

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

KRONİK ENFLAMASYON

Moleküler Patofizyoloji,
Beslenme ve Terapötik Girişimler

Editörler

SASHWATI ROY, DEBASIS BAGCHI
SIBA P. RAYCHAUDHURI

Çeviri Editörü
MURAT BAŞ

KRONİK ENFLAMASYON

Moleküler Patofizyoloji,
Beslenme ve Terapötik Girişimler

KRONİK ENFLAMASYON

Moleküler Patofizyoloji,
Beslenme ve Terapötik Girişimler

EDİTÖRLER

SASHWATI ROY, DEBASIS BAGCH
SIBA P. RAYGHAUDHURI

ÇEVİRİ EDİTÖRÜ
MURAT BAŞ





CELSUS BİLGİ TEKNOLOJİLERİ SAN. TİC. LTD. ŞTİ.® 2019

Bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Celsus Bilgi Teknolojileri San. Tic. Ltd. Şti.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-605-8110-33-5

Yayıncı Sertifika No
42174

Kitabın Adı
Kronik Enflamasyon: Moleküler
Patofizyoloji ve Terapötik Girişimler

Sayfa Tasarımı-Mizampaj
Uğur Saçı

Editörler
SASHWATI ROY,
DEBASIS BAGCH
SIBA P. RAYGHAUDHURI

Kapak Tasarımı
Halil İbrahim Çelik

Baskı ve Cilt
Ziraat Gurup Matbaacılık A.Ş.

Matbaa Sertifika No
14429

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Bu ürünün içeriği ve kullanımı, bütün olarak veya kısmi olarak, *Celsus Bilgi Teknolojileri* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün en güncel tıbbi gelişmeleri yansıttığı iddiasında değildir ve *Celsus Bilgi Teknolojileri* bu ürünün bilgileri ve bu ürüne dair bilgilerin doğruluğu, eksiksizliği ve yeterliliğine dair herhangi bir iddia, söz ve garanti sunmamaktadır. Bu ürün, profesyonel tıbbi kararın eşleniği veya yedeği değildir. *Celsus Bilgi Teknolojileri* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak ve/veya dayalı olmaya-

rak yapılan bütün hareketlerden doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanarak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Celsus Bilgi Teknolojileri, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler veya özelleştirmelerden sorumlu değildir.



www.celsuskitabevi.com

*Bilimdeki rehberlerime, sevgili ebeveynlerime,
ailem ve arkadaşlarım Sashwati Roy'a...*

*

Sevgili babama, merhum Sri Tarak Chandra Bagchi Debasis Bagchi'ye...

*

*Smriti Kana Raychaudhuri'ye, anneme Bilwabasani Raychaudhuri'ye
ve Siba P. Raychaudhuri'ye...*

İçindekiler

Önsöz	xxi
Editörler	xxii
Çeviri Editörü'nün Önsözü	xxiii
Çeviri Kurulu	xxiv
Katkıda Bulunanlar	xxv

BÖLÜM I Düzenleyici Mekanizmalar ve Enflamasyonun Biyolojik Sistemleri

BÖLÜM 1 Akut ve Kronik Enflamasyon arasındaki Arayüz Matematiksel Modelleme Bakışı

Yoram Vodovotz

1.1 Sağlık ve Hastalıkta Enflamasyon: Dayanıklı, Adaptif ve Çok Ölçekli Bir Sistem	3
1.2 Enflamasyon Regülasyonu muhtevasına bağlı karmaşık Bir Sistemdir: Bilgisayarlı - Matematiksel Modelleme ile Bakış	5
1.2.1 Travma, Kanama ve Sepsiste Enflamasyon Modellemesi	6
1.2.2 Yara İyileşmesinde Enflamasyon Modellemesi	8
1.3 Yara İyileşmesinden Kanser: Akut Enflamasyon, Kronik Enflamasyon ve Kanser Arasındaki İlişkilerin Modellenmesi	10
1.4 Modellemeyen Enflamasyonun Rasyonel Programlamasına	11
1.5 Özet: Klinik ve Temel Bilimsel Perspektif	11
1.6 Geleceğe ilişkin Öneriler	12
Çıkarılacak Mesajlar	12
Teşekkürler	13
Referanslar	13

BÖLÜM 2 Kronik Enflamasyonun Hücresel Bileşeni

Julie M. Roda and Tim D. Eubank

2.1 Kronik Enflamasyon Nedir?	21
2.2 Kronik Enflamasyonun Hücresel Bileşeni	22
2.2.1 Monositler ve Makrofajlar	22
2.2.2 Nötrofiller	24
2.2.3 Dendritik Hücreler	25
2.2.4 Fibrositler	27
2.2.5 T Hücreleri	27
Çıkarılacak Mesajlar	30
Kaynaklar	31

BÖLÜM 3 Kronik Enflamasyonda Mast Hücreleri*Traci A. Wilgus ve Brian C. Wulff*

3.1	Mast Hücre Biyolojisi	35
3.1.1	Gelişim, Olgunlaşma ve Dağılım	35
3.1.2	Fenotipler	36
3.1.3	Aktivasyon	37
3.1.4	Aracılar(Medyatörler).....	37
3.2	Fizyolojik Fonksiyonlar	39
3.2.1	Homeostaz	39
3.2.2	Doğuştan ve Adaptif İmmünite	39
3.2.3	Yara İyileşmesi	40
3.3	Kronik Enflamatuvar Hastalıklarda Patolojik Rol	41
3.3.1	Kanser	41
3.3.2	Ateroskleroz	43
3.3.3	Fibroz	44
3.4	Geleceğe ilişkin Öneriler	45
	Çıkarılacak Mesajlar	46
	Referanslar	46

BÖLÜM 4 Enflamasyonda Hipoksi ve Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör*Kiichi Hirota*

4.1	Enflamasyon	52
4.2	Hipoksik Çevre ve Enflamasyon arasındaki etkileşim	52
4.2.1	Hipoksi Kaynaklı Enflamasyon	52
4.2.2	Enflamasyon Kaynaklı Hipoksi	52
4.3	Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör Aktivasyonunda Standart Sinyalizasyon Yolağı	54
4.3.1	HIF Aktivasyonunun Sürekli Hipoksi ile Uyarımı	54
4.3.2	HIF'in İntermittan Hipoksi ile Uyarımı	55
4.4	HIF'in Oksijen Geriliminden Bağımsız Aktivasyonu.....	55
4.4.1	HIF ve Pro-Enflamatuvar Sitokinler ve Kemokinler	55
4.5	NFκB ve HIF arasındaki Karşılıklı Etkileşim	56
4.6	İmmünkompetan Hücreler ve HIF.....	56
4.6.1	Makrofajlar ve Dendritik Hücreler	56
4.6.2	Nötrofiller	57
4.6.3	T Lenfositler	58
4.6.4	B Lenfositler	59
4.6.5	Mast Hücreleri	59
4.7	Anti-Enflamatuvar İlaçların HIF Aktivitesi üzerine Etkisi	59
4.8	Enflamatuvar Bozukluklar ve HIF	59
4.8.1	Enfeksiyon	59
4.8.2	Sepsis	60
4.8.3	Yara İyileşmesi	61
4.9	Geleceğe ilişkin Öneriler	61
	Çıkarılacak Mesajlar	62
	Referanslar	63

BÖLÜM 5 Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörleri

Sainath R. Kotha, Jordan D. Secor, Smitha Malireddy, Gowrishankar Gnanasekaran, ve Narasimham L. Parinandi

5.1	Enflamasyonun Belirgin Özellikleri.....	67
5.1.1	Hastalıklar ve Enflamasyon.....	68
5.2	Enflamasyonun medyatörleri	69
5.2.1	Enflamasyonun Lipid Olmayan Medyatörleri.....	69
5.2.2	Enflamasyonun Lipid Medyatörleri.....	70
5.3	Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörü Olarak Fosfatidik Asit (PA)	70
5.4	Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörü Olarak Lizofosfatidik Asit (LPA).....	71
5.5	Geleceğe ilişkin Öneriler.....	73
	Çıkarılacak Mesajlar.....	73
	Teşekkür	74
	Referanslar.....	74

BÖLÜM 6 Ateroskleroz Gelişimi ve Çözülmesinde Hemopoetik Kök Hücreler

Reeva Aggarwal, Vincent J. Pompili, and Hiranmoy Das

6.1	Giriş.....	77
6.2	Kendini Yenilemede HKH Düzenlenmesi	79
6.3	HKH Farklılaşması	79
6.3.1	Lenfoid Farklılaşma	79
6.3.2	Miyeloid Farklılaşma	80
6.4	Ateroskleroz Gelişimi.....	80
6.4.1	Kök Hücreler ve Progenitor Hücrelerin Aterosklerozdaki Rolü	81
6.4.1.1	Vasküler Kök Hücreler	81
6.4.1.1.1	Endotel Progenitor Hücreler	82
6.4.1.1.2	Damar Düz Kas Progenitor Hücreleri.....	83
6.4.1.2	HKH Progenitorleri ve Farklılaşmış İmmün Hücreleri.....	84
6.4.1.2.1	Ateroskleroz Progresyonunda Lenfoid ve Miyeloid Serinin Rolü	84
6.4.2	Ateroskleroz progresyonu ve gelişiminde kemokin, sitokin ve interlökinlerin rolü.....	84
6.5	Ateroskleroz Tedavileri	84
6.6	İskemi Gelişmesi ve Tedavisi	87
6.5	Geleceğe ilişkin Öneriler.....	87
	Çıkarılacak Mesajlar.....	89
	Teşekkür	89
	Referanslar.....	89

BÖLÜM 7 Rejeneratif Tıpta Şaşırtıcı Bir Faktör Olarak Enflamasyon

Myron Allukian, Kenneth W. Liechty

7.1	Enflamasyon	93
7.2	Hücreler.....	95
7.2.1	Plateletler	95
7.2.2	Mast Hücreleri	97
7.2.3	Nötrofiller	97
7.2.4	Makrofajlar	98
7.2.5	Enflamasyon medyatörleri (Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri).....	99
7.3	Ekstrasellüler Matriks	100

7.4 Geleceğe ilişkin Öneriler	101
Çıkarılacak Mesajlar	102
Referanslar	102

BÖLÜM 8 CNS’de NOX Enflamasyon ve Ötesi

Annadora J. Bruce-Keller

8.1 NOX’un Tarihçesi ve Yapısı	107
8.2 Beyinde Hücre Tipine Özel Ekspresyon ve Fonksiyon	109
8.2.1 Mikroglia	109
8.2.2 Astrositler	110
8.2.3 Oligodentrositler	110
8.2.4 Nöronlar	110
8.2.4.1 Nöronal Farklılaşma	110
8.2.4.2 Sinaptik Fizyoloji	111
8.2.4.3 Nöronal Ölüm	111
8.2.5 Serebrovasküler Hücreler	111
8.3 NOX Sinyal İletiminin Fizyolojik Mekanizmaları	111
8.3.1 Oksidatif Patlama: İmmün Hücrelerde Doğrudan Antimikrobiyal Aktivite	111
8.3.2 PH ve İyon Konsantrasyonunun Düzenlenmesi	112
8.3.3 Protein Fonksiyonunun Redoks Modülasyonu	112
8.4 Geleceğe ilişkin Öneriler	113
Çıkarılacak Mesajlar	114
Kaynaklar	114

BÖLÜM 9 Enflamasyon - Gerileme Fazı

Amitava Das ve Sashwati Roy

9.1 Giriş	119
9.2 Yara İyileşme Basamakları	119
9.3 İnflamasyon Gerilemesi	120
9.3.1 Makrofaj Fenotipi	120
9.3.2 Ölü Hücre Temizliği	122
9.3.3 Lipid Medyatorlar	123
9.3.3.1 Siklopentanon Prostaglandinler	124
9.3.3.2 Lipoksinler	124
9.3.3.3 Resolvin ve Protektinler	124
9.3.3.4 Maresinler	124
9.4 MikroRNAların İnflamasyondaki Rolü	125
9.5 MikroRNA ve Lipid Medyatorların İnflamasyon Gerilemesi ile İlişkisi	125
Çıkarılacak Mesajlar	125
Referanslar	126

BÖLÜM 10 Enflamasyonda Hidrojen Sülfür

Hyun-Ock Pae, Hun-Taeg Chung

10.1 Giriş	129
10.2 İnflamatuar Durumlarda CO ve NO ile H ₂ S in Dinamik Etkileşimleri	130

10.3	H ₂ S ün İki Yüzü: H ₂ S ün pro-enflamatuar ve Anti-enflamatuar Etkisi.....	132
10.4	Öngörü.....	133
10.4.1	Klinik Çalışmalar.....	133
10.4.2	Temel Bilim	133
	Çıkarılacak Mesajlar.....	133
	Teşekkür	134
	Referanslar.....	134

BÖLÜM 2 Enflamasyonla İlişkili Patolojiler

BÖLÜM 11 Enflamasyon ile Oksidatif Stres Arasında Bir Bağlantı Var mı?

*Chandrakala Aluganti Narasimhulu, Xueting Jiang,
Zhaohui Yang, Krithika Selvarajan, ve Sampath Parthasarathy*

11.1	Giriş	139
11.2	Ateroskleroz	139
11.3	Oksidatif Stres ve Ateroskleroz.....	141
11.4	Enflamasyon ve Ateroskleroz.....	141
11.5	Anti-enflamatuarlar ve Antioksidanlar Ateroskerozu Önler mi?.....	144
11.6	Geleceğe ilişkin Öneriler	146
	Çıkarılacak Mesajlar	146
	Bilgilendirme	146
	Referanslar	146

BÖLÜM 12 Kronik Enflamasyon ve Kansere Bir Yaşam Meselesi

Subash C. Gupta, Ji Hye Kim, Sahdeo Prasad ve Bharat B. Aggarwal

12.1	Enflamasyon Nedir?	153
12.2	Moleküler Seviyede Enflamasyonun Düzenlemesi	154
12.3	Enflamasyonu Uyarayan Yaşam Tarzı Faktörleri	155
12.4	Enflamasyon Nasıl Kansere Neden Olur	156
12.4.1	Hücre Dönüşümünde Enflamasyon Moleküllerinin Rolü	156
12.4.2	Tümör Hücre Sağkalımında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü	157
12.4.3	Tümör Hücre Proliferasyonunda Enflamasyon Moleküllerinin Rolü...157	
12.4.4	Tümör Hücre İnvazyonunda, Anjiyogenez ve Metastazında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü.....	158
12.5	Enflamasyon ve Kansere Yönetimi	159
12.6	Geleceğe ilişkin Öneriler	163
	Çıkarılacak Mesajlar.....	163
	Teşekkür	164
	Kaynaklar	164

BÖLÜM 13 Kronik Yara Ve İnflamasyon

Jaideep Banerjee and Chandan K. Sen

13.1	Giriş.....	173
13.2	Kronik Yaraların En Sık Tipleri	174
13.2.1	Diyabetik Ayak Ülseri	174
13.2.2	Venöz Ülser	174
13.2.3	Arteriyel Ülser	174

13.2.4	Bası Ülseri.....	174
13.3	İyileşme Fazları	174
13.3.1	Hemostaz.....	174
13.3.2	Inflamasyon	175
13.3.3	Proliferasyon.....	175
13.3.4	Yeniden Şekillenme.....	176
13.4	Yarada İnflamatuvar Cevap	176
13.4.1	İnflamatuvar Hücreler	176
13.4.2	Sitokinler.....	177
13.4.3	Lipit Mediatorler	178
13.4.4	İnflamasyonun İyileşme Mekanizmaları	178
13.5	Yara İyileşmesinin Bozulması ile Birlikte Aşırı İnflamasyon	178
13.6	Kronik İnflamasyonda Mikro RNAs Biyofilm ve Kronik Yara İnflamasyonu ...	180
13.7	Geleceğe ilişkin Öneriler.....	181
13.8	Çıkarılacak Mesajlar	182
	Referanslar.....	183

BÖLÜM 14 Skar Oluşumda Tgf-Beta'nın Multifazik Roller

Praveen R. Arany and George X. Huang, Woo Seob Kim, Chung-Ang University

14.1	Giriş.....	187
14.2	Skar Üretiminin Etiyopatogenezi	190
14.2.1	Skar Tetikleyicileri	191
14.2.2	Skar Modulatorleri.....	191
14.2.3	Skar Etkörleri	192
14.3	Makul Bir Bağlantı Olarak Tgf-β1	192
14.4	Skar Tedavisinde Tgf-1'in Hedef Alınması	194
14.5	Geleceğe ilişkin Öneriler	195
	Çıkarılacak Mesajlar.....	195
	Referanslar.....	195

BÖLÜM 15 Doğal E Vitamini Tokotrienol Nöroenflamasyon ve Oksidatif Strese Karşı

Cameron Rink and Savita Khanna

15.1	Merkezi Sinir Sistemi İmmunolojisi.....	199
15.1.1	Nöroenflamasyon Tanımı	200
15.1.2	PUFA Oksidasyon ve Nöroenflamasyon.....	201
15.2	Tokotrienol Vitamin E.....	201
15.3	Nöroenflamatuvar Hastalıklarda Araşidonik Asit Kaskadı.....	203
15.3.1	Fosfolipaz A2	204
15.3.2	Araşidonik Asidin Enzimatik Olmayan Oksidatif Metabolizması	204
15.3.3	Araşidonik Asidin Enzimatik Oksidatif Metabolizması	205
15.3.3.1	Siklooksijenaz.....	205
15.3.3.2	Epoksijenaz	205
15.3.3.3	Lipoksijenaz	206
15.4	Geleceğe ilişkin Öneriler	206
	Çıkarılacak Mesajlar.....	207
	Kaynaklar	207

BÖLÜM 16 Otoimmün Hastalıkta İnflamatuvar Kaskadlar*Amita Aggarwal ve Arpita Myles*

16.1	Giriş	213
16.2	Romatoid Artrit.....	214
16.2.1	Adezyon	214
16.2.2	Migrasyon.....	215
16.2.3	Lökosit Adezyonu ve Migrasyonu ve RA	215
16.2.4	Adezyon ve Migrasyonda Kemokinlerin ve Reseptörlerinin Rolü	216
16.2.5	Lokal İnflamasyon	216
16.2.6	Doku Hasarı	218
	16.2.6.1 Matriks Metaloproteinazlar	219
	16.2.6.2 Wnt Yolağı	219
	16.2.6.3 RANK Yolağı	219
16.3	Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....	220
16.3.1	Otoantikörler İnflamasyona ve Doku Hasarına Nasıl Neden Olur	220
16.3.2	İmmün Kompleks Aracılıklı İnflamasyon	221
16.3.3	Doğuştan Gelen Bağışıklık Sisteminin Aktivasyonu	221
16.3.4	B Hücrelerin Aktivasyonu.....	222
16.3.5	Lokal Faktörlerin Rolü	222
16.3.6	Sitokinler	222
16.3.7	SLE’de T Hücrelerin Rolü	223
	Çıkarılacak Mesajlar.....	224
	Refereanslar	224

BÖLÜM 17 Basınç Ve Akım Gerilimi - Vasküler Enflamasyon: Bir Akciğer Çalışması*John Noel and Shampa Chatterjee*

17.1	Giriş.....	229
17.2	Hemodinamik Kuvvetler ve Devinimsiz ve Aktive Endotelyum	230
17.3	Bozulan Akım ve Endotelial Hücrelerin Enflamatuvar Yanıtları.....	231
17.3.1	Laminar ve Bozuk Akımın Endotelial Sinyal ve İşlev Üzerindeki Etkileri.....	231
17.3.2	Bozulan Akımın Endotel-Lökosit Etkileşimleri Üzerindeki Etkileri	232
17.3.3	Bozulan Akımın İnVivo Etkileri	232
17.4	Pulmoner Endotelde Enflamasyon.....	233
17.4.1	Nötrofil Rekrutmanı -Pulmoner Vasküler Geçirgenlik Üzerine Etkileri.....	233
17.4.2	Trombositlerin Endotel Hücreler ve Lökositler ile Etkileşimi.....	234
17.4.3	Pulmoner Hipertansiyonda Enflamasyon.....	234
17.5	Terapötik Hedef Olarak Pulmoner Endotelyum.....	234
17.6	Geleceğe ilişkin Öneriler	235
	Çıkarılacak Mesajlar.....	235
	Referanslar.....	235

BÖLÜM 18 Enflamatuvar Hastalıklarda NGF ve Reseptörü*Anupam Mitra, Smriti K. Raychaudhuri, ve Siba P. Raychaudhuri*

18.1	Nörojenik Enflamasyon	242
18.2	NGF ve Reseptörü.....	242
18.3	Enflamatuvar Kaskadda NGF ve Rolü	243
18.3.1	NGF ve İmmünkompetan Hücreler	243

18.3.1.1 Mast Hücreleri	243
18.3.1.2 Bazofiller	244
18.3.1.3 Eozinofiller	244
18.3.1.4 Nötrofiller	244
18.3.1.5 Monositler / Makrofajlar	244
18.3.1.6 Lenfositler	245
18.3.1.7 Diğer Hücreler	245
18.3.2 NGF ve Sitokinler	245
18.4 Farklı Enflamatuvar Hastalıklarda NGF'nin Rolü	246
18.4.1 Multiple Skleroz	246
18.4.2 Romatoid Artit	247
18.4.3 Psöryazis	247
18.4.4 Psöryatik Artrit	248
18.4.5 Osteoartrit	248
18.4.6 Progresif Sistemik Skleroz	248
18.4.7 Sistemik Lupus Eritematozis	248
18.4.8 Vaskülitik Sendromlar	248
18.4.9 Solunum Yolunun Alerjik Enflamatuvar Hastalığı	248
18.4.10 Enflamatuvar Barsak Hastalığı	249
18.4.11 NGF/Trk A Etkileşimi: Potansiyel Yeni İlaç	249
18.5 Geleceğe ilişkin Öneriler	250
Özet	250
Referanslar	251

BÖLÜM 3 Beslenme & Enflamatuvar Hastalıklar İçin Terapötikler

BÖLÜM 19 Enflamasyon, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Naveen Kaushal, Vivek Narayan, Ujjawal H. Gandhi, Shakira M. Nelson,

Anil Kumar Kotha, and K. Sandeep Prabhu

19.1 Giriş	259
19.2 Enflamasyon Kaynağı Olarak ROS Aracılı Oksidatif Stres	261
19.3 Anti-enflamatuvar olarak Antioksidanlar	263
19.4 Antioksidanlar Olarak İz Elementler	265
19.4.1 Selenyum	265
19.4.1.1 Se ve Enflamasyondaki Rolü: Enflamasyonun Anahtar Düzenleyicisi Olarak Lipid Metabolitlerinin Düzenlenmesi	266
19.4.2 Çinko	267
19.4.3 Bakır	268
19.5 Geleceğe ilişkin Öneriler	268
Teşekkür	270
Çıkarılacak Mesajlar	270
Referanslar	271

BÖLÜM 20 Enflamasyonun Lipid Biyobelirteçleri

Ginger L. Milne

20.1 Giriş	275
20.2 Prostaglandinler ve Enflamasyon	275

20.2.1	PGE ₂	276
20.2.1.1	İnsanlarda PGE ₂ 'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	276
20.2.2	PGD ₂	278
20.2.2.1	İnsanlarda PGD ₂ 'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	278
20.3	Lökotrienler ve Enflamasyon	280
20.3.1	İnsanlarda LT'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	280
20.4	Non-enzimatik Lipid Peroksidasyonu: İzoprostanlar	282
20.4.1	İnsanlarda F2-İzoprostanların in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	282
20.5	Geleceğe ilişkin Öneriler	283
	Çıkarılacak Mesajlar	283
	Referanslar	283

BÖLÜM 21 Fiziksel Aktivite Ve Enflama

Edite Teixeira de Lemos, Flávio Reis

21.1	Düşük Dereceli Enflamasyon Durumu-Sağlıktaki Önemi	287
21.1.1	Enflamatuvar Cevap ve Mekanizmaları	287
21.1.2	Kronik Hastalık Nedeni Olarak Enflamasyon	289
21.2	Fiziksel Aktivitenin Anti-Enflamatuvar Özelliği	290
21.2.1	Fiziksel Aktivite ve Miyokinler	290
21.2.2	Yağ Doku- İnnat(Doğuştan) Bağışıklık Sistemi Hipotezi	292
21.2.3	Egzersiz Tip ve Yoğunluğuna Karşı Anti ya da Pro-Enflamatuvar Cevap	293
21.3	Egzersizle İndüklenen Enflamasyon	294
21.3.1	Egzersizle İndüklenen Kas Hasarı ve Enflamasyon	294
21.3.2	Fiziksel Aktivite ve Enflamasyonda IL-6 Paradoksu	295
21.4	Kardiyometabolik Bozukluklardaki Düşük Dereceli Enflamasyonun Tedavisinde Fiziksel Aktivite: Tip 2 Diyabetes Mellitusa Odaklanma	295
21.4.1	Fiziksel Egzersizin Tip 2 Diyabetteki Etkileri	296
21.4.2	T2DM'de Fiziksel Aktivitenin Anti-Enflamatuvar Etkisinin Ötesi: Düzenli Egzersizin Pleiotropik Etkileri	298
21.5	Sonuçlar ve Geleceğe Bakış	299
	Çıkarılacak Mesajlar	299
	Referanslar	300

BÖLÜM 22 Omega-6 Ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve İnflamatuvar Durumlar

Philip C. Calder

22.1	Omega-6 Ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri- İsimlendirmeleri, Biyosentezi, Kaynakları Ve Alımı	306
22.2	Omega-6 Ve Enflamasyon Hücrelerinde Omega-6 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	307
22.3	Araşidonik Asit, Enflamasyona Katılan Eikosanoid Mediyatörlerinin Öncülüdür	308
22.4	Omega-3 Yağ Asitleri Ve Lipid Mediyatörleri	309
22.4.1	Omega-3 Yağ Asitleri Araşidonik Asitten Eikozanoidlerin Üretimini Azaltır	309
22.4.2	Epa, Alternatif Eikozanoidlerin Oluşmasına Yol Açar	310
22.4.3	Epa Ve Dha, Antienflamatuvar Ve Enflamasyon Çözücü Resolvinleri Ve Protektinleri Artırıyor	310

22.5	Omega-3 Yağ Asitleri Nfkb İlişkili Enflamasyonun Azalmasına Neden Olurlar	311
22.5.1	Nfkb Sistemi	311
22.5.2	Epa Ve Dha, Nfkb Aktivasyonunu Ve Nfkb Hedeflerinin Uyarılmasını İnhibe Eder	311
22.5.3	Epa Ve Dha, Ppar- Γ Ve Nfkb Arasında Bir Antienflamatuvar Etkileşim Geliştirebilir	311
22.5.4	Epa Ve Dha, Nfkb Aktivasyonunu İnhibe Eden Bir Hücre Yüzey Reseptörü Üzerinden Etki Gösteriyor Olabilir	312
22.6	Epa Ve Dha'nın T Hücrelerine Etkisi	312
22.7	Kronik Enflamasyonda Tedavi Seçeneği Olarak Omega-3 Yağ Asitleri	312
22.7.1	Genel Bilgiler	312
22.7.2	Romatoid Artrit	313
22.7.2.1	Giriş	313
22.7.2.2	Omega-3 Pufa'lar Ve Ra Hayvan Modelleri	313
22.7.2.3	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Klinik Çalışmaları	313
22.7.2.4	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Çalışmalarının Meta-Analizleri	314
22.7.3	Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	314
22.7.3.1	Giriş	314
22.7.3.2	Omega-3 Pufa'lar Ve İbh Hayvan Modelleri	314
22.7.3.3	İbh'de Ω -3 Pufa'ların Klinik Çalışmaları	315
22.7.3.4	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Çalışmalarının Meta-Analizleri	315
22.8	Geleceğe ilişkin Öneriler	315
	Çıkarılacak Mesajlar	316
	Referanslar	317

BÖLÜM 23 Anti-Enflamatuvar Fitokimyasallar, Obezite ve Diyabet: Genel Bakış

Srujana Rayalam, MaryAnne Della-Fera, and Clifton A. Baile

23.1	Giriş	323
23.2	Önemli Halk Sağlığı Sorunu Olarak Obezite Ve Diyabet	324
23.3	Bir Sekretuar Organ Olarak Adipoz Doku	324
23.4	Obezite, Diyabet Ve Enflamasyon Arasındaki İlişki	325
23.5	Obezite Ve Diyabetin Komplikasyonları	326
23.6	Obezite Ve Diyabette Fitokimyasallar	326
23.6.1	Kurkumin	327
23.6.1.1	Kemirgen Çalışmaları	327
23.6.1.2	İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	328
23.6.2	Resveratrol	328
23.6.2.1	Kemirgen Çalışmaları	329
23.6.2.2	İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	329
23.6.3	Epigallocateşin-3-Gallat	329
23.6.3.1	Kemirgen Çalışmaları	330
23.6.3.2	İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	330
23.6.4	Genistein	330
23.6.4.1	Kemirgen Çalışmaları	331
23.6.4.2	İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	331
23.7	Perspektifler	331
23.8	Geleceğe ilişkin Öneriler	332
	Çıkarılacak Mesajlar	332
	Referanslar	333

BÖLÜM 24 Metabolik Sendromun Tedavisinde Anti-Enflamatuar Nutrasötikler ve Bitkisel İlaçlar

*George Q. Li, Ka H. Wong, Antony Kam, Xian Zhou,
Eshaifol A. Omar, Ali Alqahtani ve Kong M. Li
Valentina Razmovski-Naumovski ve Kelvin Chan*

24.1	Giriş	338
24.2	Geleneksel Çin Tıbbında Metabolik Sendromun Tedavisi	338
24.2.1	Obezite	340
24.2.2	Prediyabet	340
24.2.3	Hipertansiyon	340
24.2.4	Hiperlipidemi	341
24.3	Metabolik Sendromda Sıcaklık Giderici Çin Tıbbı Bitkileri	341
24.3.1	Çin Takkesi [Baical Skullcap]	341
24.3.2	Sırmakök [Goldthread]	342
24.4	Anti-Enflamatuar Gıdalar ve Çay	343
24.4.1	Nar	343
24.4.2	Yeşil Çay	344
24.5	Metabolik Sendromun Tedavisinde Poliansatüre Yağ Asitlerinin Anti-İnflamatuar Etkileri	344
24.6	Geleceğe ilişkin Öneriler	345
	Çıkarılacak Mesajlar	346
	Teşekkür	347
	Referanslar	347

BÖLÜM 25 Kronik Enflamatuar Akciğer Hastalıklarında Epigenetik Ve Nutriepigenomik Beslenme Ve Terapötik Girişimler Müdahale ve Yöntemler

Saravanan Rajendrasozhan, Isaac K. Sundar and Irfan Rahman

25.1	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Ve Astım, İlerleyici / Kalıcı Akciğer İltihabı İle Karakterize En Yaygın Akciğer Hastalıklarıdır.	352
25.2	Epigenetik/Epigenomik Değişiklikler.....	352
25.2.1	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Epigenetik Değişiklikler	353
25.2.2	Astımdaki Epigenetik Değişiklikler	354
25.3	Moleküler Epigenomik Hedefler İçin Tedavi Girişimleri.....	354
25.3.1	Histon Asetiltransferazlar.....	355
25.3.2	Histon Deasetilazlar	355
25.3.3	Histon Metiltransferazlar.....	356
25.3.4	Histon Demetilazlar.....	356
25.3.5	Nf-Kb	357
25.3.6	Mikro Rna'lar.....	357
25.4	Nutriepigenomik	358
25.4.1	Curcumin	359
25.4.2	Resveratrol	360
25.4.3	Kateşinler	361
25.4.4	Garsinol	361
25.4.5	Anakardik Asit.....	361
25.5	Perspektifler.....	361
25.5.1	Klinik	362
25.5.2	Temel Bilimler	362
25.6	Geleceğe ilişkin Öneriler	362
	Çıkarılacak Mesajlar.....	362
	Referanslar.....	362

BÖLÜM 26 BİYOLOJİ: Moleküler Tıptan Klinik Pratiğe (Hasta Başı Uygulamalara)

Ananya Datta Mitra, Debasis Bagchi, Siba P. Raychaudhuri and Smriti K. Raychaudhuri

26.1	Giriş	370
26.2	Otoimmün Hastalığın Gelişmesinde İmmün Sistemin Etkileşimi	370
26.1.1	Otoimmünitede T hücreleri	370
26.1.2	Otoimmünitede B Hücreleri	371
26.2.3	Otoimmünitede Sitokinler	371
26.3	Biyoloji İçin Hedefler	372
26.3.1	Anti-Sitokin Tedavisi	373
26.3.1.1	Tümör Nekroz Faktörü- α 'yı Hedefleme	373
26.3.1.2	TNF Karşıtı Ajanlarla İlişkili Yan Etkiler	376
26.3.1.3	IL-1'i Hedefleme	378
26.3.1.4	IL-6'yı hedefleme	378
26.3.1.5	Diğer İnterlökin Antagonistleri	378
26.3.2	T Hücrelerini Hedefleme	379
26.3.3	Sistemik ve Kutanöz Otoimmün Hastalıkların Tedavisinde B Hücrelerinin Hedeflenmesi	382
26.3.3.1	Anti-CD20 Tedavileri	382
26.3.3.2	B Hücreleri Aktive Edici Faktör ve bir Proliferasyon-İndükleyici Ligandın Hedeflenmesi	383
26.3.4	Anjiyogenezis Faktörü	383
26.3.5	Lökosit adhezyonunu İnhibe eden ilaçlar	383
26.3.6	Sinir Büyüme Faktörünü Hedefleme	384
26.4	Geleceğe ilişkin Öneriler	384
	Çıkarılacak Mesajlar	384
	Referanslar	385

BÖLÜM 27 Hastalık ve Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

Nigil Haroon and Vinod Chandran

27.1	Giriş	392
27.2	Metotreksat	392
27.2.1	Etki Mekanizması	392
27.2.2	Doz	393
27.2.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	393
27.2.4	Metotreksatin Yan Etkileri	394
27.3	Leflunomid	395
27.3.1	Etki Mekanizması	395
27.3.2	Doz	395
27.3.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	395
27.3.3.1	Romatoid Artrit	395
27.3.3.2	Psöriyatik Artrit	396
27.3.3.3	Diğer Romatolojik Hastalıklar	396
27.3.4	Leflunomidin Yan Etkileri	396
27.4	Sülfasalazin	397
27.4.1	Etki Mekanizması	397

27.4.2 Doz	397
27.4.3 Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	397
27.4.4. Yan Etkileri	398
27.5 Antimalaryal İlaçlar	398
27.5.1 Etki Mekanizması	398
27.5.2 Doz	398
27.5.3 Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	398
27.5.4 Yan Etkileri	399
27.6 Azatiyopürin	399
27.6.1 Etki Mekanizması	399
27.6.2 Doz	399
27.6.3 Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	400
27.6.4 Yan Etkileri	400
27.7 Siklosporin A	400
27.7.1 Etki Mekanizması	401
27.7.2 Doz	401
27.7.3 Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	401
27.7.4 Yan Etkileri	402
27.8 Diğer Dmard'lar	402
27.9 Geleceğe ilişkin Öneriler	402
Çıkarılacak Mesajlar	403
Referanslar	403

BÖLÜM 28 Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar

Alakendu Ghosh and Pradyot Sinhamahapatra

28.1 Giriş	408
28.2 Tarihçe	408
28.3 Etki Mekanizması	408
28.4 Sınıflandırma	409
28.5 Farmakokinetik	409
28.6 Farmakodinamik	409
28.7 Nsaii Klinik Kullanımı	410
28.7.1 Osteoartritler	410
28.7.2 Diğer Antienflamatuvar Artropatiler	411
28.7.3 Nsaii Diğer Roller	411
28.8 Tedavi Yönetimi	411
28.9 Nsaii Advers Etkileri Ve Toksisiteleri	412
28.10 Nsaii'lerin Seçimi	412
28.11 Nsaii Kullanımı İçin Önlemler	412
28.11.1 Anemi	412
28.11.2 Hipersensitif Reaksiyonlar: Astım	412
28.11.3 Gecikmiş Hipersensitivite	413
28.11.4 Gebelikte Kullanımı	413
28.11.6 Yaşlılıkta Kullanımı	413
28.11.7 Cerrahide Kullanımı	413
28.12 İlaç Etkileşimleri	413
28.13 Özel Durumlar Ve Toksisiteler	414

28.13.1 Nsaii İlişkili Gastrointestinal Toksisite	414
28.13.2 Hepatotoksisite	415
28.13.3 Nsaii İlişkili Kardiyovasküler Toksisite.....	415
28.13.3.1 Düşük Doz Aspirin Kullanımı	416
28.13.4 Nsaii İlişkili Renal Toksisite	416
28.13.5 Topikal Nsaii'ler	417
28.14 Gastrointestinal Ve Kardiyovasküler Riskli Hastalarda	417
Tedavi Seçenekleri	417
Çıkarılacak Mesajlar.....	418
Web Siteleri	418
General Araştırmalar	418
Referanslar.....	419

Önsöz

Çeviri: Muhammed İkbâl BAŞ

Akut enflamasyon yara iyileşmesini amaçlayan sağlıklı bir fizyolojik cevapken, kronik enflamasyon geniş yelpazedeki dejeneratif insan sağlığı hastalıklarıyla doğrudan ilgilidir. Bu patolojiler günümüzde mevcut olan, kanserin yanı sıra obezite, diyabet, ateroskleroz ve yüksek tansiyon gibi neredeyse bütün dirençli hastalıkları kuşatmış durumdadır. Bundan dolayı, TIMES dergisi 23 Şubat 2004 tarihindeki kapağında enflamasyonu 'Gizli Katil' olarak tanımlamıştır. Sağlığımızı muhafaza etmek için, doku hasarına karşı hızlı bir enflamatuar yerine koyma tepkisi verebilmek çok önemlidir. Kronik enflamasyonun önlenmesinde zamanında çözülme de eşit derecede önemlidir. Diyet, tütün kullanımı, obezite, enfeksiyon ve çevre kirliliği gibi yaşam tarzı faktörlerinin kronik enflamasyonun oluşmasında etkili olduğu bilinmektedir. Dikkatli beslenme ve egzersiz alışkanlıkları kronik enflamasyonla mücadele etmede güçlü araçlardır. Kitabın aşağıda belirtilen üç bölümünde, kronik enflamasyonun süreci ve ona etki eden faktörlerin geniş kapsamlı ve ileri düzey tedavileri anlatılmaktadır:

- Enflamasyonun biyolojik sistemleri ve düzenleyici mekanizmaları (Kısım 1 - 10)
- Enflamasyonla İlişkili Patolojiler (Kısım 11 - 18)
- Enflamatuar Hastalıklar İçin Beslenme ve Terapötikler (Kısım 19-28)

Birinci bölüm enflamasyonun başlaması, ilerlemesi ve çözülmesi süreçlerinin anlaşılmasına yardım eder. İkinci bölüm kronik enflamasyonun başrol oynadığı insan sağlığını bozan hastalıkların tedavisinde etkili ve kritik bir strateji sağlama yollarını içerir. Üçüncü bölüm ise beslenme ve diğer girişimleri de içeren koruyucu önlemleri konu edinir. Yapısal olarak çeşitli antioksidanlar, fitokimyasallar, anti-enflamatuar diyetler, omega-3 yağ asitleri, Steroid Nitelikli Olmayan Anti-Enflamatuar İlaçlar(NSAID), hastalık modifiyeli antiromatizmal ilaçlar ve kendine özgü diyetler bu bölümde saygın uzmanlar tarafından disiplinli bir şekilde ele alınmaktadır.

Bu kitabı bir araya getirmekte gösterdikleri devamlı destek ve yardımlarından ötürü Taylor&Francis'den Randy Brehm ve Jill Jurgensen'e özel teşekkürlerimizi iletiyoruz. Bu kitaba hevesli ve gönüllü bir şekilde katkı yapan yazarlar ile etkileşim içinde olmak oldukça tatmin edici bir deneyimdi. Umarız siz de bu kitabı okurken bizim onu bir araya getirirken aldığımız kadar keyif alırsınız.

Sashwati Roy, PhD

The Wexner Medical Center at The Ohio State University
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi

Debasis Bagchi, PhD, MACN, CNS, MAICHe

University of Houston College of Pharmacy
Houston Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Siba P. Raychaudhuri, MD, FACP

School of Medicine, University of California, Davis
California Davis Üniversitesi Tıp Fakültesi

Editörler

Çeviri: Muhammed İkbâl BAŞ



Dr. Sashwati Roy, PhD, Ohio Devlet Üniversitesi Columbus'da görevli cerrahi doçentidir. Doktorasını 1994 yılında fizyoloji ve çevre bilimi dalında yapmıştır. Doktora sonrası eğitimi ise California Üniversitesi Berkeley'de tamamlamıştır. Araştırma alanları arasında yara enflamasyonu, diyabetik yara çözülmesinin mekanizmaları ve doku tamiri süreçlerinde miRNA'nın rolü yer almaktadır. Dr. Roy'un 150'den fazla çalışması akademik hakemli dergilerde yayınlanmıştır. Kendisi, kronik yara enflamasyonu konusunda uzman olmakla beraber sayı düzinelerle ifade edilen ulusal ve uluslararası toplantıda konuşma yapmıştır. Dr. Roy'un diyabetik yaralarda enflamasyonun rolü konulu güncel çalışması Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı'na Bağlı Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından finanse edilmektedir.



Debasis Bagchi, PhD, MACN, CNS, MAChE doktorasını tıbbi medisin kimya alanında 1982 yılında tamamlamıştır. Kendisi Houston Üniversitesi'nde Farmakolojik ve Farmasötik Bilimler Fakültesinde profesördür.

Dr. Bagci aynı zamanda Oakville Ontorio'da bulunan Iovate Sağlık Araştırmaları Organizasyonu İnovasyon ve Klinik Birimi'nde müdür olarak ve Japonya'nın Tokyo şehrinde bulunan Sağlıklı Gıda Enstitüsü'nde seçkin danışman olarak görev yapmakta olup, Florida Clearwater'da bulunan Amerikan Beslenme Kurulu'nun ve Illinois Chicago'da bulunan Fonksiyonel Gıda ve Nutrosötik Birimi'nin bir önceki başkanlığını yapmıştır.

Dr. Bagci 2010 yılının Ekim ayında Amerikan Beslenme Kurulu Üstün Hizmet ödülünü kazanmıştır. Araştırma alanları arasında serbest radikaller, insan hastalıkları, karsinojen, patofizyoloji, antioksidan sitoprotektinlerinin mekanik boyutları, obezitede düzenleyici yöntemler, diyabet ve gen ifadeleri yer almaktadır.

Dr. Bagci'nin akademik hakemli dergilerde 281 yayını, 11 kitabı ve 15 patenti bulunmaktadır. Çok çeşitli ulusal ve uluslararası konferanslarda, workshoplarda ve tartışma gruplarında konuşma yapmıştır.

Kendisi; Amerikan Beslenme Koleji'nde bilim kurulu üyesi, Toksikoloji Topluluğu üyesi, New York Bilim Akademisi üyesi, Beslenme Araştırmaları Akademisi'nde bilim kurulu üyesi ve Ohio'da Bulunan Wright Patter-son Hava Kuvvetleri Komitesinde TCE paydaşıdır. Dr. Bagci bunun dışında Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Akademik Hakem ve Çalışma Birimi Komitesi üyesidir.

