

Moleküler Tıp Alanında Özgün Bilimsel Konular



Editör
ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

Moleküler Tıp Alanında Özgün Bilimsel Konular

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8567-41-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

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



ÖNSÖZ

Bu bölümde DNA onarımı, hücrelerin genom bütünlüğünü korumak için sahip olduğu vazgeçilmez bir savunma mekanizmasıdır. Farklı hasar türlerine özgü çok sayıda onarım yolu, hücresel bağlama bağlı olarak birlikte çalışır. Bu nedenle mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılabilir olması oldukça önemlidir. Özellikle kanser gibi karmaşık ve çok faktörlü hastalıkların tanı ve tedavisinde daha etkili ve kişiye özgü tedavilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Önümüzdeki yıllarda DNA onarım süreçlerine yönelik bilgi birikimin artması ve kişiselleştirilmiş tıbbın merkezinde yer alması beklenmekte olduğuna vurgu yapılarak; son yıllara ait bilimsel kaynaklar taranarak DNA hasarına karşı gelişmiş onarım mekanizmalarının karşılaştırılmalı analizi detaylı şekilde yapıldı.

Obezite, tek bir nedene bağlı olmaksızın, biyoloji, çevre ve yaşam deneyiminin bir araya gelmesiyle modern çağın en belirleyici sağlık sorunlarından biri olarak ortaya çıkmıştır. Obezite gibi çok disiplinli bir hastalığın yönetimi, kapsamlı ve entegre bir strateji gerektirir. En önemli yönlerden biri, yaşam tarzı seçimlerinin DNA'yı nasıl etkilediğini ve vücudun bu değişikliklere nasıl tepki verdiğini anlamaktır. Obezite tedavisinde bireysel farklılıkların daha iyi anlaşılması ve kişiselleştirilmiş tedavide genetik testlerin önemli rolü ile obezitenin etkilerinin azaltılması daha ulaşılabilir olacağı düşüncesiyle “Egzersiz Kaynaklı Biyolojik Yanıtları Etkileyen Epigenetik Faktörler: Obezite Tedavisi İçin Çıkarımlar” başlıklı bölümde çok yeni bilgileri kapsayan önemli aktarımlarda bulunuldu.

Ekstrakorporeal dolaşım uygulamaları, modern kalp cerrahisi, izole organ perfüzyonu, izole sıcak kemoterapik uygulamalar (HIPEC) ve hücresel tedavilerin temel taşları olmasına rağmen, bu süreçlerin moleküler düzeyde oluşturduğu etkiler uzun yıllar yeterince dikkate alınmamıştır. Son yıllarda ortaya çıkan

moleküler perfüzyon kavramı, dolaşımın yalnızca hemodinamik parametreler ile değil, hücresel homeostaz, enerji metabolizması ve inflamatuvar yanıtlar üzerinden de değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koyduğu açıklamasından sonra moleküler perfüzyon ve sistemik etkileri konusunda oldukça geniş bilgiler verildi.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

EPIGENETIC FACTORS INFLUENCING EXERCISE-INDUCED BIOLOGICAL RESPONSES: IMPLICATIONS FOR OBESITY TREATMENT	1
--	---

*MASSA SALAHİ ALASBAHİ, SİNAN CİHANGER, BERRİN ERDAG,
BERFİN NALİNCİ*

DNA HASARINA KARŞI GELİŞMİŞ ONARIM MEKANİZMALARININ KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ ..	17
---	----

*BERFİN NALİNCİ, HADİ EBADİ, MASSA SALAHİ ALASBAHİ, BERRİN
ERDAG*

MOLEKÜLER PERFÜZYON VE SİSTEMİK ETKİLER	38
---	----

BİŞAR AMAÇ

BÖLÜM 1

Epigenetic Factors Influencing Exercise-Induced Biological Responses: Implications for Obesity Treatment

MASSA SALAHI ALASBAHI¹

SINAN CIHANGIR²

BERRIN ERDAĞ³

BERFIN NALINCI⁴

¹Massa Salahi Alasbahi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp, massaalasbahi@stu.aydin.edu.tr , Orcid: 0009-0003-9258-2270

²Doktor Sinan Cihangir, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, sinancihangir@stu.aydin.edu.tr , Orcid: 0009-0007-4711-7256

³Prof.Dr.Berrin erdağ, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji Ana Dalı, berrinerdag@aydin.edu.tr , Orcid: 0000-0003-2241-1540

⁴Berfin Nalinci ,İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp, berfinnalinci@stu.aydin.edu.tr , Orcid: 0009-0001-3612-0165

ABSTRACT

Obesity is defined as a complex and chronic metabolic condition in which abnormal or excessive accumulation of body poses a dangerous risk to health. Obesity can be referred as disorder that has a disruption other body systems such as cardiovascular, endocrine, musculoskeletal, respiratory, and psychological systems. Both environmental and genetic factors are considered to play an important role in obesity development. Nearly 40-70% of the propensity for obesity happens due to genetic factors, which has an influence on the balance of energy, appetite regulation, fat storage, and body metabolism. Modifications in genes like FTO, MC4R, and LEP have a significant role in these biological processes. This chapter focuses on the exercise's ability to influence gene expression and lower genetic vulnerability by investigating the molecular and genetic pathways that regulate obesity. Regular exercise affects not just energy consumption and fat metabolism but also can have an impact on how genes function through epigenetic modifications like DNA methylation and histone modifications. These findings show that exercise programs based on genetic profile may contribute in obesity regulation and improve metabolic health.

Introduction: Obesity: Definition and Classification

Obesity has been described as a disorder in the body's energy balance systems and has reached epidemic levels around the world. Since 1997, the World Health Organization has declared obesity to be a global threat to public health. It affects about 340 million children and adolescents and over 650 million adults among European countries (Europe, 2022). An obese person is defined as having a BMI of ≥ 30 kg/m² in individuals aged 20 or older, regardless of their gender or age. The Obesity ability to interact with multiple body systems makes it a multidisciplinary disease with a very dangerous

metabolic and cardiovascular problems that affects several organ systems, leading to diabetes, insulin resistance, and neurological disorders, as well as problems in musculoskeletal, pulmonary, and the reproductive systems (Ezquerro et al., 2008). This ability is influenced by both genetic and external factors, such as nutrition and physical inactivity, which have a significant impact on an individual's susceptibility to obesity. Genetic factors make up one of the main reasons of a person's ability to become obese. Even though the external factors like lifestyle, sleep patterns and nutrition play a key role in the development of obesity, genetic makeup still accounts for between 40% and 70% of the variance in obesity risk according to estimates of heritability (Ahituv et al., 2007). For instance, the likelihood of developing obesity is ten times higher for people who have two biological parents affected by obesity. Obesity can be classified as monogenic or polygenic from a genetic perspective. Monogenic obesity appears early in life, and has severe symptoms. It is inherited according to Mendelian patterns. It is caused by deletions of different sizes on chromosomes or mutations in a single gene. Moreover, polygenic obesity, which is more common, exhibits a similar inheritance pattern to other complex, multifactorial traits, arising from the cumulative effects of numerous genetic alterations, each contributing slightly to overall susceptibility (Loos & Yeo, 2021). In addition to genetic determinants, Etiological factors and fat distribution patterns are commonly used to describe obesity. These factors focus on the underlying causes of obesity. Classification based on fat distribution typically considers the anatomical localization of adipose tissue accumulation within the body (Seidell & Flegal, 1997).

- a) Primary obesity: The most common form, caused by excess consumption of calories, sedentary behaviour and a genetic predisposition that interacts with lifestyle factors.

- b) Secondary obesity: Results from endocrine or metabolic disorders (e.g., Cushing syndrome, hypothyroidism) or from drugs effects, such as antipsychotics because of their effects on energy balance, lipid metabolism, and appetite regulation.
- c) Android (apple-type) obesity: This type is characterised by abdominal fat accumulation and is linked with a higher risk of cardiovascular disease and metabolic complications.
- d) Gynoid (pear-type) obesity: Fat usually appears in hips and thighs, more common in women, and carries a lower metabolic risk profile compared with android obesity.

In conclusion, taking genetic and environmental factors into account has a major influence on obesity management. Integrating genetic testing, personalized exercise plans, and tailored dietary recommendations into clinical practice, early detection and better treatment strategies will enhance the effectiveness of therapy (Loos & Yeo, 2021).

Etiological Factors in the Development of Obesity.

External factors have been scientifically proven to play a fundamental role in the obesity epidemic. Modern eating habits, such as fast food, processed sweets, and trans fat-rich foods, are among the basic causes of overweight and obesity (Friedman & Mozaffarian, 2016). As they emphasize excessive consumption of energy and lack of nutrients which results in a persistent positive energy balance. Irregular eating patterns, emotional or stressful eating habits, and excessive meals can all affect natural appetite regulation (Yau & Potenza, 2013). A more significant effect is the considerable decrease in physical activity linked with modern lifestyles. (Biddle et al., 2017) observed that increasing screen time and other sedentary behaviours have been associated with an increased risk of obesity in adults. The dependence on digital

technology and limited daily movement lead to a reduction in energy expenditure and decreased metabolic flexibility. In addition, sleep disturbance caused by digitalization alters the balance of leptin and ghrelin, resulting in increased hunger and reduced satiety signals (VanItallie, 2006). Mental health problems can play a crucial role in obesity, depression, anxiety, and lack of self-worth may influence eating behaviors and lead to overeating as a coping mechanism. Moreover, regularly prescribed drugs like corticosteroids, antipsychotics, and some antidepressants can slow metabolism and increase hunger, resulting in excessive weight gain (Himmerich et al., 2015). The exposure to endocrine-disrupting chemicals such as bisphenol A (BPA) has been linked to excessive adipose tissue formation and some metabolic disorders (Magueresse-Battistoni et al., 2017). According to McLaren, (2007), lower socioeconomic status has been linked to higher obesity rates, communities with low-income may have limited access to healthy food option or environments that support physical activity, which can make it hard to keep a balanced diet and regular exercise. When these environmental factors combine, they create a condition that promotes obesity with serious implications for behaviors, energy balance, and overall health. This highlights the importance of environmental factors in understanding and managing the obesity crisis.

Genetic Mechanisms Underlying Obesity:

Genetic factors shape obesity by influencing appetite control, energy expenditure, fat storage, and how the body responds to external changes such as physical activity as highlighted in previous research (Speakman, 2004). Monogenic mutations in genes such as LEP, LEPR, MC4R may trigger obesity at an early age by altering leptin signalling and melanocortin pathways, which can lead to constant hunger and poor satiety (Dubern & Clement, 2012). On the other

hand, polygenic obesity involves small mutations in FTO, TMEM18, NEGR1, and SH2B1 genes, explains between 40% and 70% of a person's predisposition to obesity. The FTO risk allele (rs9939609) plays a major role in raising appetite, promoting carbohydrate preference, and inhibiting satiety signals and it be altered by environmental variables such as regular exercise, which may mitigate its effects (Popović et al., 2023). Other genes that are also related to obesity (PPARGC1A, ACE, and ACTN3) tend to influence metabolic rate and regulate the efficacy of calorie burning during the physical activity. Physiological factors such as anxiety can impact DNA methylation or histone modifications, activating metabolic genes like PGC-1 α or FNDC5, which improve insulin sensitivity and lower hereditary risk (Serini & Mahmoud, 2022). Considering that different genotypes have different physical activity response, personalized exercise programs (weightlifting for the ACTN3 R/R genotype and aerobic exercise for the ACE I/I genotype) might have better outcomes than the typical exercise programs in terms of weight loss. Moreover, obesity-related genes regulate appetite, energy balance, and metabolic capacity, whereas lifestyle variables can modulate their expression and mitigate genetic susceptibility to obesity and other health problems.

Epigenetic Basis of Obesity:

Epigenetics focuses on the mechanisms that influence when and how genes are switched on or off, without altering the underlying DNA. These processes are heritable and reversible, and they play a significant role in controlling the expression of specific genes (Serini & Mahmoud, 2022). Epigenetic mechanisms have been identified as key contributors to obesity development since they relate genetic susceptibility to environmental factors, such as nutrition, physical activity, and psychological stress. Environmental factors may impact the expression or suppression of obesity-specific genes, altering

energy homeostasis, appetite regulation, adipose tissue function and general metabolic balance via epigenetic alterations. DNA methylation, histone modifications, and the regulation of gene expression by microRNA represent crucial epigenetic pathways in obesity (Smail, 2019). These pathways allow environmental cues to cause permanent or semi-permanent alterations in gene expression. Additionally, epigenetic modifications are related to the wide variation in obesity risk across individuals with comparable genetic origins such as identical twins. Mahmood et al., (2013) demonstrated that epigenetic alterations, including changes in DNA methylation and histone structure, can change the expression of genes involved in hypothalamic pathways which are responsible of regulating appetite and satiety. cytosine methylation is one of the most widely researched processes in obesity , which occurs at CpG sites and alters the function of obesity genes without changing the DNA sequence (Lavebratt et al., 2011). Genome-wide methylation studies have consistently linked certain CpG sites to body mass index (BMI) and other metabolic features. For example, increasing of methyl group in HIF3A gene has been connected to a higher BMI in both subcutaneous adipose tissue and the whole body. Moreover, microRNAs can be defined as a small non-coding RNAs that influence the gene expression at the post-transcriptional level by binding to the mRNAs, and leading to degradation of the mRNAs and prevent protein formation. Another epigenetic mechanism called histone modifications, where chemical groups such as acetyl, methyl, and phosphate are added and removed from the histone proteins placed around the wound DNA sequence. In the context of obesity, environmental factors like food, stress or sleep can play a role on loosening the chromatin at metabolic-regulating genes (e.g., PGC-1 α , MC4R) or tightening it at genes that promote adipogenesis.

These epigenetic modifications leads to increased appetite, impaired satiety signaling, or a greater tendency to consume energy-dense foods. Together , they highlights the importance of epigenetic regulation in the development of obesity and explain how daily lifestyle changes can have a major effects on DNA regulation and biological function.

Genes Associated with Obesity

	Primary role in obesity	Epigenetic mechanism	Impact of Lifestyle on Obesity Risk
FTO	Highly expressed in hypothalamus; influences appetite, energy balance, and hepatic fat accumulation	RNA demethylation activity is reduced, leading to altered expression of downstream targets that promote adiposity. DNA methylation of FTO can be modulated by physical activity; regular exercise attenuates the risk allele's effect on weight gain.	Exercise and a healthy diet help mitigate the obesogenic effects of FTO risk variations, lowering BMI gain and improving metabolic outcomes.
MC4R	MC4R (melanocortin-4 receptor) regulates appetite and energy expenditure via hypothalamic signaling	DNA methylation may influence MC4R expression, which modulates transcriptional activity and thus influences appetite-control signaling in the hypothalamus.	Physical activity can partially offset MC4R-related hyperphagia, though the effect is modest compared with FTO; lifestyle interventions remain first-line for carriers of MC4R variants.
LEP (leptin)	Hormone secreted by adipocytes that signals hypothalamic satiety and boosts energy expenditure; deficiency leads to severe hunger and weight gain.	Epigenetic modifications in the LEP gene can impair leptin production and cause chronic hyperphagia.	Weight-loss diets, exercise, and bariatric surgery can reverse LEP promoter methylation, restoring leptin levels and improving satiety cues.

Kaynak:

(Loos et al., 2013)

(Melhorn et al., 2018)

(Rohde et al., 2019)

Genetic Variability and Its Impact on Exercise Response in Obesity Management:

Exercise is one of the most effective ways to mitigate overweight and obesity; however, individual responses to exercise vary considerably. Bouchard et al., 2011 pointed out the importance of hereditary factors, showing substantial variability in physiological and metabolic responses to regular physical activity. as a result, individuals following the same workout plan may have different outcomes. This variation has been explained by each individual's unique genetic makeup, which influences their ability to respond to lifestyle changes, while exercise and other environmental stimuli can alter gene expression via dynamic biological pathways. Twin studies have revealed that identical twins respond quite similarly to exercise, indicating that these findings are partially heritable. According to the HERITAGE Family Study, genetics account for about half of the variability in how people improve their fitness after completing the exact same workout program. As previously discussed, the condition specifically impairs the FTO gene, which is critical for appetite regulation and weight loss. Epigenetic modifications in the FTO gene cause increased hunger and decreases weight loss rate. Exercise is crucial in altering these genetic factors, regular physical activity can reduce the influence of the FTO gene or alter its function, boosting the weight loss response in individuals who carry this gene variant. The ACTN3 gene is another key gene that is influenced by exercise. This gene is essential to determine the shape of muscle fibers (MacArthur & North, 2007). Individuals with the ACTN3 R/R genotype perform better in high-intensity and strength-requiring

activities because their muscles have a greater proportion of fast-twitch fibers. In contrast, individuals who have varying ACTN3 gene functions, and muscle fiber distribution changes. exercise activates genes like PGC-1 α , FNDC5, and NRF1, which can enhance mitochondria development, glucose metabolism, and immune responses. Furthermore, the genes involved in dopamine pathway such as DRD2 and BDNF, play a role in influencing a person's motivation, desire to exercise, and feelings of pleasure, as a result, these variables can influence a person's decision to engage in and continue with regular exercise. Recent studies including family and twin studies, have discovered that genetic factors account for a massive portion of the variability in exercise levels among individuals. These findings assist to clarify why some people obtain limited gains while following formal exercise programs, and they emphasize the importance of personalized exercise regimens and strategies for managing obesity more successfully.

Conclusion and Future Perspectives.

Obesity has emerged as one of the modern era's defining health issues, not due to one specific cause, but rather to the convergence of biology, environment, along with lived experience. Managing a multidisciplinary disease like obesity requires a comprehensive, integrated strategy. One of the most crucial aspects is understanding how lifestyle choices influence DNA and how the body responds to these changes. With improved recognition of individual differences in obesity therapy and the important role of genetic testing in personalized treatment, mitigating the effects of obesity will more achievable. More studies will be needed to understand and develop additional genotype-guided exercise programs, like resistance training for ACTN3 R/R individuals and aerobic programs for ACE I/I carriers, to be more effective than the typical regimens in terms of weight loss. Individuals with different genetic profiles can receive

guidance on the most efficient exercise strategy, duration, and frequency. Collectively, practical research should give genetic analysis in therapeutic obesity treatment, determining which gene profiles (FTO, MC4R, LEP) have the most predictive value for tailoring food, exercise, and pharmaceutical therapy. More research should be conducted on epigenetic modifications, as well as biomarkers for obesity, to diagnose obesity at an early stage. Finally, these developments aim to go beyond simply discovering genetic factors associated to obesity and into practical application in targeted obesity medicine. Integrating genetic information with personalized lifestyle and therapy techniques can result in long-term weight management and improved well-being.

References

- Ahituv, N., Kavaslar, N., Schackwitz, W., Ustaszewska, A., Martin, J., Hébert, S., Doelle, H., Ersoy, B., Kryukov, G., Schmidt, S., Yosef, N., Ruppin, E., Sharan, R., Vaisse, C., Sunyaev, S., Dent, R., Cohen, J., McPherson, R., & Pennacchio, L. A. (2007). Medical Sequencing at the Extremes of Human Body Mass. *The American Journal of Human Genetics*, 80(4), 779–791. <https://doi.org/10.1086/513471>
- Biddle, S. J. H., Bengoechea García, E., Pedisic, Z., Bennie, J., Vergeer, I., & Wiesner, G. (2017). Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review

- of Reviews. *Current Obesity Reports*, 6(2), 134–147.
<https://doi.org/10.1007/S13679-017-0256-9/TABLES/2>
- Bouchard, C., Rankinen, T., & Timmons, J. A. (2011). Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1603–1648.
<https://doi.org/10.1002/J.2040-4603.2011.TB00367.X>
- Dubern, B., & Clement, K. (2012). Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, 94(10), 2111–2115.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2012.05.010>
- Europe, W. H. Organization. R. O. for. (2022). *WHO European Regional Obesity Report 2022*.
<https://iris.who.int/handle/10665/353747>
- Ezquerria, E. A., Vázquez, J. M. C., & Barrero, A. A. (2008). Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 61(7), 752–764.
[https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60212-1](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60212-1)
- Friedman, F., & Mozaffarian, D. (2016). Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*, 133(2), 187–225.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
- Himmerich, H., Minkwitz, J., & C. Kirkby, K. (2015). Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 15(4), 252–260.
<https://doi.org/10.2174/1871530315666150623092031>

- Lavebratt, C., Almgren, M., & Ekström, T. J. (2011). Epigenetic regulation in obesity. *International Journal of Obesity* 2012 36:6, 36(6), 757–765. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.178>
- Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2021). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 2021 23:2, 23(2), 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
- Loos, R. J. F., Yeo, G. S. H., Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2013). The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nature Reviews Endocrinology* 2013 10:1, 10(1), 51–61. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>
- MacArthur, D. G., & North, K. N. (2007). ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 35(1), 30–34. <https://doi.org/10.1097/JES.0B013E31802D8874>
- Magueresse-Battistoni, B. Le, Labaronne, E., Vidal, H., & Naville, D. (2017). Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World Journal of Biological Chemistry*, 8(2), 108. <https://doi.org/10.4331/WJBC.V8.I2.108>
- Mahmood, S., Smiraglia, D. J., Srinivasan, M., & Patel, M. S. (2013). Epigenetic changes in hypothalamic appetite regulatory genes may underlie the developmental programming for obesity in rat neonates subjected to a high-carbohydrate dietary modification. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 4(6), 479–490. <https://doi.org/10.1017/S2040174413000238>
- McLaren, L. (2007). Socioeconomic Status and Obesity. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 29–48. <https://doi.org/10.1093/EPIREV/MXM001>

- Melhorn, S. J., Askren, M. K., Chung, W. K., Kratz, M., Bosch, T. A., Tyagi, V., Webb, M. F., De Leon, M. R. B., Grabowski, T. J., Leibel, R. L., & Schur, E. A. (2018). FTO genotype impacts food intake and corticolimbic activation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(2), 145–154. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQX029>
- Popović, A. M., Huđek Turković, A., Žuna, K., Bačun-Družina, V., Rubelj, I., & Matovinović, M. (2023). FTO Gene Polymorphisms at the Crossroads of Metabolic Pathways of Obesity and Epigenetic Influences. *Food Technology and Biotechnology*, 61(1), 14–26. <https://doi.org/10.17113/FTB.61.01.23.7594>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 92, 37–50. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.10.007>
- Seidell, J. C., & Flegal, K. M. (1997). Assessing obesity: classification and epidemiology. *British Medical Bulletin*, 53(2), 238–252. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A011611>
- Serini, S., & Mahmoud, A. M. (2022). An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 1341, 23(3), 1341. <https://doi.org/10.3390/IJMS23031341>
- Smail, H. O. (2019). The epigenetics of diabetes, obesity, overweight and cardiovascular disease. *AIMS Genetics*, 06(03), 036–045. <https://doi.org/10.3934/GENET.2019.3.36>

- Speakman, J. R. (2004). Obesity: The Integrated Roles of Environment and Genetics. *The Journal of Nutrition*, 134(8), 2090S-2105S. <https://doi.org/10.1093/JN/134.8.2090S>
- VanItallie, T. B. (2006). Sleep and energy balance: interactive homeostatic systems. *Metabolism*, 55(SUPPL. 2), S30–S35. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2006.07.010>
- Yau, Y. H. C., & Potenza, M. N. (2013). Stress and Eating Behaviors. *Minerva Endocrinologica*, 38(3), 255. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4214609/>

BÖLÜM 2

DNA HASARINA KARŞI GELİŞMİŞ ONARIM MEKANİZMALARININ KARŞILAŞTIRILMALI ANALİZİ

BERFİN NALİNCİ¹

HADİ EBADİ²

MASSA SALAHI ALASBAHİ³

BERRİN ERDAĞ⁴

Giriş

DNA'nın sağ kalımı, canlılığının sürdürülebilir olması açısından oldukça önemlidir. Hücreler yaşamları süresince hem içsel hem de çevresel faktörlere bağlı olarak sürekli DNA hasarına maruz kalmaktadır. Hücresel metabolizmanın yan ürünlerinden olan reaktif oksijen türleri (ROS), replikasyon hataları ve kimyasal değişimler endojen kaynakları hasarlar iken ultraviyole (UV) ışınları, iyonize

¹Berfin Nalinci, İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp, berfinnalinci@stu.aydin.edu.tr Orcid: 0009-0001-3612-0165

²Doktor Hadi Ebadi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi Orcid: 0009-0005-9235-4723

³Massa Salahi Alasbahi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Moleküler Tıp, massalasalbahi@stu.aydin.edu.tr Orcid: 0009-0003-9258-2270

⁴Prof. Dr. Berrin Erdağ, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, berrinerdag@aydin.edu.tr Orcid: 0000-0003-2241-1540

radyasyon ve kimyasal mutajenler gibi eksojen etkenler DNA'da yapısal bozulmalara yol açabilmektedir(Jackson & Bartek, 2009). İnsan hücrelerinde her gün meydana gelen DNA lezyonları, genom bütünlüğünün sürekli bir tehdit altında olduğunu ortaya koymaktadır(Milanowska vd., 2011).

Meydana gelen DNA hasarlarının onarılmaması durumunda mutasyonların artması, genomik kararsızlığa ve hücresel homeostazın bozulmasına neden olur. Başta kanser olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar, immün yetmezlik sendromları ve yaşlanma ile yakından ilişkilidir. Bu sebeple DNA onarım mekanizmaları, yalnızca hücrelerin sağ kalımı açısından değil, organizma düzeyinde dengenin korunması açısından da kritik öneme sahiptir(Chatterjee & Walker, 2017).

Evrimsel süreç içerisinde hücreler, DNA hasarlarını tanıyarak sinyal yollarıyla yanıt oluşturan ve hasara özgü onarım mekanizmalarıyla düzelden karmaşık savunma sistemleri geliştirmiştir. Bu sistemler, DNA hasar yanıtı olarak adlandırılmakta olup hasarın algılanmasından hücre döngüsü kontrolüne kadar geniş bir süreci kapsamaktadır.

Bu bölümde altı temel DNA onarım yolu analitik bir yaklaşımla ele alınmaktadır: Baz Eksizyon Onarımı (BER), Nükleotid Eksizyon Onarımı (NER), Uyumsuzluk Onarımı (MMR), Homolog Olmayan Uç Birleştirme (NHEJ), Homolog Rekombinasyon (HR) ve düzenleyici sinyallere bağlı onarım yanıtları. Bu yolların özgül hasar türleri, moleküler bileşenleri, doğruluk düzeyleri ve hücresel döngüsüyle ilişkileri karşılaştırılmalı olarak incelenmektedir.

Ayrıca p53, ATM, ATR ve PARP1 gibi ana düzenleyici olan faktörlerin DNA onarım yanıtlarını cevaplamadaki rolleri ile ökaryotlar ve prokaryotlar arasındaki temel onarım stratejileri değerlendirilmektedir. Son olarak, DNA onarım mekanizmalarının

özellikle kanser biyolojisi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarındaki klinik önemi vurgulanarak bütüncül bakış açısı sunulması amaçlanmaktadır.

DNA HASAR TÜRLERİ

DNA hasarları; kökenlerine, moleküler yapılarına ve hücre üzerindeki etkilerine bağlı olarak farklı kategoriler altında sınıflandırılabilir. Hücreler hem fizyolojik süreçlerinin sonucu olarak hem de çevresel faktörlerin etkisiyle sürekli DNA hasarına maruz kalmaktadır. Oluşan hasarın tipi hangi DNA onarım mekanizmasının aktive edebileceğini belirleyen temel unsurlardandır.

Endojen Kaynaklı DNA Hasarları

Endojen DNA hasarları, hücre içi metabolik aktiviteler sırasında kaçınılmaz bir son olarak ortaya çıkar. Bu hasarlar özellikle proliferatif hücrelerde genom bütünlüğünün devamlılığı için ciddi bir tehdit oluşturabilmektedir.

Reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal solunum başta olmak üzere oksidatif metabolik süreçlerin yan ürünleri olarak oluşur. Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi ROS molekülleri DNA bazlarının oksidasyonuna neden olup 8-oksoguanin gibi mutajenik lezyonların oluşuma, tek veya çift iplik kırıklarına ve bazlar arası çapraz bağlara yol açabilmektedir(Kessoku vd., 2021).

Spontan deaminasyon, sitozinin hidrolize olarak urasile ve adeninin dönüşmesiyle karakterizedir. Bu kimyasal değişimler, baz eşleşme ve özelliklerini bozarak replikasyon sırasında yanlış baz eklenmesine ve nokta mutasyonlarının oluşmasına neden olabilir(Wang & Hu, 2016).

Alkilasyon hasarları, metil veya etil gruplarının DNA bazlarına ya da deoksiriboz-fosfat omurgasına bağlanması sonucu meydana gelir. Endojen alkilleyici ajanlar tarafından oluşturulan bu modifikasyonlar, DNA replikasyonu ve transkripsiyon süreçlerini doğrudan etkileyerek genetik bilginin doğru aktarımını engelleyebilir(Kondo vd., 2010).

DNA replikasyonu sırasında oluşan hatalar da önemli bir endojen hasar kaynağıdır. Yanlış nükleotid eklenmesi, nükleotid silinmeleri veya uyumsuz baz çiftlerinin oluşumu, özellikle hızlı bölünen hücrelerde genomik kararsızlığa katkıda bulunmaktadır(Carr & Lambert, 2013).

Eksojen Kaynaklı DNA Hasarları

Eksojen DNA hasarları, çevresel ve fiziksel etkenlerin DNA ile doğrudan etkileşimi sonucu ortaya çıkar ve genellikle karmaşık yapısal bozukluklara yol açar.

Ultraviyole (UV) ışınları, özellikle UV-B ve UV-C spektrumları, komşu pirimidin bazları arasında siklobütan pirimidin dimerleri ve 6-4 fotoproduktlerin oluşmasına neden olur. Bu lezyonlar DNA sarmalını bozarak replikasyon ve transkripsiyonun durmasına yol açar(Sinha & Häder, 2002).

İyonize radyasyon (X-ışınları ve gama ışınları), DNA üzerinde tek iplik kırıkları (SSB) ve özellikle hücre içinde en yıkıcı hasar türlerinden biri olan çift iplik kırıklarının (DSB) oluşmasına neden olur. Bu hasarların onarılmama durumunda kromozomal kırıklıklara neden olarak hücre ölümüne sebep olabilir. Hatalı

onarım durumunda ise kromozom translokasyonuna ve kansere neden olabilir(Kuefner vd., 2009)

Mutajenik kimyasal maddeler arasında yer alan polisiklik aromatik hidrokarbonlar örneğin benzo[a]piren, nitrozaminler ve bazı kemoterapötik ajanlar DNA bazlarıyla kovalent bağlar oluşturarak hacimli adüktlerin meydana gelmesine neden olur. Bu adüktler, DNA onarım sistemleri tarafından uzaklaştırılmadığında kalıcı mutasyonlara yol açabilir(Garner, 1998).

Biyolojik etkenler de DNA hasarının önemli bir kaynağını oluşturur. Özellikle bazı onkogenik virüsler örneğin İnsan Papilloma Virüsü ve HPV gibi genomlarını konak hücre DNA'sına entegre ederek genomik instabiliteyi artırmakta ve kanserleşme sürecini tetikleyebilmektedir(Katerji & Duerksen-Hughes, 2021).

Yapısal Açıdan DNA Hasar Türleri

DNA hasarları yapısal özelliklerine göre de sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma, hangi onarım yolunun aktive edileceğini belirlemede kritik öneme sahiptir. Başlıca yapısal hasar türleri arasında nükleotid bazlarında meydana gelen kimyasal modifikasyonlar, tek iplik kırıkları (SSB), çift iplik kırıkları (DSB), uyumsuz baz çiftleri, nükleotid ekleme veya silinmeleri ve iplikler veya bazlar arası çapraz bağlar yer almaktadır(Hofer vd., 2019).

Bu hasar türlerinin etkin ve zamanında onarılamaması durumunda kalıcı genetik değişiklikler oluşabilir. Sonuç olarak hücre döngüsü duraklaması, apoptoz veya senesens gibi hücresel yanıtları aktive edilebilir ya da hücre malign transformasyonuna uğrayabilir. Bu nedenle DNA hasarlarının doğru şekilde sınıflandırılması önemlidir(Woong Jun & Kool, 2022).

DNA ONARIMININ TEMEL MEKANİZMALARI

DNA onarım sistemleri, farklı DNA hasar türlerine özgü olarak evrimleşmiş, yüksek doğruluk ve koordinasyonla çalışan çok sayıda yoldan oluşmaktadır. Bu mekanizmalar; hasarın tanınması, onarım proteinlerinin organize edilmesi, uygun onarım yolunun seçilmesi ve onarım sonrası genom bütünlüğünün yeniden sağlanması gibi ardışık basamakları içeren karmaşık bir moleküler ağ tarafından düzenlenir. Onarım süreçleri, hücre döngüsü kontrol noktaları ve DNA hasar yanıtı (DDR) sinyal yolları ile sıkı bir etkileşim içinde çalışarak hücrenin belirlenmesinde kritik rol oynar.

Baz Eksizyon Onarımı (Base Excision Repair, BER)

Baz Eksizyon Onarımı, oksidasyon, deaminasyon ve alkilasyon gibi küçük ölçekli ve sarmal yapıyı ciddi biçimde bozmayan DNA baz hasarlarının onarımından sorumludur. BER mekanizması, hasarlı bazın özgül DNA glikozilaz enzimleri tarafından tanınması ve uzaklaştırılması ile başlar. Bu işlem sonucunda apürinik/aprimidin (AP) bölgesi oluşur ve bu bölge AP-endonükleaz (APE1) tarafından kesilerek onarım süreci ilerletilir. Ardından DNA polimeraz β eksik nükleotidi tamamlar ve DNA ligaz III, XRCC1 eşliğinde DNA omurgasını yeniden bütünler (Krokan & Bjørås, 2013).

BER yolunun temel işlevi, genomda sıkça meydana gelen baz modifikasyonlarını hızlı ve etkili bir şekilde ortadan kaldırmaktır. OGG1 aracılığıyla 8-oksoguanin gibi oksidatif lezyonlar, UNG tarafından urasil bazları tanınarak uzaklaştırılır. BER, short-patch ve long-patch olmak üzere iki alt yolak üzerinden çalışabilir. Short-patch BER tek bir nükleotidin değiştirilmesini içerirken; long-patch BER 2-10 nükleotidin sentezini kapsar ve PCNA ile FEN1 gibi ek faktörlere ihtiyaç duyar (Tsutakawa vd., 2011). Metabolik hasarların sürekliliği nedeniyle BER, hücre

döngüsünün tüm fazlarında aktif olarak çalışmaktadır. Ayrıca PARP1 proteini, tek bir iplik kırıklarının algılanmasında sensör görevi görerek BER ile DDR arasında önemli bir bağlantı kurar(Krokan & Bjørås, 2013).

Nükleotid Eksizyon Onarımı (Nucleotide Excision Repair, NER)

Nükleotid Eksizyon Onarımı, DNA çift sarmalının yapısını bozan hacimli lezyonların onarımında görev alan temel mekanizmadır. Özellikle UV ışınlarının neden olduğu pirimidin dimerleri ve kimyasal adüktler NER yoluyla uzaklaştırılır. NER süreci, hasarın tanınması ile başlar ve DNA'nın lokal olarak açılması, hasarlı bölgenin çift taraflı kesilerek çıkarılması ve ardından boşluğun yeniden sentezlenmesi basamaklarını içerir(Wood, 1997).

NER iki alt yoldan oluşur: Global genom NER (GG-NER), genomun tamamında hasar taraması yaparken; transkripsiyona bağlı NER (TC-NER), aktif olarak ifade edilen genlerde RNA polimeraz II'nin duraklamasına yanıt verir. Hasarın tanınmasını takiben TFIIH kompleksi, XPB ve XPD helikaz aktiviteleriyle DNA'yı açar. XPA ve RPA proteinleri hasarlı bölgenin doğru konumlandırılmasını sağlarken, XPG ve ERCC1-XPF endonükleazları hasarlı segmenti çıkarır. DNA polimeraz δ veya ϵ yeni zinciri sentezler ve DNA ligaz I onarımı tamamlar. NER, tüm hücre döngüsü fazlarında aktif olmakta birlikte, özellikle transkripsiyonel olarak aktif bölgelerde hayati öneme sahiptir(Kusakabe vd., 2019).

Uyumsuzluk Onarımı (Mismatch Repair, MMR)

Uyumsuzluk Onarımı, DNA replikasyonu sırasında DNA polimerazın proofreading aktivitesinden kaçan baz eşleşme hatalarını ve küçük nükleotid ekleme veya silinmelerini düzeltir. Ökaryotik hücrelerde bu süreç, MutS α (MSH2-MSH6) veya MutS β (MSH2-MSH6) komplekslerinin hatayı tanınmasıyla başlar. Ardından

MutL α (MLH1-PMS2) kompleksi devreye girerek hatalı ipliğin eksizyonunu başlatır.

Ekzonükleaz 1 aracılığıyla hatalı DNA segmenti çıkarılır, DNA polimeraz δ doğru diziyi yeniden sentezler ve DNA ligaz I zincirini bütünler. MMR mekanizması yalnızca S ve G2 fazlarında aktiftir ve replikasyon doğruluğunun korunmasında kritik rol oynar. MMR yolundaki bozukluklar mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile sonuçlanır ve özellikle kolorektal ve endometriyal kanserlerle güçlü şekilde ilişkilidir.

Homolog Olmayan Uç Birleştirme (Non-Homologous End Joining, NHEJ)

Homolog Olmayan Uç Birleştirme, çift iplik kırıklarının (DSB) hızlı ancak nispeten hataya açık şekilde onarılmasını sağlayan temel mekanizmadır. Bu yol, özellikle kardeş kromatidin bulunmadığı G1 fazında hayati öneme sahiptir. Ku70/Ku80 heterodimeri kırık DNA uçlarını tanır ve DNA-PKcs'yi bağlayarak DNA-PK kompleksini oluşturur(Weterings & Van Gent, 2004).

Uçların işlenmesi Artemiz ve PNKP gibi enzimler ile gerçekleştirilir ve XRCC4-DNA ligaz IV-XLF kompleksi nihai ligasyonu sağlar. NHEJ, hızlı olması sayesinde hücresel hayatta kalımı destekler; ancak şablon kullanılmaması nedeniyle küçük silinmeler ve mutasyonlara yol açabilir. DDR bağlamında ATM-CHK2-p53 eksen, NHEJ sürecinin hücre döngüsü kontrolüyle koordinasyonunu sağlar(Ahnesorg vd., 2006).

Homolog Rekombinasyon (Homologous Recombination,HR)

Homolog Rekombinasyon, çift iplik kırıklarının en yüksek doğrulukla onarıldığı mekanizmadır ve yalnızca kardeş kromatidin mevcut olduğu S ve G2 fazlarında aktiftir. Süreç, MRN kompleksinin hasarı tanınması ve ATM'nin aktive edilmesiyle

başlar(Wright vd., 2018). BRCA1 ve CtIP aracılığıyla uç işleme gerçekleştirilir ve 3' tek iplikli DNA bölgeleri oluşturulur.

RPA proteini tek ipliği geçici olarak stabilize ederken, BRCA1/2 ve PALB2 yardımıyla RAD51 nükleofilamentini oluşturulur. RAD51, homolog diziye bularak iplik işgalini (strand invasion) başlatır ve DNA sentezi kardeş kromatid şablonu kullanılarak gerçekleştirilir. Holliday bağlantılarının çözülmesiyle genom yapısı eksiksiz biçimde yeniden kurulur. HR, genomik stabilitenin korunmasında merkezi bir rol oynar ve BRCA1/2 mutasyonları, kanser gelişimi ve PARP inhibitörlerine duyarlılık doğrudan ilişkilidir(Hustedt & Durocher, 2017).

Bu onarım yolları arasındaki denge ve seçim 53BP1 ve BRCA1 gibi düzenleyici proteinler tarafından kontrol edilmekte olup, hücrenin DNA hasarına vereceği yanıtın doğruluğunu ve sonucunu belirlemektedir(Gupta vd., 2014).

DNA Hasar Yanıtı (DNA Damage Response- DDR) Yolları

DNA onarım mekanizmaları, hücrelerin genetik bütünlüğünü korumada temel rol oynarken; bu mekanizmaların ne zaman ve nasıl devreye gireceğini belirleyen daha geniş kapsamlı bir sinyalleşme ağı bulunmaktadır. DNA Hasar Yanıtı (DDR) olarak adlandırılan bu ağ, hücrede meydana gelen hasarın algılanması, uygun onarım yolunun seçilmesi, hücre döngüsünün geçici olarak durdurulması ya da hasarın onarılamayacak düzeyde olması halinde apoptozun başlatılmasını koordine eder(Giglia-Mari vd., 2011).

DDR'nin merkezinde ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), ATR (ATM ve Rad3-Related), CHK1, CHK2 ve p53 gibi sensör ve efektör proteinler yer alır. Bu proteinlerin ardışık aktivasyonu sayesinde hücre, DNA hasarına karşı uygun biyolojik yanıt geliştirir(Awasthi vd., 2015).

Rolü ve Hedeflediği Hasar Türü

DDR kapsamında yer alan önemli onarım mekanizmalarından biri, iki DNA ipliği arasında kovalent bağlar oluşturan çapraz bağ hasarlarının onarımıdır. Özellikle cisplatin gibi kemoterapötik ajanlar tarafında oluşturulan bu tür hasarlar, replikasyon ve transkripsiyonu tamamen bloke edebildiği için hücre açısından son derece toksiktir. Bu hasarların çözümünde temel yol Fanconi Anemia (FA) onarım yoludur(Bhattacharjee & Nandi, 2017).

Fanconi Anemia (FA) Yolunun Temel Bileşenleri

FA yolu; FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG gibi çekirdek kompleks proteinlerinin yanı sıra BRCA2 (FANCD1), SLX4 ve RAD51 gibi homolog rekombinasyonla ilişkili proteinleri içerir(D'Andrea, 2010). Bu proteinler koordineli biçimde çalışarak ICL hasarlarının doğru ve kontrollü şekilde onarılmasını sağlar(Bhattacharjee & Nandi, 2017).

DNA iplikleri arasında çapraz bağ oluşmasının ardından işleyen süreç de öncelikle çapraz bağ, FANCM/FAAP24 kompleksi tarafından tanınır. Ardından FA çekirdek kompleksi aktive olur ve FANCD2 ile FANCI proteinleri monoubikitinasyona uğrar. Bu modifikasyon, onarım proteinlerinin hasarlı bölgeye toplanması için kritik bir sinyaldir. Sonraki aşamada XPF-ERCC1 endonükleaz kompleksi tarafından kontrollü kesilme gerçekleşir ve hasarlı bölge açığa çıkarılır. Açılan bölge, homolog rekombinasyon (HR) ya da translasyon DNA sentezi /TLS) yoluyla doldurulur. Son olarak DNA yapısı stabilize edilir ve nihai ligasyon ile genom bütünlüğü yeniden sağlanır(Huang vd., 2010).

Bu onarım yolu esas olarak S fazında aktiftir çünkü HR ve DNA sentezi için kardeş kromatitlerin varlığı gereklidir. Replikasyon çatalının durması durumunda ATR kinazı aktive olur ve S fazı kontrol noktalarını düzenler. Bu süreçte BRCA2 ve RAD51 proteinleri de HR mekanizmasına doğrudan katkı sağlar. Böylece FA

yolu, DDR ağının ayrılmaz bir parçası olarak çalışır(Huang vd., 2010).

KARŞILAŞTIRMALI DNA ONARIM YOLLARI

DNA onarım yolları; hasarın tipi, aktivasyon zamanı, doğruluk düzeyi ve referans DNA şablonuna duyulan gereksinim açısından birbirinden belirgin şekilde ayrılır. Homolog rekombinasyon gibi yollar yüksek doğruluk ile çalışırken, bazıları hızlı ancak hataya açık mekanizmalar sunar. Bu farklılıklar, hücrenin bulunduğu faza ve hasarın ciddiyetine bağlı olarak uygun yolun seçilmesini sağlar. Tablo 1’de sunulmuş olan karşılaştırmalı özet tabloda bu yolların mekanik ve fonksiyonel farklılıklarını netleştirmek amaçlanmaktadır. Canlı hücrelerde DNA onarımını tek bir yol üzerinden ilerleyen izole bir süreç değil; aksine çoğu zaman birbirleriyle etkileşim halinde çalışan dinamik mekanizmaların bütünüdür.

Tablo 1 Karşılaştırmalı Onarım Yolları

Özellik	BER	NER	MMR	NHEJ
Hedef Hasar Türü	Küçük baz hasarları	Hacimli yapısal hasarlar	Yanlış eşleşmeler	Çift iplik
Doğruluk	Yüksek	Orta-yüksek	Çok yüksek	Düşük
Şablon Gereksinimi	Yok	Yok	Evet (ikincil)	Yok
Hücre Döngüsü Fazı	Tüm fazlarda	Tüm fazlarda	S ve G2	Tüm fazlarda (özellikle G1)

Hız	Hızlı	Orta	Orta	Çok hızlı
Tipik Örnek	8-oxoG, urasil	Timin dimeri, adüktler	A-G, T-C uyumsuzluğu	Radyasyon

Düzenleyici Anahtar Proteinlerin Rolü

DNA onarım süreçlerinde görev alan proteinlerin bir kısmı doğrudan onarım reaksiyonlarını yürütürken, bir kısmı ise bu süreçleri düzenleyen ve yönlendiren kritik kontrol noktaları oluşturur.

p53, DNA hasarına karşı hücre döngüsünün ana düzenleyicisidir. Hasarın düzeyine bağlı olarak onarım yollarını aktive eder ya da hücreyi apoptoza yönlendirir(Joerger & Fersht, 2016).

ATM ve ATR kinazları, DDR'nin başlatıcı sensörleri olarak görev yapar. ATM özellikle çift iplikli kırıklara yanıt verirken, ATR tek iplikli DNA bölgeleri ve replikasyon stresini algılar. Bu kinazlar, CHK1 ve CHK2 gibi aşağı akış sinyal proteinlerini fosforile ederek hücre döngüsü kontrol noktalarını aktive eder(Awasthi vd., 2015).

BRCA1 ve BRCA2, homolog rekombinasyonun yüksek doğrulukla ilerlemesi için vazgeçilmezdir. BRCA1, uç işleme ve HR'nin başlatılmasını düzenlerken; BRCA2, RAD51'in tek iplikli DNA üzerinde doğru şekilde yerleşmesini sağlar(Prakash vd., 2015).

PARP1 ise tek iplikli kırıkları algılayan temel sensör proteinlerinden biridir. Baz onarım yolunu (BER) aktive etmesinin yanı sıra DDR sinyallemesine katkıda bulunur. Bu özellikleri nedeniyle PARP1, günümüzde birçok kanser tedavisinde önemli bir hedef protein olarak değerlendirilmektedir(Xiao vd., 2024).

Ökaryotlar ve Prokaryotlar Arasında DNA Onarım Farklılıkları

DNA onarımının temel prensipleri korunmuş olsa da ökaryotik ve prokaryotik sistemler arasında önemli yapısal ve düzenleyici farklılıklar bulunmaktadır. Ökaryotlarda kromatin organizasyonu ve çok alt birimli protein onarım süreçlerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Prokaryotlar ise genellikle daha basit ve sınırlı protein setleriyle bu süreçleri yürütür(Morita vd., 2010).

Homolog rekombinasyon ökaryotlarda BRCA1/2 gibi özel düzenleyici proteinlerle sıkı şekilde kontrol edilirken prokaryotlarda bu süreç daha basit proteinlerle gerçekleştirilir. Ayrıca ökaryotlarda DNA onarımı hücre döngüsüne bağlı iken prokaryotlarda gelişmiş kontrol sistemleri ya sınırlıdır ya da yoktur. MHEJ yolu da prokaryotlarda yalnızca bazı türlerde örneğin Mycobacterium aktif olarak bulunur(Stillman, 1996).

TERAPÖTİK VE KLİNİK UYGULAMALAR

Kanser Tedavisinde DNA Onarım Sistemlerinin Hedeflenmesi

PARP inhibitörleri (PARPi), DNA onarım temelli hedefe yönelik tedavilerin en başarılı örneklerinden biridir. PARP1/2 enzimlerinin inhibisyonu, tek iplikli kırıkların birikmesine ve replikasyon sırasında çift iplikli kırıklara dönüşmesine yol açmaktadır. HR yeteneği bozulmuş olan hücreler (örneğin BRCA1/2 mutasyonları), bu kırıkları onaramaz ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu durum ‘sentetik ölümcüllük’ kavramı ile açıklanabilir.

PARP inhibitörler; over, meme, pankreas ve prostat kanserlerinde klinik olarak kullanılmaktadır. Bu kanser grubunda

kullanılan örnek ilaçlar ise Olaparib, Rucaparib, Niraparib ve Talazorapib'dir (Xiao vd., 2024).

ATM veya DNA-PKcs inhibitörleri, radyoterapiye duyarlılığı artırırken; cisplatin, doxorubicin ve topotekan gibi DNA'ya zarar veren ajanlarla kombine tedaviler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Bright vd., 2022).

Tanı, Tedavi Yanıtı ve Biyobelirteçler

Mikrosatellit instabilitesi (MSI), MMR yolundaki bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. MSI-H tümörleri immün kontrol noktasında bulunan inhibitörlere yüksek yanıt verir. HRD skorları ise PARP inhibitörü tedavisi için uygun hastaların belirlenmesinde kullanılmaktadır (Guan & Li, 2023).

Gen Tedavisi ve Genom Düzenleme

Fanconi Anemia gibi kalıtsal olan DNA onarım bozukluklarında, CRISPR/Cas9 ve viral vektörler aracılığıyla gen düzenleme yaklaşımları geliştirilmektedir. Ayrıca kök hücre mühendisliğinde, yeniden programlama verimliliğini artırmak için p53'ün geçici inhibisyonu gibi stratejiler uygulanmaktadır (Fang vd., 2025).

Yeni İlaç Geliştirme Yaklaşımları

ATM eksik hücrelerin ATR inhibitörlerine, HR-deficient hücrelerin ise POLQ inhibitörlerine duyarlı olması, kişiselleştirilmiş tedaviler açısından önemli fırsatlar sunmaktadır.

Zorluk ve Gelecek Yaklaşımlar

DNA onarım mekanizmalarının karmaşıklığı, yolların birbiriyle örtüşmesine ve bireysel işlevlerin ayrıştırılmasının zorlaşmasına neden olmaktadır. Ayrıca hatalı onarım mekanizmaları tedavi direncine yol açabilmektedir. Bu nedenle gelişmiş hayvan

modelleri, canlı hücre görüntüleme sistemleri ve yapay zekâ destekli analiz yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Sonuç ve Değerlendirme

DNA onarımı, hücrelerin genom bütünlüğünü korumak için sahip olduğu vazgeçilmez bir savunma mekanizmasıdır. Farklı hasar türlerine özgü çok sayıda onarım yolu, hücrel bağlama bağlı olarak birlikte çalışır. Bu nedenle mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılabilir olması oldukça önemlidir. Özellikle kanser gibi karmaşık ve çok faktörlü hastalıkların tanı ve tedavisinde daha etkili ve kişiye özgü tedavilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Önümüzdeki yıllarda DNA onarım süreçlerine yönelik bilgi birikimin artması ve kişiselleştirilmiş tıbbın merkezinde yer alması beklenmektedir.

Kaynakça

- Ahnesorg, P., Smith, P., & Jackson, S. P. (2006). XLF Interacts with the XRCC4-DNA Ligase IV Complex to Promote DNA Nonhomologous End-Joining. *Cell*, 124(2), 301-313. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2005.12.031>
- Awasthi, P., Foiani, M., & Kumar, A. (2015). ATM and ATR signaling at a glance. *Journal of Cell Science*, 128(23), 4255-4262. <https://doi.org/10.1242/JCS.169730/260510/AM/ATM-AND-ATR-SIGNALING-AT-A-GLANCE>
- Bhattacharjee, S., & Nandi, S. (2017). DNA damage response and cancer therapeutics through the lens of the Fanconi Anemia DNA repair pathway. *Cell Communication and Signaling 2017 15:1*, 15(1), 41-. <https://doi.org/10.1186/S12964-017-0195-9>
- Bright, S. J., Flint, D. B., J Martinus, D. K., Turner, B. X., Manandhar, M., Ben Kacem, M., McFadden, C. H., Yap, T. A., Shaitelman, S. F., Sawakuchi, G. O., & Gabriel Sawakuchi, mdandersonorg O. (2022). Targeted Inhibition of DNA-PKcs, ATM, ATR, PARP, and Rad51 Modulate Response to X Rays and Protons HHS Public Access. *Radiat Res*, 198(4), 336-346. <https://doi.org/10.1667/RADE-22-00040.1>
- Carr, A. M., & Lambert, S. (2013). Replication Stress-Induced Genome Instability: The Dark Side of Replication Maintenance by Homologous Recombination. *Journal of Molecular Biology*, 425(23), 4733-4744. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2013.04.023>
- Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. <https://doi.org/10.1002/em.22087>

- D'Andrea, A. D. (2010). Susceptibility pathways in Fanconi's anemia, breast, cancer. *N Engl J Med*, 362(20), 1909-1919. <https://doi.org/10.1056/nejmra0809889>
- Fang, C., Zhu, Z., Cao, J., Huang, J., & Xu, Y. (2025). Comprehensive review on Fanconi anemia: insights into DNA interstrand cross-links, repair pathways, and associated tumors. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-025-03896-W>
- Garner, R. C. (1998). The role of DNA adducts in chemical carcinogenesis. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 402(1-2), 67-75. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(97\)00283-2](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(97)00283-2)
- Giglia-Mari, G., Zotter, A., & Vermeulen, W. (2011). DNA Damage Response. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a000745. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A000745>
- Guan, J., & Li, G. M. (2023). DNA mismatch repair in cancer immunotherapy. *NAR cancer*, 5(3). <https://doi.org/10.1093/NARCAN/ZCAD031>
- Gupta, A., Hunt, C. R., Chakraborty, S., Pandita, R. K., Yordy, J., Ramnarain, D. B., Horikoshi, N., & Pandita, T. K. (2014). Role of 53BP1 in the Regulation of DNA Double-Strand Break Repair Pathway Choice. *Radiation Research*, 181(1), 1-8. <https://doi.org/10.1667/RR13572.1>
- Hofer, A., Liu, Z. J., & Balasubramanian, S. (2019). Detection, Structure and Function of Modified DNA Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 141(16), 6420-6429. <https://doi.org/10.1021/JACS.9B01915>
- Huang, M., Kim, J. M., Shiotani, B., Yang, K., Zou, L., & D'Andrea, A. D. (2010). The FANCM/FAAP24 complex is required for

- the DNA interstrand crosslink-induced checkpoint response. *Molecular Cell*, 39(2), 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.07.005>
- Hustedt, N., & Durocher, D. (2017). The control of DNA repair by the cell cycle. *Nature Cell Biology*, 19(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/NCB3452>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078. <https://doi.org/10.1038/NATURE08467>
- Joerger, A. C., & Fersht, A. R. (2016). The p53 Pathway: Origins, Inactivation in Cancer, and Emerging Therapeutic Approaches. *Annual Review of Biochemistry*, 85(Volume 85, 2016), 375-404. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-060815-014710/CITE/REFWORKS>
- Katerji, M., & Duerksen-Hughes, P. J. (2021). DNA damage in cancer development: special implications in viral oncogenesis. *American Journal of Cancer Research*, 11(8), 3956. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8414375/>
- Kessoku, T., Kobayashi, T., Tanaka, K., Yamamoto, A., Takahashi, K., Iwaki, M., Ozaki, A., Kasai, Y., Nogami, A., Honda, Y., Ogawa, Y., Kato, S., Imajo, K., Higurashi, T., Hosono, K., Yoneda, M., Usuda, H., Wada, K., Saito, S., ... Nakajima, A. (2021). The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, 22(15). <https://doi.org/10.3390/IJMS22158161>
- Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K., & Ohnishi, T. (2010). DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways. *Journal of Nucleic Acids*, 2010(1), 543531. <https://doi.org/10.4061/2010/543531>

- Krokan, H. E., & Bjørås, M. (2013). Base Excision Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a012583. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A012583>
- Kuefner, M. A., Grudzenski, S., Schwab, S. A., Wiederseiner, M., Heckmann, M., Bautz, W., Lobrich, M., & Uder, M. (2009). DNA double-strand breaks and their repair in blood lymphocytes of patients undergoing angiographic procedures. *Investigative Radiology*, 44(8), 440-446. <https://doi.org/10.1097/RLI.0B013E3181A654A5>
- Kusakabe, M., Onishi, Y., Tada, H., Kurihara, F., Kusao, K., Furukawa, M., Iwai, S., Yokoi, M., Sakai, W., & Sugawara, K. (2019). Mechanism and regulation of DNA damage recognition in nucleotide excision repair. *Genes and Environment* 2019 41:1, 41(1), 2-. <https://doi.org/10.1186/S41021-019-0119-6>
- Milanowska, K., Rother, K., & Bujnicki, J. M. (2011). Databases and Bioinformatics Tools for the Study of DNA Repair. *Molecular Biology International*, 2011(1), 475718. <https://doi.org/10.4061/2011/475718>
- Morita, R., Nakane, S., Shimada, A., Inoue, M., Iino, H., Wakamatsu, T., Fukui, K., Nakagawa, N., Masui, R., & Kuramitsu, S. (2010). Molecular Mechanisms of the Whole DNA Repair System: A Comparison of Bacterial and Eukaryotic Systems. *Journal of Nucleic Acids*, 2010(1), 179594. <https://doi.org/10.4061/2010/179594>
- Prakash, R., Zhang, Y., Feng, W., & Jasin, M. (2015). Homologous Recombination and Human Health: The Roles of BRCA1, BRCA2, and Associated Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(4), a016600. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A016600>

- Sinha, R. P., & Häder, D. P. (2002). UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 1(4), 225-236. <https://doi.org/10.1039/B201230H>
- Stillman, B. (1996). Comparison of DNA Replication in Cells from Prokarya and Eukarya. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- Tsutakawa, S. E., Classen, S., Chapados, B. R., Arvai, A. S., Finger, L. D., Guenther, G., Tomlinson, C. G., Thompson, P., Sarker, A. H., Shen, B., Cooper, P. K., Grasby, J. A., & Tainer, J. A. (2011). Human flap endonuclease structures, DNA double-base flipping, and a unified understanding of the FEN1 superfamily. *Cell*, 145(2), 198-211. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.004>
- Wang, S., & Hu, A. (2016). Comparative study of spontaneous deamination of adenine and cytosine in unbuffered aqueous solution at room temperature. *Chemical Physics Letters*, 653, 207-211. <https://doi.org/10.1016/J.CPLETT.2016.05.001>
- Weterings, E., & Van Gent, D. C. (2004). The mechanism of non-homologous end-joining: a synopsis of synapsis. *DNA Repair*, 3(11), 1425-1435. <https://doi.org/10.1016/J.DNAREP.2004.06.003>
- Wood, R. D. (1997). Nucleotide excision repair in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 272(38), 23465-23468. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.38.23465>
- Woong Jun, Y., & Kool, E. T. (2022). Chemical Tools for the Study of DNA Repair HHS Public Access. *Acc Chem Res*, 55(23), 3495-3506. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00608>
- Wright, W. D., Shah, S. S., & Heyer, W. D. (2018). Homologous recombination and the repair of DNA double-strand breaks.

Journal of Biological Chemistry, 293(27), 10524-10535.
<https://doi.org/10.1074/JBC.TM118.000372>

Xiao, F., Wang, Z. Bin, Qiao, L., Zhang, X., Wu, N. Y. Y., Wang, J., & Yu, X. (2024). Application of PARP inhibitors combined with immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Translational Medicine* 2024 22:1, 22(1), 778-.
<https://doi.org/10.1186/S12967-024-05583-Z>

BÖLÜM 3

MOLEKÜLER PERFÜZYON VE SİSTEMİK ETKİLER: HÜCRESEL VE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

BİŞAR AMAÇ¹

1. Giriş

19. yüzyılda fizyologların kan dolaşımına olan ilgisi, onları izole organları incelemeye yönlendirdi. Bu çalışmalar, organ düzeyindeki oksijen ve besin maddesi dağılımının anlaşılmasını sağlarken, daha sonra kardiyopulmoner bypass (KPB) ve modern perfüzyon tekniklerinin geliştirilmesi için temel bilimsel altyapıyı oluşturdu. İzole organ deneyleri, hücresel ve moleküler düzeyde perfüzyonun dinamiklerini anlamada kritik bir rol oynayarak, günümüzde moleküler perfüzyon biliminin temellerine ışık tutmuştur (Passaroni, Silva, & Yoshida, 2015).

Güvenli KPB’ a ulaşan bilimsel gelişmeler, modern tıbbın en etkili ilerlemelerinden biri olarak kabul edilmektedir. 19. yüzyılın sonlarında fizyologlar ve mühendisler tarafından geliştirilen ilkel

¹ Dr. Öğr. Üyesi Bişar Amaç, Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, e-mail: amacbisar@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0320-4239,

pompa ve oksijenatör tasarımları, DeBakey ve diğerlerinin silindir pompa tasarımları ile Gibbon'ın oksijenatör geliştirme çalışmaları için ilham kaynağı olmuştur. 1953'te Gibbon'ın kalp-akciğer makinesi ile atriyal septal defekti başarıyla kapatması, yalnızca cerrahi tekniklerin değil, aynı zamanda moleküler düzeyde doku perfüzyonunun optimize edilmesi ve hücrel oksijenasyonun anlaşılmasının da önünü açmıştır. Bu dönüm noktası, modern perfüzyon biliminin, sistemik dolaşımın ötesine geçerek hücrel ve moleküler mekanizmaları hedefleyen bir disiplin olarak evrimleşmesine zemin hazırlamıştır (Holman, Timpa, & Kirklin, 2022).

Ekstrakorporeal dolaşım yöntemleri, modern kalp cerrahisinin en kritik destek teknolojilerinden biridir (Tan, Newey, & Falter, 2022). Bu yöntemlerle hedeflenen temel amaç, geçici olarak kalp ve akciğer fonksiyonlarını devre dışı bırakarak, kansız ve hareketsiz bir operasyon alanı sağlamaktır. Ancak, bu fizyolojik devre dışı bırakma süreci yalnızca hemodinamik bir değişim yaratmakla kalmaz; aynı zamanda hücrel ve moleküler düzeyde derin bir stres yanıtını da tetikler (Passaroni, Silva, & Yoshida, 2015). Bu nedenle günümüzde, dolaşımın sadece mekanik olarak sürdürülmesi değil, moleküler homeostazın korunması da temel bir hedef haline gelmiştir.

KPB sırasında kanın doğal dolaşım sisteminden ayrılıp yapay bir devreye girmesi; endotelial yüzey kaybı, kanın yabancı yüzeylerle teması, shear stres değişiklikleri ve hipoksi-reperfüzyon olaylarının tetiklenmesi gibi çoklu biyolojik stres faktörlerini beraberinde getirir. Bu faktörler sonucunda sitokin salınımı, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve hücrel enerji dengesinde bozulma gibi olaylar gelişir. Söz konusu süreçler, yalnızca bir organ düzeyinde değil, sistemik bir moleküler yanıt şeklinde vücuda yayılır (Giacinto & ark., 2019; Kant & ark., 2023; Peng & ark., 2020; Sellke & ark., 1993; Song & ark., 2022).

Klasik perfüzyon anlayışı, oksijen taşıma kapasitesi, kan akım hızı, basınç ve sıcaklık gibi makroskopik parametrelere odaklanmıştır. Oysa son yıllarda yapılan çalışmalar, bu parametrelerin optimal olmasına rağmen hastalarda postoperatif organ disfonksiyonlarının devam ettiğini göstermektedir. Bu durum, “mekanik olarak yeterli bir perfüzyonun, her zaman moleküler olarak dengeli bir dolaşım anlamına gelmediğini” ortaya koymuştur.

Bu noktada ortaya çıkan moleküler perfüzyon kavramı, dolaşımın yalnızca hacimsel ve basınç temelli değil; aynı zamanda hücrel metabolizma, oksijen kullanımı, inflamatuvar yanıt ve gen ekspresyonu düzeyinde de değerlendirilebileceğini vurgular. Böylece perfüzyon bilimi, fizyolojik sınırların ötesine geçerek hücrel ve moleküler tıp ile doğrudan ilişkilendirilen yeni bir alt disiplin boyutu kazanmıştır.

Bu bölümde, ekstrakorporeal dolaşım sırasında ortaya çıkan başlıca hücrel ve moleküler mekanizmalar ile bunların doku ve organ düzeyinde tetiklediği adaptasyon süreçleri ele alınmaktadır. Ayrıca, bu mekanizmaların sistemik etkileri ve klinik sonuçlarla ilişkisi incelenmekte, moleküler biyobelirteçler aracılığıyla perfüzyon kalitesinin değerlendirilmesi ve gelecekte bireyselleştirilmiş moleküler düzeyde perfüzyon stratejilerinin geliştirilmesi olasılıkları tartışılmaktadır.

KPB ve ekstrakorporeal dolaşım teknikleri, modern kalp cerrahisinin en büyük devrimlerinden birini temsil eder. Ancak bu yöntemlerin başarısı yalnızca mekanik dolaşımın sürdürülmesiyle sınırlı değildir; asıl hedef, hücrel düzeyde homeostazın ve enerji dengesinin korunmasıdır. Bu anlayış, “moleküler perfüzyon” kavramının doğuşuna zemin hazırlamıştır. Bu da, perfüzyon biliminin klasik fizyolojik parametrelerin ötesine geçerek, inflamatuvar yanıtlar, oksidatif stres, enerji metabolizması, endotel fonksiyonu ve gen ekspresyonu düzeyinde bütüncül bir bakış açısına ulaşmasını amaçlamıştır. Moleküler perfüzyon, sadece kavramsal bir

yenilik olmanın ötesinde, klinik uygulamalarda bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini yönlendiren temel bir paradigma değişimini temsil etmektedir.

2. Perfüzyon ve Moleküler Tıp

Klasik anlamda perfüzyon, dokulara yeterli oksijen ve besin maddelerinin ulaştırılması ve metabolik atıkların uzaklaştırılması süreci olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç uzun yıllar boyunca akım hızı, basınç, hematokrit, arteriyel oksijen satürasyonu, sıcaklık ve sistemik vasküler direnç gibi hemodinamik ve fizyolojik parametreler üzerinden değerlendirilmiştir. Söz konusu göstergelerin uygun düzeylerde seyretmesi, doku perfüzyonunun yeterli olduğu varsayımını desteklemiştir. Ancak son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, bu parametrelerin optimal olmasına rağmen mikrosirkülatuvar düzeyde oksijenlenme bozukluklarının ve hücresel-moleküler stres yanıtlarının devam edebildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, perfüzyonun yalnızca mekanik ve makroskopik bir olgu değil; hücresel metabolizma, mikrodolaşım ve moleküler yanıtlarla şekillenen dinamik bir biyolojik süreç olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda perfüzyon bilimi, moleküler tıp perspektifleri ile bütünleşerek doku düzeyindeki fizyolojik yanıtların daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır (Kara, Akin, & Ince, 2016).

2.1. Moleküler Perfüzyon

Moleküler perfüzyon, doku ve organ düzeyinde oksijen sunumu ile hücresel enerji metabolizması arasındaki ilişkinin, moleküler yanıtlarla birlikte değerlendirilmesini ifade eder. Başka bir deyişle, dolaşımın hücre içi dengeye yansımasıdır. Daha basit bir örnek anlatımıyla, oksijenin yalnızca taşınma miktarına değil, aynı zamanda hücre tarafından nasıl kullanıldığına, mitokondri fonksiyonunun nasıl yanıt verdiğine ve stres sinyallerinin (Örneğin: HIF-1 α , IL-6, ROS) ne yönde değiştiğine odaklanır.



Şekil 1. Moleküler Perfüzyon

Moleküler perfüzyon, şu üç temel düzeyde incelenebilir:

1. Makro düzey (Hemodinamik bileşenler): Makro düzeyde perfüzyon, ekstrakorporeal dolaşım sırasında sağlanan kan akımı, arteriyel basınç profili ve oksijen içeriği gibi temel hemodinamik parametreler üzerinden tanımlanır. Bu parametreler, sistemik dolaşımın sürekliliğini sağlamakla kalmayıp, doku perfüzyonunun etkinliğini belirleyen birincil belirleyiciler olarak hücresel ve moleküler yanıtların şekillenmesinde kritik rol oynar. Özellikle akım ve basınçtaki değişiklikler, oksijen sunumu ve metabolik dengeyi etkileyerek aşağı akımda gelişen mikrosirkülatuvar ve moleküler adaptasyon süreçlerini doğrudan yönlendirir.

2. Mikro düzey (Mikrosirkülasyon): Mikro düzeyde perfüzyon, kapiller ağda kan akımının dağılımı ve sürekliliği ile endotel bariyerinin bütünlüğü üzerinden tanımlanır. Kapiller akımdaki heterojenite ve endotel geçirgenliğindeki değişiklikler,

oksijen ve besin maddelerinin dokuya iletimini doğrudan etkileyerek hücrel hipoksi, inflamatuvar aktivasyon ve metabolik dengesizliklere zemin hazırlar. Bu süreçler, endotel kaynaklı sinyal yollarının ve hücre-hücre etkileşimlerinin modülasyonu aracılığıyla sistemik düzeyde moleküler yanıtların ortaya çıkmasında belirleyici rol oynar.

3. Moleküler düzey (Hücrel yanıtlar): Moleküler düzeyde perfüzyon, hücrelerin enerji üretimini sürdürebilme kapasitesi, oksidatif denge ve inflamatuvar sinyal süreçleri üzerinden tanımlanabilir. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında ortaya çıkan değişiklikler, hücrel metabolizmayı ve enerji dengesini etkileyerek adaptif ya da olumsuz yanıtların gelişmesine neden olabilir. Buna eşlik eden oksidatif stres ve inflamatuvar sinyal ağlarının aktivasyonu, hücrel fonksiyonların düzenlenmesinde ve sistemik yanıtların ortaya çıkmasında temel rol oynar. Bu süreçler, perfüzyonun yalnızca hemodinamik değil, aynı zamanda hücrel ve moleküler sonuçlar doğuran bir biyolojik etkileşim alanı olduğunu göstermektedir.

Bu üç düzey birbiriyle bütünleşik çalışmadığında, sistemik dolaşım mekanik olarak yeterli olsa bile hücrel fonksiyon bozulabilir. Dolayısıyla moleküler perfüzyon, klasik perfüzyonun tamamlayıcısı değil, onun biyolojik bütünlüğünü sağlayan üst bir kavramsal çerçevedir.

2.2. Klasik Perfüzyon Anlayışı ile Farkları

Moleküler perfüzyon, sadece dolaşımın miktarını değil, kalitesini de tanımlar.

Bir organın yeterli perfüzyon alması, onun hücrel düzeyde sağlıklı bir oksijen kullanımına ve dengeli enerji üretimine sahip olduğu anlamına gelmez. Örneğin, KPB sırasında akım değerleri optimal olsa bile, mitokondriyal fonksiyonlar bozulabilir, reaktif oksijen türleri (ROS) birikimi artabilir ve inflamatuvar sinyal yolları

aktive olabilir. Bu durumda dolaşım fizyolojik olarak yeterlidir, ancak moleküler düzeyde “hipoperfüzyon” meydana gelir.

2.3. Moleküler Perfüzyonun Klinik Önemi

Moleküler perfüzyon, klinik olarak üç temel amaca hizmet eder:

1. Erken uyarı göstergesi geliştirmek: Sitokin profilleri, oksidatif stres belirteçleri ve enerji metabolitleri sayesinde organ hasarı daha oluşmadan öngörülebilir.

2. Tedavi stratejilerini bireyselleřtirmek: Antioksidan tedavi, normotermik perfüzyon veya farmakolojik koruma gibi giriřimler, hastanın moleküler profiline göre planlanabilir.

3. Yeni biyobelirteçlerin tanımlanması: HIF-1 α , laktat veya IL-6 gibi fark oranları, perfüzyonun kalitesini objektif biçimde ölçmeye yardımcı olabilir.

2.4. Moleküler Perfüzyonun Temel Bileşenleri

Moleküler perfüzyon, hücresel düzeyde yaşamın sürdürülebilmesi ve sistemik homeostazın korunması açısından kritik öneme sahip üç temel bileşenin karşılıklı etkileşimiyle tanımlanabilir:

1. Oksijenasyon Düzeyi: Oksijenasyon düzeyi, dokulara sunulan oksijen miktarı ile hücre içi oksijen tüketimi arasındaki dinamik dengeyi ifade eder. Bu denge, oksidatif fosforilasyonun sürekliliği ve hücresel enerji üretiminin sağlıklı biçimde sürdürülebilmesi için belirleyicidir. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında oksijen sunumundaki değişiklikler, hücresel metabolik yanıtları ve adaptasyon mekanizmalarını doğrudan etkileyerek moleküler düzeyde yanıtların ortaya çıkmasına zemin hazırlar.

2. Enerji Metabolizması: Enerji metabolizması, başta Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi olmak üzere mitokondriyal

fonksiyonların etkinliği ve hücresele redoks durumunu yansıtan nikotinamid adenin dinükleotid (oksitelemiş form) / nikotinamid adenin dinükleotid (indirgenmiş form) (NAD^+/NADH) oranı ile yakından ilişkilidir. Perfüzyon koşullarındaki değışkenlik, mitokondriyal enerji üretim kapasitesini ve metabolik esnekliği etkileyerek hücrelerin stres karşısındaki adaptasyon yeteneğini belirler. Bu süreçler, moleküler perfüzyonun hücresele fonksiyonlar üzerindeki etkisini ortaya koyan temel bileşenler arasında yer alır.

3. Stres ve İmmün Yanıt: Stres ve immün yanıt, reaktif oksijen türlerinin üretimi, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve hücresele adaptasyonla ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinden şekillenir. Perfüzyon sırasında oluşan oksidatif ve inflamatuvar uyarılar, hücresele savunma mekanizmalarını aktive ederek adaptif ya da maladaptif yanıtların gelişmesine yol açabilir. Bu yanıtlar, lokal hücresele değışikliklerin sistemik düzeyde klinik etkilerle ilişkilendirilmesinde önemli rol oynar.

Bu bileşenler arasındaki dengenin bozulması, sistemik inflamasyon, organ disfonksiyonu ve uzun dönem morbiditeyle ilişkilidir. Dolayısıyla moleküler perfüzyonun izlenmesi, klasik parametrelerin ötesinde biyobelirteç temelli bir dolaşım yönetimi anlayışının temelini oluşturur.

3. Ekstrakorporeal Dolaşım Sırasında Moleküler Yanıtlar

Ekstrakorporeal dolaşım yani vücut dışı dolaşım, sistemik dolaşımı geçici olarak yapay bir devreye devretmek suretiyle kalp ve akciğer fonksiyonlarını mekanik olarak sürdürür. Ancak bu fizyolojik geçiş, organizma tarafından “biyolojik bir stres” olarak algılanır ve buna karşılı çok katmanlı bir moleküler yanıt gelişir. Bu yanıt; inflamasyon, oksidatif stres, endotel aktivasyonu, metabolik disfonksiyon ve hücresele ölüm gibi bir dizi biyokimyasal süreci içerir (Hatami & ark., 2022; Kraft & ark., 2015; McDonald & ark., 2014).

Bu süreçlerin temel özelliği, kısa sürede başlaması ancak etkilerinin postoperatif döneme kadar uzayabilmesidir. Moleküler yanıtın şiddeti, uygulanan bypass süresi, sıcaklık düzeyi, kullanılan oksijenatör tipi, kan/hava teması, hemodilüsyon oranı ve bireysel genetik faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

3.1. İnflamatuvar Yanıt ve Sitokin Profili

KPB sırasında veya ekstrakorporeal dolaşım sırasında kanın yabancı yüzeylerle teması, komplement sisteminin aktivasyonuna ve ardından sitokin fırtınasına neden olur. Özellikle C3a (Complement component 3a), C5a (Complement component 5a), IL-1 β (Interleukin-1 beta), IL-6 (Interleukin-6), IL-8 (Interleukin-8), TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) ve IL-10 (Interleukin-10) düzeylerinde belirgin artışlar gözlenir. Bu sitokinlerin etkisiyle endotel hücreleri aktive olur, adezyon molekülleri olan ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) ve E-selectin (Endothelial Selectin) ekspresyonu artar ve lökosit-endotel etkileşimi başlar. Bu olaylar, mikrosirkülatuvar düzeyde kapiller tıkanma ve geçirgenlik artışı ile sonuçlanır (Steinberg & ark., 1993; Bruins & ark., 1997).

İnflamatuvar yanıtın sistemik düzeydeki sonuçları şunlardır:

- SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) gelişimi,
- Endotel disfonksiyonu ve vasküler tonus değişimi,
- Organ-spesifik hasar (özellikle karaciğer, böbrek, akciğer).

Klinik anlamı: Artan IL-6 ve TNF- α düzeyleri, postoperatif morbidite ve organ disfonksiyonu ile güçlü biçimde ilişkilidir. Bu nedenle sitokin profili, moleküler perfüzyonun erken biyobelirteçlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

3.2. Oksidatif Stres ve Redoks Dengesizliği

KPB, hücrelerin oksijenlenme paternini değiştirir; özellikle iskemi-reperfüzyon döngüsü sırasında aşırı miktarda reaktif oksijen türü (ROS) üretilir.

Süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi moleküller, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonu yoluyla hücre yapısına zarar verir. Antioksidan savunma sistemleri – süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve total antioksidan kapasite (TAC) – bu süreci dengelemeye çalışır; ancak KPB süresinin uzamasıyla bu sistemler tükenir (Zakkar & ark., 2015).

Oksidatif stresin klinik göstergeleri arasında:

- MDA (Malondialdehit) artışı (lipid peroksidasyon ürünü),
- TAC (Total Antioxidant Capacity) azalması ve
- NO (Nitric Oxide) düzeylerinde düzensizlik bulunur.

Bu dengesizlik, hücresel enerji metabolizmasını bozar, mitokondriyal membran potansiyelini düşürür ve apoptotik sinyalleri tetikler.

3.3. Hücresel Enerji Metabolizması ve Mitokondriyal Yanıt

KPB sırasında doku oksijenizasyonundaki geçici azalma, mitokondriyal fonksiyonların baskılanmasına yol açar. ATP sentezi azalır, buna karşılık anaerobik glikoliz hızlanır ve laktat birikimi meydana gelir. Bu süreçte $NAD^+/NADH$ oranı düşer, AMP ile aktive edilen protein kinaz (AMPK / AMP-Activated Protein Kinase) aktivasyonu artar ve hücre enerji açığına yanıt olarak otofaji başlatılır. Mitokondriyal disfonksiyon aynı zamanda ROS üretimini artırarak oksidatif stres döngüsünü derinleştirir. Caspase-3 (Cysteine-aspartic protease-3)) aktivasyonu, sitokrom c salınımı ve

BAX/Bcl-2 [(Bcl-2-associated X protein) / (Bcl-2 (B-cell lymphoma 2))] oranındaki artış, hücresel apoptotik sürecin göstergeleridir (Cherry, 2019).

Klinik anlamı: Moleküler düzeyde enerji metabolizmasının izlenmesi (Örneğin laktat/ATP oranı veya mitokondriyal markerlar üzerinden), perfüzyonun gerçek etkinliğini değerlendirmede klasik oksijen indekslerinden daha hassas olabilir.

3.4. Endotel Disfonksiyonu ve Mikrosirkülasyon Bozukluğu

Endotel hücreleri, KPB sırasında hem mekanik stres hem de inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle işlevsel bütünlüğünü kaybeder. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin azalması ve NO biyoyararlanımının bozulması, vazokonstriksiyon ve mikrosirkülatuar dengesizlik oluşturur. Ayrıca endotel hücrelerinden ROS salınımı, kapiller geçirgenliği artırarak doku ödeme ve organ hipoperfüzyonuna zemin hazırlar. Sonuçta sistemik düzeyde mikrosirkülatuar heterojenite gelişir; bazı bölgelerde hiperperfüzyon, bazı bölgelerde ise ciddi hipoksi gözlenir. Bu durum, “global” dolaşım parametreleri normal olsa bile hücresel düzeyde lokal hipoperfüzyon oluşmasına neden olur (Dekker & ark., 2019).

3.5. Hücresel Ölüm Mekanizmaları: Apoptoz, Nekroz ve Otofaji

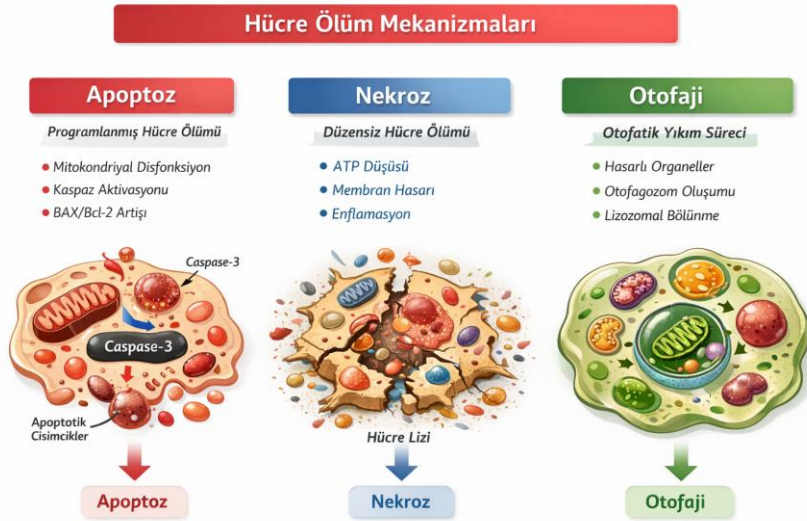
KPB sırasında hücresel stresin devam etmesi, hücre ölümünün farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleşmesine yol açar:

- Apoptoz: Mitokondriyal disfonksiyon ve kaspaz bağımlı sinyal yollarının aktivasyonu ile gerçekleşen, enerjiye bağımlı ve düzenlenmiş bir hücre ölüm sürecidir. Sitokrom c salınımı, kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktivasyonu ile BAX/Bcl-2 oranındaki artış, apoptozun başlıca moleküler belirteçleri arasında

yer alır. Bu süreç, hücresel hasarın kontrollü biçimde ortadan kaldırılmasını sağlar.

- **Nekroz:** Şiddetli enerji yetersizliği, ATP tükenmesi ve hücre membran bütünlüğünün bozulması sonucunda gelişen, düzensiz ve kontrolsüz bir hücre ölüm biçimidir. Nekroz sırasında hücre içeriğinin ekstrasellüler alana salınması, inflamatuvar yanıtın artmasına ve çevre dokularda ikincil hasara yol açabilir.

- **Otofaji:** Hücresel enerji açığı ve stres koşullarında, hasarlı organellerin ve proteinlerin lizozomal yıkım yoluyla uzaklaştırılmasını sağlayan adaptif bir mekanizmadır. Otofaji başlangıçta hücresel homeostazı koruyucu bir rol üstlenirken, stresin uzaması veya aşırı aktivasyonu durumunda hücresel fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne katkıda bulunabilir.



Şekil 2. Hücresel Ölüm Mekanizmaları

Bu üç süreç arasındaki denge, perfüzyon kalitesini belirler. Kontrollü bir otofajik yanıt hücreyi koruyabilirken, kontrolsüz ROS birikimi nekroza ilerler (Papadakis & ark., 2018).

3.6. Çıkarım

Ekstrakorporeal dolaşım veya KPB, mekanik olarak yaşamı sürdüren ancak biyolojik olarak organizmayı strese sokan bir müdahaledir.

Bu stresin temel bileşenleri — inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve endotel hasarı — birbiriyle etkileşim içinde, sistemik düzeyde moleküler perfüzyon dengesizliği oluşturur.

Bu nedenle, ekstrakorporeal dolaşım veya KPB'nin başarı değerlendirmesi yalnızca hemodinamik parametrelerle sınırlı kalmamalı; moleküler düzeydeki yanıtlar da rutin olarak izlenmelidir.

4. Hipoksi, Enerji Metabolizması ve Moleküler Adaptasyon

Ekstrakorporeal dolaşım veya KPB sırasında dokuların oksijen gereksinimi, dolaşımdaki geçici değişiklikler nedeniyle kısa süreli olarak karşılanamayabilir. Bu durum, hücresel düzeyde hipoksi sinyallerinin aktivasyonunu tetikler ve enerji metabolizmasında adaptif yanıtların ortaya çıkmasına yol açar. Moleküler perfüzyonun anlaşılmasında bu adaptasyon mekanizmaları, hem hücresel hayatta kalmayı hem de organ fonksiyonlarının sürdürülmesini belirleyen kritik bir rol oynar (Zhao & ark., 2023).

4.1. HIF Sinyal Yolları ve Hipoksi Yanıtı

Hipoksi-indüklenebilir faktörler [Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF-1 α) ve Hypoxia-Inducible Factor-2 alpha (HIF-2 α)] KPB sırasında doku oksijen seviyelerinin düşmesiyle stabilize olur ve çekirdek içine translokasyon gerçekleştirir. Burada aşağıdaki genlerin ekspresyonunu düzenler (Bakleh & Al Haj Zen, 2025; Knutson & ark., 2021):

- VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü): Mikro damar oluşumunu ve endotel fonksiyonunu destekler.
- EPO (Eritropoietin): Oksijen taşıma kapasitesini artırır.
- GLUT1 ve GLUT3 (Glucose Transporter 1 ve Glucose Transporter 3): Hücreye glukoz alımını artırarak enerji üretimine katkı sağlar.

HIF aktivasyonu, hücresel oksijen ihtiyacının moleküler düzeyde karşılanmasını sağlayan anahtar adaptasyon mekanizmasıdır. Ayrıca HIF-1 α , inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu modüle ederek hem enerji dengesini hem de inflamatuvar yanıtı etkiler.

4.2. Metabolik Adaptasyonlar ve Enerji Denge Mekanizmaları

Hipoksi sırasında hücreler, oksidatif fosforilasyona olan bağımlılığı azaltarak enerji üretimini ağırlıklı olarak anaerobik metabolizmaya kaydırır. Bu süreçte ATP üretimi azalmakla birlikte, hücresel hayatta kalmayı sürdürebilmek amacıyla AMPK aktivasyonu tetiklenir ve enerji tasarrufuna yönelik adaptif yanıtlar devreye girer (Dengler, 2020). Artan anaerobik glikoliz sonucunda laktat birikimi meydana gelir ve buna bağlı olarak hücre içi ve doku düzeyinde pH değişiklikleri gelişir.

Hipoksiye uyum sürecinde mitokondriyal biyogenez, mitokondriyal membran potansiyeli ve enerji üretim kapasitesi adaptif biçimde yeniden düzenlenerek hücresel metabolik esneklik sağlanır. Ayrıca NAD⁺/NADH oranının dengelenmesi, glikoliz ile oksidatif fosforilasyon arasındaki metabolik dengeyi korumada kritik rol oynar. Hücreler, derinleşen enerji açığına karşı otofaji mekanizmalarını ve stres proteinlerini [HSP70 (Heat Shock Protein 70), HSP90 (Heat Shock Protein 90)] aktive ederek hücresel bütünlüğü ve fonksiyonel sürekliliği korumaya çalışır.

Bu adaptif süreçler, hücresel enerji dengesinin korunmasına yönelik aşağıdaki temel mekanizmalar üzerinden şekillenmektedir:

- Glikolitik aktivite artışı: Oksijen kısıtlılığında hücreler, glikoliz yoluyla ATP üretimini artırarak enerji gereksinimini karşılamaya çalışır. Bu durum glukoz tüketiminin artması ve laktat üretiminin hızlanması ile karakterizedir.

- Mitokondriyal metabolizmanın baskılanması: Hipoksi koşullarında mitokondriyal oksidatif fosforilasyon azalır, böylece oksijen bağımlı enerji üretimi sınırlandırılır ve aşırı reaktif oksijen türleri oluşumunun önüne geçilmeye çalışılır.

- Enerji sensörlerinin aktivasyonu: Hücresel enerji düzeylerindeki düşüş, başta AMPK olmak üzere enerji algılayıcı sinyal yollarını aktive ederek metabolik tasarruf mekanizmalarının devreye girmesini sağlar.

- Metabolik esnekliğin artırılması: Hücreler, mevcut koşullara uyum sağlamak amacıyla substrat kullanımını yeniden düzenleyerek enerji dengesini korumaya yönelik adaptif yanıtlar geliştirir.

4.3. Antioksidan ve Stres Yanıtları

Hipoksi ve reperfüzyon sırasında artan ROS üretimi, hücrelerde antioksidan savunma mekanizmalarının aktivasyonuna yol açar (Zhao & ark., 2023). Bu süreçte SOD, CAT ve GPx gibi temel antioksidan enzimler devreye girerek ROS'un nötralizasyonunu sağlar. Buna paralel olarak hücre içi glutatyon düzeyinin artması, oksidatif hasarın sınırlandırılmasında önemli rol oynar.

Ayrıca stres proteinlerinin aktivasyonu, hücresel membranların ve protein yapıların stabilitesini koruyarak hücrelerin hipoksi ve reperfüzyon stresine adaptasyonunu destekler. Bu bütüncül savunma yanıtı, enerji metabolizmasının sürekliliğini ve

hücrel homeostazın korunmasını sağlayarak doku ve organ fonksiyonlarının sürdürülmesine katkıda bulunur.

4.4. Hücrel Hayatta Kalma ve Apoptoz Kontrolü

Hipoksi ve enerji stresine yanıt olarak hücreler, hayatta kalma ile programlanmış hücre ölümü arasında dinamik bir denge kurar (Wang & ark., 2025). Bu süreçte, otofaji yoluyla hasarlı organellerin uzaklaştırılması ve enerji üretiminin sürdürülmesi hedeflenirken, aynı zamanda Bcl-2/BAX dengesi aracılığıyla apoptotik yanıtın aktivasyonu ya da baskılanması kontrol edilir. Ancak enerji yetersizliğinin derinleşmesi ve hücrel stresin telafi edilememesi durumunda, Caspase-9 ve Caspase-3 aktivasyonu ile mitokondriyal yolak üzerinden programlanmış hücre ölümü tetiklenir. Bu denge, KPB sırasında dokuların zarar görmeden hayatta kalmasını belirleyen kritik faktördür.

4.5. Klinik Yansımalar ve Moleküler İzleme

Hipoksi ve enerji metabolizması düzeyinde ortaya çıkan moleküler adaptasyonlar, klinik olarak şu alanlarda değerlendirilebilir (Tong & ark., 2023; Popazova & ark., 2025):

1. Biyobelirteçler: Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α), laktat, ATP/ADP oranı, Heat Shock Protein (HSP) düzeyleri.
2. Organ fonksiyonu: Karaciğer ve böbrek enzimleri, kalp troponinleri.
3. Risk değerlendirmesi: Moleküler adaptasyon göstergeleri, postoperatif organ disfonksiyonu ve komplikasyon riskini öngörebilir.

Moleküler perfüzyonun izlenmesi, sadece dolaşımın hacimsel olarak yeterli olup olmadığını değil, hücrelerin oksijen ve

enerji ihtiyacını karşılayıp karşılamadığını objektif olarak ortaya koyar.

5. Organ Spesifik Moleküler Etkiler

Ekstrakorporeal dolaşım veya KPB sırasında tüm vücutta sistemik bir moleküler yanıt gelişmesine karşın, organlar bu stresi farklı düzeylerde ve farklı mekanizmalar aracılığıyla deneyimler. Bu süreçte organ-spesifik moleküler adaptasyon mekanizmaları devreye girer ve hücresel yanıtların niteliğini belirler. Karaciğer, böbrek, kalp ve beyin başta olmak üzere kritik organlarda ortaya çıkan moleküler yanıtlar; metabolik düzenleme, oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel hayatta kalma mekanizmaları açısından farklılık göstermektedir (Kim & ark., 2016; Choi & ark., 2019; Ferreira & ark., 2023).

5.1. Karaciğer

Karaciğer, KPB sırasında hem mikrosirkülatuvar değişiklikler hem de oksidatif stres açısından yüksek duyarlılığa sahiptir.

KPB sırasında karaciğer, oksijen ve besin maddelerinin sınırlı olduğu bir ortamda hayatta kalmaya çalışırken, glukoneogenez ve glikojen depolama gibi metabolik süreçleri aktive eder. Bu adaptasyonlar, karaciğerin enerji dengesini korumasına yardımcı olur. Ancak, uzun süreli hipoksi durumları karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve organ yetmezliğine yol açabilir.

Karaciğer, moleküler düzeydeki adaptasyonlarla oksidatif ve inflamatuvar stresi sınırlamaya çalışsa da, bypass süresinin uzaması bu kapasiteyi aşabilir.

5.2. Böbrek

Böbrekler, düşük basınç ve mikropenfüzyon değişimlerine karşı özellikle duyarlıdır.

Böbrekler, KPB sırasında kan akışının azalması nedeniyle hipoksiye maruz kalır. Bu durum, böbrek hücrelerinde oksidatif stresin artmasına ve hücre hasarına yol açabilir. Böbrekler, bu stresle başa çıkmak için otofaji ve antioksidan savunma sistemlerini aktive eder. Ancak, uzun süreli hipoksi durumları akut böbrek hasarına neden olabilir.

5.3. Kalp

Kalp dokusu, bypass sırasında mekanik destekle dolaşımda tutulsa da myositler oksijen ve enerji stresine maruz kalır.

Kalp, KPB sırasında doğrudan mekanik stres ve oksijen yetersizliği ile karşılaşır. Bu durum, kalp kası hücrelerinde enerji metabolizmasının değişmesine ve kasılma fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir. Kalp, bu stresle başa çıkmak için HSP70 gibi stres proteinlerini üretir ve mitokondriyal fonksiyonlarını düzenler. Ancak, uzun süreli hipoksi durumları kalp yetmezliğine neden olabilir.

Kalp, enerji metabolizmasını korumak için mitokondriyal adaptasyon ve HIF-1 α aracılığıyla glikoliz ve oksidatif fosforilasyon dengesini sürdürmeye çalışır.

5.4. Beyin

Beyin, KPB sırasında mikroemboliler, düşük akım bölgeleri ve oksijen yetersizliği nedeniyle yüksek risk taşır.

Beyin, KPB sırasında oksijen ve glukoz gibi besin maddelerinin sınırlı olduğu bir ortamda enerji üretmeye çalışır. Bu durum, nöronlarda enerji metabolizmasının değişmesine ve nörolojik fonksiyonların bozulmasına yol açabilir. Beyin, bu stresle

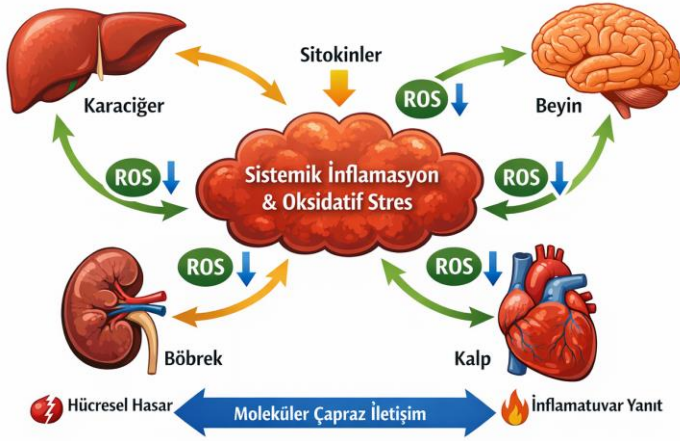
başa çıkmak için HIF-1 α gibi hipoksi-indüklenenebilir faktörleri aktive eder ve anaerobik metabolizmayı teşvik eder. Ancak, uzun süreli hipoksi durumları kalıcı nörolojik hasara neden olabilir.

Bu organ-spesifik adaptasyon mekanizmaları, KPB sırasında organların hayatta kalmasını sağlamak için kritik öneme sahiptir. Ancak, uzun süreli hipoksi ve stres durumları organ fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve komplikasyonlara yol açabilir.

5.5. Organlar Arası Moleküler İletişim

KPB sırasında gelişen sistemik inflamasyon ve oksidatif stres, organlar arasında moleküler düzeyde bir çapraz iletişim ağı oluşturur (Ferreira & ark., 2023). Bu süreçte karaciğer kaynaklı sitokinlerin böbrek ve kardiyak dokular üzerinde etkili olması, hipoksi ve ROS üretiminin sistemik dolaşım yoluyla yayılması gibi mekanizmalar ön plana çıkar. Ortaya çıkan organ-spesifik moleküler yanıtlar, yalnızca lokal doku adaptasyonlarını değil, aynı zamanda tüm organizma düzeyinde şekillenen moleküler perfüzyon profilini de belirler.

Bu bütüncül etkileşim ağı içinde her organın moleküler yanıtı, kendi fonksiyonel bütünlüğünü korumanın ötesinde, sistemik perfüzyonun sürekliliği ve inflamatuvar dengenin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.



Şekil 3. Organlar Arası Moleküler İletişim

5.6. Çıkarım

Ekstrakorporeal dolaşım veya KPB sırasında ortaya çıkan moleküler yanıtlar organ-spesifik olmakla birlikte sistemik düzeyde etkileşim halindedir. Karaciğer, böbrek, kalp ve beyin gibi kritik organlar, hem inflamatuvar hem de oksidatif stres ve enerji dengesizliklerine karşı adaptif moleküler mekanizmalar devreye sokar. Moleküler perfüzyonun izlenmesi, organ fonksiyonunu korumanın ve komplikasyonları önlemenin temelini oluşturur.

6. Moleküler Perfüzyonun Klinik Önemi

Ekstrakorporeal dolaşım veya KPB sırasında ortaya çıkan moleküler yanıtlar, yalnızca deneysel düzeyle sınırlı kalmayıp klinik uygulamada da doğrudan sonuçlar doğurmaktadır. Moleküler perfüzyon kavramı, organ fonksiyonlarının korunması ve postoperatif komplikasyonların öngörülmesi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Klinik pratikte moleküler perfüzyonun değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş perfüzyon stratejilerinin

geliştirilmesine ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

6.1. Postoperatif Organ Fonksiyonu ve Komplikasyon Riski

KPB) sonrası gelişen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve enerji metabolizmasındaki bozulmalar, organ düzeyinde çeşitli postoperatif komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu süreçte organ fonksiyonlarındaki değişimler, özgül moleküler biyobelirteçler aracılığıyla erken dönemde öngörülelebilmektedir.

Böbrek: Postoperatif akut böbrek hasarı (AKI, acute kidney injury) riski, erken dönemde ölçülebilen nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1, kidney injury molecule-1) düzeyleri ile öngörülelebilmektedir (Krawczeski & ark., 2011).

Karaciğer: Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerindeki artış, hepatik perfüzyon bozukluğu ve oksidatif stres göstergeleri ile ilişkilidir (Sabzi & Faraji, 2015).

Kalp: Kardiyak troponin I ve T (cTnI/cTnT), B-tipi natriüretik peptid (BNP, B-type natriuretic peptide) ve apoptotik belirteçlerdeki artış, postoperatif miyokard hasarının moleküler göstergeleri olarak değerlendirilmektedir (Zhang & ark., 2019; Januzzi, 2009).

Beyin: Postoperatif nörolojik disfonksiyon, nöron-spesifik enolaz (NSE, neuron-specific enolase) ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B) düzeyleri aracılığıyla erken dönemde saptanabilmektedir (Yuan, 2014).

Bu bulgular, moleküler perfüzyonun yalnızca laboratuvar parametreleriyle sınırlı bir kavram olmadığını; organ fonksiyonları, komplikasyon riski ve klinik sonuçlarla doğrudan ilişkili bütüncül bir yaklaşımı temsil ettiğini göstermektedir.

6.2. Biyobelirteç Temelli Değerlendirme

Moleküler perfüzyonun değerlendirilmesi, hücresel ve sistemik düzeyde gelişen yanıtların özgül biyobelirteçler aracılığıyla izlenmesine olanak sağlar. Bu yaklaşım, perfüzyon kalitesinin yalnızca hemodinamik parametrelerle değil, aynı zamanda hipoksi, inflamasyon, oksidatif stres ve organ hasarı ile ilişkili moleküler göstergeler üzerinden objektif olarak değerlendirilmesini mümkün kılar (Tablo 1).

Tablo 1. Moleküler perfüzyonun çeşitli biyobelirteçlerin izlenmesiyle değerlendirilebilmesi

Biyobelirteç	Organ/işlev	Klinik Anlamı
HIF-1α	Genel hipoksi yanıtı	Oksijen yetersizliği ve adaptasyon düzeyi
IL-6, TNF-α, IL-10	Sistemik inflamasyon	Postoperatif SIRS riski
MDA, ROS, TAC	Oksidatif stres	Hücresel hasar seviyesi
NGAL, KIM-1	Böbrek	AKI erken göstergesi
Troponin I/T	Kalp	Miyokard hasarı göstergesi
NSE, S100B	Beyin	Nörolojik disfonksiyon göstergesi

Bu biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi, moleküler düzeyde perfüzyon kalitesinin nicel ve klinik olarak anlamlı bir biçimde ortaya konmasını sağlamakta; aynı zamanda postoperatif komplikasyon riskinin erken öngörülmesine ve bireyselleştirilmiş perfüzyon stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

6.3. Moleküler Perfüzyonun Gelecekteki Klinik Rolü

Moleküler perfüzyon kavramının klinikte kullanımı, üç ana alanda önem kazanmaktadır:

1. Erken uyarı ve risk stratifikasyonu: Moleküler belirteçler, komplikasyon gelişmeden önce uyarı verir.

2. Bireyselleştirilmiş perfüzyon yönetimi: Hastaya özel perfüzyon protokolleri oluşturulabilir.

3. Yeni terapötik hedefler: Moleküler yollar (HIF-1 α , ROS, inflamatuvar sitokinler) hedeflenerek organ koruyucu tedaviler geliştirilebilir.

Bu yaklaşım, KPB sonrası morbidite ve mortaliteyi azaltmayı, aynı zamanda postoperatif iyileşmeyi hızlandırmayı amaçlar.

6.5. Çıkarım

Moleküler perfüzyon, klasik hemodinamik parametrelerin ötesinde, dolaşımın kalitesini, hücresel homeostazı ve organ fonksiyonlarını belirleyen kritik bir ölçüttür.

Biyobelirteçler ve moleküler yanıtlar aracılığıyla perfüzyon kalitesinin izlenmesi, erken tanı, risk yönetimi ve kişiselleştirilmiş tedavi açısından büyük önem taşır.

7. Moleküler Perfüzyon ve Kişiselleştirilmiş Tıp

Moleküler perfüzyon yaklaşımı, ekstrakorporeal dolaşım ve KPB uygulamalarında standartlaştırılmış protokollerin ötesine geçilmesine olanak sağlayan bir çerçeve sunmaktadır. Bu yaklaşım, hastaya özgü biyolojik farklılıkların dikkate alınmasıyla daha hassas ve hedefe yönelik perfüzyon yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Hastanın genetik altyapısı, inflamatuvar yanıt kapasitesi ve enerji metabolizması profili doğrultusunda perfüzyon parametrelerinin uyarlanması, doku oksijenasyonunun ve hücresel adaptasyon süreçlerinin daha dengeli biçimde desteklenmesine yardımcı olabilir. Organ-spesifik biyobelirteçlerin dinamik olarak

izlenmesi, KPB sırasında mikrosirkülasyonun korunmasına ve moleküler stres yanıtlarının daha iyi anlaşılmasına olanak tanıyabilir. Bu bütüncül yaklaşımın, postoperatif komplikasyonların azaltılmasına ve iyileşme sürecinin desteklenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çerçevede moleküler perfüzyon, klasik hemodinamik göstergelere dayalı izlem anlayışını tamamlayarak, moleküler düzeyde hasta merkezli bir perfüzyon yönetimi perspektifi sunmaktadır.

7.1. Klinik Araştırma Yönelimleri

Moleküler perfüzyonun klinik uygulamalara daha etkin biçimde entegre edilebilmesi için gelecekteki çalışmaların belirli araştırma alanlarına odaklanması yararlı olabilir. Bu kapsamda:

Biyobelirteç validasyonu: Postoperatif organ fonksiyonlarını ve komplikasyon riskini yansıtabilecek moleküler göstergelerin güvenilirliğinin ortaya konması,

Yeni terapötik yaklaşımlar: Antioksidan, antiinflamatuvar ve hipoksi-indüklenmiş faktör (HIF) modülasyonuna yönelik stratejilerin değerlendirilmesi,

Organ-spesifik moleküler profiller: Karaciğer, böbrek, kalp ve beyin için risk öngörüsüne katkı sağlayabilecek moleküler haritaların oluşturulması,

Entegre izleme sistemleri: Hem hemodinamik hem de moleküler verileri bir araya getiren, veri temelli ve yapay zeka destekli analiz yaklaşımlarının geliştirilmesi

gelecekteki araştırmalar açısından önem taşımaktadır. Bu alanlarda elde edilecek bulguların, moleküler perfüzyonun bilimsel altyapısını güçlendirmesi ve klinik uygulanabilirliğini artırması beklenmektedir.

7.2. Çıkarım

Moleküler perfüzyon, ekstrakorporeal dolaşım ve KPB uygulamalarında perfüzyon yönetimine yeni bir bakış açısı kazandıran, gelişmekte olan bir paradigma olarak öne çıkmaktadır. Gelişen biyobelirteç izleme yöntemleri ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar sayesinde organ hasarının daha erken saptanması, postoperatif komplikasyon risklerinin daha doğru öngörülmesi ve hasta merkezli, moleküler düzeyde uyarlanmış perfüzyon protokollerinin geliştirilmesi mümkün hale gelebilir. Bu çerçevede moleküler perfüzyon, moleküler tıp ile kardiyak cerrahi arasındaki etkileşimi güçlendiren, klinik uygulamaların yanı sıra yeni araştırma alanlarının da önünü açan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

8. Sonuç

Ekstrakorporeal dolaşım uygulamaları; modern kalp cerrahisi, izole organ perfüzyonu, hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) ve hücresel tedaviler gibi birçok alanda önemli bir yer tutmaktadır; ancak bu süreçlerin moleküler düzeyde oluşturduğu etkiler uzun süre sınırlı ölçüde ele alınmıştır. Moleküler perfüzyon, moleküler tıp perspektiflerini perfüzyon bilimi ve klinik uygulamalarla bütünleştiren bir yaklaşım olarak, dolaşımın yalnızca mekanik ve hemodinamik parametreler üzerinden değil, aynı zamanda hücresel homeostaz, enerji metabolizması ve inflamatuvar yanıtlar bağlamında da değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu bütüncül çerçeve, hasta yanıtlarının daha derinlemesine anlaşılmasına olanak tanıyarak kişiselleştirilmiş perfüzyon stratejilerinin geliştirilmesine ve klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabilecek bir temel sunmaktadır.

Kaynakça

Bakleh, M. Z., & Al Haj Zen, A. (2025). The distinct role of HIF-1 α and HIF-2 α in hypoxia and angiogenesis. *Cells*, 14(9), 673. <https://doi.org/10.3390/cells14090673>

Bruins, P., te Velthuis, H., Yazdanbakhsh, A. P., Jansen, P. G., van Hardevelt, F. W., de Beaumont, E. M., Wildevuur, C. R., Eijssman, L., Trouwborst, A., & Hack, C. E. (1997). Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*, 96(10), 3542–3548. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3542>

Cherry, A. D. (2019). Mitochondrial dysfunction in cardiac surgery. *Anesthesiology Clinics*, 37(4), 769–785. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.003>

Choi, J., Shoaib, M., Yin, T., Nayyar, G., Shinozaki, K., Stevens, J. F., Becker, L. B., & Kim, J. (2019). Tissue-Specific Metabolic Profiles After Prolonged Cardiac Arrest Reveal Brain Metabolome Dysfunction Predominantly After Resuscitation. *Journal of the American Heart Association*, 8(17), e012809. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012809>

Dekker, N. A. M., van Leeuwen, A. L. I., van Strien, W. W. J., Majolée, J., Szulcek, R., Vonk, A. B. A., Hordijk, P. L., Boer, C., & van den Brom, C. E. (2019). Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiopoietin-2 levels. *Critical care (London, England)*, 23(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2418-5>

Dengler, F. (2020). Activation of AMPK under hypoxia: Many roads leading to Rome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2428. <https://doi.org/10.3390/ijms21072428>

Ferreira, L. O., Vasconcelos, V. W., Lima, J. S., Vieira Neto, J. R., da Costa, G. E., Esteves, J. C., de Sousa, S. C., Moura, J. A., Santos, F. R. S., Leitão Filho, J. M., Protásio, M. R., Araújo, P. S., Lemos, C. J. D. S., Resende, K. D., & Lopes, D. C. F. (2023). Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights. *Journal of personalized medicine*, 13(10), 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>

Giacinto, O., Satriano, U., Nenna, A., Spadaccio, C., Lusini, M., Mastroianni, C., Nappi, F., & Chello, M. (2019). Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 13(2), 158–173. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190724112644>

Hatami, S., Hefler, J., & Freed, D. H. (2022). Inflammation and oxidative stress in the context of extracorporeal cardiac and pulmonary support. *Frontiers in Immunology*, 13, 831930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.831930>

Holman, W. L., Timpa, J., & Kirklin, J. K. (2022). Origins and evolution of extracorporeal circulation: JACC historical breakthroughs in perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(16), 1606–1622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.027>

Januzzi, J. L., Jr. (2009). Troponin testing after cardiac surgery. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*, 1(3), 22–32.

Kant, S., Banerjee, D., Sabe, S. A., Sellke, F., & Feng, J. (2023). Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. *Frontiers in Medicine*, 10, 1110532. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1110532>

Kara, A., Akin, S., & Ince, C. (2016). Monitoring microcirculation in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*, 22(5), 444–452. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000335>

Kim, J., Villarroel, J. P., Zhang, W., Yin, T., Shinozaki, K., Hong, A., Lampe, J. W., & Becker, L. B. (2016). The Responses of Tissues from the Brain, Heart, Kidney, and Liver to Resuscitation following Prolonged Cardiac Arrest by Examining Mitochondrial Respiration in Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 7463407. <https://doi.org/10.1155/2016/7463407>

Knutson, A. K., Williams, A. L., Boisvert, W. A., & Shohet, R. V. (2021). HIF in the heart: Development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, 131(17), e137557. <https://doi.org/10.1172/JCI137557>

Kraft, F., Schmidt, C., Van Aken, H., & Zarbock, A. (2015). Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 29(2), 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>

Krawczeski, C. D., Goldstein, S. L., Woo, J. G., Wang, Y., Piyaphanee, N., Ma, Q., Bennett, M., & Devarajan, P. (2011). Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(22), 2301–2309. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.017>

McDonald, C. I., Fraser, J. F., Coombes, J. S., & Fung, Y. L. (2014). Oxidative stress during extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 46(6), 937–943. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt637>

Papadakis, E., Kanakis, M., Kataki, A., & Spandidos, D. A. (2018). The spectrum of myocardial homeostasis mechanisms in the settings of cardiac surgery procedures (Review). *Molecular*

medicine reports, 17(2), 2089–2099.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8174>

Passaroni, A. C., Silva, M. A., & Yoshida, W. B. (2015). Cardiopulmonary bypass: Development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 30(2), 235–245. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20150021>

Peng, Y. W., Major, T., Mohammed, A., Deatrick, K. B., & Charpie, J. R. (2020). Normoxic re-oxygenation ameliorates end-organ injury after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01173-4>

Popazova, O., Belenichev, I., Bukhtiyarova, N., Ryzhenko, V., Gorchakova, N., Oksenykh, V., & Kamyshnyi, O. (2025). Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia-Focus on the NO System. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 14(6), 743. <https://doi.org/10.3390/antiox14060743>

Sabzi, F., & Faraji, R. (2015). Liver function tests following open cardiac surgery. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 7(2), 49–54. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2015.11>

Sellke, F. W., Shafique, T., Ely, D. L., & Weintraub, R. M. (1993). Coronary endothelial injury after cardiopulmonary bypass and ischemic cardioplegia is mediated by oxygen-derived free radicals. *Circulation*, 88(5 Pt 2), II395–II400.

Song, Y., Xing, H., He, Y., Zhang, Z., Shi, G., Wu, S., Liu, Y., Harrington, E. O., Sellke, F. W., & Feng, J. (2022). Inhibition of mitochondrial reactive oxygen species improves coronary endothelial function after cardioplegic hypoxia/reoxygenation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 164(5), e207–e226. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.06.029>

Steinberg, J. B., Kapelanski, D. P., Olson, J. D., & Weiler, J. M. (1993). Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 106(6), 1008–1016.

Tan, A., Newey, C., & Falter, F. (2022). Pulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass: A literature review. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 54(1), 50–60. <https://doi.org/10.1182/ject-50-60>

Tong, Z., Wang, G., Huang, W., Zhang, H., Xie, F., & Wang, X. (2023). Hypoxia-inducible factor-1 α is a biomarker for predicting patients with sepsis. *Journal of International Medical Research*, 51(9), 3000605231202139. <https://doi.org/10.1177/03000605231202139>

Wang, K., Zhu, Q., Liu, W., Wang, L., Li, X., Zhao, C., Wu, N., & Ma, C. (2025). Mitochondrial apoptosis in response to cardiac ischemia-reperfusion injury. *Journal of translational medicine*, 23(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06136-8>

Yuan, S. M. (2014). S100 and S100 β : Biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 29(4), 630–641. <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140084>

Zakkar, M., Guida, G., Suleiman, M. S., & Angelini, G. D. (2015). Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 189863. <https://doi.org/10.1155/2015/189863>

Zhang, L. J., Li, N., Li, Y., Zeng, X. T., & Liu, M. Y. (2019). Cardiac biomarkers predicting MACE in patients undergoing noncardiac surgery: A meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 9, 1923. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01923>

Zhao, Y., Xiong, W., Li, C., Zhao, R., Lu, H., Song, S., Zhou, Y., Hu, Y., Shi, B., & Ge, J. (2023). Hypoxia-induced signaling in the cardiovascular system: pathogenesis and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 431. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01652-9>.

