

Oksidatif Stresin Gölgesinde: Kardiyovasküler Sistem, Kanser ve Diyabet

Editör
Fatma ŞENGÜL BAĞ

BİDGE Yayınları

Oksidatif Stresin Gölgesinde: Kardiyovasküler Sistem,
Kanser ve Diyabet

Editör: Dr. Öğr Üyesi Fatma ŞENGÜL BAĞ

ISBN: 978-625-372-384-2

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

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

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

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



Content

Nitrik Oksitin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Rolü	4
Gül AKAR.....	4
Güllü KAYMAK ²	4
Oksidatif Stres ve Kanser Mekanizmaları	39
Güllü KAYMAK	39
Gül AKAR ²	39
Diabetes Mellitus'ta Oksidatif Stresin Rolü.....	62
Mohammad AHMAD BİK.....	62

BÖLÜM I

Nitrik Oksitin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Rolü

Gül AKAR¹

Güllü KAYMAK²

Giriş

Nitrik oksit (NO), bir azot ve bir oksijen atomundan oluşan, vücutta doğal olarak üretilen kısa ömürlü bir gazdır. Özellikle endotelial hücreler, sinir hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri tarafından sentezlenir ve çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkilidir. Klasik nörotransmitterlerin aksine, NO depolanmaz, salınımı veya geri alımıyla düzenlenmez. Bunun yerine, biyosentezi dinamik bir şekilde kontrol edilir ve organizmanın ihtiyaçlarına göre uyarlanır (Yun, Dawson & Dawson, 1997). Bu molekül, hem nörolojik hem de kardiyovasküler

¹Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya/Türkiye, ORCID ID: 0009-0004-3805-4829, e-mail: gul.akar@ksbu.edu.tr

²Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kütahya/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6309-0208, gullu.kaymak@ksbu.edu.tr

sistemlerde hayati işlevler üstlenir. NO'in, epilepsi, şizofreni, madde bağımlılığı, anksiyete ve majör depresyon gibi çeşitli nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan nörotransmitterlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Beyinde nörotransmisyon, sinaptik plastisite, nöromorfojeniz ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi süreçlerden cinsel ve agresif davranışların kontrolüne kadar geniş bir etki alanına sahiptir (Li & Poulos, 2005). Kardiyovasküler sistemdeki özellikle vazodilatasyon, antitrombotik etkiler, inflamasyon kontrolü ve endotel fonksiyonunun korunması üzerine olan etkileri sayesinde, bu molekül hem kardiyovasküler sağlığın korunması hem de hastalık mekanizmalarının çözülmesi açısından önemlidir (Zhang & ark., 2011).

NO'in biyolojik önemine yönelik ilk keşifler 1970'lerin sonlarına dayanmaktadır. Ferid Murad, 1977 yılında nitrogliserinden NO salınımını ve bu molekülün damar düz kasları üzerindeki etkisini keşfetmiştir. 1980 yılında Robert Furchgott ve John Zawadzki, asetilkolin kaynaklı damar genişlemesinde endotel hücrelerinin rolünü ortaya koymuş, Louis Ignarro ve Salvador Moncada ise 1987'de NO'ı endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak tanımlamıştır (Baek ve ark., 1993). 1990'lı yılların başından itibaren NO üzerine yapılan çalışmalar hızla artmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde NO'nun etkileri daha iyi anlaşılmış ve 1992 yılında bu molekül, bilim camiası tarafından "Yılın Molekülü" unvanını almıştır (Star, 1993). NO'in memelilerde tanımlanması, kararsız yapısı nedeniyle oldukça güç olmuştur. Çünkü bu gaz, oksijen ve su ile kolayca reaksiyona girerek reaktif oksijen türlerine (ROS) dönüşmektedir. NO'in biyolojik yarı ömrü oldukça kısa olup (< 6 saniye), bu durum molekülün hızlı bir şekilde serbest radikallere (NO_3^- ve NO_2^-) dönüşmesine neden olur (Leemhuis, 2020). İnsan plazmasında, oksijenin varlığında NO hızla parçalanarak temel yıkım ürünü olan nitrite (NO_2^-) dönüşür.

Plazmada bulunan nitrit, eritrositler tarafından hücre içine alındıktan sonra methemoglobin aracılığıyla nitrata (NO_3^-) oksitlenir ve daha sonra tekrar plazmaya salınır. NO'nun plazmada bir başka yıkım yolu ise, süperoksit anyonları (O_2^-) ile hızlı bir reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitritin (ONOO^-) oluşumudur. Aşırı miktarda üretilen ONOO^- , zamanla parçalanarak nitrata dönüşebilir. Bu süreçler, plazmadaki NO metabolizmasının karmaşıklığını ortaya koymaktadır. (Ortega M., & Amaya, 2000). Bu bölümde, NO'nın biyosentezi, mekanizmaları ve kardiyovasküler hastalıklardaki rolü detaylı bir şekilde incelenecektir.

1. Nitrik Oksitin Biyosentezi ve Fizyolojisi

Fizyolojik uyarılara yanıt olarak endotel hücreleri ve nöronlar, düşük konsantrasyonlarda hızlı ve geçici şekilde NO üretir. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından üretilen NO, nöronlar, trombositler ve düz kas hücreleri gibi hedef hücrelerde hızlı ve kısa süreli etkiler gösterir (Michel & Vanhoutte, 2010).

NOS enzimleri, tetrahidrobiopterin (BH4), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve sitokrom P450 gibi kofaktörleri kullanarak L-arginin ve moleküler oksijeni, NO ve L-sitruiline dönüştürür. NO üretimi, genetik olarak farklı NOS izoformlarının (endotelial NOS, nöronal NOS ve indüklenebilir NOS) transkripsiyonel ve posttranslasyonel mekanizmalar ile sıkı bir şekilde kontrol edilmesiyle düzenlenir (Silva, Cedraz-Mercez & Varanda, 2014).

Nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS), kalsiyuma bağımlı enzimlerdir; buna karşılık indüklenebilir NOS (iNOS), kalsiyumdan bağımsızdır. eNOS, ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerinde eksprese edilmekle birlikte, kardiyak miyositler, trombositler, beyindeki belirli nöronlar, plasenta hücreleri ve böbrek tübüler epitel gibi özel hücre gruplarında da bulunur. nNOS ise esas olarak beyinde, omurilikte ve periferik

sinirlerde bulunurken, düşük seviyelerde bronşlarda, trakeada ve kemiklerde de tespit edilmiştir. iNOS, sinir dokusu hariç birçok farklı dokuda eksprese edilir ve yalnızca inflamasyon veya bağışıklık tepkisi gibi uyaranlarla indüklenir (Kuhn & ark., 2017)

NO, L-arginin ve moleküler oksijenden, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı NOS enzimleri tarafından iki aşamalı mono-oksidasyon reaksiyonu ile sentezlenir. Bu reaksiyonda elektron akışı, NADPH'den başlayarak sırasıyla FAD ve FMN aracılığıyla hem grubundaki demire ve moleküler oksijene doğru ilerler. Sürecin etkinliği için BH4 kofaktörü, katalitik döngü sırasında gerekli olan ek elektronu sağlar ve reaksiyonun devamlılığını destekler (Bignon ve ark., 2019).

NO'nin sentezlenebilmesi için, sinir hücresi motor uç plağından salınan asetilkolin ligandının, endotel hücresi zarında bulunan G-proteine bağlı asetilkolin reseptörüne bağlanması gereklidir. Asetilkolin ligandının reseptöre bağlanması, G-proteinin alt birimi olan $G\alpha$ -GTP'nin aktif hale gelmesine neden olur. Bu aktivasyon, endotel hücresi zarında bulunan fosfolipaz C (PLC) enzimini aktive eder. Fosfolipaz C, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfatı (PIP2) parçalayarak diaçil gliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) moleküllerini oluşturur. Oluşan IP3, endoplazmik retikulum üzerindeki kalsiyum kanallarını açarak kalsiyumun (Ca^{2+}) sitozole salınmasını sağlar. Serbest kalan Ca^{2+} , kalmoduline bağlanır ve bir Ca-kalmodulin kompleksi oluşur (Lodish & ark., 2016). Bu kompleks, sitoplazmada bulunan NOS enzimini aktive eder. Aktive olmuş NOS, arginin aminoasidini oksijen varlığında sitrulin ve yan ürün olarak NO gazına dönüştürür. Üretilen NO, endotel hücresinden difüzyon yoluyla bazal membrana, oradan da damar düz kas hücresine geçer. NO burada guanilil siklaz enzimini aktive eder. NO, bu hücrelerde ikinci haberci olarak görev yapan siklik guanozin monofosfatın (cGMP) üretimini artırmak için doğrudan guanilil siklaz üzerinde etkili olur. NO, guanilil siklazın hem grubuna bağlanarak cGMP düzeyini artırır ve bu sayede cGMP'ye bağımlı protein kinazlar aktive olur. Bu süreç, hücre içi kalsiyumun azalmasına ve kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının

açılmasına neden olur. Potasyumun hücre dışına çıkışı, hücre membranında hiperpolarizasyon oluşturur ve sonuçta düz kas gevşemesi meydana gelir. Böylece NO, vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeyi sağlayarak güçlü bir vazodilatasyon etkisi oluşturur (Morgado & ark., 2012). Ayrıca NO, trombosit agregasyonunu ve lökositlerin endotele adezyonunu inhibe ederken, endotel geçirgenliğini de azaltır (Carreau, Kieda & Grillon, 2011) Bununla birlikte cGMP'den bağımsız NO etkilerinin kapsamı hızla genişlemektedir. Örneğin, NO, demir gibi geçiş metalleri, tiyol grupları, serbest radikaller, oksijen, süperoksit anyonu, doymamış yağ asitleri ve diğer moleküllerle etkileşime girebilir. Peptitlerdeki veya proteinlerdeki sisteinlerin SH gruplarıyla reaksiyona girerek S-nitrozotiyoller oluşturur ve bu değişim, bağışıklık sistemindeki NO ile ilgili sinyal fonksiyonları için geri dönüşümlü bir mekanizma olarak önem taşır. NO ayrıca, O_2^- anyonları ile hızlı bir kimyasal reaksiyona girerek ONOO⁻ üretir ve bu ürün, tirozin nitrasyonu yoluyla proteinlerin yapısını değiştirebilir. Bunun yanı sıra, NO hem gruplarında veya demir-kükürt kümelerinde bulunan Fe^{2+} ve çinko-kükürt kümelerinde bulunan Zn^{2+} ile etkileşerek çeşitli enzimlerin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol oynar (Bogdan, 2015). NO'nun nükleik asitlerle reaksiyonu, mutasyonlara yol açabilecek deaminasyon süreçlerine neden olurken, doymamış lipidlerle etkileşimi nitrolipitlerin oluşumuna yol açar. Bu reaksiyonların tümü, NO'nun biyolojik sistemlerdeki çok yönlü etkilerini ortaya koyar. Bazı reaksiyonlar, NO'nun nitrit ve nitrat formlarına okside olmasına neden olarak etkisini sonlandırırken, diğerleri proteinlerin yapısını, işlevini veya katalitik kapasitelerini değiştirebilir. NO'nun hem sıklıkla GMP'ye bağlı hem de bağımsız bu çeşitli etkileri, hücre düzenlenmesi ve işleviyle ilgili önemli fizyolojik ve biyokimyasal süreçleri şekillendirebilir ve kontrol edebilir (Møller & Skibsted, 2002).

NO, hücre içi haberci, parakrin madde, nörotransmitter veya uzak bölgelere taşınarak etkisini gösteren bir hormon olarak işlev görebilir. Bu özellikleriyle, geniş bir sinyal işlevine sahip benzersiz bir molekül olarak öne çıkar. Ancak, diğer haberci moleküllerde

olduğu gibi, NO'nun eksikliği ya da fazlalığı çeşitli patolojik durumlara yol açabilir (Rifkind & ark., 2018).

1.1. Endotelial NOS

eNOS, vasküler endotel hücrelerinde bulunan bir enzimdir ve NO üretiminde ana kaynaktır. Genellikle kromozom 7'de kodlanan NOS3 geni tarafından ifade edilir. eNOS, damarlarda gevşeme vazodilatasyon sağlayan NO'ı sentezleyerek kan akışını düzenler. Bunun yanında antitrombotik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri bulunur (Oliveira-Paula, Lacchini, & Tanus-Santos, 2016). Endotel hücrelerin homeostazını koruyarak vasküler sistemin fonksiyonel kalmasını destekler. Hücre içi kalsiyum seviyesinin artışı, eNOS'un kalmoduline bağlanmasını sağlayarak enzim aktivasyonunu tetikler. eNOS'un NO üretimini başlatmasında en önemli etken, kalbin her sistolde kanı damarlara pompalaması sonucu damar endotelinde oluşan kayma gerilimidir (shear stres) (Fleming, 2010). Bunun yanı sıra asetilkolin, serotonin, trombin ve bradikinin gibi biyolojik moleküller de eNOS'u aktive eden önemli uyaranlar arasındadır (Nikolaeva & Johnstone 2023). Bu entegre mekanizma, NO'nun verimli bir şekilde üretilmesini ve vazodilatasyon üzerindeki biyolojik etkilerinin optimal düzeyde gerçekleşmesini sağlar. eNOS aktivitesi, NADPH, FAD, FMN ve BH4 gibi kofaktörlerin varlığına bağlıdır. Endotel hücresi, bu mekanik ve biyolojik uyaranlar yoluyla hücre iskeleti aracılığıyla sinyal iletimini sağlar. Tüm bu mekanizmaların sonucunda, endotel hücresinden sürekli olarak düşük miktarda ancak etkili düzeyde NO üretilir (Channon, 2021).

1.2. Nöronal NOS

nNOS, merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan ve sinir sinyallerinin iletilmesinde önemli rol oynayan bir enzimdir. Bu izoform, NOS1 geni tarafından kodlanır ve nöronlarda bol miktarda bulunur. Ancak memelilerde doku kitlesi bakımından nNOS'un en büyük kaynağı iskelet kasıdır. nNOS, sinaptik plastisite, nörotransmitter salınımı ve kan akışı düzenlemesi gibi birçok

nörolojik ve vasküler fonksiyonda rol oynar. Beyin ve kas dokusunda NO salınımı, sinir impulslarının etkin iletimini sağlar. nNOS'un aktivitesi, kalsiyum ve kalmodulin gibi faktörlerin varlığına bağlıdır. Sinaptik aktivite sırasında kalsiyum seviyelerindeki artış, nNOS aktivitesini tetikler (Zhou & Zhu, 2009). Nörodejeneratif hastalıklarda (Alzheimer, Parkinson vb.) ve serebral iskemide nNOS'un rolü önemlidir. İşlevsel olarak nNOS; öğrenme, hafıza ve nöroenez gibi fizyolojik işlevleri düzenleme ile ilişkilendirilmiştir (Förstermann & Sessa 2012). Fazla NO üretimi, reaktif azot türlerinin oluşumuna yol açarak sinir hücre hasarına neden olabilir. Bu durum, nörodejenerasyonun şiddetlenmesine katkı sağlayabilir (Roberts & ark., 2010)

1.3. İndüklenebilir NOS

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), normal şartlarda hücrelerde bulunmaz ancak bakteriyel lipopolisakkarid, sitokinler ve diğer uyarıcı ajanlar tarafından indüklenerek eksprese edilir. Eksprese edildikten sonra ise sürekli aktif halde çalışır ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonundan bağımsız olarak işlevini sürdürür. iNOS, genellikle immün hücrelerde (makrofajlar, nötrofiller) bulunan ve uyarıya bağlı olarak çok miktarda NO üretebilen bir enzimdir. NOS2 geni tarafından kodlanır (Bruckdorfer, 2005). iNOS, patojenlere karşı bir savunma mekanizması olarak işlev görür. İmmün hücreler tarafından üretilen ve mikroorganizmaların yok edilmesinde etkili olan NO, ROS'le etkileşime girerek peroksinitrit gibi reaktif moleküller oluşturur ve bu moleküller aracılığıyla antimikrobiyal etkisini gösterir (Andrés, 2022). Ayrıca inflamasyon sürecinde sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-1 β) uyarıları sonucu iNOS ekspresyonu artar. iNOS aktivitesi, genelde inflamatuvar uyarılarla (lipopolisakkarit ve sitokinler gibi) indüklenir (Kim ve ark., 2008). Kalsiyum seviyesinden bağımsız çalışması, iNOS'u diğer izoformlardan ayıran bir özellik olarak dikkat çeker. Fazla iNOS aktivitesi, kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklarda doku hasarına yol açabilir. Kanser, ateroskleroz ve septik şok gibi

durumlarda iNOS'un rolü araştırılmaktadır (Suschek, Schnorr, & Kolb-Bachofen, 2004).

2. Nitrik Oksit'in Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

İnsan vücudunda doğal metabolik süreçler sırasında serbest radikaller ve ROS oluşur. Bu moleküllerin bir kısmı, fizyolojik süreçleri kontrol eden sinyal molekülleri olarak işlev görürken, aşırı birikimleri doku hasarına yol açabilir. Bu nedenle hücreler, ROS üretiminde denge sağlayarak homeostazı korumak zorundadır. Bu dengeyi sağlamak amacıyla süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerden oluşan antioksidan sistemler devreye girer (Lushchak, 2014).

Bununla birlikte, bu süreçlerin kontrolü her zaman mümkün olmayabilir. ROS'un aşırı üretildiği veya etkin bir şekilde nötralize edilemediği durumlar oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stres, ROS fazlalığı ile bunları detoksifiye etme kapasitesi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bu dengesizlik, hücresel makromoleküllerin (DNA, proteinler ve lipitler) oksidatif hasarına yol açarak çeşitli patolojik süreçleri tetikler (Hermes-Lima, 2004). Öte yandan, kontrollü düzeyde ROS üretimi, yaşlanmayı önlemede ve hücresel adaptasyon süreçlerinde önemli bir rol oynayabilir (Davalli & ark.,). ROS'in yanı sıra, NO türevlerinden oluşan reaktif azot türleri (RNS) de yüksek kimyasal reaktiviteye sahiptir. Bu özellik, eşleşmemiş elektronların varlığından kaynaklanır ve ROS ile birlikte hücresel yapılara ciddi şekilde zarar verebilir. RNS'nin aşırı üretimi, oksidatif strese benzer bir durum olan ve nitrozatif stres olarak adlandırılan bir dengesizlik hali oluşturur. Nitrozatif stres, oluşan RNS miktarı ile bu türlerin biyolojik olarak zararsız hale getirilme kapasitesi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bu durum, genellikle proteinlerin, lipitlerin ve hatta DNA'nın zarar görmesine yol açarak apoptozu tetikler. Ancak daha şiddetli nitrozatif stres, adenosin trifosfat (ATP) havuzunu tüketir ve hücrenin kontrollü bir şekilde apoptoz yoluyla ölmesini engelleyerek nekroza neden olur. Nitrozatif stresin bu mekanizmaları, hücresel

işlevlerin bozulmasına ve ciddi patolojik sonuçlara yol açabilir (Mandal & ark., 2022).

Kardiyovasküler sistem, yüksek metabolik aktivitesi ve ROS üretimine duyarlılığı nedeniyle oksidatif stresin etkilerine karşı özellikle savunmasızdır. Kalp ve damar dokularında oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynar (Higashi & ark., 2009). Günümüzde oksidatif stresin, aterosklerotik hastalıklardan hipertansiyona, kalp yetmezliğinden aritmilere kadar geniş bir yelpazede kardiyovasküler hastalıkların hem başlatıcısı hem de ilerletici faktörü olduğu bilinmektedir. NO, kardiyovasküler sistemde damar tonusunu koruyarak vazodilatasyonu destekler, lökositlerin endotele adezyonunu düzenler ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Ayrıca, NO'nun anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri, inflamasyonun kontrol altına alınmasına ve oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olur. Bu özellikler, NO'nun kardiyovasküler sağlığın korunmasında temel bir işlevi olduğunu göstermektedir (Siti, Kamisah & Kamsiah, 2015).

2.1. Damar Tonusunun Düzenlenmesi

NO, düz kas hücrelerinde bulunan çözünebilir guanilil siklaz (sGC) enziminin hem grubu ile etkileşime girer. Bu etkileşim, guanilil siklazı aktive eder ve guanozin trifosfatın (GTP) siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüşümünü sağlar. Bu dönüşüm, NO'nun vazodilatatif etkisinin temelini oluşturur. cGMP, hücre içi sinyal yollarını düzenleyen ve özellikle protein kinaz G'yi (PKG) aktive eden bir ikinci habercidir. PKG'nin aktive olması, düz kas hücrelerinde birçok biyokimyasal değişikliğe yol açar. Öncelikle, PKG miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) enzimini aktive eder. Bu enzim, miyozin hafif zincirlerini defosforile eder; bu işlem aktin-miyozin etkileşiminin azalmasına ve kasılma mekanizmasının engellenmesine neden olur. Sonuç olarak, düz kas hücreleri gevşer ve damar lümeni genişler, yani vazodilatasyon gerçekleşir (Francis, Busch & Corbin, 2010).