Dr. Bagci; Antioksidanlar ve Redox Sinyalizasyonu, Kanseri Mektupları, Toksikoloji Mekanizmaları ve Metodları ve pek çok diğer akademik hakemli tıbbi ve bilimsel dergide editör kadrosunda olup, Fonksiyonel Gıda Dergisi ve Amerikan Beslenme Kurulu Dergisi'nde yardımcı editör olarak çalışmaktadır.

Kendisi; Amerika Birleşik Devletleri Hava Kuvvetleri Bilimsel Araştırma Departmanı, Nebraska Eyaleti Sağlık Bakanlığı, Ulusal Kanseri Enstitüsü, Sağlığın Geleceği Vakfı, Protector & Gamble firması ve Abbott Laboratuvarları da dahil çok sayıda enstitü ve kuruluşun fon desteği almış olup, Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden Biyomedikal Araştırma Desteği hibesi almıştır.



Dr. Siba P. Raychaudhuri, FACR, romatoloji eğitimini Stanford Üniversitesi'nde tamamlamış olup doktor üncvanını 1987 yılında almıştır. Araştırma kariyerinin erken döneminde Dr. Raychaudhuri, Palo Alto'daki Psoriyazis Araştırma Enstitüsü'nde o güne kadarki en başarılı psoriyazis araştırma programlarından birini yönetmiş olup Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde otoimmün hastalıklar için en ileri immün tabanlı terapiler üzerinde çalışmıştır. Kendisinin araştırma grubu, artirit, enflamasyon, insan otoimmün hastalıkları ve hayvanlardaki enflamasyon modelleri üzerine çalışmıştır. Çalışma grubunun uzun süreli hedefi ise enflamatuar hastalıklardaki enflamasyon basamaklarını keşfedip bu hastalık gruplarına has moleküler

olayları hedefleyen terapiler geliştirmektir. Dr. Raychaudhuri şu anda California Üniversitesi Davis'te Romatoloji, Alerji ve Klinik İmmünoloji Biriminde doçent olarak görev yapmakta olup VA Sacramento Tıp Merkezi'ndeki Romatoloji Birimi'nin başkanlığını yürütmektedir. Kendisi Amerikan Romatoloji Kurulu ve Amerikan Dermatoloji Akademisi'nde bilim kurulu üyesi olup, Amerikan Doktorlar Kurulu'na üyedir.

Çeviri Editörü'nün Önsözü

Bilimsel tıbbın hızlı gelişimine ve bilgi üretmesine rağmen toplumdaki hastalık yükümüzün yaklaşık yüzde 90'ını *Multifaktoriyal Kronik-Kompleks Hastalıklar* oluşturmaktadır. Kronik Kompleks hastalıklarda bilinen en *Temel-Ortak Patogenez Kronik Enflamasyon*'dur.

Kronik enflamasyon insanlığın ruhsal ve bedensel sağlığını tehdit ederek verimsiz hasta birey-toplumlara neden olmaktadır. Sadece dünyadaki Kronik Enflamasyonun maliyeti yaklaşık 500 Milyar dolara ulaşması toplum sağlığı açısından kronik enflamasyonun önemini ortaya koymaktadır.

Maalesef tıbbi eğitimlerimiz de (gerek lisans gerekse lisansüstü ve doktora, uzmanlık) kronik enflamasyonu yeterince öğrenememekteyiz. Oysa etyopatogenez-Fizyopatoloji bilgisinin tıbbi tedavide kullanılması *Kişiyi Özel Bütüncül Tıp Yaklaşımının Temelidir*.

Kronik enflamasyon *Adaptif* (histopatolojik ve fonksiyonel) *Dengeyi Bozarak* tanrı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Kronik Enflamasyon günümüzdeki bulaşıcı olmayan ve tedavilere dirençli geniş bir çerçevede ki -Otoimmün Hastalıklar, Diyabet, Obezite ve Ateroskleroz dahil- kronik hastalıklarla doğrudan ilişkilidir.

Daha ziyade Klinisyen ve Akademisyen/Bilim İnsanları için yazılmış olan Kronik Enflamasyon Kitabı, kronik hastalıkların tedavisi ve regülasyonundaki anahtar noktaların anlaşılmasını, kronik enflamasyonun yaygınlığının ötesinde enflamasyonun başlamasını, ilerlemesini ve çözülmesini kontrol eden mekanizmaları ve enflamatuvar hastalıklardaki beslenme ve tedaviler ile enflamasyona eşlik eden patolojilere işaret etmektedirler.

Kronik enflamasyon kitabımızın yazarları kendi alanında otorite kişiler olup; Moleküler Fizyopatoloji, Beslenme / destekleri ve terapötik girişimleri destekleyen üç bölümde ele almaktadır;

1. Enflamasyonun başlamasını, ilerlemesini ve çözülmesini sağlayan biyolojik sistemleri ve düzenleyici mekanizmalarını anlamamıza,
2. Enflamasyona ilişkin patolojiler, kronik enflamasyonun başrol oynadığı insan sağlığını bozan hastalıkların tedavisinde etkili ve kritik bir stratejisi sağlamamıza,
3. Enflamatuvar hastalıkların beslenme ve tedavisinde kullanılan antioksidanlar, fitokimyasallar, anti-enflamatuvar diyet, omega-3 yağ asitleri, Steroid olmayan anti-enflamatuvar İlaçlar, hastalığa göre değişen antiromatizmal ilaçlar, yeni ve özgün tedavi protokollerinin koruyucu özelliklerinin detaylarını belirlememize yardımcı olur.

Bu kitabın yayınlanmasına öncülük eden ve hiçbir teknik-yayın desteğini esirgemeyen Celsus Kitabevi çalışanlarına ve hiçbir maddi karşılık beklemeden özenle kitabı Türkçeye kazandıran, *Çeviri Kurulu*'nda bulunan tüm arkadaşlarıma ayrı ayrı şükran ve minnettarlığımı sunar, Türkiye Tıp camiasına hayırlı olmasını dilerim.

Saygılarımla
Dr. Murat BAŞ
Çeviri Editörü

Çeviri Kurulu

Abdurrahim KOÇYİĞİT

(Prof. Dr., Bezm-i Alem Üniv. Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Ahmet AYDINALP

(Uzm. Dr. Pediatri)

Asuman KAPLAN ALGIN

(Dr., Akupunkturist, GETAT)

Ayşe Zehra GÜL

(Dr., Bezm-i Alem Üniv. Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Bekir Eren ÇETİN

(Doç. Dr., Onkolog,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı)

Beytiye AKAY

(Uzm. Dr. Nükleer Tıp, GETAT)

Coşkun AKAY

(Dr., Ozonterapist)

Gizem BAŞARAN

(Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı)

Hüseyin BEYDAĞI

(Prof. Dr., Fizyoloji)

Mehtap ÇINAR

(Prof. Dr., Ege Üniv. Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı)

Melis AKBAŞ

(Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı)

Meltem KOCAMANOĞLU

(Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Murat KEKLİKOĞLU

(Uzm.Dr., Aile Hekimliği, GETAT)

Özge Dereli ŞAHBAZ

(Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı)

Recep ALP

(Doç. Dr. Nörolog)

Sadi KAYIRAN

(Yrd. Doç. Dr., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon)

Sinan Şaban AKKURT

(Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Vildan Betül YENİĞÜN

(Dr., Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Yasemin AKÇAY

(Prof. Dr., Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı)

Zeynep TARTAN

(Prof. Dr., Kardiyoloji)

Muhammed İkbâl BAŞ

Katkıda Bulunan Yazarlar

Amita Aggarwal

Klinik İmmünoloji Departmanı
Sanjay Gandhi Mezuniyet Sonrası Tıp
Akademisi
Lucknow, Hindistan

Bharat B. Aggarwal

Deneysel Terapötikler Departmanı
Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanseri
Merkezi
Houston, Texas, ABD

Reeva Aggarwal

Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Araştırmaları Enstitüsü
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

Myron Allukian

Cerrahi Departmanı
Pennsylvania Üniversitesi Tıp Fakültesi
Philadelphia, Pennsylvania, ABD

Ali Alqahtani

Eczacılık Fakültesi Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Praveen R. Arany

Uygulamalı Bilimler ve Mühendislik Okulu
Harvard Üniversitesi Cambridge,
Massachusetts, ABD

Debasis Bagchi

Houston Üniversitesi
Farmakoloji ve Farmasötik Bilimleri Fakültesi
Houston, Texas, ABD

Clifton A. Baile

Georgia Üniversitesi
Hayvan, Süt Ürünleri, Gıda ve Beslenme
Bölümü Athens, Georgia, ABD

Jaideep Banerjee

Cerrahi Departmanı
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

Annadora J. Bruce-Keller

Pennington Biyomedikal Araştırma Merkezi
Louisiana Devlet Üniversitesi
Baton Rouge, Louisiana, ABD

Philip C. Calder

İnsan Gelişimi ve Sağlık Akademileri Birimi
Southampton Üniversitesi
Southampton, Birleşik Krallık

Kelvin Chan

Eczacılık Fakültesi Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya ve
Tamamlayıcı Tıp Araştırmaları Merkezi
Batı Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Vinod Chandran

Tıp Fakültesi
Toronto Üniversitesi
Toronto, Ontario, Kanada

Shampa Chatterjee

Çevresel Tıp Enstitüsü
Pennsylvania Üniversitesi Tıp Merkezi
Philadelphia, Pennsylvania, ABD

Hun-Taeg Chung

Biyolojik Bilimler Okulu
Ulsan Üniversitesi
Ulsan, Kore Cumhuriyeti

Amitava Das

Cerrahi Departmanı
Ohio Devlet Üniversitesi
Columbus, Ohio, ABD

Hiranmoy Das

Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Araştırmaları Enstitüsü
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

MaryAnne Della-Fera

Hayvan ve Süt Ürünleri Bilimleri Fakültesi
Georgia Üniversitesi
Athens, Georgia, ABD

Tim D. Eubank

Pulmoner, Alerji, Kritik Bakım ve Uyku Tıbbı
Birimi
Ohio Devlet Üniversitesi
Columbus, Ohio, ABD

Ujjawal H. Gandhi

Veterinerlik ve Biyomedikal Bilimler Fakültesi
Pennsylvania Devlet Üniversitesi University
Park, Pennsylvania, ABD

Alakendu Ghosh

Romatoloji Departmanı
Mezuniyet Sonrası Tıbbi Eğitim ve Araştırma
Enstitüsü
Kolkata, Hindistan

Gowrishankar Gnanasekaran

Dahili Tıp, Lipit Sinyalizasyon, Lipidomikler ve
Vaskülotoksisite Laboratuvarı Departmanı
Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Araştırmaları Enstitüsü
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

Subash C. Gupta

Deneyisel Terapötikler Departmanı
Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanseri
Merkezi
Houston, Texas, ABD

Nigil Haroon

Tıp Fakültesi Toronto Üniversitesi
Toronto, Ontario, Kanada

Kiichi Hirota

Anestezi Departmanı
Kyoto Üniversitesi Hastanesi
Kyoto, Japonya

George X. Huang

Uygulamalı Bilimler ve Mühendislik Okulu
Harvard Üniversitesi Cambridge,
Massachusetts, ABD

Xueting Jiang

Burnett Biyomedikal Bilimler Okulu
Tıp Fakültesi
Central Florida Üniversitesi
Orlando, Florida, ABD

Antony Kam

Sydney Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
New South Wales, Avustralya

Naveen Kaushal

Veterinerlik ve Biyomedikal Bilimler
Departmanı
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

Savita Khanna

Cerrahi Departmanı
The Wexner Tıp Merkezi
The Ohio State Üniversitesi
Columbus, Ohio, ABD

Ji Hye Kim

Deneyisel Terapötikler Birimi
The University of Texas
MD Anderson Kanseri Merkezi
Houston, Texas, ABD

Woo Seob Kim

Mühendislik ve Uygulamalı Bilimler Fakültesi
Harvard Üniversitesi
Cambridge, Massachusetts ve
Tıp Fakültesi
Chung-Ang Üniversitesi
Seoul, Kore Cumhuriyeti

Anil Kumar Kotha

Veterinerlik ve Biyomedikal Birimler Fakültesi
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

Sainath R. Kotha

Dahili Tıp Birimi,
Lipid Sinyalizasyon, Lipidomikler ve
Vaskülotoksisite Laboratuvarı
The Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Hastalıkları Araştırma Enstitüsü
The Ohio State Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Columbus, Ohio, ABD

George Q. Li

Eczacılık Fakültesi Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Kong M. Li

Sydney Tıp Fakültesi
Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Kenneth W. Liechty

Cerrahi Departmanı
Mississippi Üniversitesi
Jackson Tıp Merkezi, Mississippi, ABD

Smitha Malireddy

Dahili Tıp Birimi,
Lipid Sinyalizasyon, Lipidomikler ve
Vaskülotoksisite Laboratuvarı
The Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Hastalıkları Araştırma Enstitüsü
The Ohio State Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Columbus, Ohio, ABD

Ginger L. Milne

Klinik Farmakoloji Bölümü
Vanderbilt Üniversitesi
Nashville, Tennessee, ABD

Ananya Datta Mitra

Tıp Fakültesi, California Üniversitesi
Davis Yerleşkesi
Davis, California, ABD

Anupam Mitra

Sacramento VA Tıp Merkezi & Tıp Fakültesi
California Üniversitesi
Davis Yerleşkesi
Davis, California, ABD

Arpita Myles

Klinik İmmünoloji Birimi
Sanjay Gandhi Mezuniyet Sonrası Tıp
Bilimleri Enstitüsü
Lucknow, Hindistan

Chandrakala Aluganti Narasimhulu

Burnett Biyomedikal Bilimler Okulu Tıp
Fakültesi
Central Florida Üniversitesi
Orlando, Florida, ABD

Vivek Narayan

Veterinerlik ve Biyomedikal Birimler Fakültesi
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

Shakira M. Nelson

Veterinerlik ve Biyomedikal Birimler Fakültesi
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

John Noel

Çevresel Tıp Enstitüsü
Pennsylvania Üniversitesi Tıp Merkezi
Philadelphia, Pennsylvania, ABD

Eshaifol A. Omar

Eczacılık Fakültesi
Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Hyun-Ock Pae

Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Departmanı
Wonkwang Üniversitesi Tıp Fakültesi
Iksan, Kore Cumhuriyeti

Narasimham L. Parinandi

Dahili Tıp, Lipit Sinyalizasyon, Lipidomikler ve
Vaskülotoksisite Laboratuvarı Departmanı
Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Araştırmaları Enstitüsü
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

Sampath Parthasarathy

Burnett Biyomedikal Bilimler Okulu
Tıp Fakültesi
Central Florida Üniversitesi
Orlando, Florida, ABD

Vincent J. Pompili

Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer
Araştırmaları Enstitüsü
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

K. Sandeep Prabhu

Veterinerlik ve Biyomedikal Birimler Fakültesi
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

Sahdeo Prasad

Deneysel Terapötikler Departmanı
Texas Üniversitesi
MD Anderson Kanseri Merkezi
Houston, Texas, ABD

Irfan Rahman

Çevresel Tıp Departmanı
Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi
Rochester, New York, ABD

Saravanan Rajendrasozhan

Kimya Departmanı Hail
Hail Üniversitesi, Suudi Arabistan

Srujana Rayalam

Hayvan ve Mandıra Bilimleri Departmanı
Georgia Üniversitesi Athens, Georgia, ABD

Siba P. Raychaudhuri Tıp Fakültesi

California Üniversitesi
Davis Yerleşkesi
Davis, California
ve
Romatoloji Departmanı
Sacramento VA Tıp Merkezi
Mather, California, ABD

Smriti K. Raychaudhuri

Tıp Fakültesi & Sacramento
VA Tıp Merkezi
Romatoloji, Alerji ve Klinik İmmünoloji Birimi
California Üniversitesi
Davis Yerleşkesi
Davis, California, ABD

Valentina Razmovski-Naumovski

Eczacılık Fakültesi
Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya
ve
Tamamlayıcı Tıp Araştırmalar Merkezi
Batı Sydney Üniversitesi
New South Wales, Avustralya

Flávio Reis

Tıp Fakültesi
Coimbra Üniversitesi
Coimbra, Portekiz

Cameron Rink

Cerrahi Departmanı
Wexner Tıp Merkezi
Ohio Eyalet Üniversitesi
Columbus, Ohio, ABD

Julie M. Roda

Akciğer Hastalıkları, Alerji, Yoğun Bakım ve
Uygu Tıbbi Birimi
Ohio Eyalet Üniversitesi
Columbus, Ohio, ABD

Sashwati Roy

Cerrahi Departmanı

Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer

Araştırmaları Enstitüsü

Wexner Tıp Merkezi

Ohio Eyalet Üniversitesi

Columbus, Ohio, ABD

Jordan D. Secor

Dahili Tıp, Lipit Sinyalizasyon, Lipidomikler ve

Vaskülotoksisite Laboratuvarı Departmanı

Dorothy M. Davis Kalp ve Akciğer

Araştırmaları Enstitüsü

Ohio Devlet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Columbus, Ohio, ABD

Krithika Selvarajan

Burnett Biyomedikal Bilimler Okulu

Tıp Fakültesi

Central Florida Üniversitesi

Orlando, Florida, ABD

Chandan K. Sen

Cerrahi Departmanı

Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi

Columbus, Ohio, ABD

Pradyot Sinhamahapatra

Romatoloji Departmanı

Mezuniyet Sonrası Tıp Eğitimi ve Araştırmaları

Enstitüsü

Kolkata, Hindistan

Isaac K. Sundar

Çevresel Tıp Departmanı

Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi

Rochester, New York, ABD

Edite Teixeira de Lemos

Coimbra Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Coimbra, Portekiz
ve

ESAV, Viseu Politeknik Enstitüsü,

Viseu, Portekiz

Yoram Vodovotz

Pittsburgh Üniversitesi

Cerrahi Departmanı

Pittsburgh, Pennsylvania

Traci A. Wilgus

Patoloji Departmanı

Ohio Eyalet Üniversitesi

Colombus, Ohio, ABD

Ka H. Wong

Eczacılık Fakültesi

Sydney Üniversitesi

New South Wales, Avustralya

Brian C. Wulff

Patoloji Departmanı

Ohio Eyalet Üniversitesi

Colombus, Ohio, ABD

Zhaohui Yang

Burnett Biyomedikal Bilimler Okulu

Tıp Fakültesi

Central Florida Üniversitesi

Orlando, Florida, ABD

Xian Zhou

Eczacılık Fakültesi

Sydney Üniversitesi

New South Wales, Avustralya

Bölüm I

*Düzenleyici Mekanizmalar
ve Enflamasyonun Biyolojik Sistemleri*

1 Akut ve Kronik Enflamasyon arasındaki Arayüz

Matematiksel Modelleme Bakışı

Yoram Vodovotz

Cerrahi Departmanı, Pittsburgh Üniversitesi
Pittsburgh, Pennsylvania

Çeviri: Dr. Murat BAŞ

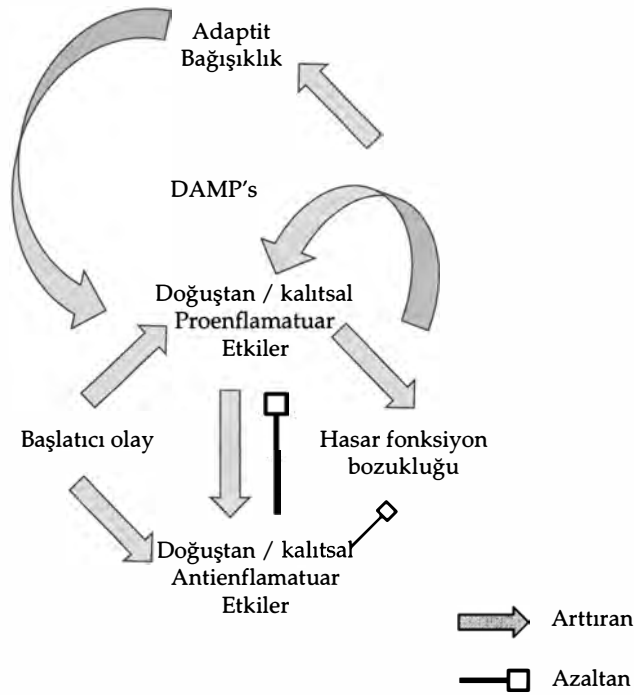
İÇİNDEKİLER

1.1	Sağlık ve Hastalıkta Enflamasyon: Dayanıklı, Adaptif ve Çok Ölçekli Bir Sistem	3
1.2	Enflamasyon Regülasyonu muhtevasına bağlı karmaşık Bir Sistemdir: Bilgisayarlı - Matematiksel Modelleme ile Bakış	5
1.2.1	Travma, Kanama ve Sepsiste Enflamasyon Modellemesi	6
1.2.2	Yara İyileşmesinde Enflamasyon Modellemesi	8
1.3	Yara İyileşmesinden Kansere: Akut Enflamasyon, Kronik Enflamasyon ve Kanser Arasındaki İlişkilerin Modellenmesi	10
1.4	Modellemeden Enflamasyonun Rasyonel Programlamasına	11
1.5	Özet: Klinik ve Temel Bilimsel Perspektif	11
1.6	Geleceğe İlişkin Öneriler	12
	Çıkarılacak Mesajlar	12
	Teşekkürler	13
	Referanslar	13

1.1 SAĞLIK VE HASTALIKTA ENFLAMASYON: DİRENÇLİ, ADAPTİF VE ÇOK ÖLÇEKLİ BİR SİSTEM

Enfeksiyon/sepsis, travma, enflamatuar bağırsak hastalıkları, kronik yaralar, romatolojik bozukluklar, astım kanser, diyabet, ateroskleroz, Alzheimer ve obezite gibi pek çok hastalık enflamatuar hastalıklardandır; ve bunlar da enflamatuar cevap düzensizdir. Enflamasyon ya akut (sepsis, travma ya da yara iyileşmesi gibi durumlar) ya da kronik (romatoid artrit, ülseratif kolit, Chron hastalığı gibi hastalıklarda) mutlaka akla gelmelidir. Önceleri kronik ve akut enflamatuar süreçlerin farklı hücreler ve mediatörlerin aktiviteleri ile farklı faktörler tarafından devam ettirildiği ve tamamen farklı sonuçlandığı düşünülmekteydi. Ancak, daha yeni görüşler bize bu süreçlerin (akut ve kronik enflamasyonun) birbirleri ile ilişkili olduğunu (Şekil 1.1) [66]. ve organizmaların çeşitli hasarlarla başa çıkmak ve kritik önemi olan homeostatik süreçleri düzenleme, dayanıklılık ve esneklik kazandırmak üzere evrimleştiğini göstermektedir [39, 80, 85, 109, 143]. Üstelik, enflamasyon sadece hasarı ile değil, aynı zamanda hücresel stres ve fonksiyon bozukluğuyla da yakından ilişkilidir [24, 96].

Akut enflamatuar yanıt, invazif patojenler veya hasarlı dokunun yerini belirleyen, uyarı veren ve diğer hücre ve molekülleri toplayan ve patojen - agresif ajanları elimine eden, sonrasında da organizmada dengeyi sağlayan çok sayıda farklı hücre ve molekülün aracılık ettiği bir olaylar dizisini içerir.



Şekil 1.1 Akut ve kronik enflamasyonda birbirleriyle bağlantılı süreçler. Primer zedeleyicilerin (örneğin travma, kanama, enfeksiyon ya da kimyasal iritanlar veya immünstimülana maruziyet gibi) ardından hem enflamasyonu başlatan hem de anti-enflamasyonu tetikleyen (örneğin kemokinler, sitokinler, lipid ürünler ve serbest radikaller) sekonder zedeleyiciler artar ve bu da yapısal değişikliklere (doku hasarına) hem de fonksiyon bozukluklarına neden olur. Hasarlı dokular immün sistem mekanizmalarını aktifleyen DAMP'leri hazır hale getirirler. DC'lerin aktivasyonu sayesinde DAMP'lar adaptif immün mekanizmaların başlatılması ve sürdürülmesini de sağlar ki bunlar da kronik enflamasyonu ilerletirler.

Sepsis ve travmada ise bu yanıt farklı savunma mekanizmalarının optimizasyonuna katkı sağlayan yüksek ateş ve nabız artışı gibi bulgular da eşlik eder. Dokulardaki enflamasyon kızarıklık, şişlik ve ağrı şeklinde kendini gösterir. Kronik Enflamasyon → yapısal hasar/disfonksiyon → kalıcı, düzensiz enflamasyon kısır döngüsü ile organ yetmezlikleri ve ölüme neden olabilir [68, 92]. Hasarlı dokuların fizyolojik iyileşmesi için iyi regüle olabilen enflamatuar yanıt gerekmektedir (Şekil 1.1) [113, 122, 124, 126].

Aslında enflamasyon özünde zararlı değildir. Vakaların çoğunluğunda çoğunda erken dönemde nöral ve daha geç dönemde endokrin süreçleri içeren oldukça koordine bir iletişim ağıyla çalışır [109, 154]. Enflamasyon, organizmanın karşılaştığı engellerin ortadan kaldırılması ya da azaltılması ve ardından da homeostazın sağlanması için gereklidir [109]. Örneğin, insanlarda erken dönem pro-enflamatuar bir sitokin olan Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)'nın plazma düzeyleri, travma sonrası hayatta kalanlarda, ilk 6 saat içinde ölenlere kıyasla anlamlı şekilde yükselmiştir. Ayrıca, plazma TNF- α seviyeleri, travma sonrasında hayatta kalanlarda organ disfonksiyonu ile ters orantılıydı. İki farklı, klinik çalışma da travma/hemoraji paradigmasının ardından güçlü bir TNF- α yanıt gösteren domuzlar hasarlara karşı hayatta kalırken yeterli düzeyde güçlü bir TNF- α yanıt sergilemeyen hayvanlar ise ölmüştür [106]. Güncel çalışmalar bize enflamatuar mediyatörlerin oldukça organize-dinamik ağlarının farelerde deneysel cerrahi travmaya yanıtta erken uyarıldığını ve bu minör travmaya hemorajik şok da eklendiğinde bu ağların düzensizleştiği ve daha az kompleks hale geldiğini göstermektedir [97]. Bu güçlü ve düzenli bir şekilde akut enflamatuar yanıtın gerekliliği yaralanma şiddetinin tanımlanabilmesi ve belki de olası ikincil bir enfeksiyon için bedeni hazırlamanın bir yolu olabilir.

Ayrıca bu bulgular bize göstermektedir ki strese verilen sağlıklı yanıtların özelliği hücreler, do-

kular, organlar ve bütün organizmanın maruz kaldığı stres düzeyi ile orantılı olarak hem fizyolojik hem de enflamatuar yanıtı içermektedir. Bu nedenle de zedelemeye ilişkili moleküllerin (Damage Associated Molecular Pattern -DAMP) moleküllerinin salınımı fizyoloji ve enflamasyonun “entegre” olduğunu göstermektedir (Şekil 1.1) [98, 148]. Hızlı mobilizasyon yapabilen grup box-1 (HMGB1) gibi DAMP’ler makrofajları [17]. ve nötrofilleri [114]. aktive ederler ve bundan dolayı kritik öneme sahip immün stimulan kabul edilirler. Ayrıca, DAMP’ler dendritik hücreleri de aktive ederler [131]. ve bu sayede de T hücre aracılı yanıtlara neden olurlar. Bundan ötürü, literatürde geniş bir şekilde DAMP’lerin benzer sinyal yollarını kullanarak hem mikrobik hem de mikrobik olmayan-steril ortamlarda enflamasyonu yaydığını bildirilmektedir [16, 95, 101, 153]. Matematiksel modelleme ile elde edilen ve bir sonraki bölümde ele alınacak olan; hasarlı ya da disfonksiyonel dokulardan elde edilen DAMP’lerin aracılık ettiği enflamatuarlar üzerinden yayılan sinyalleri bedenin entegre ettiğini ve bu sayede de direkt ve mekanistik bir şekilde bu DAMP’lerin dinamiklerinin dokunun ya da organın sağlığını yansıtabileceğini göstermektedir [98, 147, 148, 152, 153]. Hem klasik enflamatuar mediyatörler hem de DAMP’ler önemli fizyolojik işlevler üzerinde etkili olup, bu işlevler de enflamatuar mediyatörlerin daha fazla üretilmesine neden olarak, pozitif geribildirim döngüsünü sürdürürler [16, 60, 115, 129, 160]. Bundan dolayı, geri dönüşsüz doku hasarı/disfonksiyonu progresif hücre/doku/organ disfonksiyonu ve olası ölümü için işaretçi iken önceki durumuna dönme eğilimindeki hasar/disfonksiyon ise hayatta kalışa işaret edebilir.

1.2 ENFLAMASYONUN DÜZENLENMESİ(REGÜLASYONU): MUHTEVAYA BAĞLI KARMAŞIK BİR SİSTEMDİR; BİLGİSAYARLI - MATHEMATİKSEL MODELLEME BAKIŞI

Akut enflamatuar yanıt karmaşık bir sistemin özelliklerini sergiler ki bunlar; bileşenler arasındaki etkileşimin yoğunluğu, homeostaza(ilk koşullara) bağlılık, aktivasyonun kilit rolü ve bireye özgü dinamikler üzerinden kolayca öngörülemez yüksek organizasyon düzeyinde sonuçların ortaya çıkmasıdır [110]. Karmaşık sistemlerin matematiksel modellemesinde kullanılan veri temelli metotlar [67]., geleneksel(ODE) düzenli ve kısmi diferansiyel denklem (PDE) temelli yaklaşımlar [148, 154]., BioNetGen [45]. gibi kural temelli sinyal modelleme platformları ve NetLogo ve SPARK gibi ajan temelli modelleme platformlarını içermektedir [15].

Veri temelli modeller değişkenler arasındaki ilişkilere dayanır ama temel etmenlere ilişkin mekanistik bilgiler çıkarımlamak için de kullanılabilir (temel bileşenler analizi gibi yöntemler kullanılarak) [67, 152]. Denklem temelli modeller sistem bileşenlerinin zaman içerisindeki sıralı değişimlerini mekanistik olarak açıklarlar ki bu değişimlerde denklemlerdeki farklı değişkenlerin ortalama konsantrasyonlarını temsil ederler. Bu denklem sistemleri genellikle çok sayıda bileşenin var olduğu ve etkilerini toplam üzerinden sergiledikleri varsayıldığında en doğru sonuçları verirler [148, 154]. Sayı küçüldükçe diferansiyel denklemler işe yaramazlar ve ajan temelli modeller (ABM; bir tür hücresel otomatik uyarılma) ise, bu ajanların olası değişken aksiyonlarının diğer bileşenlerin aksiyonlarıyla kıyaslandığında biyolojik realiteye ilişkin daha iyi bir çıkarımlar sağladığı durumlarda, denklem temelli modellerden daha doğru olabilmektedirler [15].

DeneySEL koşullarda iyi kontrollü biyolojik sistemlere uygulanan matematiksel modellemedeki ilerlemelere ve bu geniş araç setinin kullanımına karşın, bu metotlar ve tekniklerin kullanımı pre-klinik ve klinik alanda gecikmiştir. Farklı gruplar hâlihazırda hücre kültürü çalışmalarından bütün bir organizmaya kadar farklı ölçeklerdeki yara iyileşmesi simülasyonları ortaya koymuşlardır [28, 37, 88, 140, 155, 156]. Bununla birlikte, bu farklı çalışmalar pre-klinik bulguların klinik dönüşümündeki temel problemlere odaklanmamışlardır. Dönüşebilen sistemler biyolojisi [13, 14, 154]., temel bilimler araştırmalarında elde edilen mekanistik matematiksel modellemenin pre-klinik ve klinik ortamların gerçekliklerinden uzaklaşmadan organ ve organizma düzeyindeki daha yüksek seviyede-

ki biyolojik-kimyasal davranışlarının simüle edilmesinde kullanımını içerir. Basitçe ifade edilecek olursa, dönüşebilen sistemler biyolojisi temel görüşlerden ziyade dönüşümün öncelikli olduğu, in silico yöntemi (Ajanların etkin olduğu hedeflerin yapılarının incelenmesini, çeşitli etken moleküllerin oluşturulmasını, bu moleküllerin hedefe bağlanmasını ve benzeştirmenin bilgisayar ortamında yapılmasını sağlayarak harcanan zaman ve maliyeti düşüren yöntem) klinik deneyleri kolaylaştırmak için matematiksel modellerin tasarlandığı, simülasyonların ini vivo doğrulamada uygun olduğu ve bütün olarak organizma yanıtlarının mekanistik simülasyonlarının tedavi yaklaşımlarına yol gösterebildiği bir çerçevedir. Dönüşümsel sistem biyolojisi ilaç keşfi ve geliştirilmesinden hayvan hastalık modelleri, simüle klinik deneyler, bireyselleştirilmiş tıptan rasyonel ilaç/cihaz tasarımına değişkenlik göstermektedir [12, 13, 98, 147, 148, 152, 153, 154].

Dönüşümsel sistem biyolojisi travma/hemoraji, sepsis ve nekrotize enterokolit gibi ilgili süreçler dâhil kritik hastalıklardaki akut enflamasyon ve organ disfonksiyonlarının zorluğundan ortaya çıkmıştır [14, 151, 154]. Bu çalışma kronik, iyileşmeyen, diyabetik ayak ülserleri [99]. de dâhil enfeksiyonlar ve yaralanmalarının iyileşmesi, hem hayvanlarda [83]. hem de insan gönüllülerde [82]. ses tellerindeki deneysel yaralanmalar ve spinal kord hasarı sonrası basınç ülserleri gibi bir sonraki mantıksal adımın matematiksel modellemesine doğru ilerletilmiştir. Bu çalışmalar da daha sonra bu matematiksel modellerden elde edilen bilgilere ve kanserin irregüle enflamasyon ve yara iyileşmesinin bir sonucu olarak görüldüğü hipotezinden hareketle enflamasyon → yara iyileşmesi → enflamasyon ilişkili kanser spektrumunu içerecek şekilde genişletilmiştir [94, 142]. İlerleyen bölümde bu süreçlere ilişkin matematiksel modellerden elde edilen görüşler tartışılacaktır.

1.2.1 Travma, Kanama ve Sepsiste Enflamasyon Modellemesi

Sıklıkla kanamanın eşlik ettiği travmatik yaralanma genç insanlar için en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve her yaş grubunda önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır [73, 74]. Akut travmadan başlangıçta kurtulanlarda organ işlevlerinin sıralı ve kademeli şekilde yitirildiği ve pek doğru anlaşılamamış bir sendrom olan çoklu organ disfonksiyonu sendromundan şüphelenilir [102]. Çoklu organ yetmezliği yaralanma sonrası en sık görülen geç dönem ölüm nedenidir, ciddi bir morbidite ve mortaliteden sorumludur [58, 59]. ve kısmen de olsa aşırı ya da adaptasyonu bozulmuş (maladaptif enflamatuar) yolak aktivasyonundan kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir [25]. Karaciğer ve mide gibi organlar travma kaynaklı enflamasyonda sadece hasar görmez ya da disfonksiyonel hale gelmezler, aynı zamanda bu kötü döngünün devam etmesine de neden olurlar [30, 35, 117]. Ayrıca, travma ve kanama sonrası yoğun bakıma alınan hastalarda sıklıkla enfeksiyondan şüphelenilir (buna “ikinci darbe” denir) ve bu da klinik süreçte erken döneminde bağışıklığın düzenlenmesi çabalarını zorlaştırır [130].

Travma, kanama ya da enfeksiyon yanıtının ilk doğuştan bağışıklık evresinde nötrofiller ve makrofajlar direkt olarak bakteriyel endotoksinler ve indirekt olarak ise travma ve kanama sonrası sistemik olarak ortaya çıkan çeşitli uyarılar tarafından aktive edilirler [34, 79, 121, 145]. Endotoksinleri de içeren bu uyarılar hızlıca sistemik döngüye girerler ve dolaşımdaki monositler ve nötrofilleri aktive ederler [116]. Aktive nötrofiller ise kimyasal yollarla boyunca hareket ederek hasarlı dokulara ulaşırlar [23]. Bir kez aktive edildikten sonra makrofajlar ve nötrofiller, hem bu hücreleri hemde endotel gibi diğer hücreleri aktive eden etkin kimyasallar üretirler. Proenflamatuar olan bu sitokinlerin başında Tümör Nekroz Faktör-Alfa(TNF- α) gelir [22, 31, 33, 40, 69, 76, 119]. – ki bu TNF- α ,immün hücre aktivasyonunu artırır ve bu sayede enflamatuar sitokinlerin daha fazla üretilmesini desteklemek için pozitif geribildirim sağlar.

Patojenler ve bunların ürettikleri immünsistem uyarıları, travma ve kanamaya verilen ilk enflamatuar yanıt doğuştan immün yanıt olarak bilinir. Bu sürecin karmaşıklığını göstermek için akut enflamatuar yanıt için bir dizi matematiksel model geliştirilmiştir; bu modellerden bazıları enflamasyon ve doku hasarının ilgili mekanizmalarının farklı düzeylerde soyutlanmasını içermektedir [36, 38, 78, 125]. Alt ve Lauffenburger isimli araştırmacılar; lökositin bakteriyel kökenli kemotaksis modelini geliştiren ilk kişilerdir ve enflamatuar yanıtın dinamik yanıt alışkanlıklarının akut enflamasyon-

daki belirli parametrelerden kaynaklandığını göstermişlerdir [9]. Ajan bazlı modellerin sepsis ve ilişkili çoklu organ disfonksiyonunun patobiyolojisine ışık tutabileceğini ilk olarak An isimli çalışmacı ifade etmiştir [10]. Daha sonra ise bakteriyel patojen, enflamatuar hücrelerin tekil popülasyonu ve genel doku hasarı/disfonksiyonu ölçümünden oluşan akut enflamasyonun matematiksel modelleri proenflamatuar sitokinlerin ve DAMP'lerin faaliyetlerini birbiri ile ilk defa ilişkilendirmişler ve hem geri döndürülemez enfeksiyon hem de septik şoku tarif etmiş, sepsisin çeşitli manifestasyonları için farklı terapötik yollar ortaya koymuşlardır [78]. Pozitif enflamasyon negatif enflamasyon geribildirim döngüsü içeren daha karmaşık denklem tabanlı modeller ise septik hastaların simüle popülasyonlarını elde ederek [36]. aşılama olduğunda ve olmadığında antraksa verilen popülasyon yanıtını simüle etmek [77]. ve nekrotize enterokolitte enflamatuar yanıtı ve prematüre yenidoğan infantların bu hastalığında probiyotik tedavinin olası etkilerini incelemek için [19]. kullanılmıştır. Aynı şekilde, enflamasyon ve organ disfonksiyonunun ajan temelli bir modeli geliştirilmiş ve önceki klinik sepsis deneylerinin başarısızlıklarını incelemek ve kombine terapilerin başarı olasılığını ortaya koymak için kullanılmıştır [11]. Bir diğer denklem tabanlı model ise farelerde farklı enflamatuar senaryolar altında kalibre edilmiş olup [34]. daha önce üzerinde incelenmediği travma kombinasyonlarına verilen yanıtların sağlaması yapılabilmektedir [34, 149, 150]. Kolayca elde edilebilen dolaşımdaki enflamatuar sitokinler ve NO reaksiyon ürünlerinin kandaki seviyesi kullanılarak bu model kalibre edilmiştir. Farelerde daha soyut doku hasarında/disfonksiyonunda kan basıncı (hem DAMP'ler hem de bireyin sağlık durumunu gösterir; Şekil 1.1) gibi ölçülebilir fizyolojik parametreler eklenmiştir [34, 79, 121]. Bu kalibre edilmiş model doğuştan immün yanıtın kilit bileşenlerini içermektedir, ancak sadece hayatta kalınabilecek endotoksin dozları için kalibre edilmişti ve ölümün gerçekleşeceğinin bilindiği endotoksin doz aralıklarını sağlayabilmekteydi [34]. İndirekt yanıt modelleme kavramı temelinde, endotoksemiye maruz kalmış olan insan gönüllülerin dolaşımdaki lökositlerinden elde edilen transkriptomik veriler kullanılarak hem denklem temelli hem de ajan temelli akut enflamasyon modelleri geliştirilmiştir [43, 51]. Bu modeller enflamasyon ve fizyolojik değişkenliğin karşılıklı etkilerini, kortikosteroidlerin bu süreçler üzerindeki etkilerini ve otonom sinir sisteminin rolünü içerecek şekilde genişletilmiştir [50, 52, 53, 134].

Ayrıca, matematiksel modelleme ve transkriptomik analiz isimli iki sistem biyolojisi yöntemi karşılaştırılmış ve farelerin travma/hemorajik şoka verdikleri deneysel tepkide hem sistemik olarak hem de karaciğerde (akut enflamasyonda merkezi bir organdır) ilk travmanın enflamatuar yanıt üzerinde merkezi rol oynadığı ortaya konmuştur [79]. İlgili fare modelinde, kurgusal cerrahi kanülasyon ve hemorajik şokla kombine kanülasyon arasında enflamatuar aracı düzeylerinde bulunan ve dolaşımdaki sitokinlerin çoklu analizi ile gösterilebilecek olan [97]. benzerliğe karşın, mekanistik matematiksel model kurgusal kanülasyon ile hemorajik şok arasında enflamatuar yanıtları ayırt edebilmiştir [145]. Ayrıca, çok değişkenli regresyon, temel bileşenler analizi ve dinamik network analizlerinin hepsi kurgusal kanülasyon ile hemorajik şok arasında majör mekanistik farklara işaret etmiş [97]. ve hayatta kalınabilir travma/hemorajiye verilen enflamatuar yanıtın majöritesinin muhtemelen kanülasyon cerrahisinin neden olduğu altta yatan doku travması nedeniyle olduğu tahmin edilmiştir [79]. Bu model, farelerde deneysel travma/hemorajinin detaylarını (kanama oranı ve hedef kan basıncı gibi) da içerecek şekilde genişletilmiş ve spesifik olarak bu matematiksel modelin davranışını test etmek için oluşturulmuş bir bilgisayarlı otomatik hemoraji platformu kullanılarak doğrulanmıştır [145].

Akut enflamatuar yanıtlar yaşlılar ve gençler arasında, henüz tamamen ortaya çıkarılamamış mekanizmalar üzerinden farklılıklar göstermektedir [54, 55, 120, 136]. Biz burada yaşın bir fonksiyonu olarak bakteriyel endotoksine (LPS) verilen akut enflamasyon yanıtına ilişkin bilgi elde etmek amacıyla bilgisayar ortamında, in vivo ve in vitro çalışmalardan yararlandık. "Orta yaşlı" (6-8 aylık) C57BL/6 farelerde endotokseminin zaman içindeki ilerleyişine ilişkin bir çalışmadan elde edilen verileri kullanarak akut enflamasyonun mekanistik matematiksel modelini, "genç" (2-3 aylık) C57BL/6 fareler için sitokin ve LPS, cerrahi travma ya da hemorajik şoka maruziyet sonrasında elde edilen NO₂-/NO₃- verilerini kullanarak kalibre ettik [34]. Yeniden kalibrasyon sürecinden elde edilen temel hipotez orta yaşlı farelerden elde edilen aktif makrofajların daha yüksek hücre ölüm oranı sergi-

leyeceği ama gençlerden elde edilen makrofajlarla kıyaslandığında daha yüksek düzeylerde TNF- α ve IL-6 üretecekleridir. Bu öngörü, orta yaşlı farelerden elde edilene kıyasla gençlerden elde edilen intraperitoneal makrofajların in vivo şekilde hücre sayısı, hücre canlılığı ve sitokin üretimi açısından değerlendirilmesiyle elde edilmiştir. Bu çalışmalar bize şok durumlarında akut enflamasyonun incelenmesinde bilgisayar ortamında, in vivo ve in vitro yaklaşımların kombinasyonunun kullanışlılığını göstermekte ve yaşlanmayla ilişkili sitokin miktarındaki değişime ilişkin hipotezi desteklemektedir.

Ağır kanama, ağır travma ve/veya persistan enfeksiyonu takip eden doğuştan immün yanıt, büyük oranda dendritik hücrelerin (DC) düzenlediği daha spesifik ve odaklı adaptif immün yanıtın aktivasyonunu tetiklemektedir [20, 30, 44, 64, 93, 100, 108, 133, 135, 146, 162]. Doğuştan adaptif immün yanıtlara dönüşüme neden olan basitleştirilmiş olaylar dizisi kullanılarak enflamasyonun matematiksel modelleri çoğaltılmıştır. Bu modellerde “immatür” DC fagositoz patojenler aktive olurlar ve lenf nodlarına göç ederler. Burada patojene özgü antijenler sergileyerek CD8+ T hücreleri ve CD4+ T hücrelerini, majör histokompatibilite kompleks II molekülleri aktive ederler. CD4+ hücreleri de antikor üreten antijene özgü B hücreleri aktive ederler. CD4+ hücreler ayrıca, ürettikleri sitokin spektrumu açısından farklılaşan TH1 ya da TH2 T yardımcı hücrelere dönüşürler. CD8+ T hücreler enfekte hücreleri elimine ederek doku hasarına katkı sağlarlar [70, 85]. Adaptif immün yanıtta bu hücrelerce üretilen sitokinler hem adaptif hem de doğuştan immün yanıtları modüle ederler.

İmmatür DC, CD8+ ve CD8- şeklinde iki alt sete dönüşerek farklılaşır [89]. Bu farklılaşmış DC’ler ise duyarlı T hücrelerin TH0 hücrelerine farklılaşmasını gerçekleştirir. Sonuç olarak ise TH0 hücreleri de TH1 hücreleri (sepsis ortamında proenflamatuar) ya da TH2 hücrelerine (sepsis ortamında antienflamatuar) dönüşürler. Sitokinler TH1 ve TH2 arasından hangi yanıtın baskın olacağını belirlemede önemli rol oynarlar. Sitokin ortamı aynı zamanda belirli bir DC alt setinin üretilip üretilmeyeceğini de etkileyebilmektedir. DC’ler tarafından uyarılan bir diğer T hücre alt seti ise regülatör T hücre alt setidir (Treg). Bu son T hücre alt seti de yardımcı T hücre alt setini suprese eder ve travma ve sepsis yanıtında rol oynadığı belirlenmiştir [146]. TH hücre yanıtının travma ve kanama sonrasında TH2/Treg fenotipine eğilimli olduğu yönünde bir konsensüs bulunmaktadır [1, 2, 21, 128, 146]. Dönüşüm büyüme faktörü - α 1 (TGF- α 1) ve IL-10 [6, 29, 81, 103]. gibi sitokinlerin bu süreçte varlığı belirlenmiştir.

DC/T hücre etkileşimleri üzerine gerçekleştirilen çalışmalar ve öncü matematiksel model oluşturularak [87]. yukarıdaki süreçleri kapsayan bu model ile 24 saati aşan cerrahi + kanama, endotoksemi ya da cerrahi travma sonrasında sitokin ve NO₂-/NO₃- üretiminin dinamikleri simüle edilmiştir. Bu simülasyonda endotoksemi de travma $\pm$ hemoraji de TH1 ve TH2 dalgaları ile sonuçlanmıştır. Bu model aynı zamanda travma $\pm$ hemoraji durumunda hem TH1 hem de TH2 yanıtların endotoksemiye kıyasla düştüğünü göstermiştir.

1.2.2 Yara İyileşmesinde Enflamasyonun Modellenmesi

Matematiksel modelleme yaklaşımları travma, hemoraji, endotoksemi ve enfeksiyona verilen akut enflamatuar yanıtla ilişkin bu bilgiler ışığında yara iyileşme yanıtına ilişkin mekanistik ve muhtemelen klinik bilgiler elde etmek için kullanılmıştır. Yaralar akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut yaralar yanıklar, laserasyonlar ve penetran yaraları içermektedir ve sivil popülasyonla kıyaslandığında genellikle askerler arasında daha yaygın görülürler. Sivil popülasyonda daha yaygın olan kronik yaralar ise diyabetik ayak ülserleri, basınç ülserleri (örneğin spinal kord hasarı hastalarında uzun süreli yatak istirahati ve yetersiz invazyon gibi) ve venöz ülserleri içerir. Yara iyileşmesi hem enflamasyonu hem de enflamatuar yanıtın devamını içeren karmaşık bir süreçtir ve remodelling(yeniden şekillenme) ile sonuçlanır [61, 62]. Yara iyileşme yanıtının ilk fazı trombositlerin degranülasyonunu ve enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunu içerir ki bunu da fibroblastların ve kolajen biriktiren ve yaraların daralmasına neden olan epitelial hücrelerin çoğalması takip eder. TNF- α [123]. ve interferon- α (IFN- α) [3]. gibi proenflamatuar sitokinler hem in vivo hem in vitro olarak yara iyileşmesini

engellerler. Enflamasyonda merkezi yeri olan interleukin-6 (IL-6) [72]. da uygun bir iyileşme için gereklidir [56]. Etkili bir antienflamatuar sitokin olan interleukin-10'un ise enflamasyonu baskıladığı ve düzgün bir iyileşme için gerekli olan yeniden modellemeyi teşvik ettiği görülmektedir [111]. Yara iyileşme dizisinde merkezi rol oynayan bir diğer sitokin ise TGF- α 1'dir [127]. Yaralı dokudan salınan ve enflamatuar yanıtı uyaran ya da arttıran DAMP'lerin yara iyileşmesinin kilit regülatörleri olduğu da son dönemde anlaşılmıştır [71, 95].

Büyük oranda Sherratt grubu tarafından geliştirilen çoklu matematiksel modeller kullanılarak makrofajlar, fibroblastlar ve bunların yara iyileşmesindeki etkileşimlerine ilişkin bilgi edinilmesi amaçlanmıştır [139]. Daha sonra da enflamasyon ve kronik ülserlerinin iyileşmesi arasındaki ilişki diyabetik ayak yaralarının ABM'si kullanılarak modellenmiştir [99]. Bu ABM ise normal cilt iyileşmesine ilişkin olarak literatürde yayınlanan, ABM'nin üretebileceği en düşük değerlere ilişkin verilere göre kalibre edilmiştir. Bu simülasyon artan TNF- α veya azalan TGF- α 1 ekspresyonu (bu iki durum da diyabet ve/veya diyabetik ayak ülserlerinde düzensiz enflamasyonun özellikleridir) durumunda iyileşmede gecikmeyi ortaya çıkarmış, diyabetik ayak ülserleri için bilinen tedavilerin (yara debridmanı ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin[PDGF].) yararlı ve zararlı etkilerini göstermiş ve etkin tedaviler önermek için kullanılmıştır [99]. Benzer şekilde bir ven üzerinde denklem tabanlı model kullanılarak mühendislik ürünü cilt destek ürünlerinin diyabetik ayak ülserlerindeki etkileri incelenmiştir [156].

Basınç ülseri olarak bilinen bir diğer ülser türü ise sıklıkla spinal kord hasarı (SCI) geçirmiş hastalarda gözlenmektedir. SCI hastalarında basınç ülseri oluşumunun ABM'si, etkili olma potansiyeli taşıyan klinik girişimleri belirleyerek basınç ülseri oluşumunu engellemek amacı ile ortaya konmuştur. Bu dokularla uyumlu ABM, farklı ülserler de dâhil olmak üzere SCI hastalarının prospektif kortunda gözlenen sonuçlara benzer bir dizi davranış sergilemektedir.

Bu simülasyonlarda iki tür ilk yara bulunur:

(1) yoğunluğu radyal olarak azalan, yumuşak dokuya kemik protrüzyonunu simüle eden, iske mi/reperfüzyon yarasının, enflamatuar olaylar dizisinin aktivasyonunun ve serbest oksijen radikallerinin üretiminin takip ettiği, sınırları belirli bir basınç alanı ya da

(2) epitelyal hücrelerin doku gerilmesi nedeniyle hasar gördüğü kesi yarası.

Her iki durumda da doku hasarı sitokin (ve kemokin) üretimi için enflamatuar hücreleri uyarır ve mükerrer döngülü sitokinlerin neden olduğu daha ileri doku hasarı da ülserasyona neden olur. Bu modelin kısa dönem davranışı yaralanmamış insan gönüllülerle gerçekleştirilen deneylerden elde edilen kan akışı verileri ile karşılaştırılmıştır. Modeldeki uzun dönem davranışlar ise SCI hastalarından elde edilen basınç ülseri görüntüleri kullanılarak doğrulanmıştır. Simüle ülserlerin şekli kalitatif açıdan klinikte gözlenen paternlerle uyumaktadır ki buna protrüzyona göre pozisyon ve boyutun yanı sıra birincil ülser ile sonuçta birleşen ikincil uydu ülserlerin gelişimi de dâhildir.

Biyolojik sistemlerin mekanistik matematiksel modellemesinin önemli bir yönü de uygun model parametrelerinin araştırılmasıdır ki bunlar model değişkenleri arasındaki etkileşimlerin gücünü belirleyen sabitlerdir [153]. Optimal tedavi girişimlerinin belirlenmesi arayışında, öngörülen sonuçlarda (epitelyel hasar miktarı) en büyük değişimi ve değerlerde ise en düşük göreceli değişimi ortaya çıkaran model parametreleri belirlendi ve TNF- α , TGF- α 1 ve DAMP'ler gibi araçların üretimini kontrol eden parametrelere odaklanıldı. Bu gibi çalışmaların enflamasyon ve yara iyileşmesini modüle eden ilaç ve cihazların rasyonel tasarımına [12]. ilişkin çıkarımları olabilir ve bireyselleştirilmiş tedaviye olanak tanıyabilirler [98].

Aslına bakılırsa, dönüşümsel sistem biyolojisinin temel ayağı kişiselleştirilmiş tıptır [98, 157]. Buna ilişkin bir kanıt da ses teli iltihabı için hastaya özgü ABM'leri içeren çalışmalarda ortaya konmuştur [82]. Daha önce cilt ABM'si [99]. için tarif edilenlere benzer etkileşimlerden oluşan bir ABM deneysel yaralanma sonrası erken dönemde fonotravmaya maruz kalan bireylerin laringeal salgılarındaki enflamatuar araçların gidişatını yeniden üretebilmiş ve yaralanma sonrası geç dönemde enflamatuar araçlarının düzeyleri değerlendirilebilmiştir. Sübjeye özgü simülasyonlar da deneklerin maruz kalmadığı davranışsal tedavi rejimlerinin etkilerini değerlendirebilmektedir [82]. Bu ABM aynı zamanda ses tellerinde cerrahi yaralanmaya maruz bırakılan ratlarda enflamatuar araçların

gidişatını simüle edebilmiş [83]. ve son dönemde de insan deneklerin laringeal salgılarındaki ilave araçları içerecek şekilde genişletilmiştir [84].

1.3 YARA İYİLEŞMESİNDEN KANSERE: AKUT ENFLAMASYON, KRONİK ENFLAMASYON VE KANSER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN MODELLENMESİ

Uzun yıllar boyunca kronik ve akut enflamatuar süreçlerin farklı etmenlerce, farklı hücreler ve enflamatuar araçların faaliyetleri üzerinden yürütüldüğü ve son derece farklı nihai sonuçlar ortaya çıkardığı öğretilir. Ancak, daha modern bir görüş ise bu süreçlerin birbirleri ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Bkz. Şekil 1.1) [85]. Ayrıca, akut enflamasyon durumunda, iyi düzenlenmiş bir doku iyileşmesi tersine dönebilir ve fibroz ve ilgili süreçlerle iç içe geçmiş kronik enflamatuar sürece ilerleyebilir. Diğerleri ile kıyaslandığında hepatik, pankreatik ve gastrointestinal dokularda bu proenflamatuar/profibrotik ortam karsinogenezi uyabilir [27, 47, 65, 159]. ki bu da nihayetinde bozulan bir immün/enflamatuar ortama neden olur [75].

Matematiksel modelleme yaklaşımları kronik enflamatuar/fibrotik süreçlerin incelenmesi için kullanılmışlardır. Bu şekilde araştırılmış olan bir organ da akciğerdir. Hem denklem hem de ajan temelli modelleri kullanan pek çok çalışmada akciğerlerin tüberküloz durumundaki enflamatuar ve fibrotik/granüloamatöz yanıtı incelenmiş ve granülom oluşumunda TNF- α 'nin rolüne odaklanılmıştır [46, 91, 137, 158]. Bir diğer örnekte ise enflamatuar hücreler ve yeniden modellemeye dâhil olan hücrelerin partikül maruziyetine (farelerde deneysel duman soluması ile birlikte) yanıtlarını incelemek için ABM oluşturulmuş ve TNF- α , TGF- β 1, kolajen birikimi ve doku hasarı/DAMP'ler üzerine odaklanılmıştır; bu çalışma kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi akciğer hastalıklarına ilişkin bilgi düzeyimizi geliştirebilir [26]. Denklem tabanlı modelleme kullanılarak incelenen bir diğer enflamatuar/fibrotik akciğer hastalığı ise sarkoidozdur; ilgili çalışmada yazarlar KOAH modellemesindeki benzer bir yaklaşım uygulamışlar ve bu hastalıkta kilit kontrol süreçlerini belirlemek için model parametrelerini değiştirmişlerdir [5].

Daha önce de ifade edildiği üzere, kronik enflamatuar/fibrotik çevre kansere neden olabilmektedir. Bu tür enflamasyon ilişkili kanserlere mükemmel bir örnek olarak hepatoselüler karsinom (HCC) verilebilir [104]. Pek çok diğer kanser türünde olduğu gibi HCC'nin de kanser kök hücresi adı verilen, standart kanser tedavisine son derece dayanıklı olabilen yapılarca başlatıldığına dair çok sayıda kanıt mevcuttur [7, 8, 138, 141]. HCC'de malign hücre oluşumu ise kronik karaciğer hasarı tarafından tetiklenen artmış hepatosit devir hızı ve hepatit C virüsü (HCV) gibi viral enfeksiyonların indüklediği enflamasyondan kaynaklanan rejenerasyonun bir sonucudur [104]. Birbiri ile bağlantılı olan enflamasyon, doku iyileşmesi/fibroz/siroz süreçlerini incelemek için bir ABM oluşturulmuş ve kalitatif olarak hücre popülasyonları ve sitokinler ile enflamasyon üzerindeki etkileri ve kronik HCV enfeksiyonundan kaynaklanan HCC'nin erken dönemlerine ilişkin literatürde yayınlanmış verilere ve bu enflamatuar yanıt bileşenlerinin halihazırda mevcut HCC üzerindeki etkilerine ilişkin yayınlanmış modeller kullanılarak kalibre edilmiştir. Bu model HCC'nin bir karaciğer parçasında sadece birkaç hücreden (hipotetik olarak kanser kök hücreleri) başlangıcını ve ilerleyişini simüle etmektedir. HCV gibi kronik enfeksiyonlarda mevcut pro ve antienflamatuar yanıtlar tümör oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu model, birkaç kanser hücresi içeren sağlıklı karaciğer hücrelerinden oluşan bir bölgede başlamaktadır. Virüs, enflamatuar hücreler (makrofajlar) ve tümörü simüle etmek için ajanlar kullanılmaktadır. Virüslerden kaynaklanan enfeksiyon DAMP'lar (örn., HMGB1) tarafından yara bölgesine çekilen lokal makrofajların aracılık ettiği bir enflamatuar yanıtı ortaya çıkarır [57, 86]. Makrofajlar proenflamatuar TNF ve nihayetinde proenflamatuar yanıtı baskılayan antienflamatuar sitokin TGF- β 1 salgırlar. Çoklu viral alevlenme gerçekleştiğinde kronik enflamatuar durum progresif ve kümülatif hasara neden olur. Mono-akut viral enfeksiyonun ortaya çıkması ve sona ermesi ile kıyaslandığında burada tümör büyür ve kronik enflamasyon durumunda tümörle ilişkili makrofajlar ortaya çıkarlar [42]. Bu tür bir modelleme çalışması muhtemelen halihazırda mevcut pek çok matematiksel kanser modelini entegre edecektir [32, 90, 106, 112, 132, 144].

1.4 MODELLEMEDEN İNFLAMASYONUN RASYONEL OLARAK YENİDEN PROGRAMLANMASINA

Enflamatuar yanıtın karmaşıklığına ilişkin önceki bölümdeki tartışmadan da anlaşılabilceği üzere, bir yandan yan etkileri minimize ederek ve aynı zamanda enfeksiyonun kontrolüne olanak tanıyarak, travmaya uygun bir yanıt uyararak ve doku iyileşmesini destekleyerek enflamasyonu kontrol etmek çok zor bir görevdir. Uzun dönemli terapötik hedefimiz kendiliğinden enflamasyonun ortadan kalkması değil, rasyonel bir şekilde enflamasyon yanıtını modüle ederek hasarı/disfonksiyonu azaltmaktır (örneğin iyileşmeyi desteklemek).

İlk yaklaşımımızda bakteriyel sepsis rat modelinde hemoadsorpsiyon (HA) bulunmaktaydı. Hemoadsorpsiyon sepsisten kaynaklanan enflamasyonun modüle edilmesine yönelik yeni bir yaklaşımdır [118]. HA'nın sepsiste enflamasyonu hem azalttığı hem de yeniden programladığını varsayarak ratlarda E.coli kaynaklı fibrin peritonitte enflamasyon üzerinde HA'nın etkilerini belirlemeyi amaçladık. Referans hattında plazma sitokin düzeylerinin HA ve kurguda aynı olduğunu belirledik. Plazma TNF- α , IL-6, GRO/KC, MCP-1 ve organ hasar markeri AST kurgusal durumdaki hayvanlarla kıyaslandığında HA'da anlamlı şekilde düşmüştü. Temel bileşenler analizi sepsiste enflamasyon IL-6 ve TNF- α tarafından sürdürülürken HA durumunda ise enflamasyonun öncelikle TNF- α , GRO/KC, IL-10 ve MCP-1 tarafından sürdürüldüğünü belirledik. Bu analizi destekler şekilde peritoneal/plazma TNF- α , GRO/KC ve MCP-1 oranları HA hayvanlarda daha yüksekti. Ayrıca, kurgu ile kıyaslandığında HA'da peritoneal IL-5, IL-6, IL-18, IFN- γ ve NO₂-/NO₃- anlamlı şekilde daha düşük ve GRO/KC ile MCP-1 ise anlamlı şekilde daha yüksekti. Peritoneal bakteri sayısı kurgu ile kıyaslandığında HA'da anlamlı şekilde daha düşüktü. Plazma AST ve ayrıca akciğer, böbrek ve karaciğerde histolojik olarak incelenen organ hasarı HA grubunda düşmüştü. Bilgisayarlı analizle kısmen açıklanan bu sonuçlar bize HA'nın enflamasyonu azaltabileceği, yeniden programlayabileceği ve yeniden lokalize edebileceğini ve deneysel sepsiste bakteriyel eradikasyonu geliştirip organ hasarını azaltabileceğini göstermiştir.

Enflamasyon yeniden programlama kavramını bir adım öteye taşımak amacıyla kişiselleştirilmiş enflamasyon regülasyonu için kendi kendini regüle eden bir cihaz tasarladık. Önerilen cihazın temel konsepti enflamatuar uyarının gerçek derecesiyle orantılı bir negatif geribildirim yaratmaktır. Daha doğrusu, enflamatuar sitokinin her bir birimi için cihaz bir birim nötralize edici protein üretecek ya da serbest bırakacaktır. Örnekler: (1) TNF ile endojen inhibitörü, çözünür TNF reseptörü sTNFR [4, 48, 63].; (2) IL-1 ile IL-1 reseptörü antagonist L-1ra [42]. ve (3) TGF- α 1 ile TGF- β 1 latensi ilişkili peptit (LAP) [18, 161]. Kavramı doğrulamak için sTNFR'nin üretiminin TNF üretimine bağlı şekilde modülasyonuna odaklandık. Fare NF- κ B/sTNFR eksprese eden çoklu stabil transfekte insan hepatosit (HepG2'den türetilmiş) hücre dizileri elde ettik ve bu dizileri in vitro olarak karakterize ettik. Tüm hücre dizileri sTNFR üretiminde farklı taban ekspresyon düzeyleri sergilese de benzer simülasyon yanıtları ürettikler (~ 3.5 kat). Aynı zamanda temel olarak sitomegalovirüs (CMV) promoteri aracılığı ile sTNFR üreten bir HepG2 varyantı elde ettik. Buna ilaveten 6 saat üzeri sitokin dinamiklerinin 48 saat üzeri gerçek bakteriyel sepsisi taklit ettiği bir bakteriyel endotoksin infüzyonu rat modeli oluşturduk. Bu hayvan modelinde kurgu kanülasyon ya da kurgu bioreaktöre karşı bioreaktörün etkilerini test ettik [107].

1.5 ÖZET: KLİNİK VE TEMEL BİLİMLER PERSPEKTİFLERİ

Enflamasyon, karmaşıklığı matematiksel-bilgisayarlı modelleme kullanılarak çözülen karmaşık bir sistemdir. Bu çalışmanın klinik ve temel bilimler açıları aşağıdaki gibidir:

- Enflamasyon, sağlıklı durumda homeostazı sürdürmeye yarayan dayanıklı, adaptif ve çok ölçekli bir süreçtir.
- Enflamasyon ve doku hasarı/disfonksiyon arasındaki pozitif geribildirim şiddetli ve ileri beslemeli, travma/hemoraji, sepsis, kronik iyileşmeyen yaralar/ülserler, kronik enflamatuar

hastalıklar ve kanserde enflamasyonun zararlı etkilerini sevk eden bir döngü yaratabilmektedir (Şekil 1.1).

- DAMP'ler enflamasyon → hasar/disfonksiyon → enflamasyon pozitif geribildirim döngüsünde kilit araçlardır ve enflamasyon ve organ (dis)fonksiyonunu entegre ederler (Şekil 1.1).
- DAMP'ler doğuştan immünitede merkezi rol oynarlar ama aynı zamanda DC'leri aktive ederek bu hücreler adaptif (T hücre) aracılıklı kronik enflamatuvar süreçlerin aktivasyon yolunu oluştururlar (Şekil 1.1).
- Burada tarif edilen süreçlerin matematiksel-bilgisayarlı modellemesi sepsis, travma/hemoraji, yara iyileşmesi, kronik enflamatuvar/fibrotik hastalıklar ve kanserde yararlıdır.

1.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Enflamatuvar yanıt binlerce yıldır hekimler ve bilim insanlarının ilgisini çekmiştir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kazalar, savaş, enfeksiyon, stres, yaşlanma ve hayat tarzı nedeniyle ortaya çıkan enflamatuvar hastalıklar hem yaşam kalitesi hem de ölüm insidansı açısından önemli zararlar oluşturmaktadır. Yani enflamasyon, aynı hasarlar karşısında homeostazın idamesi için hayati önem taşıyan, evrimsel olarak korunmuş, çok ölçekli bir çerçeve içinde oluşan bir süreçtir. Bundan ötürü de çeşitli hastalıklarda enflamasyonu modüle etmeye yönelik girişimlerin yan etkiler ile sonuçlanmış olması pek de şaşırtıcı değildir. Mekanistik matematiksel-bilgisayarlı modelleme sorunlar için bir çözüm sunabilir ve bu sayede de enflamasyonla ilişkili hastalıklar için rasyonel ve kişiselleştirilmiş tanı ve tedavide yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir [12, 98, 147, 148, 152, 153, 154]. Bu tür bir strateji simüle klinik deneylerle birlikte ilaç tasarımı için enflamatuvar hastalıkların mekanistik simülasyonları [12]., kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi [98]. ve son olarak da uyarlanan tedavileri içerebilir. Bu görüş her ne kadar şimdilik geleceğe yönelik olsa da bu gelecek hızla yaklaşmaktadır; örneğin sepsisin simüle klinik deneyleri hâlihazırda gerçek deneylere bilgi sağlamıştır [12]. Matematiksel-Bilgisayarlı modelleme daha önceden birbirinden ayrı olduğu düşünülen süreçler arasındaki bağlantıları ortaya koymuş, akut ve kronik enflamasyon, yara iyileşmesi/fibrosis ve kanserin altında yatan ortak işlevsel temellerine dikkat çekmiştir. İlaç geliştirmenin artan maliyeti ve bunun doğal sonucu olarak da yeni ilaçların geliştirilmesindeki yavaşlama [49]. ile birlikte biyotıp, bu süreçlere ilişkin bir görüye sahip olmadan yeni tedaviler geliştirmeye çalışmaya devam edemez.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Enflamasyon, sağlıklı durumdayken organizmaların iç ve dış çevrelerindeki hem hızlı hem de kronik değişimlere adapte olabilmelerine olanak tanıyan güçlü ve evrimsel olarak korunmuş bir süreçtir.
- Enflamasyon, kilit işlevlerin hücre, doku/organ ve bir bütün olarak organizma düzeylerinde gözlenebilecek olan çok ölçekli bir süreçtir.
- Enflamasyon her hastalığı enfeksiyon ve travmaya verilen yanıtın uzun yara iyileşmesi süreçlerine ve romatoid artrit, obezite ve kanser gibi kronik hastalıklara kadar farklı şekillerde etkiler.
- Enflamasyon, sonuçların farklı ilk koşullar ve pozitif ve negatif geribildirim döngülerinin bir kombinasyonu ile belirlenebilmesinin mümkün olduğu karmaşık bir sistemdir.
- Hücrelere ya da araçlara odaklanmak yerine enflamasyonun içeriğe bağlı işlevsel süreçlerce düzenlendiğinin bilinmesi önemlidir.
- Enflamasyon büyük oranda proenflamatuvar etkiler →hasar/disfonksiyon→proenflamatuvar etkiler pozitif geribildirim döngüsü tarafından sürdürülür ve antienflamatuvar etkilerden de olumsuz etkilenir. Bu süreçler hem veri odaklı hem de mekanistik yaklaşımlar kullanılarak bilgisayarla matematiksel olarak modellenenmektedir.
- Akut enflamasyon adaptif immüniteyi aktive eden hızlı geribildirim döngülerinden oluşur ki bunlar da daha yavaş iç geribildirim döngülerince düzenlenir.

- Hem akut hem de kronik enflamatuvar süreçler ortak kilit bileşenler ve işlevler paylaşır ve uyarırlar ve bu sayede de neden nominal olarak akut enflamasyonu hedefleyen ilaçlar romatoid artrit gibi kronik hastalarda iyi çalışırken adaptif immünitenin nominal bileşenlerinin sepsis ve travma gibi akut durumlarda aktive olduğunu açıklayabilmektedir.
- Enflamasyonun rasyonel modülasyonu akut ve kronik enflamasyonun doğası ve tekil hasta faktörlerinin yanı sıra enflamasyonun farklı şekilde ilerleyen çok ölçekli doğasının farklı konularda hesaba katılması gerekir. Bu nedenle de bilgisayarlı modelleme, enflamatuvar hastalıklar için yeni jenerasyon terapötiklerin tasarımında tek rasyonel araç olabilir.
- Enflamatuvar yanıtın bütüncül olarak ortadan kaldırılması yerine enflamasyonun rasyonel bir şekilde yeniden programlanması enflamasyonun yararlı ve zararlı etkilerinin dengelenmesi için kilit çözüm olabilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma kısmi olarak Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin R01GM67240, P50GM53789, R33HL089082, R01HL080926, R01AI080799, R01HL76157, R01DC008290 ve UO1 DK072146 numaralı hibeleri, Ulusal Engellilik ve Rehabilitasyon Araştırmaları Enstitüsü'nün H133E070024 numaralı hibesi, IBM Inc.'in Ortak Üniversite Araştırması Ödülü ve Commonwealth of Pennsylvania, Pittsburgh Lifesciences Greenhouse, ve Pittsburgh Doku Mühendisliği İnisiyatifi/Savunma Bakanlığı fonları tarafından desteklenmiştir.

REFERANSLAR

1. Abraham E: Effects of stress on cytokine production. *Methods Achiev Exp Pathol* 1991, 14:45–62.
2. Abraham E, Chang YH: Haemorrhage-induced alterations in function and cytokine production of T cells and T cell subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1992, 90:497–502.
3. Adelman-Grill BC, Hein R, Wach F, Krieg T: Inhibition of fibroblast chemotaxis by recombinant human interferon gamma and interferon alpha. *J Cell Physiol* 1987, 130:270–275.
4. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Jackson-Bernitsas D, Ahn KS, Sethi G, Ichikawa H: TNF block-ade: An inflammatory issue. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006, 161–186.
5. Aguda BD, Marsh CB, Thacker M, Crouser ED: An *in silico* modeling approach to understanding the dynamics of sarcoidosis. *PLoS ONE* 2011, 6:e19544.
6. Ahmad S, Choudhry MA, Shankar R, Sayeed MM: Transforming growth factor-beta negatively modulates T-cell responses in sepsis. *FEBS Lett* 1997, 402:213–218.
7. Alison MR: Liver stem cells: Implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev* 2005, 1:253–260.
8. Alison MR, Lovell MJ: Liver cancer: The role of stem cells. *Cell Prolif* 2005, 38:407–421.
9. Alt W, Lauffenburger DA: Transient behavior of a chemotaxis system modelling certain types of tissue inflammation. *J Math Biol* 1987, 24:691–722.
10. An G: Agent-based computer simulation and SIRS: Building a bridge between basic science and clinical trials. *Shock* 2001, 16:266–273.
11. An G: In-silico experiments of existing and hypothetical cytokine-directed clinical trials using agent based modeling. *Crit Care Med* 2004, 32:2050–2060.
12. An G, Bartels J, Vodovotz Y: *In silico* augmentation of the drug development pipeline: Examples from the study of acute inflammation. *Drug Dev Res* 2010, 72:1–14.
13. An G, Faeder J, Vodovotz Y: Translational systems biology: Introduction of an engineering approach to the pathophysiology of the burn patient. *J Burn Care Res* 2008, 29:277–285.
14. An G, Hunt CA, Clermont G, Neugebauer E, Vodovotz Y: Challenges and rewards on the road to translational systems biology in acute illness: Four case reports from interdisciplinary teams. *J Crit Care* 2007, 22:169–175.
15. An G, Mi Q, Dutta-Moscato J, Solovyev A, Vodovotz Y: Agent-based models in translational systems biology. *WIREs* 2009, 1:159–171.
16. Andersson U, Tracey KJ: HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011, 29:139–162.

17. Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, Janson A, Kokkola R, Zhang M, Yang H, Tracey KJ: High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000, 192:565–570.
18. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB: Making sense of latent TGFbeta activation. *J Cell Sci* 2003, 116:217–224.
19. Arciero J, Rubin J, Upperman J, Vodovotz Y, Ermentrout GB: Using a mathematical model to analyze the role of probiotics and inflammation in necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 2010, 5:e10066.
20. Ayala A, Chaudry IH: Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: Mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock* 1996, 6 Suppl 1:S27–S38.
21. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH: Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg* 1994, 129:1172–1178.
22. Baugh JA, Bucala R: Mechanisms for modulating TNF alpha in immune and inflammatory disease. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001, 4:635–650.
23. Bellington G: Inflammatory cell activation in sepsis. *Br Med Bull* 1999, 55:12–29.
24. Black PH: The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003, 17:350–364.
25. Bone RC: Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996, 125:680–687.
26. Brown BN, Price IM, Toapanta FR, Dealmeida DR, Wiley CA, Ross TM, Oury TD, Vodovotz Y: An agent-based model of inflammation and fibrosis following particulate exposure in the lung. *Math Biosci* 2011, 231:186–196.
27. Budhu A, Wang XW: The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006, 80:1197–1213.
28. Callaghan T, Khain E, Sander LM, Ziff RM: A stochastic model for wound healing. *J Statistical Phys* 2006, 122:909–924.
29. Cameron SB, Nawijn MC, Kum WW, Savelkoul HF, Chow AW: Regulation of helper T cell responses to staphylococcal superantigens. *Eur Cytokine Netw* 2001, 12:210–222.
30. Catania RA, Chaudry IH: Immunological consequences of trauma and shock. *Ann Acad Med Singapore* 1999, 28:120–132.
31. Cavaillon JM: Cytokines and macrophages. *Biomed Pharmacother* 1994, 48:445–453.
32. Chaplain MA, Anderson AR: Mathematical modelling, simulation and prediction of tumour-induced angiogenesis. *Invasion Metastasis* 1996, 16:222–234.
33. Chen G, Goeddel DV: TNF-R1 signaling: A beautiful pathway. *Science* 2002, 296:1634–1635.
34. Chow CC, Clermont G, Kumar R, Lagoa C, Tawadrous Z, Gallo D, Betten B, Bartels J, Constantine G, Fink MP, Billiar TR, Vodovotz Y: The acute inflammatory response in diverse shock states. *Shock* 2005, 24:74–84.
35. Clark JA, Coopersmith CM: Intestinal crosstalk: A new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock* 2007, 28:384–393.
36. Clermont G, Bartels J, Kumar R, Constantine G, Vodovotz Y, Chow C: *In silico* design of clinical trials: A method coming of age. *Crit Care Med* 2004, 32:2061–2070.
37. Cobbold CA, Sherratt JA: Mathematical modelling of nitric oxide activity in wound healing can explain keloid and hypertrophic scarring. *J Theor Biol* 2000, 204:257–288.
38. Day J, Rubin J, Vodovotz Y, Chow CC, Reynolds A, Clermont G: A reduced mathematical model of the acute inflammatory response: II. Capturing scenarios of repeated endotoxin administration. *J Theor Biol* 2006, 242:237–256.
39. Dempsey PW, Vaidya SA, Cheng G: The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cell Mol Life Sci* 2003, 60:2604–2621.
40. Dinarello CA: Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000, 118:503–508.
41. Dinarello CA: Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004, 4:378–385.
42. Dirks AE, Oude Egbrink MG, Wagstaff J, Griffioen AW: Monocyte/macrophage infiltration in tumors: Modulators of angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2006, 80:1183–1196.
43. Dong X, Foteinou PT, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: Agent-based modeling of endotoxin induced acute inflammatory response in human blood leukocytes. *PLoS ONE* 2010, 5:e9249.

44. Efron P, Moldawer LL: Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 2003, 20:386–401.
45. Faeder JR, Blinov ML, Hlavacek WS: *Rule-based modeling of biochemical systems with BioNetGen. Methods in Molecular Biology: Systems Biology*. Edited by Maly IV. Totowa, NJ, Humana Press, 2008, pp. 113–168.
46. Fallahi-Sichani M, Schaller MA, Kirschner DE, Kunkel SL, Linderman JJ: Identification of key processes that control tumor necrosis factor availability in a tuberculosis granuloma. *PLoS Comput Biol* 2010, 6:e1000778.
47. Farrow B, Evers BM: Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002, 10:153–169.
48. Fernandez-Botran R, Crespo FA, Sun X: Soluble cytokine receptors in biological therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2002, 2:585–605.
49. Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. 1–38. 2004. Ref Type: Report.
50. Foteinou PT, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: In silico simulation of corticosteroids effect on an NFkB- dependent physicochemical model of systemic inflammation. *PLoS ONE* 2009, 4:e4706.
51. Foteinou PT, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: Modeling endotoxin-induced systemic inflammation using an indirect response approach. *Math Biosci* 2009, 217:27–42.
52. Foteinou PT, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: Multiscale model for the assessment of autonomic dysfunction in human endotoxemia. *Physiol Genomics* 2010, 42:5–19.
53. Foteinou PT, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: A physiological model for autonomic heart rate regulation in human endotoxemia. *Shock* 2011, 35:229–239.
54. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S: Human immunosenescence: The prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* 2000, 18:1717–1720.
55. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De LM, Ottaviani E, De BG: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000, 908:244–254.
56. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, Kommineni C, Gurjel JL, Sugawara T, Luster MI: Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* 2000, 14:2525–2531.
57. Gallucci S, Matzinger P: Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001, 13:114–119.
58. Harbrecht BG, Doyle HR, Clancy KD, Townsend RN, Billiar TR, Peitzman AB: The impact of liver dysfunction on outcome in patients with multiple injuries. *Am Surg* 2001, 67:122–126.
59. Harbrecht BG, Zenati MS, Doyle HR, McMichael J, Townsend RN, Clancy KD, Peitzman AB: Hepatic dysfunction increases length of stay and risk of death after injury. *J Trauma* 2002, 53:517–523.
60. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM: Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension* 2011, 57:132–140.
61. Hart J: Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care* 2002, 11:205–209.
62. Hart J: Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds. *J Wound Care* 2002, 11:245–249.
63. Hasegawa A, Takasaki W, Greene MI, Murali R: Modifying TNFalpha for therapeutic use: A perspective on the TNF receptor system. *Mini Rev Med Chem* 2001, 1:5–16.
64. Huang X, Venet F, Chung CS, Lomas-Neira J, Ayala A: Changes in dendritic cell function in the immune response to sepsis. Cell- & tissue-based therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2007, 7:929–938.
65. Hussain SP, Harris CC: Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 2007, 121:2373–2380.
66. Iwasaki A, Medzhitov R: Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010, 327:291–295.
67. Janes KA, Yaffe MB: Data-driven modelling of signal-transduction networks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006, 7:820–828.
68. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P: Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: Mechanisms and therapeutic approaches (Review). *Int J Mol Med* 1999, 4:575–583.
69. Jones AL, Selby P: Tumour necrosis factor: Clinical relevance. *Cancer Surv* 1989, 8:817–836.
70. Joyce S: Immune recognition, response, and regulation: How T lymphocytes do it. *Immunol Res* 2001, 23:215–228.
71. Kaczorowski DJ, Mollen KP, Edmonds R, Billiar TR: Early events in the recognition of danger signals after tissue injury. *J Leukoc Biol* 2008, 83:546–552.
72. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T: IL-6 signal transduction and its physiological roles: The signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003, 149:1–38.

73. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: An overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006, 60:S3–11.
74. Kauvar DS, Wade CE: The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care* 2005, 9 Suppl 5:S1–S9.
75. Kiessling R, Wasserman K, Horiguchi S, Kono K, Sjöberg J, Pisa P, Petersson M: Tumor-induced immune dysfunction. *Cancer Immunol Immunother* 1999, 48:353–362.
76. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD: Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000, 26 Suppl 1:S124–S128.
77. Kumar R, Chow CC, Bartels J, Clermont G, Vodovotz Y: A mathematical simulation of the inflammatory response to anthrax infection. *Shock* 2008, 29:104–111.
78. Kumar R, Clermont G, Vodovotz Y, Chow CC: The dynamics of acute inflammation. *J Theoretical Biol* 2004, 230:145–155.
79. Lagoa CE, Bartels J, Baratt A, Tseng G, Clermont G, Fink MP, Billiar TR, Vodovotz Y: The role of initial trauma in the host's response to injury and hemorrhage: Insights from a comparison of mathematical simulations and hepatic transcriptomic analysis. *Shock* 2006, 26:592–600.
80. Laroux FS: Mechanisms of inflammation: The good, the bad and the ugly. *Front Biosci* 2004, 9:3156–3162.
81. Letterio JJ, Vodovotz Y, Bogdan C: *TGF- β and IL-10: Inhibitory Cytokines Regulating Immunity and the Response to Infection. Novel Cytokine Inhibitors*. Edited by Henderson B, Higgs G. Basel, Birkhauser Verlag, 2000, pp. 217–242.
82. Li NYK, Verdolini K, Clermont G, Mi Q, Hebda PA, Vodovotz Y: A patient-specific *in silico* model of inflammation and healing tested in acute vocal fold injury. *PLoS ONE* 2008, 3:e2789.
83. Li NYK, Vodovotz Y, Hebda PA, Verdolini K: Biosimulation of inflammation and healing in surgically injured vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010, 119:412–423.
84. Li NYK, Vodovotz Y, Kim KH, Mi Q, Hebda PA, Verdolini Abbott K: Biosimulation of acute phonotrauma: An extended model. *Laryngoscope* 2011, 121:2418–2428.
85. Lo D, Feng L, Li L, Carson MJ, Crowley M, Pauza M, Nguyen A, Reilly CR: Integrating innate and adaptive immunity in the whole animal. *Immunol Rev* 1999, 169:225–239.
86. Lotze MT, DeMarco RA: Dealing with death: HMGB1 as a novel target for cancer therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2003, 4:1405–1409.
87. Ludewig B, Krebs P, Junt T, Metters H, Ford NJ, Anderson RM, Bocharov G: Determining control parameters for dendritic cell-cytotoxic T lymphocyte interaction. *Eur J Immunol* 2004, 34:2407–2418.
88. MacArthur BD, Please CP, Taylor M, Oreffo RO: Mathematical modelling of skeletal repair. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 313:825–833.
89. Maldonado-Lopez R, Moser M: Dendritic cell subsets and the regulation of Th1/Th2 responses. *Semin Immunol* 2001, 13:275–282.
90. Mansury Y, Kimura M, Lobo J, Deisboeck TS: Emerging patterns in tumor systems: Simulating the dynamics of multicellular clusters with an agent-based spatial agglomeration model. *J Theor Biol* 2002, 219:343–370.
91. Marino S, El-Kebir M, Kirschner D: A hybrid multi-compartment model of granuloma formation and T cell priming in tuberculosis. *J Theor Biol* 2011, 280:50–62.
92. Marshall JC: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001, 29:S99–106.
93. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD: The immune system in critical illness. *Clin Chest Med* 2008, 29:605–616, vii.
94. Martins-Green M, Boudreau N, Bissell MJ: Inflammation is responsible for the development of wound-induced tumors in chickens infected with Rous sarcoma virus. *Cancer Res* 1994, 54:4334–4341.
95. Matzinger P: The danger model: A renewed sense of self. *Science* 2002, 296:301–305.
96. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008, 454:428–435.
97. Mi Q, Constantine G, Ziraldo C, Solovyev A, Torres A, Namas R, Bentley T, Billiar TR, Zamora R, Puyana JC, Vodovotz Y: A dynamic view of trauma/hemorrhage-induced inflammation in mice: Principal drivers and networks. *PLoS ONE* 2011, 6:e19424.
98. Mi Q, Li NYK, Ziraldo C, Ghuma A, Mikheev M, Squires R, Okonkwo DO, Verdolini Abbott K, Constantine G, An G, Vodovotz Y: Translational systems biology of inflammation: Potential applications to personalized medicine. *Personalized Medicine* 2010, 7:549–559.
99. Mi Q, Rivière B, Clermont G, Steed DL, Vodovotz Y: Agent-based model of inflammation and wound healing: Insights into diabetic foot ulcer pathology and the role of transforming growth factor- β 1. *Wound Rep Reg* 2007, 15:617–682.

100. Miller AC, Rashid RM, Elamin EM: The "T" in trauma: The helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *J Trauma* 2007, 63:1407–1417.
101. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR: Emerging paradigm: Toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock* 2006, 26:430–437.
102. Moore FA, Moore EE, Sauaia A: *Postinjury Multiple-Organ Failure. Trauma*. Edited by Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE. New York, McGraw-Hill, 1999, pp. 1427–1459.
103. Moore KW, de Waal MR, Coffman RL, O'Garra A: Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001, 19:683–765.
104. Moradpour D, Blum HE: Pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:477–483.
105. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB: Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000, 151:1158–1171.
106. Namas R, Ghuma A, Torres A, Polanco P, Gomez H, Barclay D, Gordon L, Zenker S, Kim HK, Hermus L, Zamora R, Rosengart MR, Clermont G, Peitzman A, Billiar TR, Ochoa J, Pinsky MR, Puyana JC, Vodovotz Y: An adequately robust early TNF- α response is a hallmark of survival following trauma/hemorrhage. *PLoS ONE* 2009, 4:e8406.
107. Namas R, Mikheev M, Yin J, Over P, Young M, Constantine G, et al: Biohybrid device for the systemic control of acute inflammation. *Disrupt Science & Technol* In Press.
108. Napolitano LM, Faist E, Wichmann MW, Coimbra R: Immune dysfunction in trauma. *Surg Clin North Am* 1999, 79:1385–1416.
109. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 2002, 420:846–852.
110. Oda K, Kitano H: A comprehensive map of the toll-like receptor signaling network. *Mol Syst Biol* 2006, 2:EPub.
111. Ohshima T, Sato Y: Time-dependent expression of interleukin-10 (IL-10) mRNA during the early phase of skin wound healing as a possible indicator of wound vitality. *Int J Legal Med* 1998, 111:251–255.
112. Owen MR, Sherratt JA: Pattern formation and spatiotemporal irregularity in a model for macrophage-tumour interactions. *J Theor Biol* 1997, 189:63–80.
113. Park JE, Barbul A: Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg* 2004, 187:11S–16S.
114. Park JS, Arcaroli J, Yum HK, Yang H, Wang H, Yang KY, Choe KH, Strassheim D, Pitts TM, Tracey KJ, Abraham E: Activation of gene expression in human neutrophils by high mobility group box 1 protein. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003, 284:C870–C879.
115. Park S, Yoon SJ, Tae HJ, Shim CY: RAGE and cardiovascular disease. *Front Biosci* 2011, 16:486–497.
116. Parker SJ, Watkins PE: Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg* 2001, 88:22–30.
117. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udekwu AO, Simmons RL: Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg* 1995, 32:925–1002.
118. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA: Effects of hemoabsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med* 2008, 36:1573–1577.
119. Pinsky MR: Sepsis: A pro- and anti-inflammatory disequilibrium syndrome. *Contrib Nephrol* 2001, 354–366.
120. Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ: Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 2004, 76:291–299.
121. Prince JM, Levy RM, Bartels J, Baratt A, Kane JM, III, Lagoa C, Rubin J, Day J, Wei J, Fink MP, Goyert SM, Clermont G, Billiar TR, Vodovotz Y: *In silico* and *in vivo* approach to elucidate the inflammatory complexity of CD14-deficient mice. *Mol Med* 2006, 12:88–96.
122. Ramadori G, Saile B: Inflammation, damage repair, immune cells, and liver fibrosis: Specific or nonspecific, this is the question. *Gastroenterology* 2004, 127:997–1000.
123. Rapala K: The effect of tumor necrosis factor- α on wound healing. An experimental study. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1996, 211:1–53.
124. Redd MJ, Cooper L, Wood W, Stramer B, Martin P: Wound healing and inflammation: Embryos reveal the way to perfect repair. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004, 359:777–784.
125. Reynolds A, Rubin J, Clermont G, Day J, Vodovotz Y, Ermentrout GB: A reduced mathematical model of the acute inflammatory response: I. Derivation of model and analysis of anti-inflammation. *J Theor Biol* 2006, 242:220–236.
126. Richardson M: Acute wounds: An overview of the physiological healing process. *Nurs Times* 2004, 100:50–53.
127. Roberts AB, Sporn MB: *Transforming growth factor- β . The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. Edited by Clark RAF. New York, Plenum Press, 1996, pp. 275–308.

128. Rose S, Marzi I: Mediators in polytrauma—pathophysiological significance and clinical relevance. *Langenbecks Arch Surg* 1998, 383:199–208.
129. Rosin DL, Okusa MD: Dangers within: DAMP responses to damage and cell death in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22:416–425.
130. Rotstein OD: Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *J Trauma* 2003, 54:S203–S206.
131. Rovere-Querini P, Capobianco A, Scaffidi P, Valentini B, Catalanotti F, Giazson M, Dumitriu IE, Muller S, Iannacone M, Traversari C, Bianchi ME, Manfredi AA: HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells. *EMBO Rep* 2004, 5:825–830.
132. Sanga S, Frieboes HB, Zheng X, Gatenby R, Bearer EL, Cristini V: Predictive oncology: A review of multidisciplinary, multiscale in silico modeling linking phenotype, morphology and growth. *Neuroimage* 2007, 37 Suppl 1:S120–S134.
133. Schaffer M, Barbul A: Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg* 1998, 85:444–460.
134. Scheff JD, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP: Modeling the influence of circadian rhythms on the acute inflammatory response. *J Theor Biol* 2010, 264:1068–1076.
135. Schneider DF, Glenn CH, Faunce DE: Innate lymphocyte subsets and their immunoregulatory roles in burn injury and sepsis. *J Burn Care Res* 2007, 28:365–379.
136. Schroder AK, Rink L: Neutrophil immunity of the elderly. *Mech Ageing Dev* 2003, 124:419–425.
137. Segovia-Juarez JL, Ganguli S, Kirschner D: Identifying control mechanisms of granuloma formation during M. tuberculosis infection using an agent-based model. *J Theor Biol* 2004, 231:357–376.
138. Sell S, Leffert HL: Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008, 26:2800–2805.
139. Sherratt JA, Dallon JC: Theoretical models of wound healing: Past successes and future challenges. *C R Biol* 2002, 325:557–564.
140. Sherratt JA, Murray JD: Models of epidermal wound healing. *Proc Biol Sci* 1990, 241:29–36.
141. Shupe T, Petersen BE: Evidence regarding a stem cell origin of hepatocellular carcinoma. *Stem Cell Rev* 2005, 1:261–264.
142. Sieweke MH, Bissell MJ: The tumor-promoting effect of wounding: A possible role for TGF-beta-induced stromal alterations. *Crit Rev Oncog* 1994, 5:297–311.
143. Stavitsky AB: The innate immune response to infection, toxins and trauma evolved into networks of interactive, defensive, reparative, regulatory, injurious and pathogenic pathways. *Mol Immunol* 2007, 44:2787–2799.
144. Tanaka G, Hirata Y, Goldenberg SL, Bruchovsky N, Aihara K: Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2010, 368:5029–5044.
145. Torres A, Bentley T, Bartels J, Sarkar J, Barclay D, Namas R, Constantine G, Zamora R, Puyana JC, Vodovotz Y: Mathematical modeling of post-hemorrhage inflammation in mice: Studies using a novel, computer-controlled, closed-loop hemorrhage apparatus. *Shock* 2009, 32:172–178.
146. Venet F, Chung CS, Monneret G, Huang X, Horner B, Garber M, Ayala A: Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol* 2008, 83:523–535.
147. Vodovotz Y: Translational systems biology of inflammation and healing. *Wound Repair Regen* 2010, 18:3–7.
148. Vodovotz Y, An G: *Systems biology and inflammation. Systems Biology in Drug Discovery and Development: Methods and Protocols*. Edited by Yan Q. Totowa, NJ, Springer Science & Business Media, 2009, pp. 181–201.
149. Vodovotz Y, Chow C, Bartels J, Lagoa C, Kumar R, Day J, Rubin J, Ermentrout B, Riviere B, Yotov I, Constantine G, Billiar T, Fink M, Clermont G: Mathematical simulations of sepsis and trauma. Proceedings of the 11th Congress of the European Shock Society. 2005.
150. Vodovotz Y, Chow CC, Bartels J, Lagoa C, Prince J, Levy R, Kumar R, Day J, Rubin J, Constantine G, Billiar TR, Fink MP, Clermont G: *In silico* models of acute inflammation in animals. *Shock* 2006, 26:235–244.
151. Vodovotz Y, Clermont G, Hunt CA, Lefering R, Bartels J, Seydel R, Hotchkiss J, Ta'asan S, Neugebauer E, An G: Evidence-based modeling of critical illness: An initial consensus from the Society for Complexity in Acute Illness. *J Crit Care* 2007, 22:77–84.
152. Vodovotz Y, Constantine G, Faeder J, Mi Q, Rubin J, Sarkar J, Squires R, Okonkwo DO, Gerlach J, Zamora R, Luckhart S, Ermentrout B, An G: Translational systems approaches to the biology of inflammation and healing. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010, 32:181–195.
153. Vodovotz Y, Constantine G, Rubin J, Csete M, Voit EO, An G: Mechanistic simulations of inflammation: Current state and future prospects. *Math Biosci* 2009, 217:1–10.

154. Vodovotz Y, Csete M, Bartels J, Chang S, An G: Translational systems biology of inflammation. *PLoS Comput Biol* 2008, 4:1–6.
155. Walker DC, Southgate J, Hill G, Holcombe M, Hose DR, Wood SM, Mac NS, Smallwood RH: The epitheliome: Agent-based modelling of the social behaviour of cells. *Biosystems* 2004, 76:89–100.
156. Waugh HV, Sherratt JA: Modeling the effects of treating diabetic wounds with engineered skin substitutes. *Wound Repair Regen* 2007, 15:556–565.
157. Weston AD, Hood L: Systems biology, proteomics, and the future of health care: Toward predictive, preventative, and personalized medicine. *J Proteome Res* 2004, 3:179–196.
158. Wigginton JE, Kirschner D: A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2001, 166:1951–1967.
159. Yang L, Pei Z: Bacteria, inflammation, and colon cancer. *World J Gastroenterol* 2006, 12:6741–6746.
160. Yirmiya R, Goshen I: Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011, 25:181–213.
161. Zamora R, Vodovotz Y: Transforming growth factor- β in critical illness. *Crit Care Med* 2005, 33:S478–S481.
162. Zimmer S, Pollard V, Marshall GD, Garofalo RP, Traber D, Prough D, Herndon DN: The 1996 Moyer Award. Effects of endotoxin on the Th1/Th2 response in humans. *J Burn Care Rehabil* 1996, 17:491–496.

2 Kronik Enflamasyonun Hücresel Bileşeni

Julie M. Roda and Tim D. Eubank

Ohio Eyalet Üniversitesi

Columbus, Ohio, ABD

Çeviri: Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI

İÇİNDEKİLER

2.1 Kronik Enflamasyon Nedir?	21
2.2 Kronik Enflamasyonun Hücresel Bileşeni	22
2.2.1 Monositler ve Makrofajlar	22
2.2.2 Nötrofiller	24
2.2.3 Dendritik Hücreler	25
2.2.4 Fibrositler	27
2.2.5 T Hücreleri	27
Çıkarılacak Mesajlar	30
Kaynaklar	31

2.1 KRONİK ENFLAMASYON NEDİR?

Normal bir enflamatuar yanıtta, doku zedelenmesi ile tetiklenen mast hücreleri ve yerleşik makrofajlar; tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β , IL-6, histaminler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi pro-enflamatuar medyatörleri çevreye salgılayarak vazodilatasyona ve kan damarlarından sızıntıya neden olur. Kompleman denilen plazma proteinleri salınarak; nekrotik doku, istilacı bakteri ve atıkları temizlemek için fagositik hücreleri (monosit ve nötrofiller) çağırır. Enflamasyonun son aşaması çözünmedir ki burada nötrofiller prostaglandinleri ve lökotrienleri lipoksinlere dönüştürür — sonlandırma silsilesini başlatır. Bu esnada alternatif yoldan aktive edilmiş makrofajlar, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β ve IL-10 gibi anti-enflamatuar faktörleri üretir. Nötrofiller apoptoza uğrar ve onarıcı fibroblastlar bölgeye infiltre olarak doku tadilatı için matriks metalloproteinazları (MMP'ler) salgılar, ekstraselüler matriks (ECM) ve kollajen üretir. Son olarak, makrofajlar bölgeden lenf damarları yoluyla ayrılır. Eğer bu basamaklar tam olarak takip edilirse, akut enflamasyon doku hasarı olmadan iyileşir.

Kronik enflamasyon, normalde kontrollü enflamasyon çözünme fazının yanlış yönetimi nedeniyle, akut enflamasyonun kalıcı hale gelmesidir. Bu kalıcı aktivasyon; enflamatuar uyarının uzaklaştırılmasındaki bir başarısızlık, lökositlerin enflamatuar alandaki varlığını sürdüren bir durum veya dokuya hasar veren ve sürekli tadilat yapan proenflamatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretilmesi yoluyla enflamasyonu düzenleyen sürekli bir lökosit grubunun varlığı sonucu olabilir. İyi bilinen kronik enflamatuar hastalıklar veya kalıcı enflamasyon nedeniyle başladığı bilinen hastalıklar; astım, lupus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, kronik prostatit, enflamatuar barsak hastalıkları, reperfüzyon hasarı, sarkoidoz, organ reddi, vaskülit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ateroskleroz, sedef hastalığı ve sepsistir.

Kronik enflamasyonun iki bileşeni vardır: eksüdatif bileşen ve hücresel bileşen. Eksüdatif bileşen;

vasküler geçirgenlik ve sonuçta ortaya çıkan dokuda sıvı birikmesi (ödem) tarafından düzenlenen enflamasyonun sıvı kısmıdır. Bu bileşen bu bölümde detaylı olarak tartışılmayacaktır.

2.2 KRONİK ENFLAMASYONUN HÜCRESEL BİLEŞENİ

2.2.1 Monositler ve Makrofajlar

Monositler kan dolaşımında bulunan ve periferik kandaki lökosit popülasyonunun yaklaşık % 10'unu oluşturan hücrelerdir. Kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden köken alan monositler; yarı ömrü yaklaşık üç gün olan non proliferatif (çoğalmayan) hücrelerdir ve granüositlerle aynı miyeloid progenitör hücrelerden köken alırlar. İnsan monosit topluluğunda, CD14 antijeninin (bakteri hücre zarı bileşeni lipopolisakarit için reseptör) ve CD16 antijeninin (İmmün komplekslerin temizlenmesi için IgG antikorlarının Fc bölümünü bağlayan FcγRIIIa ve FcγRIIIb reseptörleri) varlığı veya yokluğu ile belirlenen üç alt gruptan oluşan bir heterojenite vardır: klasik CD14 ++ /CD16 - monositler, (intermediate) CD14 ++ / CD16 + monositler ve klasik olmayan CD14 + / CD16 + monositler. İnsan CD14 ++ / CD16- ve CD14 + / CD16 + monosit alt tiplerinin faredeki karşılıkları sırasıyla Ly6Chi/CXCR1lo/CCR2+/CD62L+ and Ly6Clo/CXCR1hi/CCR2-/CD62L- monositler olarak tanımlanır.

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, her alt popülasyon kendi fenotipini ve işlevselliğini gösterir. CD14 ++ /CD16 - klasik monositler, periferik kan monositlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturur. Normal fizyolojik koşullar altında, bu klasik monositler dokuya göç eder ve çevresel uyaranlara yanıt olarak yerleşik doku makrofajlarını veya dendritik hücreleri oluşturmak için farklılaşır. CD14 ++ / CD16- monositler; fagositöz, immün yanıt oluşturmak için T hücrelerine antijen sunumu ve pro-enflamatuvar sitokinler olan TNF-α, IL-1 ve IL-12 üretimi konusunda uzmanlaşmıştır.

İkincibirmonositalttipiCD14+/CD16+klasikolmayanmonositlerdir. Tipik olarak,CD14+/CD16+ monositler, sağlıklı bireylerde dolaşımdaki monositlerin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Monositler üzerindeki CD16 upregülasyonuna (yukarı düzenlenim) TGF-β ekspresyonunun aracılık ettiği, farelerde TGF-β nötrleştirici antikorlar kullanılarak gösterilmiştir [1]. İlginç olarak, CD14+/CD16+ monositler; özellikle daha yüksek majör doku uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex) (MHC) antijenleri HLA-DR, -DP ve -DQ, artmış ICAM-1 gibi adhezyon moleküllü sayısı ve azalmış anti-enflamatuvar sitokin IL-10 ekspresyonu ile enflamatuvar doku makrofajlarına benzeyen bir fenotip sergilerler [2]. Bu da CD16'yı ifade eden monositlerin, CD16-negatif akrabalarından daha olgun olduğunu ve kronik enflamatuvar hastalıklarda rol oynadığını destekler. Örneğin, CD14+/CD16+ kan monositozu; sepsis [3], romatoid artrit [4]. ve astım [5]. gibi bazı enflamatuvar hastalıklarda gözlenir. Klinik bir çalışmada yer alan bakteriyel sepsisli hastalarda, CD14+/CD16+ monositler dolaşımdaki toplam monosit sayısının % 50'sinden fazlasını oluşturuyordu ve sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek IL-6 seviyeleri vardı [3]. Aktif romatoid artritli hastalarda monosit/makrofaj soylarındaki immün hücrelerin sinovyal infiltrasyonunun, artmış enflamasyondan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü bu hücreler, pro-enflamatuvar habercilerin (IL-1, TNFα, IL-8 ve granüosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF)) ve ROS gibi doku hasarlayıcı moleküllerin üreticisidir [4].

Monositlerin CD14 ++ / CD16 + ara alt grubu, CD14 ++ / CD16 - klasik ve daha olgun CD14 + / CD16 + nonklasik monositler arasındaki bir geçiş fenotipini temsil eder. Güçlü enflamatuvar potansiyeli olan immün hücrelerin heterojen popülasyonlarının karakterizasyonunun önemi; kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda kardiyovasküler sonuçların dolaşımdaki CD14 ++ / CD16 + monositlerle korele olması gerçeği ile vurgulanır [5]. Henüz diyalize girmeyen 119 kronik böbrek hastasında yapılan bir çalışmada, akış sitometrisi ile monosit heterojenitesi değerlendirildi ve sonuçlar CD16 negatif monositlerden ziyade CD16 pozitif monositlerin insan aterosklerozuyla ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir [6].

Son zamanlarda, endotel hücresi marker Tie2 ekspresyonu ile karakterize edilen benzersiz bir monosit alt kümesi tanımlanmıştır ki bunlar Tie2 eksprese eden monositler (TEM'ler) olarak bilinir [7].

Tie2 reseptörü, anjiyopoetinler (ANGPT-1, -2, -3 ve -4) olarak bilinen büyüme faktörü ailesini bağlar. Endotel hücrelerinde, ANGPT-1 ve ANGPT-2'nin birbiriyle çelişen rolleri vardır. ANGPT-1 damar geçirgenliğini ortadan kaldırarak anti-enflamatuar bir sitokin olarak görev yaparken, ANGPT-2, vasküler sızıntıyı uyararak enflamatuar yanıtı çoğaltan proinflamatuar bir role sahiptir. Monositlerin üzerinde Tie2 reseptörü ekspresyonu, TEM'leri proenflamatuar hücreler olarak tanımlar. Çünkü TEM'lerin varlığı, hem insan meme kanserinde [8]. hem de bir fare meme kanseri modelinde [9]. artmış anjiyogenez ile koreledir.

Lokal doku makrofajlarının ana işlevi doku homeostazı - bağışıklık gözetimi, doku remodeling ve enflamasyonun çözünmesidir. Normal fizyolojik koşullar altında, makrofaj sayılarının genellikle yerel çoğalma tarafından korunduğu öne sürülmektedir. Bununla beraber enflamatuar bir durumda, doku hasarı sonrası salınan CCL2 gibi kemokinler dolaşan monositleri periferik kandan toplar. Belirli monosit alt popülasyonlarının toplanması ilginç bir şekilde geçici bir düzenleme gibi görünüyor. Bu hipotezi destekleyen bir bulgu olarak, Nahrendorf ve ark.[10]. fare miyokard enfarktüs modelinde ilk üç gün boyunca fagositik ve proteolitik aktivitesi artmış pro-enflamatuar Ly6Chi monositlerinin erken ve spesifik toplanmalarını gözlemlemişlerdir. Üç gün sonra Ly6Clo monositleri anti-enflamatuar fenotipe sahip bir dokuya infiltre oldu. Ateroskleroz modeli kullanan bir başka çalışmada, Ly6Chi kan monositleri, fare ateromlarında baskın monosit alt popülasyonu olarak tanımlandı ve CCR2'ye bağımlı bir şekilde toplandı [11].

Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden ve kemik iliğindeki monosit öncüllerinden elde edilir ve çevresindeki dokuların özelliklerini devralır. Örneğin karaciğere özgü makrofajlar olan Kupffer hücreleri, portal dolaşımdan gelen fazla miktardaki toksinleri ve diğer istilacı maddeleri uzaklaştırmak için yüksek bir fagositik kapasite geliştirmiştir. Doku yaralanması sırasında, enflamasyon bölgesinde bulunan makrofajların yoğunlaşması enflamatuar yanıtın süresini ve büyüklüğünü belirler. Örneğin, yerleşik makrofajların interferon (IFN) - γ ile muamele edilmesinin ardından bakteriyel lipopolisakarite (LPS) maruz kalması, klasik yoldan aktive edilmiş M1 tipi makrofajlarla sonuçlanır. M1 makrofajları, ROS ve reaktif azot türevlerinin her ikisinin de ekspresyonu sayesinde sitotoksik ve antiproliferatiftir. Bu makrofajlar enflamatuar sitokinler IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın ekspresyonu sayesinde ve kemokinler IL-8, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β ve RANTES üretimi üzerinden nötrofillerin, dendritik hücrelerin ve T lenfositlerinin toplanmasıyla enflamasyonu teşvik eder. Klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar, hücre dışı matriks bileşenlerini yıkan çok sayıda MMP eksprese ederek doku tadilatına katkıda bulunur. Aksine, alternatif yoldan aktive edilmiş M2 tipi makrofajlar; yara iyileşmesini teşvik ederek, fibronektin gibi ECM bileşenlerini üreterek, FGF bazik, TGF- α ve VEGF ekspresyonu sayesinde anjiyogenez teşvik ederek, monositler için CCL2, T hücreleri için CCL18 ve CCL17 ekspresyonu yoluyla bağışıklık hücrelerini toplamasının yanı sıra IGF, TGF- β ve PDGF salgılayıp hücre proliferasyonunu artırarak enflamasyonun çözünmesine yardım eden bir fenotip sunar.

Astım, düzelebilir (reversible) hava yolu daralması ile karakterize, hava yollarının kronik enflamatuar bir hastalıdır. Makrofajlar bir alerjene yanıt olarak monositler ve nötrofiller için CCL2, CXCL1 ve CXCL8 kemokinlerinin yanı sıra pro-enflamatuar sitokinler TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretir. Nötrofil ve makrofajların her ikisi de mukus hipersekresyonunu uyarmanın yanı sıra alveol duvarlarını yeniden şekillendiren proteazları ve nötrofil elastazı salgılar. Ayrıca, makrofajlar T hücrelerini toplamak için CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 salgılayarak, ardından IFN- γ üretimine, TGF- β ve fibroblast büyüme faktörünün (FGF) epitel hücre salınımına, fibroblast aktivasyonu ve bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) üretimine ve son olarak küçük hava yollarının fibrozuna yol açar [12]. Astımlı hastalardaki bir başka anahtar pro-enflamatuar molekül IL-17'dir ve son zamanlarda alerjik astımda, bir zamanlar düşünüldüğü gibi Th17 hücreleri tarafından değil makrofajlar tarafından üretildiği ileri sürülmektedir. OVA uyarımlı alerjik astım fare modelinde, akciğerde IL-17(+) hücrelerindeki artış baskın olarak CD11b(+)F4/80(+) makrofajlardaydı fakat T hücrelerinde değildi ve bu IL-17(+) makrofajları alveollerdeydi fakat interstisyel alana yayılmıyorlardı. Bu modelde, alveoler makrofajların tükenmesi veya IL-17 nötralizasyonu, bronkoalveoler lavaj sıvısında (BAL) enflamatuar faktörlerin ve enflamatuar hücrelerin artmasını inhibe ederek astıma bağlı bu enflamasyonu önledi [13].

Bazen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu olarak sınıflandırılan sepsis; kandaki veya dokular-daki mikroplara yanıt şeklinde ortaya çıkarak organ işlev bozukluğuna yol açan immün aktivasyonla uyarılır. Sepsis tüm vücutta akut enflamasyon varlığıyla karakterizedir ve lökositoz ile ilişkilidir. Sepsis sırasında görülen immün baskılanmanın bir bileşeni olan makrofaj işlev bozukluğu, septik hastalarda morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan faktörlerden biri olabilir. Newton ve ark. göre, CD86 eksikliği olan transjenik farelerde ve vahşi tip farelerde bir CLP sepsis modeli kullanıldığı za-man; sepsisin başlamasından sonra CD40 veya CD80 (antijen sunan hücrelerdeki diğer yardımcı uya-rıcı hücreler) değil CD86'nın (T hücresi aktivasyonu ve hayatta kalma için zorunlu yardımcı uyarıcı sinyallerle ilişkili reseptör) ve MHC II'nin ekspresyonu peritoneal makrofajlarda azalmıştır. Ayrıca, anti-enflamatuvar IL-10 üretiminin azalması, sepsisin önemli düzenleyicileri olarak makrofajların ve CD86'nın rolünü göstermektedir [14]. Makrofajların arter duvarlarında enflamasyon ve kolesterol trafiği düzenlemesiyle aterosklerozun tüm aşamalarına katkı sağladığını gösteren çok sayıda rapor olması son derece önemlidir.[15, 16, 17].

2.2.2 Nötrofiller

Nötrofiller, granülosit bölümünden türetilen profesyonel fagositik ve doğal immün hücrelerdir. Ho-meostatik koşullar altında, nötrofiller kan dolaşımındaki lökositlerin en bol bulunan şeklidir. Akut bir enflamatuvar yanıt esnasında sahneye ilk nötrofiller çıkar. Doku yaralanması sırasında bu hücreler için kemotaksik faktörler IL-8, kompleman bileşeni C5a ve lökotrien B4 salınır. Nötrofiller enflamas-yon alanında öncelikle fagositik hücreler olarak hareket eder, ROS ve litik enzimler gibi antimikrobi-yal sitotoksik faktörleri serbest bırakırlar. Geçmişte, nötrofiller kısa ömürlü efektör hücreler olarak ta-nımlanmıştır, fakat nötrofillerin enflamasyondaki rolüyle ilgili anlayışımız giderek genişlemektedir. Son zamanlarda, nötrofiller doku enflamasyonunun uzun süreli etkileyicileri olarak kabul edilir ve çözünme fazındaki anti-enflamatuvar sitokinleri eksprese ettikleri için akut enflamasyonun çözünme-sinde kilit habercilerdir. Nötrofiller tarafından üretilen sitokinlerin listesi çok geniş olup; CXCL ve CC kemokinleri, hem pro- hem de anti-enflamatuvar sitokinleri, bağışıklık düzenleyici sitokinleri, koloni uyarıcı büyüme faktörlerini, anjiyojenik ve fibrojenik faktörleri ve TNF süper ailesinin üyelerini iç-ermektedir. (Nötrofillerin ürettiği sitokinler hakkında ayrıntılı bir derleme için, bakınız Mantovani ve ark [18]). İlâveten nötrofiller TH17 yanıtında önemli olarak kabul edilmiştir. Çünkü IL-17 salgılayan T helper lenfositler enflamasyon bölgesinde nötrofil toplanmasını, çoğalmasını ve birikmesini düze-nlemektedir. Ayrıca, nötrofillerin nükleotid bağlayan oligomerizasyon alanı protin-1 (NOD1) ifade et-tiği gösterilmiştir ki bu alan potansiyel olarak nötrofillerin inflammozom ile rolünü entegre eder [19].

Nötrofillerin ana işlevi enflamasyon çözünmesidir ve üçlü bir aktiviteleri vardır: (1)Nötrofiller, son zamanlarda akut enflamasyonun final evresinde, lökotrien B4'ten lipoksin A4'e eikosanoid çıkışı-nı değiştirerek [20]. ön-çözümleyici lipid haberciler üretimleriyle (göç eden nötrofillerin birikmesinin engellenmesi ve infiltre olan makrofajlar aracılığıyla yerleşik apoptotik nötrofillerin uzaklaştırılması-nı artırma) değerlendirilmiştir; (2) nötrofiller, çevrede kalan serbest CCL3 ve CCL5 için bir çanak görevi yapan CCR3 ekspresyonunu yukarı düzenler (up regülasyon) [21]. Makrofaj enflamatuvar proteini-1a (MIP-1a) olarak da bilinen CCL3, akut enflamatuvar durum ve polimorfonükleer lökositlerin birikimi ve aktivasyonu ile ilişkili CC sitokindir. CCL5, RANTES (Aktivasyon ile Düzenlenmiş, Normal T Hücre Eksprese edilmiş ve Salgılanmış) olarak da bilinen, enflamatuvar yanıtta infiltre olan lökositler için bir kemokindir; ve (3) nötrofiller, hem IL-1 reseptörünü bağlayan ve aktivitesini bloke eden IL-1 reseptör antagonistini (IL-1RA) serbest bırakır, hem de serbest, pro-enflamatuvar IL-1'i ayıran ve inak-tive eden tuzak reseptör IL-1R2 üretir [18].

Lefkowitz ve arkadaşları, kronik enflamatuvar hastalıklarda nötrofiller, makrofajlar ve endotel hücreleri arasındaki hücresel "çapraz konuşma" yı tanımlayan, kendilerinin 1995 enflamasyon sü-rekliliği teorilerini 2001 yılında daha da ileri götürmüştür [22]. Bu model, kronik enflamasyonda hem makrofajlarda hem de endotel hücrelerinde bulunan nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) ve eozinofil peroksidazın (EPO) sitokin yoluyla oluşturduğu pro- ve antienflamatuvar etkilerle ilişkilidir. Kısaca,

bu model reaktif oksijen türevleri (ROI) yanı sıra TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF'nin salgılanmasını uyarmak için makrofajlar üzerindeki mannoz reseptörlerine MPO'nun bağlanmasını vurgular. Reaktif oksijen türevleri, TNF- α salgılanmasını daha fazla artırmanın yanı sıra doku hasarına da neden olabilir. Doku ortamında çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen TNF- α iltihaplanmada anahtar bir aracıdır. Çünkü enflamatuar durumlarda immün hücreleri düzenlemek için hem otokrin hem de parakrin şekilde etki etmektedir. Birincil akut faz proteini olan TNF- α , enflamatuar yanıtı başlatır. Kendisinin kalıcı ekspresyonu durumunda enflamasyon çözünürlüğü engellenir ve kronik enflamatuar durumlara gidiş olur.

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde nötrofiller; KOAH, sepsis, romatoid artrit ve ateroskleroz gibi şiddetli kronik enflamatuar hastalıkların gelişmesiyle ve onarımıyla alakalı olmuştur. Güçlü nötrofil kemoatraktan prolin-glisin-prolin (PGP) tripeptit, KOAH'ın devamlılığıyla ilişkilidir. Normalde akciğerlerde bozulan PGP; PGP birikimine ve nötrofil birikimine yol açan aminopeptidaz lökotrien A4 hidrolaz (LTA4H) inaktivasyonu nedeniyle sigara içenlerde birikir. Nötrofiller ayrıca sepsisli hastalar tarafından uyarılan sistemik enflamasyonda rol oynarlar. Bir çalışmada nötrofil apoptozunun, sepsisin şiddeti ile ters orantılı olduğu tespit edildi. Bunun nedeni, bu hastalarda sistemik enflamasyonu sürdüren şeyin apoptotik nötrofillerin sitotoksik içeriklerinin değil [23]. işlevsel nötrofillerin kendilerinin olmasıdır.

Son zamanlarda, nötrofil birikimini sepsis ile ilişkilendiren yeni bir IL-33 rolü bildirilmiştir. Yazarlar, iyi bilinen bir fare sepsis modeli olan çekal ligasyon ponksiyonu (CLP) kullanarak, IL-33 (anti-enflamatuar tip 2 sitokinler üretmek üzere çeşitli lökositleri indükleyen bir IL-1 süper aile üyesi) uygulamasının bu farelerde peritoneal boşluğa nötrofil göçünü artırarak bakteriyel temizliği geliştirdiğini göstermiştir. Sonuç, lokal değil ama sistemik proenflamatuar yanıtta bir azalma şeklindedir. Etki mekanizması; kemokin reseptörlerinin içselleşmesini indükleyen bir serin-treonin protein kinaz olan G proteinle eşleşmiş reseptör kinaz-2 (GRK2) inhibisyonu tarafından nötrofillerdeki CXCR2 reseptörlerinin Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) ile uyarılan redüksiyonun tersine çevrilmesi olarak belirlendi [24].

Nötrofillerle ilişkili bir başka enflamatuar hastalık romatoid artrit (RA). RA'li hastaların sinovyal sıvısında nötrofil sayıları artmıştır. Nötrofiller; NADPH oksidaz aktivasyonu içeren iltihaplı eklemlerde solunum patlaması geçirip normalde istilacı mikro organizmaları öldürmek için kullanılan bir reaktif oksijen türü olan süperoksiti yoğun miktarlarda üreterek eklem harabiyetinin patogenezi-ne dahil olurlar.

Son olarak, nötrofil sayıları, fare ateroskleroz modellerindeki yüksek artışıyla ilişkilendirilmiştir [25]. LDLR-/- farelerin (düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinden eksik fareler) yüksek yağ diyetine maruz bırakılması aterosklerotik lezyonlarla sonuçlanmıştır. Nötrofillere özgü Ly6C antikolları kullanan immünohistokimya yöntemleri; miyeloperoksidazlı nötrofillerin kolokalizasyonunda ve lezyonlarda artan hücre sayılarını açığa çıkarmıştır ki bu da nötrofillerin ateroskleroz gelişiminde potansiyel olarak önemli bir medyatör olduğunu desteklemektedir.

2.2.3 Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DC'ler), monositlerle aynı hematopoetik öncüllerden türeyen doğal immün sistem hücreleridir. Dendritik hücreler, deri gibi dış çevreye maruz kalan bölgelerde (Langerhans hücreleri olarak adlandırılır) veya burun, akciğer, mide ve bağırsaklarda, ayrıca periferik kanda da bulunabilirler. Aslında, DC'ler profesyonel antijen sunan hücrelerdir (APC'ler) — yabancı bileşenleri fagosite eder ve bağışıklık yanıtını uyarmak için bu bileşenleri B ve T hücrelerine sunar — ve bundan dolayı doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında bağlantı olarak işlev görür. DC'ler normal fizyolojik koşullar altında nispeten "olgunlaşmamış" bir durumda kalır ancak bakteriyel lipopolisakkarite (LPS) yanıt olarak hızlı bir şekilde olgunlaşır. LPS, T hücresi aracılı immüniteyi düzenleme yeteneklerinin yanı sıra antijen işleme ve sunma kapasitelerini de artırır. DC'ler akut enflamatuar yanıtın ilk aşamalarına dahildir. LPS aktivasyonu, bir fare modelinde CCR1'in yüzeydeki yukarı dü-

zenleniminin yanı sıra DC olgunlaşması sırasındaki MIP-2, RANTES, IP-10 ve MCP-1/CCL2 modülasyonunu da göstermiştir. CCR1, bilinen kemokinler; MCP-3, RANTES ve MIP-1 α gibi ligandları bağladığından, bu veriler dendritik hücrelerin enflamatuar bir bölgede birikmesinde ve sürdürülmesinde CCR1 reseptörünü işaret eder [26].

Bir TH2 hücresi aracılı bozukluk olan astım gibi kronik enflamatuar hastalıklarda, DC'ler adaptif bağışıklığı hem TH2-hücre duyarlılığını indükleyerek hem de devam eden alerjik hastalık sırasında efektör TH2-hücre yanıtlarını koruyarak düzenler. Aslında, DC'lerin duyarlılaştırılmış farelerde süregelen enflamasyonda alerjene özgü efektör TH2 tepkilerini üretmek için zorunlu olduğu bildirilmiştir. İltihaplı epitel hücrelerinden kalıcı kemokin ekspresyonu nedeniyle DC'lerin hava yolu ci-darındaki kalıcı kolonizasyonu, DC'lerin lenfatik ağ yoluyla uzaklaştırılmasında başarısızlığa neden olur.

Sepsis gibi diğer enflamatuar hastalıklarda, septik hastaların dalaklarında dendritik hücrelerin tükendiği gösterilmiştir. 26 septik hastanın ve 20 septik olmayan travma hastasının dalakları immünohistokimya ile değerlendirilmiş ve DC'lerin foliküler yüzdelik alanında çarpıcı bir azalma gözlemlendi [27]. Septik dalakların dendritik hücre sayısındaki bu çarpıcı azalma, B ve T hücre fonksiyonlarını önemli ölçüde bozabilir ve bu da sepsisin ayırıcı özelliği olan immün baskılanmaya katkıda bulunur. Dendritik hücrelerin sepsisteki rolünü daha da desteklemek için, CD11c+ dendritik hücreleri difteri toksiniyle tüketilmiş fareler, sepsis modelinde vahşi tip farelere kıyasla daha az sağkalım gösterdi. Aynı DC tüketilmiş farelerin vahşi tip DC'leri yerine konulduğu zaman sağkalımları düzeldi [28]. Bu veriler dendritik hücrelerin septik cevapta gerekli olduğunu doğrular ve DC sayılarını koruyan stratejilerin sonucu iyileştirebileceğini öne sürer. Ayrıca, kronik enflamatuar hastalıkların tedavisi için hücrel bir hedef olarak dendritik hücreleri destekler.

Aterosklerozda, patogenezi kontrol etmek için immün mekanizmalar gerekir. Fakat immün yanıtı başlatmak için gerekli olan dendritik hücrelerin rolü henüz tam anlaşılamamıştır. CCL17 üreten dendritik hücrelerin hem insan hem de fare aterosklerozunun ilerlemiş formlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ilerlemiş hastalıklarda DC sayılarının artışı, T hücreleriyle ko-lokalize olarak bulunur [29, 30]. Aterosklerotik farelerde, T hücreleri için güçlü bir kemokin olan CCL17'de bir eksiklik, azalmış ateroskleroz ile korelidir; bu azalma immün baskılayıcı T hücrelerinin (Treg'ler) sınırlı bir genişlemesiyle ilişkilidir ve Treglerin merkezi bir düzenleyicisi olarak dendritik hücre kaynaklı CCL17'yi vurgulamaktadır. Tregler aterosklerozun güçlü inhibitörleri olarak nitelendirilir ve aterojenezde DC'lerle ilişkilidir [31]. Ayrıca, dendritik hücreler arter duvarında biriken okside edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler (oxLDL) gibi modifiye edilmiş lipoproteinleri fagosite eder ve erken lezyon oluşumunu başlatabilir [32]. Aynı zamanda, dendritik hücreler üzerindeki ko-stimülatör molekülleri yukarı doğru düzenleyerek ve T hücresi proliferasyonunu artırarak bağışıklık aktivasyonunu başlatırlar [33]. Bu lipid yüklü dendritik hücreler, aterojenezde CD4+ T hücrelerinin ateşlenmesi [34]. yeteneğine sahiptir, ki pro- veya anti-enflamatuar sitokinlerin özgün bir imzasına sahip farklı T hücresi alt gruplarının aterojenik işlemi kontrol ettiği gösterilmiştir [35, 36, 37, 38, 39, 40].

Dendritik hücreler romatoid artrit hastalarının sinovyal ve eklem sıvılarında da bulunmuştur ve sıklıkla aterosklerozdaki DC birikimine benzer şekilde, T hücreleri ile birlikte yerleşirler. Bu yerleşik DC'ler, çevredeki sitokin ekspresyonuna bağlı olarak T hücre polaritesini TH1 veya TH2 fenotipine değiştirebilir. RA sinovyumunun sitokin ortamı, DC farklılaşmasını ve fonksiyonunu, T hücrelerine otoantijen sunumuna yol açacak şekilde indükler. Bu gibi durumlarda, dendritik hücreler Romatoid artrit patojenezinin merkezinde olabilir. Romatoid artritte DC'lerin derinlemesine bir derlemesi için, Sarkar ve Fox'a bakınız [41].

Dendritik hücrelerin kronik enflamasyondaki önemi giderek daha da artmaktadır. Aslında, bu hastalıklarda dendritik hücre fonksiyonunu hedeflemeye çalışan tedavi stratejileri vardır. Örneğin, tolerojenik dendritik hücreler (ToIDC) ex vivo olarak üretilmiştir. Harry ve ark. fare RA modellerinde, güçlü tolerojenik DC fonksiyonunu iyileştirmek için otolog dendritik hücrelerle aşılama yaparak, bağışıklık toleransını eski durumuna getirmektedir [42].

2.2.4 Fibrositler

Fibrositlerin, kronik enflamatuar hastalıkların düzenlenmesine katkıda bulunduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Fibrositler, monosit öncüllerinden türeyen mezenkimal hücreler olup hem fibroblast hem de makrofajlara benzeyen bir fenotiptir. Fibrositler CD45, CD11b, CD11c, CD11d gibi hematopoietik işaretleyicilerin ve MHC sınıf I ve II molekülleri CD80 ve CD86'nın ekspresyonu ile tanımlanabilir. Ayrıca fibrositler, makrofajlarda ve fibroblastlarda bulunmayan ayırt edici bir faktörü temsil eden CD34'ü eksprese eder. Fibrositlerdeki CD14 (LPS reseptörü) pozitifliği, makrofajlar gibi bu hücrelerin de bir monosit alt popülasyonundan türetilmiş olabileceğini göstermektedir. Fizyolojik olarak fibrositlerin dolaşımdaki sayıları azdır ancak makrofajların yürüttüğü belirli patolojilerde; otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve hava yolu hastalıkları gibi yanlış yönetilmiş doku yeniden yapılanması ile sonuçlanan sürekli enflamatuar durumlarda arttığı gösterilmiştir. Bu tür makrofaj yönlendirmeli enflamatuar hastalıklarda, infiltrate klasik makrofajlar pro-enflamatuar medyatörleri ve doku hasarını teşvik eden reaktif oksijen türlerini üretirler. Bu esnada alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar; enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunan fibroblastların toplanmasıyla enflamatuar süreci iptal eder ki fibroblastlar, sağkalım sinyallerini ve kemokin gradyanlarını ortadan kaldırarak infiltrate lökositlerin apoptoza gitmesine izin verip enflamasyonun çözünmesine katkıda bulunur. Bazı enflamatuar durumlarda doku fibrosit sayıları artmış olduğundan, bu hücrelerin makrofaj ve fibroblastların her ikisinin rolünü de yerine getirecek plastisiteyi gösterdiği öne sürülür.

Dolaşımdaki fibrosit sayı artışının çeşitli kronik enflamatuar hastalıklarla korele olduğu rapor edilirken, bu patolojilerde fibrositlerin işlevi bilinmemektedir. Astım hastalarında inatçı akciğer enflamasyonu, hava yolu tıkanıklığına neden olur. Bu hastalardan alınan akciğer biyopsileri, hava yolu submukozasındaki fibrosit sayısının arttığını göstermektedir. Hafif astım şekillerinin görüldüğü hastalara kıyasla dolaşımdaki en yüksek fibrosit sayısı, en şiddetli kronik hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda bulunur. İlginçtir ki, hafif astımlılarda bile normal kişilere oranla periferik kanda fibrosit sayısı artmış görülür. Bu da enflamasyonun ilerlemesinde fibrositlerin rol oynadığını gösterir [43].

Kardiyovasküler hastalıklarda, klasik yoldan aktive edilmiş makrofajların IFN- γ 'ya ve okside olmuş düşük yoğunluklu lipoproteinlere yanıt olarak köpük hücrelerine dönüşmesiyle, kan damarı duvarlarında aterom plağı oluşturmak üzere ateroskleroz başlatılır. Bu köpük hücreleri peşisıra proenflamatuar sitokinler, MMP'ler ve ROS'u üretir. TGF- β ekspresyonuna cevaben lokalize olan fibrositler, hem insan hem de fare ateromlarının fibröz keplerinde gözlenmektedir. Örneğin, TGF- β aşırı eksprese edildiğinde ApoE-null farelerin (insan aterosklerozunun hayvan modeli) plaklarında fibrosit birikimi artmıştır, bu da plak gelişimi için fibrositlerin düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir [44].

Son olarak, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda fibroblast benzeri sinovyal hücreler eklemalara infiltrate olarak; kemik/kıkırdak kaybına, şişmiş eklem kapsüllerine ve iltihaplı sinoviyuma yol açan enflamatuar bir doku ortamını indüklemektedir. Bu hastalarda, dolaşımdaki fibrositler artmaz, ancak periferik kandaki mevcut fibrositler, bazı proenflamatuar sinyal yollarının etkinliğinde artış gösterir ki bu yollar mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve transkripsiyonun sinyal transdüseri ve aktivatörü 3 ve 5'tir (signal transducer and activator of transcription 3 and 5) (STAT3 ve STAT5) [45].

Bu çalışmalar, proenflamatuar makrofajlara ve doku remodeling-fibroblastlarına benzer şekilde, fibrositlerin enflamatuar bir ortamın sürdürülmesinde rol oynadığını göstermektedir ve kronik enflamasyonun araçları olarak ayrıca araştırılmaları gerekir.

2.2.5T Hücreleri

Bu noktaya kadar doğuştan gelen bağışıklığı temsil eden kronik enflamasyonun hücresel bileşeni tartıştık. Ancak, adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri de enflamasyonu düzenleyebilir. Timositler veya T hücreleri, timusta bulunan hematopoietik progenitör hücrelerdir. T hücreleri, CD4 veya CD8 antijenlerinin ekspresyonuna göre sınıflandırılır. T hücrelerinin kronik enflamasyondaki rolüne

odaklanmak için, düzenleyici T hücreleri veya Tregler adı verilen özel bir CD4+ T hücresi alt kümesini tartışacağız. Treg'ler fonksiyonel olarak, CD25 (IL-2 reseptörü α zinciri) ve transkripsiyon faktörü Foxp3'ün birlikte eksprese edilmesi ile tanımlanır. Bu hücrelerin ilk olarak tanımlanmasını sağlayan gözlem; CD4+CD25+ T hücreleri tükenmesinin bir T hücresi popülasyonu bırakması olmuştur ki bu T hücreleri immün sistemi baskılanmış bir alıcı fareye nakledildikleri zaman bir otoimmün hastalık spektrumunu indükler. CD25+ hücreleri birlikte aktarıldığında ise otoimmünite gelişmesi önlenir. Bu nedenle, bu hücre popülasyonu ilk önce bağışıklık baskılayıcı (immün süpresif) aktivitelerine göre tanımlandı. Şimdi Treg'lerin birincil işlevinin, diğer efektör hücrelerin aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe etmek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu hücrelerdeki bir fazlalık veya eksiklik, düzensiz enflamatuvar hastalıkların gelişmesine yol açabilir.

Diğer T hücresi alt gruplarından farklı olarak Treg'ler klonal uyarıya yanıt olarak çoğalmazlar. Doğrusu, bu hücreler baskılayıcı işlevlerini temel olarak IL-10, TGF- β ve yakın zamanda tanımlanmış sitokin IL-35 (IL-12 sitokin ailesi'nin bir üyesi) gibi anti-enflamatuvar sitokinleri salgılayarak uygulatırlar. IL-10 çoğu hematopoetik hücrede anti-enflamatuvar ve baskılayıcı etkiye sahiptir ve dendritik hücreler ve makrofajlar dahil farklı tipteki profesyonel APC'lerin antijen sunum kapasitesini inhibe ederek; sitokin üretimini ve antijene spesifik CD4+ T efektör hücrelerinin çoğalmasını dolaylı olarak baskılar. TGF- β otoreaktif immün hücrelerde apoptozu indükler ve ayrıca aktifleştirici NK hücre reseptörü NKG2D'yi aşağı düzenleyerek (down regulation) NK hücre işlevini inhibe eder. Treg'ler ayrıca A ve B granzim ve perforin eksprese eder ve aktive edilmiş CD4+ ve CD8+ T hücreleri ve B hücrelerini doğrudan lizis yaptıkları gösterilmiştir [46]. Treg'lerin ayrıca, inhibitör ikincil haberci cAMP'yi hücreler arası gevşek bağlantılar (gap junction) yoluyla hedef hücrelere doğrudan aktararak hedef hücrelerin efektör işlevlerini aşağı düzenlenmek suretiyle efektör T hücrelerini baskıladığı da, gösterilmiştir [47]. Ayrıca; IL-2, Treg sağkalımı ve gelişmesi için gerekli olduğundan dolayı, aktive edilmiş efektör T hücrelerinden IL-2 üretiminin, periferik Treg havuzunun korunmasından sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Treg'ler daha sonra mevcut IL-2 için aktive edilmiş efektör T hücreleri ile rekabet eder, aktive edilmiş T hücrelerindeki IL-2'yi tüketerek apoptozlarına yol açar. Bu veriler bağışıklık yanıtları sırasında bir feedback döngünün varlığını göstermektedir. Tregler bu döngüde enflamasyona IL-2 yoluyla yanıt verir ve büyür. Ardından enflamatuvar yanıtın süresini kısaltmak için IL-2'yi aktive T hücrelerinden ayırır.

T hücresi aktivasyonu üzerindeki etkilerine ek olarak, Treg'ler APC işlevini, APC'ler üzerindeki ana ortak uyarıcı moleküller olan CD80 ve CD86'yı aşağı düzenleyen CTLA-4 ekspresyonu yoluyla da inhibe edebilir. Ek olarak, hücre dışı ATP'nin Treg hücre yüzeyinde eksprese edilen CD39 ile hidrolizi, APC fonksiyonunun ATP tarafından inhibe edilmesini önleyebilir. Toplamda, bu çalışmalar Treg'lerin efektör T hücre işlevlerini doğrudan baskılamının yanı sıra diğer hücre tiplerinin efektör T hücrelerini uyarma kabiliyetini sınırlama yeteneğine de sahip olduğunu göstermektedir.

Tregler; enflamasyonun süresini ve derecesini sınırlamak için otoreaktif immün hücrelerin aktivasyonunu ve genişlemesini aktif olarak baskılar. Bu nedenle, Treg aktivitesindeki bir azalma otoimmüniteye veya enflamatuvar hastalıklara katkıda bulunabilir. Örneğin, Tregler TGF- β sinyali ile aterosklerotik plakların oluşumunu engelleyebilir[48]. Treg'lerin farelere uygulanması plak boyutunun küçülmesine, plak içindeki enflamatuvar hücrelerin azalmasına ve fibröz kepin korunmasına neden oldu. Sistemik lupus eritematosus (SLE) murin (fare) modellerinde Treg'lerin edinilmiş transferi, böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlattı ve mortaliteyi azalttı. Treg'lerin edinilmiş transferi, kollajenle indüklenen murin artrit modelinde eklem enflamasyonunu da hafifletir [49].

Tahmin edilebileceği gibi, çok sayıda otoimmün hastalıkta Treg sayılarının azaldığı bulunmuştur. Aterosklerozlu hastalarda Treg'lerin hem sayısı hem de işlevi azalmıştır [50]. Aktif SLE alevlenmeleri olan hastaların periferik kanında azalmış Treg sayıları gözlenmekte olup, Treg sayısı ile hastalık şiddeti ve otoantikör seviyeleri arasında ters korelasyon vardır [51]. Treglerde işlevsel kayıp psoriasis ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda gözlenirken; periferik Treg sayılarında azalma ise Romatoid artrit, multipl skleroz ve enflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda görülür. Ayrıca, Treg'e özgü transkripsiyon faktörü FOXP3'teki mutasyonlar, dolaşan Treg sayısının azalmasına neden olur ve ölümcül otoimmün rahatsızlık IPEX'de (X'e bağlı yenidoğan diabetes mellitus, enteropati ve endokri-

nopati sendromu) etyolojik mutasyon olarak tanımlanır [52]. Treg sayıları veya işlevlerinde bir kusur tespit edilen çok çeşitli insan otoimmün hastalığı göstermektedir ki bu durum kendi antijenine karşı kontrolsüz immün yanıtlarda ortak bir paydadır.

Her ne kadar otoimmün hastalıkların standart tedavileri özel olarak Treg'leri hedef alacak şekilde tasarlanmamış olsa da, etkilenen hastalarda bir takım tedavilerin Treg sayılarını eski haline getirdiği gösterilmiştir. Örneğin, statinlerin dolaşan Treg'leri arttırdığı gösterilmiş olup, bu durum statinlerin aterosklerozu tersine çevirdiği bir mekanizmanın Treg gelişimini indükleyerek olabileceğini düşündürür [50]. Ek olarak, kortikosteroidlerin, tedaviye iyi yanıt veren SLE hastalarında dolaşımdaki Treg sayısını arttırdığı bulunmuş olup; dolaşımdaki Treg sayısı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi veya otoimmün bozukluğu olan hastalarda steroidlerin terapötik etkilerinin analizi için faydalı bir belirteç olabilir [53].

Solid organ nakli, son evre organ hastalıkları için standart tedavi haline gelmiştir. Transplantasyon sonrası akut allogreft reddetme oranları iyileşmiş olmasına rağmen, kronik allogreft fonksiyon bozukluğu, transplant hastalarının uzun dönem sonuçlarında komplike bir faktör olmaya devam etmektedir. Transplantasyon tıbbında nihai amaç; donör alloantijenlerine özgü toleransın indüklenmesi ve uzun süreli greft kabulünün minimum immünsüpresif ilaç maruziyeti ile sağlanmasıdır. Güçlü periferik toleransın sağlandığı transplantasyon protokollerinde; toleransın indüklenmesi ve korunmasının donöre özgü Treg'lerin gelişmesi ile ilişkili ve buna bağlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Kemirgen ve büyük hayvan nakil modellerinden elde edilen yaygın veriler, Treglerin greft reddi ve transplantasyon toleransında rol aldığını ortaya koyduğundan, bu hücreler transplant alanındaki hücre bazlı tedaviler açısından araştırılmaktadır.

Treg'ler, periferik T hücrelerinin küçük bir kısmını, CD4+ T hücre popülasyonunun yaklaşık % 10'unu oluşturdıkları için; bu protokoller düzenlemeyi destekleyen periferik bir Treg/T efektör hücre oranı elde etmek için Treg'lerin artırılmasını gerektirir. Nakil bağlamında Tregleri artırmak için klinikte araştırılan birkaç yaklaşım vardır. Bununla beraber, bu yöntemlerin her birinde, saflaştırma kritik bir sorundur, çünkü kontamine olan efektör T hücreleri çoğalarak bağışıklık patolojilerine neden olabilir. Araştırılan stratejilerden biri IL-2 ve mTOR inhibitörü rapamisin varlığında Treg'lerin artırılmasıdır. Geleneksel CD4+ T hücreleri ve Tregler IL-2 stimülasyonunu takiben farklı sinyal yollarını aktive eder-geleneksel T hücreleri öncelikle mTOR yolağına sinyal gönderirken, Tregler JAK2/STAT5 yolağını kullanır. Bu fark bu yüzden, bir mTOR inhibitörünün varlığında, IL-2 ile donör kaynaklı bir T hücresi popülasyonun uyarımını kullanarak Treg'leri tercihli olarak artırmak için kullanılabilir. Tregler, Foxp3 ekspresyonu veya baskılayıcı işlev kaybı olmadan rapamisin ve IL-2 içinde ex vivo artırılabilir. Bir mürin transplantasyon modelinde alıcı farelere transfer edildiğinde greft versus host hastalığı (GVHD) baskılanmasında işlevsel olması rapamisinle artırılmış Treg'lerin, in vivo baskılayıcı işlevlerini koruduğunu gösteriyordu [54]. Shin ve ark. benzer bir yaklaşımla, farelerde GVHD'yi indüklemiş ve sonrasında terapötik olarak IL-2 ve rapamisin uygulamıştır. Rapamisin ve IL-2 ile in vivo tedavi; donör kaynaklı Treg'lerin çoğalması üzerinde ilave etkiler yaptı, efektör T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etti ve GVHD'nin sıklığını ve şiddetini azalttı. Bu nedenle, rapamisin ve IL-2 ile tedavi; otoimmünite veya solid organ transplantasyonu bağlamında olduğu gibi Treg artmasının klinik fayda ile sonuçlanabildiği klinik düzenlemelerde uygulanabilir bir terapötik seçenek olabilir.

Rapamisinin Treg sayıları üzerindeki etkilerini, diğer immünosüpresif uygulamalarla karşılaştırmak için halen klinik araştırmalar yapılmakta olup bu çalışmaların amacı rapamisinin Treg artışı üzerinden transplantasyon toleransını daha etkili bir şekilde indükleyip indüklenmediğini belirlemektir. Treg'lerle hücresel tedavi; Treg'lerin aşağı düzenleniminin, insülin üreten pankreas β hücrelerinin yıkımı ile sonuçlanan otoantikörlerin indüksiyonu ile ilişkili olduğu tip 1 diyabet bağlamında da araştırılmaktadır. Obez olmayan diyabetik farelerde yapılan klinik öncesi çalışmalar; Treg'lerin edinilmiş transferinin diyabet ilerlemesini yavaşlattığını ve bazı durumlarda yeni başlayan diyabeti tersine çevirdiğini göstermiştir. Ex vivo olarak genişleyen Otolog Treg'lerin β hücresi işlevini değiştirme yeteneği ve hafifletici hastalık şiddeti ölçümleri Tip 1 diyabet hastalarında araştırılmaktadır (NCT01210664; Başlıca Araştırmacı, Stephen E. Gitelman).

Treg işlevini arttırmak için kullanılan bir başka strateji, 5-aza-2'-deoksisitidin (5-Aza) gibi DNA metiltransferaz inhibitörlerinin (DNMT'ler) kullanılmasıdır. Treg hücreleri, Treg farklılaşması için ana düzenleyici olarak görev yapan, çatalbaş/kanatlı-sarmal transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan Foxp3 ekspresyonuyla tanımlanır. Son raporlar, Foxp3 ekspresyonunun ve stabilitesinin epigenetik olarak düzenlendiğini göstermiştir [55]. Foxp3 lokusu; efektör T hücrelerinde metillenmiş ancak Treglerde metillenmemiş, Foxp3'ün Treglerde eksprese edilmesine izin verirken diğer T hücreleri alt gruplarında bastırılmasına neden olan, birkaç korunmuş kodlanmamış bölge içerir. 5-Aza ile saf CD4+ T hücrelerinde Foxp3 promoterinin demetilasyonu, Foxp3'ün yeniden eksprese edilmesine ve ardından CD4+ T hücrelerinin Treg'lere farklılaşmasına neden olmuştur [55]. Aynı çalışmada, farklı bir DNMT olan Desitabin'in, bir murin transplantasyon modelinde Treglerin baskılayıcı işlevini indükleyerek GVHD'yi baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle Foxp3'ün epigenetik düzenlenmesi, klinik olarak ilgili DNMT'leri kullanarak, terapötik amaçlarla Treg farklılaşmasını sağlamak için kullanılabilir.

Beslenme müdahaleleri, Treg sayısı ve işlevini otoimmün hastalıklar bağlamında iyileştirmeye yönelik bir strateji olarak da araştırılmıştır. Nar tohumunun yağında bulunan diyetel puniçik asitin, Treg'lerdeki Foxp3 ekspresyonunu yukarı düzenleyerek deneysel IBD'yi iyileştirdiği yakın zamanda gösterilmiştir [56]. Sfingomyelinle (bir hücre zarı fosfolipidi) diyet takviyesinin, benzer şekilde, kolondaki prekanseröz enflamatuar lezyonların insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bu etki, IL-10 reseptörü dahil olmak üzere, Treg'le bağlantılı genlerin yukarı düzenlenmesi ile ilişkiliydi [57]. Daha önce açıklandığı gibi Foxp3'ün epigenetik düzenlenmesi, terapötik amaçlarla Treg üretmek için kullanılabilir. Örneğin, Yeşil çayın bir bileşeni olan epigallocatechin-3-gallat'ın (EGCG), DNMT aktivitesini inhibe etme yeteneğine bağlı olarak metilasyon-sessiz genlerin yeniden aktive olduğu ve bunun sonucunda anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Yakın tarihli bir çalışma EGCG'nin; Foxp3 promoterinin demetilasyonunu tersine çevirerek, Treg'lerin hem in vitro hem de in vivo olarak farklılaşması ve çoğalmasını indükleyebildiğini gösterdi [58]. Treg'lerin indüksiyonunun EGCG'nin demetilasyon kabiliyetine veya Foxp3 transkripsiyonunun restorasyonu bağlı olup olmadığı tespit edilememiş olmasına rağmen; EGCG yine de bir murin modelinde sistemik Treg aktivitesini artırmış ve lupus nefrit insidansını azaltmıştır [59]. Her ne kadar diyetteki EGCG'nin insanlardaki Treg bağışımı otoimmün hastalıkların insidansını veya semptomlarını azaltabildiği görülmeye devam edilse de; devam etmekte olan klinik çalışmalar EGCG'nin enflamasyonu azaltma yeteneğini tekrarlayan düzelen multipl sklerozda, hepatit C'de ve ülseratif kolitte (NCT00718094, Baş Araştırmacı, Gerald W. Dryden) araştırmaktadır. Diyet takviyelerinin farmakolojik ajanlarla benzer mekanizmaları hedefleme yeteneği; toksisite olmaksızın sürdürülebilir ve uzun süreli maruziyet fırsatları sunar.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Kronik enflamasyon, kalıcı enflamatuar uyaranların ve anormal çözünmenin bir sonucu olarak istilacı lökositlerin sürekli infiltrasyonuna neden olur.
- Monositlerdeki CD16-pozitifliği; sepsis, romatoid artrit, astım ve ateroskleroz gibi kronik enflamatuar hastalıklarda artışla koreledir.
- Yeni tarif edilen Tie2 eksprese eden monositler, proenflamatuar bir fenotipte olup anjiyogenez desteklemektedir.
- Kronik enflamasyonun fare modellerinde, spesifik monosit alttıplerinin periferik kandan geçici infiltrasyonu vardır. İlk olarak ulaşan pro-enflamatuar Ly6Chi monositleri takiben Ly6C-lo monositleri enflamatuar yanıtın çözülmesine yardımcı olur.
- Makrofajlar, hem enflamatuar sitokinler; IL-1 β , IL-6 ve TNF α ekspresyonu üzerinden hem de nötrofiller, dendritik hücreler ve T lenfositlerin birikip kemokinler; IL-8, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β ve RANTES üretilmesi yoluyla enflamasyonu teşvik eder. İki tane majör makrofaj fenotipi vardır: klasik yoldan aktive olan (ağırlıklı olarak proenflamatuar) ve alternatif yoldan aktive olan (anti-enflamatuar).

- Nötrofiller, akut enflamasyon çözünürlüğünün ana düzenleyicileridir fakat çalışmalar, nötrofillerin dokularda birikmesine yol açan patolojilerin kronik enflamatuar hastalıklarla sonuçlandığını göstermiştir.
- Dendritik hücreler, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında bir bağlantı görevi yapar ve TH2-immünitesinin düzenlenmesi yoluyla çeşitli kronik enflamatuar hastalıklarda rol oynarlar.
- Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), enflamasyonun süresini ve derecesini sınırlamak için, otoreaktif bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve genişlemesini aktif olarak bastırır. Bu nedenle, Treg aktivitesinde bir azalma, otoimmüniteye veya kalıcı enflamatuar hastalıklara katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Allen JB, Wong HL, Guyre PM, Simon GL, Wahl SM. 1991. Association of circulating receptor Fc gamma RIII-positive monocytes in AIDS patients with elevated levels of transforming growth factor- beta. *J Clin Invest.* May; 87(5):1773-9.
2. Ziegler-Heitbrock L. 2007. The CD14+ CD16+ blood monocytes: Their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 81(3):584-92.
3. Fingerle G, Pforte A, Passlick B, Blumenstein M, Ströbel M, Ziegler-Heitbrock HW. 1993. The novel subset of CD14+/CD16+ blood monocytes is expanded in sepsis patients. *Blood.* Nov 15; 82(10):3170-6.
4. Kawanaka N, Yamamura M, Aita T, Morita Y, Okamoto A, Kawashima M, et al. 2002. CD14+, CD16+ blood monocytes and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Oct; 46(10):2578-86.
5. Rivier A, Pène J, Rabesandratana H, Chanez P, Bousquet J, Campbell AM. 1995. Blood monocytes of untreated asthmatics exhibit some features of tissue macrophages. *Clin Exp Immunol.* May; 100(2):314-8.
6. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, Roth D, et al. 2011. CD14++CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J.* Jan; 32(1):84-92.
7. De Palma M, Veneri MA, Galli R, Sergi L, Politi LS, Sampaolesi M, et al. 2005. Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors. *Cancer Cell.* Sep; 8(3):211-26.
8. Sangaletti S, Tripodo C, Ratti C, Piconese S, Porcasi R, Salcedo R, et al. 2010. Oncogene-driven intrinsic inflammation induces leukocyte production of tumor necrosis factor that critically contributes to mammary carcinogenesis. *Cancer Res.* Oct 15; 70(20):7764-75.
9. De Palma M, Murdoch C, Veneri MA, Naldini L, Lewis CE. 2007. Tie2-expressing monocytes: Regulation of tumor angiogenesis and therapeutic implications. *Trends Immunol.* Dec; 28(12):519-24.
10. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo JL, et al. 2007. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med.* Nov 26; 204(12):3037-47.
11. Combadière C, Potteaux S, Rodero M, Simon T, Pezard A, Esposito B, et al. 2008. Combined inhibition of CCL2, CX3CR1, and CCR5 abrogates Ly6C(hi) and Ly6C(lo) monocytosis and almost abolishes atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation.* Apr 1; 117(13):1649-57.
12. Barnes PJ. 2008. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* Nov; 118(11):3546-56.
13. Song C, Luo L, Lei Z, Li B, Liang Z, Liu G, et al. 2008. IL-17-producing alveolar macrophages mediate allergic lung inflammation related to asthma. *J Immunol.* Nov 1; 181(9):6117-24.
14. Newton S, Ding Y, Chung CS, Chen Y, Lomas-Neira JL, Ayala A. 2004. Sepsis-induced changes in macrophage co-stimulatory molecule expression: CD86 as a regulator of anti-inflammatory IL-10 response. *Surg Infect (Larchmt).* Winter; 5(4):375-83.
15. Seneviratne AN, Sivagurunathan B, Monaco C. 2011. Toll-like receptors and macrophage activation in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* Aug 22; 413:3-14.
16. Saito R, Matsuzaka T, Karasawa T, Sekiya M, Okada N, Igarashi M, et al. 2011. Macrophage elv16 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Sep; 31(9):1973-9.
17. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H, Motoki T, Akaike M, Nishio C, et al. 2011. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol.* Jul 12; 58(3):248-55.

18. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. 2011. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* Jul 25; 11(8):519–31.
19. Dagenais M, Dupaul-Chicoine J, Saleh M. 2010. Function of NOD-like receptors in immunity and disease. *Curr Opin Investig Drugs.* Nov; 11(11):1246–55.
20. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. 2008. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* May; 8(5):349–61.
21. Viola A, Luster AD. 2008. Chemokines and their receptors: Drug targets in immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 48:171–97.
22. Lefkowitz DL, Lefkowitz SS. 2001. Macrophage-neutrophil interaction: A paradigm for chronic inflammation revisited. *Immunol Cell Biol.* Oct; 79(5):502–6.
23. Fialkow L, Fochesatto Filho L, Bozzetti MC, Milani AR, Rodrigues Filho EM, Ladniuk RM, et al. 2006. Neutrophil apoptosis: A marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 10(6):R155.
24. Alves-Filho JC, Sônego F, Souto FO, Freitas A, Verri WA Jr, Auxiliadora-Martins M, et al. 2010. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection. *Nat Med.* Jun; 16(6):708–12.
25. van Leeuwen M, Gijbels MJ, Duijvestijn A, Smook M, van de Gaar MJ, Heeringa P, et al. 2008. Accumulation of myeloperoxidase-positive neutrophils in atherosclerotic lesions in LDLR^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jan; 28(1):84–9.
26. Foti M, Granucci F, Aggujaro D, Liboi E, Luini W, Minardi S, et al. 1999. Upon dendritic cell (DC) activation chemokines and chemokine receptor expression are rapidly regulated for recruitment and maintenance of DC at the inflammatory site. *Int Immunol.* Jun; 11(6):979–86.
27. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. 2002. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J Immunol.* Mar 1; 168(5):2493–500.
28. Scumpia PO, McAuliffe PF, O'Malley KA, Ungaro R, Uchida T, Matsumoto T, et al. 2005. CD11c⁺ dendritic cells are required for survival in murine polymicrobial sepsis. *J Immunol.* Sep 1; 175(5):3282–6.
29. Bobryshev YV. 2005. Dendritic cells in atherosclerosis: Current status of the problem and clinical relevance. *Eur Heart J.* 26(17):1700–04.
30. Yilmaz A, Lochno M, Traeg F, Cicha I, Reiss C, Stumpf C, et al. 2004. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques. *Atherosclerosis.* Sep; 176(1):101–10.
31. Weber C, Meiler S, Döring Y, Koch M, Drechsler M, Megens RT, et al. 2011. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T cell homeostasis in mice. *J Clin Invest.* Jul 1; 121(7):2898–910.
32. Paulson KE, Zhu SN, Chen M, Nurmohamed S, Jongstra-Bilen J, Cybulsky MI. 2010. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis. *Circ Res.* 106(2):383–90.
33. Alderman CJ, Bunyard PR, Chain BM, Foreman JC, Leake DS, Katz DR. 2002. Effects of oxidised low density lipoprotein on dendritic cells: A possible immunoregulatory component of the atherogenic microenvironment? *Cardiovasc Res.* 55(4):806–19.
34. Packard RR, Maganto-García E, Gotsman I, Tabas I, Libby P, Lichtman AH. 2008. CD11c(+) dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4(+) T-cell priming efficacy under hypercholesterolemic conditions associated with atherosclerosis. *Circ Res.* Oct 24; 103(9):965–73.
35. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. 2008. Cytokines and atherosclerosis: A comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res.* 79(3):360–76.
36. Binder CJ, et al. 2004. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest.* 114(3):427–37.
37. Mallat Z, et al. 1999. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 85(8):e17–e24.
38. Ait-Oufella H, et al. 2006. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med.* 12(2):178–180.
39. Taleb S, et al. 2009. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med.* 206(10):2067–77.
40. van Es T, et al. 2009. Attenuated atherosclerosis upon IL-17R signaling disruption in LDLr deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 388(2):261–5.
41. Sarkar S, Fox DA. 2005. Dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Front Biosci.* Jan 1; 10:656–65. Print 2005 Jan 1.
42. Harry RA, Anderson AE, Isaacs JD, Hilkens CM. 2010. Generation and characterisation of therapeutic tolerogenic dendritic cells for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Nov; 69(11):2042–50.
43. Reilkoff RA, Bucala R, Herzog EL. 2011. Fibrocytes: Emerging effector cells in chronic inflammation. *Nat Rev Immunol.* Jun; 11(6):427–35.

44. Buday A, Orsy P, Godó M, Mózes M, Kökény G, Lacza Z, et al. 2010. Elevated systemic TGF- β impairs aortic vasomotor function through activation of NADPH oxidase-driven superoxide production and leads to hypertension, myocardial remodeling, and increased plaque formation in apoE(-/-) mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Aug; 299(2):H386–95.
45. Galligan CL, Siminovitch KA, Keystone EC, Bykerk V, Perez OD, Fish EN. 2010. Fibrocyte activation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* Apr; 49(4):640–51.
46. Grossman WJ, Verbsky JW, Tollefsen BL, Kemper C, Atkinson JP, Ley TJ. 2004. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells. *Blood* 104:2840–8.
47. Bopp T, Becker C, Klein M, Klein-Hessling S, Palmethofer A, Serfling E, et al. 2007. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression. *J. Exp. Med.* 204:1303–10.
48. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AK, Gourdy P, Zoll J, et al. 2006. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat. Med.* 12:178–180.
49. Morgan ME, Flierman R, van Duivenvoorde LM, Witteveen HJ, van Ewijk W, van Laar JM, et al. 2005. Effective treatment of collagen-induced arthritis by adoptive transfer of CD25+ regulatory T cells. *Arthritis Rheum.* 52:2212–21.
50. Mor A, Luboshits G, Planer D, Keren G, George J. 2006. Altered status of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 27:2530–7.
51. Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, Lin DT, Chiang BL. 2006. Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 117:280–6.
52. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. 2001. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet.* 27:18–20.
53. Cepika AM, Marinic I, Morovic-Vergles J, Soldo-Juresa D, Gagro A. 2007. Effect of steroids on the frequency of regulatory T cells and expression of FOXP3 in a patient with systemic lupus erythematosus: A two-year follow-up. *Lupus* 16:374–7.
54. Hippen KL, Merkel SC, Schirm DK, Sieben CM, Sumstad D, Kadidlo DM, et al. 2011. Massive ex vivo expansion of human natural regulatory T cells (T(regs)) with minimal loss of in vivo functional activity. *Sci. Transl. Med.* 3:83ra41.
55. Lal G, Bromberg JS. 2009. Epigenetic mechanisms of regulation of Foxp3 expression. *Blood* 114:3727–35.
56. Bassaganya-Riera J, Diguardo M, Climent M, Vives C, Carbo A, Jouni ZE, et al. 2011. Activation of PPAR γ and δ by dietary punicic acid ameliorates intestinal inflammation in mice. *Br. J. Nutr.* 106:878–86.
57. Mazzei JC, Zhou H, Brayfield BP, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, Schmelz EM. 2011. Suppression of intestinal inflammation and inflammation-driven colon cancer in mice by dietary sphingomyelin: Importance of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression. *J. Nutr. Biochem.* 22:1160–71.
58. Wong CP, Nguyen LP, Noh SK, Bray TM, Bruno RS, Ho E. 2011. Induction of regulatory T cells by green tea polyphenol EGCG. *Immunol. Lett.* 139:7–13.
59. Tsai PY, Ka SM, Chang JM, Chen HC, Shui HA, Li CY, et al. 2011. Epigallocatechin-3-gallate prevents lupus nephritis development in mice via enhancing the Nrf2 antioxidant pathway and inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Free Radic. Biol. Med.* 51:744–54.

3 Kronik Enflamasyonda Mast Hücreleri

Traci A. Wilgus ve Brian C. Wulff

Ohio Eyalet Üniversitesi

Columbus, Ohio, ABD

Çeviri: Dr. Beytiye AKAY

İÇİNDEKİLER

3.1	Mast Hücre Biyolojisi.....	35
3.1.1	Gelişim, Olgunlaşma ve Dağılım	35
3.1.2	Fenotipler.....	36
3.1.3	Aktivasyon	37
3.1.4	Aracılar (Medyatörler).....	37
3.2	Fizyolojik Fonksiyonlar	39
3.2.1	Homeostaz	39
3.2.2	Doğuştan ve Adaptif İmmünite	39
3.2.3	Yara İyileşmesi.....	40
3.3	Kronik Enflamatuar Hastalıklarda Patolojik Rol.....	41
3.3.1	Kanser.....	41
3.3.2	Ateroskleroz	43
3.3.3	Fibroz.....	44
3.4	Geleceğe İlişkin Öneriler	45
	Çıkarılacak Mesajlar	46
	Referanslar	46

3.1 MAST HÜCRE BİYOLOJİSİ

Mast hücre çalışmalarına 1800'lerin sonunda Paul Ehrlich öncülük etmiştir (Crivellato ve ark. 2003). İlk çalışmalarının bazılarında Ehrlich ve ondan sonra gelen pek çok araştırmacı mast hücrelerinin sıklıkla kronik olarak enflamasyonlu dokularda bulunduğuna dikkat çekmişlerdir. Ehrlich bunların çok sayıda intraselüler granülü görselleştirmek için de kullanılabilen anilin boyalarla eşsiz şekilde metakromatik boyanmalarını göstermiştir. Mast hücre granülleri aktivasyon sonrasında derhal serbest bırakılan histamin gibi binlerce granülden oluşur ki bunlar da alerjik rinit, atopik dermatit ve alerjik astımda görünenler gibi alerjik reaksiyonların kendilerine has semptomlarını ortaya çıkarır (Rao ve Brown 2008).

3.1.1 Gelişim, Olgunlaşma ve Dağılım

Mast hücreleri lokal-yerleşik immün hücrelerdir ve tipik olarak dolaşımda değil dokularda bulunurlar. Daha sonra kalıcı oldukları dokularda lokal olarak olgunlaşan immatür hematopoetik progenitörler gibi dolaşıma giren, kemik iliği kaynaklı hücrelerdir.(Galli ve Tsai 2008). Mast hücre progenitörlerinin belirli anatomik bölgelere alındığı ve sonrasında olgunlaşmaya başladığı süreç henüz tam olarak tanımlanamamıştır, ancak kök hücre faktörünün (SCF) bu süreçte kritik rol oynadığı bilinmektedir. Stromal hücreler tarafından üretilen SCF hem kemirgen hem de insan mast hücrelerinin hayatta kalması ve farklılaşmasında kritik bir faktördür (Metz ve ark. 2007). Aslında, işlevsel SCF reseptörü (c-kit) yokluğu nedeniyle SCF'e yanıt verebilme eksikliği yaşayan farelerde mast hücre eksikliği bulunur ve bu soylar genellikle mast hücre fonksiyonunu incelemek için kullanılırlar (Metz

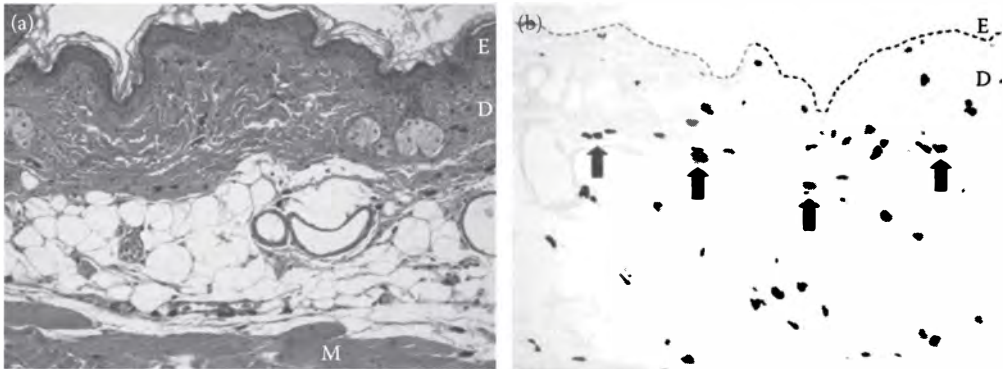
ve ark. 2007). SCF'nin yanı sıra interleukin (IL)-3 ve IL-6 da mast hücre büyümesi ve sağ kalımı için önemlidir (Kirshenbaum ve Metcalfe 2006).

Olgun mast hücreler bedene geniş ölçüde dağılırlar ve vaskülerize dokularda yaygın bir şekilde yerleşmişlerdir. Sürekli olarak çevresel etkenlere maruz kalan, cilt (Şekil 3.1), solunum yolu ve gastrointestinal yollarda çok sayıda mast hücresi bulunur (Metz ve ark. 2007). Çevre ile bir arayüz olarak faaliyet gösteren bu bölgelerde mast hücreler yaralanmayı ve potansiyel patojenleri belirlemek ve bunlara yanıt vermek için dengelenirler. Bunlar sıklıkla hücrelere ya da etkileştiği bilinen damar, lenfatik damar, düz kas hücreleri ve sinirler gibi yapılara komşu olarak bulunurlar (Galli ve Tsai 2008). Mast hücrelerin kalıcı dokularda görece uzun bir ömrü bulunur ve bunlar doğru bir şekilde uyarıldıklarında lokalde proliferasyon gösterirler(Tsai ve ark. 2011).

3.1.2 Fenotipler

Mast hücre popülasyonu homojen değildir. Bunun aksine, bulundukları ortama bağlı olarak farklı karakteristikleri bulunur. Tekil mast hücreleri ya da mast hücre popülasyonları granüllerde depolanmış olan mevcut mediyatör miktarı, eksojen uyarılara ne kadar duyarlı oldukları ve aktivasyon sonrasında hangi mediyatörleri üreteceğine göre farklılaşır. Mast hücrelerin aynı zamanda belirli faktörlere maruziyet ya da biyolojik yanıtların oluşmasından sonra bile karakteristikleri değişebilir (Galli ve Tsai 2008).

Mast hücreler tipik olarak farklılıklar sergileyen salt popülasyonlara bölünmüşlerdir. İnsanlarda mast hücreleri granüllerinde depolanan proteazlara göre kategorize edilmektedir. Triptaz ve temel proteaz içeren ya da hem triptaz hem de kimaz (MCTC) içeren mast hücreler en yaygınlarıdır ancak kimaz içeren ama triptaz bakımından fakir mast hücreleri tanımlanmıştır. MC_T ler akciğer ve midenin mukozal dokularında yayginken, MCTC ise cilt gibi konnektif dokudan zengin organlarda daha yaygın bulunurlar (Rao ve Brown 2008). Kemirgenlerde mast hücreleri genellikle konnektif doku mast hücreleri (CTMC) ya da mukozal mast hücreleri (MMC) olarak karakterize edilirler. CTMC'ler ciltte ve peritoneal kavitede bulunurlar ve heparin, histamin ve karboksipepsidaz A içerirler (Rao ve Brown 2008). MMC'ler ise intestinal ve akciğer mukozasında en yaygın şekilde bulunurlar ve yüksek düzeyde kondroitin sülfat içerirler. Bu mast hücre alt tipi aynı zamanda uyarıldıktan sonra prostaglandin D₂ (PGD₂) salan CTMC ile birlikte farklı lipid mediyatörleri üretirler ve leukotriene B₄ (LTB₄) ise MMC'de yüksek düzeylerde üretilir (Rao ve Brown 2008). Mast hücreler bir derece plastisite gösterirler, nitekim bunlar fenotiplerini değiştirebilmekte ve mikro-çevresel belirtilerin bir sonucu olarak farklı karakteristikler alabilmektedirler. Örneğin, mast hücrelerin proteaz içeriği farelerde IL-



ŞEKİL 3.1

Ciltte yerleşik mast hücreleri. Mast hücreler çevresel etkilere ve potansiyel patojenlere maruz kalan cilt gibi bölgelerde yaygın olarak bulunurlar. (a) Fare cildinin hematoksilin ve eosin boyalı bir kesiti cildin mimarisini sergilemektedir (E = epidermis; D = dermis; M = kas). (b) Bol miktarda dermal mast hücre (oklar), mast hücre granüllerini boyayan yaygın bir histolojik boya olan toluidin mavisi ile boyanmış kesitlerde görülebilir. Kesikli çizgiler ise epidermal ve dermal cilt katmanları arasındaki sınırı göstermektedir.

10 tarafından transkripsiyonel olarak değiştirilebilmekte, insan mast hücrelerine IL-4 uygulanması granüllerde tutulan kimaz miktarını arttırmaktadır (Ghildyal ve ark. 1992; Toru ve ark. 1998). Bu hücrelerin plastisitesi belirli koşullar altında bir mast hücre alt tipinden bir diğerine geçişi inceleyen çalışmalarda da vurgulanmıştır. Kemik iliğinden elde edilen kültür mast hücreleri (bunlar MMC'nin bazı özelliklerini paylaşmaktadır) enjekte edildikleri yere bağlı olarak CTMC'ye matüre olabilmektedirler (Nakano ve ark. 1985). Ayrıca peritoneal CTMC'de in vitro şekilde kültüre edildiklerinde MMC'nin karakteristiklerini alabilmekte ve peritona enjekte edildiklerinde ise CTMC benzeri bir fenotipe dönüşmektedirler (Kanakura ve ark. 1988). Bu çalışmalar da göstermektedir ki mast hücre fenotipi büyük oranda lokal mikro-çevredeki sinyallere bağlıdır ve sitokinler ile SCF, IL-3, IL-4, ve IL-9 gibi büyüme faktörlerinin mast hücre alt tipinin belirlenmesinde rol alan kritik sinyallerden bazıları olduğu düşünülmektedir (Galli ve Tsai 2008). Mast hücrelerin bu fenotipik heterojenite ve plastisitesi muhtemelen bu hücrelerin multifonksiyonel doğalarına da katkıda bulunmaktadır.

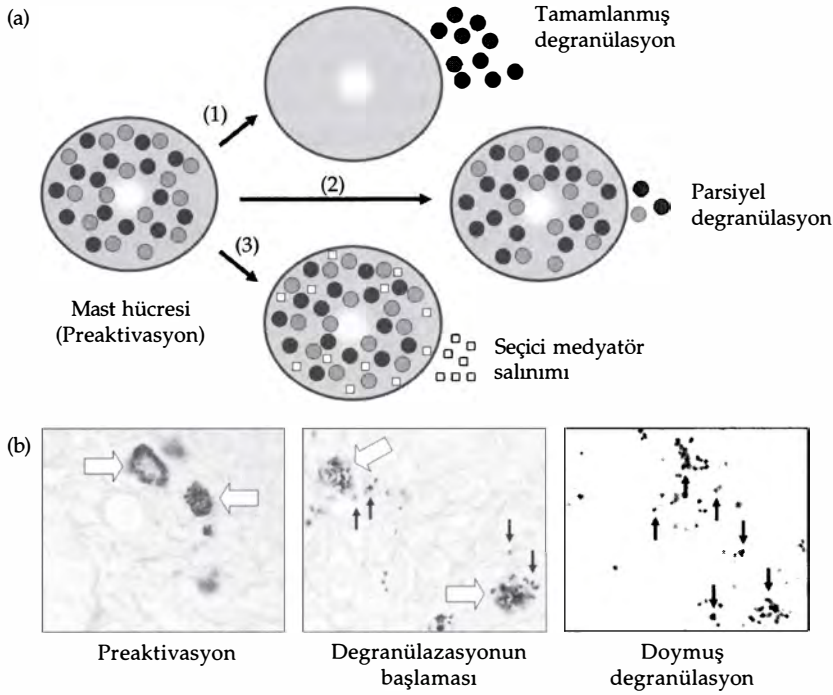
3.1.3 Aktivasyon

Mast hücrelerinin aktive oluşunun farklı mekanizmaları mevcuttur. En çok araştırılmış olan aktivasyon mekanizması ise IgE aracılı olandır. IgE'nin yüksek afiniteli yüzey reseptörlerine (Fc•RI) antijen aracılığı ile çapraz bağlanması Fc•RI birikimini ve aşağı yönlü sinyal aktivasyonunu teşvik eder. Ayrıca mast hücreleri IgE'den bağımsız olarak pek çok farklı uyarın tarafından da aktive edilebilmektedirler. (Rao ve Brown 2008; Theoharides ve ark. 2011). Bunlar direkt olarak patojenler (bakteriler, virüsler ve parazitler) ya da patojen ürünleri tarafından ya direkt olarak toll benzeri reseptörler (TLR) tarafından bağlanarak ya da dolaylı olarak komplement reseptörleri üzerinden aktive edilebilirler. Mast hücreler sitokinler, nöropeptitler ve kimyasallar tarafından aktive edilebildikleri gibi ısı ya da mekanik yaralanma gibi fiziksel uyarınlar da aktivasyon sağlayabilir.

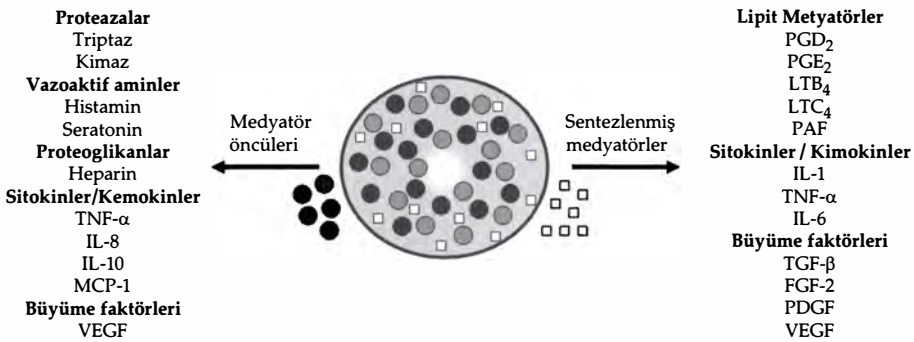
Mast hücre aktivasyonu önceden oluşturulmuş ya da yeni sentezlenmiş mediyatörlerin salınımı ile sonuçlanır ve bu salınımın pek çok olası modu mevcuttur (Şekil 3.2). Mast hücreler sitoplazmik granülleri serbest bıraktığında bu mediyatörler sıklıkla çevre dokulara gönderilirler. Özellikle IgE reseptörü Fc•RI'nin aktivasyonu bileşik eksositoz ya da anaflaktik degranülasyon olarak bilinen olguya neden olur. Bu da granüllerin hücre yüzeyine mikro-tübüle bağlı translokasyonunu ve hücre plazma membranı ile granülün kalsiyum bağımlı füzyonu üzerinden eksositozu içerir (Nishida ve ark. 2005). Pek çok durumda bu aktivasyon türü aslında eksositoz tarafından tüm granüllerin salınmasına neden olur ki bu nedenle fantom mast hücre adı da verilen degranüle mast hücreler, granüle duyarlı boyalarla tespit edilemezler (Claman ve ark. 1986). Bu aktivasyon yolu sıklıkla yüksek düzeyde histamin ve diğer önceden depolanmış mediyatörlerin hızlı bir şekilde salınımı ile sonuçlanır ki bu da alerjik ve enflamatuar reaksiyonları başlatır. Mast hücreler aynı zamanda mediyatörler tarafından da serbestleştirilebilir ve tam degranülasyona girmeden enflamatuar süreçlerde yer alabilirler (Theoharides ve ark. 2011). Bazı uyarınlara maruz kaldıklarında mast hücreler belirli granülleri ve granüllerden bağımsız olarak mediyatörleri salgılayabilir ya da selektif olarak belirli mediyatörleri salgılayabilir. Örneğin, IL-6 IL-1 uyarımına yanıt olarak histamin salımı olmadan salgılanabilmektedir (Kandere-Grzybowska ve ark. 2003). Spesifik mediyatörlerin selektif salınımın granüllerden çok daha küçük boyuttaki sekretuar veziküller aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (Theoharides ve ark. 2011). Bazı kronik enflamatuar süreçlerde yaygın mast hücre degranülasyonuna dair bir kanıt her zaman bulunmaz ve bu alternatif mediyatör sekresyon mekanizmalarının, mast hücrelerin kronik enflamatuar durumun idamesine yardımcı olan yavaş ve düzenli şekilde mediyatör salımı sağlamasına olanak tanıdığı iddia edilmiştir (Kovanen 2009).

3.1.4 Aracılar (Mediyatörler)

Mast hücreler aktivasyon üzerine çok sayıda biyolojik olarak aktif mediyatörler salabilirler (Şekil 3.3). Mast hücreler histamin ve TNF gibi, degranülasyon aracılığı ile hızlıca salınabilecek bir dizi daha önceden depolanmış mediyatörler bulundundur.



ŞEKİL 3.2 Aktive mast hücreler tarafından mediyatörlerin potansiyel salım mekanizmaları. Mast hücreler daha önceden oluşturulmuş mediyatörlerin depolama alanı olarak işlev yapan çok sayıda granül içermektedir. (a) Aktivasyon öncesinde tüm granüller mast hücre sitoplazmasında bulunurlar. Mast hücreler aktive edildikten sonra daha önceden oluşturulmuş ve/veya yeni sentezlenmiş, çevre hücreleri etkileyebilecek mediyatörleri salıverirler (1). Mast hücreler granüllerin tamamı ya da çoğu çevre dokulara salındığında tam degranülasyona girebilirler. Buna bazen anafaktik degranülasyon da denmektedir ve alerjik reaksiyonların bir özelliğidir. (2) Mast hücreler aynı zamanda tüm granüllerin tamamen salınması yerine kısmi degranülasyona girerek bir granül alt seti de salılabilmektedir. (3) Son olarak, belirli uyaranlara bir yanıt olarak mast hücreler granülleri salmaksızın spesifik mediyatörleri selektif olarak da salılabilmektedir. (b) Toluidin mavisi ile boyanmış doku kesitleri yaralı ciltte mast hücre degranülasyonu görülmektedir. Yaralanma öncesi (aktivasyon öncesi) mast hücreler (açık oklar) çok sayıda intraselüler granüller içerirler (sol). Yaralanma sonrası mast hücreler aktive olurlar ve granülleri (kapalı oklar) dokuya (orta) salmaya başlarlar. Nihayetinde, granüllerin çoğunluğu salınır ve tekil mast hücreleri granüle duyarlı boya ile artık görülemezler (sağ).



ŞEKİL 3.3 Mast hücre mediyatörleri. Hem granüllerde depolanan, daha önceden oluşturulmuş mediyatörlerin (sol) hem de aktivasyon sonrasında mast hücreler tarafından de novo sentezlenen mediyatörler (sağ) çok sayıda biyolojik işlevin yerine getirilmesine olanak tanırırlar. Kapsamlı olmayan bu listede en yaygın mast hücre mediyatörlerinden bazıları bulunmaktadır. Bu mediyatörlerin çoğunluğu proenflamatuar olarak kabul edilirken mast hücreler aynı zamanda antienflamatuar ya da immünsupresif sitokin kaynağı da olabilmektedir.

Nötr proteaz, triptiaz ve kimaz da mast hücre granüllerinde depolanırlar ve degranülasyon sonrasında dokuya salıverilirler. Mast hücreler aktivasyon sonrasında mediyatörleri yeni baştan sentezlerler. Bunlar hızlıca arakidonik asidi prostaglandinler ve lökotrienler gibi proenflamatuar lipid mediyatörlerine dönüşürler. Uzun dönemde mast hücreler çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü sentezleyebilir ve salılabirler. Pek çok mast hücre kaynaklı mediyatör, proenflamatuardır ve enflamasyonun bulgu ve semptomlarını ortaya çıkarırlar ki; vazodilasyon, vasküler permeabilite ve dolaşımdaki immün hücrelerin tutum ve aktivasyonu bunlardan bazılarıdır. Ancak, mast hücreleri IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi antienflamatuar ve immünsupresif sitokinler de üretebilmektedir. Bu da mast hücrelerin doğuştan veya adaptif immün yanıtlar sırasında belirli koşullar altında çeşitli etkilere sahip olmasına olanak verir.

3.2 FİZYOLOJİK İŞLEVLER

Mast hücrelerin alerjinin ötesinde pek çok role sahip çok işlevli hücreler olduğu fikri gitgide daha çok kabul görmektedir. Aslında, çalışmalar da göstermiştir ki mast hücreler homeostazın idamesine yardım eder, doğuştan ve adaptif immün yanıtları regüle eder ve yara onarımının bazı yönlerine katkı sağlar.

3.2.1 Homeostaz

Mast hücreler sürekli büyüme ve yeniden modelleme döngüsüne giren organlarda homeostazın idamesi için önemli görülmektedirler. Tüy folikülleri, bu döngü sırasında büyüme, regresyon ve dinlenme evreleri gibi bir dizi değişim geçirirler. Mast hücrelerin sayısı ve aktivasyonundaki belirgin değişimlerin döngünün her evresi ile korelasyon içinde olduğu bildirilmiştir (Maurer ve ark. 1995) ve mast hücre eksikliği olan fareler tüy-folikül döngüsünde anormallikler sergilemektedir (Maurer ve ark. 1997). Mast hücrelerin kemik yeniden modellemesinde rol aldığı da bildirilmiştir. Mast hücre eksikliği olan fareler daha açık renkli, daha zayıf ve daha kırılğan femurlara sahiptirler (Cindik ve ark. 2000) ve indüklenen kemik yeniden modellemesinde yeni kemik matriksinin azalan üretimi ile birlikte gecikmeli kemik yeniden modellemesi sergilemişlerdir (Silberstein ve ark. 1991). Mast hücreleri tarafından üretilen histamin, IL-1, IL-6 ve TGF- β gibi faktörler osteoklastların tutum ve geliştirilmesini etkilerler (Weller ve ark. 2011). Pek çok mast hücresi aynı zamanda osteopontin de üretmektedir (Nagasaka ve ark. 2008) ki bu da kemik metabolizmasını regüle etmektedir. Mast hücreler pek çok farklı dokuda sinir uçlarına yakın lokalizasyonlara sahiptir ve aktif olarak birbirleri ile etkileşirler. Bazı mast hücre mediyatörleri (histamin, serotonin ve triptaz gibi) sensör nöronların aktivitesini etkilerken kalsitonin geniyle ilişkili peptit, P maddesi ve endothelin-1 mast hücreleri tarafından uyarılan sinirler tarafından salınan mediyatörlere örnektir (Rao ve Brown 2008). Bu etkileşimlerin önemi bağırsaklarda görülmektedir ki burada mast hücreler ve nöronlar homeostazı idame ettirmek için iyon transportunu, mukoz sekresyonu, vasküler permeability ve intestinal mobilityi etkilerler (Van Nassauw ve ark. 2007).

3.2.2 Doğuştan ve adaptif immünite

Aşırı hassasiyet reaksiyonlarına aracılık ederek zararlı etkilere neden olmanın yanı sıra mast hücreleri aynı zamanda doğuştan ve adaptif immün yanıtlara kılavuzluk ederek koruyucu etkilere de sahiptirler. Mast hücreler potansiyel patojenlere maruz kalan anatomik bölgelerdeki lokasyonları ve degranülasyon üzerinden hızlıca yanıt verebilme becerileri sayesinde optimal birincil yanıtlayıcılarıdır. Mast hücrelerin bakterilere doğuştan gelen yanıttaki rolünü gösteren ilk çalışmalardan önemli iki tanesi Echtenacher ve ark. ve Malaviya ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada akut septik peritoniti taklit etmek için çekal ligasyon ve punktur (CLP) kullanılmış ve mast hücre eksikliği olan farelerin normal farelerle kıyaslandığında, kısmen mast hücreler tarafından üretilen TNF'nin yokluğu nedeniyle daha yüksek mortalite sergilediği bildirilmiştir (Echtenacher ve ark. 1996). Diğer çalışmada da mast hücre eksikliği olan farelerde enterobakterilerden kaynaklı daha yüksek mortalite

oranları bildirilmiş ve koruyucu yanıtın bakteri temizleyen nötrofillerin mast hücrelerinden elde edilen RNF tarafından enfeksiyon bölgesine destek olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir (Malaviya ve ark. 1996). Mast hücrelerin patojenlerin nötralize edilmesindeki direkt rolü, mast hücrelerin kate-lisidinler gibi antimikrobiyal peptitler üretebildiğini gösteren çalışmalarda bildirilmiştir (Di Nardo ve ark. 2003).

Mast hücreler aynı zamanda adaptif immünitede de rol alırlar, nitekim bunlar direkt ve dolaylı olarak adaptif immün hücrelerle etkileşebilmektedirler. Mast hücrelerin antijen işleyebildiği ve oluşturabildiği ve bu sayede direkt olarak T hücreler ile etkileşebildiği gösterilmiştir (Tsai ve ark. 2011). Mast hücreler migrasyon, alışveriş, matürasyon ve aktivasyonu regüle eden mediyatörleri sekrete ederek lenfositleri etkilerler. Örneğin, histamin, lipid mediyatörler ve mast hücreler tarafından sekrete edilen TNF lenfosit aktivitesini uyabilir (Tsai ve ark. 2011). Mast hücrelerin aynı zamanda eksozomların salımı üzerinden lenfosit aktivasyonunu uyardığı da gösterilmiştir (Skokos ve ark. 2001). Ayrıca, mast hücreler lenf nodlarının enfeksiyonun hemen arkasından genişlemesine müdahil olurlar ve lenfosit tutumunu ve antijene özgü uygun lenfositlerin belirli bir patojene verilen immün yanıtı dahil olma şansını artırırlar (Abraham ve St John 2010).

Her ne kadar mast hücreler adaptif immün yanıtları uyabilir de, son dönemde elde edilen kanıtlar bunların immünsupresif etkiler de sergileyebildiğini göstermektedir. Bu da muhtemelen (kısmen de olsa) mast hücrelerin hem pozitif hem de negatif regülatör mediyatörleri üretebilmesinden kaynaklanmaktadır. Mast hücrelerden elde edilen, immünsupresif aktiviteli ürünlere ilişkin bazı örnekler histamin, IL-4, TGF- β ve IL-10'dur (Tsai ve ark. 2011). Bazı çalışmalarda mast hücrelerin immünsupresyonunda oynadığı rol ortaya konmuştur. Hart ve ark. mast hücrelerin ultraviyole ışınla indüklenen, histamine bağlı bir etki olan akut immünsupresyonda rol aldığını göstermişlerdir (Hart ve ark. 1998). Mast hücresinden elde edilen IL-10'un Anopheles sivrisineği ısırığının ardından immünsupresyonunda önemli olduğu ve immün yanıtla birlikte ultraviyole ışın maruziyeti ve kontakt dermatitle ilişkili patolojiyi sınırladığı (Depinay ve ark. 2006; Grimbaldston ve ark. 2007). Mast hücrelerin cilt allogreftlerinin regülatör T hücreye bağlı periferik toleransını kontrol ettiği de gösterilmiştir (Lu ve ark. 2006).

3.2.3 Yara İyileşmesi

Mast hücreler, yaraların yanı sıra potansiyel patojenlere de sürekli maruz kalan ciltte yüksek sayıda bulunmaktadır. Yara iyileşme süreci cilt için iyi bilinmektedir ve bazı evrelere ayrılabilir ki bunlar hemostaz ve enflamasyon, proliferasyon ve skar oluşumu /yeniden modelleme evreleridir. Mast hücreleri aktive olarak bu evrelerden her birinde rol alırlar. Yaralanmanın hemen sonrasında mast hücreleri hızlıca degranüle olurlar (Şekil 3.2) ve enflamatuar evreyi yanıtı başlatan mediyatörleri serbest bırakırlar. Bu hücreler aynı zamanda enflamatuar evreyi etkileyen ilave lipid mediyatörler, sitokinler ve büyüme faktörlerini de sentezlemektedirler. Birlikteyken bu daha önceden oluşturulmuş ve yeni sentezlenmiş mast hücre kaynaklı mediyatörler dolaşımdaki enflamatuar ve immün hücrelerin rekrutmanında rol alırlar. Mast hücrelerin yaraya yardımcı nötrofil infiltrasyonunda özellikle önemli olduğu (Egozi ve ark. 2003; Weller ve ark. 2006) ve pek çok mast hücre mediyatörlerinin enfeksiyonu engellemek için immün hücreleri aktive edebildiği ortaya konmuştur. İyileşmenin proliferatif dönemi sırasında keratinositler ürerler ve kırılan epitelyal bariyeri onarmak için göç ederler (reepitelizasyon) ve endotelyal hücreler aktif olarak yeni kan damarlarını oluşturur (anjyogenez). Bir çalışmada mast hücrelerin geniş kesi yaralarında yeniden epitelizasyonda rol aldığı bunun mast hücrelerden elde edilen histamine bağlı olduğu bildirilmiştir (Weller ve ark. 2006). Ayrıca, mast hücreleri yara anjyogenezinde rol alması muhtemel vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü gibi bir dizi proanjyogenik molekülleri serbest bırakırlar. Mast hücreler aynı zamanda fibroblastları da uyarırlar ki bunlar da proliferatif evrede aktiftirler ve skar oluşumu/yeniden modelleme evresinde kollajen birikimi ve yeniden modellemesinden sorumludurlar. Bazı çalışmalar mast hücrelerinin skar oluşumu için önemli olduğunu göstermiştir. Mast hücreler skarlaşma lehindeki dayanıklı bir molekül olan TGF- β 1 üretebilmektedirler (Gordon ve Galli 1994). Bizim laboratuvarımız ve diğer laboratuvarlardaki çalışmalar göstermiştir

ki mast hücreler ve mast hücre aktivasyonu skar oluşmadan iyileşmeye kıyasla skar oluşturan yaralarda daha sık görülürler (Schrementi ve DiPietro 2005; Wulff ve ark. 2012; Mak ve ark. 2009). Mast hücreler aynı zamanda keloidler ve hipertrofik skarlarla da ilişkilendirilmişlerdir (Harunari ve ark. 2006; Kischer ve ark. 1978; Smith ve ark. 1987) ve degranülasyon inhibitörü ketotifenle mast hücrelerin hedeflenmesinin hipertrofik skar modelinde skarlaşmayı azalttığı gösterilmiştir (Gallant-Behm ve ark. 2008). Mast hücreler ve fibroblastlar arasındaki etkileşime dair daha fazla detay fibroz bölümünde bulunabilir.

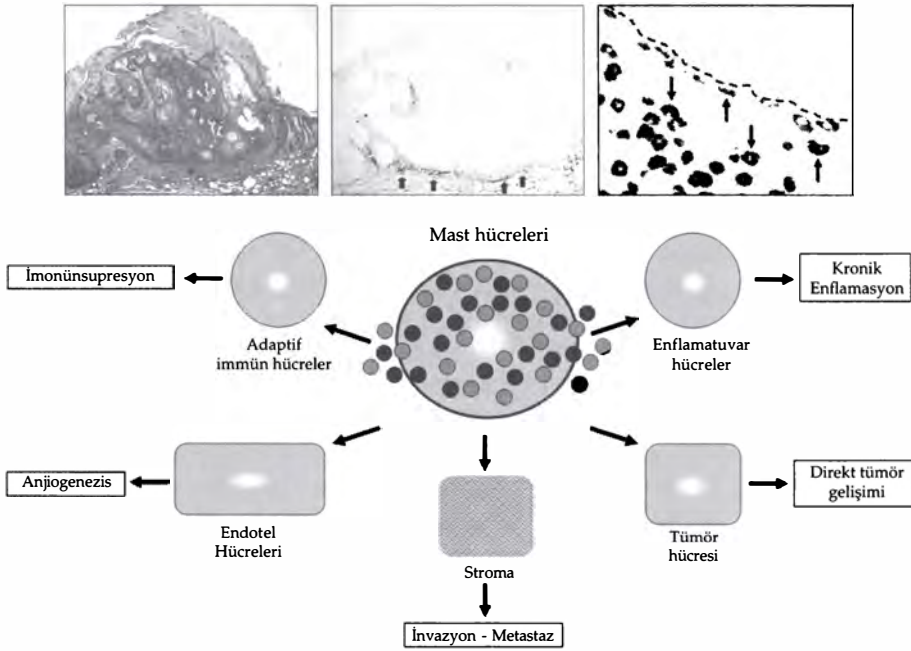
3.3 KRONİK ENFLAMATUAR HASTALIKLARDA PATOLOJİK ROL

Daha önce de tartışıldığı üzere, mast hücreler bir dizi önemli fizyolojik ve protektif işlev yerine getirir (Weller ve ark. 2011); ancak, mast hücreler aynı zamanda kanser, ateroskleroz ve fibroz gibi kronik enflamasyonla ilişkili alerjik olmayan hastalıklara potansiyel katkısı nedeniyle de dikkat çekmektedir. Mast hücrelerin bu hastalıklardaki olası rollerine ilişkin kısa bir bilgilendirme aşağıda bulunmaktadır.

3.3.1 Kanser

Mikro çevrenin tümörlerin gelişimi, büyümesi ve metastazına olan katkısı iyi bilinmektedir. Enflamatuar hücrelerin ve kronik enflamasyonun uzun süreli varlığı kanser oluşumu ve progresyonu için önemlidir ve enflamasyonun önemi kemoönleyici ya da kemoterapötik ajanlar olarak antienflamatuar ilaçların kullanımı ile de gösterilmiştir (Coussens ve Werb 2002; Grivennikov ve ark. 2010). Mast hücreler enflamatuar tümör mikroçevresindeki hücre türlerinden birisidir (Ribatti ve Crivellato 2009; Maltby ve ark. 2009). Mast hücreler üzerine ilk çalışmalarından bazılarında Ehrlich tümörü çevreleyen dokunun çok sayıda mast hücre barındırdığına dikkat çekmiştir (Crivellato ve ark. 2003). O dönemden beri pek çok farklı tümör türünde güçlü mast hücre varlığı görülmüştür ki bunlar genellikle tümör çevresinde lokalizedirler (Şekil 3.4a). Tümör hücrelerinin salıverdiği pek çok diğer mast hücre kemoatraktanlarıyla birlikte tümör hücresi kaynaklı SCF de muhtemelen tümör çevresindeki alanlarda mast hücre sayısı ve aktivasyonundaki artış için önemlidir (Huang ve ark. 2008). Mast hücre yoğunluğundaki artışların pek çok kanserde tümör yayılabilirliği ve zayıf prognozla ilişkilendirilmiştir (Duncan ve ark. 1998; Rojas ve ark. 2005; Molin ve ark. 2002; Ribatti ve ark. 2010; Ribatti ve ark. 2003; Takanami ve ark. 2000). Mast hücrelerin proenflamatuar doğası ve tümör stromasındaki prevalansları bu süreçte mast hücrelerin aktif rol oynadığını göstermektedir. Mast hücrelerin tümörigenezdeki önemli rolü mast hücre yetersizliği olan fareler kullanılarak gösterilmiştir ki bu farelerin farklı tümör türlerinin büyümesine daha dayanıklı olduğu görülmüştür (Coussens ve ark. 1999; Gounaris ve ark. 2007; Soucek ve ark. 2007; Wedemeyer ve Galli 2005).

Mast hücrelerin karsinogenezi teşvik edebileceği birkaç yol bulunmaktadır (Şekil 3.4b). Mast hücreler tarafından üretilen çok sayıdaki proenflamatuar mediyatörler de düşünüldüğünde, bunlar muhtemelen kronik enflamatuar mikro çevreyi oluşturmak ve idame ettirmek için önemlidirler ki bunun da karsinojenezi arttırdığı bilinmektedir (Coussens ve Werb 2002; Grivennikov ve ark. 2010). Mast hücreler tarafından üretilen proenflamatuar mediyatörler ve mast büyüme faktörlerinin pek çoğu tümör hücrelerini direkt olarak etkilerler ve gelişmiş proliferasyon, invazyon ya da tümör hücrelerinin sağkalımı ve nihayetinde de tümörün büyüme ve/veya yayılmasında artışa neden olurlar (Ribatti ve Crivellato 2009; Theoharides ve Conti 2004). Yukarıda da tartışıldığı üzere mast hücreler, immün sistem tarafından tümör hücrelerinin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılmasını engelleyen ve sonuçta da kontrol edilmemiş tümör büyümesi ve metastazına neden olan pek çok immünsupresif mediyatörü sekrete edebilmektedir ki bunlardan bazıları IL-10 ve TGF- β 'dur. Mast hücrelerin tümör stromasının yeniden modellenmesi üzerinden tümörlerin istilası ve yayılmasını regüle ettiğine inanılmaktadır (Maltby ve ark. 2009). Matris metaloproteinaz (MMP)-9'un özellikle tümör istilası için önemli olduğu gösterilmiştir (Coussens ve ark. 2000). Mast hücrelerin kansere müdahil oluşu ile ilgili belki de en çok araştırılan mekanizma tümör anjiyogenezinin artışıdır ki bu da tümör büyümesi için hayati önemdedir (Dvorak ve ark. 2011). Mast hücreler bir dizi proanjyogenik büyüme faktörleri ve



ŞEKİL 3.4

Tümörle ilişkili mast hücreler. Mast hücreler tümörlerde yüksek sayıda bulunurlar ve pek çok tümör türünde oluşum, büyüme ve yayılmada rol aldıklarına inanılmaktadır. (a) Mast hücreler sıklıkla tümör (t) stroma (S) arayüzünde bulunurlar. Ultraviyole ışına indüklenen, hematoksilin ve eosin (sol) ve toluidin mavisi (sağ) ile boyanmış mürin cilt tümörünün seri kesitleri görülmektedir. Mast hücrelerin (oklar) tümöre yakın stromada (orta) koyu renk boyanmalarına dikkat ediniz. Toluidin mavisiyle boyalı kesitte * ile işaretli alanın daha yüksek büyütme değerindeki görüntüsü mevcuttur (sağ). Tümöre yakın noktalarda (kesikli çizgi tümör-stroma sınırını ifade etmektedir) çok sayıda granüler mast hücre (ok) görülebilir. (b) Mast hücrelerin karsinogenezi teşvik edebileceği bazı olası mekanizmalar. Mast hücreler tarafından üretilen çok sayıda pro-enflamatuvar mediyatör nedeniyle tümör oluşumu ve büyümesini geliştirdiği bilinen kronik enflamasyona muhtemelen katkı sağlamaktadırlar. Pek çok mast hücre kaynaklı mediyatör (ki bazı sitokinler ve büyüme faktörleri de buna dâhildir) direkt olarak tümör hücrelerini uyarabilirler. Mast hücreler tarafından serbest bırakılan proteazlar tümör stromasını değiştirebilir ve tümör hücre istilası ve metastazına yardımcı olur. Mast hücreler tümör anjiyogenezini teşvik eden büyüme faktörleri ve sitokinler için zengin bir kaynaktır. Son olarak, mast hücreler tümörün immün sistem tarafından tespit ve imha edilmesini baskılayan immün-supresif sitokinleri sekrete edebilirler.

sitokinler üretir ki bunlardan bazıları VEGF, FGF-2, PDGF ve IL-8 ile birlikte yeni damarların oluşmasına yardımcı olan proteazlardır (Coussens ve ark. 1999).

Ayrıca, mast hücre yoğunluğu bazı insan tümörü türlerinde anjiyogenezle ilişkilidir (Takanami ve ark. 2000; Ribatti ve ark. 2003; Ribatti ve ark. 2010). Mast hücrelerin tümör anjiyogenezine katkısı olduğu fikri mast hücre eksikliği olan farelerde tümör anjiyogenezinde azalma bildiren çalışmalarca da desteklenmektedir (Coussens ve ark. 1999; Soucek ve ark. 2007; Starky ve ark. 1988). Mast hücrelerin bazı alt popülasyonlarının karsinogenezde farklı roller oynayabileceği ifade edilmiştir ki bunlardan bazıları tümörde bulunan MCT'nin anjiyogenezini uyarması ve stromal MCTC'nin tümör-stroma arayüzünde ekstraselüler matriks degradasyonu ve tümör istilasını teşvik etmesi gibi (Rojas ve ark. 2005).

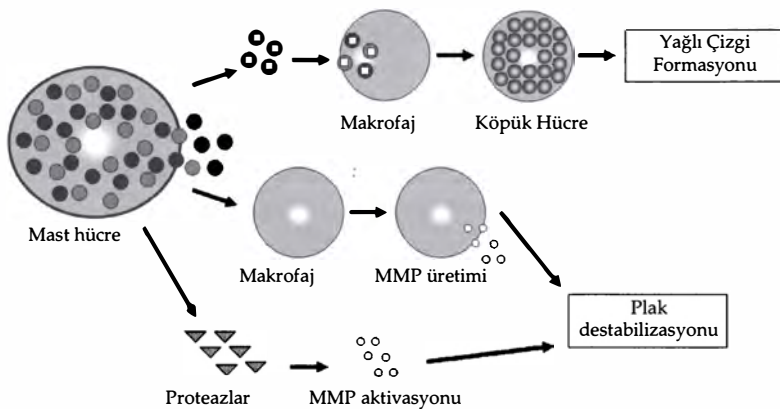
Mast hücrelerin tümör büyümesindeki uyaran rolüne işaret eden çalışmaların aksine bazı çalışmalar da mast hücrelerin tümör büyümesini sınırlandırabileceğini ya da daha iyi bir prognozla ilişkili olduklarını ifade etmektedir (Dabiri ve ark. 2004; Hedström ve ark. 2007; Rajput ve ark. 2008; Sinnamon ve ark. 2008). Mast hücreler tümör büyümesini teşvik eden ya da engelleyen pek çok mediyatörler üretirler ki bu da bu çelişkili sonuçları açıklayabilir (Ribatti ve Crivellato 2009; Theoharides

ve Conti 2004). Örneğin, ana mast hücre mediyatörlerinden biri olan histaminin kanser büyümesini kısıtladığı yakın dönemde ortaya konmuştur (Yang ve ark. 2011). Mast hücrelerin kanserdeki rolüne ilişkin çelişkili veriler göstermektedir ki bu hücreler aslında düşünüldüğünden çok daha karmaşıklardır ve bu hücrelerin tümör mikro ortamındaki işlevlerini ortaya çıkarmak için daha fazla çalışma gerektiği görülmektedir.

3.3.2 Ateroskleroz

Aterosklerozun oluşum ve progresyonunun kronik enflamasyonla güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir. Aterosklerotik lezyonlar tipik olarak makrofajlar, T hücreler ve mast hücreler içerirler ki bunların tamamı kronik inflamatuvar durumun idamesi için etkileşirler (Kovanen 2009) ve mast hücrelerin aterogenezin erken ve ileri evreleri için önemli olduğu düşünülmektedir (Şekil 3.5). Başlangıçta mast hücreleri makrofajlar tarafından granül aracılı LDL alımına katılırlar (Kovanen 1991). Salıverilen granüllerdeki heparin düşük densiteli lipoproteini (LDL) bağlabilmektedir ki LDL mast hücre proteazları tarafından daha sonra modifiye edilebilmektedir. Modifiye LDL içeren bu kompleks daha sonra makrofajlar tarafından alınır (Kovanen 1991). Eğer LDL makrofajlarda toplanırsa kolesterol düzeyleri yükselebilir ki bu da köpük hücrelerin oluşumuna ve yağlı çizgilerin gelişimine neden olur. Mast hücreler aynı zamanda daha ileri lezyonlarda da rol alırlar. Ateromların omuz bölgelerinde çok sayıda mast hücre bulunur ve bunlar köpük hücrelerle yakın temastadırlar (Jeziorska ve ark. 1997; Kovanen ve ark. 1995). Mast hücrelerin toplandığı omuz bölgesi, nihai rüptür ya da erozyondan en çok şüphelenilen plak alanıdır. Bu bölgede mast hücre degranülasyona dair kanıtlar da mevcuttur (Jeziorska ve ark. 1997; Kovanen ve ark. 1995). Degranüle olan mast hücreleri tarafından salınan tripsin ve kimazın makrofajlar tarafından MMP-9 sentezini arttırdığı ve aynı zamanda latent MMP'leri aktive ettiği gösterilmiştir. Bu da plak destabilizasyonuna katkı yapar ve plak rüptürü olasılığını artırır (Johnson ve ark. 1998; Kaartinen ve ark. 1998).

Mast hücrelerinin aterogenezdaki önemi fare modeller kullanılarak in vivo şekilde ortaya konmuştur. Perivasküler mast hücrelerinin apolipoprotein E (ApoE) eksikliği olan farelerde plak progresyonuna ve destabilizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir. Mast hücre stabilize edici ilaçlar (ki bunlar degranülasyonu engeller) ya da kimaz inhibitörü ile tedavinin bu modelde terapötik etkileri



ŞEKİL 3.5 Aterosklerozda mast hücreler. Enflamasyon aterogenezi ilerletir ve mast hücreleri erken ve ileri dönemlerde etkili olabilmektedirler. Mast hücreler aterogenezin erken dönemlerinde köpük hücre oluşumuna katılarak katkı sağlayabilirler. LDL salınan granüllerde bulunan proteoglikanlara bağlanır ve daha sonra mast hücre proteazları tarafından modifiye edilir. Daha sonra makrofajlar, fagositozlaşan granül-LDL kompleksleri tarafından granül aracılı LDL alımına katılır. LDL'nin makrofajlarda birikimi artan kolesterol düzeyleri ve köpük hücre oluşumu ile sonuçlanır ki bu da yağlı çizgi oluşumuna neden olur. Mast hücreleri aynı zamanda daha ileri plaklarda omuz bölgesinde de bulunurlar ve aktiftirler. Degranülasyon sonrası salıverilen mast hücre proteazları makrofajlar tarafından MMP üretimini arttırabilir ve latent MMP'leri aktive edebilir ki bu da plak destabilizasyonuna ve erozyon ya da rüptür riskinin artmasına neden olur.

olmuştur (Bot ve ark. 2007, Bot ve ark. 2011). Ayrıca, Sun ve ark. (2007) düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör eksikliği (LDLR-/-) olan fareler kullanarak mast hücrelerinin direkt olarak aterogeneze rol aldığını göstermişlerdir. LDLR-/- fareler mast hücre eksikliği olan soyla çaprazlandığında, normal ve mast hücre içeren LDLR-/- fareler ile kıyaslandığında bu farelerin daha küçük lezyonları, daha az lipid birikimi ve daha düşük T hücre ve makrofaj sayıları olmuştur. Yazarlar aynı zamanda mast hücreden elde edilen IL-6 ve interferon- γ (IFN- γ)'nin matriks çözücü proteazların ekspresyonunu arttırarak aterogeneze için önemli olduğunu ortaya koymuştur (Sun ve ark. 2007). Genel olarak bakıldığında, mast hücrelerin aterosklerozda aktif rol aldığı ve mast hücrelerin aterosklerotik plakların gelişim ve rüptürünü engellemek için makul hedefler olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

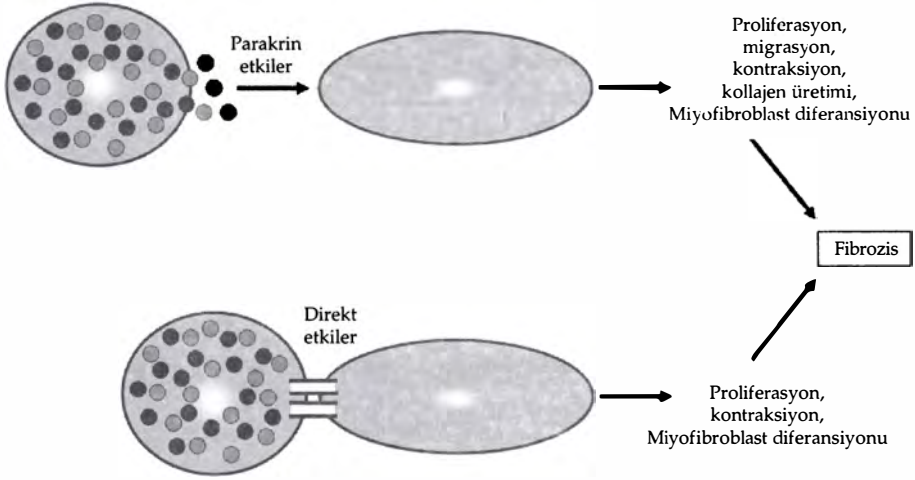
3.3.3 Fibroz

Fibroz, normal dokunun skar dokusu ile yer değiştirmesidir ki bu da işleyen bir organ fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Örneğin, pulmoner fibroz solunumu etkileyebilirken glial skarlaşma akson rejenerasyonunu engelleyebilir ve kardiyak fibroz ise kalbin pompalama kapasitesini düşürebilir. Mast hücreler pek çok fibrotik koşulla ilişkilidirler (Gruber 2003). Hastaların sıklıkla tıkanıklık şeklinde intestinal fibroz yaşadığı Crohn hastalığında öne çıkmaktadırlar (Andoh ve ark. 2006; Xu ve ark. 2004). İntestinal renal fibrozda triptaz-pozitif mast hücrelerinin sayısı fibrozun derecesi ile ilişkilidir (Kondo ve ark. 2001). Skleroderma hastalarında yüksek sayıda SCF bulunur (Kihira ve ark. 1998) ve artan mast hücre aktivasyonunun yanı sıra MCT sayısındaki değişimler de kutanöz skleroderma lezyonlarında tariflenmişlerdir (Irani ve ark. 1992).

Deneyisel kanıtlar bize mast hücrelerinin fibrozdaki rolüne ilişkin kanıtlar sunmaktadır. Mast hücreler, karbon tetraklorit ile endüklenen karaciğer fibrozu modelinde fibroz ve siroz derecesi ile korelasyon sergilemiştir (Jeong ve ark. 2002). Bleomisin ile endüklenen akciğer ve fibroz modellerinde mast hücre noksanlığı olan fareler düşük derece fibroz sergilemişlerdir (O'Brien-Ladner ve ark. 1993; Yamamoto ve ark. 1999). Pek çok çalışmada, skleroderma modeli olarak kullanılan gergin ciltli (tsk) farelerde mast hücresi incelenmiştir. Walker ve ark. tsk farelerde çok sayıda mast hücre ve degranüle mast hücre barındırdığını göstermiştir (Walker ve ark. 1985). Ayrıca, mast hücre degranülasyonunu engellemek fibroz geriletmektedir (Walker ve ark. 1987) ve mast hücre noksanlığı olan farelerde mast hücre barındıran farelere kıyasla daha az fibroz geliştiği görülmüştür (Everett ve ark. 1995).

Mast hücreler ile fibroblastlar arasındaki etkileşimlerin fibroz gelişiminde kritik önemde olduğu düşünülmektedir (Şekil 3.6). Aktive mast hücreler daha önceden oluşturulmuş ya da de novo üretilen profibrotik mediyatörü serbest bırakırlar. Histamin fibroblastı uyardığı gösterilmiş olan, depolanan bir mediyatördür (Gailit ve ark. 2001; Kupietzky ve Levi-Schaffer 1996). Mast hücre proteazlarının fibroblastlarda fibrotik yanıtları teşvik ettiği ortaya konmuştur. Triptazın fibroblastlar üzerinde kemotaktik ve mitogenik etkileri bulunur ve ayrıca kolajen sentezi, kontraksiyonu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını uyarmaktadır (Gailit ve ark. 2001; Gruber ve ark. 1997). Kimaz tarafından prokolajen Tip I'in kolajeni direkt olarak kollajen fibril oluşumunu teşvik edebilmektedir (Kofford ve ark. 1997). Mast hücreler uyarılma sonrasında TGF- β , PDGF ve pek çok diğer profibrotik faktörü de üretebilmektedir (Gruber 2003). Parakrin araçlarını serbest bırakarak fibroblastları uyarmanın yanı sıra, mast hücrelerin ayrıca direkt olarak fibroblastlarla da etkileştiği gösterilmiştir. Mast hücreleri ve fibroblastlar açıklık bağlantıları oluşturabilirler ve direkt intraselüler iletişime olanak tanırırlar. Bu heterosellüler açıklık bağlantılarının oluşumu connexin-43'e bağlıdır ve fibroblast proliferasyonu, kontraksiyonu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını uyardığı bildirilmiştir (Pistorio ve Ehrlich 2011). Bu direkt etkileşimler deneysel sistemlerle gösterilmiş olsa da in vivo şekilde fibroz gelişimine katılımları henüz bilinmemektedir.

Mast hücreleri fibrozla bağlantılayan kanıtlar bunların antifibrotik tedaviler için doğru hedefler olabileceğini göstermektedir. Mast hücre degranülasyonunu ya da aktivasyonunu kromolik ya da ketotifen gibi mast hücre stabilize edici ilaçlar kullanarak engellemek potansiyel bir terapötik yoldur. Pek çoğu c-kit sinyalleme engelleyen tirozin kinaz inhibitörleri de bir seçenek olabilir, nitekim SCS mast hücre rekrütmanını düzenlemektedir (Huang ve ark. 2008). Son olarak, mast hücre araçlarının



ŞEKİL 3.6 Fibrozda mast hücre–fibroblast etkileşimleri. Mast hücreler fibroz lezyonlarında sıklıkla görülürler ve fibroblastları uyardıkları için önemli olduklarına inanılmaktadır. Mast hücreler fibroblast proliferasyonunu, kontraksiyonunu, kolajen üretimin ve miyofibroblastlara dönüşümü uyarmak için parakrin şekilde faaliyet gösteren pek çok aracıyı serbest bırakabilmektedirler. Mast hücreler ve fibroblastlar aynı zamanda direkt olarak açıklık bağlantıları oluşturarak, fibroblast proliferasyonunu, kontraksiyonunu ve miyofibroblast dönüşümünü başlatarak etkileşebilirler. Hem direkt hem de dolaylı şekilde mast hücre-fibroblast etkileşimleri ve fibroblast davranışlarındaki sonraki değişimler fibroz gelişimi için önemli olabilirler.

etkilerinin bloke edilmesi de terapötik bir strateji olarak kullanılabilir. Son dönemde bir mast hücre inhibitörünün muhtemelen TGF- β 1 aktivasyonunu engelleyerek tsk farelerde fibrozu azalttığı bulunmuştur (Shiota ve ark. 2005).

Bir diğer kimaz inhibitörünün de silika ile endüklenen akciğer fibrozu modelinde nötrofil infiltrasyonunu ve fibrozu düşürdüğü ortaya konmuştur (Takato ve ark. 2011). Hayvan modellerinde gözlenen gelecek vaat eden sonuçların fibrotik hastalığı olan hastalarda klinik yararları olup olmadığına ilişkin ilave çalışmaların yapılması gerekmektedir.

3.4 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Mast hücrelerinin fizyolojik ve patolojik süreçlerde pek çok farklı işlevi yerine getiren çok işlevli hücreler oldukları artık açıklığa kavuşmaktadır. Potansiyel olarak ölümcül anaflaktik reaksiyonlara neden olabildikleri alerjik yanıtlara müdahil olmalarının yanı sıra mast hücreleri doğuştan ve adaptif bağışıklığı düzenleyerek bedeni patojenlerden de koruyabilmektedir. Nonspesifik ve spesifik immün yanıtları uyarmanın yanı sıra mast hücrelerin bu yanıtları sınırlandırma ya da immün sistemi basılamadaki rolü de ortaya çıkarılmıştır. Mast hücreler aynı zamanda kronik enflamasyonda da aktif rol alırlar; sonuç olarak mast hücreleri kanser, ateroskleroz ve fibroz gibi kronik enflamasyondan kaynaklanan çeşitli hastalıklarda rol almaktadır.

Temel bilim perspektifinden bakıldığında mast hücrelerinin yararlı ve zararlı etkilerinin nasıl regüle edileceğini anlamak ve mast hücrelerin kronik hastalıkları etkileme mekanizmalarını tam olarak tanımlamak için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Klinik bakış açısından bakıldığında ise terapötik amaçlar için mast hücrelerini hedeflemenin yararı belirlenmelidir. Özellikle (koşullara bağlı olarak) mast hücrelerinin uyarılması veya engellenmesi klinik olarak önemli olabilir. Mast hücre eksikliği olan fare modelleri farklı deneysel hastalık modellerinde mast hücrelerinin rolünün araştırılması için yararlı bir yol sunmakta olsa da bu sonuçların klinik ortama aktarılıp aktarılamayacağı henüz açık değildir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Mast hücreler yaralanma ya da enfeksiyona hızlıca yanıt verebilmek için uygun anatomik bölgelerde konuşlu olan kalıcı immün hücrelerdirler. Mast hücrelerin klasik rolü hipersensitivite reaksiyonlarında efektör hücre rolüdür, ancak mast hücreler homeostazı devam ettirmeye yardımcı olabilir, immün sistemi düzenleyebilir ve yara iyileşmesine katkı sağlayabilir.
- Mast hücreler kronik enflamasyonda rol alırlar ve bu hücrelerin kronik enflamasyonun bir sonucu olarak gelişen kanser, ateroskleroz, fibroz ve diğer hastalıklara katkı sağlayan bir rol oynadığını gösteren pek çok kanıt bulunmaktadır.
- Mast hücreler tümörleri çevreleyen dokularda çok miktarda bulunurlar ve enflamasyon, doku yeniden modellemesi ve anjiyogeneze katkı sağlayarak ya da direkt olarak tümör hücrelerini uyarak karsinogeneze katkı yaptığına inanılmaktadır. Mast hücrelerin immünsupresif özellikleri de vardır ve immün sistem tarafından tümörlerin belirlenmesini baskılayabilirler. Her ne kadar literatürün çoğunda mast hücrelerin tümör gelişim ve büyümesini uyardığı bildirilmişse de bazı çalışmalar mast hücrelerinin tümör büyümesini baskılayabildiğini ifade etmektedir.
- Mast hücreleri ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Mast hücreler bu ortamda kronik enflamasyona katılırlar, köpük hücreler ve yağlı çizgilerin oluşumuna katkı sağlarlar. Mast hücre proteazları makrofaj MMP ekspresyonunu indükleyerek ve plak destabilizasyonuna ve potansiyel plak rüptürüne neden olabilen pro-MMP moleküllerini aktive ederek plaklardaki aktif MMP'lerin düzeyini arttırabilmektedir.
- Fibrotik dokular genellikle çok sayıda mast hücre içerir. Bunlar muhtemelen fibroblastlarla direkt ve dolaylı etkileşimlerin bir sonucu olarak fibrozu ilerletmektedirler. Mast hücreler fibroblastları uyaran pek çok parakrin araçlarını üretebilirler ve mast hücreleri ile fibroblastlar direkt olarak da boşluk bağlantıları oluşturmak suretiyle iletişim kurabilmektedirler. Mast hücrelerinden elde edilen araçlar ve direkt mast hücre-fibroblast iletişimi fibroblastlarda miyofibroblastlara dönüşümü arttırmanın yanı sıra kolajen üretimi, fibroblastların üremesi, kontraksiyon ve göçünü de arttırır.
- Mast hücreleri koşullara bağlı olarak pek çok biyolojik işlevi yerine getirebilen çok yönlü hücreler olarak görülmeye başlanmaktadır ki bu da sadece allerjik yanıtlarda efektör hücre olmanın çok ötesinde olduklarını göstermektedir. Bu hücrelerin kronik enflamasyonun bir sonucu olarak gelişen patolojik süreçleri ve fizyolojik süreçleri nasıl regüle ettiğini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Abraham SN and St John AL. 2010. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 10(6):440–52.
2. Andoh A, Deguchi Y, Inatomi O, Yagi Y, Bamba S, Tsujikawa T, et al. 2006. Immunohistochemical study of chymase-positive mast cells in inflammatory bowel disease. *Oncol Rep* 16(1):103–7.
3. Bot I, Bot M, van Heiningen SH, van Santbrink PJ, Lankhuizen IM, Hartman P, et al. 2011. Mast cell chymase inhibition reduces atherosclerotic plaque progression and improves plaque stability in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res* 89(1):244–52.
4. Bot I, de Jager SC, Zernecke A, Lindstedt KA, van Berkel TJ, Weber C, et al. 2007. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 115(19):2516–25.
5. Cindik ED, Maurer M, Hannan MK, Müller R, Hayes WC, Hovy L, et al. 2000. Phenotypical characterization of c-kit receptor deficient mouse femora using non-destructive high-resolution imaging techniques and biomechanical testing. *Technol Health Care* 8(5):267–75.
6. Claman HN, Choi KL, Sujansky W, and Vatter AE. 1986. Mast cell “disappearance” in chronic murine graft-vs-host disease (GVHD)-ultrastructural demonstration of “phantom mast cells.” *J Immunol* 137(6):2009–13.
7. Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laig-Webster M, Behrendtsen O, Werb Z, et al. 1999. Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Genes Dev* 13(11):1382–97.

8. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, and Werb Z. 2000. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell*. 103(3):481–90.
9. Coussens LM and Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature*. 420(6917):860–7.
10. Crivellato E, Beltrami C, Mallardi F, and Ribatti D. 2003. Paul Ehrlich's doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells. *Br J Haematol* 123(1):19–21.
11. Dabiri S, Huntsman D, Makretsov N, Cheang M, Gilks B, Bajdik C, et al. 2004. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol* 17(6):690–5.
12. Depinay N, Hacini F, Beghdadi W, Peronet R, and Mécheri S. 2006. Mast cell-dependent down-regulation of antigen-specific immune responses by mosquito bites. *J Immunol* 176(7):4141–6.
13. Di Nardo A, Vitiello A, and Gallo RL. 2003. Cutting edge: Mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 170(5):2274–8.
14. Duncan LM, Richards LA, and Mihm MC Jr. 1998. Increased mast cell density in invasive melanoma. *J Cutan Pathol* 25(1):11–15.
15. Dvorak HF, Weaver VM, Tlsty TD, and Bergers G. 2011. Tumor microenvironment and progression. *J Surg Oncol* 103(6):468–74.
16. Echtenacher B, Männel DN, and Hültner L. 1996. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 381(6577):75–7.
17. Egozi EI, Ferreira AM, Burns AL, Gamelli RL, and Dipietro LA. 2003. Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair Regen* 11(1):46–54.
18. Everett ET, Pablos JL, Harley RA, LeRoy EC, and Norris JS. 1995. The role of mast cells in the development of skin fibrosis in tight-skin mutant mice. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 110(2):159–65.
19. Gailit J, Marchese MJ, Kew RR, and Gruber BL. 2001. The differentiation and function of myofibroblasts is regulated by mast cell mediators. *J Invest Dermatol* 117(5):1113–9.
20. Gallant-Behm CL, Hildebrand KA, and Hart DA. 2008. The mast cell stabilizer ketotifen prevents development of excessive skin wound contraction and fibrosis in red Duroc pigs. *Wound Repair Regen* 16(2):226–33.
21. Galli SJ and Tsai M. 2008. Mast cells: Versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci* 49(1):7–19.
22. Ghildyal N, McNeil HP, Gurish MF, Austen KF, and Stevens RL. 1992. Transcriptional regulation of the mucosal mast cell-specific protease gene, MMCP-2, by interleukin 10 and interleukin 3. *J Biol Chem* 267(12):8473–7.
23. Gordon JR and Galli SJ. 1994. Promotion of mouse fibroblast collagen gene expression by mast cells stimulated via the Fc epsilon RI. Role for mast cell-derived transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 180(6):2027–37.
24. Gounaris E, Erdman SE, Restaino C, Gurish MF, Friend DS, Gounari F, et al. 2007. Mast cells are an essential hematopoietic component for polyp development. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(50):19977–82.
25. Grimaldeston MA, Nakae S, Kalesnikoff J, Tsai M, and Galli SJ. 2007. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 8(10):1095–104.
26. Grivennikov SI, Greten FR, and Karin M. 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140(6):883–99.
27. Gruber BL. 2003. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep* 5(2):147–53.
28. Gruber BL, Kew RR, Jelaska A, Marchese MJ, Garlick J, Ren S, et al. 1997. Human mast cells activate fibroblasts: Tryptase is a fibrogenic factor stimulating collagen messenger ribonucleic acid synthesis and fibroblast chemotaxis. *J Immunol* 158(5):2310–7.
29. Hart PH, Grimaldeston MA, Swift GJ, Jaksic A, Noonan FP, and Finlay-Jones JJ. 1998. Dermal mast cells determine susceptibility to ultraviolet B-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. *J Exp Med* 187(12):2045–53.
30. Harunari N, Zhu KQ, Armendariz RT, Deubner H, Muangman P, Carrougner GJ, et al. 2006. Histology of the thick scar on the female, red Duroc pig: Final similarities to human hypertrophic scar. *Burns* 32(6):669–77.
31. Hedström G, Berglund M, Molin D, Fischer M, Nilsson G, Thunberg U, et al. 2007. Mast cell infiltration is a favourable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 138(1):68–71.
32. Huang B, Lei Z, Zhang GM, Li D, Song C, Li B, et al. 2008. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood* 112(4):1269–79.
33. Irani AM, Gruber BL, Kaufman LD, Kahaleh MB, and Schwartz LB. 1992. Mast cell changes in scleroderma. Presence of MCT cells in the skin and evidence of mast cell activation. *Arthritis Rheum* 35(8):933–9.

34. Jeong WI, Lee CS, Park SJ, Chung JY, and Jeong KS. 2002. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res* 22(2A):869–77.
35. Jeziorska M, McCollum C, and Woolley DE. 1997. Mast cell distribution, activation, and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *J Pathol* 182(1):115–22.
36. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, and George SJ. 1998. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(11):1707–15.
37. Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, Piek JJ, Koch KT, Becker AE, et al. 1998. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 32(3):606–12.
38. Kanakura Y, Thompson H, Nakano T, Yamamura T, Asai H, Kitamura Y, et al. 1988. Multiple bidirectional alterations of phenotype and changes in proliferative potential during the in vitro and in vivo passage of clonal mast cell populations derived from mouse peritoneal mast cells. *Blood* 72(3):877–85.
39. Kanbe N, Tanaka A, Kanbe M, Itakura A, Kurosawa M, and Matsuda H. 1999. Human mast cells produce matrix metalloproteinase 9. *Eur J Immunol* 29(8):2645–9.
40. Kandere-Grzybowska K, Letourneau R, Kempuraj D, Donelan J, Poplawski S, Boucher W, et al. 2003. IL-1 induces vesicular secretion of IL-6 without degranulation from human mast cells. *J Immunol* 171(9):4830–6.
41. Kihira C, Mizutani H, Asahi K, Hamanaka H, and Shimizu M. 1998. Increased cutaneous immunoreactive stem cell factor expression and serum stem cell factor level in systemic scleroderma. *J Dermatol Sci* 20(1):72–8.
42. Kirshenbaum AS and Metcalfe DD. 2006. Growth of human mast cells from bone marrow and peripheral blood-derived CD34+ pluripotent progenitor cells. *Methods Mol Biol* 315:105–12.
43. Kischer CW, Bunce H 3rd, and Shetlah MR. 1978. Mast cell analyses in hypertrophic scars, hypertrophic scars treated with pressure and mature scars. *J Invest Dermatol* 70(6):355–7.
44. Kofford MW, Schwartz LB, Schechter NM, Yager DR, Diegelmann RF, and Graham MF. 1997. Cleavage of type I procollagen by human mast cell chymase initiates collagen fibril formation and generates a unique carboxyl-terminal propeptide. *J Biol Chem* 272(11):7127–31.
45. Kondo S, Kagami S, Kido H, Strutz F, Müller GA, and Kuroda Y. 2001. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 12(8):1668–76.
46. Kovanen PT. 1991. Mast cell granule-mediated uptake of low density lipoproteins by macrophages: A novel carrier mechanism leading to the formation of foam cells. *Ann Med* 23(5):551–9.
47. Kovanen PT. 2009. Mast cells in atherogenesis: Actions and reactions. *Curr Atheroscler Rep* 11(3):214–9.
48. Kovanen PT, Kaartinen M, and Paavonen T. 1995. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 92(5):1084–8.
49. Kupietzky A and Levi-Schaffer F. 1996. The role of mast cell-derived histamine in the closure of an in vitro wound. *Inflamm Res* 45(4):176–80.
50. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, et al. 2006. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 442(7106):997–1002.
51. Mak K, Manji A, Gallant-Behm C, Wiebe C, Hart DA, Larjava H, et al. 2009. Scarless healing of oral mucosa is characterized by faster resolution of inflammation and control of myofibroblast action compared to skin wounds in the red Duroc pig model. *J Dermatol Sci* 56(3):168–80.
52. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, and Abraham SN. 1996. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 381(6577):77–80.
53. Maltby S, Khazaie K, and McNagny KM. 2009. Mast cells in tumor growth: Angiogenesis, tissue remodelling and immune-modulation. *Biochim Biophys Acta* 1796(1):19–26.
54. Maurer M, Fischer E, Handjiski B, von Stebut E, Algermissen B, Bavandi A, et al. 1997. Activated skin mast cells are involved in murine hair follicle regression (catagen). *Lab Invest* 77(4):319–32.
55. Maurer M, Paus R, and Czarnetzki BM. 1995. Mast cells as modulators of hair follicle cycling. *Exp Dermatol* 4(4 Pt 2):266–71.
56. Metz M, Grimbaldston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, and Galli SJ. 2007. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 217:304–28.
57. Molin D, Edström A, Glimelius I, Glimelius B, Nilsson G, Sundström C, et al. 2002. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 119(1):122–4.
58. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H, Aoki R, Nakamura Y, Kambe N, et al. 2008. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol* 38(2):489–99.
59. Nakano T, Sonoda T, Hayashi C, Yamatodani A, Kanayama Y, Yamamura T, et al. 1985. Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient W/W^v mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells. *J Exp Med* 162(3):1025–43.

59. Nishida K, Yamasaki S, Ito Y, Kabu K, Hattori K, Tezuka T, et al. 2005. FcεRI-mediated mast cell degranulation requires calcium-independent microtubule-dependent translocation of granules to the plasma membrane. *J Cell Biol* 170(1):115–26.
60. O'Brien-Ladner AR, Wesselius LJ, and Stechschulte DJ. 1993. Bleomycin injury of the lung in a mast-cell- deficient model. *Agents Actions* 39(1-2):20–4.
61. Pistorio AL and Ehrlich HP. 2011. Modulatory effects of connexin-43 expression on gap junction inter-cellular communications with mast cells and fibroblasts. *J Cell Biochem* 112(5):1441–9.
62. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. 2008. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: A study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat* 107(2):249–57.
63. Rao KN and Brown MA. 2008. Mast cells: Multifaceted immune cells with diverse roles in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1143:83–104.
64. Ribatti D and Crivellato E. 2009. The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int Rev Cell Mol Biol* 275:89–131.
65. Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, Ferreli F, Nico B, Orru S, et al. 2003. Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest* 33(5):420–5.
66. Ribatti D, Guidolin D, Marzullo A, Nico B, Annese T, Benaglio V, et al. 2010. Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma. *Int J Exp Pathol* 91(4):350–6.
67. Rojas IG, Spencer ML, Martínez A, Maurelia MA, Rudolph MI. 2005. Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *J Oral Pathol Med* 34(5):268–73.
68. Schrementi ME and DiPietro LA. 2005. Site-specific alterations in the early inflammatory process of wounds. *Wound Repair Regen* 13:A43.
69. Shiota N, Kakizoe E, Shimoura K, Tanaka T, and Okunishi H. 2005. Effect of mast cell chymase inhibitor on the development of scleroderma in tight-skin mice. *Br J Pharmacol* 145(4):424–31.
70. Silberstein R, Melnick M, Greenberg G, and Minkin C. 1991. Bone remodeling in W/W^v mast cell deficient mice. *Bone*. 12(4):227–36.
71. Sinnamon MJ, Carter KJ, Sims LP, Lafleur B, Fingleton B, and Matrisian LM. 2008. A protective role of mast cells in intestinal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 29(4):880–6.
72. Skokos D, Le Panse S, Villa I, Rousselle JC, Peronet R, David B, et al. 2001. Mast cell-dependent B and T lymphocyte activation is mediated by the secretion of immunologically active exosomes. *J Immunol* 166(2):868–76.
73. Smith CJ, Smith JC, and Finn MC. 1987. The possible role of mast cells (allergy) in the production of keloid and hypertrophic scarring. *J Burn Care Rehabil* 8(2):126–31.
74. Soucek L, Lawlor ER, Soto D, Shchors K, Swigart LB, and Evan GI. 2007. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med* 13(10):1211–8.
75. Starkey JR, Crowle PK, and Taubenberger S. 1988. Mast-cell-deficient W/W^v mice exhibit a decreased rate of tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 42:48–52.
76. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, Yang M, Kitamoto S, Libby P, et al. 2007. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 13(6):719–24.
77. Takanami I, Takeuchi K, and Naruke M. 2000. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 88(12):2686–92.
78. Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, Waseda Y, Inuzuka K, Nishizawa Y, et al. 2011. The specific chymase inhibitor TY-51469 suppresses the accumulation of neutrophils in the lung and reduces silica-induced pulmonary fibrosis in mice. *Exp Lung Res* 37(2):101–8.
79. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, et al. 2011. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.bbdis.2010.12.014
80. Theoharides TC and Conti P. 2004. Mast cells: The Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol* 25(5):235–41.
81. Toru H, Eguchi M, Matsumoto R, Yanagida M, Yata J, and Nakahata T. 1998. Interleukin-4 promotes the development of tryptase and chymase double-positive human mast cells accompanied by cell maturation. *Blood* 91(1):187–95.
82. Tsai M, Grimaldeston M, and Galli SJ. 2011. Mast cells and immunoregulation/immunomodulation. *Adv Exp Med Biol* 716:186–211.
83. Van Nassauw L, Adriaensen D, and Timmermans JP. 2007. The bidirectional communication between neurons and mast cells within the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 133(1):91–103.
84. Walker M, Harley R, Maize J, DeLustro F, and LeRoy EC. 1985. Mast cells and their degranulation in the Tsk mouse model of scleroderma. *Proc Soc Exp Biol Med* 180(2):323–8.

85. Walker MA, Harley RA, and LeRoy EC. 1987. Inhibition of fibrosis in TSK mice by blocking mast cell degranulation. *J Rheumatol* 14(2):299–301.
86. Wedemeyer J and Galli SJ. 2005. Decreased susceptibility of mast cell-deficient Kit(W)/Kit(W-v) mice to the development of 1,2-dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Lab Invest* 85(3):388–96.
87. Weller CL, Collington SJ, Williams T, and Lamb JR. 2011. Mast cells in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 120(11):473–84.
88. Weller K, Foitzik K, Paus R, Syska W, and Maurer M. 2006. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J* 20(13):2366–8.
89. Wulff BC, Parent AE, Meleski MA, DiPietro LA, Schrementi ME, and Wilgus TA. 2012. Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing. *J Invest Dermatol* 132(2):458–65.
90. Xu X, Rivkind A, Pikarsky A, Pappo O, Bischoff SC, and Levi-Schaffer F. 2004. Mast cells and eosinophils have a potential profibrogenic role in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 39(5):440–7.
91. Yamamoto T, Takahashi Y, Takagawa S, Katayama I, and Nishioka K. 1999. Animal model of sclerotic skin. II. Bleomycin induced scleroderma in genetically mast cell deficient WBB6F1-W/W(V) mice. *J Rheumatol* 26(12):2628–34.
92. Yang XD, Ai W, Asfaha S, Bhagat G, Friedman RA, Jin G, et al. 2011. Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b+Ly6G+ immature myeloid cells. *Nat Med* 17(1):87–95.

4 Enflamasyonda Hipoksi ve Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör

Kiichi Hirota

Anestezi Bölümü, Kyoto Üniversitesi Hastanesi
Kyoto, Japonya

Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

İÇİNDEKİLER

4.1	Enflamasyon.....	52
4.2	Hipoksik Çevre ve Enflamasyon Arasındaki Etkileşim	52
4.2.1	Hipoksi Kaynaklı Enflamasyon.....	52
4.2.2	Enflamasyon Kaynaklı Hipoksi	52
4.3	Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör Aktivasyonunda Standart Sinyalizasyon Yolağı.....	54
4.3.1	HIF Aktivasyonunun Sürekli Hipoksi ile Uyarımı.....	54
4.3.2	HIF'in İntermittan Hipoksi ile Uyarımı.....	55
4.4	HIF'in Oksijen Geriliminden Bağımsız Aktivasyonu	55
4.4.1	HIF ve Pro-Enflamatuar Sitokinler ve Kemokinler.....	55
4.5	NFκB ve HIF arasındaki Karşılıklı Etkileşim.....	56
4.6	İmmünkompetan Hücreler ve HIF	56
4.6.1	Makrofajlar ve Dendritik Hücreler.....	56
4.6.2	Nötrofiller.....	57
4.6.3	T Lenfositler	58
4.6.4	B Lenfositler	59
4.6.5	Mast Hücreleri.....	59
4.7	Anti-Enflamatuar İlaçların HIF Aktivitesi üzerine Etkisi.....	59
4.8	Enflamatuar Bozukluklar ve HIF	59
4.8.1	Enfeksiyon.....	59
4.8.2	Sepsis	60
4.8.3	Yara İyileşmesi	61
4.9	Geleceğe İlişkin Öneriler	61
	Çıkarılacak Mesajlar	62
	Referanslar	63

4.1 Enflamasyon

Enflamasyon, patojenler ve hasar görmüş hücreler gibi zararlı uyarılara karşı verilen kompleks biyolojik cevabın bir bölümüdür. Akut enflamasyon genellikle birkaç dakika veya saat içinde ortaya çıkan ve hasar verici uyarının ortadan kaldırılmasıyla sona eren kısa süreli bir süreçtir. Klasik olarak dört temel bulguyla karakterizedir: dolor (ağrı), calor (ısı artışı), rubor (kızarıklık) ve tumor (şişlik). Enflamasyon ayrıca organizmanın, hasar verici uyarıyı ortadan kaldıran ve iyileşme sürecini başlatan koruyucu bir mekanizmasıdır. Enflamasyon her ne kadar enfeksiyon kaynaklı olabilese de her zaman enfeksiyonla birlikte değildir. Enfeksiyon bir mikroorganizmadan kaynaklanırken, enflamasyon organizmanın patojene verdiği yanıtlardan biridir. Enflamasyon, her bir patojen için spesifik olan adaptif immüniteden çok, bir doğal immünite mekanizması olarak ele alınır.

Yaralar ve enfeksiyonlar, enflamasyon süreci olmadan asla iyileşmezler. Bununla birlikte, kronik enflamasyon, konağın alerji, ateroskleroz, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalık ve diabetes mellitus gibi hastalıklarına sebep olabilir.

Enflamasyon akut ve kronik enflamasyon olarak sınıflandırılabilir (Dehne ve Brüne 2009). Akut enflamasyon vücudun zararlı uyarana karşı verdiği ilk cevaptır ve damar içindeki plazma ve beyaz kan hücrelerinin hasarlı dokuya geçmesi ile ortaya çıkar. Lokal vasküler sistem, immün sistem ve hasarlı dokudaki çeşitli hücrelerin dahil olduğu biyokimyasal olaylar zinciri immün cevabı başlatır ve sürdürür. Kronik enflamasyon olarak bilinen uzamış enflamasyon, enflamasyon bölgesinde bulunan hücre tiplerinde hızlı değişimlere neden olur ve enflamatur süreçteki dokunun yıkım ve iyileşmesinin aynı zamanda gerçekleşmesiyle karakterizedir.

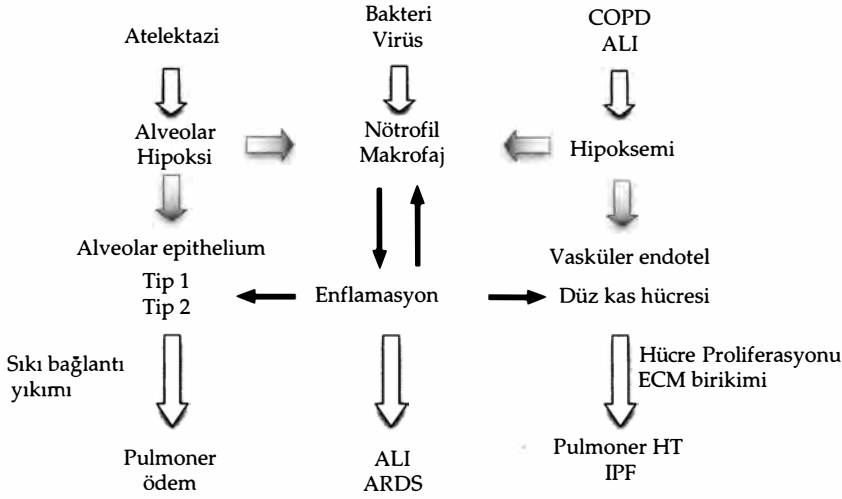
4.2 Hipoksik Çevre ve Enflamasyon arasındaki etkileşim

4.2.1 Hipoksi Kaynaklı Enflamasyon

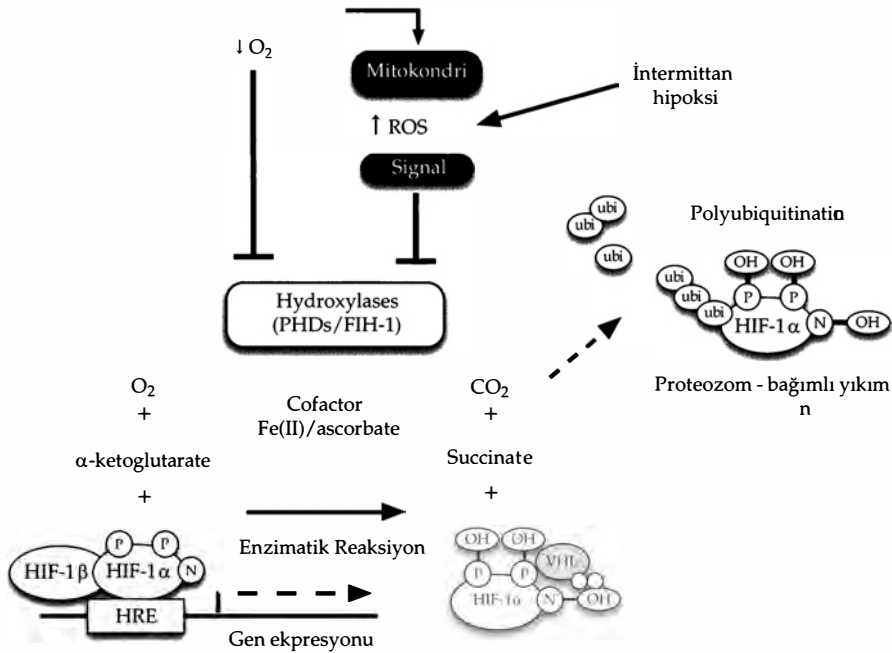
Hipoksinin enflamasyona neden olabileceği düşüncesi hipoksi sinyal yolağı üzerine yapılan bir dizi araştırmadan sonra ortaya çıkmıştır (Dehne ve Brüne 2009; Eltzschig ve Carmeliet 2011; Semenza 2007; Weir ve ark. 2005). Enflamasyonun hipoksiye cevap olarak gelişmesi de klinik olarak uyumludur. Organ greftlerindeki iskemi enflamasyon ve greft yetmezliği veya rejeksiyon riskini artırır (Kruger ve ark. 2009). Bakteriyel lipopolisakkarid için bir reseptör sistemi oluşturan toll-like reseptör (TLR) 4'ün renal ekspresyonunun böbrek transplantı yapılan hastalarda iskemik hasar derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Pulmoner sitokin seviyelerindeki ve TLR ekspresyonundaki artışların transplante edilen akciğerlerdeki daha büyük iskemik hasar veya greft fonksiyon kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) modellerinde de enflamasyonun ilişkisi gözlenmiştir (Şekil 4.1). Obezite modelinde genişlemiş yağ hücrelerinde oksijen ihtiyaç ve desteği arasındaki dengesizlik doku hipoksisine ve yağda enflamatur adipokinlerin artışına sebep olur (Suganami ve Ogawa 2010). Akabinde meydana gelen makrofaj infiltrasyonu ve kronik düşük-derecede sistemik enflamasyon insülin direncini artırır. Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde hipoksinin enflamasyonu artırdığı görülür.

4.2.2 Enflamasyon Kaynaklı Hipoksi

Enfeksiyon, hasar, zararlı ajanlar ve uyarılara cevap olarak oluşan doku enflamasyonunun akut odağında benzersiz bir mikroortam bulunur (Eltzschig ve Carmeliet 2011). Hipoksi (düşük oksijen) veya anoksi (tam oksijen yetmezliği), hipoglisemi (düşük kan şekeri), asidoz (yüksek H⁺ konsantrasyonu) ve bol miktarda serbest reaktif oksijen türleri (ROS) enflamasyon bulunan dokunun karakteristik özellikleridir. Ek olarak, nötrofil ve makrofaj gibi aktive edilmiş miyeloid hücreler enflamatur dokuya toplanır. Enflamasyonda, immün hücrelerin metabolik ihtiyaçlarındaki artış ve tromboz, travma, kompresyon veya ateletazinin neden olduğu metabolik substratlardaki azalma hipoksiye eşlik eder. Ayrıca, hücre içi patojenler enfekte hücrelerin oksijenini tüketir. Bu nedenle de, enflamasyon bulunan dokuda oksijen metabolizmasının bozulması dokunun ortamını, özellikle oksijen bağımlı gen ekspresyonunu düzenleyerek etkiler (Şekil 4.2).



ŞEKİL 4.1 Akciğer hastalıklarında enflamasyon ve hipoksi etkileşimi. Akciğerin akut ve kronik enflamatuvar durumlarında hipoksi ve enfeksiyonu takip eden enflamasyon birlikte ortaya çıkan unsurlardır. Enflamasyon bulunan akciğerde mikropların ve hipoksinin bulunması doğal immünite ve enflamasyona dahil olan genlerin ekspresyonuna neden olur. Böylece enflamasyon ve bozulmuş oksijen metabolizması arasındaki etkileşim, akciğer ödemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akut akciğer hasarı (AAH), akut respiratuar distres sendrom (ARDS), pulmoner hipertansiyon ve idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi akciğer hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olur.



ŞEKİL 4.2 Normoksik şartlar altında, hipoksiyle indüklenebilir faktör 1α (HIF-1 α)'nın prolin hidroksilaz (PHD) ile hidroksilasyonu, O₂ bağımlı biçimde amino asit kalıntıları 402 ve 564'te gerçekleşir. Bu HIF1α proteininin von Hippel-Lindau tümör supresör geni (VHL) tarafından poliubiquinasyonu ve en sonunda da HIF1α'nın proteozomlarca yıkımıyla sonuçlanır. HIF-1 inhibe edici asparajinil hidroksilaz faktör (FIH-1; HIF-1AN olarak da bilinir) prolin hidroksilasyonu ile birlikte çalışır, ancak burada HIF1α'nın karboksil terminal bölgesindeki asparajin kalıntısını hidroksiller. Tüm bu post-translasyonel olaylar hücre içi oksijene bağımlı olduğu gibi, hücre içi oksijenin tükenmesiyle de inhibe olurlar.

4.3 Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör Aktivasyonunda Standart Sinyalizasyon Yolağı

4.3.1 HIF Aktivasyonunun Sürekli Hipoksi ile Uyarımı

Hipoksiyle indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), hipoksik hücrelerde uyarılmış ve eritropoietini kodlayan insan EPO geninin 3'-sınır bölgesinde bulunan cis-davranışlı hipoksi cevap elementi (HCE)'ye bağlı bir nükleer faktör olarak tanımlanmış ve saflaştırılmıştır (Semeza ve Wang 1992). HIF-1, HIF-1 α ve HIF-1 β alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir transkripsiyon faktörüdür (Wang ve ark. 1995). Her iki HIF-1 alt birimi de basit heliks-loop-heliks (HLH)-PER-ARNT-SIM (PAS) yapısı içeren transkripsiyon faktör ailesinin üyeleridir. HLH ve PAS alanları, temel yapılar tarafından DNA bağlanması için gerekli olan, HIF-1 α ve HIF-1 β altbirimleri arasındaki heterodimer oluşumunu kontrol eder (Hirota ve Semenza 2005).

İnsanlarda (ve diğer memelilerde), HIF1A, EPAS1 ve HIF3A genlerinin sırasıyla HIF1 α ve yapısal olarak ilintili HIF2 α ve HIF3 α proteinlerini kodladıkları gösterilmiştir. HIF1 α ve HIF-2 α yüksek oranda yapısal ve işlevsel benzerlik gösterirler, bu proteinlerin ikisi de hipoksiyle indüklenir. Bu proteinlerin her ikisi de hipoksi ile uyarıldıklarında HIF-1 β ile dimerize olur ve HRE-bağımlı transkripsiyonel aktiviteyi kontrol eder, farklı olarak sadece in vivo ortamda hedef genlerin farklı grupları tarafından kontrol edilirler. HIF-3 α (IPAS olarak da bilinir) ise tam aksine hipoksiye verilen transkripsiyonel cevabın negatif regülasyonunda inhibitör olarak rol alır.

O₂ konsantrasyonu düştükçe HIF1 β sürekli olarak eksprese edilirken, HIF-1 α ekspresyonu katlanarak artar (Hirota ve Semenza 2005). Hipoksiye hızlı bir şekilde cevap vermek için, hücreler hipoksik olmayan şartlarda sürekli HIF-1 α sentezler, ubiquitine eder ve parçalar. Hipoksik şartlar altında HIF-1 α yıkımı baskılanır, protein çoğalır, HIF-1 β ile dimerize olur, hedef genlerdeki HRE'lere bağlanır ve p300 ve CBP ko-aktivatörlerin de dahil olmasıyla transkripsiyon aktivasyonu gerçekleşir (Şekil 4.2).

İki protil kalıntısının (İnsan HIF-1 α 'daki Pro402 ve Pro564) hidroksilasyonu, proteazomal yıkım için HIF1 α (ve aynı zamanda HIF-2 α ve HIF-3 α)'yı hedef alan von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligaz kompleksi ile olan etkileşimi kontrol eder (Jaakkola ve ark. 2001; Maxwell ve ark. 1999). Bu hidroksillenmiş kalıntılar, O₂'yi atmosferik konsantrasyonun biraz üzerinde bir Km ile substrat olarak kullanan HIF-1 α protil hidroksilazlarca tanınan korunmuş bir motif içinde bulunur, bu şekilde fizyolojik şartlar altında enzimatik aktivite O₂ konsantrasyonundaki değişiklikler tarafından kontrol edilir (Schofield ve Ratcliffe 2004). Protil hidroksilaz domaini içeren proteinler (PHDler) veya HIF-1 α hidroksilaz (HPH)1, 2 ve 3 olarak belirlenen üç insan HIF-1 α hidroksilaz ailesi tanımlanmış ve sırasıyla EGLN2, EGLN1 ve EGLN3 genlerince kodlandıkları gösterilmiştir (Epstein ve ark. 2001). HIF1- α 'nın transaktivasyon bölgesindeki bir asparajin kalıntısı (insan HIF-1 α 'daki Asn803), HIF-1 inhibe edici faktör (HIF-1) tarafından hidroksillenir (Lando ve ark. 2002; Mahon ve ark. 2001). Asn803 hidroksilasyonu HIF-1 α transaktivasyon bölgesinin transkripsiyonel koaktivatörler olan CBP ve p300 ile etkileşimini bloke eder.

Protil ve asparajinil hidroksilasyon reaksiyonları O₂, Fe (II) ve α -ketoglutarat (2-oksoglutarat olarak da bilinir)'a ihtiyaç duyar ve ara ürün olarak süksinat ve CO₂ ortaya çıkar (Hirota ve Semenza 2005; Schofield ve Ratcliffe 2005). Protil hidroksilazlar ve HIF-1 çift sarmallı α -heliks yapı ile prokollojen protil 4-hidroksilaz gibi dioksijenaz ailesinin diğer üyelerinde bulunan Fe (II) bağlayan artıklar oluşturur (McNeill ve ark. 2002) (Şekil 4.2).

50'den fazla genin transkripsiyonel seviyede HIF-1 tarafından aktive edildiği bilinmektedir ve bu aktivasyon, hipoksiye cevaptaki gen ekspresyonunun uyarımını, gendeki fonksiyonel esansiyel HIF-1 bağlayıcı bölgenin bulunmasını ve gen ekspresyonunda HIF-1 fonksiyon kazanımı ve kaybını içeren çok katı kriterlerce kontrol edilir (Manalo ve ark. 2005).

4.3.2 HIF'in İntermittan Hipoksi ile Uyarımı

Sistemik hipoksi sürekli veya intermittan olabilir. Kronik intermittan hipoksi (KAH), kendini tekrarlayan apnelerle gösteren, uyku-nefes bozuklukları gibi birçok hastalıkta ortaya çıkan yaygın ve hayatı tehdit eden bir durumdur (Sharar ve ark. 2001). İntermittan hipoksi, PC12 hücrelerinde HIF-1 aracılı transkripsiyonel aktivasyonla birlikte HIF-1a seviyelerini uyarı-bağımlı bir şekilde artırır. İntermittan hipoksi durumunda, kalsiyum-kalmodulin protein kinaz (CaMK)'ın Ca^{2+} -bağımlı aktivasyonu, HIF-1 transkripsiyonel aktivitesini p300 fosforilasyon yoluyla uyarır (Semenza ve Prabhakar 2007). HIF-1a protein seviyeleri de intermittan hipoksi nedeniyle yükselir. HIF-1a seviyelerinin artışının altında yatan moleküler mekanizma henüz tanımlanmamakla birlikte, memeli paramisin hedef (mTOR)'u içeren bir sinyal transdüksiyon yolağının aktivasyonu ile ortaya çıkan HIF-1a mRNA translasyonundaki artıştan kaynaklanabilir. İntermittan hipoksi aynı zamanda PC12 hücrelerinde tirozin hidroksilaz (TH) enzim aktivitesini (katekolamin sentezinde hız-sınırlayıcı enzim) artırır ve bu etki protein kinaz A ve aynı zamanda kalsiyum/kalmodulin-bağımlı protein kinaz aktivasyonunun dahil olduğu artmış serin fosforilasyonu ile kontrol edilir (Prabhakar ve ark. 2007). Bu çalışmalar intermittan hipoksinin transkripsiyonel olduğu kadar post-transkripsiyonel mekanizmaları da uyardığını göstermektedir. İlginç bir şekilde, ortama antioksidanların ve ROS yok edicilerinin konması, AH-indükte HIF-1 aktivasyonunu baskılar, bu da bu süreç içerisinde ROS kaynaklı NADPH oksidazın kritik bir rol aldığına işaret etmektedir. Antioksidanlar veya ROS çöpcülerinin verilmesi, IH-indükte HIF-1 aktivasyonunu baskılar, bu da NADPH oksidaz derive ROS'un bu süreçte kritik bir rol aldığını gösterir.

4.4 HIF'in Oksijen Geriliminden Bağımsız Aktivasyonu

Hipoksi haricindeki diğer fizyolojik uyarılar da, hipoksik olmayan şartlarda HIF-1 aktivasyonunu ve hipoksi ile uyarılabilen genlerin transkripsiyonunu uyarabilir. HER2/neu veya IGF-1 reseptör tirozin kinaz yolağı, oksijen bağımlı bir mekanizma ile HIF-1 ekspresyonunu uyarır ve HIF-1a protein sentez hızı artar (Laughner ve ark. 2001; Treins ve ark. 2002). IGF-1 ile uyarılmış HIF-1a sentezi her iki PI3K ve MAP kinaz (MAPK) yollarına bağımlıdır. Ek olarak VHL, PTEN ve p53 gibi bazı tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ve delesyonu, veya Ras gibi onkogenlerin normal olmayan aktivasyonu da normoksemik şartlarda HIF aktivasyonu ile sonuçlanır.

4.4.1 HIF ve Pro-Enflamatuar Sitokinler ve Kemokinler

Büyüme faktörlerine ek olarak, sitokinler ve kemokinler de enflamasyon sırasında salınan diğer bir grup mesajcılardır. Fagositlerin mikrobisidal aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırlar, lökositlerin bölgeye gelmesini sağlar, hematopoezi artırır ve ısıyı artırır. TNF- α enfeksiyondan sonra hızlıca salınır ve IL-1 β ile birlikte, immün hücrelerin aktivasyonu için çok önemlidir böylece patojen savunması gerçekleşmiş olur. Her iki TNF- α ve IL-1 β 'nın HIF-1'i aktive ettiği belirtilmiştir (Hellwig-Burgel ve ark. 1999). TNF α HIF-1'i, aralarında ROS ve nitrik oksit (NO) üretimi ile PI3K ve/veya NF- κ B aktivasyonu bulunan birçok yoldan aktive eder. IL-1 β aynı zamanda HIF-1a translasyonunu aktive eder. Ek olarak, enflamatuar mikroçevrenin, adenosin ve LPS gibi küçük moleküllu medyatörleri de HIF aktivasyonu için pozitif faktörler olarak rol oynayabilirler. HIF-1a proteini, adenosin reseptörünün PI3K bağımlı şekilde uyarılmasından sonra artar (Dehne ve Brüne 2009). PI3K bağımlı HIF-1 aktivasyonu immün hücrelerde çok fazla araştırılmamıştır, ancak büyüme faktörleri, onkogenler veya inaktif tümör supresörler birçok fosforilasyon olayını aktive edip HIF-1a translasyonuna veya HIF-1 transaktivasyonuna neden olabilir. Bu bağlamda, PI3K/Akt yolağı cap-bağımlı translasyon için merkezi öneme sahiptir ve Akt aktivasyonu birçok tümörde belirgindir. Gerçi HIF-1a protein translasyonunun kararlı durumu esas olarak hidroksilasyon aracılı yıkım ile sağlanır, artmış protein translasyonu yıkım sistemini geçerek dengeyi değiştirebilir.

Bir dizi çalışma, dışardan eklenen veya endojen olarak üretilen NO'nun normoksi durumunda, HIF-1a proteinini artırdığı ve HIF-1 transaktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir. In vitro bir

çalışmada NO HIF-1 ubiquinasyonunu azaltır ve PHD aktivitesini düşürür, bu da hipoksi ve NO'nun HIF-1'i sabitlemek için üst üste binen sinyal yollarını kullandığını gösterir. Bununla birlikte, HIF-1α proteinin, NO'ya cevap olarak artmış PI3K bağımlı ekspresyonu da ileri sürülmüştür (Kasuno ve ark. 2004). Buna karşın, HIF-1α ekspresyonu hipoksik şartlar altında incelendiğinde, NO HIF-1α proteinin birikimini azaltmaktadır (Hagen ve ark. 2003). Bu paradoks, hücre içindeki oksijenin çoğunu tüketen mitokondriyel sitokrom oksidaza bağlanmakta yarışan NO ve O₂'nin incelenmesi ile açıklanabilir (Hagen ve ark. 2003).

4.5 NFκB ve HIF arasındaki Karşılıklı Etkileşim

Transkripsiyon faktörlerinden nükleer faktör κB (NF-κB) ailesi üyeleri enflamasyonu düzenler ve immün yanıtları ve doku homeostazını kontrol eder. Bu ailenin üyeleri PHD-HIF yolağında bulunan unsurlarla, enflamasyonu hipoksiye bağlayan yollarla vasıtasıyla etkileşir (Cummins ve ark. 2006; Dehne ve Brüne 2009; Rius ve ark. 2008). Bir fare enflamatuvar barsak hastalığı modeliyle yapılan çalışmalar PHDlerin intestinal enflamasyonda NF-κB'nin anti-apoptotik etkileri üzerinde düzenleyici bir rolü olduğunu göstermiştir (Colgan ve Taylor 2010). İntestinal iskemi reperfüzyon hipoksisi intestinal epitel hücrelerinde NF-κB'yı aktive eder ve bu da TNF-α üretimini artırır, ancak eş zamanlı olarak intestinal epitel apoptozunu azaltır. Hipoksi ve enflamasyon arasındaki başka etkileşimler, NF-κB'nin düzenleyici komponenti olan IκB kinaz kompleksinde ve HIF-1α transkripsiyonunun, enflamasyon öncesi ve esnasında NF-κB tarafından düzenlenmesinde görülür. Hipoksi TLR'lerin ekspresyonunu ve uyarılmasını artırarak NF-κB yolağını artırır, TLRler antimikrobiyal faktörlerin üretimini artırır ve fagositozu, bölgeye lökosit göçünü ve adaptif immüniteyi uyarır.

NF-κB aktivitesi esas olarak IKKβ olmak üzere NF-κB (IκB) kinazların (IKK) inhibitörleri ile kontrol edilir. IKKβ, enfeksiyöz veya enflamatuvar uyarılara cevaben IκB inhibitörlerinin fosforilasyon-bağımlı yıkımını gerçekleştirir. HIF'in anoksik şartlar altında nötrofillerde NF-κB aktivasyonuna aracılık ettiği ve TLR4-bağımlı olarak LPS tarafından uyarılan makrofajlarda NF-κB tarafından kontrol edilen sitokinlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Walmsley ve ark. 2005). İlginç bir şekilde, hipoksi tek başına, IKKβ katalitik aktivitesini baskılayan prolin hidroksilazları inhibe ederek NF-κB aktivasyonunu uyarabilir (Cummins ve ark. 2006; Cummins ve Taylor 2005).

NF-κB'nin, hipoksik şartlar altında HIF1α mRNA transkripsiyonunun artışına katkısı olduğu bulunmuştur. HIF1A transkripsiyonunun hem normoksemik hem de hipoksik şartlar altında bakteriler veya LPS ile aktivasyonu, IKKβ yoksun farelerin kullanıldığı bir çalışmada kanıtlanmıştır (Rius ve ark. 2008). Gram-pozitif veya gram-negatif bakterilerle enfekte makrofajlar ve hipoksiye maruz kalan fareler, IKKβ'yi kodlayan genin delesyonundan sonra HIF1α ekspresyonunda belirgin bir bozukluk göstermişlerdir (Rius ve ark. 2008). Bu sonuçlar, HIF1A'nın IKKβ-responsif NF-κB ile transkripsiyonel aktivasyonunun, HIF-1α proteinin post-transkripsiyonel stabilizasyonu ve birikimi için önemli bir prekürsör olduğunu göstermiştir.

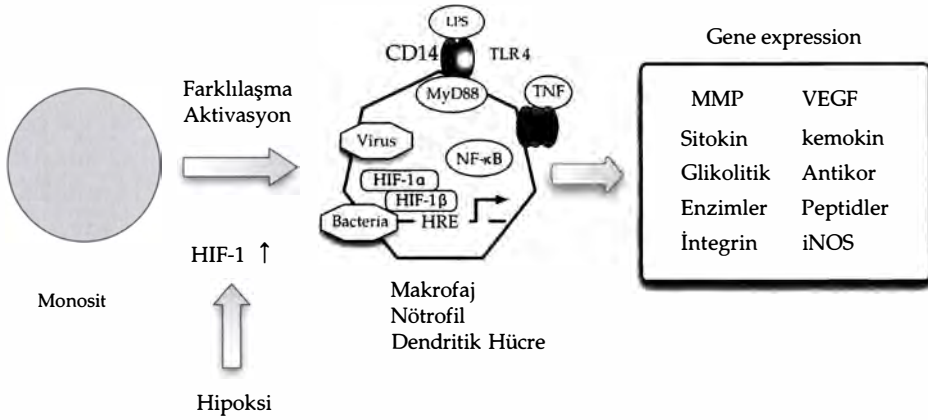
4.6 İmmünkompetan Hücreler ve HIF

4.6.1 Makrofajlar ve Dendritik Hücreler

Elde edilen kanıtlar göstermektedir ki; doku epitel hücreleri ve diğer özelleşmiş lökositleri içeren birçok hücre tipinde intrinsik immün ve enflamatuvar cevapların düzenlenmesinde, HIF anahtar bir düzenleyicidir (Şekil 4.3).

Doğal bağışıklık sisteminin efektör hücreleri, yaşamlarını ve fizyolojik işlevlerini hipoksik mikroçevrede devam ettirmelidir. Dolaşımdaki monositler makrofajlara farklılaşır. Bu süreçte hücreler enflamasyonun hipoksik bölgelerinde etki gösterme yeteneği kazanırlar.

THP-1 hücrelerin veya kan dolaşımındaki monositlerin makrofaj farklılaşması, HIF-1α ve HIF-1β'nin her ikisinin de artmış ekspresyonunu ve aynı zamanda HIF-1 hedef genlerin artmış ekspresyonuna yol açan artmış HIF-1 transkripsiyonel aktivitesini uyarır (Oda ve ark. 2006). Farklılaşmış



ŞEKİL 4.3 Enflamatuvar lezyonlar sadece hipoksik değil, aynı zamanda miyeloid hücreleri uyarak doğal bağışıklık sisteminde esas rol oynayan sitokinler ve kemokinlere de bağlıdır. Monoküleer fagositler, dolaşımdan hastalıklı dokuya yüksek miktarlarda primer monosit olarak göçerler, iskemik/hipoksik bölgelerde birikirler ve son olarak da enflamatuvar makrofajlara ve miyeloid dendritik hücelere (DC) farklılaşırlar. Böylelikle mononükleer fagositler, patolojik alanlarda doğan nötofil cevaplarını azalmış pO₂ ortamında başlatırlar. Son beş yıl içinde, farklı patolojik durumlar altında mononükleer fagosit gen ekspresyonu ve işlevsel özelliklerinin hipoksiye bağlı değişikliklerini belirlemek için birçok grup tarafından çok sayıda araştırma yapılmış ve oksijen varlığının işlevsel davranışları için kritik bir düzenleyici olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

THP-1 hücrelerinde HIF-1 aktivite artışı, artmış HIF-1α mRNA seviyeleri ve artmış HIF-1α protein sentezinin birlikte etkisi ile ortaya çıkar. Farklılaşmayla uyarılmış HIF-1α proteini ve mRNA ile HIF-1 bağımlı gen ekspresyonu, protein kinaz C veya MAPK sinyal yolağının bir inhibitörünün verildiği hücrelerde bloke edilmiştir. THP-1 hücre farklılaşması aynı zamanda, translasyonel düzenleyici proteinler olan p70 S6 kinaz, S6 ribozomal protein, ökaryotik inisiasyon faktör 4E ve 4E bağlayıcı protein 1'in artmış fosforilasyonu ile de ilişkili bulunmuştur, bu da HIF-1α protein sentezinin düzenlenmesinde muhtemel bir mekanizma sunar.

Dendritik hücreler (DC), doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında önemli bir bağ oluşturan, profesyonel antijen sunan hücrelerdir. Toll-like reseptör (TLR) agonistleri gibi eksternal uyarı sinyali, T hücre-aracılı adaptif immün yanıt ile sonuçlanan DClerin maturasyonunu uyarır. TLR4 ve TLR2 için eksojen olduğun kadar endojen enflamatuvar uyarıların, normoksik şartlar altında, insan monosit-kökenli DC'lerde HIF-1α ekspresyonunu uyardığı bildirilmiştir (Jantsch ve ark. 2008). Fonksiyonel seviyede HIF-1α'nın, YC-1 ve digoksin gibi küçük moleküllü HIF inhibitörleri kullanılarak baskılanması, farklı mekanizmalarla HIF-1α stabilizasyonunu veya aktivitesini bloke eden genel bir etkiye sahip olmasına karşın, MoDC maturasyonu veya sitokin sekresyonu üzerinde tutarlı bir etki oluşturmaz. Ek olarak, TLR stimülasyonunun HIF-1α kontrollü VEGF sekresyonunda bir artışla sonuçlandığını gösterilmiştir. Hipoksi tek başına DClerin maturasyonunu uyarmaz ancak TLR bağlanması ardından maturasyonu hızlandırabilir.

4.6.2 Nötrofiller

Nötrofiller de doğal bağışıklık cevabının anahtar düzenleyicileridir. Bu hücreler, adenoazin trifosfat (ATP) üretebilmek için glikolize ihtiyaç duyduklarından, enflamasyon bölgelerinde işlev görebilmek için özel olarak adapte olmuş görünmektedirler. Cramer ve ark., lizozom M promotor tarafından oluşturulan Cre ekspresyonu arkaplanının içine çaprazlamalar yolu ile HIF-1α transkripsiyon delesyonları oluşturdular, bu promotor miyeloid hücre serisindeki bu faktörün spesifik delesyonlarına

izin veriyordu (2003). Bu fare modeli HIF-1 α 'nın in vivo miyeloid hücre göçü ve aktivasyonundaki rolünü inceleme imkânı vermiştir. Bu hayvanlar normal bir fenotik ve yaşam süresine ve normal toplam beyaz küre ve nötrofil sayısına sahiptirler. HIF-1 α yoksun fareler hücrel ATP havuzlarında dramatik bir azalma ve miyeloid hücre agregasyonu, motilite, invazivlikte belirgin bozukluk ve azalmış bakteri öldürme yeteneklerine sahiptiler (Cramer ve ark. 2003). Forbol 12-miristat 13-asetat (PMA) aracılı kutanöz enflamasyonun yok edilmesi ve aynı zamanda romatoid serum ile uyarılmış kartilaj harabiyetinin baskılandığı, perivasküler alanlarda enflamasyonun in vivo kaybı söz konusudur. Hücrel ATP'deki azalma normoksik koşullarda da görülebilir, bu da miyeloid seri hücrelerinde, okijenlenmiş ortamlarda dahi enerji devamlılığı için HIF-1 α 'nın gerekli olduğunu göstermektedir; öyle ki bu HIF-1 α 'nın pro-enflamatuar miyeloid cevabı düzenlediği mekanizmadır (Cramer ve Johnson 2003; Cramer ve ark. 2003).

HIF'in in vivo enflamasyonlu alanlarda nötrofil apoptozunu düzenlemesindeki rolü henüz belirlenmemiştir. Apoptozis tek başına enflamasyonun çözülmesiyle ilişkilendirilmiştir ve, ARDS, iyileşmeyen pnömoni, iskele-reperfüzyon hasarı ve romatoid artrit gibi bir çok hastalık durumuna aşırı nötrofil aktivasyonu ve uzamış nötrofil ömrünün sebep olduğu açıklanmıştır (Serhan ve Savill 2005). Birçok enflamasyonlu bölgede oksijen gradientinin çok fazla olduğu düşünülürse, nötrofil apoptozunun düzenlenmesinde HIF'in bir role sahip olmasının yüksek olasılıkta olduğu görülür.

Enflamatuar alanlar hipoksi ve miyeloid hücrelerce dramatik bir işgal ile karakterizedir. Mieloid hücrelerin enflamasyon alanlarına göçü adezyon reseptörlerinden $\beta 2$ integrin ailesi tarafından kontrol edilir. $\beta 2$ integrinler dört formda bulunan heterodimerik glikoproteinlerdir. Her form, CD11a, CD11b, CD11c veya CD11d genleri tarafından kodlanan benzersiz bir α -altbirimi ve buna non-kovalen bağ ile bağlanan, CD18 geni tarafından kodlanan β -altbiriminden oluşur. İlginç bir şekilde $\beta 2$ integrin ekspresyonu HIF-1 tarafından düzenlenir (Kong ve ark. 2004). Bu mutant farelerin incelenmesi, HIF-1 α 'nın, miyeloid hücrelerin aracılık ettiği enflamatuar yanıtın başarılı olabilmesinde kritik öneme sahip olduğunu göstermiştir. HIF-1 α yokluğu, miyeloid hücre farklılaşması veya gelişimini etkilememiştir. Açıklandığı üzere, HIF-1 α delesyonu, miyeloid hücre motilitesi, bakteriyel fagositoz ve agregasyonda belirgin bir bozukluk olarak kendini gösteren belirgin metabolik bozukluğa yol açmamıştır (Cramer ve Johnson 2003; Cramer ve ark. 2003). İlginç bir şekilde bu fonksiyonel cevaplar $\beta 2$ integrin ekspresyonuna da bağlıdır.

4.6.3 T Lenfositler

T hücrelerinin farklı fonksiyonel efektör ve inhibitör alt gruplara farklılaşması, antijen tanıma esnasındaki sitokin ortamına bağlıdır. HIF-1'in regülatuar T hücre (Treg) ve TH17 farklılaşması arasındaki dengeyi düzenlediği gösterilmiştir. HIF-1 TH17 gelişimini, ROR γ t'nin direk transkripsiyonel aktivasyonu ve, ROR γ t ve IL-17 promoter'a p300 eklenmesi ile tersiyer kompleks formasyonu yoluyla artırır (Dang ve ark. 2011). Eş zamanlı olarak, HIF-1 Foxp3'ü bağlayıp proteozomal yıkıma hedef haline getirerek Treg gelişimini azaltır. Bu düzenleme hem normoksik hem de hipoksik şartlar altında gerçekleşebilir. HIF-1 α -yoksun T hücreleri olan fareler, azalmış TH17 ve artmış Treg hücre ilişkili TH17 bağımlı deneysel otoimmün ensefalitin oluşturulmasına dirençlidir. Bu bulgular T hücrelerin kaderinin belirlenmesindeki metabolik ipuçlarının önemini gösterir ve metabolik düzenlemenin belli T hücre kaynaklı immün patolojileri düzeltebileceğini düşündürür (Dang ve ark. 2011; Shi ve ark. 2011; Woodman 2011).

Periferik T hücreleri hipoksik enflamasyonlu alanlarda antijenik uyarı ile aktive olur ve işlev görürler. Enflamatuar dokuda biriken CD3 pozitif insan T hücrelerinin HIF-1 α eksprese ettiği gösterilmiştir; bu da T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde hipoksi-aracılı sinyallerin rolü olduğunu gösterir (Makino ve ark. 2003). Şaşırtıcı bir şekilde, insan T hücrelerinde HIF-1 α birikimi sadece hipoksi değil aynı zamanda TCR/CD3 aracılı aktivasyona da ihtiyaç duyar (Makino ve ark. 2003). Ayrıca, hipoksi, aktivasyon-indükte hücre ölümünü (AICD) TCR/CD3 uyarımı ile baskılayarak hücrelerin yaşam sürelerini artırır.

4.6.4. B Lenfositler

T hücrelere ek olarak, HIF-1 B hücrelerin kontrolünde de görev alır. Bir HIF-1 α gen bozukluğunun anormal B hücre gelişimine ve otoimmüniteye sebep olduğu bildirilmiştir (Kojima ve ark. 2002). HIF-1 α aracılı glikolizin kemik iliği B hücrelerindeki anahtar rolü; in vitro kemik iliği hücre kültüründe glukoz azalması ve kemik iliği hücre kültüründe bir glikoliz inhibitörü kullanılarak gösterilmiştir. Bu bulgular, glukoz bağımlılığının farklı B hücre gelişim aşamalarında farklılık gösterdiğini ve HIF-1 α 'nın B hücre gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

4.6.5 Mast Hücreleri

Mast hücreleri, deride, solunum ve gastrointestinal kanal mukozasında bulunan özelleşmiş granulositik hücrelerdir. Alerjideki rolleri iyi bilinmekle birlikte her iki doğal ve adaptif immün cevaplardaki görevleri her geçen gün daha çok ortaya çıkmaktadır. İnsan mast hücrelerinde HIF aktivasyonu, IL-8 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin salınımına yol açar (Lee ve ark. 2008). Bronşial epiteldeki mast hücrelerinde HIF aktivasyonu VEGF ekspresyonunu uyarır ve bu şekilde vasküler permeabiliteyi artırarak alveolar alana protein ekstrasvazyonuna ve akciğer ödemeine sebep olur. Ayrıca, HIF aktivasyonu insan mast hücrelerince, histamin formasyonunu katalize eden ve potent bir enflamatuar medyatör olan histidin dekarboksilaz ekspresyonunu uyarır (Lee ve ark. 2008).

4.7 Anti-Enflamatuar İlaçların HIF Aktivitesi üzerine Etkisi

Sentetik glukokortikoid (GC) olan deksametazon, enflamasyon semptomlarını (lokal ısı artışı, kızamıklık, şişme ve hassasiyet) baskılamak için yaygın kullanılan bir ilaçtır. Bu yararlı etkilerinin ötesinde, deksametazon bozulmuş yara iyileşmesi ve immünsupresyon gibi istenmeye yan etkilere de sebep olur. Aslında, deksametazon HIF-1 aktivitesini GR-bağımlı bir şekilde azaltır (Wagner ve ark. 2008). Hücre içinde sitozolik protein ekstraktlar ile nükleer protein ekstraktlar karşılaştırıldığında, deksametazonun hipoksi ile aktiflenen HIF-1 α 'nın anormal bir dağılımına sebep olduğu kesinleşmiştir. Deksametazon tedavisinden sonra, HIF-1 α miktarı çekirdek içinde fazlaca birikmek yerine, nükleer HIF-1 α proteinin azalmasını açıklayacak şekilde, sitozolde artış göstermiştir. Kanıtlar HIF-1'in yara iyileşmesindeki önemini göstermektedir. Deksametazon verilen hastalarda her ne kadar istenmeyen yan etkiler gözlemlense de, bu hastalardaki yaraların tedavisinde HIF-1 işlevinin iyileştirilmesi umut vadetmektedir.

Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) prostoglandin sentezini bloke eder ve özellikle anjiyogenezi inhibe ederek gastrointestinal ülserlerin iyileşmesini ve kolon tümörlerinin büyümesini engeller. Bu inhibisyonun mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmamıştır. Her iki selektif olmayan (indometazin ve ibuprofen) ve COX-2 selektif NSAIDler, gastrik mikrovasküler endotel hücrelerinde hipoksi ile uyarılan anjiyogenezi in vitro inhibe eder (Palayoor ve ark. 2003). NSAIDler, HIF-1 α 'nın azalmış birikimi ile sonuçlanan ubiquinasyon için proteinleri hedef alan von Hippel-Lindau (VHL) tümör süpresör genin ekspresyonunu artırmışlardır, sonuç olarak da VEGF ve onun spesifik reseptörü Flt-1'in ekspresyonu azalmıştır.

4.8 Enflamatuar Bozukluklar ve HIF

4.8.1 Enfeksiyon

Çeşitli bakteri türlerince uyarılan makrofaj ve nötrofillerde artmış HIF seviyeleri gözlenir. Virüslerin neden olduğu akut enfeksiyonların da genellikle hedef hücrelerde HIF protein stabilizasyonunu uyardığı bulunmuştur. Ayrıca, Toxoplasma gondii de enfekte fibroblastta HIF ekspresyonunu hızla uyararak, hipoksik şartlar altında glikolitik enzimleri, glukoz taşıyıcıları ve VEGF'yi kodlayan genlerde artışa neden olur.

TABLO 4.1**HIF'i Aktive Eden Enflamatuvar Medyatorlar**

Medyator ve Patojenler	Mekanizma	Referanslar
Hipoksi	PHD inhibisyonu	(Li ve ark. 2007)
İntermittan hipoksi	ROS ile PHD inhibisyonu	(Semenza ve Prabhakar 2007)
	HIF-1α transkripsiyon uyarımı	(Prabhakar ve ark. 2007)
ROS	PHD'nin oksidatif modülasyonu	(Gerald ve ark. 2004)
	Fe2+ oksidasyonu	(Gerald ve ark. 2004)
NO	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Kasuno ve ark. 2004)
	PHD inhibisyonu	(Brune ve Zhou 2007)
	HIF-1α'nın S-nitrozilasyonu	(Li ve ark. 2007)
Sitokinler (TNF-α, IL-1β)	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Hellwig-Burgel ve ark. 1999)
Kemokinler (MIF, SDF-1)	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Pan ve ark. 2006)
	HIF-1α stabilizasyonu	(Oda ve ark. 2008)
Trombin	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Gorlach ve ark. 2001)
PGE2	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Fukuda ve ark. 2003)
LPS	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Nishi ve ark. 2008)
	HIF-1α transkripsiyon indüksiyonu	(Nishi ve ark. 2008)
Monosit farklılaşması	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Oda ve ark. 2006)
	HIF-1α transkripsiyon indüksiyonu	(Zinkernagel ve ark. 2007)
Bakteriler	PHD indüksiyonu	(Zinkernagel ve ark. 2007)
	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Zinkernagel ve ark. 2007)
Virüsler	PHD yıkımında artış	(Zinkernagel ve ark. 2007)
	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Zinkernagel ve ark. 2007)
Asidoz	HIF-1α transkripsiyon artışı	(Ohh ve ark. 2000)
Bakteriler : <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>C. Pneumoniae</i>		
Virüsler : EBV, HPV, HCV, HBV, KSHV, respiratuar sinsityal virüs		

Bir dizi enfeksiyöz patojen ve reaktifler HIF protein seviyesini ve transkripsiyonel aktiviteyi etkiler (Tablo 4.1).

4.8.2 Sepsis

Yoğun bakım ünitelerinde başlıca ölüm nedeni olan sepsis enfeksiyona karşı verilen zararlı konak cevabını yansıtır. Bu enfeksiyonlarda, bakteriler veya LPS, monosit ve makrofaj gibi immün hücreler için potent aktivatör olarak davranır. Şimdiye kadar, sepsisin anormal sitokin aktivasyon paternlerini engelleyebilecek, rutin klinik uygulamada kullanımı için yeterli umut vaat eden tek başına ajan veya tedavi stratejisi bulunmamaktadır.

LPS'nin makrofajlarda HIF-1α'yı yükseltip prolil hidroksilaz mRNA üretimini TLR4-bağımlı şekilde azaltarak transkripsiyonel regülatör HIF-1α seviyesini yükselttiği gösterilmiştir (Peyssonnaud ve ark. 2007). Miyeloid seride HIF-1α'yı hedefleyen şartlı gen fare modelinde HIF-1α'nın sepsis fenotipinin gelişiminde kritik bir belirleyici olduğu göstermektedir (Peyssonnaud ve ark. 2007). HIF-1α, sepsisin ilk aşamalarında konakta zarar verici seviyelere çıkan TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6 ve IL-12 gibi

enflamatuar sitokinlerin üretimini artırır. Makrofajlarda HIF-1 α delesyonu LPS-kaynaklı mortaliteye karşı koruyucudur ve hipotansiyon ve hipotermi gibi klinik belirteçlerin gelişimini engeller. Bu yüzden HIF-1 α aktivitesinin inhibisyonu, LPS kaynaklı sepsisi hedefleyen yeni bir terapötik ajanı temsil edebilir.

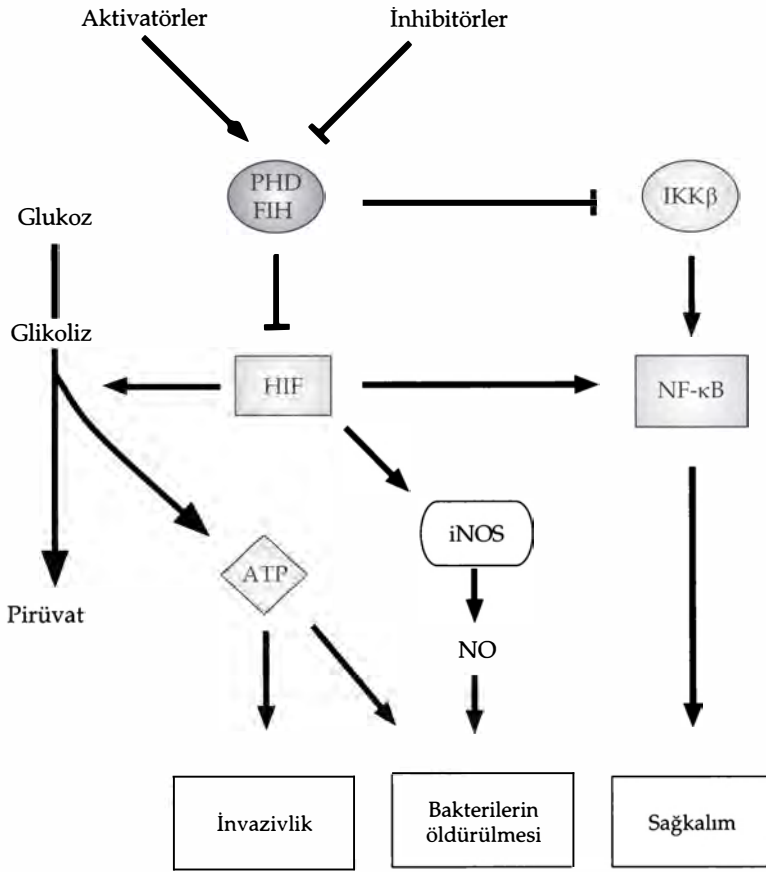
4.8.3 Yara İyileşmesi

Lokal vaksüler hasar ve dokunun artmış oksijen ihtiyacı nedeniyle, yara iyileşmesi rölatif olarak hipoksik bir mikroçevrede gerçekleşir (Sen ve Roy 2008). Bu özellikler, kronik enflamatuar şartlarda yara iyileşmesi ve fibrozis ile yakından ilişkilidir. Son on yılda yara iyileşmesi bağlamındaki etkinliği araştırmaların odağı konumuna gelmiştir (Eming ve ark. 2007). Moleküler seviyede, HIF-1 transkripsiyonel hedef ürünlerinin endotelial hücre yaşam, migrasyon ve proliferasyon (VEGF, ANGPT-1, ANGPT-2, ANGPT-4, FGF-2, PIGF, PDGF-B, RGC-32), vasküler düz kas hücre migrasyon ve proliferasyon (FGF-2, EGF, PDGF, trombospondin) ve dolaşımdaki anjiogenik hücrelerin periferik mobilizasyonu (SDF-1/CXCR4) süreçlerini kontrol ettiği gösterilmiştir. HIF-1'in MMPLer ve prolidaz gibi ekstrasellüler hücre matriks modifiye edici enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar, tümör anjiogenez ve metastaz bağlamında gerçekleştirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Artan sayıda kanıtlar göstermektedir ki HIF-1 aynı zamanda yara yatağının reepitelizasyonunu, keratinosit migrasyonunu artırıp proliferasyonunu azaltarak etkilemektedir. Yaşlı ve diabetik farelerdeki ki bozulmuş yara iyileşmesi bulunan durumlarda azalmış HIF-1 seviye ve aktivitesi belgelenmiştir (Albina ve ark. 2001; Wagner ve ark. 2008).

Bununla birlikte, yanık yaralarında HIF aktivitesi ile hipoksi arasındaki bağlantının sistematik incelenmesi gerçekleştirilmemiştir (Jeschke ve ark. 2011; Schwacha ve ark. 2008). Hipoksinin ortaya çıkışı ve artmış HIF aktivitesinin zaman çizelgesi ve HIF'in transkripsiyon ürünlerinin ortaya çıkışı henüz tanımlanmamıştır. Yanık yaralarının iyileşme kenarında, hipoksinin yanmadan 48 saat sonra ortaya çıktığı ve üçüncü günde en üst seviyeye ulaştığı bulunmuştur. Aynı doku bloğunun sekans bölümlerinin HIF-1 α , SDF-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü için pozitif boyama yapıldığında, iyileşme bölgesinin sınırında boyanma gerçekleşmiş ve üçüncü günde hipoksi gibi en üst seviyesine çıktığı görülmüştür. Yaranın hipoksik alanının özelliklerini araştırmak için immünohistokimyasal analiz kullanılmıştır.

4.9 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

HIF ve hipoksik yanıtlar doğal immün savunmanın düzenleyici yollarına derinden dahil olmuşlardır. Bu bulguların gösterdiği ana sonuç, konak bakterisidal ve enflamatuar aktivitelerin doğası ve büyüklüğünün, lokal doku veya niş mikroçevredeki oksijen metabolizması gibi faktörlere derinden bağlı olmasıdır. İmmün hücre enerjetiklerinin ve gen ekspresyon yollarlarının HIF kontrolü yoluyla, antimikrobiyal etkilere odaklanabilir ve en çok ihtiyaç duyulduğu doku enfeksiyon merkezinde artırılabilir. HIF, TLR-NF- κ B sinyali gibi doğal immün sinyal transdüksiyon yolları ve çeşitli immün efektör moleküllerin yayılımı arasındaki ilişkilerin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, enfeksiyöz ve enflamatuar hastalık patogenezinin çok daha açık ve daha fizyolojik anlayışını sağlayacaktır. HIF seviyelerinin kısa yarılanma ömrü ve post-translasyonel düzenleme mekanizmalarının iyi anlaşılması mekanizmasından ötürü, HIF, insan hastalıklarının tedavisinde immün hücre fonksiyonlarına ince ayar yapabilecek ilgi çekici bir farmakolojik hedeftir. 1-3 proteinleri içeren prolin hidroksilaz domain (PHD1-3) gibi yeni bir oksijen sensör ailesinin keşfi, hücrelerin oksijeni nasıl algıladıkları ve oksijen ihtiyaç ve tüketimini nasıl dengede tutabildiği hakkında yeni görüşler ortaya çıkarmıştır (Fraisl ve ark. 2009; Smith ve Talbot 2010). Bu oksijen sensörlerinin hipoksi toleransı, iskemik ön koşullanma ve enflamasyondaki rollerinin anlaşılmasındaki gelişmeler enflamatuar hastalıkların farmakolojik tedavilerinde yeni fırsatlar yaratmaktadır (Şekil 4.4).



ŞEKİL 4.4 Enflamasyonda PHD-HIF yolağının inhibisyonu. Birçok çalışma, çeşitli hastalıklarda PHD inhibisyonunun yararlı etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Hipoksi/iskemi toleransının veya hipoksik/iskemik önkoşullanmanın terapötik uyarılması, kalp krizi ve inme gibi çok sayıda iskemik bozukluğun tedavisinde önemli fırsatlar yaratabilir. Enflamasyon ve nörodejenerasyondan organ nakli ve cerrahi girişimlere kadar, birçok diğer durum akut veya kronik iskemi ile bir şekilde ilişkilidir. Prolil hidroksilaz domain içeren proteinlerin (PHDler), bir inhibitör ile blokajı makrofajlarda HIF yolağını aktive ederek uyarılabilir nitrik oksiti (iNOS) uyarır ve bakterisidal nitrik oksit (NO) üretimini sağlar. Ek olarak, anaerobik glukoz kullanımının (glikoliz; glukozdan pirüvat oluşumu) HIF-aracılı uyarılması da, oksijen eksikliği olan ortamda invazivlik ve bakteri öldürme gibi makrofaj fonksiyonlarını desteklemek için gerekli olan ATP üretimini sağlar. PHDlerin inhibisyonu HIF'i stabilize eder ve IκB kinaz β (IKKβ) fonksiyonunu uyarır; bunların her ikisi de nükleer faktör κB (NF-κB)'ın aktivasyonunu sağlayarak nötrofilin hayatta kalmasına katkıda bulunur.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Sistemik ve lokal hipoksi, bakteriyel veya viral enfeksiyon olmadan enflamasyonu tetikleyebilir.
- Sistemik veya lokal enflamasyon genellikle sırasıyla tromboz ve ödeme bağlı hipoksik hale gelebilir.
- Hipoksi le uyarılabilir faktör (HIF) ve iki sınıf hidroksilazı içeren oksijen algılama sistemi, hipoksi ve enflamasyon arasındaki ilişkide kritik rol oynamaktadır.
- Hipoksik olmayan şartlar altında dahi pro-enflamatuar medyatörler HIF'i aktive edebilir ve HIF enflamasyon için eksprese olan bir grup genin transkripsiyonunu uyarabilir.
- HIF, makrofaj, dendritik hücre, nötrofil ve lenfosit gibi immünkompetan hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyebilir.
- HIF-PHD/FIH-1 sistemi enflamasyonun regülasyonunda en önemli hedeflerden biri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Albina, J.E., Mastrofrancesco, B., Vessella, J.A., et al. (2001). HIF-1 expression in healing wounds: HIF-1 α induction in primary inflammatory cells by TNF- α . *Am J Physiol Cell Physiol* 281, C1971–1977.
2. Brune, B., and Zhou, J. (2007). Hypoxia-inducible factor-1 α under the control of nitric oxide. *Methods Enzymol* 435, 463–478.
3. Colgan, S.P., and Taylor, C.T. (2010). Hypoxia: An alarm signal during intestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7, 281–287.
4. Cramer, T., and Johnson, R.S. (2003). A novel role for the hypoxia inducible transcription factor HIF-1 α : Critical regulation of inflammatory cell function. *Cell Cycle* 2, 192–193.
5. Cramer, T., Yamanishi, Y., Clausen, B.E., et al. (2003). HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 112, 645–657.
6. Cummins, E.P., Berra, E., Comerford, K.M., et al. (2006). Prolyl hydroxylase-1 negatively regulates I κ B kinase-beta, giving insight into hypoxia-induced NF κ B activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 18154–18159.
7. Cummins, E.P., and Taylor, C.T. (2005). Hypoxia-responsive transcription factors. *Pflugers Arch* 450, 363–371.
8. Dang, E.V., Barbi, J., Yang, H.Y., et al. (2011). Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 146, 772–784.
9. Dehne, N., and Brüne, B. (2009). HIF-1 in the inflammatory microenvironment. *Exp Cell Res* 315, 1791–1797.
10. Eltzschig, H.K., and Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 364, 656–665.
11. Eming, S.A., Krieg, T., and Davidson, J.M. (2007). Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* 127, 514–525.
12. Epstein, A., Gleadle, J., McNeill, L., et al. (2001). *C. elegans* EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 107, 43–54.
13. Fraisl, P., Aragonés, J., and Carmeliet, P. (2009). Inhibition of oxygen sensors as a therapeutic strategy for ischaemic and inflammatory disease. *Nat Rev Drug Discov* 8, 139–152.
14. Fukuda, R., Kelly, B., and Semenza, G.L. (2003). Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 63, 2330–2334.
15. Gerald, D., Berra, E., Frapart, Y.M., et al. (2004). JunD reduces tumor angiogenesis by protecting cells from oxidative stress. *Cell* 118, 781–794.
16. Gorlach, A., Diebold, I., Schini-Kerth, V.B., et al. (2001). Thrombin activates the hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells: Role of the p22(phox)-containing NADPH oxidase. *Circ Res* 89, 47–54.
17. Hagen, T., Taylor, C.T., Lam, F., and Moncada, S. (2003). Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide: Effect on HIF1 α . *Science* 302, 1975–1978.
18. Hellwig-Burgel, T., Rutkowski, K., Metzen, E., Fandrey, J., and Jelkmann, W. (1999). Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1. *Blood* 94, 1561–1567.
19. Hirota, K., and Semenza, G.L. (2005). Regulation of hypoxia-inducible factor 1 by prolyl and asparaginyl hydroxylases. *Biochem Biophys Res Commun* 338, 610–616.
20. Jaakkola, P., Mole, D.R., Tian, Y.M., et al. (2001). Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 292, 468–472.
21. Jantsch, J., Chakravorty, D., Turza, N., et al. (2008). Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function. *J Immunol* 180, 4697–4705.
22. Jeschke, M.G., Gauglitz, G.G., Kulp, G.A., et al. (2011). Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS ONE* 6, e21245.
23. Kasuno, K., Takabuchi, S., Fukuda, K., et al. (2004). Nitric oxide induces hypoxia-inducible factor 1 activation that is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *J Biol Chem* 279, 2550–2558.

24. Kojima, H., Gu, H., Nomura, S., et al. (2002). Abnormal B lymphocyte development and autoimmunity in hypoxia-inducible factor 1alpha -deficient chimeric mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 2170–2174.
25. Kojima, H., Kobayashi, A., Sakurai, D., et al. (2010). Differentiation stage-specific requirement in hypoxia-inducible factor-1alpha-regulated glycolytic pathway during murine B cell development in bone marrow. *J Immunol* 184, 154–163.
26. Kong, T., Eltzschig, H.K., Karhausen, J., Colgan, S.P., and Shelley, C.S. (2004). Leukocyte adhesion during hypoxia is mediated by HIF-1-dependent induction of beta2 integrin gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 10440–10445.
27. Kruger, B., Krick, S., Dhillon, N., et al. (2009). Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 3390–3395.
28. Lando, D., Peet, D.J., Gorman, J.J., et al. (2002). FIH-1 is an asparaginyl hydroxylase enzyme that regulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor. *Genes Dev* 16, 1466–1471.
29. Laughner, E., Taghavi, P., Chiles, K., Mahon, P.C., and Semenza, G.L. (2001). HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) synthesis: Novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol Cell Biol* 21, 3995–4004.
30. Lee, K.S., Kim, S.R., Park, S.J., et al. (2008). Mast cells can mediate vascular permeability through regulation of the PI3K-HIF-1alpha-VEGF axis. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 787–797.
31. Li, F., Sonveaux, P., Rabbani, Z.N., et al. (2007). Regulation of HIF-1alpha stability through S-nitrosylation. *Mol Cell* 26, 63–74.
32. Mahon, P.C., Hirota, K., and Semenza, G.L. (2001). FIH-1: A novel protein that interacts with HIF-1a and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev* 15, 2675–2686.
33. Makino, Y., Nakamura, H., Ikeda, E., et al. (2003). Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells. *J Immunol* 171, 6534–6540.
34. Manalo, D.J., Rowan, A., Lavoie, T., et al. (2005). Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood* 105, 659–669.
35. Maxwell, P.H., Wiesener, M.S., Chang, G.W., et al. (1999). The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399, 271–275.
36. McNeill, L.A., Hewitson, K.S., Gleadle, J.M., et al. (2002). The use of dioxygen by HIF prolyl hydroxylase (PHD1). *Bioorg Med Chem Lett* 12, 1547–1550.
37. Nishi, K., Oda, T., Takabuchi, S., et al. (2008). LPS induces hypoxia-inducible factor 1 activation in macrophage-differentiated cells in a reactive oxygen species-dependent manner. *Antioxidants & Redox Signaling* 10, 983–996.
38. Oda, S., Oda, T., Nishi, K., et al. (2008). Macrophage migration inhibitory factor activates hypoxia-inducible factor in a p53-dependent manner. *PLoS ONE* 3, e2215.
39. Oda, T., Hirota, K., Nishi, K., et al. (2006). Activation of hypoxia-inducible factor 1 during macrophage differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol* 291, C104–C113.
40. Ohh, M., Park, C.W., Ivan, M., et al. (2000). Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the beta-domain of the von Hippel-Lindau protein. *Nat Cell Biol* 2, 423–427.
41. Palayoor, S.T., Tofilon, P.J., and Coleman, C.N. (2003). Ibuprofen-mediated reduction of hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 9, 3150–3157.
42. Pan, J., Mestas, J., Burdick, M.D., et al. (2006). Stromal derived factor-1 (SDF-1/CXCL12) and CXCR4 in renal cell carcinoma metastasis. *Mol Cancer* 5, 56.
43. Peyssonnaud, C., Cejudo-Martin, P., Doedens, A., et al. (2007). Cutting edge: Essential role of hypoxia inducible factor-1alpha in development of lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Immunol* 178, 7516–7519.
44. Prabhakar, N.R., Kumar, G.K., Nanduri, J., and Semenza, G.L. (2007). ROS signaling in systemic and cellular responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxidants & Redox Signaling* 9, 1397–1403.
45. Rius, J., Guma, M., Schachtrup, C., et al. (2008). NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature* 453, 807–811.
46. Schofield, C.J., and Ratcliffe, P.J. (2004). Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5, 343–354.
47. Schofield, C.J., and Ratcliffe, P.J. (2005). Signalling hypoxia by HIF hydroxylases. *Biochem Biophys Res Commun* 338, 617–626.
48. Schwacha, M.G., Nickel, E., and Daniel, T. (2008). Burn injury-induced alterations in wound inflammation and healing are associated with suppressed hypoxia inducible factor-1alpha expression. *Mol Med* 14, 628–633.
49. Semenza, G.L. (2007). Life with oxygen. *Science* 318, 62–64.
50. Semenza, G.L., and Prabhakar, N.R. (2007). HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxidants & Redox Signaling* 9, 1391–1396.

51. Semenza, G.L., and Wang, G.L. (1992). A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 12, 5447–5454.
52. Sen, C.K., and Roy, S. (2008). Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta* 1780, 1348–1361.
53. Serhan, C.N., and Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: The beginning programs the end. *Nat Immunol* 6, 1191–1197.
54. Shahar, E., Whitney, C.W., Redline, S., et al. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Physiol Cell Physiol* 163, 19–25.
55. Shi, L.Z., Wang, R., Huang, G., et al. (2011). HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. *J Exp Med* 208, 1367–1376.
56. Smith, T.G., and Talbot, N.P. (2010). Prolyl hydroxylases and therapeutics. *Antioxidants & Redox Signaling* 12, 431–433.
57. Suganami, T., and Ogawa, Y. (2010). Adipose tissue macrophages: Their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol* 88, 33–39.
58. Treins, C., Giorgetti-Peraldi, S., