

BİDGE Yayınları

Temel Tıp Bilimlerinde Güncel Yaklaşımlar

Editör:Doç.Dr. Sema MISIR

ISBN: xxxx

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

Klotho: Yaşlanma Karşıtı Protein	5
Duygu ERYAVUZ ONMAZ	5
Mustafa ONMAZ	5
COVID-19 ve Oksidatif Stres	22
Gülşah ALYAR	22
Vitamin B3 Bileşeni Olan Niasinamidin (Nikotinamid) Etki Ettiği Çok Yönlü Biyokimyasal Mekanizmalar: Dermatolojik ve Terapötik Uygulama Alanları	40
Nuray ÜREMİŞ	40
Bağırsak Bariyer Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Biyobelirteçler	73
Dilara ÜLGER ÖZBEK	73
Omentin-1: Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamasyonla ilişkili yeni bir adipokin	96
Duygu ERYAVUZ ONMAZ	96
Antioksidan Savunma Sistemleri	116
Elif DEMİR	116
Nörodejeneratif Hastalıklarda Eksozomlar	129
Esmâ ÖZMEN	129
Telomerler ve Cst Kompleksi: Genetik Stabilitiyi Koruyan Anahtar Mekanizmalar	136
Mustafa Doğan BEDİR	136
Karaciğerin depolama, metabolizma ve safra yapımı fonksiyonları	148
Mustafa KIRÇA	148

Karaciğerin detoksifikasyon, sentetik ve immün fonksiyonları...	166
Mustafa KIRÇA	166

BÖLÜM I

Klotho: Yaşlanma Karşıtı Protein

Duygu ERYAVUZ ONMAZ¹
Mustafa ONMAZ²

Giriş

Yaşlanma, vücudun hemen hemen tüm doku ve organlarındaki değişikliklerle ilişkilidir ve sonunda kardiyovasküler hastalık, kronik organ yetmezliği, nörodejenerasyon ve kanser gibi zayıflatıcı ve/veya ölümcül durumlara yol açmaktadır. Yaşlanma, farklı türlerde farklı hızlarda meydana gelmektedir ve bu da iyi tanımlanmamış bir biyolojik saate işaret etmektedir. Yaşlanmanın altında yatan moleküler mekanizmalar yoğun bir şekilde araştırılmış olsa da hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, yaşa bağlı hastalıkların patogenezi multifaktöriyeldir. İnsanlarda, sınırlı sayıda gen, progeria'da görülen hızlı yaşlanmayla veya tersine, uzun ömürle ilişkilendirilebilmiştir (Li et al., 2021).

Klotho geni ilk olarak 1997 yılında farelerde Kuro-o ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Klotho geninin delesyona uğradığı mutant farelerde gözlemlendiği gibi, yaşlanmanın çeşitli

¹ Doç. Dr, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

² Uzm. Dr, Konya Karatay 72 Numaralı Fetih Aile Sağlığı Merkezi, Konya, Türkiye

özelliklerine sahip bir sendroma yol açmaktadır. Klotho eksikliği olan farelerde sınırlı büyüme, böbrek hastalığı, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, vasküler kalsifikasyon, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon, organ fibrozu, çoklu organ atrofisi, osteopeni, akciğer hastalığı, bilişsel bozukluk ve kısa yaşam süresi görülmüştür. Genin aşırı ekspresyonunun ise tam tersi etkileri olduğu ve hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir (John, Cheng, & Kuro-o, 2011).

Klotho proteininin adı, Yunan mitolojisindeki inançlara dayanmaktadır. Mitolojiye göre, Zeus ve Themis'in üç kızı yaşam süresini kontrol eder. Bu kızlardan Klotho (Clotho), yaşam ipini dokuyarak sarar, Lachesis bu ipi ölçerek yaşam süresini belirler, Athropos ise ipi keserek yaşamı sonlandırır. Yaşam ipini eğiren tanrıça Klotho ile ilişkilendirildiği için bu proteine de aynı isim verilmiştir (Torbus-Paluszcza, Bartman, & Adamczyk-Sowa, 2018).

Klotho yetersizliğinin yaşlanmada ve özellikle yaşlanmayla ilişkili birçok hastalıkta rol oynadığı görülmektedir. Klotho ekspresyonu yaşla, böbrek yetmezliğiyle, diyabetle ve nörodejeneratif hastalıklarla birlikte azalmaktadır. Serum düzeylerindeki yaşa bağlı düşüş erkeklerde ve kadınlarda benzer görülmektedir ve referans değerleri yakın zamanda bildirilmiştir. Özellikle, Amerikalı yetişkinler üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, düşük serum Klotho düzeylerinin ölüm oranlarında artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (Kanbay et al., 2023).

Klotho geni, 13. kromozomun q kolunda yaklaşık 50 kbp genişliğinde bir alan içinde bulunur ve beş ekzon içerir. Bu gen hem hücre zarına tutunan hem de çözünür klotho proteinlerinin sentezinden sorumludur. Membrana bağlı klotho proteini, 130 kD civarında bir ağırlığa sahip olup 1012 amino asitten oluşmaktadır. Diğer klotho proteinleri ise ekstraselüler bölgeye salındığı için çözünür formda bulunur ve yaklaşık 70 kD ağırlığa sahiptir, ayrıca 549 amino asitten meydana gelir. Membrana bağlı olan klotho proteininin amino-terminal kısmında kısa bir sinyal dizisi bulunurken, karboksil-terminal bölgesinde ise transmembran bir

bölge yer alır (Xu & Sun, 2015). Bu proteinin membrana bağlı kısmının yaklaşık 980 amino asitlik bölümü hücre dışındaki kısmı oluşturur, geriye kalan kısmı ise sadece 21 amino asitten oluşan hücre içi bir bölümden oluşmaktadır. Hücre zarına bağlı klotho proteininin dış kısımları, Kl-1 ve Kl-2 olarak adlandırılan iki içsel tekrar bölgesinden oluşur. Kl-1 ve Kl-2 arasındaki alanda, Lys-Lys-Arg-Lys şeklinde dört bazik amino asitten oluşan bir proteolitik işleme hedef dizisi bulunur. Bu bölge, proteoliz sonucunda serbest bırakılan klotho proteininin şekline dönüşür. Bu dönüşüm, ADAM10 ve ADAM17 metalloproteazlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Çözünür klotho proteini ise, ekstraselüler bölgede sadece Kl-2 tekrarını taşır ve transmembran ya da hücre içi bölgeleri içermez (Cheikhi et al., 2019).

Klotho Proteininin Üretimi

Klotho esas olarak böbrekte (renal tübüller) üretilmektedir, ancak beyinde (koroid plexus, BOS ve nöronlar), pankreas β hücrelerinde, kan damarlarında ve ciltte de bulunmaktadır. Son çalışmalar ayrıca periferik kan dolaşımı hücrelerinde ekspresse edildiğini göstermektedir. Ayrıca idrarla da atılmaktadır. Böbrekleri alınmış kemirgenler ve böbrek-spesifik klotho genetik delesyonu olan fareler üzerinde yapılan çalışmalar, böbreğin dolaşımdaki klothonun ana kaynağı olduğunu ortaya koymuştur. Proksimal ve distal kıvrımlı renal tübüller tarafından özellikle distal tübüllerde üretilmektedir. İlginç bir şekilde, klothonun proksimal ve distal tübüllerde farklı işlevleri vardır. Proksimal tübülde klotho fosfatürik bir etkiyi teşvik eder ve D vitamini üretimini inhibe ederken, distal tübülde Ca^{2+} reabsorpsiyonunu artırmaktadır. Klotho proteininin iki farklı türü vardır: α -klotho ve β -klotho. β -klotho, özellikle karaciğer ve yağ dokusunda yoğun olarak sentezlenir. β -klotho'nun başlıca fonksiyonları, α -klotho'ya bağlı olmadan metabolizmanın düzenlenmesi, glikoz alımı, safra asidi üretimi ve yağ asidi metabolizması gibi süreçlere katkı sağlamaktır. Şu ana kadar, serbest şekilde salınan bir β -klotho formu keşfedilmemiştir. Kanda tespit edilememesi ve diğer faktörler nedeniyle, klotho proteini

denildiğinde genellikle α -klotho'nun akla gelmesi daha yaygındır (Razzaque, 2009).

Klotho Ekspresyonunun Regülasyonu

Klotho ekspresyonunu düzenleyen birkaç faktör tanımlanmıştır. Klotho ekspresyonunun regülasyonu çeşitli dokularda önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve yalnızca kısmen anlaşılmıştır. Üretimin ana yeri olan böbrekte dolaşım stresi, hipertansiyon, oksidatif stres ve diyabet gibi çeşitli faktörler fizyolojik ve patolojik koşullar altında klotho ifadesini değiştirebilmektedir. Klotho genellikle inflamatuvar bozukluklarda baskılanmaktadır ve potansiyel olarak yararlı bir inflamasyon biyobelirteci olabileceği düşünülmektedir (Zhou, Pu, Zhou, & Guo, 2021).

E-box, Ap-2, PAX4, Sp1 ve Oct-1 promoter bölgelerine bağlananlar da dahil olmak üzere birden fazla transkripsiyon faktörü klotho gen ifadesini düzenler. PAX4 pozitif bir modülatördür. Genin 5' yan bölgesinde transkripsiyonu artıran PPAR- γ yanıt elemanları vardır. Bilindiği üzere PAX4 ve PPAR- γ diyabet patogeneziyle ilgilidir. D vitamini, Klotho transkripsiyonunu up-regüle etmek için promoterdeki D vitamini yanıt elemanlarına bağlanır. Bunun aksine, NF- κ B klotho promotörüne bağlanır ancak inhibitördür. Bu, en azından kısmen, inflamatuvar koşullardaki klotho seviyelerinin düşmesini açıklamaktadır. Özellikle, anjiyotensin II, klotho transkripsiyonunun majör bir inhibitörüdür ve bu, pozitif düzenleyici Sp1'in baskılanmasına bağlanmıştır. HMG-CoA redüktaz da klotho ekspresyonunun inhibitörüdür ve bu, bu enzimin inhibitörleri olan statin ilaçları tarafından tersine çevrilebilmektedir. Statinler, muhtemelen RhoA'yı inaktive ederek ve/veya anjiyotensin II yanıtını azaltarak klotho mRNA'sını up-regüle etmektedir. İlginç bir şekilde, FGF23, klotho transkripsiyonunun güçlü bir negatif regülatörüdür. Sonuç olarak, FGF23 üretimini artıran olaylar, kronik böbrek hastalığı gibi klotho ekspresyonunu azaltacaktır (Fan & Sun, 2016).

Klotho Proteininin Başlıca Fonksiyonları

1. FGF23'e bağlı fosfat, kalsiyum ve D vitamini regülasyonu.
2. Antioksidan ve anti-enflamatuar aktiviteler.
3. Kronik fibrozisin önlenmesi.
4. Kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler.
5. Kanser karşıtı (tümör baskılayıcı) aktiviteler.
6. Diyabet ile ilgili metabolik düzenleyici işlevler.
7. Apoptotik ve yaşlanma karşıtı işlevler; kök hücre korunması.
8. Nörodejeneratif hastalıklara (Alzheimer ve diğerleri) karşı koruma.

Klothonun FGF23 Aracılı Etkileri

Biyokimyasal çalışmalar ve hücre biyolojisi çalışmaları klotho proteininin FGF23 için zorunlu bir yardımcı reseptör olarak işlev gördüğünü göstermiştir. FGF23 fosfatürik bir hormondur; erken evre kronik böbrek hastalığı olan hastalarda veya yaşlı bireylerde FGF23 düzeylerinin artması, kalan nefron sayısına göre fazla fosfat alımının göstergesidir. Klotho ve FGF23, fosfat homeostazını koruyan kemik-böbrek endokrin ekseninin temel bileşenleri olarak ortaya çıkmaktadır. Bu endokrin ekseninin bir diğer önemli fonksiyonu ise serum D vitamini seviyelerini düzenlemektir. D vitamini, bağırsaktan diyet fosfatının emilimini destekleyen bir aktiviteye sahiptir. D vitamininin aktif formu (1,25-dihidroksivitamin D3), böbrekte inaktif öncüsünden (25-hidroksivitamin D3) Cyp27b1 geni tarafından kodlanan 1 α -hidroksilaz ile sentezlenir ve Cyp24 geni tarafından kodlanan 24-hidroksilaz ile inaktive edilir. FGF23, Cyp27b1 gen ekspresyonunu baskılar ve Cyp24 gen ekspresyonunu artırır, bu da serum 1,25-dihidroksivitamin D3 seviyelerinin azalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, FGF23, fosfatürik bir hormon olarak işlev görmek yanı

sıra, D vitamini için negatif düzenleyici bir hormon olarak işlev görür. FGF23'ün bu iki farklı aktivitesi toplu olarak klothoya bağlı bir şekilde negatif bir fosfat dengesi oluşturur. FGF23, böbrek tübülünde Klotho/FGFR1c reseptörüne bağlanarak fosfat atılımını artırır (fosfatürik etki), D vitamini metabolizmasını düzenler ve kalsiyum geri emilimini artırır (Cheikhi et al., 2019).

D vitamini kemikteki FGF23 geninin ifadesini pozitif olarak düzenler. 1,25-dihidroksivitamin D3 enjeksiyonu kemirgenlerde serum FGF23 seviyelerini saatler içinde artırır. 1,25-dihidroksivitamin D3'ün nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması başka bir nükleer reseptör RXR ile heterodimerizasyonu başlatır. VDR-RXR heterodimeri ise FGF23 geninin promotör bölgesine bağlanır ve ifadesini transaktive eder. Osteositlerden salgılanan FGF23 böbrekteki Klotho–FGFR kompleksine ulaşır ve 1,25-dihidroksivitamin D3'ün sentezini baskılamak ve inaktivasyonunu teşvik etmek için sinyal iletir, böylece negatif bir geri bildirim döngüsünü sağlar. Bu negatif geri bildirim döngüsü D vitamini homeostazı için gereklidir ve FGF23 veya klotho delesyonlu farelerde ve insanlarda yükselmiş serum 1,25-dihidroksivitamin D3 seviyelerine (hipervitaminoz D) neden olur (Shimada et al., 2004).

Klotho TGF-β'yı İnhibe Eder

Klothonun temel koruyucu işlevlerinden biri, büyük ölçüde TGF-β'yı bloke etme yeteneğine atfedilen fibrozisin (örn. pulmoner, renal veya kardiyak fibrozis) önlenmesidir. TGF-β, hücrel senesansı, azalmasını, immünolojik bozukluğu, fibrozisi ve yaşa bağlı diğer patolojileri teşvik ederek yaşlanmayla ilişkilendirilen pleiotropik bir sitokindir. Klotho, TGF-β bağlanmasını ve reseptör sinyalizasyonunu bloke eden tip II TGF-β reseptörüne (TβRII) bağlanmaktadır. Yaşlanan farelerin böbreklerinde klotho seviyeleri düşerken, TGF-β ve sinyal molekülleri artmaktadır. Klotho proteininin uygulanması TGF-β sinyallemesini inhibe eder ve böbrek fibrozuna karşı korur. Daha spesifik bir şekilde, reseptörüne bağlanarak TGF-β'yı inhibe eden klotho türevi bir peptit (30 amino

asit) de böbrek fibrozuna karşı koruma sağlamıştır. Bu deneyler, klotho'nun in vivo TGF- β aktivitelerini baskılayabileceğine dair kanıt sağlamaktadır (Zhao et al., 2024).

Klotho NF- κ B'yı İnhibe Eder

Enflamasyonun, yaşlanmaya önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik, düşük dereceli enflamasyon kalıcı doku hasarına yol açabilmektedir. Örneğin, çeşitli tiplerdeki inflamatuvar değişiklikler ateroskleroz, kronik böbrek hastalığı, diyabetle ilişkili organ hasarı ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Klotho, FGF23'ten bağımsız görünen anti-inflamatuvar etkiler göstermektedir. Daha da önemlisi, klotho inflamatuvar NF- κ B yolunun aktivasyonunu baskılamaktadır. Bu yol, B hücreleri, T hücreleri, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PML'ler) tarafından aracılık edilen bağışıklık ve/veya inflamatuvar yanıtların başlatılmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, NF- κ B yaşlanmaya, kronik inflamatuvar durumlara ve otoimmün hastalıklara katkıda bulunan zararlı inflamasyonda rol oynamaktadır. NF- κ B, endotel hücreleri ve bazı epitel hücreleri gibi birçok bağışıklık dışı hücre tipinde aktiftir. Vasküler lezyonların (örn. ateroskleroz ve vaskülit) patogenezinde rol oynar ve daha da önemlisi kanserde negatif bir rol oynar. Bu nedenle, NF- κ B yaşa bağlı hastalıklara birçok farklı yolla katkıda bulunabilir (Buendía et al., 2015; Buendía, Ramírez, Aljama, & Carracedo, 2016).

Klotho Nrf2 Antioksidan Yolunu Aktive Eder

Nrf2, oksidatif strese ve toksinlere verilen yanıtları kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. Nrf2, oksidatif hasara karşı korur ve daha da önemlisi, inflamatuvar NF- κ B yolunu engeller. Nrf2'nin Klotho tarafından aktivasyonu, böbrek, damar ve diğer hastalıklara karşı korumada önemli bir faktör olarak görünmektedir (He, Ru, & Wen, 2020).

Hipoksiye Bağlı Faktör (HIF) Yolu

HIF, vaskülarizasyonu ve homeostazisi kontrol etmek için gerekli bir protein kompleksidir. Hipoksik bölgelerde

vaskülarizasyonu destekler ve düşük oksijen seviyelerine yanıt olarak birçok hedef gen için bir transkripsiyon faktörü görevi görür. HIF1 α proteininin transkripsiyon seviyesinin klotho tarafından negatif olarak düzenlendiği gösterilmiştir. Dahası, klothonun ekzojen takviyesi HIF seviyesini azaltabilmektedir. Klotho eksikliği, HIF aktivasyonu yoluyla eritropoietin (EPO) üretiminde artışa yol açmaktadır. Ancak, EPO üretimindeki bu artışın hematopoezde bir iyileşmeye yol açmadığı, klotho eksikliği olan farelerin kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerin azaldığı gözlemlenmiştir. Çözünebilir Klotho'nun böbrekler tarafından atılması hipoksi tarafından tetiklenmektedir, bu da doku oksijenasyonu, HIF1 α , EPO, FGF23 ve Klotho arasındaki karmaşık etkileşimin bir parçası olarak negatif bir geri bildirim döngüsünün varlığını göstermektedir (Ziello, Jovin, & Huang, 2007).

IGF-1 Yolunun İnhibisyonu

İnsülin/IGF-1 reseptör sinyal yolu uzun zamandır yaşlanmayla ilişkilendirilmiştir ve besinlere duyarlıdır. Yoğun beslenme durumunda, rapamisin'in mekanik hedefi (mTOR; bir protein kinaz) olarak adlandırılan yolak aktive olur ve yaşa bağlı çeşitli bozukluklarda rol oynar. Kalori kısıtlaması bu etkiyi hafifletebilir ve bazı türlerde yaşamı uzatabilir. Bu nedenle, klothonun IGF-1/PI3K/Akt/mTOR yolunu inhibe etmesi büyük önem taşımaktadır. Bu, klothonun yaşlanma karşıtı etkisini ve dejeneratif hastalıklara karşı korumasını uyguladığı olası mekanizmalardan biridir. Bu durumda, klotho insülin/IGF-1 reseptör aktivasyonunu bloke ederek insülin reseptör substratlarının (IRS) fosforilasyonu ve PI3K/Akt/mTOR sinyallemesi dahil olmak üzere aşağı akış sinyalizasyonunu önler. mTOR inhibitör ilacı rapamisin, farelerde vasküler kalsifikasyon gibi yaşa bağlı hastalıkları geciktirir ve ilginç bir şekilde klotho ekspresyonunu artırır. İnsülin/IGF-1 yolu ayrıca kanser ilerlemesinde rol oynar ve klotho tarafından inhibisyonu tümör baskılayıcıdır (Khan, Zugaza, & Torres Aleman, 2024).

Enzimatik Rol

Klotho proteininin hücre dışı alanının iki iç tekrarı, yani KL1 ve KL2, glikoproteinler ve glikolipidlerdeki β -glikozidik bağları hidrolize eden aile 1 glikozidaz enzimlerine yapısal ve amino asit dizisi homolojisine sahiptir. Bununla birlikte, bu tür β -glikozidik aktivite in vitro çalışmalarda tespit edilmemiştir. Öte yandan, klotho proteini in vitro modellerde β -glukuronidaz ve siyalidaz aktivitesi göstermektedir. Bu tür bir aktivite, klothonun β -glukuronidaz aktivitesi yoluyla NaPi-2a taşıyıcısının proteolitik bozunumu yoluyla böbrek proksimal tübüllerinde fosfatın transselüler taşınmasının düzenlenmesinde rol oynar ve fosfatüriye yol açar. Bununla birlikte, klotho proteininin insan fizyolojisindeki enzimatik rolünün daha iyi anlaşılması için gelecekte yapılacak çalışmalara açıkça ihtiyaç vardır (Kanbay, Copur, Ozbek, et al., 2023).

Wnt Yolunun İnhibisyonu

Klotho, Wnt1, Wnt3, Wnt4 ve Wnt5a dahil olmak üzere çeşitli Wnt ligandlarına bağlanarak Wnt aktivasyonunu engeller. Klotho eksikliği olan farelerde, aşırı Wnt aktivasyonu hücre yaşlanmasını teşvik eder ve kök hücre sağkalımı üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Böbrekte, Wnt aşırı ekspresyonu fibroz ile ilişkilidir. Bu bağlamda, Wnt ayrıca fibrozun öncüsü olan epitel-mezenkimal geçişi (EMT) indüklemek için TGF- β ile fonksiyon gösterebilmektedir. Dahası, EMT kanser kök hücresi (CSC) farklılaşmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Kök hücreler yüksek oranda tümör oluşturunucudur, metastazı teşvik eder ve kemoterapiye direnç gösterir (Muñoz-Castañeda et al., 2020).

Diyabet ve Obezite İlişkisi

Klothonun diyabetli hastaların pankreas adacıklarında tükendiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, tip 1 diyabetli ve özellikle ileri seviye tip 2 diyabetli (T2D) deneklerde dolaşımdaki klotho seviyelerinin düştüğünü bildirmiştir. Klothonun glikoz ve lipid metabolizmasında önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

Klotho eksikliği olan farelerde lanhergans adacıklarında atrofi ve azalmış insülin üretimi görülmüştür (Lin & Sun, 2015).

Bununla birlikte, paradoksal olarak, klotho eksikliği olan fareler (KL kl/kl), düşük insülin seviyelerine sahip olmalarına rağmen hipoglisemiktir. Bu durumun olasılıkla klothonun insülin duyarlılığını azaltmasından ve bu nedenle klotho delesyonu olan farelerin hücrelerinin insüline daha duyarlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum, klothonun diyabeti tedavi etmek için uygun bir ajan olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. İlginç bir şekilde, transgenik farelerde klothonun aşırı ekspresyonunun hafif insülin direnci ve uzamış yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Deneysel T1D ve T2D'de Klotho tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak, insanlara ilişkin bir veri yoktur (Kurosu et al., 2005).

Tümör Baskılayıcı Olarak Klotho

Klothonun tümör baskılayıcı bir molekül olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Bu, etkisi Wnt, IGF-1, TGF- β ve NF- κ B dahil olmak üzere kanserle bağlantılı yolları inhibe etme kapasitesiyle tutarlıdır. Klotho'nun ekspresyonu, incelenen hemen hemen tüm kanser tiplerinde baskılanır veya susturulur. Klotho-pozitif tümörler genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. Klothonun baskılanması, diğer tümör baskılayıcı genlerle aynı mekanizmayla meydana geliyor gibi görünmektedir. Örneğin, bu, promotör bölgelerinde DNA hipermetilasyonunu, histon modifikasyonlarını ve miRNA'ları içermektedir (Xie, Chen, Liu, & Zhan, 2013). Deneysel tümör modellerinde, klotho'nun *in vivo* ve/veya *in vitro* anti-tümör etkileri vardır. Bu meme kanserinde, pankreas kanserinde, kolon kanseri, mide kanseri ve hepatosellüler karsinom (HCC) dahil olmak üzere diğer kanserlerde gösterilmiştir. Örneğin, pankreas kanserinde, klotho tümörde zayıf bir şekilde ifade edilmiştir. Klothonun aşırı ekspresyonu veya çözünür klotho ile tedavi, pankreas kanseri hücrelerinin büyümesini engellemiştir. Gerçekten de çok sayıda çalışma klothonun kanser hücresi çoğalmasını, koloni oluşumunu ve

invazyonunu engellediğini ve apoptozu ve otofajiyi desteklediğini göstermiştir (Mota et al., 2023).

Klotho ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Düşük klotho düzeyleri nörodejeneratif hastalık ve bilişsel bozuklukla ve ayrıca güçsüzlükle ilişkilidir. Örneğin, huzurevi sakinlerinde düşük serum klotho, zayıf biliş, güçsüzlük, bağımlılık ve sık düşmelerle ilişkilendirilmiştir. Klothonun beyindeki rolü iyi anlaşılmamıştır, ancak nöroprotektif olduğuna dair kanıtlar vardır. Merkezi sinir sisteminde klotho, koroid pleksus tarafından üretilir ve BOS'ta bulunur. Ayrıca, ağırlıklı olarak hipokampus de dahil olmak üzere gri madde alanlarında olmak üzere beyin her yerinde yaygın olarak ifade edilir. Hem nöronlar hem de oligodendrositler tarafından üretilir. Beyindeki klotho ekspresyonunun yaşlılarda ve Alzheimer hastalığında erken dönemde azaldığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığının fare modellerinde klothonun aşırı ekspresyonun faydal olduğu gösterilmiştir (Sanz et al., 2021).

Morfolojik olarak, Alzheimer hastalığında beyin, aşırı miktarda β -amiloid (A β) plakları ve nörofibriler yumakları (NFT'ler) oluşturan Tau proteininin nöronal agregasyonu ile karakterizedir. Bu maddelerin nöronlar için toksik olduğu öne sürülmüştür. Klotho, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresine karşı nöronal direnç sağlar ve A β ve NFT'lerin toksisitesine karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (Perl, 2010).

Hastalığın olası mekanizmalarından biri, normalde proteinleri ve diğer maddeleri parçalayıp yok eden ve hücrede toksik birikimlerini önleyen bir süreç olan yetersiz otofajiyi içermektedir. Klotho otofajiyi iyileştirir ve bu, Alzheimer gibi nörodejeneratif durumlara karşı koruma sağlayabilir. Klotho ayrıca oligodendrositik miyelin üretimine ve beyaz cevher bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Hipokampus hafızada önemli bir rol oynar. Yetişkinlikte nörogenezi sürdüren beyin birkaç bölgesinden biridir ve Alzheimer hastalığında bu bölgede nöron kaybı olur. İlginç bir şekilde, son çalışmalar klothonun hipokampüste nörogenezi uyardığını göstermektedir. Nöronal kayba

uygun olarak, klotho eksikliği olan fareler ciddi bilişsel kusurlar göstermektedir. Son zamanlarda, farelerde aralıklı orucun hipokampüste klotho ifadesini ve nörojenezi artırdığı gösterilmiştir. Aralıklı oruç, kalori kısıtlamasından daha üstün olduğu kanıtlanmıştır ve uzun süreli hafızanın iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Klotho eksikliği olan fareler aralıklı oruca yanıt vermemiştir. İlaç tedavisinin benzer sonuçlar elde etmesi mümkündür. Örneğin, metabolik sendromlu bir sıçan modelinde, DPP-4 inhibitörü vildagliptin (GLP-1'i artırır) hipokampal klothoyu arttırmıştır, aynı anda o bölgedeki inflamatuvar ve apoptotik biyobelirteçleri azaltmış ve nörodejeneratif değişiklikleri önlemiştir (Guo, Liu, Cai, & Le, 2018).

Sonuç

İlk olarak 1997'de tanımlanan Klotho proteininin fizyolojik fonksiyonlarına ilişkin bilgi, özellikle CKD'li hastalarda, öncelikle D vitamini metabolizması, vasküler kalsifikasyon ve fosfat homeostazındaki rolüne odaklanan ilk çalışmalara rağmen yıllar içinde genişlemiştir. Klinik öncesi çalışmalar, serum klotho seviyeleri ile CKD ilerlemesi, kardiyovasküler fibroz, yaşlanma ve nörodejeneratif bozukluklar dahil olmak üzere birden fazla durum arasında potansiyel bağlantılar olduğunu göstermiştir. Ortaya çıkan klinik ve deneysel bulgular, klotho eksikliğinin yalnızca bir risk faktörü değil, aynı zamanda değiştirilebilir bir terapötik hedef olduğunu da öne sürmektedir. İnsanlarda klotho proteinlerini içeren klinik ve terapötik stratejiler geliştirmek için gelecekte büyük ölçekli insan çalışmalarına açıkça ihtiyaç duyulsa da bu alan umut verici görünmektedir (Liu & Chen, 2023).

Klothonun yaşlanmaya ve çeşitli hastalıklara karşı faydaları göz önüne alındığında, klinik öncesi modellerde bildirildiği gibi, insanlarda uygulama bulmak oldukça ilgi çekicidir. İnsanlarda, plazma klotho seviyelerinin yaşla ve kronik böbrek hastalıkları, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaygın hastalıklarda azaldığı iyi bilinmektedir. Dolayısıyla klotho düzeylerini artırmaya yönelik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bununla birlikte,

fareler üzerinde yapılan çalışmalara dayanarak, klothonun aşırı ekspresyonu muhtemelen yaşam süresini uzatabilir, ancak diğerk faktörler (belki insülin direnci) önemli hale gelebileceğinden bu tedavilerin güvenliğı soru işareti oluşturmaktadır. Diğerk önemli bir nokta ise, klotho tabanlı tedaviye ilişkin bilgilerin neredeyse tamamının kemirgenlerde elde edilmiş olmasıdır (Abraham & Li, 2022).

Kaynaklar

Abraham, C. R., & Li, A. (2022). Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics. *Ageing Research Reviews*, 82, 101766. doi:10.1016/j.arr.2022.101766.

Buendía, P., Carracedo, J., Soriano, S., Madueño, J. A., Ortiz, A., Martín-Malo, A., Ramírez, R. (2015). Klotho Prevents NFκB Translocation and Protects Endothelial Cell From Senescence Induced by Uremia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(10), 1198-1209. doi:10.1093/gerona/glu170.

Buendía, P., Ramírez, R., Aljama, P., & Carracedo, J. (2016). Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitam Horm*, 101, 119-150. doi:10.1016/bs.vh.2016.02.005.

Cheikhi, A., Barchowsky, A., Sahu, A., Shinde, S. N., Pius, A., Clemens, Z. J., Ambrosio, F. (2019). Klotho: An Elephant in Aging Research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 74(7), 1031-1042. doi:10.1093/gerona/glz061.

Fan, J., & Sun, Z. (2016). The Antiaging Gene Klotho Regulates Proliferation and Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Stem Cells*, 34(6), 1615-1625. doi:10.1002/stem.2305.

Guo, F., Liu, X., Cai, H., & Le, W. (2018). Autophagy in neurodegenerative diseases: pathogenesis and therapy. *Brain Pathol*, 28(1), 3-13. doi:10.1111/bpa.12545.

He, F., Ru, X., & Wen, T. (2020). NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci*, 21(13). doi:10.3390/ijms21134777.

John, G. B., Cheng, C. Y., & Kuro-o, M. (2011). Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis*, 58(1), 127-134. doi:10.1053/j.ajkd.2010.12.027.

Kanbay, M., Copur, S., Ozbek, L., Mutlu, A., Cejka, D., Ciceri, P., Haarhaus, M. L. (2023). Klotho: a potential therapeutic target in aging and neurodegeneration beyond chronic kidney disease—a comprehensive review from the ERA CKD-MBD

working group. *Clinical Kidney Journal*, 17(1). doi:10.1093/ckj/sfad276.

Kanbay, M., Copur, S., Özbek, L., Mutlu, A., Cejka, D., Ciceri, P., Haarhaus, M. (2023). Klotho: A Potential Therapeutic Target in Aging and Neurodegeneration Beyond Chronic Kidney Disease. *Clinical Kidney Journal*, 17. doi:10.1093/ckj/sfad276.

Khan, M. Z., Zugaza, J. L., & Torres Aleman, I. (2024). The signaling landscape of insulin-like growth factor 1. *J Biol Chem*, 108047. doi:10.1016/j.jbc.2024.108047.

Kurosu, H., Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Nandi, A., Gurnani, P., Kuro-o, M. (2005). Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*, 309(5742), 1829-1833. doi:10.1126/science.1112766.

Li, Z., Zhang, Z., Ren, Y., Wang, Y., Fang, J., Yue, H., Guan, F. (2021). Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*, 22(2), 165-187. doi:10.1007/s10522-021-09910-5.

Lin, Y., & Sun, Z. (2015). In vivo pancreatic β -cell-specific expression of antiaging gene Klotho: a novel approach for preserving β -cells in type 2 diabetes. *Diabetes*, 64(4), 1444-1458. doi:10.2337/db14-0632.

Liu, Y., & Chen, M. (2023). Emerging role of α -Klotho in energy metabolism and cardiometabolic diseases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 17(10), 102854. doi:10.1016/j.dsx.2023.102854.

Mota, J., Lima, A. M., Gomes, J. I. S., Souza de Andrade, M., Brito, H. O., Silva, M. M. A. L., Gil da Costa, R. M. (2023). Klotho in Cancer: Potential Diagnostic and Prognostic Applications. *Diagnostics*, 13(21). doi:10.3390/diagnostics13213357.

Muñoz-Castañeda, J. R., Rodelo-Haad, C., Pendon-Ruiz de Mier, M. V., Martin-Malo, A., Santamaria, R., & Rodriguez, M. (2020). Klotho/FGF23 and Wnt Signaling as Important Players in

the Comorbidities Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins* (Basel), 12(3). doi:10.3390/toxins12030185.

Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*, 77(1), 32-42. doi:10.1002/msj.20157.

Razzaque, M. S. (2009). FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol*, 296(3), F470-476. doi:10.1152/ajprenal.90538.2008.

Sanz, B., Arrieta, H., Rezola-Pardo, C., Fernández-Atutxa, A., Garin-Balerdi, J., Arizaga, N., Irazusta, J. (2021). Low serum klotho concentration is associated with worse cognition, psychological components of frailty, dependence, and falls in nursing home residents. *Scientific Reports*, 11(1), 9098. doi:10.1038/s41598-021-88455-6.

Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Yamashita, T. (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*, 19(3), 429-435. doi:10.1359/jbmr.0301264.

Torbus-Paluszczak, M., Bartman, W., & Adamczyk-Sowa, M. (2018). Klotho protein in neurodegenerative disorders. *Neurol Sci*, 39(10), 1677-1682. doi:10.1007/s10072-018-3496-x.

Xie, B., Chen, J., Liu, B., & Zhan, J. (2013). Klotho acts as a tumor suppressor in cancers. *Pathol Oncol Res*, 19(4), 611-617. doi:10.1007/s12253-013-9663-8.

Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular Basis of Klotho: From Gene to Function in Aging. *Endocrine reviews*, 36, er20131079. doi:10.1210/er.2013-1079.

Zhao, X., Han, D., Zhao, C., Yang, F., Wang, Z., Gao, Y., Tao, R. (2024). New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: molecular and cellular mechanisms. *Front Immunol*, 15, 1454142. doi:10.3389/fimmu.2024.1454142.

Zhou, H., Pu, S., Zhou, H., & Guo, Y. (2021). Klotho as Potential Autophagy Regulator and Therapeutic Target. *Front Pharmacol*, 12, 755366. doi:10.3389/fphar.2021.755366.

Ziello, J. E., Jovin, I. S., & Huang, Y. (2007). Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*, 80(2), 51-60.

BÖLÜM II

COVID-19 ve Oksidatif Stres

Gülşah ALYAR¹

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) son yüzyılda ortaya çıkan insanlığın yüzleşmek zorunda kaldığı bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalık özellikle sağlık açısından dezavantajlı kişileri güçlü bir şekilde etkilemiş küresel olarak sağlık sistemleri ve toplumlar üzerinde ağır bir yük oluşturmuştur. COVID-19'un etkeni coronavirus ailesi nin yeni suşu olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2' dir (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 virüs ile enfekte olan bireylerde ateş, öksürük ve eklem ağrısı gibi hafif semptomlar görülebileceği gibi dispne, hipoksi ve çoklu organ disfonksiyonu gibi ciddi sağlık sorunları da meydana gelebilmektedir. Bulaşmayla birlikte uyarılan inflamatuvar yanıt tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlekinler (IL-4, IL-9, IL-22) gibi birçok proinflamatuvar sitokin salınımının uyarır. Proinflamatuvar sitokinler kronik inflamasyon ve aşırı ROS üretim ile dengesiz bir oksidatif stres tepkisi oluşturur. Artan ROS seviyelerine karşın

¹ Öğr. Gör. Dr. Gülşah ALYAR, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri

antioksidan sistemlerin aktivitesinin azalması oksidatif stres olarak tanımlanır.

ROS'lar hücrelerin DNA, protein ve lipit gibi temel bileşenlerine zarar vererek hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve hatta hücre ölümüne neden olan oldukça reaktif bileşiklerdir. Hiperinflamasyon ve oksidatif stres birbirini karşılıklı olarak güçlendirerek enfeksiyonun seyrini değiştirmekle kalmayıp şiddetini de artırır. Aynı zamanda oksidatif stres, özellikle T hücreleri ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinin işleyişini bozarak vücudu savunmasız bırakır. Ayrıca oksidatif stres viral replikasyon sırasında yapısal ve yapısal olmayan bileşenleri modifiye ederek mutantların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Varyantlar konağın antikör bazlı bağışıklık tepkisinden kaçarak tedaviyi zorlaştırır. Ayrıca vartanlarla ilişkili olarak artan viral yük çok sayıda kişinin enfekte olmasına ve varyantlara karşı bağışıklığı olmayan popülasyonda zamanla mevcut aşının etkinliğin azalmasına neden olur. Ek olarak COVID-19 hastalığı yalnızca enfeksiyon sırasında insanların sağlığını etkilemekle kalmayıp enfeksiyon sonrasında da bazı sağlık sorunlarının sürmesine sebep olur. Uzun COVID-19 olarak adlandırılan bu durum enfeksiyon geçtikten haftalar, aylar hatta yıllar boyunca devam eden veya yeni ortaya çıkan semptomlarla karakteriz edilir. Uzun COVID-19 enfeksiyonunu hem hafif hem de ağır geçiren kişilerde ortaya çıkabilir ve bu belirtiler, kişinin günlük yaşamını önemli ölçüde etkileyebilir.

Koronavirüsler

SARS-CoV-2 pozitif yönlü, tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) genomu bulunan zarflı virüslerdir. Bu virüsler ortalama 60-140 nm çapında olup, diğer birçok virüsten biraz daha büyüktür. (Vabret & ark., 2022). Koronavirüsler yüzeyinde bulunan sivri glikoproteinlerin (S proteini) taç görünümü sebebiyle bu şekilde isimlendirilir. Genellikle virüsler insanlara şempanze, deve ve yarasa gibi hayvanlardan bulaşmaktadır. İnsandan insana bulaşma ise yaygın olarak aerosol damlacıkları, yakın temas veya fomitler aracılığı ile olmakta ve öncelikli olarak solunum sistemi

etkilenmektedir (Ou, 2020). Koronavirüslerinin bilinen endemik türlerinin ortaya çıkış sırası SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 dir. Virüs grubunun toplum tarafından ilgi odağı haline gelmesi 2002 yılında Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS) salgını ile Çin’de başlamış ve tüm dünyayı etkilemiştir (Drosten & ark., 2003). SARS yüksek ateş, öksürük gibi akut solunum yolu hastalığından nefes darlığı ve zatürre gibi ölümcül sağlık sorunları neden olmuştur (Darnell & ark., 2004). Yaklaşık on yıl sonra Ortadoğu’da ortaya çıkan MERS-CoV kaynaklı Orta Doğu solunum yolu sendromu (MERS) özellikle yaşlı ve sekonder hastalığı olanlarda ciddi sağlık sorunlarına sebep olmuştur (Zaki & ark., 2012). Üçüncü salgını temsil eden yeni coronavirus suşu SARS-CoV-2 2019 yılının son ayında yayılmaya başlamıştır (Merad & ark., 2022). Hastalık ilk kez Çin’in Wuhan şehrinde ortaya çıkmış, artan hasta sayısı ve tüm dünyaya yayıldığına dair kayıtlar sebebiyle birkaç ay sonra pandemi olarak duyurulmuştur. Hastalık şu ana kadar dünya çapında 200 milyondan fazla insanın enfekte olmasına ve 4.9 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmuştur. (WHO, 2024)

COVID-19’un etkeni olan SARS-CoV-2’nin bulaşma hızı diğer koronavirüslere kıyasla oldukça yüksek iken hastalığın klinik seyri daha hafiftir (Zhang & ark., 2023). Virüsün spike glikoproteininin S1 alt birimindeki Reseptör Bağlayıcı Alan (RBD) konakçı reseptörü Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2’ye (ACE 2) bağlanarak hücreye nüfuz eder (V’kovski & ark., 2021). ACE-2 reseptörü çoğunlukla alveollerin epitel hücrelerinde, enterositlerde, arter ve ven endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir (Li & ark., 2003). Hastalık asemptomatik enfeksiyon (COVID-19 ile ilişkili herhangi bir belirtisi olmayan), hafif enfeksiyon (üst solunum yolları etkilenmesiyle ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve nefes darlığı), orta şiddetli enfeksiyon ($SpO_2 \geq \%94$ olmakla birlikte alt solunum yolları da etkilenir) ve şiddetli enfeksiyon ($SpO_2 < \%94$ solunum sayısı > 30 nefes/dakika) olarak sınıflandırılır (Fung & Liu, 2019; Dan & ark., 2021).

COVID-19 enfeksiyonun klinik seyri ve şiddeti vücutta gelişen sitokin fırtınası ve ardından hiperinflamasyon durumu ile değişmektedir. Sitokinler bağışıklık, inflamasyon, doku onarımı ve pıhtılaşma gibi birçok yaşamsal sürece aracılık eden polipeptitlerdir (Lamers & Haagmans, 2021). Fakat kontrolsüz sitokin salınımı sonucunda gelişen sitokin fırtınası düzensiz bağışıklık tepkileri ile sağlam hücrelere de zarar vererek doku hasarına neden olur. Ayrıca sitokin fırtınası ile indüklenen tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler (IL-4, IL-9, IL-22) gibi birçok proinflamatuvar sitokinler Fenton reaksiyonu ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^- + \text{HO}^-$) ile ROS salınımını hızlandırır (Zanza & ark., 2022). ROS'lar lipid peroksidasyonu, proteinlerin oksidasyonu ve denatürasyonu, inflamatuvar bağışıklık tepkilerini, mutasyonları ve apoptozu tetikleyerek hücrelerin yapısal bileşenlerine zarar verir. Serbest radikallerin neden olduğu hasar hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve hatta hücre ölümüne yol açar (Laforge & ark., 2020). Bu süreç COVID-19 patogenezi derinden etkileyerek Kovid'li bireylerin yaygın ölüm nedeni olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesine neden olur (Chernyak & ark., 2020). Birçok çalışma sitokin fırtınasının hastalığın şiddetlenmesi için önemli bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Bu tabloda temel enflamatuvar faktörlerin nötralize edilmesi, tedavi seyrinin bozulmasını önleme ve mortalite oranlarını azaltmada önemli bir alternatif olarak görülmektedir.

Oksidatif Stress

Vücutta endojen mekanizmalar ve ekzojen kaynaklı üretilen reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileri antioksidan sistemler tarafından nötralize edilir. Oksidatif stres reaktif oksijen üretimi ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin, reaktif oksijen türleri lehine bozulmasıdır (Vollbracht & ark., 2022). Bu durum hücresel ve moleküler düzeyde hasara neden olmakta yaşlılık ve çeşitli komorbiditenin patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir (Coronel & ark., 2023). Genel olarak, COVID-19 dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyon serbest radikallerin üretiminde artış ve antioksidanların tükenmesi ile oksidatif stresi tetikler. Biriken kanıtlar COVID-19

enflamasyonunun yaşıllar veya eş zamanlı hastalıkları olanlarda (diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, immünsüpresyon vb.) ciddi sağık sorunlarına yol açtığı hatta ölüme sebep olduğunu göstermektedir (Chen & ark., 2020; Zhou & ark., 2020). Bu popölasyonun mevcut oksidatif stres durumuna viral enfeksiyonunda eklenmesi ile artan oksidatif stres hastalığın seyrini ve şiddetini değıştirir (Harrison & ark., 2020). Ayrıca COVID-19'un güçlü antioksidan kapasite ile dengeli bir redoks durumuna sahip çocuklarda hafif semptomlarla atlatılırken yaşıllar ve sekonder hastalıklarda ölümcül olması oksidatif stresin hastalık üzerindeki olası etkilerini bir kez daha vurgulamaktadır (Gain & ark., 2023).

Çoğı durumda, asemptomatik bir seyir izleyen hastalığın klinik spektrumu değışkenlik göstermektedir. İnflamasyonun başlangıcında ateş, boğaz ağrısı, öksürük gibi hafif bulgular görülürken, bazı vakalar ilerleyen zamanlarda veya iyileşme sürecinde aniden kotuleyerek, ARDS ve multi organ yetmezliğine bağılı ölümler meydana gelmektedir (Liu & ark., 2020). Kritik vakalarda virüsün sitolitik etkilerinin yanı sıra immün yanıtın bozulması proinflatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu durum sitokin fırtınası olarak tanımlanır ve aktive olmuş fagositlerden kaynaklanan endojen oksidatif stresin bir başka önemli kaynağıdır (Gain & ark., 2023). Proinflatuar sitokinler kronik inflamasyona ve ROS oluşumuna neden olarak dengesiz bir oksidatif stres tepkisi üretir. Dahası bu durum endojen moleküllerin (nükleik asitler, lipitler, proteinler) hasar görmesine neden olur (Alam & ark., 2023). Konu ile ilgili yapılan araştırmalar kritik COVID-19 vakaların inflamatuar mediatörleri oksidatif stres biyobelirteçleri ile pozitif korelasyon tespit etmiştir. Aynı çalışmada en güçlü korelasyon oksidatif stres indeksi ile IL-6 arasında gözlenmiştir (Petrushevska & ark., 2021). Fizyolojik şartlarda proinflatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasında bir denge vardır. Fakat mikroorganizmalar veya aşı ile vücuda giren virüsün proinflatuar sitokinlerin üretimini indüklemesi immünopatoloji üzerinde çift yönlü etki oluşturur (Hade & ark., 2023).

Aşırı proinflatuar sitokin üretiminin bir diğer etkisi de akciğer epitel ve endotel hücrelerin apoptozunu tetiklemisidir. Bu tablo alveoler epitel hücre bariyerine ve pulmoner mikrovaskülerde hasara yol açarak ARDS gelişimine zemin hazırlar (Fung ve Liu, 2019). Birçok güncel ve klinik veri COVID-19 durumunda oksidatif stresin sadece pnömoniye neden olmadığı nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NET'ler) oluşumu ile immün tromboza yol açtığını göstermiştir (Costela-Ruiz & ark., 2020). İnflamasyon ve trombozun eş zamanlı ROS oluşturmaları tabloyu kısır döngüye sokar. Bu durum hem hastalığın klinik seyrinin değiştirir hem de şiddetlenmesine neden olur. Viral enfeksiyon sırasında sitokin üretimi ile indüklenen ROS viral enfeksiyonların patofizyolojisinde hem neden hem de sonuçtur (Schönrich & ark., 2020). Bir yandan ROS salınımı enfeksiyonu yok etmeyi hedefleyen güçlü bir mekanizma olmasına karşın diğer yandan aşırı ROS üretimi dokuya zarar vererek inflamasyonun artmasına neden olur (Georgieva & ark., 2023). Viral enfeksiyon esnasında artan oksidatif stres özellikle CD8 + sitotoksik T hücrelerinin ve CD4 + yardımcı T hücrelerinin yapısını ve işlevini değiştirerek adaptif bağışıklık sistemini baskılar (Moss, 2022). Ayrıca hücre içi oksidatif stres lipid peroksidasyonu aracılığıyla plazma zarlarının zayıflamasına ve lenfositlerin reaktivite ve canlılık kaybına neden olur. Tüm bu süreçler bağışıklık sisteminin işleyişini bozarak immünopatolojik sonuçlara neden olur (Cevik & ark., 2020).

ROS organizmada hücre metabolizması sırasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı faktörlerle (stres, radyasyon, ksenobiyotikler vs.) de oluşabilir. COVID-19 ile ilişkili bazı lokal ve sistemik semptomlar bireylerde stres, kaygı, anksiyeteye yol açmaktadır. Psikolojik faktörlerde zorluklara karşı korunmuş transkripsiyonel yanıt (CTRA) aktivasyonu proinflatuar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu durum antikor ve interferon üretiminde yer alan genlerin baskılanması ile viral enfeksiyonlara karşı savunmasızlığa yol açar (Bakadia & ark., 2021). Ayrıca pandemiye dönüşen COVID-19 hastalığına özgü aşı ve tedavi yaklaşımlarının olmayışı ve bulaşmayı

önleme amaçlı karantina önlemleri bireylerin stres, depresyon ve anksiyetenin artması oksidatif stresi uyarmıştır. Bu durum toplumun ve hastaların bağışıklık sistemlerini değiştirip daha savunmasız hale getirdiği tespit edilmiştir.

Oksidatif stres ve viral mutasyon

Virüsün genetik materyalinde meydana gelen mutasyonlar nükleotid değişiklikleri gibi küçük değişiklikler olabileceği gibi daha büyük yapısal değişiklikler (insersiyonlar, silinmeler) şeklinde de olabilir. Mutasyonlar, virüslerin yeni koşullara veya konakçı savunma sistemlerine uyum sağlaması ve mevcut tedavi ve aşılarla karşı direnç geliştirme gibi evrimsel süreçlerde önemlidir (Fan & ark., 2022). SARS-CoV-2 dahil insan korona virüslerinin küresel olarak yayılarak yeni varyantların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Günümüzde orijinal virüsten evrimleşen yüzlerce varyanttan Delta varyantı baskın olarak bulunmakta ve dünya çapındaki vakaların çoğundan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) viral varyantları daha iyi izlemek ve bilgilendirmek için, küresel halk sağlığına yönelik riske dayanarak birkaç varyantı "Endişe Veren Varyantlar (VOC'ler)" ve "İlgi Çeken Varyantlar (VOI'ler)" olarak nitelendirmiştir (OGLAKÇI & ark., 2021).

Bununla birlikte virüs tarafından enfekte olan konakçıda immün yanıtın uyarılması sonucunda artan ROS'lar hücrel bileşenlere zarar vererek hem konakçı hücrenin hem de virüsün genetik materyalini etkiler. Viral replikasyon sırasında, ROS'lar tarafından bozulan genom ekspresyon mekanizmaları, haberci RNA'ların translasyon kaynaklı proteinler üzerine etki ederek virüsün yapısını tamamen değiştirebilir (Beeraka & ark., 2022). Ayrıca bazı virüsler konakçı hücrenin savunma mekanizmalarını zayıflatıp veya hücrelerin antioksidan savunmalarını hedef alarak oksidatif stresi artırır. Oksidatif stres hem virüsün hem de konakçı hücrenin nükleik asit hasarına neden olarak viral varyantların ortaya çıkmasını hızlandırır. SARS-CoV-2'nin yapısal S proteinindeki bir mutasyon, daha yüksek viral yük ile ilişkili olarak

bulaşma oranını artırır. Ayrıca virüs varyantları konağın antikor bazlı bağışıklık tepkisinden kaçarak mevcut tedavi ve aşı yaklaşımlarını etkisini tehlikeye atabilir (Kim & ark., 2022). Tüm bu sonuçlar varyantlara karşı bağışıklığı olmayan popülasyonda zamanla var olan sr bağışıklığını riske atabilir. Bu bilgiler ışığında oksidatif stres durumunda antioksidanlara dayalı COVID-19 tedavisinin kullanılması, potansiyel olarak SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkmasını önleyebilir.

Oksidatif stres ve Uzun COVID-19

COVID-19 hastalığı yalnızca enfeksiyon sırasında insanların sağlığını etkilemekle kalmayıp enfeksiyon sonrasında da bazı sağlık sorunlarının sürdürmesine neden olur. Uzun COVID-19 (Long COVID) veya "post-COVID sendromu," olarak adlandırılan bu durum enfeksiyon geçtikten haftalar, aylar hatta yıllar boyunca devam eden veya yeni ortaya çıkan semptomlarla karakteriz edilir. Uzun COVID-19 enfeksiyonunu hem hafif hem de ağır geçiren kişilerde ortaya çıkabilir ve bu belirtiler, kişinin günlük yaşamını önemli ölçüde etkileyebilir (Vollbracht & ark., 2022). COVID-19 enfeksiyonu sırasında virüsün sitolitik etkilerinin yanı sıra immun sistemin uyarılması iltihaplanma ve oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu süreç, akut enfeksiyon döneminde yüksek düzeyde serbest radikal üretimiyle sonuçlanır. Artan oksidatif stres uzun COVID-19 belirtilerinin devam etmesine katkıda bulunabilir (Cevik & ark., 2020). Oksidatif stres, hücrelerin enerji santralleri olan mitokondri de işlev bozukluğu oluşturabilir. Mitokondriyal disfonksiyon, hücresel enerji üretimini azaltarak kronik yorgunluk ve kas gszlğu gibi COVID-19 semptomlarının uzun süre devam etmesine yol açar (Gain & ark., 2023). Ayrıca oksidatif stresin yol açtığı endotel hücre hasarı kan damarlarının işlevini bozarak dolaşımı ve doku oksijenlenmesini olumsuz etkiler. Bu durum yorgunluk, kas ağrıları ve nefes darlığı gibi COVID semptomlarını sürdürür (Georgieva & ark., 2023). Ek olarak COVID-19 enflamasyonu sırasında yeterince oksijen ve enerji alamama sinir hücrelerinde hasar oluşturarak beyin sisi, hafıza sorunları gibi nörolojik belirtiler ile bilişsel fonksiyonları etkiler. İltihaplanma ve

oksidatif stres uyku ve bilişsel fonksiyonlarda etkili serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin metabolizmasını değiştirerek başta yorgunluk olmak üzere bilişsel ve uyku bozukluklarını tetikler. COVID-19'un uzun vadeli semptomlarını tanımlamak için yakın tarihte yapılan bir meta-analiz sonucunda çoğu vakada hastalığın akuz fazında yaygın görülen beş semptom yorgunluk (%58), baş ağrısı (%44), dikkat eksikliği bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve dispne (%24) belirlenmiştir. Çalışmaların bulguları heterojen olsa da uyku düzensizliği ve bilişsel bozukluğa eşlik ettiği viral yorgunluk, uzun süreli COVID'in en yaygın semptomu olarak tespit edilmiştir (Vollbracht & ark., 2022).

Yapılan klinik çalışmalar uzun COVID'de yorgunlukla birlikte eşlik eden diğer semptomların hafifletilmesinde ekzojen C vitamini uygulamasının olumlu etkiler kaydetmiştir (Calder & ark., 2020). Sonuç olarak oksidatif stres uzun COVID-19'un patofizyolojisinde etkili olarak semptomların sürmesinde önemli bir etkidir. Bu ilişki uzun COVID-19 tedavisi ve yönetimi için yeni yaklaşımlar geliştirilmesine de ışık tutabilir. Antioksidanlar ve oksidatif stresin azaltılmasına yönelik tedaviler bu durumun etkilerini hafifletmek için faydalı olabilir (Khayyat-zadeh & ark., 2020).

Oksidatif stres ve Antioksidanlar

Genel olarak viral enfeksiyonlar ROS'ların salınımını artırırken antioksidan sistemleri inhibe eder. Antioksidanlar, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini yok eden moleküllerdir. Bu moleküller, oksidatif hasarı engelleyerek hücresel bileşenlerin korunmasına yardımcı olur (Ntyonga-Pono, 2020). Oksidatif stres durumunda hücreler enzimatik ve nonenzimatik sistemlerde gruplandırılmış birçok antioksidan molekül kullanır. Vücutta bu radikalleri yok eden üç ana antioksidan enzim süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalazdır. SOD, orantısızlaştırma yoluyla süperoksit radikalini daha az zararlı olan hidrojen perokside dönüştürür. GSH, endojen nonenzimatik sistemlerin en önemlisidir. GSH'nin tiyol fonksiyonu, ona belirli

ROS'lara karşı indirgeyici ajan rolü verir (Gain & ark., 2023). Non-enzimatik antioksidanlar serbest radikalleri nötralize eden ve hücreleri koruyan küçük moleküllerdir. Glutasyon hücrelerde yüksek konsantrasyona sahip olan bu tripeptid, güçlü bir antioksidandır ve birçok oksidatif stres yanıtında rol oynar. Vitaminlerde bu konuda önemli rol oynar. Vücudun en güçlü antioksidanlarından biri olan Vitamin C (Askorbik Asit) suda çözünerek serbest radikalleri doğrudan nötralize eder. Yapılan çalışmalar Vitamin C nin COVID-19 sonuçları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini, özellikle CRP ve D-dimer seviyelerinde önemli bir azalma ve oksijen saturasyonunda önemli bir artış olabileceğini ve bunun da mortaliteyi azalttığını öne sürmektedir (Mokhtari & ark., 2023).

Ayrıca antioksidan grupta yer alan vitamin E'nin yeniden aktif hale gelmesine yardımcı olur. C vitamini en etkili fizyolojik antioksidanlardan biridir ve özellikle farmakolojik dozlarda intravenöz olarak uygulandığında anti-inflamatuvar etkiler gösterir. Endotel fonksiyonunu geri kazandırır ve çeşitli nörotransmitterlerin sentezine enzimatik olarak yardımcı olur (Vollbracht & ark., 2022). Vitamin E (Tokoferol) yağda çözünür ve hücre zarlarını serbest radikallere karşı korur. Ayrıca lipid peroksidasyonunu önler. Antioksidan grupta yer alan koenzim Q10 (Ubikinon) hücrelerin enerji üretiminde rol oynayan bir moleküldür. Sebzelerde ve meyvelerde bulunan karotenoidler özellikle beta-karoten, lutein ve likopen gibi bileşenler, serbest radikalleri nötralize eder ve hücreleri korur. Vitaminler (E, A ve C), flavonoidler, karotenoidler, gibi gıda kaynaklı nonenzimatik antioksidanlar önemli koruyucu etkiler gösterir (Özdemir & ark., 2024). Biriken kanıtlar SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastalarda bağışıklık fonksiyonlarını değiştiren hücre içi ve plazma anti-radikal koruyucu sistemler ile SOD ve CAT'ta yetersiz olduğunu göstermektedir. Ayrıca vitamin C, E ve çinko, selenyum gibi mineral eksiklikleri yetersiz bağışıklık yanıtı ile enfeksiyon riskinde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (Keles., 2020). Bununla birlikte güçlü bir antioksidan olan C vitamininin intravenöz uygulaması akciğerlerdeki inflamasyonu hafifleterek akciğer hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Oksidatif Stres ve COVID-19 Aşısı

Aşılama bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önleme ve kontrol altına alma da birincil öneme sahip uygulamadır. Aşılar salgın ile mücadelede bağışıklığı güçlendirerek sağlığı korumanın yanı sıra sağkalım oranını artıran önemli araçlardır (Polack & ark., 2020). Aşılama sonrası birkaç gün içerisinde oluşan inflamatuvar yanıt immun sistem aracılığıyla enfeksiyona karşı bağışıklık sağlamaktadır (Ebinger & ark., 2021, Manisty & ark.,2021). Bununla birlikte aşılama sonrasında immun yanıtın aktivasyonu aracılığıyla birçok proinflamatuvar sitokin tipi indüklenerek ROS salınımı hızlanmaktadır. Ek olarak aşılarda aktif maddesi olan antijenler koruyucu bağışıklık tepkilerini uyarmakta ve aktive olan inflamatuvar hücreler ROS üretimini tetiklemektedir (Meo & ark., 2021). Bu durum sonucunda yükselen oksidatif stres seviyeleri ile immün hücrelerin antikor üretimini bozarak aşının bağışıklık oluşturma yeteneğini azaltabilir (Hade & ark., 2023). Bununla beraber oksidatif stresin etkisiyle aşıya karşı aşırı immun yanıt oluşabilir veya yan etkiler (örneğin, ağrı, kızarıklık) ortaya çıkma sıklığını artırabilir. Biriken kanıtlar aşılamayı takiben lokal ve sistemik yan etkilerin olduğu özellikle hafif şiddette ve normal kabul edebilecek düzeyde alerjik reaksiyonlar geliştiğini yönündedir (Banerji & ark., 2021). Organizma alerjenlere yanıt olarak büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin salınımını uyarak oksidan moleküllerin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Özellikle yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireylerde yüksek olan oksidatif stres düzeyleri ile ilişkili olarak aşı sonrası bağışıklık yanıtlarını değerlendirmek önemlidir (Özdemir & ark., 2024). Ancak, antioksidanların destekleyici rolü ve sağlıklı yaşam tarzı, vücudun oksidatif stresle başa çıkma kapasitesini artırabilir ve dolayısıyla aşılarda etkinliğini artırabilir. C vitamini en önemli endojen antioksidanlardan biridir aynı zamanda bağışıklık ve sinir sistemini, kan dolaşımını ve enerji metabolizmasını etkileyen birçok enzimatik sürecin yardımcı faktörüdür (Keles., 2020). Yapılan araştırmalar bazı antioksidanların (vitamin C ve E) oksidatif stres etkilerini azaltarak bağışıklık sistemini desteklediği ve aşılarda koruyuculuk

düzeylerini artırdığı gözlenmiştir (Khayyatzadeh ve Benajiba 2020). Bu doğrultuda aşının etkinliğini artırmak veya bağışıklık yanıtını güçlendirmek için antioksidan destekli aşılar veya aşı kombinasyonları gibi yeni stratejiler geliştirilebilir.

Sonuç

COVID-19 inflamasyon, sitokin fırtınası ve oksidatif stresin sorumlu olduğu organ ve damar disfonksiyonları ile karakterize bir multisistem hastalığıdır. Viral inflamasyon ve oksidatif stres birbirini karşılıklı olarak güçlendirerek hastalığın seyrini ve şiddetini değiştirir. Bu durum ayrıca mutantların ortaya çıkmasını kolaylaştırarak varyantlara karşı bağışıklığı olmayan popülasyonda bulaşı artırır. Ek olarak oksidatif stres COVID-19 semptomlarının uzun sürmesine veya enfeksiyon geçtikten sonra bu semptomların sürmesine neden olabilir. Bu bilgiler ışığında COVID-19'un patogenezinin tedavisi sürecine kadar tüm süreçlerinde etkili olan oksidatif stresin önemi bir kez daha vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

Alam, M. S., Hasan, M. N., Maowa, Z., Khatun, F., Nazir, K. N. H., & Alam, M. Z. (2023). N-acetylcysteine reduces severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced veterinary and animal research*, 10(2), 157.

Bakadia, B. M., Boni, B. O. O., Ahmed, A. A. Q., & Yang, G. (2021). The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life sciences*, 264, 118653.

Banerji, A., Wickner, P. G., Saff, R., Stone Jr, C. A., Robinson, L. B., Long, A. A., ... & Blumenthal, K. G. (2021). mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(4), 1423-1437.

Beeraka, N. M., Sukocheva, O. A., Lukina, E., Liu, J., & Fan, R. (2022). Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: impediment for COVID-19 vaccines. *Reviews in Medical Virology*, 32(5), e2346.

Calder C. P., Carr, C. A., Gombart, F. A., Eggersdorfer, M. (2020, May). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 12(4),1-10

Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj*, 371.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.

Chernyak, B. V., Popova, E. N., Prikhodko, A. S., Grebenchikov, O. A., Zinovkina, L. A., & Zinovkin, R. A. (2020).

COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*, 85, 1543-1553.

Coronel, P. M. V., Pereira, I. C., Basilio, D. C. L. S., Espinoca, I. T., de Souza, K. F. S., Ota, R. S. N., ... & Parisotto, E. B. (2023). Biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with COVID-19: Characterization and prognosis of the disease. *Microbial Pathogenesis*, 184, 106339.

Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54:62–75.

Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., ... & Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529), eabf4063.

Darnell, M. E., Subbarao, K., Feinstone, S. M., and Taylor, DR. (2004) Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV, *J Virol Methods* 121, 85-91.

Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., ... & Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*, 348(20), 1967-1976.

Ebinger, J. E., Fert-Bober, J., Printsev, I., Wu, M., Sun, N., Probstko, J. C., ... & Sobhani, K. (2021). Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS CoV-2. *Nature Medicine*, 1-4

Fan, Y., Li, X., Zhang, L., Wan, S., Zhang, L., & Zhou, F. (2022). SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 1-11.

Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annual review of microbiology*, 73(1), 529-557.

Gain, C., Song, S., Angtuaco, T., Satta, S., & Kelesidis, T. (2023). The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. *Frontiers in microbiology*, 13, 1111930.

Georgieva, E., Ananiev, J., Yovchev, Y., Arabadzhiev, G., Abrashev, H., Abrasheva, D., ... & Nikolova, G. (2023). COVID-19 complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14876.

Hade, B. R., Al-Mammori, R., & Khalil, T. T. (2023). Estimation Of Oxidative Stress And Antioxidant Capacity In Covid-19 Patients, Cured Patients And Persons Taking Vaccine. *Military Medical Science Letters/Vojenské Zdravotnické Listy*, 92(2).

Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100-1115.

Keles, E. S. (2020). Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes and New Infections*, 36, 100723.

Khayyatadeh, S. S., Benajiba, N. (2020, Mar). Nutrition and Infection with COVID-19. *Journal of Nutrition and Food Security*, 5(2), 93-96.

Kim, Y. R., Choi, Y. J., & Min, Y. (2022). A model of COVID-19 pandemic with vaccines and mutant viruses. *Plos one*, 17(10), e0275851.

Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., ... & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515-516.

Lamers, M. M., & Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature reviews microbiology*, 20(5), 270-284.

Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., and Greenough, T. C. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, *Nature* 426, 450-454.

Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical journal*, 43(4), 328-333.

Manisty, C., Otter, A. D., Treibel, T. A., McKnight, Á., Altmann, D. M., Brooks, T., Noursadeghi, M., Boyton, R. J., Semper, A., and Moon, J. C. (2021) Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals, *The Lancet* 397, 1057-1058.

Meo, S. A., Bukhari, I. A., Akram, J., Meo, A. S., & Klonoff, D. C. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 25(3).

Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., & Iwasaki, A. (2022). The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*, 375(6585), 1122-1127.

Mokhtari, T., Azizi, M., Sheikhabaei, F., Sharifi, H., & Sadr, M. (2023). Plant-Derived Antioxidants for Management of COVID-19: A Comprehensive Review of Molecular Mechanisms. *Tanaffos*, 22(1), 27.

Moss, P. (2022). The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature immunology*, 23(2), 186-193.

Ntyonga-Pono, M. P. (2020). COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl 2).

Oglakçı İlhan, Aysegül, et al. Investigating the relationship between COVID-19 and total oxidative stress and antioxidant

capacity in individuals. *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies (Online)*, 2023, 4.2.

Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., Guo, L., Guo, R., Chen, T., Hu, J., Xiang, Z., Mu, Z., Chen, X., Chen, J., Hu, K., Jin, Q., Wang, J., and Qian, Z. (2020) Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV, *Nat Commun* 11, 1620.

Ozdemir, K., Saruhan, E., Benli, T. K., Kaya, G., Cil, Z., Yavuz, M. Y., ... & Kavak, S. (2024). Levels of oxidative stress, selenium and zinc, and health-related quality of life in healthy males before and after COVID-19 vaccination. *Trace Elements and Electrolytes*, 41(3), 64.

Petrushevska, M., Zendelovska, D., Atanasovska, E., Eftimov, A., & Spasovska, K. (2021). Presentation of cytokine profile in relation to oxidative stress parameters in patients with severe COVID-19: a case-control pilot study. *F1000Research*, 10.

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr., Hammitt, L. L., Türeci, Ö., Nell, H., Schaefer, A., Ünal, S., Tresnan, D. B., Mather, S., Dormitzer, P. R., Şahin, U., Jansen, K. U., and Gruber, W. C. (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine, *N Engl J Med* 383, 2603-2615.

Schönrich, G., Raftery, M. J., & Samstag, Y. (2020). Devilishly radical NETwork in COVID-19: oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020; 77: 100741. *Article PubMed PubMed Central CAS.*

V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.

Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., ... & Laserson, U. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 52(6), 910-941.

Vollbracht, C., & Kraft, K. (2022). Oxidative stress and hyper-inflammation as major drivers of severe COVID-19 and long COVID: implications for the benefit of high-dose intravenous vitamin C. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 899198.

WHO. (2024) Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total).

Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.

Zanza, C., Romenskaya, T., Manetti, A. C., Franceschi, F., La Russa, R., Bertozzi, G., ... & Longhitano, Y. (2022). Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. *Medicina*, 58(2), 144.

Zhang, J. J., Dong, X., Liu, G. H., & Gao, Y. D. (2023). Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 64(1), 90-107.

Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054–1062.

BÖLÜM III

Vitamin B3 Bileşeni Olan Niasinamidin (Nikotinamid) Etki Ettiği Çok Yönlü Biyokimyasal Mekanizmalar: Dermatolojik ve Terapötik Uygulama Alanları

Nuray ÜREMİŞ¹

Giriş

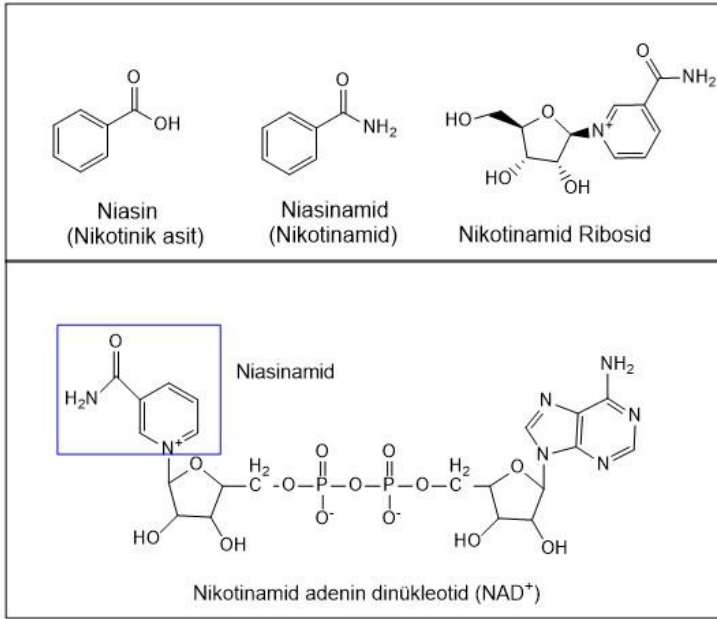
B3 vitamini, vücutta niasin (nikotinik asit), niasinamid (nikotinamid) ve nikotinamid ribozid olarak çeşitli formlarda bulunur. Hidrofilik yapılı bu endojen maddeler farklı biyolojik işlevlere sahiptir (Wohlrab & Kreft, 2014). Bu formların her biri, vücutta nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) üretiminde, DNA onarım mekanizmalarında ve hücrel stres tepkilerinde önemli roller üstlenir (Abdullah, Alam, Iqbal, & Naseem, 2018). Özellikle niasinamid, cilt sağlığını desteklemek, hücrel yenilenmeyi teşvik etmek ve cilt yaşlanmasını önlemek amacıyla topikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, dermal hastalıkların tedavisinde ve kozmetik endüstrisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur (Wohlrab & Kreft, 2014). Topikal uygulama sonrası

¹ Dr. Nuray ÜREMİŞ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3958-4352, nurayuremis@gmail.com

niasinamidin atopik dermatit, psoriasis, rosacea ve akne vulgaris gibi dermal hastalıklarda klinik etkinliğinin olduğu belirtilmiştir (Rolfe, 2014). Oral kullanımının ise bazal hücreli (BCC) ve skuamöz hücreli (SCC) cilt kanseri riskini azalttığı Faz II ve Faz III çalışmalarla gösterilmiştir (Chen et al., 2015; Chen et al., 2016). Niasinamidin bu terapötik ve kemopreventif etkilerinin çoklu mekanistik fonksiyonlarına bağlı olduğu düşünölmektedir. Niasinamidin NAD⁺ bağımlı enzim düzenleyici rolö, antioksidan, anti-enflamatuar, antimikrobiyal, antipruritik ve antikanser etkiler dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlevlere aracılık eder (Marques et al., 2024). Niasinamidin çok yönlö mekanizmalar yoluyla, oksidatif stresi, enflamasyonu, pigmentasyonu ve epidermal hasarı önemli ölçöde azalttığı bilinmektedir (Bissett, Miyamoto, Sun, Li, & Berge, 2004; Silva et al., 2019). Bu bölömdeniasinamidin terapötik ve dermatolojik faydaları altında yatan biyokimyasal mekanizmalar, mevcut araştırmalar ışığında değerlendirilmektedir.

Niasinamidin Fizyolojik Önem i ve Günlük Kullanımdaki Yeri

Vitamin B3, enerji üretimi, dermatolojik sağlığın korunması ve hücre metabolizmasındaki kritik rolö ile kullanımı giderek yaygınlaşan bir antioksidan vitamindir. Üç suda özünörlö moleküler formdan oluşur ve bu bileşikler arasından niasin ve niasinamid biyoyararlanımları ile öne çıkmıştır (**şekil 1**) (Wohlrab & Kreft, 2014). Bu kimyasal yapılar diyetle alınabilir veya vöcutta sentez yoluyla fizyolojik süreçlere dahil olabilirler. İnsan vöcudunda depolanamazlar ve vöcutta genellikle niasinamid adenin dinökleotid (NAD) ve niasinamid adenin dinökleotid fosfat (NADP) gibi koenzimlerin sentezinde kullanılan ara ürünler olarak bulunurlar (Denu, 2007) (**şekil 1**). Bu koenzimler, memeli hücrelerinde redoks reaksiyonlarında, enerji üretiminde, anabolik süreçlerde ve antioksidan savunma süreçlerinde temel koenzimler olarak işlev görörlörlö (Marques et al., 2024).



Şekil 1: B3 vitamininin formları ve NAD⁺ 'ın moleküler yapısı

B3 vitamininin aktif formlardan biri olan niasin doğrudan gıdalar yoluyla alınabileceği gibi triptofan amino asidinden de sentezlenebilir. Niasinamid ise diyet yoluyla alınabilir veya niasinin vücutta niasinamide dönüşümüyle elde edilebilir (Leklem, Brown, Rose, Linkswiler, & Arend, 1975; Surjana, Halliday, & Damian, 2010). Niasin ve niasinamid, benzer vitamin işlevlerini yerine getirmektedir ancak, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri farklılık gösterir. Bu farklılıklar genellikle biyolojik etkileri, vücutta metabolizmaları ve potansiyel yan etkileri üzerinde yoğunlaşır (Mattiussi & Blais, 1992). Niasin, oral olarak alındığında genellikle kolesterol düzeylerini düşürmek amacıyla kullanılırken, topikal uygulamalarda cilt üzerinde kan akışını artırarak cildin daha sağlıklı ve canlı görünmesini sağlar. Ancak, yüksek dozlarda kullanımının ciltte kızarıklık ve kaşıntı gibi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Dunbar et al., 2017; McKenney, 2004). Diğer yandan, niasinamid oral yolla alındığında daha çok metabolik destekleyici olarak kullanılırken, topikal uygulamalarda cilt bariyerini

güçlendirme, nemlendirme, antioksidan ve anti-enflamatuar etkileri için tercih edilmektedir. Genellikle dermal yan etkilere yol açmamakta, daha az toksik olma ve nadiren ciltte tahriş yapma eğilimindedir. Yan etkileri niasine göre daha azdır ve genellikle cilt tarafından iyi tolere edilir (Bissett et al., 2004). Bu nedenle, her iki form cilt bakımında ve sağlık takviyelerinde farklı amaçlarla kullanılır; ancak niasinamid, topikal ve kozmetik uygulamalar için daha çok tercih edilen bir formülasyon seçeneği olmuştur.

Niasinamid, hücresel uzun ömürlülük ve sağlığın iyileştirilmesinde önemli roller üstlenmektedir. Özellikle DNA onarımı, oksidatif stres ve enflamatuar tepkilere olan katkıları nedeniyle birçok dermo-kozmetik üründe yaygın olarak yardımcı bileşen olarak kullanılmaktadır (Boo, 2021). Son on yılda niasinamid, kozmesötik formülasyon analizinde Kligman standartlarını büyük ölçüde karşıladığı için aktif bir bileşen olarak oldukça popülerleşmiştir (Kligman, 2000; Levin & Momin, 2010). Kligman standartlarına göre değerlendirildiğinde, niasinamid stratum corneum'a etkili bir şekilde nüfuz eder ve hedef bölgeye yeterli miktarda ulaşır. Ayrıca, niasinamid, deri hücrelerinde ve insan derisi üzerinde spesifik biyokimyasal etki mekanizmaları yoluyla etkilerini gösterir. Etkinlik iddialarını doğrulayan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara sahip hakemli, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalar mevcuttur (Marques et al., 2024). Ayrıca genel olarak güvenli kabul edilen gıda katkı maddesi (GRAS) ve besin maddesi olarak etiketlenen niasinamid, Japonya ve Avrupa Birliği tarafından kozmetik amaçlı kullanımı için onay alan bileşenlerdendir (Cosmetic Ingredient Review Expert, 2005). Niasinamid üzerine yapılan klinik testlerde, %5 konsantrasyonda 21 günlük bir test süresince batma ve tahriş gözlemlenmediği rapor edilmiştir (Cosmetic Ingredient Review Expert, 2005; Marques et al., 2024). Ayrıca, niasinamid, klinik çalışmalarda pellagra, osteoartrit, tip I diyabet, çeşitli dermatolojik ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Comaish, Felix, & McGrath, 1976; Jonas, Rapoza, & Blair, 1996; Kamal, Abbasy, Musleman, & Bener, 2006; Wu et al., 2023). Bununla birlikte, yaşlanmaya bağlı

olarak ortaya çıkan kırışıklıkların artışı, epidermal incelme, dermal elastoz ve hiperpigmentasyon lekeleri gibi dermatolojik sorunların tedavisinde de etkili olduğu belirtilmiştir (Bissett et al., 2004; Wohlrab & Kreft, 2014). Bu vitaminin klinik çalışmaları, ciltteki sararma, pürüzlü doku ve kırmızı lekelerin azalmasına katkı sağladığını göstermektedir (Bissett et al., 2004). Bu nedenle, oksidatif stresi baskılama, inflamasyonu azaltma, DNA hasarını onarma ve cilt bariyerini iyileştirme özellikleri sayesinde, bu spesifik fonksiyonel bileşen yaşlanma karşıtı topikal formülasyonlarda en yaygın kullanılan antioksidanlardan biri haline gelmiştir (Silva et al., 2019).

Yapılan araştırmaların çoğu, niasinamidin yaşlanma karşıtı etkileri ve potansiyel yeni uygulamaları üzerine odaklanmaktadır. Ancak, altta yatan etki mekanizmalarından NAD⁺ bağımlı enzimler üzerindeki etkileri, antioksidan işlevleri, anti-enflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri gibi konulara daha fazla odaklanılarak, yeni formülasyonlar geliştirilebilir ve niasinamidin klinik kullanım potansiyeli artırılabilir.

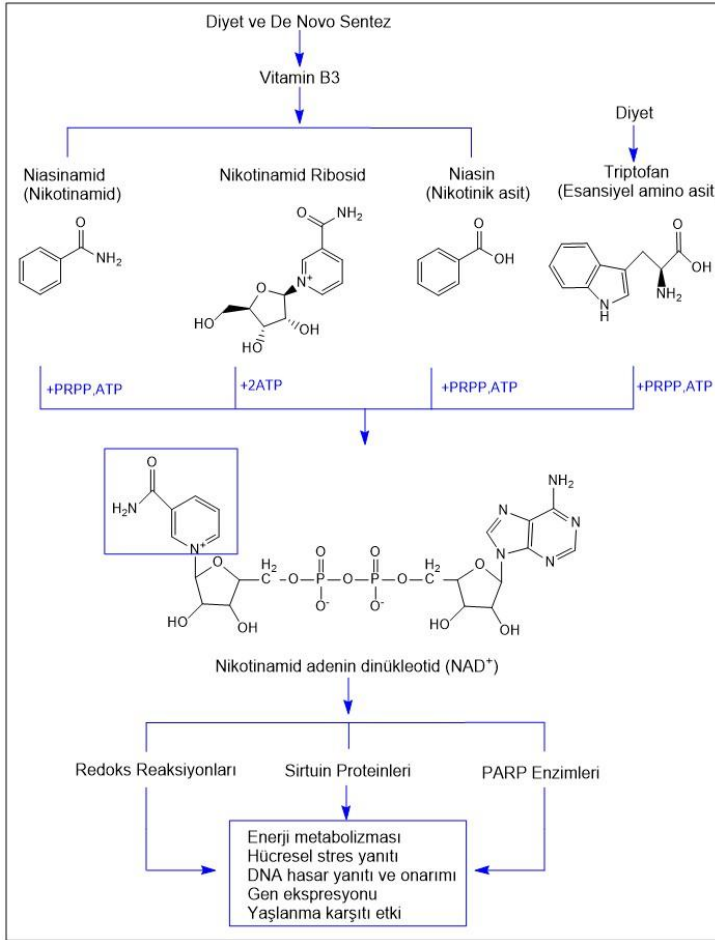
Niasinamidin Biyoyararlanımı ve Metabolik Etkileri: Oral ve Topikal Kullanım

Oral ve Sistemik Kullanım

Niasinamid, nikotinamid-adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid-adenin dinükleotid fosfatın (NADP) bir bileşeni olarak, enerji metabolizmasında ve DNA onarımında kritik bir rol oynar (Surjana et al., 2010). Niasinamidin vücuda alımından sindirim, emilim, depolama ve metabolik yollara katılımına kadar olan süreçte önemli aşamalar bulunmaktadır.

Et, balık, süt ürünleri, tahıllar ve bazı sebzeler niasin ve niasinamid bakımından zengindir (Catak, 2019). Ayrıca, B vitamini kompleksleri, vitamin B3 gıda takviyeleri ve multivitaminlerle de niasinamidin vücuda alımı söz konusudur (Maiese, Chong, Hou, & Shang, 2009). Niasinamid, oral yolla alındıktan sonra mide ve ince bağırsakta sindirilir. Sindirim sürecinde, serbest hale gelen

niasinamid ince bağırsakta neredeyse tamamen emilir (Rex & Fink, 2008). Bu süreç aktif taşıma ve difüzyon mekanizmaları ile gerçekleşir. Emilim sonrasında niasinamid, kan dolaşımı yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde niasinamid, NAD^+ ve NADP^+ formunda depolanır (Stratford & Dennis, 1994). Bu NAD^+ ve NADP^+ , hücresel enerji üretimi, redoks reaksiyonları ve DNA onarımı gibi hayati biyokimyasal süreçlerde koenzim olarak işlev görür (Covarrubias, Perrone, Grozio, & Verdin, 2021). Karaciğer, serumdaki niasinamid düzeylerinin homeostazını sağlar ve gerektiğinde bu koenzimleri serbest bırakır (Boo, 2021). Enerji metabolizması için ihtiyaç duyulduğunda NAD^+ , glikoliz, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinde elektron taşıyıcı olarak görev yapar, bu da ATP üretimini sağlar (Braidı et al., 2019). Hücresel redoks dengesi ve antioksidan savunma için ihtiyaç duyulduğunda NADPH , elektron donörü olarak görev yapar ve özellikle glutatyonun yeniden oluşturulmasını sağlar (Ju, Lin, Tian, Xie, & Xu, 2020). Bunların yanı sıra NAD^+ , poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) enzimleri aracılığıyla DNA hasarının onarımında önemli bir rol oynar. PARP aktivitesi NAD^+ mevcudiyetine bağlıdır, bu nedenle DNA onarımı niasinamid biyoyararlanımı tarafından da modüle edilir (Murata et al., 2019). PARP enzimi gibi hücresel NAD^+ seviyelerine bağlı olan bir diğer protein ailesi de sirtuinlerdir. NAD^+ , sirtuin enzimleri için gerekli bir kofaktördür (Watroba & Szukiewicz, 2016). Hem sirtuinler hem de PARP, NAD^+ bağımlı düzenlenirler ve iç içe geçmiş işlevleriyle temel hücresel biyokimyasal yolların bir parçasıdır. Niasinamidin, SIRT-1'i inhibe ederek PARP-1 aktivitesini artırdığı ve böylece anti-enflamatuar bir etki oluşturduğu belirtilmiştir (Yanez et al., 2019).



Şekil 2: B3 vitamininin formları ile oluşan NAD⁺ 'ın biyokimyasal süreçlere katılımı

Ekzojen niasinamid uygulamasının SIRT-1 aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir (Bitterman, Anderson, Cohen, Latorre-Esteves, & Sinclair, 2002). Benzer şekilde, SIRT-2'nin niasinamid aracılı inhibisyonunun melanom tümöral hücre büyümesinde azalmalarla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Scatozza et al., 2020). Ancak, sirtuin ailesinin farklı hücre tipleri ve dokularda tanımlanmış çeşitli proteinlerden oluştuğu göz önünde

bulundurularak, bu proteinlerin inhibisyonu veya stimölasyonunun nihai etkilerinin değişebileceği bildirilmiştir (Garcia-Peterson et al., 2017).

Niasinamidin sistemik uygulama yoluyla omurilik yaralanması sonrası fibrotik skar oluşunu üzerindeki inhibitör etkisi de araştırılmıştır. TGF- β ile indüklenen fibrozis modelinde, nikotinamidin TGF- β /SMADs yolunu baskılayarak fibroz genlerinin (Col1 α 1, Vimentin, Col4 α 1, Col1 α 2, Fn1 ve Acta2) ekspresyonunu etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, nikotinamid fibrotik skar oluşumunu inhibe edebilen fonksiyonel bir metabolit olarak tanımlanmıştır (Zhang et al., 2024).

Topikal Kullanım

Niasinamid, topikal uygulandığında dermatolojik sağlık üzerinde iyileştirici etkiler sergilediği için cilt hastalıklarının tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmiştir (Gehring, 2004). Niasinamidin topikal kullanımında deriden emildikten sonra cilt üzerindeki etkileri çeşitli biyokimyasal metabolizmalarla ilişkilendirilmiştir. Topikal olarak uygulanan niasinamid, cilt bariyerini geçerek dermis tabakasına ulaşır (Wohlrab & Kreft, 2014). Niasinamidin hem lipofilik hem de hidrofilik yapıda oluşu emilimini hızlandırırken, kullanılan formölasyonun türüne göre de etkinliği değişir (Dănilă et al., 2024).

Niasinamid, stratum corneum'u geçerek epidermis ve dermis tabakalarına yayılır. Emilim süreci pasif difüzyon mekanizmalarıyla gerçekleşir (Marques et al., 2024). Cilt hücrelerine girdikten sonra, niasinamid NAD⁺ sentezine katılır. NAD⁺ öncüsü olan bu bileşen, hücresel metabolizmayı destekler ve cilt hücrelerinin enerji dengesini korur (Benavente, Jacobson, & Jacobson, 2009). Ayrıca, niasinamid cilde güçlü antioksidan ve anti-enflamatuar aktivite sunar. Enflamatuar sitokin salınımının oksidatif stres ile şiddetlendiği göz önünde bulundurulduğunda, niasinamid reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini azaltmanın yanı sıra pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini baskılar (Zhen et al., 2019). Bu, ciltte inflamasyon ile oluşan kızarıklık ve şişliği azaltır. Anti-

inflamatuvar özelliğiyle rosacea gibi inflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisinde önemli bir rol oynar (Algarin, Pulumati, Jaalouk, Tan, & Nouri, 2024). Çevresel faktörlere maruz kalan ciltte yaşlanmayı yavaşlatıcı etkisini ise, serbest radikalleri nötralize ederek ve hücrel hasarı önleyerek antioksidan özelliğiyle sağlar (Tan et al., 2022).

Niasinamid, seramid sentezini de artırarak cildin nem tutma kapasitesini ve cilt bariyerinin işlevini güçlendirir, bu da cildin nem dengesini korur (O. Tanno, Ota, Kitamura, Katsube, & Inoue, 2000). Bunların yanı sıra, niasinamid melanozomların keratinositlere transferini inhibe ederek hiperpigmentasyonun azalmasına yardımcı olur. Böylelikle, cilt tonunun eşitlenmesine ve lekelerin görünümünün azalmasına katkıda bulunur (Greatens et al., 2005). Ayrıca, sebum üretimini dengeleyerek yağlı ciltlerde akne oluşumunu azaltır, bu da gözeneklerin tıkanmasını ve akne lezyonlarının oluşumunu engeller (Draelos, Matsubara, & Smiles, 2006).

Genel olarak, niasinamid dermatolojik rahatsızlıklar ve cilt yaşlanmasıyla ilgili birçok önemli sorunun çözümünde etkili olduğu bilinmektedir. Akne tedavisinde, sebum azaltmada, hiperpigmentasyon ve cilt sararmalarını gidermede, ekstraselüler matriks kalitesini artırmada ve cilt gençleştirmede çok amaçlı fonksiyonel bir bileşen olarak konumlanmıştır (Marques et al., 2024; Wohlrab & Kreft, 2014).

Niasinamidin Etki Ettiği Biyokimyasal Mekanizmalar

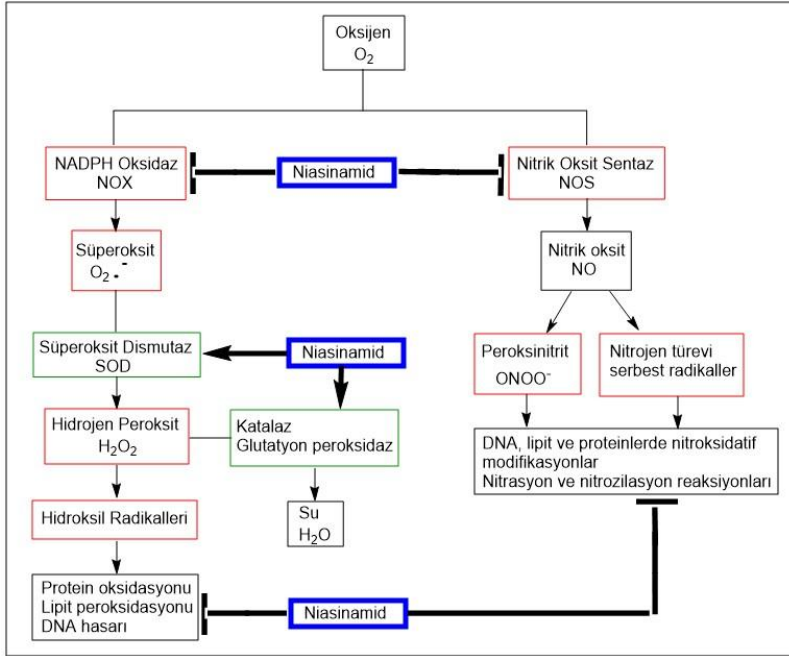
Niasinamidin Antioksidan Etkisi

Oksidatif stres iç metabolik işlev bozuklukları nedeniyle oluşabileceği gibi UV ışığı maruziyeti, radyasyon ve kirlilik gibi dış faktörler ile de oluşabilmektedir (Durmaz et al., 2022; Gurunluoglu et al., 2023). Reaktif oksijen türlerinin hücrel artışı DNA onarımını bozar, inflamasyon yanıtları arttırır, matris metalloproteinaz üretimini uyararak cilt yaşlanmasını hızlandırır ve cilt hastalıklarına zemin hazırlar (Fisher et al., 2009; M. M. Uremis, Gurel, Aslan, &

Taslidere, 2024). Bu nedenle, oksidatif stres, yaşlanma ve dermatolojik hastalıkların ilerlemesinde temel uyarıcı faktörlerden biri olarak kabul edilir (M. Aslan et al., 2024; Kammeyer & Luiten, 2015). Reaktif oksijen ve nitrojen türevi serbest radikaller başlıca NADPH oksidaz (NOX) ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin aktiviteleri sonucu oluşur (Jha, Ryu, Choi, & Kaushik, 2017). NOX ve NOS enzimleri özellikle, hücre içi oksidasyon süreçlerinin ilk adımlarını başlatarak ROS ve RNS üretiminde kritik bir rol oynar (Nakai & Tsuruta, 2021). Oksidan moleküllerin antioksidan kapasiteyi aşarak hücrel ROS/RNS artışına neden olması, oksidatif ve nitrosatif stresin ortaya çıkmasına yol açar. Endojen antioksidanların yetersiz kalması durumunda, takviyelerle antioksidan savunma sistemi güçlendirilerek hücre hasarı önenebilir (Meral Aslan, Gürel, Üremiş, Üremiş, & Taşlıdere, 2023; M. M. Uremis, Gultekin, et al., 2024). NAD⁺ öncüsü olan niasinamid düşük NADP/NADPH oranları ile ilişkilendirilmiş ve NADPH oksidaz ekspresyonunu azaltabileceği belirtilmiştir (Zhen et al., 2019). Niasinamid uygulamasının keratinosit kültürlerinde hücrel NAD⁺ depolarını yeniden kazandırarak, süperoksit radikal düzeylerini azalttığı, ROS birikimini nötralize ettiği bildirilmiştir (Benavente & Jacobson, 2008). Hücre içi ve hücre dışı radikal tutucu enzim olan SOD'un niasinamid uygulamasıyla düzeylerinin arttığı süperoksit radikal artışını engellediği bildirilmiştir (Valpacos et al., 2023). Süperoksit radikalının SOD ve katalazın (CAT) ardışık reaksiyonlarıyla hidrojen peroksit ve suya dönüşümü ve zararsız hale gelmesi, bilinen bir antioksidan savunma mekanizmasıdır (Akbulut et al., 2022; Ergun, Uremis, Kilinc, & Alici, 2016). Niasinamidin, katalazın enzimatik aktivitesini artırarak hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürmekteki etkin rolü de araştırılmıştır. Bu bağlamda, niasinamidin CAT düzeylerini arttırarak hidroksil radikallerinin oluşumunu azalttığı, antioksidan savunmayı destekleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Nadzhimutdinov, Mavlianov, Umarov, & Mutalov, 1993; Valpacos et al., 2023).

Niasinamidin antioksidan özellikli enzimatik düzenlenmeleri destekleyici etkisinin yanısıra, nitrik oksit ve peroksinitrit

oluşumunu indükleyen NOS enzim düzeylerine etkisi de araştırılmıştır. Bazı *in vitro* çalışmalarda, niasinamidin nitrik oksidin (NO) üretimini inhibe ettiği, NOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Andrade, Ramirez, Conde, Sobrino, & Bedoya, 1997).



Şekil 3: Niasinamidin ROS kaskadına dahil olan antioksidan enzim ve radikaller üzerine etkisi

Niasinamidin NOS gen ifadesi artışını baskılayabileceği, böylece nitrostatif stres artışına neden olan radikallerin hücrel düzeylerini azaltabileceği belirtilmiştir (Fujimura, Tominaga, & Yoshimoto, 1997). Bunlara ek olarak, ROS ve serbest radikalleri doğrudan nötralize edebilen içsel çöpçü (scavenger) aktivitesi sergilediği bilinmektedir. Bu bağlamda, niasinamidin hidroksil ve nitrik oksit radikallerini doğrudan nötralize edebildiği ve hidroksil radikalleri üzerinde daha yüksek çöpçü aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir (Ogata et al., 2002). Genel olarak, niasinamidin antioksidan enzimlerin aktivitesini düzenleyerek, redoks dengesini

sağlayarak ve oksidanları nötralize ederek, hücrel makromoleküllerin peroksidasyonunu ve oksidasyonunu etkin bir şekilde önleyerek antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (Jia et al., 2008; Valpacos et al., 2023; Velykyi, Burda, Biront, Oliarnyk, & Velykyi, 1996; Zhen et al., 2019) (**Şekil 3**). Bu bağlamda, niasinamidin antioksidan özelliklerinin protein, DNA ve lipidlerin oksidatif hasarını engelleyerek hücrel işlevselliği desteklediği gösterilmiştir (Abdullah et al., 2018). Bu özelliklerinden faydalanılarak niasinamid, genellikle %4 ila %5 uygulama konsantrasyonu ile topikal formülasyonlarda yaşlanma karşıtı olarak kullanılmış, oral uygulamalarda ise doku sağlığını destekleyici bir takviye olarak B3 vitamini komplekslerinde yer bulmuştur (Boo, 2021; Joshi et al., 2023).

Niasinamidin Anti-Enflamatuar Etkisi

Niasinamid, inflamasyon oluşumuyla ilişkili protein ve enzimleri içeren çok modlu bir anti-enflamatuar etkiye sahiptir (Ungerstedt, Blomback, & Soderstrom, 2003). Mekanistik açıdan, niasinamid inflamasyon oluşumuna neden olan NF- κ B aracılı sitokin salınımını, COX-2 üretimini, PGE2 salgılanımını ve miyeloperoksidaz aktivitesini baskılayarak veya IL-10 ve MRC-1 gibi anti-enflamatuar araçların üretimini artırarak anti-enflamatuar etkiler gösterir (Godin et al., 2011; Kang, Sun, Pan, Chang, & Sang, 2021; Ungerstedt et al., 2003). Niasinamidin metabolik rahatsızlıklara etkisi üzerine yapılan araştırmalar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik sendrom, osteoartrit, Alzheimer hastalığı ve inflamatuvar ağrı modellerinde inflamasyonu azalttığını göstermiştir (Jonas et al., 1996; Kang et al., 2021; Rehman et al., 2021; Villeda-Gonzalez et al., 2020).

Niasinamidin, ROS ve PARP seviyelerini düzenleyerek pro-enflamatuar sitokinlerin salgılanmasını engellediği bilinmektedir (Braidı et al., 2019). PARP inhibisyonu yoluyla niasinamid, PGE2 salgılanmasını ve miyeloperoksidaz aktivitesini azaltarak anti-enflamatuar etkiyi destekler (Sanchez-Fidalgo, Villegas, Martin, Sanchez-Hidalgo, & Alarcon de la Lastra, 2007). Niasinamid

uygulamasının, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve PGE2 gibi pro-enflamatuar sitokin yanıtlarında azalmaya neden olduğu ve bu azalmanın doza bağılı olduğu tespit edilmiştir (Biedron et al., 2008; Ungerstedt et al., 2003).

Niasinamidin UV radyasyonu, hava kirliliği ve sigara dumanı gibi çevresel stres faktörlerine karşı cildin inflamatuvar tepkisini hafifletebileceğine dair çalışmalar da yürütülmüştür (Bierman et al., 2020). Keratinosit kültürlerinde, ultraviyole B ışığının PGE2, IL-8 ve IL-6 düzeylerini artırdığı, sigara dumanı ekstraktının ise PGE2 seviyelerini uyardığı belirlenmiştir. Buna karşılık, niasinamidin inflamatuvar araçların düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. 3D deri eşdeğeri modelinde ise, UV maruziyeti ile uyarılan IL-8 seviyelerinin niasinamid uygulamasıyla azaldığı gözlenmiştir. 40 katılımcıyı içeren klinik çalışmada, %5 niasinamid ile yapılan ön tedavinin, deri yüzeyi IL-1 α RA/IL-1 α inflamatuvar biyobelirteçlerinde azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir (Bierman et al., 2020; Pero, Axelsson, Siemann, Chaplin, & Dougherty, 1999). Ayrıca niasinamid, farelerde dermisteki mast hücrelerini stabilize ederek, mast hücresi degranülasyonunu ve anafilaktik reaksiyonları önleyici anti-enflamatuar etkiler göstermiştir (Kim et al., 2022). Dermisteki mast hücresi degranülasyonu, lokal fibroblastlarda inflamatuvar yanıtın başlatılmasına neden olmaktadır. Niasinamid mononükleotid uygulamasının dermal fibroblastlarda proinflamatuvar NF- κ B'yi baskıladığı, anti-enflamatuar düzenleyicilerden Nrf2 seviyelerini artırdığı ve hücrel oksidatif durumu iyileştirdiği belirtilmiştir (Chang, Yang, & Huang, 2022). Bunların yanı sıra, pruritus inflamatuvar semptomlarının kutanöz mast hücrelerinden histamin salınımı ile ilişkili olduğu ve bu semptomların kuru cilt tarafından güçlendirildiği bilinmektedir. Niasinamid tarafından seramid sentezinin uyarılmasıyla bu semptomların hafifletildiği bildirilmiştir (Namazi, Fallahzadeh, & Roozbeh, 2009). Dolayısıyla, mast hücre stabilizasyonu ve cilt bariyerinin korunmasının sağlanmasıyla birlikte, niasinamidin kaşıntılı salgınlar sırasında önemli bir

yatıştırıcı molekül olarak rol oynadığı vurgulanmıştır (Chang et al., 2022; Namazi et al., 2009).

Niasinamidin keratinosit yaşlanmasını önleyici antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri, birbirine bağlı mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir (Tan et al., 2022). Yaşlanan hücreler, metabolik olarak aktif kalarak pro-enflamatuvar sitokinler, oksidan moleküller, kemokinler ve matriks metallo proteinazlar gibi çeşitli moleküller salgırlar (Li et al., 2023). Niasinamidin, bu enflamatuvar ve oksidan araçların seviyelerini azaltarak keratinosit yaşlanmasını engellediği ve böylece yaşlanmayla ilişkili salgı fenotipinin (SASP) üretimini düşürdüğü bildirilmiştir (Bierman et al., 2020). Bu mekanizma, yaşlanan hücrelerin neden olduğu enflamatuvar ortamın hafifletilmesine katkı sağlamaktadır. (Bierman et al., 2020; Tan et al., 2022).

Niasinamidin Ekstraselüler Matriks ve Cilt Bariyeri Gelişimine Etkisi

Yaşlanma sürecinde dermal ve epidermal dokularda belirgin biyolojik değişiklikler meydana gelir. Epidermis incilir ve cildin koruyucu bariyerleri zayıflar, keratinositlerin proliferasyonu azalır. Dermiste, kollajen ve elastin liflerinin üretimi azalır, hyaluronik asit gibi ekstraselüler matriks (ECM) moleküllerinin miktarı düşer ve fibroblastların aktivitesi azalır (Lee, Hong, & Kim, 2021; Tzaphlidou, 2004). Hem doğal yaşlanma hem de fotoyaşlanma ile ilişkili olarak protein sentezindeki azalma, hücre yaşlanmasını ve ECM bileşenlerinin bozulmasını tetikler (Low et al., 2021). Bu süreçler, reaktif oksijen/nitrojen türlerinin artışı ve inflamasyonla ilişkilidir ve erken cilt yaşlanmasına aracılık eder (Qian et al., 2022). Niasinamidin oksidan molekülleri nötralize etmesi ve NAD⁺ seviyelerini artırması, hücresel enerji metabolizmasını destekler, hücresel homeostaza katkıda bulunur ve cildin ECM bütünlüğünün korunmasını sağlar (Kim et al., 2022; Porcello et al., 2024). Bunlardan farklı olarak mast hücresi degranülasyonu fibroblast yaşlanması ile doğrudan ilişkilidir. Niasinamid ise inflamatuvar sitokin sentezini inhibe ederek normal fibroblast aktivitesinin

korunmasına katkıda bulunur (Chang et al., 2022). Niasinamid, matriks metalloproteinazların kolajen ve elastin üzerindeki degradatif etkilerini azaltarak, ekstraselüler matriksteki yapıların bütünlüğünün korunmasına katkı sağlamaktadır (Philips, Chalensouk-Khaosaat, & Gonzalez, 2018). Niasinamidin ışınlanmış (ultraviolet (UV)A radiation) veya ışınlanmamış dermal fibroblastlarda fibriler kolajenlerin uyarılmasını sağladığı ve tip I, III ve V kolajenlerin ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (Philips et al., 2018). Ayrıca, niasinamid uygulaması fibroblastların elastin ve fibrillin salgılamasını da artırmıştır (Philips et al., 2018; Wessels, Pretorius, Smith, & Nel, 2014). Genel olarak, nikotinamid ve türevleri, fibriler kolajen uyarılması yoluyla, elastin ve fibrillin gibi yapıların sentezini teşvik ederek cilt yaşlanmasını önleme potansiyeline sahiptir.

Epiderminin en dış tabakasını oluşturan keratinositler, yapısal destek sağlayarak ECM bileşenlerinin korunmasına katkıda bulunur (Pfisterer, Shaw, Symmank, & Weninger, 2021). Bu hücreler, laminin, kollajen ve fibronektin gibi ECM proteinlerinin sentezini gerçekleştirerek cildin esnekliğini muhafaza eder (Rousselle, Montmasson, & Garnier, 2019). Keratinositler ayrıca, fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming growth factor-beta (TGF- β) gibi çeşitli büyüme faktörlerini salgılayarak fibroblastların ECM proteinlerini sentezlemesini ve cildin stratum corneum tabakasında seramidlerin sentezlenmesini sağlayarak cilt bariyerinin bütünlüğünü ve işlevselliğini korur (Piipponen, Li, & Landen, 2020). Niasinamidin keratinositlerde, seramidin ana bileşenleri olan serin palmitoyl transferaz (SPT) aracılığıyla seramid sentezini artırarak onarım sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (Osamu Tanno, Ota, Kitamura, & Inoue, 1997; O. Tanno et al., 2000). Yapılan araştırmalar, niasinamidin UV ışınlarının yol açtığı DNA hasarının onarılmasını teşvik ettiğini, bu nedenle fotoyaşlanmayı ve oksidatif stres kaynaklı keratinosit yaşlanmasını önlediği belirtilmiştir (Surjana, Halliday, & Damian, 2013; Zhen et al., 2019). Yapılan araştırmalar genel olarak değerlendirildiğinde, niasinamidin hem fibroblastları hem de

keratinositleri olumlu yönde etkileyerek cilt sağlığını ve bütünlüğünü koruduğu, yaşlanma belirtilerini azaltarak cilt bariyerinin ve ECM yapılarının bütünlüğünü sürdürdüğü anlaşılmaktadır.

Niasinamidin Antikanser Etkisi

Hücrelerde kanser oluşumunun, apoptoz inhibisyonu, ROS üretiminin artışı, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu (örneğin, p53) ve DNA hasarı ile ilgili mekanizmalar tarafından tetiklendiği bilinmektedir (Mehdi Uremis et al., 2022; M. M. Uremis, Turkoz, & Uremis, 2024; N. Uremis et al., 2022). UV radyasyonuna maruz kalmanın, kanserle ilişkili bu biyokimyasal mekanizmaları deri üzerinde harekete geçirdiği kanıtlanmıştır (Pfeifer, 2020). Niasinamidin kemopreventif rolüne ilişkin klinik düzeydeki çalışmaların büyük bir kısmı, ultraviyole (UV) ışınları, genetik yatkınlık ve yaş gibi cilt kanseri ile ilişkili çevresel, genetik ve biyolojik etmenlere odaklanmıştır (Fania et al., 2019).

Güneş ışığından kaynaklanan UV radyasyonun daha yüksek cilt kanseri riski ile ilişkili olmasının temelde iki sebebi vardır. Bunlardan birincisi DNA hasarı, kusurlu DNA onarımı ve genetik istikrarsızlığı ortadan kaldırmada görevli olan NAD^+ 'nın, dolayısıyla ATP ve hücresel enerjinin tükenmesidir (Poljsak, Kovac, Spalj, & Milisav, 2023). İkincisi ise UV radyasyonunun indüklediği immünosupresyondur (Ullrich, 2005). Yaşlanma da NAD^+ seviyelerini düşürür, ROS oluşumunu artırır ve DNA onarımını engeller; dolayısıyla genomik kararsızlığı teşvik ederek cilt kanserine zemin hazırlar (Halliday, 2005; Poljsak et al., 2023). Hücre hatları, hayvan modelleri ve insan dokuları üzerinde yapılan çalışmalar niasinamidin cilt kanserine karşı kemopreventif etkilerini ortaya koymuştur. Niasinamid, *in vitro* çalışmalarda UV ışınına maruz bırakılan keratinositlerde ATP azalmasını baskılamış (Park, Halliday, Surjana, & Damian, 2010) ve hücresel enerji metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonunu artırmıştır (Sivapirabu, Yiasemides, Halliday, Park, & Damian, 2009). Ayrıca, *ex vivo* deri modelleri üzerinde test edildiğinde, DNA onarımını

uyarmıştır (Surjana et al., 2013; Thompson, Halliday, & Damian, 2015). Niasinamidin, UV-ışınına maruz bırakılmış hayvan modellerinde topikal uygulaması, UV kaynaklı immünosupresyona karşı koyarak tümör oluşumunu baskılamıştır (Gensler, 1997). Aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada, topikal niasinamid yerine oral niasin uygulanmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (Gensler, Williams, Huang, & Jacobson, 1999). İnsan denekler üzerinde yapılan çalışmalarda, topikal veya oral niasinamid uygulamasının, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, UV ışınına maruz kalan bölgelerdeki immünosupresyonu azalttığı gözlemlenmiştir (Damian et al., 2008; Yiasemides, Sivapirabu, Halliday, Park, & Damian, 2009). Ayrıca, niasinamidin hem topikal hem de oral uygulamaları, fotodinamik tedavi uygulanan cilt bölgelerinde oluşan immünosupresyonun azaltılmasında da etkili olmuştur (Thanos, Halliday, & Damian, 2012).

Nikotinamidin kemoprevensiyondaki etkisine dair bulguların büyük bir kısmı, bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi melanom dışı cilt kanserleri üzerine yapılan faz III klinik çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalar arasında, son beş yıl içinde en az iki melanom dışı cilt kanseri geçirmiş 386 katılımcı üzerinde gerçekleştirilen çift kör, randomize, kontrollü bir faz III çalışması öne çıkmaktadır (Chen et al., 2015). Bu çalışmada, katılımcılara cilt kanseri riskini azaltmak amacıyla 12 ay boyunca günde iki kez 500 mg oral niasinamid verilmiştir. Müdahale süresince, katılımcılar 3 ayda bir dermatologlar tarafından değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmanın değerlendirme kriterleri arasında yeni ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinomlar, bazal hücreli karsinomlar ve aktinik keratozların sayısı, müdahale sonrası dönemde gelişen cilt kanserleri ve 500 mg nikotinamid dozunun güvenliği yer almıştır. Sonuçlar, nikotinamid tedavisinin yeni cilt kanseri oluşumunu anlamlı ölçüde azalttığını ve aktinik keratozların sayısında belirgin bir azalma sağladığını göstermiştir. Ayrıca, 500 mg dozunda oral nikotinamidin güvenli olduğu tespit edilmiştir.

Başka bir klinik çalışmada, immün sistemi baskılanmış hastalarda oral nikotinamidin etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, böbrek nakli yapılan hastalarda nikotinamidin cilt kanseri kemoprevensiyonundaki rolünü araştıran bir faz II randomize kontrollü çalışmadır (Chen et al., 2016). İmmünoşüpresif tedavi nedeniyle melanom dışı cilt kanserlerine (BCC ve SCC) karşı yüksek risk taşıyan bu katılımcılarda, yeni keratinosit karsinomlarının (BCC ve SCC dahil) insidansı analiz edilmiştir. Araştırma sonuçları, oral yolla günde iki kez 500 mg nikotinamidin aktinik keratozların (prekanseroz cilt lezyonları) sayısını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, nikotinamid tedavisi gören grup, plaseboya kıyasla BCC riskini %20 ve SCC riskini %30 oranında azaltmış, yeni non-melanom cilt kanseri (NMSC) vakalarını ise %23 oranında azaltmıştır. Bu bulgular, yüksek riskli böbrek nakli alıcılarında cilt kanseri riskini azaltmada nikotinamidin potansiyel bir koruyucu etki sunduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Abdullah, K. M., Alam, M. M., Iqbal, Z., & Naseem, I. (2018). Therapeutic effect of vitamin B(3) on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced diabetic rat model. *Biomed Pharmacother*, 105, 1223-1231. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.085.

Akbulut, S., Uremis, M. M., Sarici, K. B., Uremis, N., Hargura, A. S., Karakas, S., . . . Yilmaz, S. (2022). Measurement of oxidant and antioxidant levels in liver tissue obtained from patients with liver transplantation: A case-control study. *Transpl Immunol*, 75, 101697. doi:10.1016/j.trim.2022.101697.

Algarin, Y. A., Pulumati, A., Jaalouk, D., Tan, J., & Nouri, K. (2024). The role of vitamins and nutrients in rosacea. *Arch Dermatol Res*, 316(5), 142. doi:10.1007/s00403-024-02895-4.

Andrade, J., Ramirez, R., Conde, M., Sobrino, F., & Bedoya, F. J. (1997). Nicotinamide inhibits inducible nitric oxide synthase enzyme activity in macrophages by allowing nitric oxide to inhibit its own formation. *Life Sci*, 61(18), 1843-1850. doi:10.1016/s0024-3205(97)00808-4.

Aslan, M., Gul, M., Uremis, N., Akbulut, S., Gurunluoglu, S., Nur Ozsoy, E., . . . Demircan, M. (2024). Ninety Sixth-Hour Impact of Scalding Burns on End Organ Damage, Systemic Oxidative Stress, and Wound Healing in Rats Treated With Three Different Types of Dressings. *J Burn Care Res*, 45(3), 733-743. doi:10.1093/jbcr/irad191.

Aslan, M., Gürel, E., Üremiş, N., Üremiş, M. M., & Taşlıdere, E. (2023). Anti-inflammatory and antioxidative effects of dexpantenol on nicotine-induced lung injury in rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 15(3), 303-313. doi:10.1007/s13530-023-00184-7.

Benavente, C. A., & Jacobson, E. L. (2008). Niacin restriction upregulates NADPH oxidase and reactive oxygen species

(ROS) in human keratinocytes. *Free Radic Biol Med*, 44(4), 527-537. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.006.

Benavente, C. A., Jacobson, M. K., & Jacobson, E. L. (2009). NAD in skin: therapeutic approaches for niacin. *Curr Pharm Des*, 15(1), 29-38. doi:10.2174/138161209787185760.

Biedron, R., Ciszek, M., Tokarczyk, M., Bobek, M., Kurnyta, M., Slominska, E. M., . . . Marcinkiewicz, J. (2008). 1-Methylnicotinamide and nicotinamide: two related anti-inflammatory agents that differentially affect the functions of activated macrophages. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 56(2), 127-134. doi:10.1007/s00005-008-0009-2.

Bierman, J. C., Laughlin, T., Tamura, M., Hulette, B. C., Mack, C. E., Sherrill, J. D., . . . Oblong, J. E. (2020). Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. *Int J Cosmet Sci*, 42(5), 501-511. doi:10.1111/ics.12651.

Bissett, D. L., Miyamoto, K., Sun, P., Li, J., & Berge, C. A. (2004). Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci*, 26(5), 231-238. doi:10.1111/j.1467-2494.2004.00228.x.

Bitterman, K. J., Anderson, R. M., Cohen, H. Y., Latorre-Esteves, M., & Sinclair, D. A. (2002). Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem*, 277(47), 45099-45107. doi:10.1074/jbc.M205670200.

Boo, Y. C. (2021). Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*, 10(8). doi:10.3390/antiox10081315.

Braidy, N., Berg, J., Clement, J., Khorshidi, F., Poljak, A., Jayasena, T., . . . Sachdev, P. (2019). Role of Nicotinamide Adenine Dinucleotide and Related Precursors as Therapeutic Targets for Age-

Related Degenerative Diseases: Rationale, Biochemistry, Pharmacokinetics, and Outcomes. *Antioxid Redox Signal*, 30(2), 251-294. doi:10.1089/ars.2017.7269.

Catak, J. (2019). Determination of niacin profiles in some animal and plant based foods by high performance liquid chromatography: association with healthy nutrition. *J Anim Sci Technol*, 61(3), 138-146. doi:10.5187/jast.2019.61.3.138.

Chang, T. M., Yang, T. Y., & Huang, H. C. (2022). Nicotinamide Mononucleotide and Coenzyme Q10 Protects Fibroblast Senescence Induced by Particulate Matter Preconditioned Mast Cells. *Int J Mol Sci*, 23(14). doi:10.3390/ijms23147539.

Chen, A. C., Martin, A. J., Choy, B., Fernandez-Penas, P., Dalziel, R. A., McKenzie, C. A., . . . Damian, D. L. (2015). A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*, 373(17), 1618-1626. doi:10.1056/NEJMoa1506197.

Chen, A. C., Martin, A. J., Dalziel, R. A., McKenzie, C. A., Lowe, P. M., Eris, J. M., . . . Damian, D. L. (2016). A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*, 175(5), 1073-1075. doi:10.1111/bjd.14662.

Comaish, J. S., Felix, R. H., & McGrath, H. (1976). Topically applied niacinamide in isoniazid-induced pellagra. *Arch Dermatol*, 112(1), 70-72. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/129035>.

Cosmetic Ingredient Review Expert, P. (2005). Final report of the safety assessment of niacinamide and niacin. *Int J Toxicol*, 24 Suppl 5, 1-31. doi:10.1080/10915810500434183.

Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., & Verdin, E. (2021). NAD(+) metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22(2), 119-141. doi:10.1038/s41580-020-00313-x.

Damian, D. L., Patterson, C. R., Stapelberg, M., Park, J., Barnetson, R. S., & Halliday, G. M. (2008). UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol*, 128(2), 447-454. doi:10.1038/sj.jid.5701058.

Dănilă, E., Kaya, D. A., Anuța, V., Popa, L., Coman, A. E., Chelaru, C., . . . Ghica, M. V. (2024). Formulation and Characterization of Niacinamide and Collagen Emulsion and Its Investigation as a Potential Cosmeceutical Product. *Cosmetics*, 11(2), 40. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2079-9284/11/2/40>.

Denu, J. M. (2007). Vitamins and aging: pathways to NAD⁺ synthesis. *Cell*, 129(3), 453-454. doi:10.1016/j.cell.2007.04.023.

Draelos, Z. D., Matsubara, A., & Smiles, K. (2006). The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmet Laser Ther*, 8(2), 96-101. doi:10.1080/14764170600717704.

Dunbar, R. L., Goel, H., Tuteja, S., Song, W. L., Nathanson, G., Babar, Z., . . . Grove, G. L. (2017). Measuring niacin-associated skin toxicity (NASTy) stigmata along with symptoms to aid development of niacin mimetics. *J Lipid Res*, 58(4), 783-797. doi:10.1194/jlr.D071696.

Durmaz, I., Turkmen, D., Altunisik, N., Uremis, N., Uremis, M. M., Sener, S., & Turkoz, Y. (2022). Evaluation of serum TWEAK, TRAIL, and oxidative stress markers in rosacea patients. *J Cosmet Dermatol*, 21(12), 7050-7055. doi:10.1111/jocd.15365.

Ergun, Y., Uremis, M., Kilinc, M., & Alici, T. (2016). Antioxidant effect of Legalon(r) SIL in ischemia-reperfusion injury of rat skeletal muscle. *Acta Cir Bras*, 31(4), 264-270. doi:10.1590/S0102-865020160040000007.

Fania, L., Mazzanti, C., Campione, E., Candi, E., Abeni, D., & Dellambra, E. (2019). Role of Nicotinamide in Genomic Stability

and Skin Cancer Chemoprevention. *Int J Mol Sci*, 20(23). doi:10.3390/ijms20235946.

Fisher, G. J., Quan, T., Purohit, T., Shao, Y., Cho, M. K., He, T., . . . Voorhees, J. J. (2009). Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol*, 174(1), 101-114. doi:10.2353/ajpath.2009.080599.

Fujimura, M., Tominaga, T., & Yoshimoto, T. (1997). Nicotinamide inhibits inducible nitric oxide synthase mRNA in primary rat glial cells. *Neurosci Lett*, 228(2), 107-110. doi:10.1016/s0304-3940(97)00373-x.

Garcia-Peterson, L. M., Wilking-Busch, M. J., Ndiaye, M. A., Philippe, C. G. A., Setaluri, V., & Ahmad, N. (2017). Sirtuins in Skin and Skin Cancers. *Skin Pharmacol Physiol*, 30(4), 216-224. doi:10.1159/000477417.

Gehring, W. (2004). Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol*, 3(2), 88-93. doi:10.1111/j.1473-2130.2004.00115.x.

Gensler, H. L. (1997). Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr Cancer*, 29(2), 157-162. doi:10.1080/01635589709514618.

Gensler, H. L., Williams, T., Huang, A. C., & Jacobson, E. L. (1999). Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutr Cancer*, 34(1), 36-41. doi:10.1207/S15327914NC340105.

Godin, A. M., Ferreira, W. C., Rocha, L. T., Seniuk, J. G., Paiva, A. L., Merlo, L. A., . . . Coelho, M. M. (2011). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of nicotinamide and its isomers in different experimental models. *Pharmacol Biochem Behav*, 99(4), 782-788. doi:10.1016/j.pbb.2011.07.003.

Greatens, A., Hakozaki, T., Koshofter, A., Epstein, H., Schwemberger, S., Babcock, G., . . . Boissy, R. E. (2005). Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol*, 14(7), 498-508. doi:10.1111/j.0906-6705.2005.00309.x.

Gurunluoglu, S., Gul, M., Gurunluoglu, K., Kocbiyik, A., Gul, S., Gozukara Bag, H., . . . Demircan, M. (2023). Histopathological and ultra-structural investigation of the damaging effects of hypoinsulinemia, hyper glycaemia and oxidative stress caused by parenteral nutrition combined with fasting on the small intestine of rabbits. *Arab J Gastroenterol*, 24(2), 129-135. doi:10.1016/j.ajg.2023.02.003.

Halliday, G. M. (2005). Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res*, 571(1-2), 107-120. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.09.013.

Jha, N., Ryu, J. J., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. (2017). Generation and Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species Induced by Plasma, Lasers, Chemical Agents, and Other Systems in Dentistry. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 7542540. doi:10.1155/2017/7542540.

Jia, H., Li, X., Gao, H., Feng, Z., Li, X., Zhao, L., . . . Liu, J. (2008). High doses of nicotinamide prevent oxidative mitochondrial dysfunction in a cellular model and improve motor deficit in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 86(9), 2083-2090. doi:10.1002/jnr.21650.

Jonas, W. B., Rapoza, C. P., & Blair, W. F. (1996). The effect of niacinamide on osteoarthritis: a pilot study. *Inflamm Res*, 45(7), 330-334. doi:10.1007/BF02252945.

Joshi, M., Hiremath, P., John, J., Ranadive, N., Nandakumar, K., & Mudgal, J. (2023). Modulatory role of vitamins A, B3, C, D, and E on skin health, immunity, microbiome, and diseases.

Pharmacol Rep, 75(5), 1096-1114. doi:10.1007/s43440-023-00520-1.

Ju, H. Q., Lin, J. F., Tian, T., Xie, D., & Xu, R. H. (2020). NADPH homeostasis in cancer: functions, mechanisms and therapeutic implications. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1), 231. doi:10.1038/s41392-020-00326-0.

Kamal, M., Abbasy, A. J., Musleman, A. A., & Bener, A. (2006). Effect of nicotinamide on newly diagnosed type 1 diabetic children. *Acta Pharmacol Sin*, 27(6), 724-727. doi:10.1111/j.1745-7254.2006.00313.x.

Kammeyer, A., & Luiten, R. M. (2015). Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*, 21, 16-29. doi:10.1016/j.arr.2015.01.001.

Kang, K., Sun, Y., Pan, D., Chang, B., & Sang, L. X. (2021). Nicotinamide Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Chronic Colitis in Mice through Its Anti-Inflammatory Properties and Modulates the Gut Microbiota. *J Immunol Res*, 2021, 5084713. doi:10.1155/2021/5084713.

Kim, H. W., Ryoo, G. H., Jang, H. Y., Rah, S. Y., Lee, D. H., Kim, D. K., . . . Park, B. H. (2022). NAD(+)-boosting molecules suppress mast cell degranulation and anaphylactic responses in mice. *Theranostics*, 12(7), 3316-3328. doi:10.7150/thno.69684.

Kligman, D. (2000). Cosmeceuticals. *Dermatol Clin*, 18(4), 609-615. doi:10.1016/s0733-8635(05)70211-4.

Lee, H., Hong, Y., & Kim, M. (2021). Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci*, 22(22). doi:10.3390/ijms222212489.

Leklem, J. E., Brown, R. R., Rose, D. P., Linkswiler, H., & Arend, R. A. (1975). Metabolism of tryptophan and niacin in oral contraceptives users receiving controlled intakes of vitamin B6. *Am J Clin Nutr*, 28(2), 146-156. doi:10.1093/ajcn/28.2.146.

Levin, J., & Momin, S. B. (2010). How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol*, 3(2), 22-41. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725560>.

Li, X., Li, C., Zhang, W., Wang, Y., Qian, P., & Huang, H. (2023). Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 8(1), 239. doi:10.1038/s41392-023-01502-8.

Low, E., Alimohammadiha, G., Smith, L. A., Costello, L. F., Przyborski, S. A., von Zglinicki, T., & Miwa, S. (2021). How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? *Ageing Res Rev*, 71, 101456. doi:10.1016/j.arr.2021.101456.

Maiese, K., Chong, Z. Z., Hou, J., & Shang, Y. C. (2009). The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules*, 14(9), 3446-3485. doi:10.3390/molecules14093446.

Marques, C., Hadjab, F., Porcello, A., Lourenco, K., Scaletta, C., Abdel-Sayed, P., . . . Laurent, A. (2024). Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants (Basel)*, 13(4). doi:10.3390/antiox13040425.

Mattiussi, A. J., & Blais, D. (1992). Niacin versus niacinamide. *CMAJ*, 147(7), 990-991. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1393912>.

McKenney, J. (2004). New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*, 164(7), 697-705. doi:10.1001/archinte.164.7.697.

Mehdi Uremis, M., Uremis, N., Tosun, E., Durhan, M., Cigremis, Y., Baysar, A., & Turkoz, Y. (2022). Cucurbitacin D Inhibits the Proliferation of HepG2 Cells and Induces Apoptosis by Modulating JAK/STAT3, PI3K/Akt/mTOR and MAPK Signaling Pathways. *Curr Cancer Drug Targets*, 22(11), 931-944. doi:10.2174/1568009622666220623141158.

Murata, M. M., Kong, X., Moncada, E., Chen, Y., Imamura, H., Wang, P., . . . Digman, M. A. (2019). NAD⁺ consumption by PARP1 in response to DNA damage triggers metabolic shift critical for damaged cell survival. *Mol Biol Cell*, 30(20), 2584-2597. doi:10.1091/mbc.E18-10-0650.

Nadzhimutdinov, K. N., Mavlianov, I. R., Umarov, E. F., & Mutalov, N. K. (1993). [The effect of alpha-tocopherol and nicotinamide on lipid peroxidation and the activity of the antioxidant system in the lung tissue of premature rat pups]. *Eksp Klin Farmakol*, 56(5), 28-30. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8312804>.

Nakai, K., & Tsuruta, D. (2021). What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? *Int J Mol Sci*, 22(19). doi:10.3390/ijms221910799.

Namaz, M. R., Fallahzadeh, M. K., & Roozbeh, J. (2009). Nicotinamide as a potential novel addition to the anti-uremic pruritus weaponry. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 20(2), 291-292. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237824>

Ogata, S., Takeuchi, M., Teradaira, S., Yamamoto, N., Iwata, K., Okumura, K., & Taguchi, H. (2002). Radical scavenging activities of niacin-related compounds. *Biosci Biotechnol Biochem*, 66(3), 641-645. doi:10.1271/bbb.66.641.

Park, J., Halliday, G. M., Surjana, D., & Damian, D. L. (2010). Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. *Photochem Photobiol*, 86(4), 942-948. doi:10.1111/j.1751-1097.2010.00746.x.

Pero, R. W., Axelsson, B., Siemann, D., Chaplin, D., & Dougherty, G. (1999). Newly discovered anti-inflammatory properties of the benzamides and nicotinamides. *Mol Cell Biochem*, 193(1-2), 119-125. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331648>.

Pfeifer, G. P. (2020). Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer. *Genome Instab Dis*, 1(3), 99-113. doi:10.1007/s42764-020-00009-8.

Pfisterer, K., Shaw, L. E., Symmank, D., & Weninger, W. (2021). The Extracellular Matrix in Skin Inflammation and Infection. *Front Cell Dev Biol*, 9, 682414. doi:10.3389/fcell.2021.682414.

Philips, N., Chalensouk-Khaosaat, J., & Gonzalez, S. (2018). Simulation of the Elastin and Fibrillin in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Inhibition of Elastase or Matrix Metalloproteinases Activity by Nicotinamide or Its Derivatives. *J Cosmet Sci*, 69(1), 47-56. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658877>.

Piipponen, M., Li, D., & Landen, N. X. (2020). The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing. *Int J Mol Sci*, 21(22). doi:10.3390/ijms21228790.

Poljsak, B., Kovac, V., Spalj, S., & Milisav, I. (2023). The Central Role of the NAD⁺ Molecule in the Development of Aging and the Prevention of Chronic Age-Related Diseases: Strategies for NAD⁺ Modulation. *Int J Mol Sci*, 24(3). doi:10.3390/ijms24032959.

Porcello, A., Chemali, M., Marques, C., Scaletta, C., Lourenco, K., Abdel-Sayed, P., . . . Laurent, A. (2024). Dual Functionalization of Hyaluronan Dermal Fillers with Vitamin B3: Efficient Combination of Bio-Stimulation Properties with Hydrogel System Resilience Enhancement. *Gels*, 10(6). doi:10.3390/gels10060361.

Qian, H., Shan, Y., Gong, R., Lin, D., Zhang, M., Wang, C., & Wang, L. (2022). Mechanism of action and therapeutic effects of oxidative stress and stem cell-based materials in skin aging: Current evidence and future perspectives. *Front Bioeng Biotechnol*, 10, 1082403. doi:10.3389/fbioe.2022.1082403.

Rehman, I. U., Ahmad, R., Khan, I., Lee, H. J., Park, J., Ullah, R., . . . Kim, M. O. (2021). Nicotinamide Ameliorates Amyloid Beta-Induced Oxidative Stress-Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration in Adult Mouse Brain. *Biomedicines*, 9(4). doi:10.3390/biomedicines9040408.

Rex, A., & Fink, H. (2008). Pharmacokinetic aspects of reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in rats. *Front Biosci*, 13, 3735-3741. doi:10.2741/2962.

Rolfe, H. M. (2014). A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *J Cosmet Dermatol*, 13(4), 324-328. doi:10.1111/jocd.12119.

Rousselle, P., Montmasson, M., & Garnier, C. (2019). Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol*, 75-76, 12-26. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.002.

Sanchez-Fidalgo, S., Villegas, I., Martin, A., Sanchez-Hidalgo, M., & Alarcon de la Lastra, C. (2007). PARP inhibition reduces acute colonic inflammation in rats. *Eur J Pharmacol*, 563(1-3), 216-223. doi:10.1016/j.ejphar.2007.01.070.

Scatozza, F., Moschella, F., D'Arcangelo, D., Rossi, S., Tabolacci, C., Giampietri, C., . . . Facchiano, A. (2020). Nicotinamide inhibits melanoma in vitro and in vivo. *J Exp Clin Cancer Res*, 39(1), 211. doi:10.1186/s13046-020-01719-3.

Silva, S., Ferreira, M., Oliveira, A. S., Magalhaes, C., Sousa, M. E., Pinto, M., . . . Almeida, I. F. (2019). Evolution of the use of antioxidants in anti-ageing cosmetics. *Int J Cosmet Sci*, 41(4), 378-386. doi:10.1111/ics.12551.

Sivapirabu, G., Yiasemides, E., Halliday, G. M., Park, J., & Damian, D. L. (2009). Topical nicotinamide modulates cellular energy metabolism and provides broad-spectrum protection against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br J Dermatol*, 161(6), 1357-1364. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09244.x.

Stratford, M. R., & Dennis, M. F. (1994). Pharmacokinetics and biochemistry studies on nicotinamide in the mouse. *Cancer Chemother Pharmacol*, 34(5), 399-404. doi:10.1007/BF00685564.

Surjana, D., Halliday, G. M., & Damian, D. L. (2010). Role of nicotinamide in DNA damage, mutagenesis, and DNA repair. *J Nucleic Acids*, 2010. doi:10.4061/2010/157591.

Surjana, D., Halliday, G. M., & Damian, D. L. (2013). Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis*, 34(5), 1144-1149. doi:10.1093/carcin/bgt017.

Tan, C. Y. R., Tan, C. L., Chin, T., Morenc, M., Ho, C. Y., Rovito, H. A., Bellanger, S. (2022). Nicotinamide Prevents UVB- and Oxidative Stress–Induced Photoaging in Human Primary Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 142(6), 1670-1681 e1612. doi:10.1016/j.jid.2021.10.021.

Tanno, O., Ota, Y., Kitamura, N., & Inoue, S. (1997). Effects of niacinamide on ceramide biosynthesis and differentiation of cultured human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 4, 643.

Tanno, O., Ota, Y., Kitamura, N., Katsube, T., & Inoue, S. (2000). Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol*, 143(3), 524-531. doi:10.1111/j.1365-2133.2000.03705.x.

Thanos, S. M., Halliday, G. M., & Damian, D. L. (2012). Nicotinamide reduces photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans. *Br J Dermatol*, 167(3), 631-636. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11109.x.

Thompson, B. C., Halliday, G. M., & Damian, D. L. (2015). Nicotinamide enhances repair of arsenic and ultraviolet radiation-induced DNA damage in HaCaT keratinocytes and ex vivo human

skin. *PLoS One*, 10(2), e0117491.
doi:10.1371/journal.pone.0117491.

Tzaphlidou, M. (2004). The role of collagen and elastin in aged skin: an image processing approach. *Micron*, 35(3), 173-177. doi:10.1016/j.micron.2003.11.003.

Ullrich, S. E. (2005). Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res*, 571(1-2), 185-205. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.06.059.

Ungerstedt, J. S., Blomback, M., & Soderstrom, T. (2003). Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol*, 131(1), 48-52. doi:10.1046/j.1365-2249.2003.02031.x.

Uremis, M. M., Gultekin, S., Uremis, N., Safak, T., Cigremis, Y., Gul, M., . . . Turkoz, Y. (2024). Protective role of vitamin E against acrylamide-induced testicular toxicity from pregnancy to adulthood: insights into oxidative stress and aromatase regulation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 397(2), 829-841. doi:10.1007/s00210-023-02638-8.

Uremis, M. M., Gurel, E., Aslan, M., & Taslidere, E. (2024). Dexpanthenol protects against nicotine-induced kidney injury by reducing oxidative stress and apoptosis through activation of the AKT/Nrf2/HO-1 pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 397(2), 1105-1114. doi:10.1007/s00210-023-02671-7.

Uremis, M. M., Turkoz, Y., & Uremis, N. (2024). Investigation of apoptotic effects of Cucurbitacin D, I, and E mediated by Bax/Bcl-xL, caspase-3/9, and oxidative stress modulators in HepG2 cell line. *Drug Dev Res*, 85(2), e22174. doi:10.1002/ddr.22174.

Uremis, N., Uremis, M. M., Cigremis, Y., Tosun, E., Baysar, A., & Turkoz, Y. (2022). Cucurbitacin I exhibits anticancer efficacy through induction of apoptosis and modulation of JAK/STAT3,

MAPK/ERK, and AKT/mTOR signaling pathways in HepG2 cell line. *J Food Biochem*, 46(10), e14333. doi:10.1111/jfbc.14333.

Valpacos, C., Leclerc-Mercier, S., Lopes, L., Svoboda, D., Miranda, D., Correia, P., Kerob, D. (2023). Benefits of the Dermocosmetic Mineral 89 Probiotic Fractions Adjunct to Topical Retinoids for Anti-Aging Benefits. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 16, 375-385. doi:10.2147/CCID.S396952.

Velykyi, M. M., Burda, V. A., Biront, N. V., Oliiarnyk, O. D., & Velykyi, A. M. (1996). [The effect of nicotinamide on the enzymatic activity of the antioxidant defense in experimental diabetes]. *Ukr Biokhim Zh* (1978), 68(2), 109-114. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005653>

Villeda-Gonzalez, J. D., Gomez-Olivares, J. L., Baiza-Gutman, L. A., Manuel-Apolinar, L., Damasio-Santana, L., Millan-Pacheco, C., Diaz-Flores, M. (2020). Nicotinamide reduces inflammation and oxidative stress via the cholinergic system in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Life Sci*, 250, 117585. doi:10.1016/j.lfs.2020.117585.

Watroba, M., & Szukiewicz, D. (2016). The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci*, 61(1), 52-62. doi:10.1016/j.advms.2015.09.003.

Wessels, Q., Pretorius, E., Smith, C. M., & Nel, H. (2014). The potential of a niacinamide dominated cosmeceutical formulation on fibroblast activity and wound healing in vitro. *Int Wound J*, 11(2), 152-158. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01052.x.

Wohlrab, J., & Kreft, D. (2014). Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*, 27(6), 311-315. doi:10.1159/000359974.

Wu, W., Yuan, S., Tang, Y., Meng, X., Peng, M., Hu, Z., & Liu, W. (2023). Effect of Exercise and Oral Niacinamide Mononucleotide on Improving Mitochondrial Autophagy in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 15(13). doi:10.3390/nu15132851.

Yanez, M., Jhanji, M., Murphy, K., Gower, R. M., Sajish, M., & Jabbarzadeh, E. (2019). Nicotinamide Augments the Anti-Inflammatory Properties of Resveratrol through PARP1 Activation. *Sci Rep*, 9(1), 10219. doi:10.1038/s41598-019-46678-8.

Yiasemides, E., Sivapirabu, G., Halliday, G. M., Park, J., & Damian, D. L. (2009). Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Carcinogenesis*, 30(1), 101-105. doi:10.1093/carcin/bgn248.

Zhang, C., Shao, Q., Zhang, Y., Liu, W., Kang, J., Jin, Z.,.. Ning, B. (2024). Therapeutic application of nicotinamide: As a potential target for inhibiting fibrotic scar formation following spinal cord injury. *CNS Neurosci Ther*, 30(7), e14826. doi:10.1111/cns.14826.

Zhen, A. X., Piao, M. J., Kang, K. A., Fernando, P., Kang, H. K., Koh, Y. S., Hyun, J. W. (2019). Niacinamide Protects Skin Cells from Oxidative Stress Induced by Particulate Matter. *Biomol Ther (Seoul)*, 27(6), 562-569. doi:10.4062/biomolther.2019.061.

BÖLÜM IV

Bağırsak Bariyer Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-invaziv Biyobelirteçler

Dilara ÜLGER ÖZBEK¹

Giriş

Bağırsak bariyeri, insan sağlığı için oldukça önemli olan, dış ortama karşı savunma sistemi oluşturan karmaşık bir yapıdır. Bu bariyer, bağırsak içi ve dışı arasındaki ortamda arayüzü oluşturur. Sağlıklı çalışan bir bağırsak bariyeri besin ve sıvıların emilimini sağlarken, öte yandan toksinler ve bakteriler gibi zararlı maddelerin bağırsak epitelinde geçişine izin vermeyerek, vücuda ulaşmasını engeller. Fakat bozulmuş bir bağırsak bariyeri, bağırsağın geçirgenliğinde fonksiyonel bir bozulma olduğunu işaret eder (Schoultz & Keita, 2020). Son yıllarda gastrointestinal sistemde ortaya çıkan hastalıklar birçok hastalığın, şikâyetin, rahatsızlıkların ve kronik durumların sebebi olarak gösterilmektedir. Alzheimer, Parkinson, sedef, egzema, insülin direnci vb bunlara örnek

¹Dr. Dilara ÜLGER ÖZBEK, Cumhuriyet Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Sivas/Türkiye, Orcid: 0000-0002-6834-020X, dilaraulger@cumhuriyet.edu.tr

gösterilebilir. Diğer hastalıklarla ilişkisine dair kanıtlar, bağırsak bariyerinin farklı koşullarda işlevsel çalışmasını sağlayacak çalışmaların gerçekleştirilmesine olan ilgiyi arttırmıştır (Luca, Di Mauro, Di Mauro, & Luca, 2019).

Bağırsak geçirgenliği genel anlamda, bir molekülün basit bir zardan geçişi olarak ifade edilir. Geçirgenlik, çeşitli biyobelirteçlerin, paraselüler veya transselüler rota yoluyla epitel zardan geçişinin değerlendirilmesiyle ölçülebilir. Bağırsak bariyerinin işlevini değerlendirmek için kullanılan metot ve yöntemler hızla çoğalmakta ve gelişmektedir.

Bağırsak geçirgenliği, çeşitli gastrointestinal ve gastrointestinal olmayan hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesine katkı sunduğu düşüncesiyle ve desteklenen klinik çalışmalar ile son yıllarda ilerleme kaydetmiş bir çalışma alanı olmuştur (Perez-Diaz-del-Campo, Castelnuevo, Ribaldone, & Caviglia, 2023). Bozulmuş bağırsak geçirgenliğinin birçok hastalığın patofizyolojisine katkı sunduğu kabul edilse de, şu anda bağırsak bariyer fonksiyonundaki değişiklikleri doğru bir şekilde tespit edebilen non-invaziv biyobelirteçlerin veya yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bizde bu bölümde bağırsak geçirgenliği tayininde son yıllarda en çok tercih edilen biyobelirteçler ile ilgili bilgi aktarımı yapacağız.

1.Bağırsak bariyeri, bileşenleri ve fonksiyonları

Bağırsak bariyeri, bağırsakların iç yüzeyinde bulunan ve vücut ile dış ortam arasında fiziksel, kimyasal, immünolojik ve biyolojik bir savunma sistemi oluşturan komplike bir sistemdir. Bu bariyer, vücut için gerekli faydalı moleküllerin (vitamin, mineral, su, aa, vb.) emilimini sağlarken zararlı maddelerin, toksinlerin ve patojenlerin vücuda girmesini engeller. Bağırsak bariyeri aşağıdaki ana bileşenlerden oluşmaktadır (Turner, 2009). Bunlar;

I. Fiziksel bariyer

Epitel hücreleri: Bağırsak duvarını epitel hücrelerden oluşmaktadır ve bu hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (tight

junctions) aile birbirine kenetlenerek fiziksel kuvvet oluşturur.

Müsin tabakası: Epitel hücre yüzeyini kaplayan mukozal tabaka, mikroorganizmaların ve zararlı maddelerin epitel yüzeyine direkt temasını engeller.

Sıkı bağlantılar (Tight Junctions): Epitel hücreleri arasındaki fiziksel çekimi ve bağlantıları düzenleyen proteinlerdir (örneğin, zonulin, claudin, occludin). Bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesi bu proteinler aracılığı ile olur.

II. Kimyasal bariyer

Antimikrobiyal peptitler: Epitel hücreleri tarafından salgılanan defensinler ve lizozim gibi enzimler zararlı mikroorganizmalara karşı savunma oluşturur.

Gastrik asit ve safra tuzları: Patojenlerin ve zararlı moleküllerin bağırsakta çoğalmasını engeller.

III. İmmünolojik bariyer

Bağırsak immün sistemi: Peyer plakları ve lamina propria'da bulunan immün sistem hücreleri, zararlı mikroorganizmaları ve antijenleri tanıyarak, bunlara karşı savunma mekanizması oluşturur.

Sekretuar IgA: Mukus tabakasında yer alan Immunglobulin A (IgA) patojenlerin epitel tabakasına yapışmasını engeller (Schulzke, Bentzel, Schulzke, Riecken, & Fromm, 1998).

IV. Biyolojik bariyer

Bağırsak mikrobiyotası: Bağırsakta bulunan faydalı bakteriler, zararlı mikroorganizmaların çoğalmasını engeller ve epitel bariyerinin korunmasına katkı sağlar. Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri (bütirat) üretimiyle epitel hücrelerinin beslenmesini sağlar.

Bağırsak bariyerinin çeşitli görevleri vardır, önemli olanları aşağıda başlıklar halinde sıralanmıştır.

a. Koruma görevi: Bağırsak bariyeri patojenlere, toksik ve

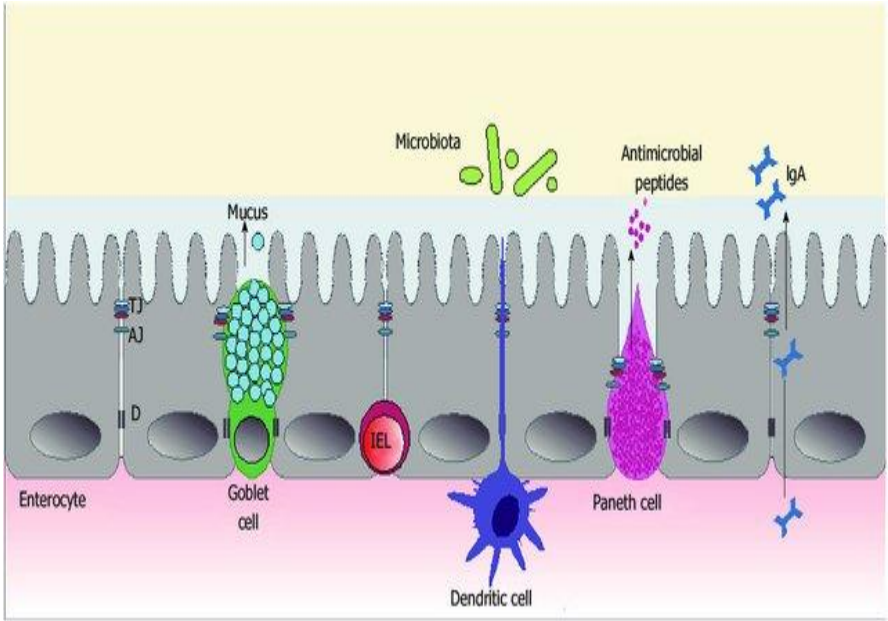
zararlı molek  lele karşı fiziksel ve kimyasal olarak savunma sistemi sağlar.

b.Emilim görevi: Seçici geçirgen özellikteki bariyer, besin, su, vitaminlerin ve minerallerin emilimini sağlar.

c.Bağışıklık düzenleme: Zararsız antijenlere (faydalı protein, amino asit vb.) karşı tolerans oluşturarak, bağışıklık sistemini aşırı tepkimelerden korur.

d.Mikrobiyal denge: Bağırsakta faydalı mikroorganizmaların çoğalıp varlığını idame ettirmesini desteklerken, zararlı mikroorganizmaların barınma ve çoğalmasını engeller (Edogawa et al., 2018).

Bu temel başlıkların dışında bağırsak bariyerinin saymakla bitmeyen bir çok görevi mevcuttur. İşlevsel bir bariyeri korumak için hassas bir denge vardır. Bu denge, hem bitişik epitel hücrelerini birbirine bağlayan bağlantı kompleksleri hem de epitel hücre zarının mukuslu yüzeyi d hil olmak üzere fiziksel savunma mekanizmaları tarafından korunur (Natividad & Verdu, 2013).



Şekil 1: Bağırsak bariyeri ve elemanları (Cukrowska et al., 2017)

Bağırsak lümeni, bariyerin fonksiyonunu sağlıklı şekilde yerine getirmesi için mekanik olarak ve çeşitli savunma sistemleriyle koruyucu bir göreve sahiptir. Lümeninde bulunan antijenler ve bakteriler safra suları, gastrik ve pankreatik asitleri tarafından parçalanır. Kommensal lüminal bakteriler, örneğin bakteriyosin üretimi, lümen içi pH değişiklikleri ve patojenlerin büyümesi için gerekli besinlere rekabet yoluyla patojenlerin kolonize olmasını engeller. Komensal flora, bağırsak epiteliyle sürekli temas halindedir ve besin alımı için gerekli olan fizyolojik paraselüler geçirgenliği ve mukozal tabakanın güçlendirilmesini indükleyerek bağırsak bariyer yapısını şekillendirdiği iddia edilmektedir (Hayes et al., 2018). Bir diğer savunma sistemi, karışmayan su tabakası, glikokaliks ve mukus tabakasının bulunduğu mikro iklimdir (Mutch & King, 1985). Mukus tabakası, epitel hücrelerini kaplayarak, yakın mesafede komensal flora için korunaklı bir yaşam alanı oluşturur (Cornick, Tawiah, & Chadee, 2015). Goblet hücreleri tarafından üretilen ve salgılanan mukus, musin'den oluşur. Ayrıca, mukus

tabakası, mukozal salgılarda bolca bulunan bir antikor olan ve birkaç farklı yolla patojenik bakterileri zararsız hale getiren ve komensal florayı koruma görevi olan IgA'dan oluşur (Gutzeit, Magri, & Cerutti, 2014).

Bağırsak bariyerinin bir diğer koruyucu tabakası olan, vücudu dış lüminal ortamdan ayıran, epitel hücre tabakasıdır. Epitelde bulunan emici hücreler (enterositler), paneth ve goblet hücreleri gibi farklı türden hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin sahip olduğu farklı görevler ile bağırsak dışı ortamına karşı sıkı bir bariyer oluşturur (Schultz & Keita, 2019). Patojenik bakteri ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında katkı sağlayan paneth hücreleri, bu görevi ürettikleri antimikrobiyal peptitler aracılığı ile gerçekleştirir (Wang et al., 2018). Bağırsak enterositleri, klorür salgılayarak zararlı maddelere karşılık verir. Bağırsak epitelinin altında, doğuştan ve adaptasyon sonucu oluşan bağışıklık hücreleri olan, nötrofiller, T lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Bunların bulunduğu tabakaya lamina propria denir. Bu hücreler, yabancı moleküllerin saldırısına yanıt olarak tepki oluşturur ve inflamasyonu temizlemek için birlikte hareket ederler. Nötrofiller, inflamasyon ile savaşan ilk hücrelerdir ve mikroorganizmaların saldırısını fagositoz yoluyla engeller (Rosales, Demarex, Lowell, & Uribe-Querol, 2016). Aynı şekilde, lamina propriadaki makrofajlar enterositlere yakın konumlanarak, bağırsak bariyerini aşan lamina propriaya ulaşan potansiyel zararlı lüminal molekülleri fagosite eder (Bain & Mowat, 2014). Bağışıklık dengesinin korunmasında kilit öneme sahip olan T hücreleri, bağırsak inflamasyonuna sebep olan çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu baskılamak, diyetten veya komensal floradan gelen antijenlere karşı bağışıklık toleransı oluşturabilirler (Vignali, Collison, & Workman, 2008). Lamina propria endokrin ve enterik sinir sistemi elemanları ev sahipliği yaparak, bariyer homeostazında anatar rol oynar (Keita & Söderholm, 2010).

Bağırsak bariyer dengesi, mikrobiyotası ile epiteli arasındaki ilişkiyle sağlanır. Normal koşullar altında bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki simbiyoz iyi dengelenmiştir. Fakat inflamatuvar

bağırsak hastalıkları (IBD) gibi durumlarda bu denge bozulur ve bağırsak inflamasyonu gelişir (Hill & Artis, 2009). Bağırsak mikrobiyotasının bozulması, diyabet, depresyon ve Alzheimer gibi, geçirgen bağırsakla ilgili bazı hastalıklar yakinen ilişkilendirilmektedir (Luca et al., 2019). Bozulan mikrobiyota ve bu hastalıklarla ilişkisi, komensal floraya ait *Faecalibacterium (F.) prauznitzii* gibi faydalı suşların azalan sayısı ile alakalı görülmektedir. Bu suş, besin lifleri ve endojen bağırsak mukusu gibi sindirilemeyen moleküllerin fermantasyonunda görev alır. Fermantasyon aşaması ise, bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üretimini sağlayan faydalı bakterilerin çoğalmasını destekler (Wong, De Souza, Kendall, Emam, & Jenkins, 2006). Bütirat, insan bağırsak kolonositleri için temel enerji kaynağıdır ve bağırsak epitelinin dengesinde rol alır (De Vadder et al., 2014). Bu sebeple, bağırsak mikrobiyotası bütünlüğü, mikrobiyal moleküller ile inflamatuvar belirteçler değerlendirilerek, bozulmuş bağırsak bariyerinin sebeplerini ortaya koymaya yardımcı olabilir.

2.Bağırsak geçirgenliği

Bağırsak epiteli, seçici geçirgen özelliği sayesinde, besinlerin, suyun ve iyonların geçişini sağlarken, patojenlerin ve toksinlerin girişini sınırlandıran bariyer özelliğine sahiptir. Bağırsak geçirgenliği, bir taşıyıcı sistem olmaksızın, bir konsantrasyon gradyanına doğru meydana gelen orta büyüklükteki hidrofilik moleküllerin bağırsaktan geçişi olarak tanımlanır (France & Turner, 2017). Bağırsak geçirgenliğindeki artış, fonksiyonu bozulmuş bağırsak bariyeri ile ilişkilendirilir. Bu durum, "sızdıran bağırsak" (leaky gut) olarak bilinir ve aşağıdaki durumlarla ilişkilendirilir (Bischoff et al., 2014):

- Otoimmün hastalıklar (çölyak, IBD)
- Gıda intoleransları
- Alerjiler
- Metabolik sendrom

- Nörolojik hastalıklar (otizm, depresyon).
- Tip1-2 diyabet
- Alzhemier
- Parkinson

Bağırsak geçirgenliği, çeşitli fizyolojik faktörler nedeniyle, sistemik dolaşımda artan bakteri ve endotoksinlere karşı oldukça hassastır. Bu faktörlere, bağırsak bariyer tabakalarında gelişen bir hasar veya değişiklik, bağırsak mikrobiyotasının bakteriyel kompozisyonunda değişiklikler örnek verilebilir. Psikolojik rahatsızlıklar ve farklı diyet değişiklikleri gibi faktörler de bağırsak bariyer bütünlüğünü ve bağırsak geçirgenliğini değiştirebilmektedir (Rohr, Narasimhulu, Rudeski-Rohr, & Parthasarathy, 2020). Birçok farklı durum ve hastalıkta bağırsak geçirgenliğinde artış belirtileri bildirilmiştir.

Bağırsak geçirgenliğinin tanımı, çözünen bir maddenin seçici geçirgen bir zardan geçişini ifade ettiğinden, bu zar birkaç katmandan ve farklı hücre tiplerinden oluştuğundan, bağırsak geçirgenliğini ölçerken basitleştirmeler kullanmak zorunludur. Bağırsak geçirgenliği, transepitelyal direnç (TER) ölçümleri, yani iyonik yükün epitel boyunca pasif difüzyon yeteneği, geçirgenlik belirteçlerinin bu geçiş yolları aracılığıyla epitel üzerinden geçişinin kaydedilmesiyle değerlendirilebilir (Anderson, 2001).

3.Bağırsak geçirgenliği tayininde kullanılan non-invaziv in vivo metotlar

Geçirgen bağırsağın klinik uygulamada tespit ve değerlendirilmesi için doğru biyobelirteçler ile yöntemlerin geliştirilmesi ve kullanılabilir olması önemli bir noktadır. Bağırsak geçirgenliğinin nasıl tayin edileceği yıllardır tartışılmaktadır. Bariyer bütünlüğünü ve geçirgenliğini değerlendirmek mevcut olan çeşitli yöntemler vardır. Bunların seçimi genellikle belirtilen şu kriterlere göre sınıflanabilmektedir. Deneysel kurulum (ex vivo, in vitro, in vivo), kullanılan belirteçin türü (iyonlar, karbonhidratlar,

makromoleküller, antijenler, bakteri ve ürünleri), belirteçlerin ölçümü için kullanılan biyolojik materyaller (periferik kan, portal ven kanı, feçes veya idrar) ve belirteç miktar ölçüm yöntemi (ELISA, Western blot, HPLC) gibi faktörlere bağlıdır (Bischoff et al., 2014).

Bağırsak geçirgenliği tayini iki şekilde test edilmektedir. İlki oral yoldan alınan işaretli problemlerin idrarda değerlendirilmesi, ikincisi ise biyobelirteç seviyelerinin belirli örnek türlerinde ölçümüne dayanmaktadır. Bağırsak geçirgenlik tayininde kullanılan biyomoleküllerin seviyeleri, kan (serum/plazma), idrar ve feçes gibi biyolojik materyaller üzerinde test edilmektedir. Bunlar dışında in vitro hayvan deneyleriyle de bariyer fonksiyonları test edilebilmektedir (Schoultz & Keita, 2020). Bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için kullanılan farklı in vivo yöntemler Tablo 1 de verilmiştir.

Son yıllarda bağırsak bariyer geçirgenliği araştırmalarına artan ilgi, daha hızlı, daha pratik yöntemlerin ve biyobelirteç bazlı değerlendirmelerin geliştirilmesine yön vermiştir. Bu anlamda son yıllarda revaşa olan, dolaylı geçirgenlik tayininde kullanılan serum biyobelirteçleri aşağıda incelenmiştir.

Tablo 1: Geçirgenlik tayininde kullanılan in vivo test türleri (Perez-Diaz-del-Campo et al., 2023; Zeissig et al., 2007)

Molekül	Metot	Numune
Laktuloz/mannitol	MS ikili şeker kantifikasyonu	İdrar
Sukraloz	MS ikili şeker kantifikasyonu	İdrar
Sukroz	MS ikili şeker kantifikasyonu	İdrar
Zonulin	ELISA	Feçes/serum
LPS	LAL Testi	Serum/plazma
LBP	ELISA	Serum/plazma

sCD14	ELISA	Serum/plazma
FABP	ELISA	Serum/plazma
Sitrullin	MS	Serum/plazma
Claudin	ELISA	Serum/plazma
Occludin	ELISA	Serum/plazma
G-6-PLT	ELISA	Serum/plazma
GLP-2	ELISA	Serum/plazma
Kalprotektin	ELISA	Feçes
LCN-2	ELISA	Feçes
SCFA	Gaz Kromotografi	Feçes

Abbreviations: FABP; fatty acid binding protein, LBP; lipopolysaccharide binding protein, LCN-2; lipocalin-2, LPS; lipopolysaccharide, sCD14; soluble CD14, SCFA; short chain fatty acids, GLP-2; glukagon benzeri peptit 2, G-6-PLT; glukoprotein-6-platelet, MS; kütle spektrometresi, ELISA; enzyme bağlı immunosorbent testi, LAL; limulus amebocyte lizat deneyi.

3.1. Zonulin

Zonulin, bağırsak epitelinde sıkı bağlantıların geçirgenlik fonksiyonunu düzenleyen bir proteindir. Zonulin, bağırsağın seçici geçirgen işleyişini kontrol ederek, vücut ile dış ortam arasında bir bariyer görevi yapmaktadır. Zonulin seviyelerinin artması ile sıkı bağlantıların açıldığı ve bağırsak geçirgenliğinin artışına yol açtığı düşünülmektedir (Fasano, 2011).

➤ Zonulin'in fonksiyonları

Bağırsak geçirgenliğini düzenleme: Zonulin, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıları açarak geçişi istenmeyen moleküllerin bağırsak duvarından geçişini kolaylaştırmaktadır.

Bağırsıklık sistemini etkileme: Artan zonulin seviyeleri ile bağırsak geçirgenliği artar, sistemik inflamasyon ve bağırsıklık yanıtına davetiye çıkarır.

Hastalıklara sebebiyet: Zonulinin aşırı artışı, inflamasyon, otoimmün hastalıklar, alerjiler ve metabolik bozukluklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlara; çölyak, tip-1 diyabet, multipl skleroz, IBD, crohn, kolit, obezite, insulin direnci, otizm, depresyon gibi bir çok hastalık dahil edilebilir (Maget et al., 2021).

Zonulin konsantrasyonları, çoğunlukla kan veya dışkı örneklerinde ELISA (Enzim bağlı immunosorbent testi) yöntemiyle ölçülmektedir.

Zonulin salınımı, gluten, bazı patojenik mikroorganizmalar, aşırı şeker tüketimi, stress, antibiyotik kullanımı ve bağırsak mikrobiyotasının bozulması gibi sebeplerden artabilmektedir. Bunun önüne geçmek için, gluten kullanımını sınırlamak veya tamamen kesmek, stresle baş etmek, düzenli probiyotik kullanmak, yağ asitleri, lif ve antioksidanlar açısından zengin bir beslenme düzenine uymak gerekir (Sturgeon & Fasano, 2016).

3.2. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), yağ asitlerini bağlayıp taşıyan sitozolik proteinlerdir. FABP'ler, bulundukları dokuya spesifik olarak farklı immünolojik görevlere sahiptir ve bir kaç farklı türü vardır. Bağırsak enterositlerinde, bağırsak villus epitelinin emici bölümünde hem karaciğer tipi (L-FABP; FABP1) hem de bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinler (I-FABP; FABP2) eksprese edilir (Gajda & Storch, 2015).

Bağırsakta gelişen iskemi ve ince bağırsağın çeşitli hastalık durumlarında, bağırsak epitelı hasar görür. Hasar sonrası kan dolaşımına salınan I-FABP plazmada tespit edilebilir (Kanda et al., 1992). İnsanlarda I-FABP, bağırsak iskemisinin hassas bir belirtici olarak bilinmektedir (Montagnana, Danese, & Lippi, 2018). Dahası, I-FABP düzeyleri, komplike ve komplike olmayan nekrotizan

enterokolit için bir tanı belirteci olarak tanımlanmıştır (Schellekens et al., 2014). Dolayısıyla, I-FABP bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğunun potansiyel bir biyobelirteci olarak ortaya çıkmıştır (Pelsers et al., 2003).

3.3. Glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2)

Glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2), glukagon hormonunun bağırsağa özgü trofik faktörünün bir parçalanma ürünüdür. Bağırsak epitelindeki enteroendokrin L hücrelerinden salgılanmaktadır (Holst, 2007). GLP-2 büyümenin devamı, bağırsak mukoza yapısının korunmasında, gastrik motilitede ve besin emiliminde rol oynar (Janssen, Rotondo, Mulé, & Tack, 2013). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler endojen GLP-2 düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Özellikle, *bifidobakteri* ve *laktobasil* gibi mikrobiyotayı iyileştiren türlerin artışı, GLP-2'ye bağlı bir mekanizma yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktadır (Cani et al., 2009).

3.4. Klaudin

Klaudin, sıkı bağlantı (tight junctions) hücrelerini oluşturan ve düzenleyen anahtar proteindir. Bu protein ailesi, bağırsak epitelleri arasındaki fiziksel bariyeri sağlayarak, bağırsak geçirgenliğini ve seçici madde geçişlerini düzenler. İnsanlarda, organa spesifik eksprese edilen ve sıkı bağlantıların dokuya göre fizyolojik fonksiyonlarını düzenleyen en az 27 klaudin türü vardır (Tsukita, Furuse, & Itoh, 2001). Klaudin-1 ve klaudin-3, bariyerin sıkı olmasını sağlarken, klaudin-2 su ve küçük iyonların geçişini sağlar. Klaudin düzeylerinin azalması yada fonksiyonunun bozulması, bağırsak geçirgenliğinde artırır, buda IBD başta olmak üzere, çölyak hastalığı ve metabolik bozukluklara sebep olur. Klaudin-1 ekspresyonunun bazı kanser türlerinde metastazı kolaylaştırdığı, klaudin-1 ve klaudin-2 seviyelerinde değişiklikler sonucunda ise crohn ve ülseratif kolit hastalıklarının geliştiği bildirilmiştir (T. A. Martin, 2014).

3.5. Kalprotektin

Kalprotektin, laktoferrin ve elastaz, dışkıda bulunan nötrofil türevi proteinlerdir. Kalprotektin, proteolitik parçalanmaya karşı direnci ve yedi güne kadar oda ısısında dışkıdaki kararlılığını koruması yönünden en çok tercih ve tespit edilebilen proteindir (Seethaler et al., 2021). Kalprotektin, bağırsak inflamasyonu esnasında artmaktadır ve bağırsak geçirgenliği bozulduğunda inflamatuvar yanıt tetiklenebilir. Günümüzde, dışkıda kalprotektin tayini, aktif IBD hastalığının tedavi takibinde hastalık aktivitesini değerlendirmek için, besin allerjisi teşhislerinde, klinik amaçlı kullanılmaktadır. Non-invaziv ve klinik kullanımı yaygın olması yönünden avantajlıdır ancak inflamasyon spesifik bir belirteç olması yönünden dezavantaj sağlamaktadır (Ayling & Kok, 2018).

3.6. Sitrülin

Sitrülin, bağırsak enterositleri tarafından, glutamin öncülü olarak üretilen bir amino asittir, protein yapısında değildir (Gosselin et al., 2014). Serum sitrüllin düzeyleri, ince bağırsak kütlesini ve yüzey alanını değerlendirmek için çok kıymetli bir biyobelirteçtir. Sistematik bir çalışmada, sitrülin düzeyleri ile çölyak hastalığı ve crohn hastalıklarının şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Fragkos & Forbes, 2018). Bağırsak bariyerinin epitel tabaka kütlesindeki azalmanın, bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkı sunduğu gösterilmiştir. Protein olmayan bir amino asit olan sitrülinin gıda emiliminden etkilendiğini belirtmek önemlidir (Rabier & Kamoun, 1995). Bu nedenle, sitrülin düzeyleri otoimmün koşullarda bağırsak geçirgenliğinin bir belirteci olarak yorumlanırken dikkatli olunmalıdır (Holers, 2013).

3.7. Diamin oksidaz

Diamin oksidaz (DAO), histamin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir, aktivitesi ince bağırsağın bağırsak geçirgenliğiyle ters orantılıdır. Bağırsak bariyerinin bütünlüğü zarar gördüğünde seviyeleri değişebilir. Memeli canlıların %95'inde

bağırsak mukozası ve silli epitel hücrelerinde bulunan fakat plazmasında az bulunan oldukça aktif bir hücre içi enzimdir. DAO, histamin, putresin ve kadaverini katalize ve metabolize eder (Jin, Yu, Lv, & Li, 2007). İnce bağırsak bariyeri hasar gördüğünde, bağırsak mukozal hücreleri bağırsak lümenine geçer. Bu vesile ile DAO hücre içi boşluktaki lenf damarlarından kan dolaşımına geçer. Böylelikle dolaşımdaki plazma DAO seviyeleri artmış olur (Takagi, Nakao, Ogura, Nabeshima, & Kunii, 1994).

3.8.Endotoksin lipopolisakkaritler (LPS)

Lipopolisakkaritler (LPS) gram-negatif bakterilerin dış zar bileşenlerindendir. Bakteriyel translokasyonun potansiyel bir belirteci olarak önemli bir role sahiptir (C. R. Martin, Osadchiy, Kalani, & Mayer, 2018). Bariyer aşıldığında, LPS gibi bakteriyel endotoksinler bariyeri aştıktan sonra dolaşım sisteminde çok uzaklara yer değişikliği yapabilirler. Buda toksisiteye neden olarak, çeşitli hastalıklara sebebiyet verir (Usuda, Okamoto, & Wada, 2021). Kanda LPS tayininde kullanılan yöntemlerin bazı durumlarda yanlış ve çelişkili veriler sunduğu bildirilmiştir. LPS ölçümleri, yöntem ve bireylere göre önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle, bozulmuş bir bağırsak bariyerini ölçmeye çalışırken plazma LPS düzeyleri ihtiyatlı bir şekilde yorumlanmalı ve bunların bağırsak geçirgenliğinin diğer belirteçleriyle değerlendirilmesi önerilir (Stephens & von der Weid, 2020).

LPS konsantrasyonları ve yorumlanması karmaşık olduğundan, LPS bağlayıcı protein (LBP), LPS'ye karşı bağışıklık tepkisinin bir belirteci ve dolayısıyla dolaylı bir endotoksemi belirteci olarak daha çok ilgi çekmektedir. LBP'ler, hepatositler, yağ dokusu ve bağırsak hücreleri tarafından üretilen ve kan dolaşımına salınan akut faz proteinleridir. LBP, gram negatif bakterilerin dış zarına bağlanmaktadır. Bağırsak geçirgenliği ve endotoksemi biyobelirteci olarak kullanılabilir (Iordache et al., 2022).

3.9. Sekretuar IgA

Sekretuar immünglobulin A (IgA), bağırsak mukozasında bulunan bir antikordur ve mukozal immün yanıtı düzenler. Dışkı örneklerinde ölçülen IgA seviyeleri düşük ise, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulduğunu gösterebilir. Non-invaziv olması avantaj sağlarken, spesifik olmayışı dezavantaj olarak görülebilir (Spaeth et al., 1994). Çölyak ve IBD hastalıklarının öngörülmesinde bu belirteçden faydalanılmaktadır (Wells et al., 2017).

3.10. Laktuloz/Mannitol testi

Laktuloz, büyük molekül yapıları bir şekerdir. Normalde sağlıklı bir bağırsak bariyerinden yalnızca sızıntı yolu veya epitel hasarı alanlarından geçebilir çok az geçer. Bu sebeple, bariyer bütünlüğünün bir belirteci olarak düşünülebilir. Mannitol, üç kat daha küçük yapıya sahip bir şekerdir ve gözenek yolunu geçer ve yüzey alanının bir ölçüsünü ifade eder. Sağlıklı bağırsaklarda kolayca emilir (Menzies et al., 1979). Laktuloz/mannitol (LAMA) oranı, bağırsağın yüzeyine göre normalize edilmiş, geçirgenliği ve epitel hasarın bir ölçüsü olarak belirlenmiştir (Vojdani, 2013). İlerleyen yıllarda, bu teknik giderek daha doğru ve spesifik hale gelecek şekilde gelişmiştir. Bu test, deneğe standart bir doz laktuloz ve mannitol içeren bir sıvı karışımını ağızdan verilmesi şeklinde yapılır. Bu şekerler sindirilmeden bağırsaklara geçer. Laktuloz ve mannitolün bağırsak emilimi sonrasında, 6 saat boyunca idrar toplanır. İdrardaki laktuloz ve mannitol miktarları ölçülerek, emilim oranları verilen doza göre hesaplanır. Test sonuçları, diyet, bağırsak mikrobiyotasının durumu ve metabolik farklılıklardan etkilenebilir. Yüksek geçirgenlik sonuçları, birçok farklı hastalıkla ilişkili olabilir, bu nedenle spesifik bir teşhis koymak için başka testlerle desteklenmelidir. Kan örneği gerektirmeden idrar ile tayin edilmesi açısından avantaj sağlamaktadır (Van Elburg et al., 1995).

Sonuç

Bağırsak bariyerinin fonksiyonu üzerine yapılan çalışmalara olan ilgi son yıllarda artarak devam etmektedir. Yeni araştırmalar

sızdıran bağırsağın merkezi rolünü vurgulamaya yöneliktir. Bu bölümde belirtildiği üzere bağırsak bariyer fonksiyonunu ölçmek için altın bir standart yoktur. Bundan dolayı, bağırsak bariyer fonksiyonuyla ilgili mümkün olduğunca doğru bir sonuç vermek için farklı teknikleri birleştirmek önemlidir. Mevcut tekniklere ilişkin bu genel bakış, bu alanda yeni çalışmaya başlayacaklar için, bağırsak bariyeriyle ilgili araştırma sorularını yanıtlamak için metodolojileri seçmesini ve birleştirmesini kolaylaştırabilir. Ancak, bu ilerleme kaydeden alanda sürekli olarak yeni yaklaşımların geliştiğini belirtmek önemlidir.

Kaynakça

Anderson, J. M. (2001). Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *Physiology*, 16(3), 126-130.

Ayling, R. M., & Kok, K. (2018). Fecal calprotectin. *Advances in clinical chemistry*, 87, 161-190.

Bain, C. C., & Mowat, A. M. (2014). Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunological reviews*, 260(1), 102-117.

Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.-D., Serino, M., . . . Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14, 1-25.

Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., . . . Lambert, D. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091-1103.

Cornick, S., Tawiah, A., & Chadee, K. (2015). Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue barriers*, 3(1-2), e982426.

Cukrowska, B., Sowińska, A., Bierła, J. B., Czarnowska, E., Rybak, A., & Grzybowska-Chlebowczyk, U. (2017). Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota-Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World journal of gastroenterology*, 23(42), 7505.

De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., . . . Mithieux, G. (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1), 84-96.

Edogawa, S., Peters, S. A., Jenkins, G. D., Gurunathan, S. V., Sundt, W. J., Johnson, S., . . . Kashyap, P. C. (2018). Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *The FASEB Journal*, 32(12), 6615.

Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*.

Fragkos, K. C., & Forbes, A. (2018). Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *United European gastroenterology journal*, 6(2), 181-191.

France, M. M., & Turner, J. R. (2017). The mucosal barrier at a glance. *Journal of Cell Science*, 130(2), 307-314.

Gajda, A. M., & Storch, J. (2015). Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 93, 9-16.

Gosselin, K. B., Feldman, H. A., Sonis, A. L., Bechard, L. J., Kellogg, M. D., Gura, K., . . . Duggan, C. (2014). Serum citrulline as a biomarker of gastrointestinal function during hematopoietic cell transplantation in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 709-714.

Gutzeit, C., Magri, G., & Cerutti, A. (2014). Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunological reviews*, 260(1), 76-85.

Hayes, C. L., Dong, J., Galipeau, H. J., Jury, J., McCarville, J., Huang, X., . . . Libertucci, J. (2018). Commensal microbiota induces colonic barrier structure and functions that contribute to homeostasis. *Scientific reports*, 8(1), 14184.

Hill, D. A., & Artis, D. (2009). Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annual review of immunology*, 28(1), 623-667.

Holers, V. M. (2013). Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Current opinion in immunology*, 25(6), 728-735.

Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*, 87(4), 1409-1439.

Iordache, M. M., Tocia, C., Aschie, M., Dumitru, A., Manea, M., Cozaru, G. C., . . . Chisoi, A. (2022). Intestinal permeability and depression in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(17), 5121.

Janssen, P., Rotondo, A., Mulé, F., & Tack, J. (2013). a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(1), 18-36.

Jin, X., Yu, C.-H., Lv, G.-C., & Li, Y.-M. (2007). Increased intestinal permeability in pathogenesis and progress of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(11), 1732.

Kanda, T., Nakatomi, Y., Ishikawa, H., Hitomi, M., Matsubara, Y., Ono, T., & Muto, T. (1992). Intestinal fatty acid-binding protein as a sensitive marker of intestinal ischemia. *Digestive diseases and sciences*, 37(9), 1362-1367.

Keita, Å. v., & Söderholm, J. D. (2010). The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterology & Motility*, 22(7), 718-733.

Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., & Luca, A. (2019). Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 4730539.

Maget, A., Dalkner, N., Hamm, C., Bengesser, S., Fellendorf, F., Platzer, M., . . . Mörtl, S. (2021). Sex differences in zonulin in affective disorders and associations with current mood symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 294, 441-446.

Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E. A. (2018). The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(2), 133-148.

Martin, T. A. (2014). *The role of tight junctions in cancer metastasis*. Paper presented at the Seminars in cell & developmental biology.

Menzies, I., Pounder, R., Heyer, S., Laker, M., Bull, J., Wheeler, P., & Creamer, B. (1979). Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy. *The Lancet*, 314(8152), 1107-1109.

Montagnana, M., Danese, E., & Lippi, G. (2018). Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations. *Annals of translational medicine*, 6(17).

Mutch, L., & King, R. (1985). Obtaining parental consent--opting in or opting out? *Archives of disease in childhood*, 60(10), 979-980.

Natividad, J. M., & Verdu, E. F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*, 69(1), 42-51.

Pelsers, M. M., Namiot, Z., Kisielewski, W., Namiot, A., Januszkiewicz, M., Hermens, W. T., & Glatz, J. F. (2003). Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clinical biochemistry*, 36(7), 529-535.

Perez-Diaz-del-Campo, N., Castelnuovo, G., Ribaldone, D. G., & Caviglia, G. P. (2023). Fecal and circulating biomarkers for the non-invasive assessment of intestinal permeability. *Diagnostics*, 13(11), 1976.

Rabier, D., & Kamoun, P. (1995). Metabolism of citrulline in man. *Amino acids*, 9, 299-316.

Rohr, M. W., Narasimhulu, C. A., Rudeski-Rohr, T. A., & Parthasarathy, S. (2020). Negative effects of a high-fat diet on

intestinal permeability: a review. *Advances in Nutrition*, 11(1), 77-91.

Rosales, C., Demareux, N., Lowell, C. A., & Uribe-Querol, E. (2016). Neutrophils: their role in innate and adaptive immunity. *Journal of immunology research*, 2016.

Schellekens, D. H., Grootjans, J., Dello, S. A., van Bijnen, A. A., van Dam, R. M., Dejong, C. H., . . . Buurman, W. A. (2014). Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(3), 253-260.

Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2019). Cellular and molecular therapeutic targets in inflammatory bowel disease—focusing on intestinal barrier function. *Cells*, 8(2), 193.

Schoultz, I., & Keita, Å. V. (2020). The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*, 9(8), 1909.

Schulzke, J.-D., Bentzel, C. J., Schulzke, I., Riecken, E.-O., & Fromm, M. (1998). Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatric research*, 43(4), 435-441.

Seethaler, B., Basrai, M., Neyrinck, A. M., Nazare, J.-A., Walter, J., Delzenne, N. M., & Bischoff, S. C. (2021). Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 321(1), G11-G17.

Spaeth, G., Gottwald, T., Specian, R. D., Mainous, M. R., Berg, R. D., & Deitch, E. A. (1994). Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. *Annals of surgery*, 220(6), 798-808.

Stephens, M., & von der Weid, P.-Y. (2020). Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and

inflammation in a species-specific manner. *Gut microbes*, 11(3), 421-432.

Sturgeon, C., & Fasano, A. (2016). Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue barriers*, 4(4), e1251384.

Takagi, K., Nakao, M., Ogura, Y., Nabeshima, T., & Kunii, A. (1994). Sensitive colorimetric assay of serum diamine oxidase. *Clinica Chimica Acta*, 226(1), 67-75.

Tsukita, S., Furuse, M., & Itoh, M. (2001). Multifunctional strands in tight junctions. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(4), 285-293.

Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(11), 799-809.

Usuda, H., Okamoto, T., & Wada, K. (2021). Leaky gut: effect of dietary fiber and fats on microbiome and intestinal barrier. *International journal of molecular sciences*, 22(14), 7613.

Van Elburg, R., Uil, J., Kokke, F., Mulder, A., Van De Broek, W., Mulder, C., & Heymans, H. (1995). Repeatability of the sugar-absorption test, using lactulose and mannitol, for measuring intestinal permeability for sugars. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 20(2), 184-188.

Vignali, D. A., Collison, L. W., & Workman, C. J. (2008). How regulatory T cells work. *Nature reviews immunology*, 8(7), 523-532.

Vojdani, A. (2013). For the assessment of intestinal permeability, size matters. *Altern Ther Health Med*, 19(1), 12-24.

Wang, S.-L., Shao, B.-Z., Zhao, S.-B., Fang, J., Gu, L., Miao, C.-Y., . . . Bai, Y. (2018). Impact of paneth cell autophagy on inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, 9, 693.

Wells, J. M., Brummer, R. J., Derrien, M., MacDonald, T. T., Troost, F., Cani, P. D., . . . De Vos, W. M. (2017). Homeostasis of

the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(3), G171-G193.

Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006). Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(3), 235-243.

Zeissig, S., Bürgel, N., Günzel, D., Richter, J., Mankertz, J., Wahnschaffe, U., . . . Schulzke, J. D. (2007). Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*, 56(1), 61-72.

BÖLÜM VI

Omentin-1: Obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamasyonla ilişkili yeni bir adipokin

Duygu ERYAVUZ ONMAZ⁶

1. Giriş

Adipokinler, sağlık ve hastalık üzerinde çeşitli etkileri olan yağ dokusu tarafından salgılanan biyoaktif moleküllerdir. Metabolizma, enflamasyon, bağışıklık, kardiyovasküler fonksiyon ve kanser patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar (Clemente-Suárez et al., 2023).

Bu doğrultuda, yağ dokusu sadece enerji için pasif bir depolama organı değil, aynı zamanda adipokin adı verilen çeşitli molekülleri salgılayan aktif bir endokrin organdır. Adipokinler, enflamasyonu, metabolizmayı, iştahı, kardiyovasküler fonksiyonu, bağışıklığı ve diğer fizyolojik süreçleri düzenleyen sitokinlerdir. Adipokinler arasında leptin, adiponektin, resistin ve diğerleri bulunmaktadır. Yağ dokusu tarafından üretilen adipokinlerin türü ve miktarı, yağ hücrelerinin türüne (beyaz veya kahverengi), boyutlarına, sayılarına, konumlarına ve diğer hücrelerle etkileşimlerine bağlıdır. Yağ hücreleri iki ana türe ayrılmaktadır:

⁶ Doç. Dr. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

beyaz yağ hücreleri ve kahverengi yağ hücreleri. Beyaz yağ hücreleri, fazla enerjiyi trigliserit olarak depolamakta ve leptin, adipsin, adiponektin, omentin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), resistin, visfatin ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) gibi çeşitli sitokinleri salgılamaktadır. Öte yandan, kahverengi yağ hücreleri enerjiyi küçük lipid damlacıkları olarak depolamakta ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), kemik morfogenetik protein 7 (BMP-7), vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A), irisin, neuregulin 4 (NRG4), nesfatin-1, meteorin benzeri protein (METRNL), kemerin, IL-6, interlökin-8 (IL-8), interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinleri salgılamaktadır. Bu sitokinlerin termojenez, enerji harcaması, glikoz homeostazı, lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, anjiyogenez ve enflamasyon üzerinde yararlı etkileri vardır (Chait & den Hartigh, 2020).

2. Omentin-1

Omentin/intelektin ilk olarak intestinal Paneth hücrelerinde tanımlanmıştır; omentin/intelektin, bakteri hücre duvarlarının karbonhidrat kısımları içindeki galaktofuranoz ile ilişkilidir ve *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilere karşı bağırsak savunma mekanizmalarında rol oynamaktadır. Ek olarak, omentin/intelektinin bir homologunun omentin/intelektin ile %83 oranında amino asit benzerliği paylaştığı ve omentin 2 olarak adlandırıldığı bildirilmiştir. Omentin 1, omentinin dolaşımdaki majör formudur ve araştırmacılar tarafından ağırlıklı olarak incelenmiştir. Omentin kalpte, akciğerlerde, yumurtalıkta ve plasentada ekspresse edilmektedir. Son zamanlarda, omentin, subkutan AT ile karşılaştırıldığında, visseral adipoz doku tarafından öncelikli olarak üretilen ve salgılanan yeni bir adipokin olarak bildirilmiştir; in vitro deneyler, omentinin insan yağ hücrelerinde insülinle uyarılan glikoz alımını artırdığını ve Akt sinyalizasyonunu tetiklediğini ortaya koymuştur (Tan, Adya, & Randeva, 2010).

3. Omentin-1'in yapısı ve gelişimi

Omentin, esas olarak visceral yağ dokusu tarafından üretilen bir adipokindir. İki izoformu vardır, omentin-1 ve omentin-2. Omentin-1, ağırlıklı olarak visceral yağ dokusu tarafından salgılanmakta olup ve özellikle beyaz yağ dokusunun stromal vasküler fraksiyon hücrelerinden türetilir. Omentin-1, obezite ve diyabette glikoz homeostazında çeşitli faydalı etkiler göstermektedir. Ek olarak, araştırmalar omentin-1'in ateroprotektif (ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu) ve anti-inflamatuar etkilere sahip olabileceğini ve potansiyel olarak kardiyovasküler sağlığa katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür. Omentin, salgılayıcı bir sinyal dizisi ve fibrinojenle ilişkili bir alan içeren ve negatif formunda 120 kDa moleküler ağırlığında glikolize bir trimer olarak görünen 313 amino asitli (35 kDa) yeni bir hidrofilik adipokindir (Zhou et al., 2017).

İlk olarak intestinal Paneth hücrelerinde ve endotel hücrelerinde intelectin-1, intestinal laktoferrin reseptörü, galaktofuranoz bağlayıcı lektin ve endotel lektin adıyla tanımlanmıştır. Ancak, omentin için spesifik reseptörler henüz tanımlanmamıştır. Omentin-1, insan plazmasında 100 ng/mL ila 1 µg/mL konsantrasyonuna sahip başlıca dolaşımdaki formdur ve omentin-2'den daha kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Omentin-1, bakteriyel bileşenleri tanımlamak için kullanılan Ca^{2+} -bağımlı bir galaktofuranoz bağlayıcı lektindir ve patojenik bakterilere karşı savunma için önemlidir (Akiyama et al., 2013).

Omentin-1, endotel hücreleri, mezotel hücreleri, vasküler hücreler ve intestinal Paneth hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerde ekspresye edilmekte ve parakrin, otokrin ve endokrin sinyalizasyon etkisi göstermektedir. Adiponektine benzer şekilde, dolaşımdaki omentin-1 seviyeleri obez kişilerde azalmaktadır. Aslında, glikoz regülasyonu zayıf olan bireylerde omentin-1'in serum seviyeleri daha düşüktür ve bu düşüklüğün insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromun ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de, omentin-1'in serum konsantrasyonu ile şunlar arasında negatif bir korelasyon vardır:

vücut kitle indeksi, insülin direnci indeksi, leptin, plazma glikoz düzeyleri, açlık insülin düzeyleri, TNF α ve IL-6. Bu adipokin, tip 2 diyabet ve insülin direnci dahil olmak üzere obeziteyle bağlantılı metabolik bozukluklarla ilişkili olarak down-regüle olmaktadır.

Omentin-1'in üretimini ve salgılanmasını etkileyebilecek obezite, insülin duyarlılığı, inflamasyon, genetik faktörler ve adiponektin ve insülin gibi hormonlar gibi birkaç faktör vardır. Fibroblast büyüme faktörü-21 ve deksametazon da omentin-1 üretimini etkileyebilmektedir. Başka bir adipokin olan adiponektin, omentin-1 ile ilişkilendirilmiştir ve insülin duyarlılığı omentin-1 düzenlemesinde rol oynamaktadır (Watanabe, Watanabe-Kominato, Takahashi, Kojima, & Watanabe, 2017).

4. Vazodilatasyon

Omentin-1, kan damarlarının gevşemesi olan vazodilatasyonun teşviki ile ilişkilendirilmiştir. Bu vazodilatasyon etkisi, uygun kan akışının sürdürülmesi ve vasküler sistem içindeki direncin azaltılması için önemlidir. Arttırılmış vazodilatasyon, optimum kardiyovasküler fonksiyona katkıda bulunmaktadır. Omentin-1 vazodilatasyonunun altında yatan mekanizma, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretiminin uyarılmasını içerir. Nitrik oksit, vazodilatasyon özelliklerine sahip bir sinyal molekülüdür. Artan NO üretimi, kan damarı tonusunun düzenlenmesine yardımcı olarak uygun kan akışını sağlar ve vasküler daralma riskini azaltır. Daha önceki araştırmalarda Omentin-1'in, NO üretimini ve endotel NO sentaz (eNOS) aktivasyonunu indükleyerek endotel hücrelerini koruduğu gösterilmiştir. Omentin-1, NO aracılı bir vazodilatör olarak kardiyoprotektif bir etkiye sahiptir (Kojima, & Watanabe, 2017; Zhou et al., 2017).

5. Enflamasyon Üzerindeki Etkileri

Omentin-1 anti-inflamatuar özellikler göstermektedir. Omentin mRNA ekspresyonu, Crohn hastalığı (kronik inflammatuar bağırsak bozukluğu) olan deneklerde azalmıştır; bu omentin yetersizliği, bu hastalarda transmural intestinal inflamasyonun patogeneğinde önemli olabilmektedir. Ayrıca, romatoid artrit (kronik inflammatuar eklem bozukluğu) olan hastaların sinovyal

sıvısında omentin seviyeleri azalmaktadır. Son zamanlarda, insan endotel hücrelerinde C-reaktif protein (CRP) ve TNF- α ile indüklenen nükleer faktör κ -hafif zincir güçlendiricinin (NF- κ B) aktive edilmiş B hücresi aktivasyonunun omentin tarafından önemli ölçüde azaltıldığı bildirilmiştir (Zhao et al., 2022).

Bu nedenle, omentinin proinflamatuar durumlarda antiinflamatuar bir rolü olduğu düşünülmektedir. Enflamasyon, ateroskleroz dahil olmak üzere vasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Omentin-1, anti-inflamatuar etkiler uygulayarak kan damarlarındaki inflammatuar süreçleri hafifletmeye yardımcı olmaktadır, vasküler hasar ve aterosklerotik plak oluşumu riskini azaltabilmektedir. Omentin-1 TNF- α , IL-6 ve diğer inflammatuar sitokinleri inhibe ederek nihayetinde vasküler ve doku fonksiyonlarını etkilemektedir (T. Watanabe, K. Watanabe-Kominato, Y. Takahashi, M. Kojima, & R. Watanabe, 2017).

Omentin-1, tiyoredoksin etkileşimli protein (TXNIP)/NLTP3 sinyal yolunu inhibe ederek, obez farelerde IL-10 ve adiponektin gibi anti-inflamatuar adipositokinlerin salgılanmasında artışa ve TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur. Ek olarak, lipopolisakkarit kaynaklı makrofajlarda omentin-1, oksidatif stresi, mitokondriyal disfonksiyonu, proinflamatuar sitokinleri (IL-6, IL-8 ve CCL2), siklooksijenaz-2 ve prostaglandin E2'yi azaltmaktadır (H. Zhou, Zhang, Qian, & Zhou, 2020).

6. Endotel Üzerindeki Etkileri

Omentin-1'in endotel üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Endotel sağlığı, vasküler bütünlüğün ve işlevin sürdürülmesi için önemlidir. Tip 2 diyabetli hastalarda, düşük omentin-1 seviyeleri endotel disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Omentin-1 tedavisinin, yüksek yağlı diyetle beslenen diyabetik sıçanlarda tip 2 diyabette endotel disfonksiyonunu düzelttiğini keşfedilmiştir. Ek olarak, omentin-1, yüksek glikoz konsantrasyonları nedeniyle endotel disfonksiyonuna sahip normal farelerin atardamarlarındaki endotel fonksiyonunu iyileştirmiştir. Bu iyileşme AMPK ve PPAR δ aracılığıyla olmuştur ve Akt/eNOS

aktivitesinde ve NO üretiminde artışa neden olmuştur (Liu et al., 2020).

7. Aterogenez Üzerindeki Etkileri

Omentin-1, ateroskleroz patogenezinde rol oynamaktadır. Ateroskleroz, atardamar duvarlarında yağ birikintilerinin (plak) birikmesiyle karakterize edilen ve atardamarların daralmasına ve sertleşmesine yol açan bir durumdur. Omentin-1'in vazodilatasyonu destekleme, iltihabı azaltma ve endotel hücrelerini koruma yeteneği, potansiyel anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunmaktadır. Gerçekten de, omentin-1, anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-apoptotik özelliklere sahiptir ve endotel fonksiyonunu olumlu yönde etkilemekte ve ateroskleroza önlemektedir (Hiramatsu-Ito et al., 2016).

Son araştırmalar, omentin-1'in aterogenez, obezite, insülin direnci, enflamatuar yanıtlar ve vasküler endotel fonksiyonunun düzenlenmesi dahil olmak üzere çok sayıda patofizyolojik süreçte rol oynadığını göstermiştir. İnsülin duyarlılığını iyileştirmekte, iltihabı azaltmakta, ateroskleroza önlemekte, vasküler endotel hücrelerinin aktivitesini kontrol etmektedir. Daha önce, Omentin-1'in endotel hücrelerinde enflamatuar yanıtları ve apoptozu baskılayabildiği ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve neointima oluşumunu inhibe edebildiği bildirilmiştir. İki bağımsız araştırma grubu Watanabe ve ark. ve Hiramatsu-Ito ve ark., Omentin-1'in aterosklerozdaki rolünü daha fazla araştırmıştır. Watanabe ve ark., Omentin-1'in, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi aterosklerozla ilişkili hücre tiplerinde, adipositlere kıyasla daha az olsada ekspresse edildiğini göstermiştir (Watanabe et al., 2016;Hiramatsu-Ito et al., 2016).

Omentin-1 uygulaması, ApoE eksikliği olan farelerin aort ve aort kök kapak bölgesinde aterosklerotik lezyon oluşumunu ve ilerlemesini zayıflatmıştır.

Ateroskleroz, lipid kaynaklı bir inflammatuar bozukluk olduğundan, Omentin-1'in köpük hücre oluşumu ve enflamasyon üzerindeki etkileri belirlenmiştir. Omentin-1'e fizyolojik konsantrasyonlarına maruz kalma, süpürücü reseptörler CD36 ve

SR-A'nın ekspresyonunun azalmasıyla birlikte gelen oksLDL kaynaklı köpük hücre oluşumunu engellemiştir (M. Hiramatsu-Ito et al., 2016).

8. İnsülin Duyarlılığı Üzerindeki Etkisi

Omentin-1, artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Omentin-1 seviyelerinin, diyabet, obezite ve bozulmuş glikoz tolerans dahil olmak üzere dismetabolik koşullarda düştüğü gösterilmiştir. Omentin-1 düzeyleri, glikoz/insülin seviyeleri tarafından azaltılmaktadır. Öte yandan, aerobik egzersiz, kilo kaybı ve metformin tedavisinin ardından, omentin-1 seviyeleri artmaktadır. Adiponektine benzer şekilde, omentin-1 yağ dokusunda insülin aracılı glikoz alımında artış yoluyla insülin duyarlılığını artırmaktadır. Dahası, AMPK aktivasyonunun bir sonucu olarak, omentin-1'in rapamisininin memeli hedefini (mTOR-p70S6K) inhibe ettiği ve bunun da insülin reseptör substratının aktivitesini artırdığı bulunmuştur (F. Liu et al., 2020).

Kronik enflamasyon insülin direnciyle ilişkilidir. Omentin-1'in anti-enflamatuvar özellikleri, diğerlerinin yanı sıra yağ dokusu ve karaciğer dokusundaki inflamasyonu azaltarak insülin duyarlılığının iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Omentin-1, farklı hücre tiplerinde sitokin ekspresyonunu azaltır ve TNF α ve IL-6 gibi sistemik inflamasyon belirteçleriyle negatif ilişkilidir. Omentin-1'in NF- κ B yolunu bloke ederek ve AMPK ve Akt'ye bağlı yolları tetiklemektedir (Xu et al., 2024).

9. Glukoz Düzeylerinin Regülasyonu

Omentin-1, iskelet kası ve yağ dokusu gibi periferik dokulardaki glikoz alımını etkilemektedir. Omentin-1, glikoz alımını teşvik ederek kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etki, hücrelerin insüline daha az tepki verdiği ve kan şekeri seviyelerinin yükselmesine yol açan bir durum olan insülin direnci bağlamında özellikle önemlidir (Sena, 2024).

10. Lipid Metabolizmasına Etkisi

Omentin-1'in lipid metabolizmasını etkilediği ileri sürülmüştür. Yağların parçalanmasını (lipoliz) ve yağ dokusunda lipid depolanmasını düzenlemede rol oynamaktadır. Lipid

metabolizmasını düzenleyerek, omentin-1 insülin duyarlılığını ve genel metabolik sağlığı etkilemektedir (Czechowski et al., 2024).

11. İştah Kontrolü Üzerindeki Etkisi

Brunetti ve ark. omentinin iştahın düzenlenmesinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Wistar ratlarda (8 µg/kg vücut ağırlığı) omentin-1'in merkezi infüzyonunun gıda alımında veya agouti ile ilişkili proteinin (AgRP), nöropeptid Y'nin (NPY), oreksin-A'nın, amfetaminle düzenlenen transkriptin (CART), kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve pro-opiomelanokortin'in (POMC) hipotalamik gen ekspresyonunda herhangi bir akut etki göstermediğini gözlemlemişlerdir (Brunetti et al., 2011). Buna karşılık, omentin 14 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandığında gıda alımını (10. günde başlayarak) ve vücut ağırlığını (12. günde başlayarak) artırmıştır. Hem in vivo hem de in vitro deneyler, omentin-1'in peptiderjik ve aminojik sinyallemede nöromodülatör bir rol oynadığını göstermiştir. Omentin-1, hipotalamusta CART ve CRH gen ekspresyonunu azaltmaktadır. Dopamin ve serotoninde değişiklik olmaksızın hipotalamik l-dopa ve norepinefrin sentezinde bir artış da gözlemlenmiştir (Brunetti et al., 2013).

12. Hormonal Etkileri

Omentin-1'in metabolik düzenleme üzerindeki etkileri, insülin, adiponektin ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli hormonlarla etkileşimlerini içermektedir. Bu etkileşimler, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen karmaşık sinyal yolları ağına katkıda bulunmaktadır.

Omentin-1 ve adiponektin yapısal ve işlevsel benzerliklere sahiptir. Omentin-1, adiponektin reseptörleriyle etkileşime girebilir ve her iki adipokin de insülin duyarlılığındaki gelişmelerle ilişkilendirilmiştir. Omentin-1 ve adiponektinin metabolik düzenlemede iş birliği yaptığı spesifik mekanizmalar hala aktif bir araştırma alanıdır.

Kanıtlar, omentin-1 ile metabolik düzenleme arasında bir bağlantı olduğunu gösterse de, dahil olan kesin mekanizmalar hala ortaya çıkarılmaktadır. Omentin-1'in insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukları ele almadaki potansiyel terapötik uygulamaları daha fazla araştırma ve incelemeyi gerektirmektedir (Salvoza et al., 2023).

13. Omentin-1 ve Hastalıklarla İlişkisi

Birkaç çalışma, karotis ateroskleroz, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati olan hastalar dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda omentin seviyelerinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Kadoglou et al., 2014; Askin, Duman, Ozyıldız, Tanriverdi, & Turkmen, 2020). Başka bir çalışma, omentinin epikardiyal yağ dokusunda (EAT) arttığını ancak KAH'lı hastalarda plazmada azaldığını göstermiştir. Harada, bu çelişkili olguyu, miyokardiyal iskemideki EAT'den izole edilen yüksek omentin seviyelerinin kardiyoprotektif bir etki gösterebileceğini varsayarak açıklamıştır (Chen et al., 2020).

Zhu ve arkadaşlarına göre, akut miyokard enfarktüsündeki omentin-1 düzeyleri ile enfarktüs sonrası miyokard fonksiyonu arasında önemli bir korelasyon vardı (Zhu et al., 2019). Tao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum omentin-1 konsantrasyonlarının atriyal fibrilasyon ve atriyal yeniden şekillenmenin gelişimi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (Tao et al., 2016). Onur ve çalışma arkadaşları tarafından azalan serum omentin-1 düzeylerinin KAH'nin bağımsız bir öngörücüsü olduğu ve menopoza sonrası KAH'li kadınlarda hastalığın şiddetiyle bağlantılı olduğu göstermiştir (Onur et al., 2014). Narumi ve arkadaşları tarafından serum omentin-1 düzeylerinin kalp yetmezliği hastalarında kardiyovasküler olayları öngördüğü gösterilmiştir. Bu popülasyonda, serum omentin-1 düzeyleri yeni bir risk sınıflandırması prognostik faktörü gibi görünmektedir (Narumi et al., 2014).

Omentin-1'in vazodilatasyon etkisi, anti-inflamatuar etkileri ve potansiyel anti-aterosklerotik etkiler dahil olmak üzere vasküler fonksiyon üzerindeki olumlu etkileri, kardiyovasküler hastalıklarda

potansiyel uygulamalar olduğunu göstermektedir. Omentin-1 düzeylerini artırmayı veya aktivitesini geliştirmeyi amaçlayan tedaviler, ateroskleroz, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler bozukluklar gibi durumlar için araştırılabilir (Biscetti et al., 2020).

Omentin-1'in metabolik düzenleme, insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasındaki rolü, onu metabolik bozuklukları tedavi etmek için potansiyel bir hedef haline getirir. Omentin-1 seviyelerini veya aktivitesini düzenleme stratejileri, insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezite yönetiminde önem taşımaktadır (Eimal Latif et al., 2021).

Obezitede görülen birincil kusurlardan biri, serumda dolaşan adipokinlerdeki değişimlerle yansıtılan bozulmuş yağ dokusu fonksiyonudur. Bu, obeziteyi iltihaplanma, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirmektedir. Şimdiye kadar yayınlanan makalelerin çoğu omentin ve obezite arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda, dolaşımdaki omentin konsantrasyonlarının obezite, bozulmuş glikoz regülasyonu, tip 1 ve 2 diyabetli hastalarda ve polikistik over sendromu olan hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak, dolaşımdaki omentin seviyesi obezite belirteçleriyle negatif korelasyona sahipti, bunlar arasında şunlar vardı: BMI, bel/kalça oranı, HOMA ve serum leptin düzeyleri. Teşhisli tip 2 diyabetli hastalarda ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda, omentin seviyeleri ve omental gen ifadeleri sağlıklı deneklere göre önemli ölçüde daha düşüktü. Dahası, hipokalorik bir diyetle indüklenen kilo kaybından sonra serum omentininde önemli bir artış gözlemlenmiştir ve insülin duyarlılığında iyileşme ile ilişkilidir. Anoreksiya nervoza ile ilgili olarak, omentin seviyeleri bir kontrol ve obez bir grupta karşılaştırıldığında yüksekti (Zhang et al., 2014).

Yağ dokusunda omentin salgılanmasının düzenlenmesi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Tan ve diğerlerine göre, insan yağ dokusu eksplantları üzerinde yapılan bir çalışmada, insülin ve glikoz, visseral adipoz dokuda omentin mRNA'sının üretimini ve ifadesini azaltırken, hiperinsülinemi omentin seviyesini ve salgılanmasını önemli ölçüde azaltmaktadır. Benzer şekilde, sağlıklı deneklerde uzun süreli insülin-glikoz infüzyonu dolaşımdaki

omentinde azalmaya neden olmuştur. Bu bulgular, glikoz ve insülinin doğrudan veya dolaylı olarak omentin sentezini düzenlediğini göstermektedir. Omentin, sırayla, glikoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenlemektedir. Ancak, insülin ve omentin arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (B. K. Tan, Adya, & Randeva, 2010).

Bremer ve ark.'nın çalışmasında, yeni başlayan metabolik sendromlu deneklerde (diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık olmayan bireylerde) plazma omentin düzeyleri azalmıştır. Başka bir çalışmada, yazarlar dolaşımdaki omentin seviyelerinin metabolik sendrom durumuna göre veya erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediğini keşfettiler. Ancak, metabolik sendromlu erkeklerin omentin seviyeleri metabolik sendromsuz erkeklerden ve metabolik sendromlu kadınlardan önemli ölçüde daha düşüktü. Bu nedenle, dolaşımdaki omentindeki cinsiyet dimorfizminin erkekler ve kadınlar arasındaki vücut yağ dağılımındaki farklılıklardan, yağ dokusu gen ifadesindeki ve işlevindeki doğal cinsiyet farklılıklarından veya seks hormonlarının omentin düzenlenmesi üzerindeki etkisinden kaynaklanabileceği varsayılmıştı. Bu, normal ve aşırı kilolu deneklerde omentin ile serbest testosteron arasında negatif bir korelasyon gösteren Luque-Ramirez ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Bu gözlemler, omentin seviyelerinin azaldığı ve androjen seviyeleriyle negatif korelasyon gösterdiği polikistik over sendromu gibi androjen fazlalığı durumlarıyla tutarlıdır (Bremer & Jialal, 2013).

İnsülin duyarlılığını iyileştirmek, insülin direncini ve tip 2 diyabeti yönetmede önemli bir hedeftir. Omentin-1'in insülin duyarlılığını artırma potansiyeli, insülin direnci olan veya tip 2 diyabet geliştirme riski taşıyan kişiler için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, serum omentin-1 düzeyleriyle ters orantılıdır.

Omentin-1'in anti-inflamatuar özellikleri, Omentin-1'i kronik iltihaplanma ile ilişkili durumlarda önemli hale getirmiştir. Buna, romatoid artrit gibi damar sağlığını etkileyebilecek iltihaplı bozukluklar dahildir. Omentin-1, yağ dokusundaki iltihabı

baskılayabilir. Bir çalışmada, omentin-1 tedavisi, yüksek yağlı diyet verilen farelerde pro-inflamatuar sitokinleri azaltmıştır, makrofaj polarizasyonunu tersine çevirmiş ve iltihabı azaltmıştır (H. Zhou, Z. Zhang, G. Qian, & J. Zhou, 2020). Omentin-1 ayrıca, iltihaplanma sinyallemede Akt yolunu bloke ederek transkripsiyon faktörü NF-kB'yi azaltır ve NF-kB inhibe edildiğinde TNF- α ve diğer pro-inflamatuar sitokinlerin salgılanması azalır. Bu nedenle omentin-1, steatotik karaciğer hastalığı veya osteoartrit gibi rahatsızlıkları olan hastalarda patolojik durumları tersine çevirmek ve iltihabı önemli ölçüde azaltmak için bir terapi olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (Yamawaki et al., 2011).

Obez bireylerde normal kilolu bireylere göre gastrointestinal kanser geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Gerçekten de, Uluslararası Kanser ve Araştırma Ajansı'na (IACR) göre, aşırı kilolu ve obez olma durumları ile kolon kanserine yakalanma arasında nedensel bir bağlantı olduğunu belirtmek için yeterli kanıt vardır. Ancak, bu ilişkinin temel mekanizması hala eksiktir. Adipositokinler, bir dizi önemli sistemik kompleks etkileşimi ve çok sayıda farklı organ sistemi üzerinde bir etki gösteren protein faktörleridir. Çalışmalar, dolaşımdaki visfatin ve omentin düzeylerinin kolorektal kanserli (CRC) hastalar ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini göstermektedir. Bu tür çalışmalarda, adiponektin düzeyindeki bir azalma erken kolorektal kanser için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. İnsan yağ dokusunda yeni tanımlanan bir adipositokin olan omentin, obezite derecesiyle ters orantılıdır ve insülin ve glikoz seviyesi tarafından aşağı regüle edilir (Fazeli et al., 2013; Chen et al., 2013).

Yukarıda belirtilenlerin ötesinde, prostat kanseri ile adipozite ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümler arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma, obezitenin veya aşırı kilolu olmanın prostat kanserine yakalanma açısından önemli bir risk taşıdığını ima etmektedir. Artık insülin, IGF-1 ve adipositokin düzeyleri gibi faktörlerin prostat kanserinin obezite ve diğer malignitelerle ilişkisinde önemli roller oynayabileceği

düşünülmektedir. Bu tür çalışmalar, omentin düzeyinin prostat kanseri olan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu, ancak prostat kanseri omentin ve Gleason skoru arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymuştur (De Pergola & Silvestris, 2013; Uyeturk et al., 2014).

Zhang ve Zou, omentinin hepatosellüler karsinoma hücrelerinde apoptozu desteklediğini bildirmiştir ve omentinin bir kanser karşıtı ajan adayı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Y. Y. Zhang & Zhou, 2013).

Kronik böbrek hastalığı, ateroskleroz, enflamasyon ve bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler risk, belirli biyomoleküllerin sayısındaki artışla tahmin edilmektedir. Çok fazla veri yoktur, ancak bu tür çalışmaların bazılarında, son evre hemodiyaliz hastalarında kontrollerden daha yüksek omentin seviyeleri görülmektedir. Bu durum oldukça tartışmalı görünmektedir ve daha fazla araştırma gerektirmektedir (Alcelik et al., 2012).

Omentin düzeylerinin sedef hastalığı, romatoid artrit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, kronik periodontitis ve akut veya kronik pankreatit dahil olmak üzere belirli otoimmün hastalıklarda azaldığı gösterilmiştir.

Astım, T-helper tip 2 (Th2) alerjik hava yolu iltihabı, hava yolu aşırı duyarlılığı, mukus aşırı üretimi ve peribronşiyal fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. Kuperman ve diğerleri, omentin-1 ekspresyonunun ovalbumin (OVA) alerjik farelerde ve IL-13 aşırı ekspresyonlu farelerde arttığını göstermiştir. Ayrıca, omentin mRNA'sının astımlı bireylerden alınan hava yolu epitel hücrelerinde önemli ölçüde up-regüle olduğunu göstermişlerdir (Zhou et al., 2017).

14. Sonuç

Özetle, plazma omentini çok sayıda etkileşime sahip çok ilginç bir adipokindir. Araştırmalar, seviyesinin obezite derecesiyle ters orantılı olduğunu ve BMI, leptin, ve HOMA ile negatif korelasyon gösterdiğini, HDL ve adiponektin ile ise pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, omentin

konsantrasyonundaki artış insülin duyarlılığındaki artışla paralellik göstermektedir. Omentin ayrıca vasküler endotel hücrelerinin enflamatuar durumu üzerinde inhibitör bir rol oynar ve KAH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulguların KAH'nin patofizyolojisi ve tedavisi için önemli çıkarımları olabilir. Bu bulgular nedeniyle, omentinin sadece kardiyovasküler hastalık gelişimindeki değil, aynı zamanda kanser, böbrek, yumurtalık ve enflamatuar hastalıklardaki çeşitli rollerini açıklamak için geniş çaplı in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmasına yönelik artan bir ihtiyaç vardır. Son olarak, obezitenin kardiyovasküler komplikasyonları için potansiyel terapötik rolü ve omentin reseptörlerinin tanımlanması gelecekteki çalışmalara değerlidir (Sena, 2024).

KAYNAKÇA

Akiyama, Y., Oshima, K., Kuhara, T., Shin, K., Abe, F., Iwatsuki, K., . . . Matsuda, T. (2013). A lactoferrin-receptor, intelectin 1, affects uptake, sub-cellular localization and release of immunochemically detectable lactoferrin by intestinal epithelial Caco-2 cells. *J Biochem*, 154(5), 437-448. doi:10.1093/jb/mvt073

Alcelik, A., Tosun, M., Ozlu, M. F., Eroglu, M., Aktas, G., Kemahli, E., . . . Yazici, M. (2012). Serum levels of omentin in end-stage renal disease patients. *Kidney Blood Press Res*, 35(6), 511-516. doi:10.1159/000338796

Askin, L., Duman, H., Ozyıldız, A., Tanriverdi, O., & Turkmen, S. (2020). Association between Omentin-1 and Coronary Artery Disease: Pathogenesis and Clinical Research. *Curr Cardiol Rev*, 16(3), 198-201. doi:10.2174/1573403x16666200511085304

Biscetti, F., Nardella, E., Rando, M. M., Cecchini, A. L., Angelini, F., Cina, A., . . . Flex, A. (2020). Association between omentin-1 and major cardiovascular events after lower extremity endovascular revascularization in diabetic patients: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, 19(1), 170. doi:10.1186/s12933-020-01151-z

Bremer, A. A., & Jialal, I. (2013). Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes*, 2013, 393192. doi:10.1155/2013/393192

Brunetti, L., Di Nisio, C., Recinella, L., Chiavaroli, A., Leone, S., Ferrante, C., . . . Vacca, M. (2011). Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat. *Peptides*, 32(9), 1866-1871. doi:10.1016/j.peptides.2011.08.003

Brunetti, L., Orlando, G., Ferrante, C., Recinella, L., Leone, S., Chiavaroli, A., . . . Vacca, M. (2013). Orexigenic effects of omentin-1 related to decreased CART and CRH gene expression and

increased norepinephrine synthesis and release in the hypothalamus. *Peptides*, 44, 66-74. doi:10.1016/j.peptides.2013.03.019

Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*, 7, 22. doi:10.3389/fcvm.2020.00022

Chen, M., Wang, Y., Li, Y., Zhao, L., Ye, S., Wang, S., . . . Xie, H. (2013). Association of plasma visfatin with risk of colorectal cancer: An observational study of Chinese patients. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 12. doi:10.1111/ajco.12090

Chen, Y., Liu, F., Han, F., Lv, L., Tang, C. E., Xie, Z., & Luo, F. (2020). Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 20(1), 214. doi:10.1186/s12872-020-01478-1

Clemente-Suárez, V. J., Redondo-Flórez, L., Beltrán-Velasco, A. I., Martín-Rodríguez, A., Martínez-Guardado, I., Navarro-Jiménez, E., . . . Tornero-Aguilera, J. F. (2023). The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines*, 11(5). doi:10.3390/biomedicines11051290

Czechowski, P., Hagemann, T., Ghosh, A., Sun, W., Dong, H., Noé, F., . . . Hoffmann, A. (2024). Expression of Intelectin-1, also known as Omentin-1, is related to clinical phenotypes such as overweight, obesity, insulin resistance, and changes after bariatric surgery. *Sci Rep*, 14(1), 22286. doi:10.1038/s41598-024-72720-5

De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*, 2013, 291546. doi:10.1155/2013/291546

Eimal Latif, A. H., Anwar, S., Gautham, K. S., Kadurei, F., Ojo, R. O., Hafizyar, F., . . . Talpur, A. S. (2021). Association of Plasma Omentin-1 Levels With Diabetes and Its Complications. *Cureus*, 13(9), e18203. doi:10.7759/cureus.18203

Fazeli, M. S., Dashti, H., Akbarzadeh, S., Assadi, M., Aminian, A., Keramati, M. R., & Nabipour, I. (2013). Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer. *Cytokine*, 62(1), 81-85. doi:10.1016/j.cyto.2013.02.012

Hiramatsu-Ito, M., Shibata, R., Ohashi, K., Uemura, Y., Kanemura, N., Kambara, T., . . . Ouchi, N. (2016). Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*, 110(1), 107-117. doi:10.1093/cvr/cvv282

Hiramatsu-Ito, M., Shibata, R., Ohashi, K., Uemura, Y., Kanemura, N., Kambara, T., . . . Ouchi, N. (2016). Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovascular Research*, 110(1), 107-117. doi:10.1093/cvr/cvv282

Kadoglou, N. P. E., Lambadiari, V., Gastouniotti, A., Gkekas, C., Giannakopoulos, T. G., Koulia, K., . . . Liapis, C. D. (2014). The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*, 235(2), 606-612. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957

Liu, F., Fang, S., Liu, X., Li, J., Wang, X., Cui, J., . . . Yu, B. (2020). Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction via the AMPK/PPAR δ signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 174, 113830. doi:10.1016/j.bcp.2020.113830

Liu, F., Fang, S., Liu, X., Li, J., Wang, X., Cui, J., . . . Yu, B. (2020). Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction via the AMPK/PPAR δ signaling pathway. *Biochemical Pharmacology*, 174, 113830. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113830>

Narumi, T., Watanabe, T., Kadowaki, S., Kinoshita, D., Yokoyama, M., Honda, Y., . . . Kubota, I. (2014). Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 84. doi:10.1186/1475-2840-13-84

Onur, I., Oz, F., Yildiz, S., Oflaz, H., Sigirci, S., Elitok, A., . . . Dinckal, H. M. (2014). Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology*, 65(10), 896-900. doi:10.1177/0003319713511322

Salvoza, N., Giraudi, P., Gazzin, S., Bonazza, D., Palmisano, S., de Manzini, N., . . . Rosso, N. (2023). The potential role of omentin-1 in obesity-related metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: evidence from translational studies. *J Transl Med*, 21(1), 906. doi:10.1186/s12967-023-04770-8

Sena, C. M. (2024). Omentin: A Key Player in Glucose Homeostasis, Atheroprotection, and Anti-Inflammatory Potential for Cardiovascular Health in Obesity and Diabetes. *Biomedicines*, 12(2). doi:10.3390/biomedicines12020284

Tan, B., Adya, R., Syed, F., Lewandowski, K., O'Hare, P., Lehnert, H., & Randeve, H. (2008). Omentin-1, a Novel Adipokine, Is Decreased in Overweight Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome: Ex Vivo and In Vivo Regulation of Omentin-1 by Insulin and Glucose. *Diabetes*, 57, 801-808. doi:10.2337/db07-0990

Tan, B. K., Adya, R., & Randeve, H. S. (2010). Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 20(5), 143-148. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2010.12.002>

Tan, Y.-L., Zheng, X.-L., & Tang, C.-K. (2015). The protective functions of omentin in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*, 448, 98-106. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.019>

Tao, S., Huang, Y. Q., Cai, A. P., Huang, C., Zhang, Y., Tang, S. T., . . . Feng, Y. Q. (2016). Association of Serum Omentin-1 Concentrations with the Presence of Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*, 22, 4749-4754. doi:10.12659/msm.898202

Uyeturk, U., Sarıcı, H., Kın Tekce, B., Eroglu, M., Kemahlı, E., Uyeturk, U., & Gucuk, A. (2014). Serum omentin level in patients with prostate cancer. *Med Oncol*, 31(4), 923. doi:10.1007/s12032-014-0923-6

Watanabe, K., Watanabe, R., Konii, H., Shirai, R., Sato, K., Matsuyama, T.-a., . . . Watanabe, T. (2016). Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis†. *Cardiovascular Research*, 110(1), 118-128. doi:10.1093/cvr/cvw016

Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M., & Watanabe, R. (2017). Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. In (Vol. 7, pp. 765-781).

Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M., & Watanabe, R. (2017). Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation. *Compr Physiol*, 7(3), 765-781. doi:10.1002/cphy.c160043

Xu, J., Li, M., Jiang, X., Wang, Y., Ma, H., Zhou, Y., . . . Liu, Y. (2024). Omentin-1 and diabetes: more evidence but far from enough. *Arch Physiol Biochem*, 130(6), 599-605. doi:10.1080/13813455.2023.2230380

Yamawaki, H., Kuramoto, J., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., & Hara, Y. (2011). Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 408(2), 339-343. doi:10.1016/j.bbrc.2011.04.039

Zhang, Q., Zhu, L., Zheng, M., Fan, C., Li, Y., Zhang, D., . . . Yang, H. (2014). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Annales d'Endocrinologie*, 75(3), 171-175. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.04.013>

Zhang, Y. Y., & Zhou, L. M. (2013). Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent

p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol*, 698(1-3), 137-144. doi:10.1016/j.ejphar.2012.11.016

Zhao, A., Xiao, H., Zhu, Y., Liu, S., Zhang, S., Yang, Z., . . . Tian, Y. (2022). Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 26(3), 275-289. doi:10.1080/14728222.2022.2037556

Zhou, H., Zhang, Z., Qian, G., & Zhou, J. (2020). Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Fundam Clin Pharmacol*, 34(6), 721-735. doi:10.1111/fcp.12575

Zhou, H., Zhang, Z., Qian, G., & Zhou, J. (2020). Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 34. doi:10.1111/fcp.12575

Zhou, Y., Zhang, B., Hao, C., Huang, X., Li, X., Huang, Y., & Luo, Z. (2017). Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*, 19(1). doi:10.3390/ijms19010073

Zhu, Y., Hu, C., Du, Y., Zhang, J., Liu, J., Cheng, G., . . . Zhao, Y. (2019). Time-Dependent Change in Omentin-1 Level Correlated with Early Improvement of Myocardial Function in Patients with First Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*, 26(10), 856-867. doi:10.5551/jat.47043

BÖLÜM VII

Antioksidan Savunma Sistemleri

Elif DEMİR¹

Antioksidan nedir?

Serbest radikaller, iyonların veya uyarılmış moleküllerin ayrılmaları sonucunda oluşan, dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektrona sahip atom ya da moleküllerdir. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Serbest radikallerin yaşam süreleri çok kısadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge bozulmadığı sürece organizma bundan etkilenmemektedir (Halliwell, 1994; Çavdar & ark., 1997). Aerobik metabolizmada başlıca serbest radikal kaynağının oksijen türevi radikaller oluşturmaktadır. Oksidanlar, reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT), sülfür merkezli radikaller vb. moleküllerden oluşurlar (Akkuş, 1995; Kılınç & Kılınç). Radikal kavramından bahsedildiğinde genel olarak oksijen merkezli radikaller akla gelir.

¹ Doç. Dr., Harran Üniversitesi, Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Şanlıurfa/Türkiye, Orcid: XXXX-XXXX-XXXX-XXX (Orcid lütfen link değil 16 haneli rakamları yazınız.), elifdemir@harran.edu.tr

Canlılar, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bunların oluşturduğu hasarı önlemeyen antioksidan savunma sistemine sahiptirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya ROT'u toplayarak LPO'yu inhibe ederler (Akkuş, 1995; Memişoğulları, 2005).

Antioksidanlar etki mekanizmalarını serbest radikalleri tutarak veya daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek, serbest radikalle etkileşip aktivitelerini azaltarak, serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak ya da onarım yaparak gösterirler (Memişoğulları, 2005; Ji, 1999). Serbest radikal ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunamadığı zaman yani oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücresel metabolizma işleyişi bozulur, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir. Endojen antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda diyetle alınan antioksidanların destekleyici etkilerine gerek duyulabilir. Serbest radikaller pek çok hastalığın oluşumunda, yaşlanma, karsinogenezis ve kanserin cerrahi dışı tedavileri süresince ve aynı zamanda bu tedavilere bağlı komplikasyonların oluşumunda etkilidir. Bu nedenle, serbest radikallere bağlı hastalıkların tedavisinde antioksidanlar önemli bir tedavi yaklaşımını oluştururlar (Prasad, 2005). Antioksidanlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (Akkuş, 1995; Ji, 1999).

Tablo 2. Antioksidanların sınıflandırılması

Yapılarına göre	Enzimler ve enzim olmayan proteinler
Kaynaklarına göre	Endojen ve ekzojen olanlar
Çözünürlüklerine göre	Suda ve yağda çözünenler
Yerleşimlerine göre	İntrasellüler ve ekstrasellüler olanlar

Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar SOD, GSH-Px, GST, CAT, hidroperoksidaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi gibi

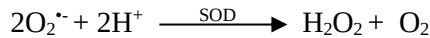
enzimler ile enzim olmayan melatonin, seruloplazmin, transferin, miyogloblin, ferritin, hemogloblin, bilirubin, GSH, sistein, metiyonin ve albümindir (Akkuş, 1995; Memişoğulları, 2005)

1.1.1. Enzimatik antioksidanlar

Atom çekirdeğinden yayılmayan elektromanyetik dalgalardır. X ışınları maddeye giren elektron maddenin atom nükleusları tarafından frenlenerek bir enerji açığa çıkmasıyla oluşur.

1.1.1.A. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz $O_2^{\cdot -}$ radikalinin H_2O_2 'ye dönüşümünü katalizleyerek, $O_2^{\cdot -}$ radikalinin zararlı etkilerine karşı hücreleri korur. Aynı zamanda lipit peroksidasyonunu da inhibe eder.



Süperoksit dismutaz aktivitesi dokulara göre değişiklik göstermektedir. Temelde hücre içi yerleşimli olup, %10 kadarı hücre dışında bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz bakır ve çinko içeren (Cu-Zn SOD) dismutazlar (sitozolik SOD), mitokondride bulunan mangan içeren (Mn-SOD) dismutazlar (mitokondrial SOD), ekstrasellüler SOD (EC-SOD) olmak üzere üçe ayrılır (Panz, 2008; Brennan & Kantorow 2009; Wassmann & ark., 2004).

Bakır ve çinko içeren (Cu-Zn SOD) dismutazlar (sitozolik SOD)

Aktif bölgesinde bakır ve çinko içerir. Bu enzim hücrelerin sitoplazmasında yerleşmiştir. Çinkonun stabilizeyi sağladığı, bakırın ise aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çinkonun ayrılması geri dönüşümsüz iken bakır geri dönüşümlü olarak ayrılıp tekrar bağlanabilir. Siyanür bu enzimin inhibitörüdür. Doku ve hücrelerden kolaylıkla izole edilebilir. Rutin saflaştırma işlemlerine ve ısıya karşı da dayanıklıdır (Ferrari & ark., 1991; Kayalılar, 2011).

Mangan süperoksit dismutaz (Mn SOD)

Mitokondriyel Mn-SOD, her alt birim başına bir mangan

atomu içeren bir homotetramerdir. Etki ettiği reaksiyon Cu-Zn SOD ile aynı tepkimedir. Ancak yapı olarak tamamen farklı bir enzimdir. Aktif bölgesinde Mn içerir ve dayanıksızdır. SOD'nın bu formu siyanürle inhibe olmaz. Eritrositlerde MnSOD tespit edilmemiştir. Genellikle mitokondrilerde yerleşiktir (Vallyathan & Shi, 1997; Halliwell, 1994).

Demir içeren dismutazlar (Fe-SOD)

Aktif bölgesinde demir iyonu taşımaktadır. Hücre matriksinde yerleşmiştir ve iki protein alt ünitesi vardır. Yapısal olarak Mn-SOD'a büyük benzerlik göstermesine rağmen her iki enzim de aktif bölgelerinde kendi metal iyonları olduğu zaman çalışabilmektedir. Mn-SOD enziminin endojen $O_2^{\cdot -}$ radikallerine karşı, Fe-SOD enziminin ise eksojen radikallere karşı koruyucu etki gösterdiği literatürlerde ifade edilmektedir. Fe-SOD insanlarda olmayıp, bitkilerde ve bazı bakteri türlerinde bulunmaktadır (Bandyopadhyay & ark., 1999; Li, 2011).

1.1.1.B. Katalaz (CAT)

Katalaz 4 tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir (Akkuş, 1995). Katalaz hücrelerin peroksizomlarında yer alır. Bu enzim H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü sağlar. Katalazın indirgeyici aktivitesi H_2O_2 ile metil ve etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz tüm enzimler içinde en yüksek dönüştürme hızlarından birine sahiptir. Bir molekül dakikada 6 milyon H_2O_2 molekülünü H_2O ve O_2 'ye dönüştürebilir (Pham-Huy & ark., 2008; Li, 2011).

1.1.1.C. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz enziminin altı izoenzimi (GSH-Px1,2,3,4,5 ve 6) vardır. GSH-Px5 izoenzimi selenyumdan bağımsız, diğerleri de selenyuma bağımlıdır (Çavdar & ark., 1997; Li, 2011). Glutasyon peroksidaz sitozolik bir enzimdir ve H_2O_2 ve organik peroksitlerin temizlenmesinde görevlidir (Akkuş, 1995).

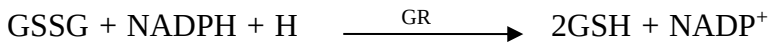
Glutasyon peroksidazın iki substratı vardır. Substratlarından biri olan H₂O₂'yi suya, diğer substratı olan organik hidroperoksit alkole indirgenirken, bu sırada koenzim olan GSH ise yükseltgenir. Oluşan okside glutasyon (GSSG), glutasyon redüktaz (GR) enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş GSH'a dönüşür. Kullanılan koenzim NADPH, esas olarak pentoz fosfat yolundan sentezlenir. Belirgin şekilde, GSH-Px, substratı olan H₂O₂ için CAT'la rekabet eder ve düşük seviyeli oksidatif strese karşı korumada önemli bir kaynaktır (Li, 2011).

1.1.1.D. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Glutasyon-S-Transferaz toksinlerin biyotransformasyonunda önemli rol oynamaktadır (Schulz, 2000). Glutasyon-S-Transferazın 7 izoenzimi bulunmaktadır (Coughlin & Hall, 2002). Ayrıca başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'ler Se-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluştururlar. Antioksidan aktivitelerine ilaveten çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara sahip olup hem, bilirubin ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddeleri dönüşümlü olarak bağlayarak bunların hücre içi transportunda yer alırlar (Akkuş, 1995).

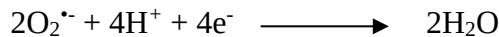
1.1.1.E. Glutasyon redüktaz (GR)

Yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren 2 subünitten oluşmuş bir enzimdir. Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen GSSG, GR'ın katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte hale GSH dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH'a ihtiyaç vardır (Yan, 2007; Halliwell, 1994).



1.1.1.F. Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, O₂^{••}'i detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli meydana gelen normal bir reaksiyondur. Bu yolla yakıt maddelerin otooksidasyonu tamamlanarak enerji üretimi sağlanır. Ancak, $O_2^{\bullet-}$ üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aştığından diğer antioksidan enzimler devreye girerler (Özerol, 1996).

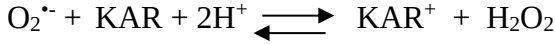
1.1.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

1.1.2.A. Askorbik asit

Askorbik asit, O_2 , nitrat, sitokrom a ve c gibi bileşiklerin indirgenmesine neden olan ve sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme kabiliyetinde olan suda eriyen bir vitamindir. Plazmada oksidan ajanlara karşı ilk antioksidan savunmasını oluşturur. Süperoksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları temizleyen bir antioksidan olmasının yanısıra membran ve lipoproteinlerdeki α -tokoferol radikallerinden yeniden α -tokoferol üretmek için E vitaminiyle işbirliği yapar. C vitamininin membranları oksidasyona karşı koruduğu kabul edilmiştir. C vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirgeyerek H_2O_2 ile etkileşmeye uygun olan $O_2^{\bullet-}$ radikalini üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda prooksidan olarak kabul edilmektedir, fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterdiği kabul edilmiştir (Akkuş, 1995; Kasapçopur & Birdane, 2014).

1.1.2.B. Karotenoidler

Vitamin A'nın ön maddesi olan β -karotenin 1O_2 bastırabildiği, $O_2^{\bullet-}$ radikalini temizlediği ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan görevi gördüğü saptanmıştır. Karotenoidler biyolojik sistemlerdeki en etkili 1O_2 temizleyicisidir. β -karoten ve likopen gibi karotenoidler hücreleri ve organizmayı korumada önemli rolleri vardır (Di Mascio & ark., 1991). Beta karoten, $O_2^{\bullet-}$ radikalini aşağıdaki tepkime ile temizleyebilir (Lee & ark., 2004).



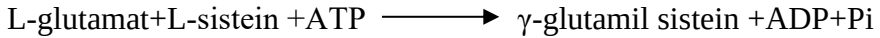
1.1.2.C. E vitamini (α -Tokoferol)

E vitamini sekiz farklı formda bulunan ve yağda çözünebilen ve zincir kıran bir antioksidandır. α -tokoferol, E vitamininin insanlardaki en aktif formudur. Tokoferol $\text{O}_2^{\cdot-}$ ve $^1\text{O}_2$ 'i indirgeyerek ve oksitlenmiş maddelerle reaksiyona girerek radikalik olaylar zincirini önler. Yağda çözünmesinden dolayı membran fosfolipitlerine kolayca difüze olarak LPO sırasında oluşan peroksil ve alkoksil radikalleri yağ asidi yerine α -tokoferolle birleşerek reaksiyon zincirini kırmış olur. Böylece α -tokoferol tokoferoksil radikaline dönüştürülmüş olur. Bu radikalın ise başka bir yağ asidiyle birleşebilme aktivitesi düşüktür. Sonuçta zincir reaksiyonunu durdurur. Oluşan bu tokoferoksil radikali membran yüzeyinde askorbik asitle (C vitamini) reaksiyona girerek tekrar tokoferole dönüşmektedir (Memişoğulları, 2005; Kasapçopur & Birdane, 2014).

1.1.2.D. Glutasyon (GSH)

Glutamik asid, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptit olup aktif bir sülfidril (-SH) grubuna sahiptir. Glutasyonun büyük bölümü karaciğerde iki aşamada sentezlenir.

γ -glutamil sistein sentetaz



GSH sentetaz



Glutasyonun hücresel antioksidan savunmada birçok rolü vardır. Glutasyon H_2O_2 'nin suya dönüştürülmesindeki görevinin yanı sıra $\text{OH}^{\cdot-}$, $\text{ROO}^{\cdot-}$ ve OONO^- gibi serbest radikallerle reaksiyona girerek serbest radikal hasarını önlemektedir. Bunun dışında proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları

oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu ve amino asitlerin membrandan transportunu sağlar. Hücredeki GSH konsantrasyonu milimolar oranlarda olup, organların fonksiyon ve oksidatif kapasitesine göre farklı organlarda farklı miktarlarda bulunur. Karaciğer GSH'ın vücutta en yüksek konsantrasyonda olduğu organdır. Ayrıca gözün lens kısmında da GSH konsantrasyonu yüksektir. Akciğer, böbrek, kalp gibi organlarda da 2-3 mM GSH bulunur. Kırmızı kan hücreleri, plazma ile karşılaştırıldığında daha fazla GSH'a sahip oldukları ve oksidatif strese karşı daha koruyucu oldukları görülür (Li, 2011; Çavdar & ark., 1997).

1.1.2.E. Albümin

Albümin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlama yeteneğine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu ve $\text{OH}^{\cdot}$ radikali oluşumunu inhibe eder. Albümin kandaki yağ asitlerini de taşır, ayrıca bilirubin de albümine bağlanır. İn vivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albümine bağlı yağ asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Albümin miyeloperoksidaz kataliziyle oluşan HOCl 'nin giderilmesinde etkilidir (Halliwell, 1994).

1.1.2.F. Seruloplazmin

Bakır bağlayan bir glikoproteindir. Altı tanesi sıkı bağlı ve genellikle yedincisi gevşek bağlı olmak üzere sekiz bakır iyonu içermektedir. Plazmada bakır taşıyan seruloplazmin aynı zamanda demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Seruloplazmin Fe^{+2} 'ni Fe^{+3} 'e oksitler ve Fe^{+3} 'ün transferrine bağlanmasını kolaylaştırır.

Seruloplazminin antioksidan aktivitesi: Ferroxidaz aktivitesi, askorbat oksidaz aktivitesi, oksijen radikali temizleyici aktivitesi ve GSH-bağımlı peroxidaz aktivitesi şeklinde 4 yolla olur (Memişoğulları, 2005;). Seruloplazminin ferroxidaz aktivitesi

demir iyonuna bağlı LPO'yu inhibe eder (Çavdar & ark., 1997).

1.1.2.G. Transferrin

Transferrin plazmadaki demiri bağlayan bir glikoproteindir (Akkuş, 1995). Transferrin serbest demiri bağlayarak demirin LPO tepkimelerinin başlamasını önlemektedir (Çavdar & ark., 1997). Hidrojen peroksitten demir iyonu bağımlı OH⁻ oluşumunu inhibe eder (Memişoğulları, 2005).

1.1.2.H. Melatonin

Temel olarak pineal bezden sentez edilen melatonin, sinerjistik bir etkiyle antioksidan ve immunostimulatör olarak davranır. Küçük molekül hacmi ve hidrofilik özelliği yanı sıra yüksek hidrofobik özelliğiyle melatonin kan beyin bariyer gibi tüm morfofizyolojik bariyerleri kolay bir şekilde geçerek hücrenin tüm kompartımanlarına kolay bir şekilde ulaşır. Direkt olarak oksidan maddeye (serbest radikal, reaktif oksijen türevi vb.) elektron sağlaması yoluyla olan süpürücü etki ve indirekt olarak ise endojen antioksidan mekanizmaları reseptör bağımlı olarak harekete geçirmek yoluyla antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırdığı ve peroksinitritlerin artışına neden olabilen uyarılabilir nitrik oksit sentetaz enzimini inhibe ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, vb.) farklıdır. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra, ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler (N¹-asetil-N²-formil-5- metoksikinuramin gibi) yine antioksidan etki göstermektedirler. Bu nedenle, melatonin güçlü bir antioksidan moleküldür (Janero, 1990; Shirazi & ark., 2007; Gupta & ark., 2009).

1.1.2.İ. Ürat

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürat plazmada bulunan ve suda çözünen bir maddedir. Normal plazma

konsantrasyonlarında bulunan ürat (160- 450 $\mu\text{M/L}$) Normal plazma konsantrasyonunda $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{OH}^{\bullet-}$, $\text{ROO}^{\bullet-}$ ve $^1\text{O}_2$ temizler, fakat lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ürik asidin plazmada askorbik asidi stabilize etme fonksiyonu direk antioksidan aktivitesinden daha önemli bulunmaktadır (Akkuş, 1995).

1.1.2.K. Bilirubin

HEM metabolizmasının memelilerdeki son ürünlerinden biri olan bilirubin albümine bağlı olarak taşınan bir safra pigmenti olup ürat ve askorbat ile birlikte plazmanın üç temel antioksidanından biridir. Suda çözünen peroksitlere karşı koruma sağlamada askorbat kadar etkilidir. Süperoksit ve hidroksil radikalının toplayıcısıdır (Akkuş, 1995).

1.1.2.L. Polifenoller

Flavonoid ve fenolik antioksidanlar polifenolik bileşiklerdir. Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir (Akkuş, 1995; Lee & ark., 2004).

1.2. Eksojen Antioksidanlar

Vitamin E ve C, folik asit, β -karoten, ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, asetilsistein, demir redoks döngüsü inhibitörleri, nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler, barbitüratlar, demir şelatörleri, sodyum benzoat gibi antioksidanlar eksojen kaynaklıdır (Ames & ark., 1993; Li, 2011).

KAYNAKÇA

Akkus D. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları, Kuzucular ofset, 1995:3-25.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:7915-22.

Bandyopadhyay U, Das D and Banerjee RK. Reactive oxygen species: Oxidative damage and pathogenesis. Current Science. 1999;77(5):658-666.

Brennan LA, Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: Role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. Exp Eye Res. 2009; 88(2):195-203.

Coughlin SS, Hall IJ. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of ovarian cancer. Genet Med. 2002;4:250–257.

Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997;34:92-95.

Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: The role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr. 1991;53:194-200.

Ferrari R, Ceconi K, Curello S. Role of oxygen free radicals ischemic an reperfused myocardium. Am J Clin Nutr. 1991;53:215-222.

Gupta SK, Kalai Selvan V, Agrawal SS and Saxena R. Advances in pharmacological strategies for the prevention of cataract development. Indian J Ophthalmol. 2009;57:175-183.

Halliwell B. Free Radicals and Antioxidants: A Personal View. Nutrition Reviews 1994;52(8):253-265

Lee J, Koo N, Min DB. Reactive oxygen species, aging and antioxidative nutraceuticals comprehensive. In Food Science And Food Safety. 2004;3:37-47.

Li Y. Antioxidants in Biology and Medicine. Nova Science Publishers, Inc. New York 2011 p:31-267.

Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipidperoxidation and peroxidative tissue injury. Free Radical Biology and Medicine. 1990;9(6):515-540.

Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;222:283-292.

Kasapçopur Özel, G. S., & Birdane, Y. O. (2014). Antioksidanlar. Kocatepe Vet J (2014) 7(2): 41-52

Kayalılar, M. E. (2011). Antioksidan enzimlerin aktivite ölçümü için yeni spektroskopik yöntemlerin geliştirilmesi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).

Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002;33:110-118.

Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Dicle Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;3:30-39.

Özerol, E. (1996). Sitokrom p450 monooksijenaz enzim sistemleri. Journal of Turgut Ozal Medical Center, 3(3).

Panz T, Wojcik R, Krukar-Baster K. Activity of superoxide dismutase obtained from senile cataract lens-effect of diabetes mellitus. Acta Bioch. Polonica. 2008;55(4):821-823.

Pham-Huy AL, He H, Pham-Huyc C. Free radicals, antioxidants in disease and health. International Journal of Biomedical Science 2008;4(2):89-96 .

Prasad KN. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. Br J Radiol. 2005;78(930):485-92.

Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem.* 2000;267:4904-4911.

Shirazi A, Ghobadi G, Ghazi-Khansari MA. Radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. *J Radiat Res.* 2007;48(4):263-72.

Vallyathan V, Shi X. The Role of Oxygen free radicals in occupational and environmental lung diseases. *Environ Health Perspect* 1997;105: 65-177

Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension.* 2004;44:381–386.

Yan H, Harding JJ, Xing K, Lou MF. Revival of glutathione reductase in human cataractous and clear lens extracts by thioredoxin and thioredoxin reductase, in conjunction with α -crystallin or thioltransferase. *Current Eye Research*, 2007;32:455–463.

BÖLÜM VIII

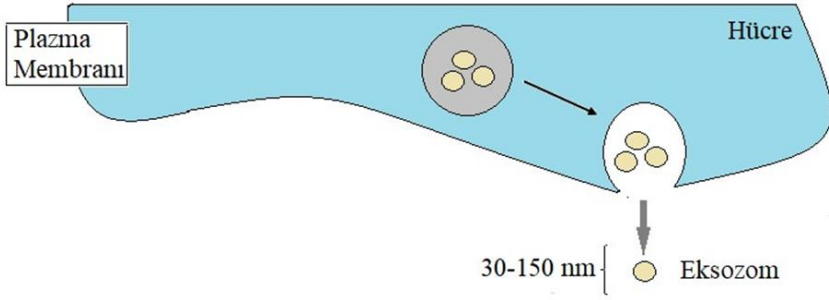
Nörodejeneratif Hastalıklarda Eksozomlar

Esmâ ÖZMEN¹

Giriş

Eksozomlar ilk kez 1980’lerde tanımlanmış olsa da son on yılda sağlıkta kullanımı ile ilgi odağı haline gelmiş zarla çevrili 30-150 nm çapında membran mikrovezikülleridir. Hücreler tarafından salgılanan eksozomlar hücreler arası iletişimin devamlılığında ve dolaylı olsa da hücrel süreçte kritik öneme sahiptir. Şöyle ki bu veziküller biyolojik moleküller olan proteinler, nükleik asitler ve lipidlerden oluşan bileşiklerin hedef hücrelere taşınımında kargo görevi görerek bağışıklığa yanıt, antikör-antijen etkileşimi ve sinyal iletimi gibi hücrel süreçlerin işleyişinin bir parçası olarak çalışmaktadır.

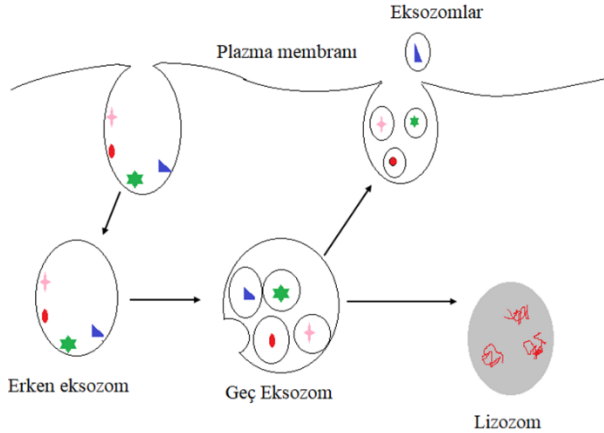
¹ Arş. Gör, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya AD, Niğde/ TÜRKİYE, Orcid: 0000-0003-3223-6854, ozmenesma07@gmail.com



Şekil 1: Ekstraselüler vezikül, eksozom

Kaynak: (Huber & Wang, 2024)

Fosfolipid çift katmanlı zar yapısına sahip eksozomlar farklı hücre tiplerinden salınır ya da biyolojik sıvılarda bulunur. Köken aldıkları hücrelerle yakından ilişkili kargo moleküllerini ya da bileşiklerini komşu veya daha uzaktaki hedef hücrelere taşırlar. Eksozomlardaki bu belirli kargolar alıcı hücrelerce endositoz veya plazma membran füzyonu gibi hücre içine taşınma yollarından biriyle alınır (Liang vd., 2023).



Şekil 2: Eksozomların biyogenezi

Kaynak: (Huber & Wang, 2024)

Ekzosoma biyogenezinin ilk aşamasında plazma membranının bir kısmının klatrin aracılı ve klatrinsiz endositoz ile hücre içine alınımı yer almaktadır ve erken endosom oluşur. Erken endosomun olgunlaşmasıyla geç endosom ve sonrasında multiveziküler cisimcik (MVB) meydana gelebilir. Geç endozomlar ya plazma zarının içeri doğru göçü ile tomurcuklanarak MVB gelişiminin en önemli adımını gerçekleştirirler ya da parçalanacak lizozomla kaynaşırlar. (Hessvik & Llorente, 2018). İçerisinde çok sayıda kesecik/eksozom barındıran MVB'ler plazma membranıyla kaynaşarak yapılarındaki kargo keseciklerini dış ortama salar. Böylece pek çok eksozom hücre dışına geçer (Gurunathan vd., 2021). Bunun yanı sıra lizozomların devreye girmesiyle MVB içeriklerinin tamamı eksozomlar halinde salgılanmak yerine hücresel geri dönüşüme de katılabilir. Eksozomların kaderi MVB'lerin yapılarındaki kolesterol düzeyine bağlıdır. Düşük kolesterol düzeyine sahip MVB'ler hücresel geri dönüşüme giderken yüksek kolesterol düzeyine sahip MVB'ler plazma zarı ile kaynaşarak MVB içeriği/eksozomlar hücrenin dışına salınır. Tüm bu mekanizma hücresel sinyalizasyon yolları ile denetlenerek düzenlenir (Hessvik & Llorente, 2018).

Eksozomların kan, beyin-omurilik sıvısı, tükürük, torasik ve abdominal sıvılar, idrar, meni, anne sütünde bulunması ve bu vücut sıvılarından izole edilebilir olması sağlık alanında özellikle kişiye yönelik alternatif tedavi stratejilerinin gelişimi ve farmakolojideki yenilikler ile birlikte tanı ve tedavide kullanımlarını gündeme getirmiştir. Ayrıca farklı beyin bölgelerindeki hücrelerle etkileşime girebilme yetenekleri eksozomların ne kadar geniş etki alanını sahip olduğunun bir göstergesidir (Sterzenbach vd., 2017). Hücreler arası iletişimde yüksek etkileri, eksozom ve ekstrasellüler veziküller üzerine yapılan in vivo ve in vitro çalışmaların artması, daha kapsamlı araştırmalar ve ortaya konan bilimsel verilerin varlığı terapötik potansiyelleri açısından olumludur; ancak hastalık durumlarında bu özellik hastalığın daha fazla yayılmasına neden olabilir.

Günümüzde yaşam kalitesinde ve sağlık alanında meydana gelen iyileşmeler yaşlı nüfusta artışa yol açmıştır; bu da nörodejeneratif hastalıklardaki artışla yakından ilişkilidir (Cano vd., 2023). Nörodejenerasyon kelime anlamıyla nöronları etkileyen herhangi bir patolojik duruma karşılık gelse de tıbbi olarak sinir dokularında meydana gelen hasarın telafisi olmayan nöronal kayba yol açması olarak tanımlanır. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron kaybı ve sinir sisteminin farklı alanlarının ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize edilen heterojen klinik ve patolojik ifadelerle sahip geniş bir nörolojik bozukluk grubunu temsil eden karmaşık bir hastalıktır. Hastalık grubu sınırlandırılmaktadır; sinir sisteminin neoplazmi, ödemi, kanaması ve travması nörodejeneratif bozukluk olarak kabul edilmez; nöronları doğrudan değil de özelliklerini etkileyen multipl sklerozda görülen miyelin kılıf gibi sinir sistemi hastalıkları da nörodejeneratif bozukluk değildir. Ayrıca hipoksi, zehir, metabolik kusur veya enfeksiyona bağlı olarak nöronların ölümü de patoloji olarak kabul edilmez (Przedborski vd., 2003). Nöronların nörodejeneratif değişiklikleri veya apoptozuyla karakterize edilen, hastaların bilişsel işlevini, motor aktivitesini ve zihinsel bozukluğunu etkileyen nörodejeneratif hastalıklar; Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH), Huntington Hastalığı (HH), Amyotrofik lateral skleroz/Lou Gehrig hastalığı (ALS) ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) olarak sıralanabilir. Ayrıca PH ve AH'gı en sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalıklardandır (Gao vd., 2021; Huber & Wang, 2024).

Nörodejeneratif ve sinir sistemi hastalıkları başlangıcının yavaş ve hastalık seyrinin uzun olması, dahası rutinde kullanılan biyobelirteçlerinin olmaması nedeniyle erken tanıları oldukça zordur (Cheng vd., 2015). Günümüzde nörogörüntüleme ve beyin omurilik sıvısının biyokimyasal incelemesine dayalı tanı yöntemleri kullanılmaktadır (Niu vd., 2020). Nörodejeneratif bozukluklar sınırlı tedavi seçeneklerine sahiptir ve hatta tedavisi olmayan nörolojik hastalıklar da vardır (Lamprey ve ark., 2022). Bu bozuklukların en belirgin özelliği yanlış katlanmış proteinlerdir. Hastalarda klinik belirtiler gözlenmeden önce bu proteinler beyinde çeşitli

değişikliklere yol açar ve var olan tedaviler ile hatalı katlanmış bu protein birikimleri giderilemez. Eksozomlar köken aldıkları hücrenin içeriğini hedef hücreye iletmesi dolayısıyla son yıllarda yapılan çalışmalar ile nörodejeneratif hastalığa sahip bireylerin nöronlarından türeyen eksozomların, içeriklerini alıcı hücrelere ileterek nörodejeneratif bozuklukların ilerlemesini artırabileceği bildirilmektedir. Bu anlamda eksozom içeriğinin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan hücreden hedef hücreye iletilmesi için salınması, eksozomların hastalığın klinik teşhisinde de kullanılabileceğini gösterir. Nörodejeneratif hastalığa sahip kişinin hastalıkla ilişkili değişikliklere uğradıkça, eksozomların içeriği bu değişiklikleri yansıtacaktır (Gurung ve diğerleri, 2021; Liu ve diğerleri, 2021).

Sonuç

Nörodejeneratif hastalıkların sinsice ilerlemesi ve geç teşhis edilmesi bu hastalıkların tedavisini güç hale getiren en önemli sebeptir. Ancak eksozomlar biyolojik sıvılardan kolayca izole edilebilir olmaları, içeriklerindeki değişikliklerin takip edilebilmesi ile nörodejeneratif hastalıkların teşhisi için önümüzdeki yıllarda umut veren erken biyobelirteçler olarak dikkat çekmektedir (Lin ve ark., 2015; Rastogi ve ark., 2021). Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinin başarısı farmakolojik ilaçların kan-beyin bariyerini (BBB) geçerek merkezi sinir sistemine (MSS) iletilebilme yeteneğine bağlıdır (Warren, 2018). BBB, MSS'nin normal işleyişi için gerekli kandaki çoğu molekülün beyne girmesini engelleyen, seçici geçirgenliğe sahip endotel hücre bariyeridir. Bu nedenle sistemik olarak uygulanan ilaç veya ekzojen moleküllerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde uygulanabilirliği dolaşımdan BBB'ni geçerek MSS'ne ulaşabilmesiyle yakından ilişkilidir (Tajes vd., 2014). Eksozomların küçük olmaları dolayısıyla içeriklerini BBB'yi geçerek hedef hücreye taşıyabilmeleri bu vezikülleri nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere akıllı ve bireye yönelik ilaç üretiminde popüler hale getirmektedir.

KAYNAKÇA

Cano, A., Muñoz-Morales, Á., Sánchez-López, E., Ettcheto, M., Souto, E. B., Camins, A., Boada, M., & Ruíz, A. (2023). Exosomes-based nanomedicine for neurodegenerative diseases: Current insights and future challenges. *Pharmaceutics*, 15(1), 298.

Cheng, áL, Doecke, J. D., Sharples, R. A., Villemagne, V. L., Fowler, C. J., Rembach, A., Martins, R. N., Rowe, C. C., Macaulay, S. L., & Masters, C. L. (2015). Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer's disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment. *Molecular psychiatry*, 20(10), 1188-1196.

Gao, P., Li, X., Du, X., Liu, S., & Xu, Y. (2021). Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 790863.

Gurunathan, S., Kang, M.-H., Jeyaraj, M., Qasim, M., & Kim, J.-H. (2021). Correction: Gurunathan, S. et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells* 2019, 8, 307. *Cells*, 10(2), 462.

Hessvik, N. P., & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(2), 193-208. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2595-9>

Huber, C. C., & Wang, H. (2024). Pathogenic and therapeutic role of exosomes in neurodegenerative disorders. *Neural Regeneration Research*, 19(1), 75-79.

Liang, T., Wu, Z., Li, J., Wu, S., Shi, W., & Wang, L. (2023). The emerging double-edged sword role of exosomes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1209115.

Niu, M., Li, Y., Li, G., Zhou, L., Luo, N., Yao, M., Kang, W., & Liu, J. (2020). A longitudinal study on α -synuclein in plasma neuronal exosomes as a biomarker for Parkinson's disease

development and progression. *European Journal of Neurology*, 27(6), 967-974. <https://doi.org/10.1111/ene.14208>

Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *The Journal of clinical investigation*, 111(1), 3-10.

Sterzenbach, U., Putz, U., Low, L.-H., Silke, J., Tan, S.-S., & Howitt, J. (2017). Engineered exosomes as vehicles for biologically active proteins. *Molecular Therapy*, 25(6), 1269-1278.

Tajes, M., Ramos-Fernández, E., Weng-Jiang, X., Bosch-Morató, M., Guivernau, B., Eraso-Pichot, A., Salvador, B., Fernández-Busquets, X., Roquer, J., & Muñoz, F. J. (2014). The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches to cross it. *Molecular Membrane Biology*, 31(5), 152-167. <https://doi.org/10.3109/09687688.2014.937468>

Warren, K. E. (2018). Beyond the blood: Brain barrier: the importance of central nervous system (CNS) pharmacokinetics for the treatment of CNS tumors, including diffuse intrinsic pontine glioma. *Frontiers in oncology*, 8, 239.

BÖLÜM IX

Telomerler ve Cst Kompleksi: Genetik Stabilitayı Koruyan Anahtar Mekanizmalar

Mustafa Doğan BEDİR⁹

Giriş

Telomerler, doğrusal ökaryotik kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş nükleoprotein yapılarıdır. Bu yapılar, insan genomunun korunması ve replikasyonunda önemli bir rol oynar. Ökaryotik kromozomlar, prokaryotlardan farklı olarak doğrusaldır ve hücreye önemli bir sorun sunar: telomer uçları, hücrenin rekombinasyon ve onarım sistemleri tarafından DNA sarmal kırıkları olarak tanınabilir. Bu durum kromozomun uçtan uca füzyonuna, genomik kararsızlığa veya apoptoza yol açabilir. Telomerler, Shelterin gibi telomer bağlayıcı komplekslerle birlikte istenmeyen DNA hasar yanıtını baskılar ve temel genomik bilgi ile kromozom uçları arasında bir tampon görevi görür. Ayrıca genomun tam replikasyonunu sağlayarak telomer kısalması ile ilişkili olan

⁹ Dr. Öğr. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Yıldızeli Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Sivas/Türkiye, 0000-0002-2628-0739, mdoganbedir@hotmail.com

yaşlanmayı önler. Telomer uzunluğunun düzenlenmesi ve korunması genom stabilitesi için gereklidir (Rhodes & Giraldo, 1995).

Telomer korunmasına katkıda bulunan iki kompleks vardır: Shelterin ve CST. Shelterin kompleksi, çift ve tek iplikli telomerik DNA'ya lokalize olan, TRF1, TRF2, TIN2, RAP1, POT1, TPP1'den oluşan altı alt birimli telomere özgü bir protein komplekstir. Telomerlerde DNA hasar yanıtını baskılayarak kromozom füzyonlarını önler. Telomerazın telomere bağlanmasını sağlar. Ayrıca T-ilmek oluşumunu kolaylaştırarak ve telomerlerin tek sarmallı DNA kısmını tutarak kromozomların uçlarını kapatır (Rice & Skordalakes, 2016; Wellinger, 2009).

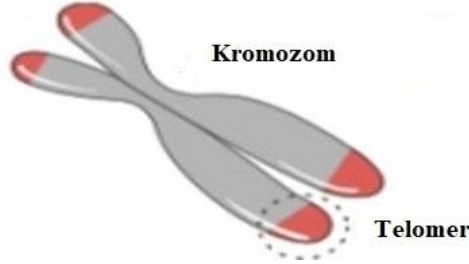
CST, ökaryotlarda Ctc1, Stn1 ve Ten1'den, mayada ise *Saccharomyces cerevisiae* Cdc13, Stn1 ve Ten1'den oluşan heterotrimerik bir protein komplekstir. CST, tek sarmallı telomerik DNA'ya lokalize bir şekilde kromozom ucu kapatma ve telomer uzunluğu düzenlemesinde rol oynar. Stn1-Ten1 gibi CST alt kompleksinin ekstra telomerik işlevlere sahip olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Güncel araştırmalar, Stn1-Ten1'in replikasyon stresi esnasında, genomda replikasyon çatalının durmasını engelleyen replikasyon protein-A kompleksi (RPA) benzeri bir kompleks olarak hareket ettiğini gösterir (Price & ark., 2010).

Bu bölümde telomerler ve CST kompleks proteinlerinin yapıları ve işlevleri ile hastalık ilişkileri ele alınacaktır.

1. Telomerler

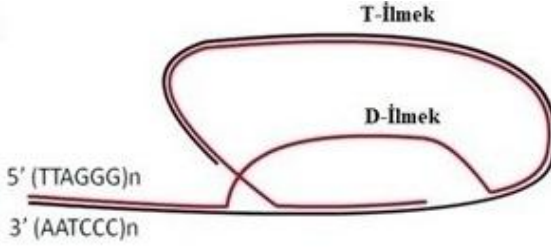
Telomer kavramı, Yunanca'da “telos” (son) ve “meros” (kısım) sözcüklerinin birleştirilmesi ile “son-kısım” olarak ifade edilmiştir. Telomer yapısı, 1930'lu yıllarda Hermann J. Muller ve Barbara Mc Clintock tarafından *Zea mays* ve *Drosophila melanogaster*'in X ışını radyasyonuna maruz bırakılması sonucunda, kromozom uç füzyonuna karşı koruyucu bir yapı olarak keşfedilmiştir (Chakravarti, LaBella & DePinho, 2021). Telomerler, ardı ardına devam eden kısa DNA tekrarlarıdır. İlgili koruyucu proteinler ile etkileşim kurarak, kromozom uçlarında bulunan iyi

düzenlenmiş dinamik bir kompleks olarak gösterilir (Greider & Blackburn, 1996; Blackburn, Epel & Lin, 2015) (Şekil 1).



Şekil 1: Telomer yapısı (Blackburn & ark., 2015)

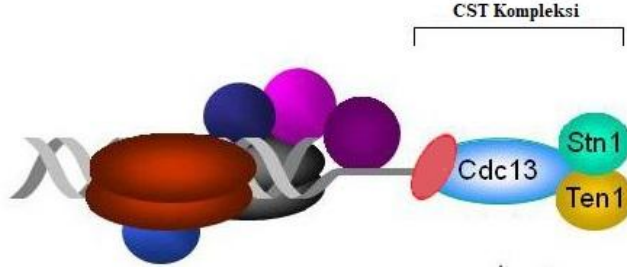
Telomerler, ökaryotik doğrusal kromozom uçlarında bulunan, tekrarlayan (TTAGGG)_n heksanükleotid DNA sekanslarından oluşan bir ribonükleoprotein komplekstir. Kromozomları uç füzyonlarına ve aşınmalara karşı koruyarak, çift zincir kırılma hasarına karşı genomik bütünlüğün korunmasına yardımcı olurlar. Kromozomların uçlarındaki bu fiziksel korumaya ek olarak, kromatin organizasyonu ve hücre çoğalması kontrolünde önemli rol oynarlar (Shay & Wright, 2019; Louzon & ark., 2019). Bu kompleksler, türden türe uzunlukları değişen korunaklı ardışık tekrarlardan oluşur. En uzun telomerler 150 kilobaz'a kadar uzanan *mus musculus* türü sıçanlarda bulunurken, bitkilerde TTTAGGG tekrar dizileri genellikle 2-100 kilobaz arasında değişmektedir. İnsanlarda ise telomer uzunluğu yaklaşık 10-15 kilobazdır (Srinivas, Rachakonda & Kumar, 2020). Kromozom yapısına bakıldığında, çift zincirli ve tekrarlı DNA sekanslarından oluşan telomerik bölgede, D-ilmek ve T-ilmekten oluşan büyük ilmekli yapılar bulunur. D-ilmek yapısı, guanince zengin tek zincirli 3' ucu (G-kuyruğu)'nun, çift iplikli telomerin içine girerek ikinci bir ilmek yapısını oluşturur. T-ilmek yapısı ise, telomerlerin kromozomal korunmasından sorumludur. DNA çift zincirinin shelterin kompleksi ile birlikte kendi üzerine dairesel katlanmasıyla oluşur (Fernandes & ark., 2020; Tian & ark., 2019) (Şekil 2).



Şekil 2: Telomerlerin T-İlme ve D- İlme yapısı (Tian & ark., 2019)

2. CST Kompleksi

CST kompleksi; Ctc1, Stn1 ve Ten1 gibi üç alt birimden oluşan heterotrimerik bir protein komplekstir (Şekil 3). CST bileşeni (Ctc1-Stn1) spesifik olarak tek sarmallı telomerik DNA'ya lokalize olur ve G-kuyruğunun aşırı uzamasını önlemek için telomeraz etkisini sınırlar. Ctc1-Stn1'in telomerik DNA ile bu etkileşimi Ten1 tarafından stabilize edilir (Amir & ark., 2020; Pinto & ark., 2011). Ayrıca, Ctc1'in başlangıçta DNA polimeraz alfa (Pol α) uyardığı ve telomer replikasyonunda önemli bir rol oynadığı belirtilir. Stn1-Ten1 kompleksi, replikasyon stresi sırasında hücrelerin replikasyon çatalının durmasından kurtarılmasına rol oynayan RPA benzeri bir replikasyon proteini gibi davranır. CST kompleksi, telomerin korunmasıyla ilgilenen shelterin kompleksinin aksine, telomer replikasyonunu destekler ve telomerde DNA hasar yanıtı (DDR)'nin baskılanmasında görev almaz. Telomer korumasındaki önemli rolleri nedeniyle, CST ve Shelterin kompleksi proteinlerindeki mutasyonlar, hücresel fizyolojide değişikliğe neden olarak kanser, kemik iliği yetmezliği, diskeratoz konjenita (DC), coats plus (CP), erken yaşlanma sendromları gibi yaşamı tehdit eden hastalıklara yol açabilir (Amir & ark., 2020).



Şekil 3: CST Kompleks yapısı (Pinto & ark., 2011)

2.1. Cdc13/Ctc1

CST bileşenlerinin yapısal çalışmaları, tek sarmallı telomerik çıkıntılarının tanınmasını ve CST kompleksinin üç alt biriminde bulunan birkaç oligosakkarit/oligonükleotit bağlayıcı kıvrımın (OB-kıvrımları) aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Cdc13, dört OB-kıvrım alanına sahip memeli Ctc1'in bir maya homologudur. Yapılan çalışmalarda, Ctc1 proteininin C-terminal bölgesinde bulunan OB-kıvrım alanının yüksek çözünürlüklü yapısı çözülmüştür. Farelerde, Ctc1 geninin silinmesi, telomer kaybına ve erken ölüme neden olan C-iplik telomerik DNA kaybıyla sonuçlanmıştır. Bu kanıtlar, Ctc1'in telomer replikasyonunu ve C-iplik korumasını sağlayarak telomer uzunluğunun korunması için önemli rol oynadığını gösterir (Cohn, 2013; Gu & ark., 2012).

2.2. Stn1/Ten1

Stn1, N-terminal OB-kıvrım ve C-terminal Stn1 alanı olmak üzere iki alandan oluşurken, Ten1 tek bir OB-kıvrım alanından oluşur. Ökaryot Ten1, maya Ten1'in aksine telomerin tek sarmallı DNA'sı ile etkileşime girmez. Tersine, ökaryot Stn1 tek sarmallı DNA ile yüksek afinite ile bağlanır ancak özgüllüğü yoktur. Ökaryot CST kompleksinin tek sarmallı telomerik DNA için yüksek afinitesi ve özgüllüğü, CST'nin daha büyük bileşeni olan Cdc13/Ctc1 tarafından sağlanır. Ayrıca, Stn1-Ten1 kompleks oluşumu CST kompleksinin işlevi için önem taşımaktadır (Amir & ark., 2019a; Amir & ark., 2019b; Bryan & ark., 2013).

3. CST Kompleksi ve Hastalıklar

Siroz, ülseratif kolit, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, erken yaşlanma sendromu ve kanser gibi birçok hastalık telomer kısalması ile ilişkilidir. Telomerik komplekslerde doğal olarak meydana gelen mutasyonlar kanser, aplastik anemi, pulmoner fibroz, CP ve DC ile sonuçlanabilir. Stn1 veya Ten1 proteinlerine ilişkin bahsi geçen hastalıklara dair kesin kanıtlar olmamasına rağmen Ctc1 geninde oluşan mutasyonlar, CP ve DC gibi nadir genetik bozukluklara yol açar. CP'li hastalarda telomerlerin kısalması, telomer disfonksiyonu ve hastalığın prognozunda önemli bir rol üstlenmektedir. Ctc1 geninde, DNA-pol α veya CST kompleksinin Stn1-Ten1 alt birimiyle etkileşimini ortadan kaldıran yaklaşık 20 mutasyon bildirilmiştir (Amir & ark., 2020; Chen, Majerská & Lingner, 2013; Gu & Chang, 2013). Stn1 telomer homeostazının korunmasında görev alır. Gendeki mutasyonlar, Stn1 ve Ten1 arasındaki hidrofobik etkileşimlerin azalması, tuz köprüsünün bozulması, bağlanma afinitesinin kaybı ile sonuçlanır. Stn1-Ten1 kompleks oluşumundaki bozulmalar, uzamış telomer ve kromozomal anomalilerin oluşumuna yol açan, işlevsel olmayan bir CST kompleksi oluşturur (Bryan & ark., 2013).

Ctc1 mutasyonları, DC'li hastalarda da rapor edilmiştir. DC, genellikle telomeropatiler olarak adlandırılan kısa telomer spektrum bozuklukları sınıfında yer almaktadır. Bu bozukluklar, çocukluk çağı kemik iliği yetmezliğinden, yetişkin başlangıçlı pulmoner fibroz'a kadar çeşitli hastalıkları kapsar. CP gibi, kök hücre kompartmanlarının kaybının telomeropatilere neden olduğu düşünülmektedir. CP, DC ve diğer çocukluk çağı telomeropatileri; kemik iliği yetmezliği, seyrek ve beyazlayan saçlar, tırnak distrofisi ve osteopeni gibi ortak özelliklere sahiptir. CST kompleksi alt birimlerindeki mutasyonların hem DC hem de CP'ye neden olması, ortak bir moleküler etiyolojiyi düşündürmektedir (Keller & ark., 2012; Walne & ark., 2013; Holohan, Wright & Shay, 2014).

CST kompleksinin alt birimlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, artan kanser riski ve kötü sağkalım prognozu ile

ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, Ctc1 veya Stn1'in azalmış ekspresyonunun meme, akciğer ve mide kanseri hastalarında sağkalımları azalttığı bildirilmiştir. Ctc1 ve Stn1'deki tek nükleotid polimorfizmleri, kanser gelişim riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, CST alt birimleri seviyelerindeki azalmanın telomer disfonksiyonu ve artan genom instabilitesi gibi kanser belirtilerine yol açtığı gerçeği ile tutarlıdır. Ayrıca, Ctc1'in azalmış ekspresyonu, telomer kısalmasını ve apoptozu önleyerek melanom kanseri hücre hatlarında radyorezistansa yol açmaktadır. Daha fazla analiz çalışması gerekli olmasına rağmen sonuçlar, CST seviyelerinin genom stabilitesini korumak için düzenlendiğini ve CST'nin kanser tedavisi için umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir (Luo & ark., 2014; Györfy & ark., 2013; Stewart & ark., 2012; Kasbek, Wang & Price, 2013; Lyu, Sang & Chai, 2021; Cai & Lange, 2023).

Sonuç

Telomerler, genomik stabilitenin korunmasında önemli bir rol oynar. Hücrelerin replikatif ömrünü, dolayısıyla organizmanın yaşlanma sürecini belirleyen temel yapılar arasında yer alır. Telomerlerin uzunluğunun ve bütünlüğünün korunması, hücresel fonksiyonların devamlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu süreçte CST kompleksi, telomer uçlarının korunması, telomeraz aktivitesinin düzenlenmesi ve DNA replikasyonunda görev alarak genomik stabilizeyi sağlayan anahtar bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, CST kompleksinin telomer replikasyonundaki rolünü ve genetik stabilitenin korunmasındaki katkılarını ortaya koymuştur.

Telomer dinamikleri ve CST kompleksi üzerine yapılan çalışmalar, kanser, yaşlanma ve diğer genomik instabiliteyle ilişkili hastalıkların moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında yeni perspektifler sunmaktadır. CST kompleksinin yapı ve işlevlerinin detaylı olarak araştırılması, telomer kaynaklı genetik bozukluklara yönelik terapötik hedeflerin belirlenmesinde önemli bir potansiyel taşımaktadır. Bu bilgiler ışığında, telomerlerin korunması ve CST

kompleksinin regölasyonunun daha iyi anlaşılması, genetik stabilitenin sağlanmasına yönelik yeni stratejiler geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Gelecekte bu alanlarda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, yaşlanma biyolojisi ve kanser terapileri başta olmak üzere birçok biyomedikal uygulamada önemli yaklaşımlar sağlayabilir.

Kaynakça

Amir, M., Mohammad, T., Kumar, V., Alajmi, M. F., Rehman, M. T., Hussain, A., ... & Hassan, M. I. (2019). Structural analysis and conformational dynamics of STN1 gene mutations involved in coat plus syndrome. *Frontiers in molecular biosciences*, 6, 41.

Amir, M., Kumar, V., Mohammad, T., Dohare, R., Rehman, M. T., Alajmi, M. F., ... & Hassan, M. I. (2019). Structural and functional impact of non-synonymous SNPs in the CST complex subunit TEN1: Structural genomics approach. *Bioscience Reports*, 39(5), BSR20190312.

Amir, M., Khan, P., Queen, A., Dohare, R., Alajmi, M. F., Hussain, A., ... & Hassan, M. I. (2020). Structural features of nucleoprotein CST/shelterin complex involved in the telomere maintenance and its association with disease mutations. *Cells*, 9(2), 359.

Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2015). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 350(6265), 1193-1198.

Bryan, C., Rice, C., Harkisheimer, M., Schultz, D. C., & Skordalakes, E. (2013). Structure of the human telomeric Stn1-Ten1 capping complex. *PloS one*, 8(6), e66756.

Cai, S. W., & de Lange, T. (2023). CST–Pola/Primase: the second telomere maintenance machine. *Genes & Development*, 37(13-14), 555-569.

Chakravarti, D., LaBella, K. A., & DePinho, R. A. (2021). Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell*, 184(2), 306-322.

Chen, L. Y., Majerská, J., & Lingner, J. (2013). Molecular basis of telomere syndrome caused by CTC1 mutations. *Genes & development*, 27(19), 2099-2108.

Cohn, M. (2013). OB fold contributes to telomere maintenance. *Structure*, 21(1), 3-4.

Fernandes, S. G., Dsouza, R., Pandya, G., Kirtonia, A., Tergaonkar, V., Lee, S. Y., ... & Khattar, E. (2020). Role of telomeres and telomeric proteins in human malignancies and their therapeutic potential. *Cancers*, 12(7), 1901.

Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1996). Telomeres, telomerase and cancer. *Scientific American*, 274(2), 92-97.

Gu, P., & Chang, S. (2013). Functional characterization of human CTC1 mutations reveals novel mechanisms responsible for the pathogenesis of the telomere disease C oats plus. *Aging cell*, 12(6), 1100-1109.

Gu, P., Min, J. N., Wang, Y., Huang, C., Peng, T., Chai, W., & Chang, S. (2012). CTC1 deletion results in defective telomere replication, leading to catastrophic telomere loss and stem cell exhaustion. *The EMBO journal*, 31(10), 2309-2321.

Györfy, B., Surowiak, P., Budczies, J., & Lánczky, A. (2013). Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PloS one*, 8(12), e82241.

Holohan, B., Wright, W. E., & Shay, J. W. (2014). Telomeropathies: An emerging spectrum disorder. *Journal of Cell Biology*, 205(3), 289-299.

Kasbek, C., Wang, F., & Price, C. M. (2013). Human TEN1 maintains telomere integrity and functions in genome-wide replication restart. *Journal of Biological Chemistry*, 288(42), 30139-30150.

Keller, R. B., Gagne, K. E., Usmani, G. N., Asdourian, G. K., Williams, D. A., Hofmann, I., & Agarwal, S. (2012). CTC1 Mutations in a patient with dyskeratosis congenita. *Pediatric blood & cancer*, 59(2), 311-314.

Louzon, M., Coeurdassier, M., Gimbert, F., Pauget, B., & de Vauflleury, A. (2019). Telomere dynamic in humans and animals: Review and perspectives in environmental toxicology. *Environment International*, 131, 105025.

Luo, Y. M., Xia, N. X., Yang, L., Li, Z., Yang, H., Yu, H. J., ... & Zhou, Y. F. (2014). CTC1 increases the radioresistance of human melanoma cells by inhibiting telomere shortening and apoptosis. *International journal of molecular medicine*, 33(6), 1484-1490.

Lyu, X., Sang, P. B., & Chai, W. (2021). CST in maintaining genome stability: beyond telomeres. *Dna Repair*, 102, 103104.

Pinto, A. R., Li, H., Nicholls, C., & Liu, J. P. (2011). Telomere protein complexes and interactions with telomerase in telomere maintenance. *Front Biosci*, 16(1), 187-207.

Price, C., Boltz, K. A., Chaiken, M. F., Stewart, J. A., Beilstein, M. A., & Shippen, D. E. (2010). Evolution of CST function in telomere maintenance. *Cell Cycle*, 9(16), 3177-3185.

Rhodes, D., & Giraldo, R. (1995). Telomere structure and function. *Current opinion in structural biology*, 5(3), 311-322.

Rice, C., & Skordalakes, E. (2016). Structure and function of the telomeric CST complex. *Computational and structural biotechnology journal*, 14, 161-167.

Shay, J. W., & Wright, W. E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, 20(5), 299-309.

Srinivas, N., Rachakonda, S., & Kumar, R. (2020). Telomeres and telomere length: a general overview. *Cancers*, 12(3), 558.

Stewart, J. A., Wang, F., Chaiken, M. F., Kasbek, C., Chastain, P. D., Wright, W. E., & Price, C. M. (2012). Human CST promotes telomere duplex replication and general replication restart after fork stalling. *The EMBO journal*, 31(17), 3537-3549.

Tian, Y., Wang, S., Jiao, F., Kong, Q., Liu, C., & Wu, Y. (2019). Telomere length: a potential biomarker for the risk and prognosis of stroke. *Frontiers in neurology*, 10, 624.

Walne, A. J., Bhagat, T., Kirwan, M., Gitiaux, C., Desguerre, I., Leonard, N., ... & Dokal, I. S. (2013). Mutations in the telomere capping complex in bone marrow failure and related syndromes. *Haematologica*, 98(3), 334.

Wellinger, R. J. (2009). The CST complex and telomere maintenance: the exception becomes the rule. *Molecular cell*, 36(2), 168-169.

BÖLÜM X

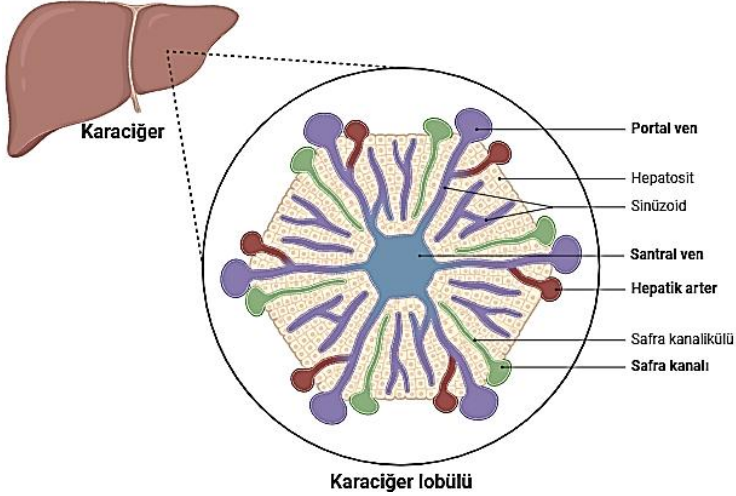
Karaciğerin depolama, metabolizma ve safra yapımı fonksiyonları

Mustafa KIRÇA¹⁰

Giriş

Karaciğer yetişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini, çocuklarda ise %5'ini oluşturan en büyük solid organdır. Fonksiyonel birimi lobül adını alır ve insan karaciğerinde yaklaşık olarak 50-100 bin lobül bulunur (Şekil 1). Lobül yapısını oluşturan temel karaciğer hücreleri hepatosit adlı hücrelerdir. Hepatositler yanında Kupffer hücreleri, Ito hücreleri (uydu hücreler), sinüzoidal endotelyal hücreler ve biliyer epitelyal hücreler gibi diğer hücre tiplerini de içerir (Hall & Hall, 2021). Karaciğer insan vücudunda adeta bir laboratuvar gibi işlev görür dersek bu ifade yerindedir zira yaptığı fonksiyonlar bunu destekler. Şekil 2'de bu durum tasvir edilmiştir.

¹⁰ Arş. Gör. Dr. Mustafa Kırça, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Kütahya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2959-1735, mustafa.kirca@ksbu.edu.tr



Şekil 1: Karaciğer lobülünün yapısı.

Biorender ile oluşturulmuştur.

Karaciğerin temel fonksiyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- Depolama
- Metabolizma
- Safra oluşumu
- Detoksifikasyon
- Sentez
- İmmün sisteme katkı

Karaciğerin üstlendiği oldukça fazla görev vardır. Bu bölümde karaciğerin sadece depolama, metabolizma ve safra yapımı fonksiyonlarını inceleyeceğiz.

1. Karaciğerin depolama fonksiyonu

Karaciğerin depo fonksiyonu enerji dengesini korumak, besin maddelerini düzenlemek ve vücudun biyokimyasal süreçlerini desteklemek açısından kritik öneme sahiptir. Karaciğer glikojen, vitaminler, mineraller, lipitler ve amino asitler gibi bir dizi maddeyi depolar ve gerektiğinde bunları serbest bırakarak vücudun ihtiyaçlarını karşılar. Toksinleri depolayıp uzaklaştırır. Bu sayede

vücudun homeostazını korumada önemli bir rol oynar. Karaciğer, kan şekerini düzenleyerek ve lipitleri depolayarak enerji dengesini sağlar. Açlık, yorgunluk veya aşırı egzersiz gibi durumlarda karaciğer depoları vücuda enerji sağlar. Ayrıca karaciğerin vitamin ve mineral depolama kapasitesi vücudun biyolojik dengesinin sağlanmasına yardımcı olur. Bu depolar gerekli olduğunda serbest bırakılarak çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Toksinlerin depolanması ve işlenmesi karaciğerin önemli bir başka fonksiyonudur. Karaciğer zararlı maddelerden vücudu temizleyerek detoksifikasyon sağlar (Kuntz & Kuntz, 2008).



Şekil 2: Karaciğer vücudun laboratuvarı gibi işlev gören bir organımızdır.

ChatGPT DALL-E ile oluşturulmuştur.

Karaciğerde depolanan maddelerin başında glikojen gelir. Glikojen, glikozun depolanmış formudur, karaciğer ve kaslarda bulunur. Karaciğer kan şekerini düzenlemek için hayati öneme sahip bir depo organıdır. Yemeklerden sonra kan dolaşımına fazla glikoz geldiğinde, bu glikozu glikojen haline getirerek depolar (glikojenez). Açlık durumunda ise bu glikojeni parçalayarak glikoza dönüştürür (glikojenoliz) ve kana salarak kan şekerinin belirli bir aralıkta tutulmasını sağlar. Kaslardaki glikojen ise miktar olarak

karaciğerden fazla olmasına rağmen kaslarda enerji eldesi için kullanılır ve kana verilemez. Karaciğer çeşitli vitaminleri depolar ve bunları gerektiğinde vücuda salarak biyolojik işlevlerin devamlılığını sağlar. Karaciğer A vitaminini yağ asidi esteri şeklinde depo eder (retinil palmitat). Bu sayede görme, bağışıklık sistemi ve hücre büyümesi gibi birçok önemli fonksiyona katkıda bulunur. D vitamini ise 25-hidroksivitamin D formunda karaciğerde depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda böbreklerde aktif forma dönüştürülür. B12 vitamini karaciğerde büyük miktarlarda depolanır. Bu vitamin kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve sinir sistemi sağlığı için gereklidir. Bunun dışında E ve K vitaminleri de depolanırlar (Ferrier, 2022; Lieberman, 2017).

Karaciğerde demir, bakır ve çinko gibi minareller de depolanır. Karaciğer demiri ferritin formunda depolar. Demir, eritrositlerde oksijen taşıyan hemoglobinin yapısında yer alır. Karaciğer vücudun demir ihtiyacını düzenleyerek depolar ve gerektiğinde kana salarak kullanıma sunar. Bakır, karaciğerde metalloitiyonein adlı proteine bağlı olarak depolanır ve bu sayede toksik etkilerinden korunur. Bakır, çeşitli enzimlerin aktivitesinde, özellikle süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin işlevlerinde önemlidir. Karaciğerin depoladığı bir diğer mineral ise çinkodur ve bakır gibi metalloitiyonein proteinine bağlıdır. Çinko, birçok enzimin aktivitesi ve bağışıklık sistemi fonksiyonları için gereklidir (Rodés & ark., 2008).

Karaciğer, vücutta lipidlerin depolanmasında ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Karaciğer, fazla kaloriyi depolamak için önce yağ asitleri sentezler, sonra da bu yağ asitlerinden trigliserid üretir. Bu trigliseridler, enerji gereksinimi arttığında serbest bırakılır. Karaciğerde kolesterol üretimi ve depolanması da olmaktadır. Karaciğerde kolesterolden safra asitlerinin sentezi de yapılmaktadır. Karaciğer, vücutta üretilen toksinleri ve atık maddeleri detoksifiye eder ve bunları genellikle safra yoluyla dışarı atılmak üzere depolar. Bu yol özellikle suda çözünmeyen lipofilik maddeler olan bilirubin ve kolesterol gibi

endojen maddeler için önemli olduğu kadar benzer yapıdaki eksojen maddeler için de benzersiz bir atım yoludur (Kuntz & Kuntz, 2008).

Karaciğer amino asitlerin depolanmasında ve metabolizmasında da önemli bir rol oynar. Karaciğer vücuda protein üretimi için gereken amino asitleri sağlar. Ayrıca protein sentezi yapabilmesi için vücuttaki serbest amino asit havuzunun büyük kısmının bulunduğu bir depodur. Son olarak karaciğer kanın önemli bir kısmını depolama kapasitesine sahiptir. Bu depo fonksiyonu şimdiye kadar saydıklarımızdan farklıdır. Venöz bir rezervuar olarak ciddi miktarda kanı tutabilecek yapıdadır (yaklaşık 1-1,5 l). Bu durum kan basıncını düzenlemede rol oynar ve özellikle hipovolemik durumlarda karaciğerin bu kanı dolaşıma vermesi hayati önem taşır (Hall & Hall, 2021).

2. Karaciğerde metabolizma

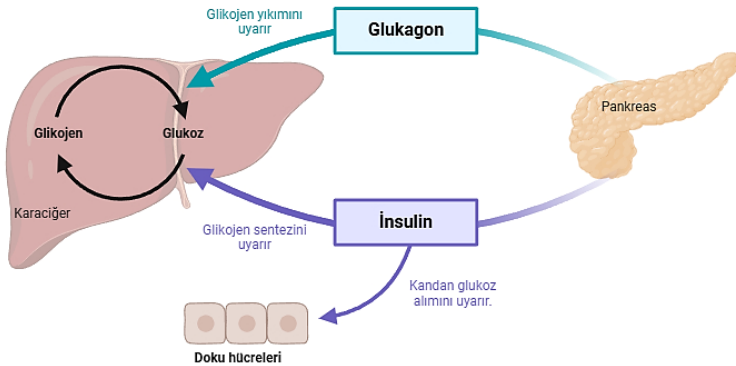
Karaciğerde gerçekleşen metabolik faaliyetler oldukça fazladır. Karaciğerin en önemli fonksiyonlarından biridir ve karaciğerin görevini yapamadığı durumlarda bu önem görülebilir. Karaciğer, vücudun metabolik dengesini sağlamak için kritik bir rol oynar. Enerji üretimi, detoksifikasyon, biyotransformasyon ve metabolitlerin depolanması gibi birçok işlevi vardır. Karaciğer lipid, protein, karbonhidrat ve vitamin metabolizmasında başlıca organ olarak görev alır (Kuntz & Kuntz, 2008).

2.1. Karaciğerde karbonhidrat metabolizması

Karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki önemi hayatidir. Karaciğerde fonksiyon kaybı olduğunda açlıkta hipoglisemi tablosu, tokluk durumunda ise hiperglisemi tablosu gelişir. Karaciğer, vücudun ana glukoz deposudur ve glukoz seviyelerini düzenler. Karaciğerin açlık ve tokluk durumlarında kan şekere katkısı insülin ve glukagon hormonları kontrolündedir (Şekil 3). Bu katkı glikojen sentezi (glikojenez), glikojen yıkımı (glikojenoliz) ve glukoneogenez ile sağlanır (Gürdöl, 2019).

Karbonhidrat açısından zengin bir besinden sonra karaciğerde azalmış bulunan glikojen depoları doldurulur. Glikojen

sentezinde glikojen sentaz görev alır. Karaciğerdeki glukozun depo şekli olan glikojen açlık anında parçalanarak kan glukoz seviyelerinin korunması ve enerji için kullanılır. Glikojenin yıkılmasında glikojen fosforilaz rol alır. Bu enzim glikojenin fosforilasyonu sonucu glukoz-1-fosfat üretir ve sonrasında glukoz-6-fosfata dönüştürülen bu molekül glukoz-6-fosfataz tarafından serbest glukozla dönüştürülür ve karaciğerin kan dolaşımına glukoz salmasına olanak sağlar. Glukoz-6-fosfataz kaslarda bulunmaz, bu sebeple kaslarda glikojen yıkımından serbest glukoz üretilemez ve kana glukoz verilemez. Ayrıca karaciğer glukoneogenez (yeni glukoz üretimi) sürecinde yer alır. Karaciğer karbonhidrat olmayan laktat (pirüvat), gliserol, propiyonik asit ve çeşitli amino asitlerden glukoneogenez yolu ile *de novo* glukoz sentezler. Sentezlenen glukoz kan şekeri regülasyonu ve enerji için kullanılmak üzere kana salınır (Adeva-Andany & ark., 2016).



Şekil 3: İnsülin ve glukagonun karaciğerde etkileri.

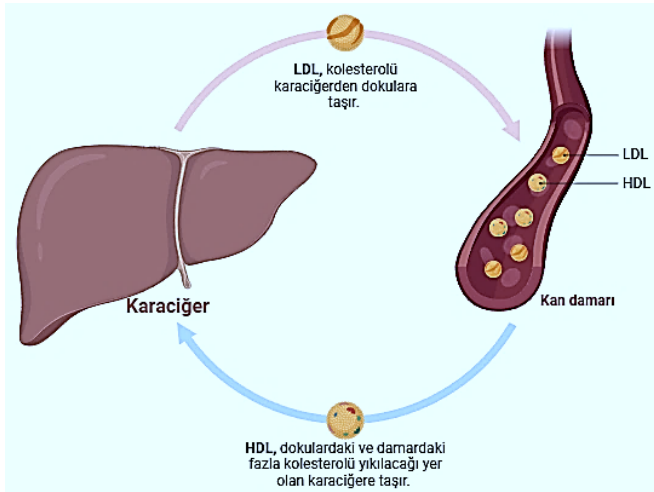
Biorender ile oluşturulmuştur.

2.2. Karaciğerde lipit metabolizması

Lipid metabolizmasında ise karaciğer, yağların sentezinde ve oksidasyonunda rol oynayan ana organdır. Yağ asitleri, trigliseritler ve kolesterol gibi lipitler karaciğerde sentezlenir veya depolanır. Lipoproteinlerin sentezi ve dolaşımdan uzaklaştırılmaları da burada

gerçekleşir. İhtiyaç fazlası karbonhidratlar ve amino asitlerin karbon iskeletleri lipogenez adlı işlem ile yağ asitlerine dönüştürülür. Bu yapılar öncelikle asetil KoA'ya yıkılır, sonrasında asetil KoA ve ondan üretilen malonil KoA ile yağ asidi sentezi gerçekleşir. İşlem sonucunda 16 karbonlu doymuş yağ asidi olan palmitik asit sentezlenir. Asetil KoA karboksilaz enzimi asetil KoA'dan malonil KoA sentezler. Bu iki molekülü kullanarak yağ asidini sentezleme görevi ise yağ asidi sentaz kompleksindedir. Sonrasında bu yağ asitlerinden trigliserit sentezi gerçekleşir (Lieberman, 2017).

Karaciğer trigliseritleri ve kolesterolü taşıyan lipoproteinleri sentezler ki bunlar VLDL ve HDL yapılarıdır. VLDL (Very Low-Density Lipoprotein) karaciğerde sentezlenen endojen trigliseritleri periferik dokulara taşır. HDL (High-Density Lipoprotein) ise kolesterolü dokulardan karaciğere geri taşır. Şilomikron ve LDL kalıntıları kandan alınarak burada yıkıma uğrar. LDL ve HDL fonksiyonları Şekil 4'de basitçe gösterilmiştir (Kuntz & Kuntz, 2008).



Şekil 4: Karaciğer ve kolesterol taşınması.

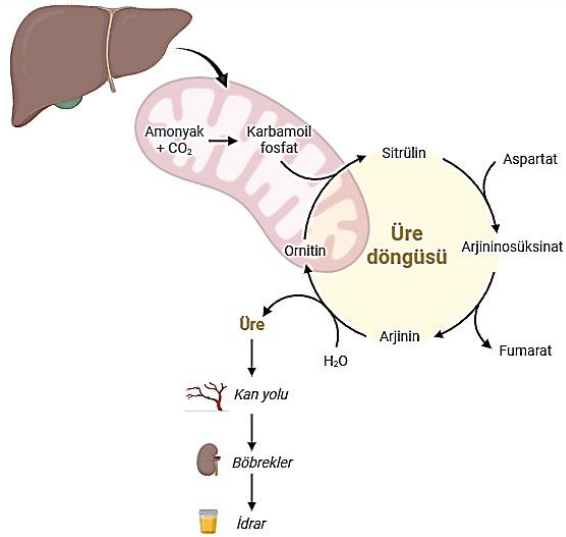
Biorender ile oluşturulmuştur.

Karaciğer enerji tüketiminin yaklaşık yarısını lipidlerden sağlar. Yağ asitlerinin yakıldığı bu işleme beta oksidasyon adı verilir. 14 karbon ve daha uzun karbon zincirine sahip yağ asitleri karnitin sistemi ile mitokondriye alınır ve sonra asetil KoA'ya parçalanırlar. Daha kısa zincirli olanların karnitin taşıma sistemine ihtiyacı yoktur. Sonrasında TCA döngüsüne giren asetil KoA moleküllerinden ATP üretilir. Uzun süreli açlık durumunda keton cisimleri sentezi de gerçekleşir ki bu sürece ketogenez denir. Uzun süreli açlıklarda sağ kalım için ketogenez hayati önemdedir. Bu sayede glukoz korunmuş olur. Asetil KoA'dan karaciğerde kolesterol sentezi gerçekleşir. Kolesterolde köken alan maddelerin sentezi için öncül olarak kolesterol sentezi önemlidir. Bu sentez yolunda HMG-CoA redüktaz enzimi kritik öneme sahiptir, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır (Gürdöl, 2019).

Kolesterolde sentezlenerek hem lipid sindirimini ve emilimini sağlamada hem de kolesterolün vücuttan uzaklaştırılmasında safra asitleri kolesterolde köken alan önemli yapılarıdır. 7-alfa-hidroksilaz safra asidi yapımındaki başlıca enzimdir. D vitamini ve steroid hormonlar kolesterolde köken alan diğer önemli moleküllerdir. Karaciğer hücre membranlarının temel bileşeni olan ve lipoprotein yapılarına katılan fosfolipitlerin de sentez edildiği yerlerden biridir (Rodés & ark., 2008).

2.3. Karaciğerde amino asit ve protein metabolizması

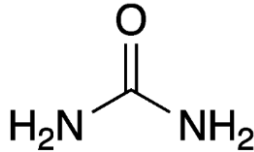
Karaciğerde amino asit metabolizması ile başlıca amino asitlerin deaminasyonu, esansiyel olmayan amino asitler ve üre sentezi gerçekleşir (Şekil 5). Glutamat dehidrojenaz reaksiyonu ile glutamatın oksidatif deaminasyonu oldukça önemlidir. Zira, periferik dokulardaki amino asitlerin amino grupları transaminasyon reaksiyonları ile alanin, aspartat, glutamat ve glutamine aktarılır ve karaciğere ulaşır. Karaciğerde ise glutamatın oksidatif deaminasyonu ile açığa çıkan serbest amonyak ve aspartat aracılığıyla iki adet amino grubu, Şekil 6'da gösterilen üre siklusu reaksiyonları neticesinde üre molekülünün yapısına katılır (Ferrier, 2022).



Şekil 5: Karaciğerde üre döngüsü.

Biorender ile oluşturulmuştur.

Aminotransferaz enzimleri olan ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) amino gruplarının transferinde oldukça önemli olmalarının yanı sıra karaciğer hastalıklarının tanı, tedavi ve izleminde de oldukça yararlı bilgiler sunan klinik değeri yüksek enzimlerdir. Bu enzimler bir keto aside amino grubunu aktararak alanin ve aspartat oluşumunu veya bu amino asitlerden keto asit oluşmasını sağlarlar. Karaciğerin amonyağı üreye dönüştüremediği bir tablo önemli sonuçlara yol açar. Kanda amonyak miktarı artışına bağlı olarak son noktada hepatik koma ve ölüm gelişebilir (Lieberman, 2017).



Şekil 6: Üre molekülünün kimyasal yapısı.

Wikipedia görsellerinden alınmıştır.

Karaciğer vücutta sentezlenen ana protein üretim organıdır. Albümin, fibrinojen, protrombin, diğer kan pıhtılaşma faktörleri ve diğer birçok plazma proteini karaciğerde sentezlenir. Albümin plazmanın ana proteinidir ve karaciğerin en önemli sentez ürünlerinden biridir. Vücutta sıvı dengesini düzenler ve taşıyıcı protein olarak işlev görür. Fibrinojen kan pıhtılaşmasında rol oynayan bir proteindir, protrombin ise kanın pıhtılaşmasını başlatan bir plazma proteindir (Rodés & ark., 2008).

2.4. Karaciğerde kolesterol ve safra asitleri metabolizması

Karaciğerde kolesterol metabolizması kolesterol sentezi, kolesterolden safra asitleri üretimi ve kolesterolün lipoproteinler aracılığıyla periferik dokulara gönderilmesini içerir. Karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüşümü ve safra yoluyla atılması çözünür olmayan kolesterolün uzaklaştırılmasında temel yoldur. Vücuttaki kolesterol seviyelerinin düzenlenmesi açısından değerlidir.

Karaciğerde safra asitleri üretiminde kolesterol 7-alfa-hidroksilaz enzimi safra asidi biyosentezinde önemli bir enzim olup kolesterolü 7-alfa-hidroksikolesterole dönüştürür. Üretilen safra asitleri glisin veya taurinle konjuge edilir ki bu formlarına safra tuzları denir. Bu konjugasyon, safra asitlerinin suda çözünür hale gelmesini sağlar ve yağ emilimini kolaylaştırır. Kanaliküller aracılığıyla safra kesesine gönderilen safra tuzları burada yoğunlaştırıldıktan sonra ihtiyaç anında bağırsaklara dökülür. Bu sayede lipidlerin ve yağda çözünen vitaminlerin sindirimi mümkün hale gelir (Kuntz & Kuntz, 2008).

2.5. Karaciğerde bilirubin metabolizması

Karaciğerde bilirubin metabolizması ile hemoglobinin yıkımının bir yan ürünü olarak oluşan bilirubin karaciğerde işlenir. Bilirubin metabolizması vücutta toksik etkileri olan bu bileşiğin safra yolu ile atılmasını sağlar. Hemoglobinin yıkımı sonucu oluşan hem molekülü, karaciğerde biliverdine ve ardından bilirubine dönüştürülür. Hem oksijenaz hemin biliverdine dönüşümünü

sağlayan enzimdir, oksijen ve NADPH kullanarak hemi biliverdine indirger. Biliverdin redüktaz ise biliverdini bilirubine dönüştüren enzimdir. Bu reaksiyon, NADPH kullanarak biliverdini bilirubine indirger.

Bilirubin, kan plazmasında albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bilirubin konjugasyonu (glukuronidasyon) işlemi gerçekleşir. UDP-glukuroniltransferaz enzimi glukuronik asidi bilirubine bağlayarak konjuge bilirubin üretir. Böylece bilirubinin suda çözünürlüğü artırılır ve safra yoluyla atılması sağlanır. Bilirubinin karaciğere girişi, konjugasyonu veya safraya atılımının aksamaması sonucunda sırasıyla pre-hepatik, hepatik ve post-hepatik hiperbilirubinemi tablosu gelişir (Gürdöl, 2019).

2.6. Karaciğerde porfirin metabolizması

Porfirinler, hemoglobinin yapısal bileşenleridir ve az miktarda karaciğerde sentezlenir (asıl sentez yeri kemik iliğidir). Karaciğer porfirinlerin metabolizmasında ve onların kan dolaşımına salınımında önemli bir rol oynar. Bu süreçteki bozukluklar porfirin birikimi ve çeşitli hastalıklara yol açabilir. Porfirin metabolizması hem sentezi ile yakından ilişkilidir. Hem, kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan bir molekül olan hemoglobinin temel bileşenidir. Karaciğerde hem sentezinde porfirinler ara ürünlerdir ve karaciğerin önemli metabolitlerinden biridir. Porfirin sentezi, 5-aminolevülinik asit (ALA) üretimi ile başlar. Enzimi ALA sentetazdır ve porfirin biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Porfirinler toksik olabilen ara ürünlerdir. Porfirin metabolizmasındaki bozukluklar genellikle porfiriya adı verilen hastalıklara yol açar. Hem sentezi porfirin halkalarının sentezinden sonra Fe^{2+} iyonunun bağlanmasıyla tamamlanır. Bu basamak sonrasında hem karaciğerde kullanıma hazır hale gelir (Kuntz & Kuntz, 2008; Gürdöl, 2019).

2.7. Karaciğerde hormon ve vitamin metabolizması

Karaciğer bazı hormonların metabolizmasında kritik bir rol oynar. Hormonların inaktivasyonu, metabolizması, detoksifikasyonu ve vücuttaki etkilerinin düzenlenmesi karaciğerde gerçekleşir.

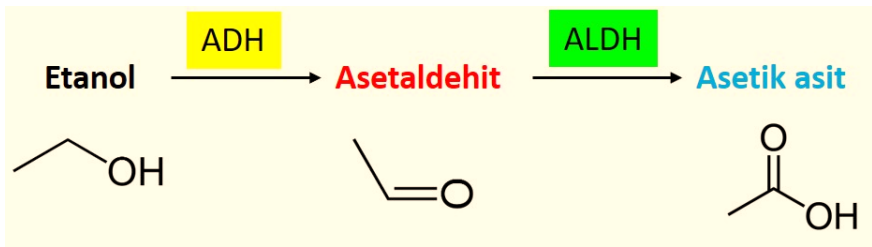
Glukokortikoidler (ör. kortizol), mineralokortikoidler (ör. aldosteron) ve cinsiyet hormonları (ör. östrojen, testosteron) karaciğerde metabolize edilir. Bu hormonlar karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak inaktif hale gelir. Sülfat transferazlar ve glukuronil transferazlar steroid hormonların glukuronik asit ve sülfat ile konjugasyonunu sağlayarak onları suda çözünebilen ve safra ile atılabilen bir forma dönüştürür. Tiroit hormonları tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) adlı hormonlardır. Aktif olan T3 karaciğerde bulunan deiyodinaz enzimleri tarafından T4'den üretilir. Tiroit hormonlarının yıkımı ve atılması steroid hormonlarınkı ile aynıdır, önce konjuge edilirler, daha sonra ise safra yoluyla atılırlar. Karaciğer katekolaminlerin metabolizmasında da görev alır (Kuntz & Kuntz, 2008).

Karaciğer vücudun vitamin depolarından biridir ve birçok vitaminin metabolizmasını yönetir. Özellikle A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen vitaminler karaciğerde depolanır ve metabolize edilir. Karaciğer A vitaminini depolar ve gerektiğinde retinole dönüştürür. Depo formu palmitik asitle esterleştirilmiş olan retinil palmitattır. Retinol görme, hücre büyümesi ve immün yanıtlar için gereklidir. Retinolü retinaldehite dönüştüren retinol dehidrogenaz enzimidir. Bu dönüşüm A vitamininin biyolojik aktivitesini sağlar. D vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D'ye dönüştürülür. Karaciğerden böbreklere giderek 1-hidroksilaz enzimiyle aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür. Karaciğerdeki vitamin K epoksit redüktaz enzimi vitamin K'yı aktif forma dönüştürür. Bu sayede K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu sağlar. Suda çözünen vitaminlerden B12 karaciğerde depo edilir. Metilkobalamin redüktaz B12'yi aktif formuna dönüştürür. Son olarak karaciğer, B9 vitamini olan folik asit metabolizmasını düzenler ve bu vitaminin aktif formunun üretimini sağlar (Ferrier, 2022; Deranged Physiology, 2024).

2.8. Karaciğerde alkol metabolizması

Alkol (etanol), karaciğerde metabolize edilen ve özellikle karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini zorlayabilen bir bileşiktir. Alkolün karaciğerde metabolizmasında iki ana yol vardır, bunların dışındakilerin önemi oldukça düşüktür. Alkol dehidrogenaz (ADH) yolu bunlardan ilki ve en önemlisidir. Diğer yol ise mikrozomal etanol oksidasyon sistemi (MEOS) olup yüksek miktarda alkol varlığında devreye giren bir sistemdir. Alkol dehidrogenaz etanolün asetaldehite dönüşmesini katalize eden enzimdir. Bu reaksiyon, NAD^+ gerektirir, reaksiyon sonunda NADH ve asetaldehit oluşur.

Asetaldehit etanol metabolizmasında toksik bir ara üründür ve karaciğerde hızla asetik aside dönüştürülür. Asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) asetaldehiti asetata dönüştüren enzimdir. Asetat enerji üretimi için kullanılır. Ancak aşırı alkol alımı asetaldehitin birikmesine ve karaciğer hasarına yol açabilir. MEOS, etanol yüksek dozda alındığında karaciğerin mikrozomal P450 enzim sistemi (özellikle CYP2E1) ile oksitlenir. Bu yol alkolün daha yüksek dozlarda metabolize edilmesinde devreye girer ve toksik serbest radikal oluşturur. Ayrıca bu yol alkolün kronik alımında artar (Lieberman, 2017). Şekil 7’de alkol dehidrogenaz yolu ile etanol metabolizması özetlenmiştir.



Şekil 7: Alkol dehidrogenaz yoluyla etanol oksidasyonu (ADH: alkol dehidrogenaz, ALDH: asetaldehit dehidrogenaz).

Microsoft Office’de üretilmiştir.

3. Karaciğerde Safra Oluşumu

Safra üretimi ve salgılanması sadece lipidlerin ve yağda çözünen vitaminlerin sindirim ve emilimi için değil hidrofobik yani lipofilik olan ve atılımı kısıtlı olan maddelerin ekskresyonu için de oldukça önemlidir. Bu maddelere örnek olarak kolesterol ve kolesterolden köken alan steroid hormonlar, bilirubin, toksinler ve ilaç metabolitleri, ağır metaller ve diğer lipofilik atık maddeler verilebilir. Karaciğerde safra asitleri metabolizması kolesterolün safra asitlerine dönüştürülmesiyle başlayan ve safra asitlerinin enterohepatik dolaşımıyla tekrar emilerek kullanıldığı bir süreçtir. Karaciğerde kolesterol öncelikle primer safra asitlerine dönüştürülür. Primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asittir. Bu işlem özellikle kolesterol 7 α -hidroksilaz (CYP7A1) enzimi tarafından başlatılır. Bu enzim, kolesterolün yan zincirini hidroksile eder ve safra asit sentezinin hız sınırlayıcı basamağını oluşturur.

Primer safra asitleri toksisitelerini azaltmak ve suda çözünürlüklerini artırmak için glisin veya taurin ile konjuge edilir. Bu işlem safra asitlerinin duodenumda etkili çalışmasını sağlar. Glisinle konjugasyon sonucu glikokolik asit ve glikokenodeoksikolik asit, taurinle konjugasyon sonucu taurokolik asit ve taurokenodeoksikolik asit oluşur. Konjuge safra asitleri fosfolipitler ve kolesterol ile birlikte safra formunda karaciğerden safra kanaliküllerine salgılanır (Lieberman, 2017).

Safra, safra kesesinde depolanır ve yemek yendiğinde özellikle yağlı besinlerin varlığında duodenuma salınır. Bağırsakta safra asitleri emülsifikasyon yapar, yağların büyük damlacıklardan küçük damlacıklara parçalanmasını sağlar. Bu işlem, pankreatik lipaz enziminin yağlara ulaşmasını kolaylaştırır. Misel oluşturur, yağ asitleri ve monogliseritlerin bağırsak mukozası tarafından emilmesine yardımcı olur. Safra asitleri bağırsakta bakteriler tarafından modifiye edilerek sekonder safra asitlerine dönüştürülür. Bu dönüşüm ince bağırsağın son kısmı ile kalın bağırsağın ilk kısmında mikrobiyota tarafından gerçekleştirilir.

Kolik asit → Deoksikolik asit

Kenodeoksikolik asit → Litokolik asit

Deoksikolik asit ve litokolik asit sekonder safra asitleridir ve bağırsaktan kısmen emilerek karaciğere geri döner. Litokolik asidin büyük kısmı emilmez ve atılır, kenodeoksikolik asit ise ona kıyasla çok daha fazla miktarda geri emilir. Safra asitlerinin büyük bir kısmı ince bağırsaktan (terminal ileum) ve az miktarda kolondan emilerek portal dolaşım ile karaciğere geri döner, buna safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı denir. Bu dolaşım ile safra asitleri tekrar kullanılır, karaciğerin yeni safra asitleri üretme ihtiyacı azalır (Kuntz & Kuntz, 2008).

Safra asitlerinin sentezi vücuttaki kolesterol dengesini sağlamak için kritik bir yoldur. Safra asitleri ekskresyonu kolesterol eliminasyonu için ana yoldur. Klinik açıdan safra asitlerinin yetersiz sentezi veya sekresyonu yağ emilim bozukluklarına yol açabilir ve steatore (yağlı dışkı) gibi semptomlara neden olabilir. Safra akışının bozulduğu durumlarda safra asitleri karaciğerde birikir, bu ise hücresel hasar ve inflamasyona yol açabilir (primer biliyer siroz ve kolestaz) (Ferrier, 2022).

Sonuç

Karaciğer depolama, metabolizma ve safra oluşumu gibi çok yönlü işlevleriyle vücudun biyokimyasal dengesini koruyan hayati bir organdır. Depolama işlevi karaciğerin enerji yönetimi ve besin bileşenlerinin düzenlenmesi açısından kritik rol oynar. Glikojenin depolanması ve gerektiğinde glikoza dönüştürülerek kana salınması, karaciğerin kan şekeri seviyelerini dengelemedeki önemini gösterir. Ayrıca karaciğer A, D, E ve K vitaminlerinin yanı sıra B12 vitamini gibi hayati bileşenlerin depolanmasında da görev alır. Bu vitaminlerin kontrollü salınımı görme, bağışıklık sistemi, kan pıhtılaşması ve kemik sağlığı gibi temel biyolojik süreçlerin devamlılığını sağlar. Bunun yanında demir, bakır ve çinko gibi minerallerin depolanması ve gerektiğinde kana salınması vücudun

metabolik ihtiyaçlarını karşılamada karaciğerin vazgeçilmez bir merkez olduğunu ortaya koyar.

Metabolik süreçlerde karaciğerin rol ise enerji üretiminden detoksifikasyona kadar geniş bir yelpazeye yayılır. Karbonhidrat metabolizmasında glikojen sentezi ve yıkımı, glukoneogenez gibi süreçlerle enerji ihtiyacını karşılayan karaciğer, aynı zamanda lipid metabolizmasında yağ asitlerinin oksidasyonu, kolesterol ve trigliserit sentezi gibi önemli görevleri yerine getirir. Protein metabolizmasında ise amino asitlerin deaminasyonu ve üre döngüsü, toksik amonyağın zararsız hale getirilmesini sağlar. Bu süreçler yalnızca enerji rimi açısından değil, aynı zamanda toksinlerin vücuttan uzaklaştırılması açısından da hayati önem taşır. Karaciğerin kolesterol metabolizmasındaki rol sadece hücre zarlarının ve steroid hormonların yapısında kullanılan bu molekülün düzenlenmesiyle sınırlı kalmaz; aynı zamanda kolesterolden safra asitlerinin sentezlenmesi sürecini de içerir.

Safra oluşumu ise karaciğerin sindirim ve atık yönetimindeki önemli bir işlevini temsil eder. Karaciğer kolesterolden safra asitleri sentezleyerek lipidlerin emlsifikasyonunu ve bağırsakta emilimini mümkün kılar. Safra asitleri, glisin ve taurin ile konjuge edilerek toksisiteleri azaltılır ve suda çözünür hale getirilir. Safra sadece yağların sindirimi için değil, aynı zamanda bilirubin ve kolesterol gibi lipofilik atıkların vücuttan uzaklaştırılması için de kritik bir taşıma aracıdır. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı bu bileşiklerin yeniden kullanımını sağlayarak karaciğerin yeni safra asidi üretme ihtiyacını azaltır ve enerji tasarrufu sağlar. Ancak safra akışındaki bozukluklar, yağ emilim bozuklukları ve inflamasyona yol açarak ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir.

Karaciğerin depolama, metabolizma ve safra oluşumu fonksiyonları vcutta kan şekerinin belirli bir aralıktta tutulması, toksinlerden arınma ve sindirimin sürdürülmesi için vazgeçilmez bir rol oynar. Bu görevlerin aksamaması genel sağlık durumunun korunması için önemlidir. Karaciğerin bu çok yönlü işlevleri

vücutun biyokimyasal dengesi üzerindeki eşsiz konumunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

Adeva-Andany, M. M., Pérez-Felpete, N., Fernández-Fernández, C., Donapetry-García, C. ve Pazos-García, C. (2016). Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience Reports*, 36(6), e00416. doi:10.1042/BSR20160385

Deranged Physiology (2024). *Liver physiology*. (16 Aralık 2024 tarihinde <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/liver-physiology> adresinden ulaşılmıştır).

Ferrier, D. R. (2022). *Lippincott biyokimya*. (Engin Ulukaya, Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Gürdöl, F. (2019). *Tıbbi Biyokimya* (4. baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Hall, M. E. & Hall, J. E. (2021). *Tıbbi Fizyoloji Guyton ve Hall*. (Berrak Ç. Yeğen, İnci Alicant, Zeynep Solakoğlu, Çev. Ed.) (14. baskı). İstanbul: Elsevier-Güneş Tıp Kitabevleri.

Kuntz, E. ve Kuntz, H.D. (2008). Biochemistry and Functions of the Liver. *Hepatology Textbook and Atlas* içinde (s. 35-76). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-540-76839-5_3

Lieberman, M. (2017). *Marks' Tıbbi Biyokimyanın Esasları* (Ramazan Amanvermez, Bahattin Avcı, Çev. Ed.). (2. baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.

Rodés, J., Benhamou, J.-P., Blei, A., Reichen, J., Rizzetto, M. (Ed.). (2008). Functions of the liver. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice* içinde (s. 75-331). İngiltere: Blackwell Publishing.

BÖLÜM XI

Karaciğerin detoksifikasyon, sentetik ve immün fonksiyonları

Mustafa KIRÇA¹¹

Giriş

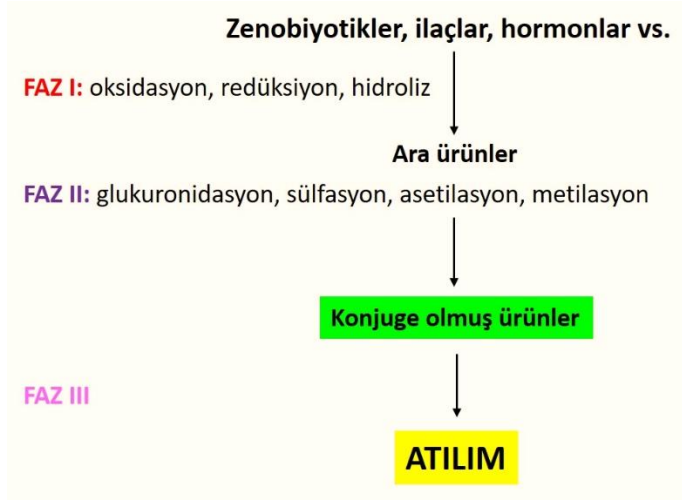
Karaciğer hastalıkları dünya genelinde yılda yaklaşık iki milyon insanın ölümüne yol açmaktadır. İlaçların neden olduğu karaciğer hasarı ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı da son yıllarda artış göstermektedir (Devarbhavi & ark., 2023). Bu sebeple karaciğer fonksiyonlarının bilinmesi ve anlaşılması önemlidir.

Karaciğer insan vücudundaki en önemli organlardan biridir ve metabolik, sentetik, immünolojik ve detoksifikasyon işlevleriyle öne çıkar. Vücudun biyokimyasal merkezi olarak görev yapan karaciğer bir yandan toksinleri etkisiz hale getirirken diğer yandan hayati moleküllerin üretimini sağlar. Detoksifikasyon süreçleriyle endojen ve eksojen maddeleri biyotransformasyona uğratarak vücuttan atılabilir hale getirir (Apte & Krishnamurthy, 2011). Ayrıca

¹¹ Arş. Gör. Dr. Mustafa Kırça, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Kütahya/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2959-1735, mustafa.kirca@ksbu.edu.tr

amacı endojen maddeler olan hormonlar, metabolitler ve vücut tarafından üretilen diğer bileşiklerin atılmasını sağlamaktır. Eksojen maddeler ise zenobiyotikler olarak adlandırılan vücuda yabancı maddelerdir. Bunlar ilaçlar, alkol, toksinler, çevresel kirleticiler gibi dışarıdan alınan zararlı maddelerdir ve dönüştürülerek vücuttan atılabilir hale getirilir (Gürdöl, 2019). Zenobiyotik metabolizması üç fazda, üç safhada gerçekleşir.

Faz I reaksiyonları yabancı bileşiklerin suda daha fazla çözünür hale gelmesini sağlamak için genellikle oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonlarını içerir. Sitokrom P450 enzim ailesi faz I reaksiyonlarının ana bileşenidir. 50'den fazla sitokrom p450 geni tanımlanmıştır. Sitokrom P450 birçok toksik bileşiği oksitleyerek daha suda çözünür metabolitler oluşturur (Kuntz & Kuntz, 2008). CYP3A4 en yaygın bulunan P450 enzimidir ve birçok ilaç metabolizmasında yer alır. CYP2E1 alkol, asetaminofen gibi maddelerin metabolizmasında yer alır. Faz II reaksiyonları konjugasyon yapılan basamakları içerir. Faz II'de yabancı bileşikler glukuronik asit, sülfat, glisin veya taurin gibi moleküllere bağlanarak daha suda çözünebilen hale gelir. Bu sayede böbrekler veya safra yoluyla atılır. Bu esnada glukuronil transferazlar (UGT) glukuronik asit ile konjugasyon yaparak bileşiği suda çözünür hale getirir. Sülfat transferazlar (SULT) sülfat ekleyerek bileşiği inaktive eder ve atılmasını kolaylaştırır (Gürdöl, 2019). Faz III olarak da ifade edilen son aşama ise atılması kolaylaştırılan bileşiklerin idrar veya safrayla uzaklaştırılmasını kapsar. Zenobiyotiklerin metabolizması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Karaciğerde zenobiyotik metabolizması.

Microsoft Office'de üretilmiştir.

Faz I: Modifikasyon

Bu aşama, lipofilik (yağda çözünen) toksinlerin daha reaktif, polar ve bazen daha toksik ara ürünlere dönüştürülmesini içerir. Enzim olarak en önemlisi sitokrom P450 (CYP) enzim ailesidir. CYP enzimleri oksidasyon, indirgenme ve hidroliz reaksiyonlarını katalizler. Oksidasyon reaksiyonlarına örnek olarak benzen türevlerinin veya ilaçların hidroksilasyon ile daha reaktif hale getirilmesi verilebilir. Hidroliz reaksiyonlarına örnek olarak esterlerin veya amidlerin su ile parçalanması verilebilir. Faz I ürünleri genellikle serbest radikaller veya toksik ara maddelerdir. Bu nedenle Faz II süreci gereklidir.

Faz I reaksiyonları serbest radikaller üretebilir. Karaciğer glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidanlarla bu radikalleri nötralize eder. Detoksifikasyon enzimlerinin çalışması için vitaminler (B6, B12, C ve E) ve mineraller (selenyum, çinko) gereklidir. Sitokrom P450 genlerinde varyasyonlar bireylerin ilaçlara veya toksinlere karşı duyarlılığını etkileyebilir. Faz I enzimleri birçok ilacın metabolizmasını etkiler.

Enzim inhibitörleri veya indükleyicileri, ilaç toksisitesine veya terapötik etkinliğine zarar verebilir. Aşırı toksin yükü veya alkol gibi zararlı maddeler karaciğer hücrelerine zarar vererek yağlı karaciğer hastalığı, hepatit veya siroz gibi sorunlara yol açabilir. Faz I ürünleri yeterince konjuge edilmezse reaktif toksinler birikir, bu da kansere veya hücrel hasara yol açabilir.

Faz II: Konjugasyon

Faz I ile üretilen reaktif ara ürünler Faz II’de suda daha fazla çözünen ve toksik olmayan maddelere dönüştürülür. Bu aşamada çeşitli konjugasyon reaksiyonları gerçekleşir. Bu reaksiyonlar ve örnekleri Tablo 2’de verilmiştir.

Faz III: Atılım

Faz I ve II’de detoksifiye edilen maddeler safra veya idrar yoluyla vücuttan atılır. Konjuge olmuş büyük moleküller safra yoluyla bağırsaklara atılır. Küçük ve suda çözünen moleküller böbreklerden süzülerek idrarla atılır. Faz III’te taşıyıcı proteinler olan ABC taşıyıcı proteinleri (örneğin, MRP ve BCRP) toksinlerin hücre dışına taşınmasında rol oynar (Rodés & ark., 2008).

Tablo 1: Faz II reaksiyon türleri ve örnekleri.

Reaksiyon türü	İşlem	Enzim	Örnek
Glukuronik asit eklenmesi	Glukuronik asit eklenerek toksik maddelerin polar hale getirilmesi sağlanır.	UDP-glukuronil transferaz	Bilirubin glukuronidasyonu
Sülfasyon	Sülfat grupları eklenerek atılabilirlik sağlanır.	Sülfotransferaz-lar	Steroid hormonlarının sülfatlarla konjugasyonu
Glutatyon konjugasyonu	Glutatyon, reaktif toksinlerle birleşerek onları detoksifiye eder.	Glutatyon-S-transferaz (GST)	Serbest radikallerin ve elektrofillerin nötralizasyonu
Asetilasyon	Asetil grubu eklenmesi ile detoksifikasyon sağlanır.	N-asetiltransferaz-lar	İzoniazid (tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaç) metabolize edilmesi
Metilasyon	Metil grubu eklenmesi ile detoksifikasyon sağlanır.	Metiltransferaz-lar	Katekolaminlerin inaktivasyonu.

2. Karaciğerin sentez fonksiyonu

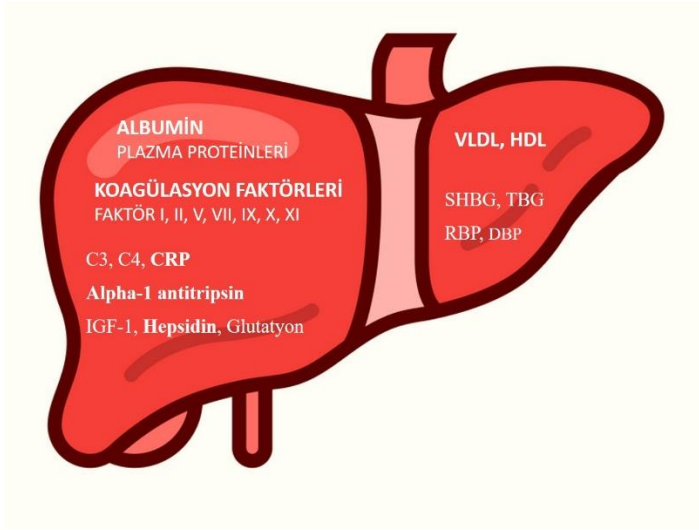
Karaciğerin sentez fonksiyonu bu organda üretilen ve vücudun ihtiyaç duyduğu temel biyokimyasal molekülleri üretme ve düzenleme yeteneğini ifade eder. Bu moleküller metabolik işlemler,

kan pıhtılaşması, bağışıklık yanıtı, enerji depolama ve vücuttaki diğer sistemlerin düzgün çalışması için gereklidir. Karaciğer birçok önemli molekülün sentezinde görev alır. Karaciğerde sentezlenen önemli yapılar Şekil 2’de özetlenmiştir.

Karaciğer plazma proteinlerinin %80-90’ının sentezinin yapıldığı yerdir. Bunlardan ilki ve kanda en yüksek derişimde bulunanı albümindir (3,5-5 g/dl). Albümin, karaciğerin ürettiği en bol bulunan plazma proteindir. Görevleri arasında kanın kolloid ozmotik basıncını (onkotik basınç) düzenlemek ve hormonlar, yağ asitleri, ilaçlar gibi molekülleri taşımak vardır. Karaciğer kanın pıhtılaşmasında görev alan birçok faktörü üretir, bunlara koagülasyon faktörleri denir. Koagülasyon faktörleri fibrinojen (faktör I), protrombin (faktör II), faktör V, VII, IX, X ve XI’dir. K vitamini protrombin ve diğer bazı faktörlerin sentezi için gereklidir (Rodés & ark., 2008).

Karaciğer steroid hormonları ve tiroid hormonlarını bağlayan proteinler üretir. Cinsiyet hormon bağlayıcı globulin (SHBG) testosteron ve östrojen gibi suda çözünmeyen lipofilik hormonları bağlar ve bu hormonların kanda taşınmalarını sağlar. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) T3 ve T4 hormonlarını bağlar ve taşır. Karaciğer yağda çözünen vitaminlerin bazıları için taşıyıcı proteinler de sentezler. Retinol bağlayıcı protein (RBP) A vitaminini bağlar ve kanda taşınmasını sağlar. D vitamini bağlayıcı protein, Vitamin D binding protein (DBP) olarak bilinir ve karaciğerde üretilir (Rodés & ark., 2008).

Karaciğer kompleman sistem proteinleri olan C3 ve C4 gibi kompleman proteinlerini üreterek bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı yanıtında rol oynar. Ayrıca mannoz bağlayıcı lektin (MBL) gibi diğer bağışıklık proteinlerini sentezler. Karaciğer çeşitli transport proteinlerini üretir. Bunlardan haptoglobin serbest hemoglobini bağlayarak taşır. Transferrin demir taşınmasında görev alırken, seruloplazmin bakır taşınmasında rol oynar (Deranged Physiology, 2024).



Şekil 2: Karaciğerde sentezlenen yapılar.

Microsoft Office’de üretilmiştir.

Karaciğerde sentez edilen bir diğer grup protein akut faz reaktanları olarak bilinir. Bir enflamasyon esnasında üretilerek kana verilirler. C-reaktif protein (CRP) bunlardan biridir ve enflamasyon göstergesidir. Bir diğeri ise fibrinojen ve serum amiloid A’dır. Alpha-1 antitripsin de bir akut faz proteinidir, akciğer dokusunu serbest enzimlerin zararlı etkilerinden koruyan bir proteaz inhibitörüdür ve karaciğer kaynaklıdır (Deranged Physiology, 2024).

Hormon öncülü olan anjiyotensinojen karaciğerde üretilir ve kan basıncının düzenlenmesinde görevi vardır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) karaciğerde sentezlenir ve büyüme hormonunun etkilerini düzenler. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) karaciğerin sentezlediği ve karaciğer rejenerasyonu ve doku iyileşmesinde rol oynayan bir hormondur, tek sentez yeri karaciğer değildir. Hepsidin hepatositlerde üretilen, demir metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir role sahip olan küçük bir moleküldür. Vücutta demir homeostazını kontrol eden 25 amino asitlik ana düzenleyici peptit hormondur (Deranged Physiology, 2024).

Daha önceki kısımlarda karaciğerde sentezi yapılan kolesterol, safra asitleri, fosfolipidler, lipoproteinler (VLDL ve HDL), trigliseritler, keton cisimleri, glukoz, glikojen ve üreden bahsedildi. Bunlara ek olarak glutatyon ve koenzim Q10 (ubikinon) karaciğerde üretilir. Glutatyon önemli bir antioksidandır. Serbest radikallere karşı koruma sağlar ve detoksifikasyon süreçlerinde görev alır. Ubikinon ise hücresel enerji üretimi için önemlidir.

3. Karaciğerin immün sistemle etkileşimi

Karaciğer vücudun en büyük iç organlarından biri olmasının yanı sıra bağışıklık sisteminin hem savunma hem de tolerans süreçlerinde önemli bir rol oynar. Aslında karaciğerin immün yönünün farkedilmesi metabolik, depolama ve detoksifikasyon özelliklerine göre yeni sayılabilir (Robinson, Harmon & O'Farrelly, 2016). Bu organ, doğal bağışıklık (innate immünite) ve kazanılmış bağışıklık (adaptif immünite) mekanizmalarıyla ilişkilidir. Karaciğerin bağışıklık fonksiyonları bu organın bolca kanlanması, immün hücre popülasyonlarının çeşitliliği ve immünomodülatör moleküllerin üretimi ile şekillenir. Portal ven aracılığıyla bağırsaktan gelen besinler, toksinler ve mikroorganizma kaynaklı moleküllerle sürekli temas halinde olan karaciğer, antijenik uyarılara açık bir yapıdadır. Bu nedenle hem bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi hem de aşırı tepkilerin önlenmesinde benzersiz bir rol üstlenir (Kubes & Jenne, 2018).

Karaciğerin bağışıklık hücreleri arasında en dikkat çekici olanlardan biri Kupffer hücreleridir. Sinüzoidal yapıda bulunan bu özelleşmiş makrofajlar, patojenlere karşı doğal bağışıklık yanıtını başlatır. PAMP'ler (patogene özgü moleküler desenler) ve DAMP'leri (hasara özgü moleküler desenler) algılayarak bağışıklık sistemini aktive ederler. Bunun yanı sıra, anti-inflamatuvar ortam oluşturmak için IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler salgırlar. Diğer önemli hücrelerden doğal öldürücü (NK) hücreler, viral enfeksiyonlara ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik bir yanıt oluşturur. Doğal öldürücü T hücreleri (NKT), glikolipid antijenlerini

tanıyarak hem doğal hem de adaptif bağışıklık süreçlerini düzenler (Kubes & Jenne, 2018).

Sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC), antijen sunumu konusunda sınırlı kapasiteye sahip olmalarına rağmen immün toleransın oluşumunda kritik bir role sahiptir. Bu hücreler, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleriyle T hücrelerini seçici olarak aktive ya da inaktive edebilir. Hepatositler ise genellikle zayıf kostimülatör sinyallerle T hücrelerine antijen sunar. Bu durum, bağışıklık sisteminin tolerans oluşturmaya katkıda bulunur ve regülatör T hücrelerinin (Treg) aktivasyonunu teşvik eder (Rodés & ark., 2008).

Karaciğer ayrıca bağışıklık sistemine yönelik çeşitli moleküller üretir. Akut faz proteinleri, kompleman sistemi bileşenleri ve sitokinler, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde ve patojenlere karşı savunmada rol oynar. Örneğin, kompleman sistemi mikroorganizmaların opsonizasyonunu ve lizisini sağlar. Hepsidin, enfeksiyon sırasında demir metabolizmasını düzenleyerek patojenlerin demir erişimini sınırlar (Rodés & ark., 2008).

Karaciğerin bağışıklık sistemi üzerindeki bu karmaşık etkileri, kronik enfeksiyonlar ve toksik hasar durumlarında değişikliğe uğrayabilir. Örneğin, hepatit B ve C virüsleri, karaciğerin tolerans mekanizmalarından yararlanarak kronik enfeksiyonlara yol açabilir. Kupffer hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve uydu (stellat) hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümü, fibrozise ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (Deranged Physiology, 2024).

Karaciğer, hücresel iletişim ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde sitokinlerin temel bir rol oynadığı bir merkezdir. Sitokinler, inflamasyon, hücre büyümesi, apoptoz ve doku yenilenmesi gibi süreçleri yönlendiren haberci moleküllerdir. Hepatositler ve non-parankimal hücreler tarafından üretilen interlökinler (IL), tümör nekroz faktörü (TNF) ve büyüme faktörleri gibi sitokinler, karaciğerin bağışıklık sistemindeki işlevlerini koordine eder (Kubes & Jenne, 2018). Özellikle TNF, NF- κ B sinyal yolu aracılığıyla apoptoz ve hücre koruma mekanizmalarını aynı

anda tetikleyebilir. Ancak, bu mekanizmalardaki bir dengesizlik fibrozis ve hepatoselüler karsinom gibi ciddi patolojilere yol açabilir (Rodés & ark., 2008).

Karaciğerde bulunan lenfositler, bağışıklık sisteminin hem tolerans hem de savunma mekanizmalarını destekleyen özel bir hücre popülasyonudur. Doğal öldürücü (NK) hücreler ve NK-T hücreleri, karaciğer bağışıklığında önemli bir yer tutar. NK hücreleri, tümör hücreleri ve virüslerle enfekte olmuş hücelere karşı sitotoksik bir yanıt geliştirirken, NK-T hücreleri lipid antijenlerini tanıyarak doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü kurar. Ayrıca, dendritik hücreler, genellikle tolerojenik fenotipleriyle dikkat çeker. Bu hücreler, antijen sunumu yoluyla düzenleyici T hücrelerinin (Treg) aktivasyonunu destekler ve bağışıklık sisteminin aşırı tepkilerini baskılar (Kubes & Jenne, 2018).

3.1. Antikor üretimi ve IgA'nın rolü

Karaciğer, özellikle IgA antikorunun üretimi ve düzenlenmesinde benzersiz bir işlev üstlenir. Mukozal bağışıklıkta önemli bir yere sahip olan IgA, bağırsaklardaki patojenlere karşı koruma sağlarken inflamasyonu önler. IgA'nın karaciğerdeki taşınması ve metabolize edilmesi, antikorun vücut genelinde etkili bir şekilde kullanılmasını sağlar. Polimerik IgA'nın sekretuar bileşenlerle birleşerek mukozal yüzeylerde savunma oluşturmaya, bu sürecin kritik bir parçasıdır. Karaciğer IgA'nın temizlenmesinde de merkezi bir rol oynar. Ancak bu süreçlerdeki bozukluklar özellikle alkolik karaciğer hastalığı gibi durumlarda IgA birikimiyle sonuçlanabilir ve bağışıklık sisteminin işlevini bozabilir (Rodés & ark., 2008).

3.2. Terapötik yaklaşımlar ve gelecekteki araştırmalar

Sitokin sinyalleşmesinin düzenlenmesi ve intrahepatik lenfositlerin işlevlerinin anlaşılması karaciğer hastalıklarının tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmaktadır. Örneğin, TNF veya IL-6 hedefli tedaviler inflamasyonu kontrol altına almayı amaçlar. Ancak bu moleküllerin kompleks etkileri göz

önüne alındığında daha spesifik ve kontrollü terapötik yaklaşımların geliştirilmesi gereklidir. Aynı şekilde IgA antikorunun düzenlenmesine yönelik çalışmalar karaciğer hastalıklarının patogeneze dair önemli bilgiler sunabilir (Kubes & Jenne, 2018).

Karaciğer bağışıklık sisteminin hem savunma hem de tolerans süreçlerini yönlendiren benzersiz bir organdır. Sitokin sinyalleşmesi, intrahepatik lenfositlerin düzenlenmesi ve antikor üretimi gibi çok yönlü mekanizmalar bu işlevlerin temel taşlarını oluşturur. Ancak bu dinamik dengenin bozulması karaciğer hastalıklarına ve sistemik bağışıklık problemlerine yol açabilir. Karaciğerin bağışıklık sistemindeki rolünün daha iyi anlaşılması bu organın sağlığını korumak ve hastalıklarını tedavi etmek için yeni kapılar açabilir (Rodés & ark., 2008).

Sonuç

Karaciğer vücudun hem metabolik hem de immünolojik düzeninde eşsiz bir yere sahiptir. Detoksifikasyon, sentez ve bağışıklık sistemiyle etkileşim gibi temel işlevleri bu organın insan sağlığı için vazgeçilmez olduğunu gösterir. Detoksifikasyon işlevi vücuttaki toksinlerin ve yabancı maddelerin zararsız hale getirilmesini sağlayan karmaşık bir süreçtir. Bu işlev üç ana aşamada gerçekleşir: faz I, faz II ve faz III. Faz I aşamasında lipofilik toksinler, sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla reaktif ara ürünlere dönüştürülür. Faz II aşamasında bu ürünler glukuronidasyon, sülfatlama veya glutatyon konjugasyonu gibi süreçlerle daha suda çözünür hale getirilir. Son olarak faz III aşamasında bu maddeler safra veya idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Bu mekanizmalar sayesinde karaciğer hem endojen hem de eksojen toksinlere karşı vücudu korur ve biyokimyasal dengeyi sağlar.

Sentez fonksiyonu açısından karaciğer plazma proteinlerinin büyük kısmını üreten bir organ olarak ön plana çıkar. Albümin, fibrinojen ve koagülasyon faktörleri gibi moleküller kanın ozmotik basıncını düzenlemekten pıhtılaşmaya kadar birçok kritik işlevi yerine getirir. Ayrıca bağışıklık sistemi için hayati öneme sahip kompleman proteinleri ve akut faz reaktanlarını da karaciğer üretir.

Bunlar enfeksiyonlara karşı hızlı bir yanıtın oluşmasında rol oynar. Bunun yanı sıra cinsiyet hormon bağlayıcı globulin ve tiroksin bağlayıcı globulin gibi taşıma proteinleri de karaciğerin sentez fonksiyonlarının bir parçasıdır. Hepsidin gibi hormonların üretimi demir homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir görev üstlenir. Tüm bu moleküller vücudun metabolik, endokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki uyumu sağlar.

Bağışıklık sistemiyle olan etkileşimi karaciğerin savunma ve tolerans mekanizmalarını dengeleyici bir organ olduğunu ortaya koyar. Karaciğer portal ven aracılığıyla bağırsak kaynaklı antijenlere sürekli maruz kalır ve bu antijenlerin bağışıklık yanıtına dönüşmesini veya tolere edilmesini düzenler. Kupffer hücreleri, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler gibi immün hücreler, patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını yönlendirirken, aynı zamanda bağışıklık sisteminin aşırı tepkilerini baskılar. Karaciğerin ürettiği sitokinler ve akut faz proteinleri bağışıklık yanıtlarını koordine eder ve sistemik inflamasyonun kontrol altında tutulmasını sağlar.

Karaciğerin detoksifikasyon ve sentez fonksiyonu ile immün sistemle olan etkileşimi vücudun genel işlevselliğini sürdürmede hayati bir rol oynar. Toksinlerin elimine edilmesi, hayati moleküllerin üretilmesi ve bağışıklık dengesinin sağlanması gibi çok yönlü işlevleriyle karaciğer insan sağlığında vazgeçilmez bir yer tutar. Rol aldığı mekanizmalar karaciğerin birden fazla sistemi etkileyen merkezi bir organ olduğunu gösterir. Ayrıca karaciğer hastalıklarının temelinin anlaşılabilmesi için bu organın fonksiyonlarının anlaşılmasının önemini bir kez daha vurgular.

Kaynaklar

Apte, U. ve Krishnamurthy, P. (2011). Detoxification Functions of the Liver. S. P. S. Monga (Ed.), *Molecular Pathology of Liver Diseases* içinde (ss. 147-163). Boston, MA: Springer US. doi:10.1007/978-1-4419-7107-4_11

Cheng, M. L., Nakib, D., Perciani, C. T. ve MacParland, S. A. (2021). The immune niche of the liver. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 135(20), 2445-2466. doi:10.1042/CS20190654

Deranged Physiology (2024). *Liver physiology*. (18 Aralık 2024 tarihinde <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/liver-physiology> adresinden ulaşılmıştır).

Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E. ve Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*, 79(2), 516-537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017

Gürdöl, F. (2019). *Tıbbi Biyokimya* (4. bs.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Kubes, P. ve Jenne, C. (2018). Immune Responses in the Liver. *Annual Review of Immunology*, 36(Volume 36, 2018), 247-277. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052415

Kuntz, E. ve Kuntz, H.D. (2008). Biochemistry and Functions of the Liver. *Hepatology Textbook and Atlas* içinde (s. 35-76). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-540-76839-5_3

Robinson, M. W., Harmon, C. ve O'Farrelly, C. (2016). Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*, 13(3), 267-276. doi:10.1038/cmi.2016.3

Rodés, J., Benhamou, J.-P., Blei, A., Reichen, J., Rizzetto, M. (Ed.). (2008). Functions of the liver. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice* içinde (s. 75-331). İngiltere: Blackwell Publishing.