PKG'nin hücrel kalsiyum seviyeleri üzerinde önemli etkileri vardır. PKG, gerilim bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder ve böylece hücreye kalsiyum girişini sınırlar. Ayrıca, PKG sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum-ATPaz pompasını aktive ederek, serbest kalsiyumun depolama organellerine geri pompalanmasını sağlar. Hücre içi kalsiyum seviyesinin azalması, miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivitesinin baskılanmasına yol açar, bu da kasılmayı daha da sınırlar (Shen & ark., 2010)

PKG ayrıca düz kas hücrelerinde potasyum kanallarını aktive eder. Potasyum kanallarının açılması, hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur ve bu da kalsiyum kanallarının kapanmasını tetikleyerek gevşemeyi destekler. Tüm bu süreçler, NO'nın damar düz kas hücrelerinde güçlü bir gevşeme ve vazodilatasyon etkisi yaratmasını sağlar. Bu mekanizmaların bozulması veya NO üretimindeki azalma, hipertansiyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, NO sinyal yolunun düzenlenmesi, birçok farmakolojik tedavi yaklaşımında temel hedeflerden biridir (Vanhoutte & ark., 2016).

2.2.Trombosit Aktivitesinin Baskılanması

NO, sadece bir vazodilatör değil, aynı zamanda antitrombotik özelliklere sahip temel bir moleküldür. NO'nun trombosit aktivitesini baskılayıcı etkileri, hem biyokimyasal hem de hücrel düzeyde çok sayıda mekanizmayı içerir. NO, trombositlerin damar endotelinde kümelenmesini (agregasyon) ve aktive olmasını engelleyerek kardiyovasküler sistemde pıhtılaşma kontrolünde önemli bir role sahiptir (Loscalzo, 2001). NO, damar düz kas hücrelerinde olduğu gibi trombositlerde de guanilil siklaz enzimini aktive eder. Bu aktivasyon, trombosit içindeki siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır. cGMP, trombositlerin aktive olmasını sağlayan sinyal yollarını baskılar ve bu sayede trombosit kümelenmesini (agregasyonu) önler. Bu mekanizma, pıhtı oluşumunun kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynar (Makhoul & ark., 2018).

NO, trombositlerin damar endotel hücrelerine adhezyonunu engelleyerek pıhtı oluşumunun ilk aşamasını bloke eder. Endotel hücrelerinden sürekli olarak üretilen NO, damar yüzeyinde düşük seviyeli bir antitrombotik ortam oluşturur. NO, trombosit yüzey reseptörlerinin (örn. GPIIb/IIIa) endotel hücrelerine bağlanmasını önler ve böylece trombositlerin damar yüzeyine yapışmasını sınırlar (Gkaliagkousi, Ritter & Ferro, 2007).

NO, trombositlerin aktive olmasını engelleyerek, tromboksan A2 (TxA2) gibi prokoagülan faktörlerin salınımını baskılar. TxA2'nin üretiminin azalması, hem trombosit agregasyonunu hem de diğer trombositlerin aktivasyonunu sınırlar (Lichota, Szewczyk & Gwozdinski, 2020). Ayrıca NO, trombositlerde adenilat siklaz aktivitesini artırarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini yükseltir. cAMP, trombositlerin kasılma ve aktivasyon mekanizmalarını baskılayan bir başka önemli düzenleyicidir (Degjoni & ark., 2022)

Endotel hücresi, NO dışında prostasiklin (PGI2) gibi antitrombotik etkileri olan ajanlar da salgılar. NO ve PGI2 birlikte çalışarak trombosit aktivitesini daha etkili bir şekilde baskılar. NO, damarlardaki pıhtılaşma eğilimini azaltırken PGI2, trombosit agregasyonunu ve damar düz kas hücrelerinin kasılmasını engeller. Bu iki molekül birlikte, damar içindeki kan akışının sürekliliğini sağlar.

Oksidatif stres altında, ROS, NO'nun biyoyararlanımını azaltarak trombosit agregasyonunun artmasına yol açabilir. Bu durum, aterosklerotik plakların pıhtılaşma ile ilişkili komplikasyonlarını tetikleyebilir (Freedman, 2008). ROS, NO ile reaksiyona girerek biyolojik etkisini sınırlayan ONOO⁻ gibi RNS oluşturur. Bu süreç, oksidatif/nitrozatif stres ortamında trombosit aktivitesinin artmasına ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesine yol açabilir (Pacher, Beckman & Liaudet 2007).

NO eksikliği, trombosit aktivitesinin artmasına ve tromboza yatkınlığın artmasına neden olur. Endotel disfonksiyonu gibi

durumlarda NO üretimi azalır, bu da trombosit agregasyonunu artırır ve damar tıkanıklığına neden olabilir. Bu durum, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynar. NO'nun biyoyararlanımını artıran tedaviler (örneğin, nitratlar veya fosfodiesteraz inhibitörleri), trombozu önlemede etkili olabilir (Voetsch, Jin & Loscalzo, 2004).

NO, trombosit agregasyonu ve adezyonunu baskılayarak, damar içinde kan akışının sorunsuz devamını sağlar ve pıhtı oluşumunu önler. Bu antitrombotik etkiler, NO'nun kardiyovasküler sağlığın korunmasındaki kritik rolünü vurgular. NO biyosentezindeki bozukluklar, trombotik olaylara yatkınlık oluşturabilir ve bu nedenle NO üretiminin desteklenmesi, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşır (Vazhappilly & ark., 2019).

2.3. Antioksidan ve Anti-inflamatuar Etkiler

NO, inflamasyonu baskılayan ve immün yanıtı düzenleyen önemli bir biyomoleküldür. NO, inflamasyonu tetikleyen tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınımını azaltır. Bu etkisi sayesinde inflamasyonun şiddeti ve süresi kontrol altında tutulabilir (Volpe & ark 2014).

Lökositlerin damar endotel hücrelerine adezyonu, inflamatuvar süreçlerin erken aşamalarında kritik bir adımdır. NO, bu yapışmayı düzenleyen temel moleküllerden biridir ve lökosit adezyonunun azaltılmasında önemli bir rol oynar. NO, endotel hücre yüzeyindeki lökositlerin bağlanmasını sağlayan adezyon moleküllerinin, özellikle vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin'in ekspresyonunu baskılar. Bu moleküllerin azalması, lökositlerin damar duvarına yapışmasını engelleyerek inflamasyonun başlamasını ve ilerlemesini önemli ölçüde geciktirir (Faruqi & ark., 1997).

Makrofajlar gibi immün hücrelerde üretilen iNOS, NO sentezinin önemli bir kaynağıdır. NO, antiviral, mikrobisidal ve

immün modölatör etkiler gösterir. Ancak, iNOS'un aşırı aktivasyonu NO'nun fazlalığına yol açarak inflamasyonu artırabilir (Garren & ark., 2021).

NO, inflamasyon sırasında oluşan oksidatif stresin etkilerini azaltır. ROS, endotel hücrelerinde lökosit adezyonunu artırabilir. NO, ROS'u nötralize ederek bu süreci dengeler. Özellikle miyokard infarktüsü gibi durumlarda NO üretiminin artışı, vücudun oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması geliştirdiğini göstermektedir (D'Oria & ark., 2020).

NO, romatoid artrit ve skleroderma gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir düzenleyicidir. Bu hastalıklarda NO düzeyleri, inflamatuvar süreçlerin fizyopatolojisinin anlaşılmasında değerli ipuçları sağlayabilir (Sharma, Al-Omran & Parvathy, 2007).

No, inflamasyonun baskılanmasında ve immün yanıtın düzenlenmesinde çok yönlü etkilere sahiptir. Sitokinlerin salınımını düzenlemesi, antioksidan savunmayı desteklemesi ve immünomodölatör etkileri, NO'yu bu süreçlerin yönetiminde önemli bir molekül haline getirir. NO, hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkiler gösterebildiği için, bu molekülün rolü hücresel mikroçevreye ve konsantrasyon düzeyine bağlı olarak farklılık gösterebilir (Kobayashi, 2010).

3. Nitrik Oksitin Kardiyovasküler Hastalıklarla İlişkisi

Biyolojik sistemlerde dengeleyici bir molekül olarak görev yapan NO üretiminin azalması veya biyoyararlanımının bozulması, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde kilit faktördür (Lundberg, Gladwin, & Weitzberg, 2015).

3.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, damar sisteminde kan ile damar duvarı arasında yer alan tek katlı yassı epitelium hücrelerinden oluşan bir dokudur ve vasküler homeostazın ana düzenleyicisi olarak görev yapar (Kozanoglu & Pepedil-Tanrikulu, 2022). Endotel hücreleri; kan

damarı lümenine bakan kısımda yerleşmiş ve hemen üzerinde 80 nm kalınlığında bazal membrana tutunmuş durumdadır. Endotel hücreleri, vasküler tonusun korunmasında önemli bir rol oynar ve NO, prostasiklin (PGI₂) ve endotelin-1 (ET-1) gibi moleküller aracılığıyla oksidatif stres seviyelerini düşük tutar (Ogita & Liao, 2004; Sandoo & ark., 2010). Bunun yanı sıra, bu hücreler lokal anjiyotensin II aktivitesini kontrol eder ve vasküler geçirgenlik, lökosit adezyonu, agregasyon ve tromboz gibi süreçleri aktif bir şekilde düzenler (Michiels, 2003).

Endotelyal fonksiyon bozukluğu, bu dengeleyici mekanizmaların bozulmasıyla ortaya çıkar (Krüger-Genge & ark., 2019). Bu durumda, adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış, pro-inflamatuar ve pro-trombotik faktörlerin sentezinde yükselme, oksidatif stres seviyelerinde artış ve vasküler tonusun anormal şekilde düzenlenmesi gözlenir (Cheng & ark., 2023). Bu süreçler, aterosklerotik plakların oluşumu, ilerlemesi ve komplikasyonlarında belirleyici bir rol oynar. Endotel disfonksiyonunun en önemli nedenlerinden biri, NO'nı biyoyararlanımındaki azalmadır (Chen & ark., 2018). Dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve diyabet gibi tüm kardiyovasküler risk faktörleri, endotel disfonksiyonuyla yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, oksitlenmiş LDL (oxLDL), renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ve insülin direnci de endotel fonksiyon bozukluğunun patogeneğinde önemli yer tutar (Grover-Páez & Zavalza-Gómez, 2009).

Hiperkolesterolemi, L-arjinin-NO yollarını çeşitli mekanizmalarla bozabilirken, renin-anjiyotensin sistemi de endotelyal disfonksiyona katkıda bulunur. Özellikle anjiyotensin II tipi 1 reseptörünün (AT1R) aktivasyonu, vazokonstriksiyon ve nörohumoral aktivasyonu tetikler. Bu aktivasyon, ROS artışı, oxLDL reseptör ekspresyonundaki yükselme, vasküler hücre apoptozu ve proinflamatuar sitokinler ile kemotaktik faktörlerin seviyelerindeki artışla ilişkilidir (John & Schmieder, 2003).

Fare modellerinde yapılan çalışmalar, eNOS enzimini kodlayan gendeki değişikliklerin endotel disfonksiyonuna neden

olduğunu göstermiştir. Ayrıca, eNOS gen ekspresyonundaki azalma, L-arjinin eksikliği, endotel hücresindeki mekanik hasar ve NO'nun süperoksit ile hızlı reaksiyonu da bu bozukluğun gelişiminde önemli rol oynar (Atochin & Huang, 2010).

Sonuç olarak, endotel disfonksiyonu, vasküler homeostazi bozan mekanizmaların bir sonucu olarak kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde merkezi bir yere sahiptir. Bu süreçlerin anlaşılması, kardiyovasküler sağlığı korumaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ışık tutabilir (Xu & ark., 2021).

3.2. Hipertansiyon

Kan basıncını düzenleyen mekanizmaların bozulması, hipertansiyonun gelişiminde temel bir rol oynar. Bu mekanizmalar, periferik vasküler direnç, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel fonksiyonu ve vazoaaktif maddelerin dengesini içerir (Oparil, Zaman, & Calhoun, 2003). Bu süreçlerde meydana gelen dengesizlikler, hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Patel & ark., 2017).

NO'nun sentezindeki bozukluklar veya biyoyararlanımındaki azalmalar, hipertansiyonun gelişiminde önemli rol oynar (Chen & ark., 2018). NO, eNOS enzimi aracılığıyla sentezlenir ve vasküler düz kas hücrelerine difüze olarak çözünebilir sGC'yi aktive eder. Bu aktivasyon, cGMP üretimini artırarak damar düz kas hücrelerinin gevşemesini ve vazodilatasyonu sağlar. Ancak eNOS aktivitesindeki bozulmalar veya NO üretimindeki azalmalar, vasküler direnci artırarak kan basıncının yükselmesine neden olabilir (Golshiri & ark., 2020).

Hipertansiyon genellikle NO biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize edilen endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bu disfonksiyonun başlıca nedenleri arasında oksidatif stres ve inflamasyon yer alır. ROS, özellikle O_2^- , NO ile reaksiyona girerek $ONOO^-$ oluşturur ve NO düzeylerini azaltarak endotel hücrelerinde hasara yol açar (Konukoglu & Uzun, 2017). Kronik inflamasyon ise adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini

artırarak NO biyoyararlanımını daha da sınırlar (Placha & Jampilek, 2021).

Genetik faktörler de hipertansiyon ve NO disfonksiyonu arasındaki ilişkide önemli bir rol oynar. Özellikle eNOS genindeki belirli polimorfizmler (örneğin, Glu298Asp), NO üretiminde azalma ve hipertansiyona yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, hipertansif bireylerde eNOS ekspresyonunun ve protein düzeylerinin düşük olduğunu ve bunun doğrudan endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermektedir (Singh & ark., 2016).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) de NO ve hipertansiyon arasındaki ilişkide önemli bir yer tutar. Anjiyotensin II (Ang II), NO üretimini baskılayarak ve eNOS'un işlevini bozar (Patel & ark., 2017). Bu mekanizma, oksidatif stresin artışı ve eNOS'un işlevsel kopmasıyla (uncoupling) sonuçlanır. Bununla birlikte, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) gibi RAAS'ı hedef alan tedaviler, NO biyoyararlanımını iyileştirerek vasküler sağlığı destekler (Muñoz-Durango & ark., 2016).

NO'nun hipertansiyon yönetimindeki potansiyelini hedefleyen çeşitli terapötik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Statinler, eNOS aktivitesini artırarak ve oksidatif stresi azaltarak NO biyoyararlanımını iyileştirir (Oparil & Schmieder, 2015). Benzer şekilde, nitratlar ve sodyum nitroprussid gibi NO donörleri doğrudan vazodilatasyon sağlayarak kan basıncını düşürür. Antioksidan tedaviler ise ROS üretimini azaltarak NO düzeylerini korur ve vasküler fonksiyonu destekler (Margaritis, Sanna, & Antoniadis, 2017).

Deneyssel ve klinik çalışmalar, hipertansif bireylerde plazma NO düzeylerinin genellikle düşük olduğunu ve bu durumun endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Konukoglu & Uzun, 2017). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ise NO takviyesinin veya eNOS aktivasyonunun kan basıncını düşürdüğünü ve vasküler fonksiyonu iyileştirdiğini göstermektedir (Kurowska, 2002). Sonuç olarak, NO'nun vasküler sağlığın korunmasındaki

merkezi rolü, hipertansiyon tedavisinde hedefe yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşımlar, eNOS aktivitesini artırarak, oksidatif stresi azaltarak ve NO sinyal yollarını destekleyerek hipertansiyon yönetiminde etkili olmayı vaat etmektedir (Guzik & Touyz, 2017).

3.3. Ateroskleroz

NO, vasküler biyolojide hayati bir molekül olarak endotel fonksiyonunun temel bir düzenleyicisi ve ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu bir faktördür (Förstermann, Xia, & Li, 2017). Vazodilatör, anti-inflamatuar ve antitrombotik özellikleriyle vasküler homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynar. Ancak, NO sentezindeki bozukluklar veya biyoyararlanımındaki azalmalar, aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesiyle doğrudan ilişkilidir (Jin & Loscalzo, 2010).

Sağlıklı damar yapılarında NO, eNOS enzimi tarafından üretilir. Kan akışından kaynaklanan shear stress gibi uyaranlar, eNOS'u aktive ederek NO üretimini artırır. NO, damar düz kas hücrelerine difüze olur ve çözünebilir guanilil siklazı aktive ederek cGMP üretimini başlatır. Bu süreç, düz kas hücrelerinin gevşemesine ve vazodilatasyona yol açar (Golshiri & ark., 2020). Ayrıca, NO'nun trombosit agregasyonunu önlemesi, lökositlerin endotele yapışmasını engellemesi ve vasküler düz kas hücrelerinin aşırı çoğalmasını baskılaması, aterosklerotik süreçlerin başlamasını önler (Napoli & ark., 2006).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken aşamalarında ortaya çıkar ve genellikle NO biyoyararlanımındaki azalma ile karakterizedir (Chen & ark., 2018). Oksidatif stres bu süreçte kilit bir rol oynar; ROS, özellikle süperoksit anyonları, NO ile reaksiyona girerek onun biyoyararlanımını azaltır ve ONOO⁻ oluşumuna yol açarak endotel hücrelerinde hasar yaratır ve damar tonusunun düzenlenmesini bozar (Piacenza & ark., 2022). Ayrıca, BH4 eksikliği gibi durumlar, eNOS'un normal işlevini bozar ve NO yerine süperoksit üretmesine neden olur. Kronik inflamasyon ise adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini

artırarak endotel aktivasyonunu destekler ve NO biyoyararlanımını daha da sınırlar (Theofilis & ark., 2021).

NO biyoyararlanımındaki azalma, aterosklerotik süreçleri hızlandıran çeşitli patolojik mekanizmalara yol açar (Chen & ark., 2018). NO eksikliği, damar tonusunun artmasına ve vasokonstriksiyona neden olarak kan akışını azaltır (Gladwin, Crawford, & Patel, 2004). Bunun yanında, inflamasyonu artırarak lökositlerin damar duvarına yapışmasını ve bu hücrelerin alt endotelial bölgeye göç etmesini kolaylaştırır. NO'nun trombosit agregasyonunu baskılama işlevindeki bozulma ise tromboz riskini artırır ve aterosklerotik plakların rüptürüne neden olabilir (Freedman, 2008).

Aterosklerozun önlenmesi ve tedavisinde NO biyoyararlanımını artırmaya yönelik çeşitli terapötik stratejiler geliştirilmiştir. Fiziksel aktivite ve sağlıklı bir diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri, eNOS aktivitesini artırarak NO üretimini teşvik eder (Man, Li, & Xia, 2020). Statinler, hem endotel fonksiyonunu iyileştirir hem de eNOS ekspresyonunu artırarak NO düzeylerini destekler (Endres & Laufs, 2004). ACE inhibitörleri ve ARB'ler gibi farmakolojik ajanlar, anjiyotensin II'nin neden olduğu oksidatif stresi azaltarak NO seviyelerini korur (Di Raimondo & ark., 2012). Ayrıca, BH4 gibi antioksidan tedaviler oksidatif hasarı azaltırken, nitratlar ve sodyum nitroprusid gibi NO donörleri doğrudan vazodilatasyon sağlayarak vasküler sağlığı destekler (Kurowska, 2002).

Klinik ve deneysel çalışmalar, NO'nun ateroskleroz üzerindeki koruyucu etkilerini doğrulamaktadır. eNOS genetiği bozulmuş farelerde, aterosklerotik plakların daha hızlı geliştiği gösterilmiştir (Li, Horke, & Förstermann, 2014). İnsan çalışmalarında ise aterosklerotik hastalarda düşük plazma NO seviyelerinin, artan oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, NO biyoyararlanımını artıran tedavi stratejilerinin aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir (Batty, Bennett, & Yu, 2022).

Sonuç olarak, NO, vasküler homeostazın korunması ve aterosklerotik süreçlerin önlenmesi açısından kritik bir moleküldür. NO biyoyararlanımındaki bozulmalar, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve tromboz gibi mekanizmalar aracılığıyla ateroskleroz gelişimini hızlandırır (Chen & ark., 2018). Bu nedenle, NO seviyelerini artırmayı hedefleyen tedaviler, aterosklerozun yönetiminde etkili bir araç olarak değerlendirilmektedir. NO'nun biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabilir (Riccioni & Sblendorio, 2012).

3.4. Kronik Kalp Yetmezliği

NO, kronik kalp yetmezliği (KKY) patofizyolojisinde hem kardiyak hem de vasküler fonksiyonları etkileyen karmaşık bir role sahiptir (Paulus, 2001). KKY'de NO biyoyararlanımı genellikle oksidatif stresin artışı nedeniyle azalır ve bu durum endotel disfonksiyonuna ile vazodilatasyon bozukluğuna yol açar. NO seviyelerindeki bu azalma, vazokonstriksiyonu, inflamasyonu ve olumsuz kardiyak yeniden yapılanmayı teşvik ederek kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur (Aimo & ark., 2020; von Haehling, Anker, & Bassenge, 2003).

Bununla birlikte, özellikle iNOS kaynaklı aşırı NO üretimi, süperoksit anyonlarıyla reaksiyona girerek peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna neden olabilir (Pacher, Beckman, & Liaudet, 2007). Bu reaktif türler, oksidatif stresi artırarak miyokardiyal hasarı şiddetlendirebilir. Bu nedenle, KKY'de NO'nun çift yönlü etkileri, NO sinyal yollarının hassas bir şekilde dengelenmesinin önemini ortaya koymaktadır (Barth & ark., 2011).

NO yollarını hedefleyen terapötik yaklaşımlar, KKY hastalarında daha iyi sonuçlar elde etmek amacıyla araştırılmaktadır. Statinler, ACE inhibitörleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi müdahaleler, NO biyoyararlanımını artırmayı ve oksidatif stresi azaltmayı hedefleyerek endotel fonksiyonunu ve kardiyak performansı iyileştirmeyi amaçlar (Arad & ark., 2020). Hem NO eksikliği hem de aşırı üretimi, kardiyak fonksiyon üzerinde olumsuz

etkilere neden olabilir. Bu nedenle, NO dengesini yeniden sağlamaya yönelik terapötik yaklaşımlar, kronik kalp yetmezliğinin yönetiminde umut vaat etmektedir (Aronson & Krum, 2012).

3.5. Miyokard İskemisi ve Reperfüzyon

NO, miyokard iskemisi ve reperfüzyon hasarında hem koruyucu hem de zararlı etkiler gösterebilen karmaşık bir rol oynar (Otani, 2009). Bu etkiler, NO'nun konsantrasyonuna, salınım zamanlamasına ve ilgili NOS izoformlarına bağlı olarak değişiklik gösterir (Henningson, Salehi, & Lundquist, 2002).

Koruyucu etkiler arasında NO'nun vazodilatör özellikleri öne çıkar. NO, vasküler düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklazı aktive ederek cGMP üretimini artırır ve damarların gevşemesini sağlar (Golshiri & ark., 2020). Bu süreç, iskemik miyokardiyal dokulara kan akışını ve oksijen taşınmasını artırarak hasarı sınırlar. Ayrıca, NO trombosit agregasyonunu ve lökositlerin endotele yapışmasını engelleyerek reperfüzyon sırasında mikrodamar tıkanıklığını ve inflamasyonu azaltır (Lefer & Lefer, 1996). Bunun yanı sıra, NO, iskemik ön koşullama adı verilen bir fenomenin düzenlenmesinde de rol oynar. Bu mekanizma, kısa süreli iskemik epizodlarla hücre toleransını artırarak uzun süreli iskemik hasarlara karşı koruma sağlar (Sangwan & ark., 2016).

Bununla birlikte, NO'nun zararlı etkileri de mevcuttur. Reperfüzyon sırasında aşırı NO üretimi, süperoksit anyonlarıyla reaksiyona girerek peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türlerinin oluşmasına yol açabilir (Szabó, 1996). Bu tür reaktif moleküller, lipid, protein ve DNA'ya zarar vererek oksidatif stresi artırır ve miyokardiyal hasarı derinleştirir. Ayrıca, yüksek NO seviyeleri nitrozatif strese neden olarak protein fonksiyonlarını bozabilir ve mitokondriyal solunumu olumsuz etkileyerek reperfüzyon sırasında hücrel hasarı artırabilir (Szabó, 1996).

Bu çift yönlü etki nedeniyle, NO'nun düzeylerini düzenlemeye yönelik terapötik yaklaşımlar büyük bir potansiyel taşımaktadır. NO donörlerinin veya endojen NO üretimini artıran

ilaçların (statinler ve ACE inhibitörleri vb.) reperfüzyon sırasında uygulanması, enfarkt boyutunu azaltmada ve kardiyak fonksiyonları iyileştirmede etkili olmuştur. Ancak, NO'nun çift yönlü etkileri göz önünde bulundurulduğunda, koruyucu faydaların en üst düzeye çıkarılması ve zararların en aza indirilmesi için dikkatli bir dozaj kontrolü gereklidir (Aimo & ark., 2020).

Sonuç olarak, NO, miyokard iskemisi ve reperfüzyon hasarında karmaşık ve çok yönlü bir role sahiptir. Vazodilatasyon ve antiinflamatuvar etkileriyle koruyucu bir etki sağlarken, aşırı üretimi oksidatif hasarı artırabilir. NO biyoyararlanımını dikkatlice düzenleyen tedavi yaklaşımları, iskemik kalp hastalıklarında reperfüzyon hasarını azaltmada umut vaat etmektedir.

Sonuç

NO biyoyararlanımındaki azalma veya aşırı üretim, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, ateroskleroz ve miyokard iskemisi-reperfüzyon hasarı gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar. Özellikle oksidatif stres ve inflamasyon, NO biyoyararlanımını bozarak kardiyovasküler sağlığı tehdit eden mekanizmaların temelini oluşturur. Bu bağlamda, NO'nun biyolojik mekanizmalarının ve terapötik hedeflerinin daha iyi anlaşılması, gelecekte kardiyovasküler hastalıkların yönetiminde yenilikçi stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyabilir. NO'nun çok yönlü etkileri, bu molekülü modern biyomedikal araştırmalarda önemli bir odak noktası haline getirmektedir.

Bu kitap bölümü, NO'nun biyokimyasal özelliklerini, biyosentez mekanizmalarını ve kardiyovasküler sistem üzerindeki çok yönlü etkilerini ele almıştır. NO'nun vazodilatasyon, antitrombotik özellikler ve antiinflamatuvar etkileri gibi temel rollerinin, endotel fonksiyonunun korunması ve kardiyovasküler homeostazın sürdürülmesinde kritik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, NO'nun hem koruyucu hem de zarar verici olabilecek etkilerinin, biyoyararlanım düzeyine ve üretim mekanizmalarındaki değişimlere bağlı olduğu ifade edilmiştir.

Kaynaklar

Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M., . . . Giannoni, A. (2020). Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *European journal of preventive cardiology*, 27(5), 494-510.

Arad, M., Waldman, M., Abraham, N. G., & Hochhauser, E. (2020). Therapeutic approaches to diabetic cardiomyopathy: Targeting the antioxidant pathway. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 150, 106454.

Aronson, D., & Krum, H. (2012). Novel therapies in acute and chronic heart failure. *Pharmacology & therapeutics*, 135(1), 1-17.

Atochin, D. N., & Huang, P. L. (2010). Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 460, 965-974.

Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2022). The role of reactive species on innate immunity. **Vaccines*, 10*(10), 1735.

Barth, A. S., Kumordzie, A., Frangakis, C., Margulies, K. B., Cappola, T. P., & Tomaselli, G. F. (2011). Reciprocal transcriptional regulation of metabolic and signaling pathways correlates with disease severity in heart failure. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 4(5), 475-483.

Batty, M., Bennett, M. R., & Yu, E. (2022). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells*, 11(23), 3843.

Bogdan, C. (2015). Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends in immunology*, 36(3), 161-178.

Bruckdorfer, R. (2005). The basics about nitric oxide. **Molecular Aspects of Medicine*, 26*(1-2), 3-31.

Baek, K. J., Thiel, B. A., Lucas, S., & Stuehr, D. J. (1993). Macrophage nitric oxide synthase subunits. Purification, characterization, and role of prosthetic groups and substrate in regulating their association into a dimeric enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 268(28), 21120-21129.

Bignon, E., Rizza, S., Filomeni, G., & Papaleo, E. (2019). Use of computational biochemistry for elucidating molecular mechanisms of nitric oxide synthase. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 17, 415-429.

Carreau, A., Kieda, C., & Grillon, C. (2011). Nitric oxide modulates the expression of endothelial cell adhesion molecules involved in angiogenesis and leukocyte recruitment. *Experimental Cell Research*, 317(1), 29-41.

Chen, J.-y., Ye, Z.-x., Wang, X.-f., Chang, J., Yang, M.-w., Zhong, H.-h., Hong, F.-f., . . . Yang, S.-l. (2018). Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 423-428.

Cheng, H., Zhong, W., Wang, L., Zhang, Q., Ma, X., Wang, Y., Wang, S., . . . Fu, C. (2023). Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 158, 114198.

Channon, K. M. (2021). Tetrahydrobiopterin and nitric oxide synthase recouplers. In *Reactive Oxygen Species: Network Pharmacology and Therapeutic Applications* (pp. 339–352). Springer.

Davalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2016). ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 3565127.

Degjoni, A., Campolo, F., Stefanini, L., & Venneri, M. A. (2022). The NO/cGMP/PKG pathway in platelets: The therapeutic potential of PDE5 inhibitors in platelet disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(11), 2465–2474.

D'Oria, R., Schipani, R., Leonardini, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Cignarelli, A., ... & Giorgino, F. (2020). The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 5732956.

Di Raimondo, D., Tuttolomondo, A., Buttà, C., Miceli, S., Licata, G., & Pinto, A. (2012). Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Current pharmaceutical design*, 18(28), 4385-4413.

Endres, M., & Laufs, U. (2004). Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*, 35(11_suppl_1), 2708-2711.

Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*, 120(4), 713-735.

Freedman, J. E. (2008). Oxidative stress and platelets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(3), s11-s16.

Faruqi, T. R., Erzurum, S. C., Kaneko, F. T., & Dicorleto, P. E. (1997). Role of nitric oxide in poly (IC)-induced endothelial cell expression of leukocyte adhesion molecules. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 273(5), H2490–H2497.

Fleming, I. (2010). Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 459(6), 793–806.

Francis, S. H., Busch, J. L., & Corbin, J. D. (2010). cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. **Pharmacological Reviews*, 62*(3), 525–563.

Freedman, J. E. (2008). Oxidative stress and platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(3), S11–S16.

Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–837.

Gladwin, M. T., Crawford, J. H., & Patel, R. P. (2004). The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood

flow regulation. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(6), 707-717.

Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Portilla Fernandez, E. C., Jan Danser, A., & Roks, A. J. (2020). The importance of the nitric oxide-cGMP pathway in age-related cardiovascular disease: Focus on phosphodiesterase-1 and soluble guanylate cyclase. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 127(2), 67-80.

Grover-Páez, F., & Zavalza-Gómez, A. B. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes research and clinical practice*, 84(1), 1-10.

Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2017). Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*, 70(4), 660-667.

Garren, M. R., Ashcraft, M., Qian, Y., Douglass, M., Brisbois, E. J., & Handa, H. (2021). Nitric oxide and viral infection: Recent developments in antiviral therapies and platforms. *Applied Materials Today*, 22, 100887.

Gkaliagkousi, E., Ritter, J., & Ferro, A. (2007). Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circulation Research*, 101(7), 654–662.

Hermes-Lima, M. (2004). Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals. *Functional metabolism: regulation and adaptation*, 1, 319-66.

Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., & Kihara, Y. (2009). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation Journal*, 73(3), 411–418.

Henningsson, R., Salehi, A., & Lundquist, I. (2002). Role of nitric oxide synthase isoforms in glucose-stimulated insulin release. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 283(1), C296-C304.

Jin, R. C., & Loscalzo, J. (2010). Vascular nitric oxide: formation and function. *Journal of blood medicine*, 147-162.

John, S., & Schmieder, R. E. (2003). Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Current hypertension reports*, 5(3), 199-207.

Konukoglu, D., & Uzun, H. (2017). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 511-540.

Kozanoglu, I., & Pepedil-Tanrikulu, F. (2022). Functions of the endothelium and its role in hematopoietic cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 61(1), 103368.

Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R.-P., & Jung, F. (2019). Vascular endothelial cell biology: an update. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4411.

Kurowska, E. (2002). Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 8(3), 155-166.

Kim, Y. W., Zhao, R. J., Park, S. J., Lee, J. R., Cho, I. J., Yang, C. H., ... & Kim, S. C. (2008). Anti-inflammatory effects of liquiritigenin as a consequence of the inhibition of NF- κ B-dependent iNOS and proinflammatory cytokines production. *British Journal of Pharmacology*, 154(1), 165–173.

Kobayashi, Y. (2010). The regulatory role of nitric oxide in proinflammatory cytokine expression during the induction and resolution of inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 88(6), 1157–1162.

Komalavilas, P., Shah, P. K., Jo, H., & Lincoln, T. M. (1999). Activation of mitogen-activated protein kinase pathways by cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase in contractile vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(48), 34301-34309.

Kuhn, V., Diederich, L., Keller, T. C. S., Kramer, C. M., Lückstädt, W., Panknin, C., Suvorava, T., Isakson, B. E., Kelm, M., & Cortese-Krott, M. M. (2017). Red blood cell function and dysfunction: Redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(9), 718–742.

Lefer, A. M., & Lefer, D. J. (1996). The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular research*, 32(4), 743-751.

Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2014). Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237(1), 208-219.

Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., & Weitzberg, E. (2015). Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature reviews Drug discovery*, 14(9), 623-641.

Leemhuis, J. (2020). Detecting nitrogen groups at nanomolar concentrations in bovine biological samples using a

chemiluminescence nitric oxide analyzer (Doctoral dissertation, University of British Columbia).

Li, H., & Poulos, T. L. (2005). Structure–function studies on nitric oxide synthases. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(1), 293–305.

Lichota, A., Szewczyk, E. M., & Gwozdziński, K. (2020). Factors affecting the formation and treatment of thrombosis by natural and synthetic compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7975.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., et al. (2016). *Molecular Cell Biology* (8th ed.). W. H. Freeman and Company.

Loscalzo, J. (2001). Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circulation Research*, 88(8), 756–762.

Makhoul, S., Walter, E., Pagel, O., Walter, U., Sickmann, A., Gambaryan, S., ... & Jurk, K. (2018). Effects of the NO/soluble guanylate cyclase/cGMP system on the functions of human platelets. *Nitric Oxide*, 76, 71–80.

Mandal, M., Sarkar, M., Khan, A., Biswas, M., Masi, A., Rakwal, R., ... & Sarkar, A. (2022). Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) in plants—Maintenance of structural individuality and functional blend. *Advances in Redox Research*, 5, 100039.

Michel, T., & Vanhoutte, P. M. (2010). Cellular signaling and NO production. *Pflügers archiv-European journal of physiology*, 459, 807-816.

Møller, J. K., & Skibsted, L. H. (2002). Nitric oxide and myoglobins. *Chemical Reviews*, 102(4), 1167-1178.

Man, A. W., Li, H., & Xia, N. (2020). Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: oxidative stress and endothelial function. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 1496462.

Margaritis, M., Sanna, F., & Antoniadis, C. (2017). Statins and oxidative stress in the cardiovascular system. *Current pharmaceutical design*, 23(46), 7040-7047.

Michiels, C. (2003). Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology*, 196(3), 430-443.

Morgado, M., Cairrão, E., Santos-Silva, A. J., & Verde, I. (2012). Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(2), 247-266.

Muñoz-Durango, N., Fuentes, C. A., Castillo, A. E., González-Gómez, L. M., Vecchiola, A., Fardella, C. E., & Kalergis, A. M. (2016). Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *International journal of molecular sciences*, 17(7), 797.

Napoli, C., de Nigris, F., Williams-Ignarro, S., Pignalosa, O., Sica, V., & Ignarro, L. J. (2006). Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric oxide*, 15(4), 265-279.

Nikolaeva, M., & Johnstone, M. (2023). Nitric oxide, its role in diabetes mellitus and methods to improve endothelial function. In *Diabetes and Cardiovascular Disease* (pp. 159–200). Cham: Springer International Publishing.

Oliveira-Paula, G. H., Lacchini, R., & Tanus-Santos, J. E. (2016). Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene*, 575(2), 584–599

Ortega Mateo, A., & Amaya Aleixandre de, A. (2000). Nitric oxide reactivity and mechanisms involved in its biological effects. **Pharmacological Research*, 42*(5), 421–427.

Ogita, H., & Liao, J. K. (2004). Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*, 11(2), 123-132.

Oparil, S., & Schmieder, R. E. (2015). New approaches in the treatment of hypertension. *Circulation research*, 116(6), 1074-1095.

Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. (2003). Pathogenesis of hypertension. *Annals of internal medicine*, 139(9), 761-776.

Otani, H. (2009). The role of nitric oxide in myocardial repair and remodeling. *Antioxidants & redox signaling*, 11(8), 1913-1928.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.

Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317-325.

Paulus, W. J. (2001). The role of nitric oxide in the failing heart. *Heart failure reviews*, 6, 105-118.

Piacenza, L., Zeida, A., Trujillo, M., & Radi, R. (2022). The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiological reviews*, 102(4), 1881-1906.

Placha, D., & Jampilek, J. (2021). Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory agents and their delivery nanosystems. *Pharmaceutics*, 13(1), 64.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424.

Rifkind, J. M., Mohanty, J. G., Nagababu, E., Salgado, M. T., & Cao, Z. (2018). Potential modulation of vascular function by nitric oxide and reactive oxygen species released from erythrocytes. *Frontiers in Physiology*, 9, 690.

Roberts, R. A., Smith, R. A., Safe, S., Szabo, C., Tjalkens, R. B., & Robertson, F. M. (2010). Toxicological and pathophysiological roles of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicology*, 276(2), 85–94.

Riccioni, G., & Sblendorio, V. (2012). Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 9(3), 305.

Sandoo, A., van Zanten, J. J. V., Metsios, G. S., Carroll, D., & Kitas, G. D. (2010). The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The open cardiovascular medicine journal*, 4, 302.

Sangwan, A., Sharma, B., Majid, A., & Gk, R. (2016). Cerebral ischemic preconditioning: the road so far.... *Molecular neurobiology*, 53(4), 2579-2593.

Singh, M., Singh, A., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K., & Gambhir, I. (2016). Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(3), 268-277.

Szabó, C. (1996). The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock*, 6(2), 79-88.

Sharma, J. N., Al-Omran, A., & Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 15, 252–259.

Shen, Q., Rigor, R. R., Pivetti, C. D., Wu, M. H., & Yuan, S. Y. (2010). Myosin light chain kinase in microvascular endothelial barrier function. *Cardiovascular Research*, 87(2), 272–280.

Silva, M. D., Cedraz-Mercez, P. L., & Varanda, W. A. (2014). Effects of nitric oxide on magnocellular neurons of the supraoptic nucleus involve multiple mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(2), 90-100.

Siti, H. N., Kamisah, Y., & Kamsiah, J. J. (2015). The role of oxidative stress, antioxidants, and vascular inflammation in cardiovascular disease: A review. *Vascular Pharmacology*, 71, 40–56.

Star, R.A. (1993). Nitric oxide. *American Journal of Medical Science*, 306(4), 348–358.

Suschek, C. V., Schnorr, O., & Kolb-Bachofen, V. (2004). The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: Is it damage-promoting, protective, or active at all? *Current Molecular Medicine*, 4(7), 763–775.

Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*, 9(7), 781.

von Haehling, S., Anker, S. D., & Bassenge, E. (2003). Statins and the role of nitric oxide in chronic heart failure. *Heart failure reviews*, 8, 99-106.

Vanhoutte, P. M., Zhao, Y., Xu, A., & Leung, S. W. (2016). Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circulation research*, 119(2), 375-396.

Vazhappilly, C. G., Ansari, S. A., Al-Jaleeli, R., Al-Azawi, A. M., Ramadan, W. S., Menon, V., ... & Radhakrishnan, R. (2019). Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 27, 863–869.

Voetsch, B., Jin, R. C., & Loscalzo, J. (2004). Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochemistry and Cell Biology*, 122(4), 353–367.

Volpe, C. M. O., Abreu, L. F. M., Gomes, P. S., Gonzaga, R. M., Veloso, C. A., & Nogueira-Machado, J. A. (2014). The production of nitric oxide, IL-6, and TNF-alpha in palmitate-stimulated PBMNCs is enhanced through hyperglycemia in diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, Article 479587.

Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., Luo, S., . . . Han, J. (2021). Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, 73(3), 924-967.

Yun, H. Y., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (1997). Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Molecular psychiatry*, 2(4), 300-310.

Zhang, Y., Janssens, S. P., Wingler, K., Schmidt, H. H., & Moens, A. L. (2011). Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(3), H634-H646.

Zhou, L., & Zhu, D. Y. (2009). Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*, 20(4), 223–230.

BÖLÜM II

Oksidatif Stres ve Kansere Mekanizmaları

Güllü KAYMAK¹
Gül AKAR²

Giriş

Mitokondriler, hücrel enerji üretimi, kalsiyum depolanması, hücre içi sinyal iletimi ve apoptoz gibi birçok önemli aktiviteden sorumlu organellerdir. Normal hücrelerde, mitokondriler metabolizmanın yan ürünleri olarak ROS üretir; bunlar hidroksil radikalleri, süperoksit ve peroksittir. Biyolojik sistemlerde elektron bağışçısı moleküller olarak adlandırılan oksijen türevleri, oksidanlar olarak bilinir. Bu radikaller, hücre sinyallemede önemli bir rol oynar (Starobova & ark., 2017). Oksijen yaşam için gerekli olmasına rağmen, metabolizması sıklıkla nörodejeneratif, otoimmün, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi patolojik durumlarda ROS üretir. Vücut, ROS üretimi ve detoksifikasyonu sırasında homeostazı, antioksidan mekanizma yoluyla korur. Oksidatif Stres

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kütahya/Türkiye, Orcid: 0000-0001-6309-0208, gullu.kaymak@ksbu.edu.tr

² Öğr. Gör. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Kütahya/Türkiye, Orcid: 0009-0004-3805-4829, gul.akar@ksbu.edu.tr

(OS), 1985 yılında Helmut Sies tarafından keşfedilen, hücre içindeki ROS üretiminin arttığı ve antioksidan savunmanın azaldığı bir durumda hücresel dengenin bozulmasıdır (Milkovic & ark., 2014). Kısacası, OS, aşırı ROS üretiminin hücrenin antioksidan kapasitesini aştığı bir stres sinyali olarak tanımlanabilir (Cheng & ark., 2016).

ROS, normal hücre metabolizması sırasında üretilir. ROS, sağlıklı hücre sinyalleme yollarında önemli bir rol oynasa da, aşırı ROS, genetik ve mitokondriyal DNA'ya zarar vererek DNA hasarına, molekül mutasyonlarına ve sinyal yollarında değişikliklere neden olur (Zhang & ark., 2021). Hücresel homeostazın bozulması, mitokondriyal işlev bozukluğu, artmış metabolik aktivite, onkogenik aktivite veya infiltrate olan bağışıklık hücreleri tarafından tetiklenir (Ohl & ark., 2018). Epidemiyolojik çalışmalarla, kronik oksidatif stresin kanserle ilişkilendirildiği ve oksidatif stresin kanser hastalığı sürecindeki rolünün oldukça belirgin olduğu gösterilmiştir (Klaunig, 2018).

Bugün, ROS, hücrede ve hücre dışı ortamda mesaj taşıyıcıları olarak önemli sinyal molekülleri olarak kabul edilmektedir ve bu şekilde farklı redoks duyarlı reaksiyonları modüle ederler. Hücredeki redoks homeostazının rolü, fosfatazlar ve kinazlar aracılığıyla indirgenmiş ve oksitlenmiş moleküller arasındaki oranı korumak, transkripsiyonel mekanizmaları etkileyerek gen ekspresyonunu farklılaştırmak ve sinyal yollarını ayırt etmektir (Milkovic & ark., 2014).

CAT, SOD ve GPX, enzimatik antioksidan sistemin bir parçasını oluştururken, glutatyon, karotenoidler, tioredoksin, C vitamini, E vitamini ve flavonoidler, enzimatik olmayan antioksidan sistemin bileşenleridir (Milkovic & ark., 2014). Oksidatif denge, hücre metabolizması için çok önemlidir ve bu homeostazı kontrol eden mitokondriler, sürekli oksidatif stres altında zarar gördüğünde işlevlerini yerine getiremez. Bu durumlarda, örneğin β oksidasyon sırasında oksitlenmiş kofaktörler (NAD^+ ve FAD), azalmış kofaktörlere (NADH ve FADH_2) dönüşür. Elektronlar, solunum döngüsüne iletilir. Mitokondrial (ETC) solunum zincirine elektron

taşıma, dengesizliğe yol açar ve bu da ROS birikimine neden olur (Borrelli & ark., 2018).

Oksidatif stres, antioksidanlarla karşılaştırıldığında ROS'lerinin görece fazlalığı olarak tanımlanır ve nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve birçok diğer patolojiyle ilişkilendirilmiştir (Sies, 2015). Bu ilişkiler, ROS ve antioksidanların görece bolluğu arasında bir denge kurulması gerektiğini vurgulamaktadır. Hücreler, böyle bir dengeyi korumak için karmaşık biyokimyasal ve genetik mekanizmalara sahiptir ve bu dengeyi bozan bir durumun patofizyolojik sonuçları büyük olabilir. Kanseri hücreleri, anormal bir redoks dengesi sergiler, ancak ROS pro-tümörjenik olsa da, yüksek ROS seviyeleri sitotoksiktir (Reczek & ark., 2017). Özellikle, tümör hücrelerinin aşırı çoğalması, yüksek ROS üretimi ile ilişkilidir, ancak bu hücreler, oksidatif yükün redoks dengesini indirgenmiş bir durumdan uzaklaştırdığı koşullarda hayatta kalmak için adapte olurlar; kanseri hücreleri, ROS ile yönlendirilen çoğalmayı optimize etmek için antioksidan durumlarını artırırken, aynı zamanda senesens, apoptoz veya ferroptozis gibi durumları tetikleyecek ROS eşliğinden kaçınırlar (Dodson & ark., 2019; Redza-Dutordoir & Averill-Bates, 2016). Redoksun yeniden hizalanması, tümör hücrelerinin yüksek ROS seviyelerini tolere etme biçimlerini temel alır. Bu nedenle, çalışmalarda normal fizyolojik koşullar ve kanserin başlatılma, ilerleme, metastatik aşamalarının yanı sıra tedavi sonrası nüks sırasındaki redükte glutatyon ([GSH], L-g-glutamil-L-sisteinil-glisin), tioredoksinler (TXN1 ve TXN2) ve NADPH biyokimyasına ve bu moleküllerin bolluğunu yöneten mekanizmalara yönelim artmıştır. Ayrıca, kanserin evriminin son aşamalarındaki heterojenlik, antioksidanların farklı malign hastalık türlerinin gelişimi ve metastatik yayılması üzerindeki görünümünün açıklanmasına yardımcı olabilir.

Oksidatif Strese Adaptasyonun Moleküler Temeli

Hücreler, metabolizmanın kaçınılmaz bir sonucu olarak ROS ve reaktif azot türleri (RNS) üretirler ve bu türler potansiyel olarak zararlı olsa da, hücre içi sinyal ileticisi molekülleri olarak kullanılırlar (Halliwell & Gutteridge, 2015). ROS/RNS sinyal iletim süreçlerinin korunması ve oksidatif hasarın engellenmesi için hücreler, bir dizi antioksidan sistemine sahiptir. Doğrudan etki gösteren antioksidanların yanı sıra, hücreler ROS/RNS oluşumunu sınırlayan ya da bu reaktif metabolitleri detoksifiye eden dolaylı etki gösteren antioksidan sistemlere de sahiptir. Antioksidan kapasiteye göre aşırı ROS/RNS artışı, oksidatif stres olarak adlandırılır ve hücre bu duruma çeşitli şekillerde karşı koyar. Bu bağlamda, GSH ve TXN, oksidatif strese karşı koymada merkezi rol oynar, ancak bu yetenekleri NADPH tarafından desteklenir, çünkü NADPH her ikisini de indirgenmiş durumda tutar. Hücreler, oksidatif strese kısa vadede metabolik yeniden programlama, uzun vadede ise genetik yeniden programlama ile adapte olurlar.

Akut ROS maruziyeti durumunda, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) tarafından NADPH üretimi, oksidatif stresli hafifletmede kritik bir rol oynar. H_2O_2 'nin toksik olmayan eşik seviyeleriyle karşılaşıldığında, hücreler G6PD'yi aktive eder ve glukoz metabolizmasını glikolizden pentoz fosfat yolunun oksidatif koluna yönlendirir, bu da nükleotid sentezini artırarak $NADP^+$ 'yi NADPH'ye dönüştürmeyi sağlar (Kuehne & ark., 2015). Bu hızlı metabolik yönlendirme, G6PD aktivitesinin NADPH tarafından baskılanması durumunun ortadan kalkmasından kaynaklanır; bu durum, stres altındaki koşullarda her zaman gerçekleşir ve ROS nedeniyle NADPH'nin akut tükenmesinin bir sonucudur (Dick & Ralser, 2015). Sonuç olarak, NADPH'deki artış, GSR1 ve TXNRD1/2'yi GSH ve TXN1/2 tabanlı antioksidan sistemleri artırarak ROS'u homeostatik seviyelere indirgemelerine olanak tanır.

H_2O_2 'nin toksik olmayan dozlarına kısa süreli maruziyet durumunda, hücreler, glikolizi engellemek ve glukoz katabolizmasını PPP yoluyla artırmak için GAPDH ve piruvat kinaz

M2 (PKM2) gibi redoks anahtarlarını kullanır, bu da üst glikoliz ara ürünlerinin birikmesine, glukoz-6-fosfatın PPP yolunun oksidatif koluna sızmasına ve G6PD tarafından NADPH üretiminin artmasına yol açar. GAPDH'deki redoks anahtarı Cys-152'yi, PKM2'deki redoks anahtarı ise Cys-358'i içerir. Bu koşullar altında, GAPDH aktivitesi, ataksi telanjiektazi mutasyonu (ATM) tarafından fosforilasyon yoluyla daha da artırılabilir; bu, ATM'deki Cys-2991'deki intermoleküler disülfid köprüsünün oluşmasının bir sonucudur ve PPP'ye akışı artırır (Cosentino & ark., 2011). ROS'un GAPDH, PKM2 ve G6PD aktiviteleri üzerindeki etkileri, mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki en az altı protein altbirimindeki Cys kalıntılarının oksidasyonu ile koordineli olabilir; bu altbirimler, Fe-S kümeleri içeren kompleks I, III ve IV'tedir ve bunun sonucunda O₂ tüketimi azalır ve ROS üretimi düşer (van der Reest & ark., 2018). Akut oksidatif stres, ayrıca fosfataz ve tensin homologunu (PTEN) oksitleyerek Cys-124'te inhibe edebilir ve bu da PKB/Akt'yi aktive ederek fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) yollarıyla antioksidan gen ekspresyonunu artırır ve hücre hayatta kalmasını sağlar (Sakamoto & ark., 2009; van der Reest & ark., 2018).

Akut oksidatif strese karşı bir NO bağımlı koruma mekanizması bildirilmiştir ve bu, PKM2'nin S-nitrojenasyonundan kaynaklanan PPP'ye artan akış ile ilişkilidir (Zhou & ark., 2019). Bu durumda, NOS3 aktivitesi, akut böbrek hasarı sırasında proksimal tüp endotelial hücrelerinde artar, S-nitroso koenzim A (SNO-CoA) birikir ve PKM2'nin Cys-423 ve Cys-424'te S-nitrojenasyonu, kinazı inhibe eder, glukoz metabolizmasını PPP'ye yönlendirir, NADPH üretimini artırır ve ROS'u azaltır.

Akut oksidatif stresin tersine, metabolik yeniden yönlendirme ile büyük ölçüde çözülebilen kronik oksidatif strese adaptasyon, genetik programların aktive edilmesini içerir. Kısa-orta vadede, oksidatif stres, hipoksi-indüklenebilir faktör 1a'nın (HIF-1a) bolluğunu ve/veya subselüler dağılımını değiştirebilir, bu da metabolik yeniden programlamaya yol açar. Geleneksel olarak, bu durum hipoksi ve PHD2'deki Cys-326 oksidasyonunu içerir, bu da

HIF-1a'nın stabilizasyonuna ve glukoz oksidasyonundan glikolize geçişi sağlayan transkripsiyonel değişikliklere yol açar (Lee & ark., 2016). nemli olarak, endojen elektrofillerin birikmesi veya GSH/TXN tükenmesi içeren kronik oksidatif stres modellerinde, adaptasyon, antioksidan genlerinin yukarı regülasyonunu içerir (Blackburn & ark., 2006; Chen & ark., 2016; Patterson & ark., 2013; Zheng & ark., 2015).

Birçok transkripsiyon faktörünün, aktivatör protein 1 (AP-1), HIF-1a, ısı oku faktörü 1 (HSF1), nükleer faktör kB (NF-kB), nükleer faktör-erythroid 2 p45 ilişkili faktör 2 (NRF2) ve tümör proteini p53 (TP53 veya farelerde Trp53) dahil olmak üzere, ROS tarafından aktive edildiği ve hücrelerin redoks durumunu düzenlediği kabul edilmiştir (Marinho & ark., 2014). Bu transkripsiyon faktörlerinin hepsi kanserojenizde yer almış olsa da, forkhead box, sınıf O (FOXO) ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör g koaktivator 1a (PGC-1a) gibi faktörler, aynı zamanda ROS ile artan ve redoks durumu düzenleyen faktörlerdir (Brown ve Webb, 2018; Guo & ark., 2018) ve kanserojenizde rol oynar. Dahası, oksidatif stres yanıtını baskılayan bir represör olan BTB ve CNC homoloji 1 (BACH1), NRF2'yi antagonize eder (Tan & ark., 2013) ve kendisi pro-oksidanlar tarafından inhibe edilir, aynı zamanda kanser evrimini, metastaz dahil, etkiler (Zhang & ark., 2018).

Oksidatif Stres ve Kanser Mekanizmaları

Oksidatif stresin (OS) tümör gelişimi ve kronik iltihaplanma ile ilişkisi, sitokin, onkogen ve tümör baskılayıcı gen modülasyonu üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilmiştir (Thapa & ark., 2015). Oksidatif strese karşı koruma sağlama yeteneklerinin yanı sıra, polifenoller biyolojik etkilerinin bir kısmını kromatin yeniden şekillendirme ve diğer epigenetik modifikasyonlar yoluyla gösterirler (Mileo & ark., 2016). Oksidatif stres, iki farklı kaynaktan ortaya çıkar: endojen ve egzogen kaynaklar. ROS'un endojen kaynağı mitokondriler, iltihap hücreleri ve peroksizomlar tarafından üretilir. UV ışığı, radyasyon, endüstriyel kimyasallar, diyet faktörleri

(peroksitlenmiş lipidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, koruyucular vb.) gibi çevresel faktörler ise egzogen kaynaklardır (Cheng & ark., 2016). ROS, hücresel metabolik süreçlerin yan ürünleri olarak ya da patojen kaynaklı iltihaplanmada sinyal molekülleri tarafından üretilir (Lee & ark., 2013).

Kanser oluşumu, sağlıklı bir hücrenin malign bir neoplastik hücreye dönüşmesine neden olan hücre ve molekül değişikliklerini içeren çok aşamalı bir yoldur. Kanser gelişiminin en erken aşamaları, sağlıklı bir hücrenin neoplastik bir alana geçişinin moleküllerine, hücrelerine ve patolojik özelliklerine dayalı olarak üç belirgin aşamaya ayrılır. Bu üç aşama başlatma, teşvik etme ve ilerleme olarak tanımlanır. Başlatma, normal hücrenin genetik DNA mutasyonunun devam etmesiyle gelişen ilk adımdır. Fiziksel ve kimyasal kanserojenlerin DNA ile teması, ilk aşamaya yol açar. Genotoksik madde terimi, DNA'ya doğrudan zarar verebilen ve mutajenik etkiler gösteren fiziksel ve kimyasal kanserojenleri ifade eder. Ayrıca, uygunsuz bir şekilde gerçekleşen spontan mutasyonlar da bu sürece katkı sağlar.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, kronik oksidatif stres kanserle ilişkilidir. Kapsamlı deneysel veriler, ROS'un tümör başlatma, ilerleme ve teşvik etme süreçlerindeki rolünü doğrulamaktadır (Ishikawa & ark., 2008). DNA molekülü, hidroksil radikalleri tarafından pürin ve pirimidin bazlarının zarar görmesine ve modifikasyonuna duyarlıdır. ROS üretimi sırasında (özellikle hidroksil radikali aracılığıyla) oluşan 8-OHdG bağlanması, artırılmış mutajenez ile doğrudan ilişkilidir. Yükselmiş oksidatif stres, hücrenin redoks potansiyelini değiştirir ve bu da gen aktivitesinin modülasyonunun değişmesine yol açar (Forcados & ark., 2008).

Oksidatif stres, tümör mikroçevresindeki (TME) karmaşık ve dinamik özellikleri ve etkileri nedeniyle kronik iltihaplanma, kanserojenik süreçler, tümör büyümesi ve tümör invazyonunda anahtar bir rol oynar. TME'deki tümörle ilgili stromal veya bağışıklık hücrelerinin yeniden yapılandırılması, hastalık tarafından bozulmuş bağışıklık gözetimini iyileştirmeye yönelik bir adım

atılmasını sağlar, bu da kanser hastalarında genel hayatta kalmayı artırır ve ilaç direncini azaltır (Cheng & ark., 2016).

NF- κ B ekspresyonunun hücre çoğalmasını teşvik ettiği, NF- κ B ekspresyonunun engellenmesinin ise hücre çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, kan kanserlerinden türetilen tümör hücreleri ve kolon, meme, pankreas ve skuamöz hücre karsinomu gibi farklı kanserlerden türetilen hücre hatlarının tamamının sürekli ekspresyon gösterdiği NF- κ B'yi ifade ettikleri gösterilmiştir. Hafif oksidatif stres, orta düzeyde NF- κ B aktivasyonuna neden olabilirken, yoğun oksidatif stres NF- κ B'yi inhibe eder (Gloire & ark., 2006).

Pankreas kanseri, yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biridir. Gen tedavisi ve potansiyel anticancer ajan takviyeleri ile tedavisinde yeni yaklaşımlar bulunmaktadır (Sato-Dahlman & ark., 2018). Melatonin, biyolojik saatin düzenlenmesinde hipotalamusal süprahiazmatik nükleusta pineal bezden salgılanır. Kan melatonin ritminin başlıca rollerinden bazıları uyku düzenlemesi, sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesi ve bağışıklık sistemine katılımı içerir. Melatonin aynı zamanda güçlü bir endojen antioksidandır (Esposito & ark., 2010). Kompleman, anti-radikal ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Hücrelerdeki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, doğrudan radikal temizleme ve dolaylı antioksidan, pankreas kanserinin patofizyolojisinde anahtar bir rol oynar. Kemoterapi ile kombinasyonu, melatoninin ROS'u artırdığı, mitokondriyal membran depolarizasyonunu sağladığı, apoptoziyi teşvik ettiği ve pankreas tümör hücre hattı AR42J'deki hücre canlılığını baskıladığı görülmüştür. Melatonin uygulaması, pankreas kanseri hücrelerinde kanser kistlerinin alanını azaltmış ve glutatyon, CAT ve SOD seviyelerini artırmıştır. Melatonin, artmış oksidatif strese karşı koruyan çok güçlü bir antioksidan ve doku koruyucudur. Araştırmalar, melatonin takviyelerinin pankreas kanseri için uygun bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Melatonin, oksidatif stres ve vasküler endotelial büyüme faktörü ile ilgili birden fazla moleküler süreci modüle ederek kanser hücrelerinde etkili bir apoptoz uyarıcısı olabilir (Tamtaji & ark., 2019).

Lösemi, heterojen hematopoietik kök hücre (HSC) maligniteleri ile karakterize edilen bir kanser türüdür; kemik iliğinde sağlıklı kan hücrelerinin üretimini engelleyen ve sonsuz şekilde çoğalma yeteneğine sahip, farklılaşmamış blastların anormal birikimi ile tanımlanır (Siegel & ark., 2019). Demir, metabolizmanın önemli bir elemanıdır ve birçok fizyolojik aktiviteye katılır. Demir, hücre büyümesi ve çoğalmasını sağlar, ancak fazla miktarı oksidatif stres hasarına yol açar. Demirin elektron alıp verme yeteneği, serbest radikaller üreten reaksiyonlara katılmasına olanak tanır. Lösemide demir metabolizması, yalnızca hücrelerin demir alımı, birikimi ve çıkarımıyla değil, aynı zamanda ferroportin-hepsidin modülatör kompleksinin düzensizliğiyle de etkilenir. Demir ve katalitik ROS üretimi, hematopoietik homeostazın korunmasında önemli olsa da, demir birikimi ve buna bağlı artan oksidatif stres sağlıklı hematopoiez için zararlıdır. Demir şelatörleri, demiri yüksek afiniteli bir şekilde bağlayarak ve demir uzaklaştırılmasını teşvik ederek hücresel demir seviyelerini düşürebilen doğal veya yapay bazı moleküllerdir (Zhou & ark., 2018). Son yıllarda, demir şelatörlerinin etkili bir anti-lösemi tedavisi olarak kullanılabileceği önerilmiştir. Demir şelatörleri, özellikle ROS seviyelerini yükselterek, hücresel demir şelasyonunu artırarak ve lösemi hücrelerinde birkaç farklı sinyal yolunu aktive ederek anti-lösemi etkinliği gösterir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, lösemideki demir artışı ve demir metabolizmasını hedefleyen terapötik yaklaşımlar üzerine çalışmalar yapıldığını genişletmiştir, ancak demir, oksidatif stres ve lösemi ilerlemesi arasındaki temel mekanizmayı aydınlatmak için daha fazla keşfe ihtiyaç vardır. Nanoteknolojinin gelişmesi, demir bazlı nanoparçacıkların tıbbi faydalarından yararlanma çabalarına yol açmıştır (Wang & ark., 2019).

Oksidatif stresin, tümör gelişiminin farklı aşamalarını nasıl etkilediği konusundaki yanlış anlamalar, risk altındaki hastalara verilen antioksidan tedavilerinin kötü yanıtlarla sonuçlanmasıyla vurgulanmaktadır (Gill & ark., 2016; Goodman & ark., 2011). Hayvan kanserojenite modellerinde, kanser kemopreventif

ajanlarıyla endojen antioksidan ve detoksifikasyon sistemlerinin indüksiyonu, kimyasal kanserojenlere sonradan maruz kalmanın neden olduğu kanser gelişiminin başlatılmasına karşı koruma sağlar (Wattenberg, 1985). Ancak, antioksidanların sadece uygulanması bazı kanser türlerinin ileri aşamalarını hızlandırabilir (Bagati & ark., 2019; Wiel & ark., 2019), bu da antioksidanların tümör gelişiminin farklı aşamalarında ve tümör tipi-spesifik şekilde farklı etkiler yarattığı görüşünü desteklemektedir.

Vitamin D gibi, yeterli vitamin C seviyeleri, enfektif ajanlara karşı doğuştan ve adaptif bağışıklık yanıtlarıyla ilişkilendirilmiştir (Sorice & ark., 2014). Bu bağlamda, prelinik çalışmalar, yüksek doz vitamin C'nin, immün kompetan farelerde kanser etkilerini gösterdiğini, T hücrelerine bağımlı bir şekilde tümör büyümesini geciktirebildiğini, hem transfer edilmiş T hücrelerinin sitotoksitesinin arttırılması hem de bağışıklık kontrol noktası terapileriyle işbirliği yaparak bunu başarabildiğini göstermiştir (Magri & ark., 2020). Birçok yüksek doz vitamin C klinik denemesi tamamlanmış olmasına rağmen, şu ana kadar sonuçlar cesaret verici olmamıştır. Gelecekteki denemeler, immünolojik yaklaşımın faydasını görecektir, ancak bu taktiğin genel kabul görmesi için bir dizi çözülmesi gereken soru bulunmaktadır (Carr & Cook, 2018).

Redoks homeostazının hem normal hem de tümör hücrelerinde kritik önemi ve fonksiyonel yedekliliğin bazı yönleri nedeniyle, bu redoks hedefli ilaçlar grubunun sınırlı klinik başarısı önemli bir özellik olmuştur; ancak, yeni ajanların keşfi ve geliştirilmesi için çabalar devam etmektedir. Bu bağlamda, birçok kanser hücre hattı, BSO ile başlatılan GSH tükenmesine karşı nispeten dirençlidir. Bunun nedeni, TXN tabanlı antioksidan sistemlerin GSH tükenmesini telafi etmesi (Harris & ark., 2015) veya HSF1'i yukarı regüle ederek veya deübükitinazların ekspresyonunu artırarak, tümör hücrelerinin protein hatalarından kaynaklanan proteotoksitesite ve ER stresine karşı duyarlılıklarını azaltarak oksidatif stresin etkilerine karşı tolerans kazanmaları olabilir (Harris & ark., 2019). Bu bulgular, tümörlerin sıklıkla redoks hedeflemelerini atlabileceğini ve kombinasyonel yaklaşımların

daha başarılı olabileceğini göstermektedir. Gerçekten de, kombinasyonel klinik denemeler, yeni terapötik stratejilerle yükseliyor. Örneğin, erastin, voltaj bağımlı anyon kanallarını (VDAC2/VDAC3) (Yagoda & ark., 2007) ve sistein-glutamat antiporterini (xCT) (Dixon & ark., 2012) modüle eden küçük molekülü bir modülatördür. Erastin ile tedavi edilen hücrelerde GSH tükenmesi gerçekleşir, bu da GPX4'ün inhibisyonuna yol açar ve bu da ROS seviyelerinin artmasına (muhtemelen Fenton kimyası yoluyla) ve ferroptozu tetikler (Yang & ark., 2014). Erastin, optimum tedavi edici ilaç benzeri özelliklere sahip olmasa da, klinik testler için geliştirilmekte olan analogları bulunmaktadır (Larraufie & ark., 2015).

Beklenmedik bir şekilde, GLS1'in de yeni bir küçük molekül olan CB-839 için geçerli bir redoks ilaç hedefi olduğu gösterilmiştir. NRF2 aktivasyonu, antitümör etkilerini kolaylaştırır çünkü KEAP1 mutantı akciğer kanseri hücrelerinde, CB839 ile GLS1 inhibisyonu, glutamini azaltarak glutamati düşürür ve bu da sistein ve GSH seviyelerini sınırlar (Sayin & ark., 2017). Şu anda, CB-839 için klinik denemelerin temel odak noktası akciğer kanserleri olsa da, GLS1 inhibisyonunun etkinliği tümör tipi ve onkogen sinyaline bağlı olarak değişmektedir (Romero & ark., 2017). Ayrıca, redoks homeostazını dolaylı olarak etkileyerek ve ROS aracılığıyla hücre ölümünü indükleyerek yeni bir IDH1 inhibitörü olan Ivosidenib (AG-120), farklı IDH1 mutantlarını hedef alarak, diğer dehidrogenazlar üzerinde belirgin off-target etkiler göstermeden etkili olmuştur. IDH1 mutant kanserlerinde bu inhibitörle yapılan birden fazla klinik deneme, diğer antikanser ilaçlarıyla kombinasyon halinde devam etmektedir (Popovici-Muller & ark., 2018).

Redoks yollarını ve homeostazı dolaylı olarak hedefleyen ilaçlara örnekler bulunmaktadır. Örneğin, katı tümörler yayıldığında, metastazlar genellikle ana tümör hücrelerinden farklı fenotipik özelliklere sahip olur. Melanomlarda, dolaşımdaki hücreler, uzak metastatik lezyonlar oluşturacak şekilde, biyolojik olarak daha oksidatif bir ortamda hayatta kalmayı seçen tersine çevrilebilen adaptif değişiklikler gösterir. Bu adaptasyonlar, folat

yolundaki NADPH üreten enzimlere olan artan bağımlılık (Piskounova & ark., 2015) ve monokarboksilat taşıyıcısı MCT1'in artan ekspresyonunu içerir (Tasdogan & ark., 2020). Kemoterapi, metastazların tedavisinde kullanılan birkaç yaklaşımdan biri olduğundan, bir karbon metabolizmasını, örneğin metotreksat gibi ilaçlarla engellemek veya laktat/pirüvat metabolizmasını ve taşınmasını engellemek, redoks düzenlemesini bozmanın ve metastazı kısıtlamanın dolaylı yolları olarak potansiyel taşıır.

Sulfasalazin ve erastin, bir dizi hücre içi hedefe karşı promiscuous bağlanma affinelerine sahip olan, yapısal olarak ilişkisiz kimyasal yapılardır. Ancak, xCT sistein-glutamat antiporterini inhibe etme yeteneklerini paylaşırlar ve kombinasyon halinde kullanıldığında diğer antikanser ajanlarının sitotoksik etkilerini artırma potansiyeline sahiptirler (Gout & ark., 2001; Sayin & ark., 2017). Ayrıca, GSH (sulfasalazin) ve TXN/TXNRD (auranofin) yollarının birleşik inhibisyonunun, bu tamamlayıcı antioksidanların terapötik müdahalede rol oynadığını göstererek sinerjik kanser hücre ölümü sağladığı bulunmuştur (Harris & ark., 2015).

Radyasyon tedavileri, doz ve zamana bağlı olarak ROS salınımına neden olur. Radyasyona bağlı stres yanıtları üzerine geniş bir literatür bulunmaktadır ve TP53/APE1/NRF2 transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmiş bir yanıtı sağladığına dair genel bir görüş birliği vardır. Ayrıca, tümör ve normal doku yanıtlarını değerlendirirken, yanıtın ne kadarının doz ve zaman eşiklerine dayandığına dair bir kavram da vardır (Murray & ark., 2018). Bir translasyonel biyomarker olarak, radyasyon maruziyetinden kaynaklanan ROS'u titretmek, prostat kanseri hastalarının kanındaki S-glutatyonilize serin proteaz inhibitörü (Serpine) sıklığının ölçülmesiyle mümkün olmuştur (Zhang & ark., 2019). İlginç bir şekilde, intravenöz olarak verilen yüksek doz C vitamini tedavisi, gemcitabin ve radyoterapi ile kombinasyon halinde, iyi tolere edilmiş ve etkili bulunmuş, bu da redoks biyolojisinin, tümör dokusunu hedefleyerek normal dokuyu koruma amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir (Alexander & ark., 2018).

Kanserde Oksidatif Stres Modölatörü Olarak Polifenoller

Birçok epidemiyolojik çalışma, özellikle Akdeniz diyeti gibi diyetlerin kanser önleyici etkilerinin olduğunu göstermektedir. Diyetin faydalı etkileri, hem hayvan modellerinde hem de insanlarda antikanser etkilerine sahip olan polifenollere atfedilebilir. Son yıllarda doğal polifenollere artan ilgi, bu bileşiklerin kimyasal ve biyolojik işlevlerini ve bunların insan ve hayvan sağlığı üzerindeki faydalı etkilerini anlamaya katkı sağlamıştır. Doğal polifenollerin birçok faydalı etkisinin, endojen olarak üretilen ve iyonize edici radyasyon ile xenobiyotiklerden kaynaklanan serbest radikalleri temizleme yeteneğiyle paralel olduğu düşünülmektedir. Birçok rapora göre, fenolik bileşenlerin antioksidan özellikleri, onların kemoterapötik özelliklerini tam olarak açıklayamaz. Kanıtlar, bu bileşiklerin aynı anda pro-oksidan olarak hareket edebileceğini, böylece ROS'lerinin hücrel DNA bozulmasına ve bunun sonucunda hücre ölümüne yol açabileceğini göstermektedir. Prosenesans polifenol tedavisi, kanser hastalarında geleneksel tedavilerin olumsuz etkilerini ve toksisitesini azaltabilir. Ayrıca, bu tedavinin klinik denemeleri sırasında dikkatli olunmalıdır, çünkü yaşlanmanın indüksiyonu, kanserin yeniden ortaya çıkma potansiyeline sahip uyku halindeki tümör hücrelerine, özellikle kanser kök hücrelerine yol açabilir (Mileo & ark., 2016).

Bu nedenle, antioksidanların yanlış alımı zararlı olabilir çünkü antioksidan kullanımı tüm hücrel ROS'ların tamamen ortadan kaldırılmasına yol açar. Aksine, aşırı ROS üretimi hücre hasarına, yaşlanmaya ve bir dizi hastalığa neden olabilir. Bu biyomarkerlerin hastalık ilerlemesi ile olan korelasyon seviyeleri üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Borrelli & ark., 2018). Polifenoller, elektron bağışlama yetenekleri nedeniyle pro-oksidandır. Örneğin, salisilik asit ve antosiyanidinler, tümör hücrelerinin savunma CAT'ını inaktive ederek reaktif apoptoz ve apoptozun mitokondriyal yolunu başlatır, böylece tümör hücrelerinin hücreler arası ROS sinyalini etkiler (Jelic & ark., 2021).

Antioksidanların potansiyel değeri konusunda iki zıt görüş bulunmaktadır. Birincisi, antioksidanların radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğini azaltabileceğini savunur, ikincisi ise antioksidanların, kötü huylu hücrelerin büyümesini engelleyebileceğini ve hastaları tedaviye bağlı toksik yan etkilerden koruyabileceğini öne sürer. Bu nedenle, kanser tedavisinde antioksidanların kullanımına dair kesin bir cevap bulunmamaktadır (Milkovic & ark., 2021). Özel bitkisel bileşik tarafından aracılık edilen antikanser aktivitesinde yer alan ROS türünün analiz edilmesi ve açıklığa kavuşturulması, farmasötik etkinliklerin daha derin mekanizmalarını ve bitkisel bileşiğin etkisini anlamak için önemlidir. Bu, gelecekteki terapötik tasarımlar ve uygulamalar için yardımcı olabilir. Kanser hücrelerinde ve bunların ilişkili mikroçevresinde antitümör bağışıklık yanıtlarını desteklemek ve belirli bir seviyede oksidatif stresin sürdürülmesini sağlamak için kritik yolların tanımlanması, tedavi etkinliğini ve sonuçlarını artırabilir, bu da hastaların uzun vadeli sağlığını etkileyebilir (Cheng & ark., 2016).

Sonuç

Kanser, insan ve hayvan sağlığını etkileyen ve yaşayan varlıkların refahını azaltan en yaygın hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, en çok araştırılan hastalık grubu olarak öne çıkmaktadır. Araştırmalar, kanserin etiyolojisi ve mekanizmaları hakkında daha kapsamlı bir bilgiye dayanmaktadır. Etiyoloji, yaşlanma, viral ve bakteriyel hastalıklar, iltihaplanma patogenezi ve oksidatif stres gibi faktörleri içermektedir. Çeşitli kemoterapilerin yan etkileri ve kemoterapiye karşı direnç nedeniyle, kanser hastalarının yaşam kalitesini artıracak yeni tedavi yaklaşımlarına, etkili ajanlara ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyaç bilimsel çalışmaları zorunlu kılmıştır. Şu anda, kanser tedavisinde antioksidanların rolü konusunda iki farklı görüş bulunmaktadır. Bir görüşe göre, antioksidanlar radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğini azaltabilirken, diğer görüşe göre, antioksidanlar kötü huylu hücrelerin büyümesini engelleyebilir ve hastaları tedaviye bağlı toksik yan etkilerden koruyabilir. Bu

nedenle, antioksidanların kanser tedavisinde kullanılabilir olup olmadığı konusunda kesin bir cevap yoktur.

Oksidatif stres sırasında üretilen ROS ve lipid peroksidasyon ürünleri yalnızca sitotoksik etkilere sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda stres altındaki hücrelerde benzer şekilde hareket ederek sinyal iletimini modüle eder. Bu bağlamda, pro-oksidanlar ve antioksidanlar, özellikle hücresel redoks sinyallemesini modüle eden araçlar olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, özellikle kanser hayatta kalanlarında, tedavi sırasında sağlıklı bireylerde antioksidan takviyelerinin olası faydalarının analiz edilmesi gerekmektedir.

Tümörjenez boyunca, kanser hücreleri, başlatma, matris ayrılma, dolaşımdan geçiş ve tedavi sonrası hastalık nüksü sırasında oksidatif strese dayanmak zorundadır. Bu dönemler, tümör hücreleri tarafından çeşitli adaptif stratejilerle hafifletilebilir ve her biri ROS seviyelerini, hücre ölümünü engellerken proliferasyonu destekleyecek şekilde dinamik bir aralıkta sınırlamayı sağlar. Başlatma sırasında, prenöplastik hücreler tipik olarak yüksek ve sürekli bir onkogen kaynaklı ROS yüküyle karşı karşıyadır ve bu nedenle antioksidan savunmalarını yukarı regüle etmeleri gerekir, bu da genellikle NRF2-regüle edilen antioksidan genlerinin aşırı ekspresyonunu içerir, ancak aynı zamanda glukoz metabolizmasını PPP'ye yönlendirerek NADPH üretimini artıran onkogenle yönlendirilen PKM2 fosforilasyonunu da içerebilir. Kanser ilerlemesi sırasında, neoplastik hücrelerin ve CAF'ler ile TAM'ların mikroçevrelerinde işbirliği, ROS uyarımlı göç ve tümör hücrelerinin bağlanmayan büyümesini tetikler, bu da metabolizmayı yeniden yapılandırmalarını gerektirir ve G6PD ve/veya IDH'nin etkisiyle NADPH üretimini artırmalarını sağlar.

Metastaz sırasında, dolaşımdaki tümör hücreleri, intravazasyon ve kan dolaşımında varlık sonrası yüksek ROS seviyeleriyle karşılaşır, bu da yine NADPH üretimini artırmalarını gerektirir, ancak bu durumda folat yolu (bir karbon metabolizması) aracılığıyla ALDH1L2'nin ve daha az ölçüde MTHFD1'in artan kullanımıyla ve aynı zamanda glikolizinin devamını sağlayarak.

Tedavi sonrası dormansi/tekrar oluşum durumlarında, tümör hücreleri, yağ asitlerinin β -oksidasyonuna geçişi hayatta kalmalarını sağlamak için NRF2 yönlendirmeli gen ekspresyonuna dayanır, bunun yerine enerji için glikolizi tercih eder. Her ne kadar antioksidan genlerin aşırı ekspresyonu, artan GSH sentezi ve artan NADPH  retimi oksidatif streten korunmayı sağlasa da, t m rjenez ve tekrar oluşum sırasında oksidatif stres savunmalarının farklı aşamalarının "açılma" sırasının tam olarak nasıl düzenlendiği belirsizdir, bu nedenle tümör hücrelerinin aşamaya özgü stratejilerinin netleştirilmesi daha fazla çalışma gerektirmektedir. Bu, daha plastik olabilir ve büyük ölçüde pren plastik hücrelerin başlatma aşamasında karşılaştığı ROS yükünün şiddetine ve oksidatif stresin hangi hücre içi bölgelerde ortaya çıktığına bağlı olabilir. Örneğin, başlatma sırasında yüksek ROS yükü, NFE2L2 veya KEAP1'de somatik mutasyonlar gibi rastlantısal genetik değişiklikleri gerektirebilir, oysa daha düşük ROS yükü, antioksidan transkripsiyon faktörleri ağının ve NADPH üreten yolların geri dönüşümlü aktivasyonu ile karşılanabilir. Başlatma sırasında benimsenen adaptif mekanizmaların, kanserin ilerlemesi sırasında ve EMT ve MET'yi belirleyen uyarıcılara verdiği yanıtları, tümör hücrelerinin sonraki davranışlarını derinden etkilemesi muhtemeldir.

Yukarıda açıklandığı gibi, kanser ilerlemesi ve metastazı sırasında oksidatif strese uyum, mitokondrion içinde NADPH-bağımlı antioksidan savunmalarını güçlendirmeyi gerektirir, bu durum başlangıç ve t m rjenez ilerlemesi sırasında o kadar önemli olmayabilir. Bu gözlemler, kanser hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonun ve belirli mitokondriyal metabolik yolların disregülasyonunun tümör oluşumunun sonraki aşamalarında hangi adaptif mekanizmaların 'mevcut' olduğunu belirlemede önemli bir rol oynayabileceğini  ne sürmektedir. Ayrıca, başlangıçta NRF2'nin yapısal aktivasyonunun, tümör hücrelerinin tedavi sırasında ve sonrasında oksidatif strese uyum sağlama yeteneğini veya tümör hücrelerinin tedavi sırasında ve sonrasında oksidatif strese uyum

sağlama gerekliliğini ne ölçüde etkilediği ve böylece tekrarlayan hastalık olasılığını ne ölçüde artırdığı da belirsizdir

Önemlisi, ROS seviyeleri hücrelerin taşıyabileceği hasarı izlemek için bir belirteç olarak kullanılabilir. ROS düzenlemesinin etkileri kanser tedavisi için oldukça önemlidir çünkü yaygın olarak kullanılan radyo ve kemoterapi ilaçları ROS modülasyonu yoluyla tümör sonucunu etkiler. Dahası, pro-oksidan tedavilere klinik yanıt tahmin edebilen yeni biyobelirteçlerin keşfi, kanser tedavilerinin kişiselleştirilmesine olanak sağlamak için üstesinden gelinmesi gereken önemli bir zorluktur.

Kaynaklar

Blackburn, A.C., Matthaiei, K.I., Lim, C., Taylor, M.C., Cappello, J.Y., Hayes, J.D., Anders, M.W., & Board, P.G. (2006). Deficiency of glutathione transferase zeta causes oxidative stress and activation of antioxidant response pathways. *Mol. Pharmacol.* 69, 650–657.

Blumberg, J. (2004). Use of biomarkers of oxidative stress in research studies. *The Journal of Nutrition*, 134(11), 3188S–3189S.

Borrelli, A., Bonelli, P., Tuccillo, M. F., Goldfine, I. D., Evans, J. L., Buonaguro, F. M. & Mancini, A. (2018). Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biology*, 15, 467–479.

Brown, A.K., & Webb, A.E. (2018). Regulation of FOXO factors in mammalian cells. *Curr. Top Dev. Biol.* 127, 165–192.

Chen, Y., Singh, S., Matsumoto, A., Manna, S.K., Abdelmegeed, M.A., Golla, S., Murphy, R.C., Dong, H., Song, B.J., & Gonzalez, F.J. (2016). Chronic glutathione depletion confers protection against alcohol-induced steatosis: implication for redox activation of AMP-activated protein kinase pathway. *Sci. Rep.* 6, 29743.

Cheng, T., Yang, C. & Shyur, F. (2016). PhytochemistryModulating oxidative stress and the tumor microenvironment for cancer therapy. *Pharmacological Research*, 114, 128–143.

Choi, D. & Lee, S. (2013). Interplay between Epigenetics and Genetics in Cancer. *Genomics & Informatics*, 11(4), 164-173.

Cosentino, C., Grieco, D., & Costanzo, V. (2011). ATM activates the pentose phosphate pathway promoting anti-oxidant defence and DNA repair. *EMBO J.* 30, 546–555.

Dick, T.P., & Ralser, M. (2015). Metabolic remodeling in times of stress: who shoots faster than his shadow? *Mol. Cell* 59, 519–521.

Dodson, M., Castro-Portuguez, R., & Zhang, D.D. (2019). NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. *Redox Biol.* 23, 101107.

Esposito, E. & Cuzzocrea, S. (2010). Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Current Neuropharmacology*, 8(3), 228–242.

Estornut, C., Milara, J., Bayarri, A., Belhadj, N. & Cortijo, J. (2022). Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 794997.

Forcados, E., James, B., Sallau, B. & Mabeta P. (2017). Oxidative Stress and Carcinogenesis: Potential of Phytochemicals in Breast Cancer Therapy. *Nutrition and Cancer*, 69(3), 365–374

Gloire, G., Legrand-Poels, S. & Piette, J. (2006). NFκB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochemical Pharmacology*, 72(11), 1493–1505.

Guo, X., Jiang, Q., Tuccitto, A., Chan, D., Alqawlaq, S., Won, G.J., & Sivak, J.M. (2018). The AMPK-PGC-1α signaling axis regulates the astrocyte glutathione system to protect against oxidative and metabolic injury. *Neurobiol. Dis.* 113, 59–69.

Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*, Fifth Edition (Oxford University Press).

Ishikawa, K., Takenaga, K., Akimoto, M., Koshikawa, N., Yamaguchi, A., Imanishi, H., Nakada, K., Honma, Y. & Hayashi J-I. (2008). ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science (New York, N.Y.)* 320(5876), 661–664.

Jelic, D., Mandic, D., Maricic, M. & Srdjenovic, U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(1), 22–28.

Klaunig, E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 24(40), 4771–4778.

Kuehne, A., Emmert, H., Soehle, J., Winnefeld, M., Fischer, F., Wenck, H., Gallinat, S., Terstegen, L., Lucius, R., Hildebrand, J., & Zamboni, N. (2015). Acute activation of oxidative pentose phosphate pathway as first-line response to oxidative stress in human skin cells. *Mol. Cell* 59, 359–371.

Lee, G., Won, H.S., Lee, Y.M., Choi, J.W., Oh, T.I., Jang, J.H., Choi, D.K., Lim, B.O., Kim, Y.J., & Park, J.W. (2016). Oxidative dimerization of PHD2 is responsible for its inactivation and contributes to metabolic reprogramming via HIF-1alpha activation. *Sci. Rep.* 6, 18928.

Lee, L., Huang, Y. & Shyur, F. (2013). Phytoagents for cancer management: regulation of nucleic acid oxidation, ROS, and related mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 925804.

Marinho, H.S., Real, C., Cyrne, L., Soares, H., & Antunes, F. (2014). Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. *Redox Biol.* 2, 535–562.

Mileo, M. & Miccadei, S. (2016). Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 6475624.

Milkovic, L., Siems, W., Siems, R. & Zarkovic, N. (2014). Oxidative stress and antioxidants in carcinogenesis and integrative therapy of cancer. *Current pharmaceutical design*, 20(42), 6529–6542.

Obrador, E., Liu-Smith, F., Dellinger, W., Salvador, R., Meyskens, L. & Estrela, M. (2019). Oxidative stress and

antioxidants in the pathophysiology of malignant melanoma. *Biological Chemistry*, 400(5), 589–612.

Ohl, K. & Tenbrock, K. (2018). Reactive Oxygen Species as Regulators of MDSC-Mediated Immune Suppression. *Frontiers in Immunology*, 9, 2499.

Patterson, A.D., Carlson, B.A., Li, F., Bonzo, J.A., Yoo, M.H., Krausz, K.W., Conrad, M., Chen, C., Gonzalez, F.J., & Hatfield, D.L. (2013). Disruption of thioredoxin reductase 1 protects mice from acute acetaminophen-induced hepatotoxicity through enhanced NRF2 activity. *Chem. Res. Toxicol.* 26, 1088–1096.

Reczek, C.R., Birsoy, K., Kong, H., Martinez-Reyes, I., Wang, T., Gao, P., Sabatini, D.M., & Chandel, N.S. (2017). A CRISPR screen identifies a pathway required for paraquat-induced cell death. *Nat. Chem. Biol.* 13, 1274–1279.

Redza-Dutordoir, M., & Averill-Bates, D.A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta* 1863, 2977–2992.

Sakamoto, K., Iwasaki, K., Sugiyama, H., and Tsuji, Y. (2009). Role of the tumor suppressor PTEN in antioxidant responsive element-mediated transcription and associated histone modifications. *Mol. Biol. Cell* 20, 1606–1617.

Sato-Dahlman, M., Wirth, K. & Yamamoto, M. (2018). Role of genetherapy in pancreatic cancer—A review. *Cancers*, 10(4), 103.

Siegel, L., Miller, D. & Jemal, A. (2019). Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.

Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 4, 180–183.

Starobova, H. & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 174.

Tamtaji, R., Mirhosseini, N., Reiter, J., Behnamfar, M. & Asemi, Z. (2019). Melatonin and pancreatic cancer: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5372–5378.

Tan, M.K., Lim, H.J., Bennett, E.J., Shi, Y., & Harper, J.W. (2013). Parallel SCF adaptor capture proteomics reveals a role for SCFFBXL17 in NRF2 activation via BACH1 repressor turnover. *Mol. Cell* 52, 9–24.

Thapa, D. & Ghosh, R. (2015). Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology*, 94(2), 53–62.

Toyokuni, S. (2006). Novel aspects of oxidative stress associated carcinogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(7-8), 1373–1377.

Valavanidis, A. & Vlachogianni, T. (2009). Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27(2), 120–139.

van der Reest, J., Lilla, S., Zheng, L., Zanivan, S., & Gottlieb, E. (2018). Proteome-wide analysis of cysteine oxidation reveals metabolic sensitivity to redox stress. *Nat. Commun.* 9, 1581.

Wang, F., Lv, H., Zhao, B., Zhou, L., Wang, S., Luo, J., Liu, J. & Shang, P. (2019). Iron and leukemia: new insights for future treatments. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 38(1), 406.

Zhang, X., Guo, J., Wei, X., Niu, C., Jia, M., Li, Q., & Meng, D. (2018). Bach1: function, regulation, and involvement in disease. *Oxid Med. Cell Longev.* 2018, 1347969.

Zhang, Y., Li, Q., Xu, D., Li, T., Gu, Z., Huang, P. & Ren, L. (2021). Idarubicin-induced oxidative stress and apoptosis in

cardiomyocytes: An in vitro molecular approach. *Human & Experimental Toxicology*, 40(12), S553–S562.

Zheng, L., Cardaci, S., Jerby, L., MacKenzie, E.D., Sciacovelli, M., Johnson, T.I., Gaude, E., King, A., Leach, J.D., & Edrada-Ebel, R. (2015). Fumarate induces redox-dependent senescence by modifying glutathione metabolism. *Nat. Commun.* 6, 6001.

Zhou, H.L., Zhang, R., Anand, P., Stomberski, C.T., Qian, Z., Hausladen, A., Wang, L., Rhee, E.P., Parikh, S.M., Karumanchi, S.A., & Stamler, J.S. (2019). Author Correction: metabolic reprogramming by the S-nitroso-CoA reductase system protects against kidney injury. *Nature* 570, E23.

Zhou, L., Zhao, B., Zhang, L., Wang, S., Dong, D., Lv, H. & Shang, P. (2018). Alterations in Cellular Iron Metabolism Provide More Therapeutic Opportunities for Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1545.

BÖLÜM III

Diabetes Mellitus'ta Oksidatif Stresin Rolü

Mohammad AHMAD BİK¹

1. Giriş

Diabetes mellitus (DM), kandaki glikoz seviyesinin yükselmesi (hiperglisemi) ve vücutta pankreas tarafından üretilen insülinin üretiminde veya etkisinde yetersizlik ile karakterize bir grup metabolik bozukluktur (Mukhtar, Galalain, & Yunusa, 2020). İnsülin, glukoz, sülfonilüreler ve arginin gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak pankreasın beta hücrelerinde sentezlenen bir hormondur, ancak glukoz başlıca belirleyicidir (Fu, R. Gilbert, & Liu, 2013). Kan glukoz seviyelerinde uzun süreli yükselme, kalp hastalıkları, felç, görme bozukluğu ve böbrek hastalıklarına yol açan makro ve mikro vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (Asmat, Abad, & Ismail, 2016). Hiperlipidemi ve oksidatif stres gibi diyabet patogeneğinde büyük rol oynayan ve yüksek komplikasyon riskine yol açan başka faktörler de vardır (Pitocco & ark., 2013).

¹ Dr. Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Konya/Türkiye, Orcid: 0000-0003-1577-6525, mo.bik881@gmail.com

2. DM sınıflandırılması

DM dört farklı şekilde sınıflandırılabilir:

1. Tip I diyabet (İnsüline bağımlı; IDDM), insülin eksikliğine yol açan bağışıklık aracılı beta hücrelerinin yıkımına bağlıdır.

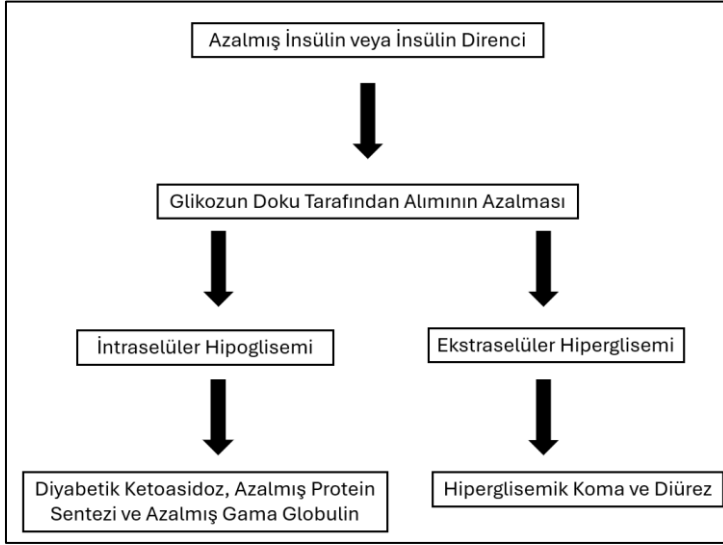
2. İdiyopatik diyabet, bilinen bir nedeni olmayan tip 1 diyabettir ve güçlü bir şekilde kalıtsaldır.

3. Tip II diyabet (İnsüline bağımlı olmayan; NIDDM) insülin salgılama bozukluğu ve insülin direncinden kaynaklanır.

4. Gestasyonel DM, gebeliğin başlangıcı veya ilk tanınmasıyla birlikte glikoza karşı herhangi bir intolerans şeklidir (Association, 2010, 2014).

3. Diyabetin patofizyolojisi

Yemek sonrası, kan glikoz seviyelerinde artış olur ve dolayısıyla insülin salgılanmasını uyararak kas ve yağ dokularında taşınma, biyotransformasyon ve depolanmada artışa neden olur (Şekil 3.1)(Karimi & ark., 2021). Açlık koşullarında kandaki glikoz, insüline bağımlı olmaksızın beyin tarafından kullanılmak üzere karaciğer tarafından sağlanır. İnsülin, glukozun depolanmasının yanı sıra glukagon salgılanmasını da engeller ve serum yağ asitlerinin konsantrasyonunu düşürerek karaciğer glukoz üretiminde düşüşe yol açar (Adeva-Andany & ark., 2019). Yetersiz insülin veya vücutta insüline karşı direnç, glukozun doku tarafından alımının azalmasına neden olarak intraselüler hipoglisemi ve ekstraselüler hiperglisemi ile sonuçlanır. İntraselüler hipoglisemi glukojenez ve glukoneojeneze neden olarak yağların parçalanmasına (diyabetik ketoasidoza neden olur) ve protein sentezi ile gama globulinlerin azalmasına yol açarken, ekstraselüler hiperglisemi hiperglisemik koma ve ozmotik diereze neden olur (Petersen & Shulman, 2018).



Şekil 0.1 DM patofizyolojisi

3.1. Tip I diabetes mellitus (IDDM; T1DM) patogenezi

İnsüline bağımlı DM'ta (IDDM), β -pankreas hücrelerinin otoimmün destrüksiyonuna bağlı olarak insülin salgılanmasında bir eksiklik ortaya çıkar ve dolayısıyla IDDM ile ilişkili metabolik bozukluklara yol açar. β -hücresi destrüksiyonunun son aşaması, T1DM'a yol açan klinik hastalığın başlangıcını temsil eder; monositler, lenfositler ve somatostatin, glikojen ve pankreatik polipeptid salgılayan bazı hücrelerle psödoatrofik adacıkların bir karışımı bulunur ve sonuç olarak immünojenik süreç yoluyla hastalığı tetikler. Otoimmünite, genetik yapı ve çevresel faktörler adacık hücre destrüksiyonundan sorumludur (Asmat, Abad, & Ismail, 2016; Das, 2017).

3.2. Tip II diabetes mellitus (NIDDM; T2DM) patogenezi

İnsüline bağımlı olmayan DM'ta (NIDDM), insüline karşı doku duyarlılığı arasındaki düzenlemeyi sağlayan bazı mekanizmalar bozulur ve sonuç olarak pankreas β hücreleri tarafından bozulmuş insülin salgılanmasına ve insülin direnci

yoluyla bozulmuş insülin etkisine yol açar. Bu tip diyabette, çoklu genetik bozukluklar ve obezite başta olmak üzere bazı çevresel faktörler sırasıyla β hücre bozukluklarından ve periferik doku insülin direncinden sorumludur (Olefsky, 1993).

4. Diyabet komplikasyonları

Diyabet, hastaların her zaman komplikasyon riski altında olduğu bir hastalık türüdür. Komplikasyonlar makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve inme), mikrovasküler (nöropati, retinopati ve nefropati) ve hem mikro hem de makrovasküler (diyabetik ayak) olabilir. Diyabetin mortalite ve morbiditesi, yaşlılarda mikrovasküler komplikasyon risklerine kıyasla makrovasküler dejenerasyonla daha fazla ilişkilidir (Mauricio, Alonso, & Gratacós, 2020).

Diyabette aşırı yüksek serbest radikal seviyeleri hücresel proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere zarar vererek hücre ölümüne yol açar. Bu radikallerin başlıca kaynaklarından biri, süperoksit anyon radikalleri, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif türler üreten glikoz oksidasyonudur (Jakus, 2000). Süperoksit anyon radikallerinin NO ile etkileşimi reaktif peroksi nitrit radikallerini üretebilir. Hiperglisemi ayrıca düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) süperoksit yoluyla lipid peroksidasyonunu teşvik ederek serbest radikal oluşumunu daha da artırır (Lankin & ark., 2014). Diyabette serbest radikallerin bir diğer önemli kaynağı, enzimleri inaktive eden, protein yapılarını değiştiren ve oksidatif stresi artıran ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumudur. AGE'ler nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)'yi aktive ederek NO üretimini yukarı doğru düzenler ve adacık β hücresi hasarına katkıda bulunur (Babizhayev & ark., 2015; Jakus, 2000).

Sorbitol yolunun glukoz tarafından aktivasyonu, katarakt oluşumu ve periferik nöropati gibi diyabetik komplikasyonlarda bir diğer önemli faktördür. Poliollerin, özellikle de sorbitolün birikmesi, lenste ozmotik değişikliklere ve oksidatif strese yol açarak glutatyon ve NADPH seviyelerinde azalmaya neden olur. Diyabetik nöropatide, metabolik dengesizlikler ve bozulmuş nörotrofizm,

nörotransmisyonadaki değişiklikler, Schwann hücre hasarı ve aksonopati dahil olmak üzere nöral dokulardaki hasarla bağlantılıdır (Jankovic & ark., 2021; Obrosova, 2005).

5. Hiperglisemi ve reaktif oksijen türleri (ROS)

DM'nin serbest radikal oluşumunun arttığı bir durum olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi ortamında ROS seviyesi yüksek olduğu için oksidatif stres artmış olabilir. Oksidatif stresin DM riskini artırdığına inanılmaktadır. Ayrıca, oksijen molekülleri genellikle enerji kaynağı olarak kullanıldığından, oksidatif hasardan kaçınılamaz. Bu nedenle, oksidatif stres çalışmaları, diyabet gibi yaşam tarzıyla ilgili hastalıkları önlemenin yollarını belirlemek için şüphesiz yararlıdır (Giacco & Brownlee, 2010). Diyabetin hiperglisemisi kronikleştikçe, normalde metabolik substrat, enerji ve sinyal fonksiyonu gören glukoz daha karanlık bir toksin rolü üstlenir. Kronik hiperglisemi, diyabette retinopati, böbrek yetmezliği, nöropati ve makrovasküler hastalığın başlıca nedenidir (Robertson, 2004). T2DM'deki β hücresi de kronik hiperglisemiden olumsuz etkilenir. Hiperglisemi kötüleştikçe, β hücreleri sürekli olarak bozulmaya uğrar, daha az insülin salgılar ve fonksiyonlarını kaybetmeye doğru ilerler (Hui Yang & ark., 2011).

Oksidatif stresin DM'ta, özellikle de T2DM'ta vasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığına düşünülmektedir (Oguntibeju, 2019). DM'te ROS seviyesinin yükselmesi, katalaz (CAT-enzimatik/enzimatik olmayan), SOD ve GPx antioksidanlarının yıkımındaki azalma ve/veya üretimindeki artışa bağlı olabilir. Bu enzimlerin seviyelerindeki değişim, dokuları oksidatif strese duyarlı hale getirerek diyabetik komplikasyonların gelişmesine yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre, diyabetik ölümler özellikle hiperglisemi dışındaki vasküler hastalıklardaki artışla açıklanabilir (Asmat, Abad, & Ismail, 2016; Giacco & Brownlee, 2010).

5.1. Diyabette oksidatif stresin patofizyolojisi

Günümüzde, oksidatif stresin hem T1DM hem de T2DM patogenezindeki rolünü destekleyen kanıtlar bildirilmiştir. Diyabette proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu, glikoz oksidasyonu ve artan lipid peroksidasyonu ile serbest radikal oluşumu, enzimlerin, hücresel mekanizmaların hasar görmesine ve ayrıca oksidatif stres nedeniyle insülin direncinin artmasına neden olur (Ahmed, 2005; Chang & Chuang, 2010).

Son araştırmalara göre, diyabetik komplikasyonlarda oksidatif hasardan sorumlu olan sadece lipid değil, aynı zamanda apo-B monomerleri arasında hidroksil radikalının neden olduğu çapraz bağlanma nedeniyle oksidatif olarak çözünmez agregatlar oluşturan LDL'nin apolipoprotein bileşenidir. DM'ta oksidatif stresin ana kaynağı mitokondridir. Mitokondride oksidatif metabolizma sırasında, kullanılan oksijenin bir bileşeni suya indirgenir ve kalan oksijen, $ONOO^-$, OH ve H_2O_2 gibi diğer RS'lere dönüştürülen önemli bir ROS olan oksijen serbest radikaline ($O^\bullet$) dönüştürülür (Bandeira & ark., 2013).

İnsülin sinyalizasyonu ROS/RNS tarafından iki şekilde modüle edilir. Bir tarafta, insüline yanıt olarak, ROS/Reaktif Azot Türleri (RNS) tam fizyolojik fonksiyonunu yerine getirmek için üretilir ve diğer tarafta, ROS ve RNS insülin sinyali üzerinde olumsuz bir düzenlemeye sahiptir ve bu da onları T2DM için bir risk faktörü olan insülin direnci geliştirecek şekilde yorumlar (Robertson, 2004).

Kronik hiperglisemi, hiperlipidemi ve oksidatif stresin vasküler, retinal, renal ve adacık dokularının fonksiyonu üzerindeki zararlı etkilerinde çoklu biyokimyasal yollar ve mekanizmalar rol oynamaktadır (Bonnefont-Rousselot, 2002). Son çalışmalar, yüksek glikoz konsantrasyonlarının aşırı düzeyde ROS oluşturabileceği biyokimyasal yolların olduğunu göstermektedir. Çok sayıda veri, hiperglisemi kaynaklı hücre hasarına başlıca katkıda bulunan altı temel metabolik yolu vurgulamaktadır:

- I.Sorbitol metabolizması
- II.Hekzozamin metabolizması
- III.Dikarbonil oluşumu ve glikasyon
- IV.Enolizasyon ve a-ketoaldehit oluşumu
- V.Oksidatif fosforilasyon
- VI.Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu (Hui Yang & ark., 2011)

5.2. Oksidatif stres, β hücre hasarı ve insülin direnci

β hücresinin fizyolojik olmayan glukoz konsantrasyonlarına kronik olarak maruz kalması, insülin içeriğinde belirgin azalmalar ve anormal insülin salgılanması ile birlikte defektif insülin gen ekspresyonuna neden olur (Bensellam, Laybutt, & Jonas, 2012). İnsülin gen ifadesindeki defekt, insülin promotörünü aktive eden en az iki kritik proteinin kaybından kaynaklanmaktadır. Bunlardan biri pankreatik ve duodenal homeobox faktör-1 (PDX-1), diğeri ise makrofaj aktive edici faktör A'dır (MafA) (McKinnon & Docherty, 2001). Glukotoksik HIT-T15 hücrelerinin PDX-1 cDNA ile geçici transfeksiyonu insülin promotör aktivitesini kısmen yeniden oluşturur ve hem PDX-1 hem de MafA ile kombinatoryal transfeksiyon insülin promotör aktivitesini tamamen normalleştirir. Kronik olarak yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz kalan izole adacıklar da insülin gen ekspresyonunun ve insülin sekresyonunun azaldığını ortaya koymaktadır (Robertson & ark., 2007).

Bir hayvan modelinde hiperglisemi gelişimine insülin gen ekspresyonu ve adacık PDX-1 mRNA kaybı eşlik eder. Yüksek glukoz konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalmak, insülin promotör aktivitesi için bir baskılayıcı olan transkripsiyon faktörü C/EBP seviyelerini de yukarı doğru düzenlemiştir (Fujimoto & Polonsky, 2009; Jitrapakdee, 2012). β hücre ölümündeki artıştan kaynaklanan β hücre kütlesi kaybının, Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçanlarda diyabetik durumun gelişimine önemli bir katkıda bulunduğunu bildirilmiştir (Finegood & ark., 2001).

ROS, hücre içindeki bir dizi sinyal yolunu değiştirir. İlgili oksidatif yollar glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını etkiler. Oksidatif stresin DM'den sorumlu olma olasılığı, β hücre hatlarının

ve T2DM'nin kemirgen modellerinin antioksidan tedavisinin, yüksek glikoz konsantrasyonlarına maruz kalmanın neden olduğu insülin gen ekspresyonunun bozulmasına karşı koruduğunu gösteren çalışmalarla vurgulanmaktadır (Tanaka & ark., 1999).

Serbest yağ asitler (FFA)'nın oksidatif stres kaynaklı NF- κ B aktivasyonu yoluyla insülin etkisini azalttığı bildirilmiştir (Evans & ark., 2003). Diğer bir çalışmada farklı gruplarda serum lipidlerini ve lipid peroksitlerini (LPO) ölçülmüş ve LPO konsantrasyonlarının hem DM'de hem de koroner kalp hastalığı (KKH) olan diyabetik olmayan hastalarda kontrol grubundakilere kıyasla önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (Kesavulu & ark., 2001). Pankreas β hücrelerinin yağ asitlerine uzun süre maruz kalmasının insülin gen ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Daha yeni çalışmalar, insülin gen ekspresyonunda palmitat kaynaklı azalmanın, insülin promotör aktivitesinin inhibisyonu ve intraselüler seramid seviyelerinin artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Zhou & Grill, 1995).

Mitokondriyal disfonksiyon diyabet ve insülin direncinin gelişiminde rol oynar. Yaşlılarda insülin direnci, yağ birikiminde artış ve mitokondriyal oksidatif ve fosforilasyon aktivitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Kim, Wei, & Sowers, 2008). Ayrılma proteinleri (UCP'ler) mitokondrinin iç zarında bulunan ve solunum zincirindeki oksijen tüketimini ATP sentezinden ayıran bir taşıyıcı protein ailesidir. Memelilerde UCP-1,2,3,4,5'i içerir ve indüklenebilir bir proton iletkenliğini katalize eder ve proton elektrokimyasal potansiyel gradyanını mitokondriyal iç membran boyunca dağıtır. İskelet kasında UCP'lerin aşırı ekspresyonunun enerji harcamasını artırdığı ve yüksek yağlı diyetin neden olduğu insülin direncine karşı koruma sağlamak için insülin etkisini artırdığı gösterilmiştir (Hui Yang & ark., 2011).

UCP'ler hidrojen peroksit toksisitesi ve oksidatif stres sırasında β hücrelerini korur, glukoz toleransını iyileştirir, açlık plazma insülin seviyelerini düşürür, yağ asidi oksidasyonunu kolaylaştırır ve ROS üretimini en aza indirir (Bhatti & ark., 2022).

Endoplazmik retikulum (ER) stresi de diyabetik hücrel hasarın ve periferik insülin direncinin bir bileşenidir. Fonksiyonu katlanmamış protein yanıtı (UPR) tarafından düzenlenir ve karaciğer ve yağ dokularında obezite ile indüklenir (Fernandes-da-Silva & ark., 2021).

Hiperglisemi sırasında, hekzozamin yolu ile glukozamin üretimi ER stresini başlatabilir ve ardından insülin reseptör substratı 1'in (IRS-1) c-Jun N-terminal kinaz (JNK) bağımlı serin fosforilasyonunu teşvik edebilir, dolayısıyla insülin-reseptör sinyal yolunun baskılanmasıyla sonuçlanır (Rajan & ark., 2007).

Oksidatif stres ve ROS, DM sırasında insülin direncinde, fosfoinozitid 3 kinaz (PI3-K) aktivitesinde ve protein kinaz B'de (PKB/Akt) bozulma ile de ilişkilendirilmiştir. Akt sinyal yolu, hepatik glikoz çıkışı ve trigliserit salınımını önemli ölçüde değiştirebilir. Diyabette Akt, GLUT-4 translokasyonunu uyarması ve GLUT-1 sentezini artırması yoluyla adipositlerde glukoz alımına yol açarak glukoz toleransının bozulmasına ve insülin direncine neden olur. Akt'nin ayrıca geç genomik DNA yıkımı sırasında apoptotik hücre hasarını ve membran PS maruziyeti ile erken apoptotik sinyali önlediği düşünülmektedir (Hui Yang & ark., 2011).

5.2. Oksidatif stres ve diyabetik komplikasyonlar

Oksidatif stres, insülin direncinde ve diyabetin geç komplikasyonlarına yol açan dokuların hücrel hasarlarında rol oynamaktadır. Birçok araştırma bulgusu kronik oksidatif stres yoluyla glukolipotoksisitenin hem insülin direncine hem de çoklu hedef dokuları içeren diyabetin kronik komplikasyonlarına katkıda bulunduğunu desteklemektedir (Giacco & Brownlee, 2010). Diyabetin kronik komplikasyonları retinopati, nefropati, nöropati ve koroner arterler gibi kritik kan damarlarında hasara yol açan mikrovasküler ve makrovasküler değişiklikleri içerir. DM'in, ileri yaş ve sigara kullanımı gibi periferik arter hastalığı için önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (Bhatia & ark., 2003).

DM, temel olarak kardiyovasküler hastalığa (KVH) bağı artmış morbidite ve mortalite gelişimi ile karakterizedir. Diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlar çok faktörlü görünmektedir, ancak özellikle gliko-oksidatif stresin (GOS) DM'deki çeşitli moleküler bozukluklar arasında birleştirici bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. AGE'lerinin biyokimyasal süreci, DM'de kronik hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres nedeniyle hızlanır ve bu hastalıkta merkezi bir rol oynadığı varsayılmıştır. DM'nin in vivo olarak önemli bir AGE kaynağı olduğu öne sürülmüştür (Matheus & ark., 2013; Papachristoforou & ark., 2020).

GOS'un sonuçları arasında; DNA, lipidler ve proteinlerin hasar görmesi, hücresel homeostazın bozulması ve hasarlı moleküllerin birikmesi yer alır. Bu hasarlı moleküller endotel hücrelerini ve kardiyomiyositleri bozar ve kardiyovasküler reaktiviteyi etkiler.

Kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynayan G protein-adenilil siklaz sinyali, diasilgliserol (DAG/PKC) yolağının da diyabete bağı GOS'ta bozulduğu bildirilmiştir (Rad & ark., 2018).

Hiperglisemi ayrıca oksidatif stresin aktivasyonuna ve ROS üretiminin artmasına, proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonuna ve bunun sonucunda inflamatuvar gen ekspresyonunun artmasına, poliol ve hekzozamin yolaklarına akışın artmasına, PKC, dönüştürücü büyüme faktörü- β 'nin (TGF- β) ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna ve AGE'ler oluşumunun artmasına neden olabilir. Bu faktörler toplu olarak hücre hasarı ve podositlerin apoptozisi ile glomerül ve tubulointeristisyumda ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine neden olur (Satirapoj, 2010; Vanessa Fiorentino & ark., 2013).

Nöropati, DM için en zayıflatıcı komplikasyonlardan biridir ve hafıza fonksiyonunu düzenleyen hipokampus gibi beynin hassas kognitif bölgelerini etkileyerek önemli fonksiyonel bozulma ve demansa yol açabilir. NO maruziyeti sırasında oksidatif stres

nükleus yoğunlaşmasına ve DNA parçalanmasına neden olur, H_2O_2 ile koordine olarak nöronları oksidatif hasara karşı daha hassas hale getirir. ROS üretilirken nöronlarda eksternalize fosfatidilserin kalıntıları da oluşur. Sonuç olarak, bunlar hipokampal ve dopaminerjik nöronlarda apoptotik ölüme neden olur (Ceballos-Picot & Ceballos-Picot, 1997; Luna & ark., 2021).

ROS ve diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki yaygın olarak çalışılmıştır. Diyabette artan oksidatif stresin, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı yoluyla DM ve komplikasyonlarının patogeneze katkıda bulunduğu tahmin edilebilir. Oksidatif stres, sonuçta DM'nin hem başlangıcına hem de sonraki komplikasyonlarına yol açabilen çoklu hücrel yolların indüksiyonu için temel oluşturur. Özellikle, metabotropik reseptör sinyali, protein-tirozin fosfatazlar, Wnt proteinleri, Akt, GSK-3b ve forkhead transkripsiyon faktörlerini içeren yeni yollar DM'den kaynaklanan komplikasyonların başlangıcından ve ilerlemesinden sorumlu olabilir. Öte yandan, serum oksidatif stres yan ürünlerinin seviyeleri ve türleri diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli risk faktörü ve öngörücü belirteçler olacaktır (Giacco & Brownlee, 2010; Maiese, Chong, & Shang, 2007).

Örneğin, glikolizin yan ürünü olan ve oldukça reaktif bir α -oksoaldehit olan metilglioksalın (MG) oksidatif stres yoluyla diyabet ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. MG ve oksidatif stres arasındaki ilişki hala çok net olmasa da MG'nin AGE'lere, diyabete ve komplikasyonlarına katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar artmıştır (Schalkwijk & Stehouwer, 2020).

Yapılan bir çalışmada, plazma MG HPLC ile ölçülmüş ve eritrosit glutatyon (GSH), plazma malondialdehit (MDA), GPx aktivitesi ve nitrat/nitrit (NOx) spektrofotometrik olarak değerlendirilmiş, T2DM hastalarında azalmış antioksidan seviyeleri, artmış lipid peroksidasyonu, artmış NOx seviyeleri, artmış MG seviyeleri gözlenmiştir. MG düzeyleri ise nefropatisi olan diyabet

hastalarında nefropatisi olmayan diyabet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (Kashihara & ark., 2010; Hui Yang & ark., 2011).

5.3. DM'ta oksidatif stresin biyolojik belirteçleri

5.3.1. Proteinler

ROS, bazı amino asitlerle in vitro reaksiyona girerek modifiye, denatüre ve fonksiyonu olmayan proteinlerden herhangi bir şey üretir ve dolayısıyla oksidatif stresten sorumlu olabilir (Rinalducci, Murgiano, & Zolla, 2008). Diyabetik hiperglisemi, serbest radikal üretimi süreciyle protein glikasyonuna ve oksidatif dejenerasyona neden olur. Bu tür protein glikasyonunun derecesi, glikozlanmış hemoglobin ve fruktozamin seviyeleri gibi bazı biyobelirteçler kullanılarak değerlendirilmektedir. Antioksidan protein enzimlerinin fonksiyon ve yapısındaki değişiklikler de non-enzimatik glikasyona bağlı olabilir, öyle ki serbest radikallerin detoksifikasyonu etkilenecek diyabette oksidatif stresi artırır (Negre-Salvayre & ark., 2009).

İn vitro çalışmalara göre myeloperoksidaz, L-tirozinin 3,3-dityrosine dönüşümünü katalize ederek aynı veya farklı proteinlerin polipeptit zincirleri arasında çapraz bağ görevi görür ve bu da onu protein oksidasyonu için uygun bir biyobelirteç haline getirir (Ferrer-Sueta & ark., 2018).

5.3.2. Lipid

DM vücudun lipid profilinde bozukluklar yaratarak hücreleri lipid peroksidasyonuna karşı daha duyarlı hale getirir. Hidroperoksitler, hücrelere doğrudan zarar vererek ve hidroksil radikallerine ayrışarak ve geçiş metalleriyle reaksiyona girerek hücre membranlarına zarar veren malondialdehit gibi aldehitler oluşturmak suretiyle lipid peroksidasyonunu yayarak hücreler için toksiktir (Asmat, Abad, & Ismail, 2016). Oksidatif stresin kritik bir biyobelirteci, Lipid peroksidasyonudur. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak oluşur ve tiyobarbitürik

asit ile reaksiyona sokulduktan sonra lipid peroksitlerini ölçmek için kullanılabilir (Tsikas, 2017).

Streptozotosin (STZ) veya alloksan ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, artan tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) yoğun serbest radikal üretimini gösterir. Nikotinamid, melatonin, aspirin ve α -lipoik asit gibi antioksidanlar, özellikle erken uygulandıklarında TBARS ve oksidatif hasarı azaltmada değişen başarılar göstermektedir. Koenzim Q10 ve deneysel bileşikler gibi bazı antioksidanlar hiçbir etki göstermezken, kuersetin gibi diğerleri TBARS seviyelerini daha da kötüleştirebilir. Bu etkiler böbrek, karaciğer, kalp, beyin ve retina dahil olmak üzere birden fazla dokuda gözlenmekte ve diyabette oksidatif stres yönetiminin karmaşıklığını vurgulamaktadır (Chakraborty & Das, 2010; Thakur, Kumar, & Kumar, 2018).

5.3.3. Vitaminler

Vitaminler, farklı biyokimyasal süreçlerde önemli rol oynadıkları için biyolojik sistemin çok önemli bir parçasıdır (Ball, 2008). Bu vitaminler arasında A, C ve E vitaminleri serbest radikalleri detoksifiye ederek antioksidan görevi görür. Ayrıca vitaminlerin indirgenmiş formlarını oluşturmak için geri dönüşüm süreçlerinde etkileşime girerler (Rock, Jacob, & Bowen, 1996). Askorbik asit tokoferol radikalini geri dönüştürdüğünde tokoferol yeniden oluşturulur; üretilen dihidroaskorbik asit glutatyon tarafından geri dönüştürülür. Bu vitaminler ayrıca bazı koşullar altında prooksidanlar üreterek toksisiteyi teşvik eder (Wells & Jung, 1997). Toplam peroksil radikal yakalayıcı antioksidan sistemin bir bileşeni olan E vitamini, peroksil ve süperoksit radikalleri ve singlet oksijen ile doğrudan reaksiyona girer ve membranları lipid peroksidasyonundan korur (Niki, 2014).

E vitamini eksikliği, birçok dokuda artan peroksitler ve aldehitlerle eşzamanlıdır. Diyabetik hayvanlarda ve insan deneklerde E vitamini seviyeleri hakkında çelişkili raporlar bulunmaktadır (Mezzetti & ark., 1995). E vitamininin plazma ve/veya doku seviyelerinin diyabet tarafından değiştirilmediği,

artırıldığı veya azaltıldığı bildirilmiştir. E vitamininin diyabete bağlı vasküler anormallikler üzerindeki önleyici veya zararlı etkileri açısından çalışmalar arasındaki farklılıklar, incelenen kan damarlarının çeşitliliğinden veya uygulanan E vitamini dozundan kaynaklanabilir (Asayama & ark., 1994; Martinoli & ark., 1993; Palmer & ark., 1998).

5.3.4. Glutasyon

Diyabet, GPx ve GR enzimlerinin aktivitesinde değişikliklere neden olur. Bu enzimler, peroksidi suya metabolize eden ve glutasyon disülfiti tekrar glutatyona dönüştüren hücrelerde bulunur (Averill-Bates, 2023). Kritik bir intraselüler redoks tamponu ve serbest radikal temizleyicisi olan indirgenmiş glutasyon, diyabetik hayvanlarda, özellikle karaciğer, böbrek, pankreas, plazma, kırmızı kan hücreleri, sinirler ve lensler gibi dokularda sıklıkla azalır (Kidd, 1997). Bununla birlikte, bazı çalışmalar diyabetik böbreklerde ve lenslerde glutasyon seviyelerinin arttığını bildirmektedir (Ganea & Harding, 2006). Vanadil, dehidroepiandrosteron (DHEA), nikotinamid, L-arginin, nitroprussid ve melatonin gibi çeşitli antioksidanlar erken uygulandığında glutasyon seviyelerini normalleştirebilirken, koenzim Q10, kuersetin ve taurin gibi diğerleri yerleşik diyabetin etkilerini tersine çevirmede başarısız olmaktadır. Diyabetik modellerde, C, E vitaminleri ve β -karoten ile kombine tedavi renal glutasyonu etkili bir şekilde normalleştirirken, α -lipoik asit tip I ve II diyabeti modelleyen kum sıçanlarında lens glutasyonunu normalleştirir (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003).

5.3.5. Katalaz (CAT)

CAT, hidrojen peroksit metabolizmasının düzenleyicisidir ve fazlalığında lipidler, RNA ve DNA'da ciddi hasara neden olabilir (Sofa & ark., 2015). CAT, H_2O_2 'yi katalitik olarak su ve oksijene dönüştürür ve böylece nötralize eder. CAT eksikliği durumunda, büyük miktarda mitokondri içeren pankreasın β hücresi, aşırı ROS üreterek oksidatif strese maruz kalır ve bu da β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna ve dolayısıyla diyabete yol açar. Endotel hücrelerinde hiperglisemi kaynaklı fonksiyonel değişiklikler,

hidrojen peroksit üretimi, süperoksit, mitokondriyal membran polarizasyonu ve ilgili enzimlerin gen ekspresyon parmak izleri araştırılırken, hipergliseminin hidrojen peroksit üretimini artırdığı ve CAT gen ekspresyonunu aşağı regüle ettiği öne sürülmüştür (Gero, 2018; Newsholme & ark., 2019).

5.3.6. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD sitoplazma, çekirdek ve mitokondride izoformları bulunan kritik bir antioksidan enzimdir. Süperoksit radikallerini hidrojen peroksite dönüştürerek, NO ile etkileşimlerini ve reaktif peroksi nitrit oluşumunu azaltarak oksidatif stresi azaltır (Sheng & ark., 2014). Diyabetik hayvanlarda, SOD aktivitesi dokular, türler ve diyabet süresi arasında düzensiz olarak değişir. Renal SOD aktivitesi diyabetin farklı aşamalarında normal, azalmış veya yükselmiş olarak rapor edilmiştir (Hongying Yang & ark., 2013). Karaciğer aktivitesi erken dönemde azalır ancak daha sonra normalleşebilir veya artabilir. Kardiyak aktivite genellikle başlangıçta azalır ancak uzun süreli diyabette yükselebilirken, aortik SOD aktivitesi etkilenmez. Retina, plazma, kırmızı kan hücreleri ve pankreas dahil olmak üzere diğer dokularda SOD aktivitesinde hem artış hem de azalma görülür (Giacco & Brownlee, 2010).

Probucol, captopril, α -lipoik asit, melatonin, boldine, nitecapone ve stobadine gibi erken uygulanan antioksidanlar, çeşitli dokularda SOD aktivitesini normalleştirir (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003). Buna karşılık, koenzim Q10 ve piperin gibi tedaviler, yerleşik diyabet sırasında yalnızca böbrek SOD aktivitesinde etkilidir. Aminoguanidin, desferrioksamin ve gemfibrozil gibi diğer müdahaleler, SOD üzerindeki diyabetik etkileri tersine çevirmede başarısız olmaktadır (Haq & ark., 2021). İlginç bir şekilde, kombine C, E vitaminleri ve β -karoten, diyabet başlangıçta değiştirmese bile hepatik SOD aktivitesini yükselterek diyabetin neden olduğu oksidatif stres ile antioksidan tedaviler arasındaki karmaşık etkileşimi vurgulamaktadır (Pazdro & Burgess, 2010).

5.3.7. Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz

GPx ve GR, hidrojen peroksitin detoksifiye edilmesi ve indirgenmiş glutasyonun yenilenmesi için çok önemli enzimlerdir (Lapenna, 2023). Diyabetik hayvanlarda GPx aktivitesi tipik olarak karaciğer, böbrek, aort, pankreas, kan ve eritrositlerde yükselirken kalp ve retinada azalır (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003). Buna karşın GR aktivitesi kalpte artarken retina ve plazmada azalır. Probucol, DHEA, C, E vitaminleri, β -karoten, melatonin ve α -lipoik asit gibi antioksidanlar GPx aktivitesinde, özellikle karaciğer, böbrek ve kanda diyabetin neden olduğu değişiklikleri kısmen tersine çevirebilir, ancak kalp ve retinadaki bu etkileri normalleştiremez. GR aktivitesi antioksidan tedavilerden etkilenmemektedir. Özellikle, müdahalelerin çoğu diyabet başlangıcından sonra gerçekleşmiştir ve bu da potansiyel olarak etkinliklerini sınırlamaktadır (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003).

5.3.8. Nitrit konsantrasyonu

Oksidatif stres ve NO düzensizliği diyabetik komplikasyonların patogeneğinde çok önemlidir (Giacco & Brownlee, 2010). NOS tarafından argininden üretilen NO, normal koşullar altında vasküler sistem üzerinde faydalı etkilere sahiptir (Moncada & Higgs, 1993). Bununla birlikte, diyabette, yüksek oksidatif stres NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar, bu da NO üretimini daha da artırarak özellikle adacık beta hücrelerinde hasara katkıda bulunur (Eguchi & ark., 2021). Diyabetik sıçanlarda yapılan çalışmalar, melatonin tedavisinin subnormal hepatik NO seviyelerini geri kazandırdığını, S-metil-L-tiyositrülinin ise böbreklerde NO'yu arttırdığını göstermektedir. Losartan ve S-metil-L-tiyositrülinin eş zamanlı uygulanması NO seviyelerini normalleştirerek NO regülasyonunda anjiyotensin II'nin rolünü vurgulamaktadır. Alloksan ile indüklenen diyabette plazma NO seviyeleri düşer, ancak bir NO öncüsü olan L-arginin bunları geri yükleyebilir. Ayrıca, sodyum nitroprussid ve L-arginin, alloksan-diyabetik sıçanlarda NO seviyelerini koruyarak beta hücre hasarını önler ve antioksidan

durumu iyileştirir. Retinada NO seviyeleri alloksan-diyabet ve galaktozemi gibi diyabetik durumlarda artar, ancak aminoguanidin takviyesi kan glikozunu etkilemeden retinal NO ve oksidatif stresi önemli ölçüde azaltır. Bu bulgular NO, oksidatif stres ve diyabet arasındaki karmaşık etkileşimin altını çizmektedir (Kowluru, Engerman, & Kern, 2000; Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003).

5.3.9. Enzimatik olmayan glikozillenmiş proteinler ve hiperglisemi

Diyabetik koşullarda, yüksek glikoz seviyeleri nonenzimatik glikasyon yoluyla AGE oluşumuna yol açmakta ve bu da vasküler hasar, doku hipertrofisi ve antioksidan enzimlerin fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Younus & Anwar, 2016). Glikasyon, proteinlerde yapısal değişikliklere yol açarak serbest radikalleri nötralize etme yeteneklerini tehlikeye atar ve böylece oksidatif stresi artırır (Rondeau & Bourdon, 2011). Melatonin, C ve E vitaminleri, α -lipoik asit ve akarboz gibi antioksidanlar hiperglisemiye tersine çevirme ve glikozlanmış hemoglobin ve fruktozamin gibi glikasyon belirteçlerini azaltma konusunda umut vaat etse de genellikle insülin tedavisinin yerine geçmez ancak yardımcı olarak hizmet ederler (İslam & ark., 2016). Çalışmalar ayrıca α -karoten ve α -lipoik asit gibi antioksidanların AGE seviyelerini azaltarak katarakt oluşumu da dahil olmak üzere bazı diyabetik komplikasyonları önleyebileceğini göstermiştir (Heruye & ark., 2020). Ayrıca, asetilsalisilik asit gibi tedaviler protein glikozilasyonunda rol oynayan enzimlerin inaktivasyonunu önlemeye ve lipoperoksit birikimini azaltmaya yardımcı olabilir. Başta γ -glutamil transferaz olmak üzere karaciğer enzim aktivitelerindeki diyabetik değişiklikler de glikasyonun metabolik yollar üzerindeki etkisini vurgulamakta ve lipid peroksitler ve kanserojenler gibi zararlı maddelerin detoksifikasyonunu potansiyel olarak bozmaktadır. Bu bulgulara rağmen, hiperglisemiye yönetmek diyabette nonenzimatik glikasyonun zararlı etkilerini önlemek için birincil strateji olmaya devam etmektedir (Maritim, Sanders, & Watkins Iii, 2003; Vašková & ark., 2023).

6. Sonuç

Oksidatif stres, DM ve komplikasyonlarının patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çeşitli dokularda hücrel hasara katkıda bulunarak retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık gibi mikrovasküler ve makrovasküler değişikliklere yol açar. Hiperglisemi, ROS ve pro-enflamatuvar yollar arasındaki etkileşim oksidatif hasarı şiddetlendirerek podositler, nöronlar ve endotel hücreleri gibi kritik hücrelerde apoptozu ve işlev bozukluğunu teşvik eder.

DM'de oksidatif stresi değerlendirmek için MDA, AGE'ler ve SOD, CAT ve glutatyon gibi antioksidan enzimler dahil olmak üzere çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu biyobelirteçler diyabetik komplikasyonların altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında bilgiler sunmakta ve hastalığın ilerlemesi için öngörücü araçlar olabilmektedir.

Antioksidanlar, vitaminler ve enzimatik düzenleme yoluyla oksidatif stresin modüle edilmesine yönelik daha ileri çalışmalar, diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için yeni terapötik yollar açabilir.

Kaynaklar

Adeva-Andany, M. M., Funcasta-Calderón, R., Fernández-Fernández, C., Castro-Quintela, E., & Carneiro-Freire, N. (2019). Metabolic effects of glucagon in humans. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 15, 45-53.

Ahmed, R. (2005). The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. *Med J Islamic World Acad Sci*, 15(1), 31-42.

Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M., . . . Giannoni, A. (2020). Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *European journal of preventive cardiology*, 27(5), 494-510.

Arad, M., Waldman, M., Abraham, N. G., & Hochhauser, E. (2020). Therapeutic approaches to diabetic cardiomyopathy: Targeting the antioxidant pathway. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 150, 106454.

Aronson, D., & Krum, H. (2012). Novel therapies in acute and chronic heart failure. *Pharmacology & therapeutics*, 135(1), 1-17.

Asayama, K., Nakane, T., Uchida, N., Hayashibe, H., Dobashi, K., & Nakazawa, S. (1994). Serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat. *Hormone and Metabolic Research*, 26(07), 313-315.

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 547-553.

Atochin, D. N., & Huang, P. L. (2010). Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 460, 965-974.

Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione. In *Vitamins and hormones* (Vol. 121, pp. 109-141): Elsevier.

Babizhayev, M. A., Stokov, I. A., Nosikov, V. V., Savel'yeva, E. L., Sitnikov, V. F., Yegorov, Y. E., & Lankin, V. Z. (2015). The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients. *Cell biochemistry and biophysics*, 71, 1425-1443.

Ball, G. F. (2008). *Vitamins: their role in the human body*: John Wiley & Sons.

Bandeira, S. d. M., Da Fonseca, L. J. S., Guedes, G. d. S., Rabelo, L. A., Goulart, M. O., & Vasconcelos, S. M. L. (2013). Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 14(2), 3265-3284.

Barth, A. S., Kumordzie, A., Frangakis, C., Margulies, K. B., Cappola, T. P., & Tomaselli, G. F. (2011). Reciprocal transcriptional regulation of metabolic and signaling pathways correlates with

disease severity in heart failure. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 4(5), 475-483.

Batty, M., Bennett, M. R., & Yu, E. (2022). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells*, 11(23), 3843.

Bensellam, M., Laybutt, D. R., & Jonas, J.-C. (2012). The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Molecular and cellular endocrinology*, 364(1-2), 1-27.

Bhatia, S., Shukla, R., Madhu, S. V., Gambhir, J. K., & Prabhu, K. M. (2003). Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry*, 36(7), 557-562.

Bhatti, J. S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I. S., Navik, U., Khullar, N., Kumar, S., . . . Reddy, P. H. (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radical Biology and Medicine*, 184, 114-134.

Bonnefont-Rousselot, D. (2002). Glucose and reactive oxygen species. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(5), 561-568.

Ceballos-Picot, I., & Ceballos-Picot, I. (1997). *The role of oxidative stress in neuronal death*: Springer.

Chakraborty, U., & Das, H. (2010). Antidiabetic and antioxidant activities of Cinnamomum tamala leaf extracts in STZ-treated diabetic rats. *Global Journal of Biotechnology & Biochemistry*, 5(1), 12-18.

Chang, Y.-C., & Chuang, L.-M. (2010). The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *American journal of translational research*, 2(3), 316.

Chen, J.-y., Ye, Z.-x., Wang, X.-f., Chang, J., Yang, M.-w., Zhong, H.-h., Hong, F.-f., . . . Yang, S.-l. (2018). Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 423-428.

Cheng, H., Zhong, W., Wang, L., Zhang, Q., Ma, X., Wang, Y., Wang, S., . . . Fu, C. (2023). Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 158, 114198.

Das, U. N. (2017). Is there a role for bioactive lipids in the pathobiology of diabetes mellitus? *Frontiers in endocrinology*, 8, 182.

Di Raimondo, D., Tuttolomondo, A., Buttà, C., Miceli, S., Licata, G., & Pinto, A. (2012). Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Current pharmaceutical design*, 18(28), 4385-4413.

Eguchi, N., Vaziri, N. D., Dafoe, D. C., & Ichii, H. (2021). The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1509.

Endres, M., & Laufs, U. (2004). Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*, 35(11_suppl_1), 2708-2711.

Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8.

Fernandes-da-Silva, A., Miranda, C. S., Santana-Oliveira, D. A., Oliveira-Cordeiro, B., Rangel-Azevedo, C., Silva-Veiga, F. M., Martins, F. F., . . . Souza-Mello, V. (2021). Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. *European journal of nutrition*, 60(6), 2949-2960.

Ferrer-Sueta, G., Campolo, N., Trujillo, M., Bartesaghi, S., Carballal, S. n., Romero, N., Alvarez, B., . . . Radi, R. (2018). Biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Chemical reviews*, 118(3), 1338-1408.

Finegood, D. T., McArthur, M. D., Kojwang, D., Thomas, M. J., Topp, B. G., Leonard, T., & Buckingham, R. E. (2001). β -cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes*, 50(5), 1021-1029.

Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*, 120(4), 713-735.

Freedman, J. E. (2008). Oxidative stress and platelets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(3), s11-s16.

Fujimoto, K., & Polonsky, K. S. (2009). Pdx1 and other factors that regulate pancreatic β -cell survival. *Diabetes, obesity and metabolism*, 11, 30-37.

Ganea, E., & Harding, J. J. (2006). Glutathione-related enzymes and the eye. *Current eye research*, 31(1), 1-11.

Gero, D. (2018). Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. *Endothelial dysfunction—old concepts and new challenges*. London: Intechopen, 179-210.

Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*, 107(9), 1058-1070.

Gladwin, M. T., Crawford, J. H., & Patel, R. P. (2004). The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(6), 707-717.

Golshiri, K., Ataei Ataabadi, E., Portilla Fernandez, E. C., Jan Danser, A., & Roks, A. J. (2020). The importance of the nitric oxide-cGMP pathway in age-related cardiovascular disease: Focus on phosphodiesterase-1 and soluble guanylate cyclase. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 127(2), 67-80.

Grover-Páez, F., & Zavalza-Gómez, A. B. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes research and clinical practice*, 84(1), 1-10.

Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2017). Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*, 70(4), 660-667.

Haq, I. U., Imran, M., Nadeem, M., Tufail, T., Gondal, T. A., & Mubarak, M. S. (2021). Piperine: A review of its biological effects. *Phytotherapy research*, 35(2), 680-700.

Henningsson, R., Salehi, A., & Lundquist, I. (2002). Role of nitric oxide synthase isoforms in glucose-stimulated insulin release. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 283(1), C296-C304.

Heruye, S. H., Maffofou Nkenyi, L. N., Singh, N. U., Yalzadeh, D., Ngele, K. K., Njie-Mbye, Y.-F., Ohia, S. E., . . . Opere, C. A. (2020). Current Trends in the Pharmacotherapy of Cataracts. *Pharmaceuticals*, 13(1), 15. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/1/15>

Islam, M. A., Alam, F., Solayman, M., Khalil, M. I., Kamal, M. A., & Gan, S. H. (2016). Dietary Phytochemicals: Natural Swords Combating Inflammation and Oxidation-Mediated Degenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 5137431. doi:<https://doi.org/10.1155/2016/5137431>

Jakus, V. (2000). The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratislavské lekárske listy*, 101(10), 541-551.

Jankovic, M., Novakovic, I., Nikolic, D., Mitrovic Maksic, J., Brankovic, S., Petronic, I., Cirovic, D., . . . Bogicevic, D. (2021). Genetic and epigenomic modifiers of diabetic neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4887.

Jin, R. C., & Loscalzo, J. (2010). Vascular nitric oxide: formation and function. *Journal of blood medicine*, 147-162.

Jitrapakdee, S. (2012). Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic

gluconeogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 44(1), 33-45.

John, S., & Schmieder, R. E. (2003). Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Current hypertension reports*, 5(3), 199-207.

Karimi, R., Cleven, A., Elbarbry, F., & Hoang, H. (2021). The impact of fasting on major metabolic pathways of macronutrients and pharmacokinetics steps of drugs. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 46(1), 25-39.

Kashihara, N., Haruna, Y., Kondeti, V. K., & Kanwar, Y. S. (2010). Oxidative stress in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem*, 17(34), 4256-4269. doi:10.2174/092986710793348581

Kesavulu, M., Rao, B. K., Giri, R., Vijaya, J., Subramanyam, G., & Apparao, C. (2001). Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes research and clinical practice*, 53(1), 33-39.

Kidd, P. M. (1997). Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Altern Med Rev*, 2(3), 155-176.

Kim, J.-a., Wei, Y., & Sowers, J. R. (2008). Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circulation research*, 102(4), 401-414.

Konukoglu, D., & Uzun, H. (2017). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 511-540.

Kowluru, R. A., Engerman, R. L., & Kern, T. S. (2000). Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental

galactosemia VIII. Prevention by aminoguanidine. *Current eye research*, 21(4), 814-819.

Kozanoglu, I., & Pepedil-Tanrikulu, F. (2022). Functions of the endothelium and its role in hematopoietic cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 61(1), 103368.

Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R.-P., & Jung, F. (2019). Vascular endothelial cell biology: an update. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4411.

Kurowska, E. (2002). Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 8(3), 155-166.

Lankin, V., Konovalova, G., Tikhaze, A., Shumaev, K., Kumskova, E., & Viigimaa, M. (2014). The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 395, 241-252.

Lapenna, D. (2023). Glutathione and glutathione-dependent enzymes: from biochemistry to gerontology and successful aging. *Ageing Research Reviews*, 102066.

Lefer, A. M., & Lefer, D. J. (1996). The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular research*, 32(4), 743-751.

Li, H., Horke, S., & Förstermann, U. (2014). Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237(1), 208-219.

Luna, R., Manjunatha, R. T., Bollu, B., Jhaveri, S., Avanthika, C., Reddy, N., Saha, T., . . . Gandhi, F. (2021). A comprehensive review of neuronal changes in diabetics. *Cureus*, 13(10).

Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., & Weitzberg, E. (2015). Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature reviews Drug discovery*, 14(9), 623-641.

Maiese, K., Chong, Z. Z., & Shang, Y. C. (2007). Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, 14(16), 1729-1738.

Man, A. W., Li, H., & Xia, N. (2020). Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: oxidative stress and endothelial function. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 1496462.

Margaritis, M., Sanna, F., & Antoniadou, C. (2017). Statins and oxidative stress in the cardiovascular system. *Current pharmaceutical design*, 23(46), 7040-7047.

Maritim, A., Sanders, a., & Watkins Iii, J. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 17(1), 24-38.

Martinoli, L., Di Felice, M., Seghieri, G., Ciuti, M., De Giorgio, L., Fazzini, A., Gori, R., . . . Franconi, F. (1993). Plasma retinol and alpha-tocopherol concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus: their relationship to microvascular complications. *International Journal for Vitamin and Nutrition research*.

Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition, 63(2), 87-92.

Matheus, A. S. d. M., Tannus, L. R. M., Cobas, R. A., Palma, C. C. S., Negrato, C. A., & Gomes, M. d. B. (2013). Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International journal of hypertension*, 2013(1), 653789.

Mauricio, D., Alonso, N., & Gratacòs, M. (2020). Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(4), 287-295.

McKinnon, C., & Docherty, K. (2001). Pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia*, 44, 1203-1214.

Mezzetti, A., Lapenna, D., Pierdomenico, S. D., Calafiore, A. M., Costantini, F., Riario-Sforza, G., Imbastaro, T., . . . Cuccurullo, F. (1995). Vitamins E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers. *Atherosclerosis*, 112(1), 91-99.

Michiels, C. (2003). Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology*, 196(3), 430-443.

Moncada, S., & Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002-2012.

Muñoz-Durango, N., Fuentes, C. A., Castillo, A. E., González-Gómez, L. M., Vecchiola, A., Fardella, C. E., & Kalergis, A. M. (2016). Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular

mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *International journal of molecular sciences*, 17(7), 797.

Napoli, C., de Nigris, F., Williams-Ignarro, S., Pignatelli, O., Sica, V., & Ignarro, L. J. (2006). Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric oxide*, 15(4), 265-279.

Negre-Salvayre, A., Salvayre, R., Augé, N., Pamplona, R., & Portero-Otin, M. (2009). Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxidants & redox signaling*, 11(12), 3071-3109.

Newsholme, P., Keane, K. N., Carlessi, R., & Cruzat, V. (2019). Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 317(3), C420-C433.

Niki, E. (2014). Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxyl radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 3-12.

Obrosova, I. G. (2005). Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxidants & redox signaling*, 7(11-12), 1543-1552.

Ogita, H., & Liao, J. K. (2004). Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium*, 11(2), 123-132.

Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45.

Olefsky, J. M. (1993). Insulin resistance and the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *New Concepts in the Pathogenesis of NIDDM*, 129-150.

Oparil, S., & Schmieder, R. E. (2015). New approaches in the treatment of hypertension. *Circulation research*, 116(6), 1074-1095.

Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. (2003). Pathogenesis of hypertension. *Annals of internal medicine*, 139(9), 761-776.

Otani, H. (2009). The role of nitric oxide in myocardial repair and remodeling. *Antioxidants & redox signaling*, 11(8), 1913-1928.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews*, 87(1), 315-424.

Palmer, A., Thomas, C., Gopaul, N., Dhir, S., Änggård, E., Poston, L., & Tribe, R. (1998). Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia*, 41, 148-156.

Papachristoforou, E., Lambadiari, V., Maratou, E., & Makrilakis, K. (2020). Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of diabetes research*, 2020(1), 7489795.

Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317-325.

Paulus, W. J. (2001). The role of nitric oxide in the failing heart. *Heart failure reviews*, 6, 105-118.

Pazdro, R., & Burgess, J. R. (2010). The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of ageing and development*, 131(4), 276-286.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.

Piacenza, L., Zeida, A., Trujillo, M., & Radi, R. (2022). The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiological reviews*, 102(4), 1881-1906.

Placha, D., & Jampilek, J. (2021). Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory agents and their delivery nanosystems. *Pharmaceutics*, 13(1), 64.

Rad, S. K., Arya, A., Karimian, H., Madhavan, P., Rizwan, F., Koshy, S., & Prabhu, G. (2018). Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 3999-4021.

Rajan, S. S., Srinivasan, V., Balasubramanyam, M., & Tatu, U. (2007). Endoplasmic reticulum (ER) stress & diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 125(3), 411-424.

Riccioni, G., & Sblendorio, V. (2012). Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 9(3), 305.

Rinalducci, S., Murgiano, L., & Zolla, L. (2008). Redox proteomics: basic principles and future perspectives for the detection of protein oxidation in plants. *Journal of Experimental Botany*, 59(14), 3781-3801.

Robertson, R. P. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *Journal of Biological Chemistry*, 279(41), 42351-42354.

Robertson, R. P., Zhou, H., Zhang, T., & Harmon, J. S. (2007). Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell biochemistry and biophysics*, 48, 139-146.

Rock, C. L., Jacob, R. A., & Bowen, P. E. (1996). Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association*, 96(7), 693-702.

Rondeau, P., & Bourdon, E. (2011). The glycation of albumin: Structural and functional impacts. *Biochimie*, 93(4), 645-658. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.12.003>

Sandoo, A., van Zanten, J. J. V., Metsios, G. S., Carroll, D., & Kitas, G. D. (2010). The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The open cardiovascular medicine journal*, 4, 302.

Sangwan, A., Sharma, B., Majid, A., & Gk, R. (2016). Cerebral ischemic preconditioning: the road so far.... *Molecular neurobiology*, 53(4), 2579-2593.

Satirapoj, B. (2010). Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai*, 93(Suppl 6), S228-241.

Schalkwijk, C., & Stehouwer, C. (2020). Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. *Physiological reviews*, 100(1), 407-461.

Sheng, Y., Abreu, I. A., Cabelli, D. E., Maroney, M. J., Miller, A.-F., Teixeira, M., & Valentine, J. S. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chemical reviews*, 114(7), 3854-3918.

Singh, M., Singh, A., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K., & Gambhir, I. (2016). Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(3), 268-277.

Sofo, A., Scopa, A., Nuzzaci, M., & Vitti, A. (2015). Ascorbate peroxidase and catalase activities and their genetic regulation in plants subjected to drought and salinity stresses. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 13561-13578.

Szabó, C. (1996). The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock*, 6(2), 79-88.

Tanaka, Y., Gleason, C. E., Tran, P. O. T., Harmon, J. S., & Robertson, R. P. (1999). Prevention of glucose toxicity in HIT-T15

cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(19), 10857-10862.

Thakur, P., Kumar, A., & Kumar, A. (2018). Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus. *Journal of drug targeting*, 26(9), 766-776.

Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*, 9(7), 781.

Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*, 524, 13-30.

Vanessa Fiorentino, T., Prioletta, A., Zuo, P., & Folli, F. (2013). Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Current pharmaceutical design*, 19(32), 5695-5703.

Vašková, J., Kočan, L., Vaško, L., & Perjési, P. (2023). Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*, 28(3), 1447. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/3/1447>

von Haehling, S., Anker, S. D., & Bassenge, E. (2003). Statins and the role of nitric oxide in chronic heart failure. *Heart failure reviews*, 8, 99-106.

Wells, W. W., & Jung, C. (1997). Regeneration of vitamin C. *ANTIOXIDANTS IN HEALTH AND DISEASE SERIES*, 109-122.

Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., Luo, S., . . . Han, J. (2021). Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, 73(3), 924-967.

Yang, H., Fan, S., Song, D., Wang, Z., Ma, S., Li, S., Li, X., . . . Wang, X. (2013). Long-term streptozotocin-induced diabetes in rats leads to severe damage of brain blood vessels and neurons via enhanced oxidative stress. *Molecular medicine reports*, 7(2), 431-440.

Yang, H., Jin, X., Kei Lam, C. W., & Yan, S.-K. (2011). Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(11), 1773-1782.

Younus, H., & Anwar, S. (2016). Prevention of non-enzymatic glycosylation (glycation): Implication in the treatment of diabetic complication. *Int J Health Sci (Qassim)*, 10(2), 261-277.

Zhou, Y., & Grill, V. (1995). Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(5), 1584-1590.

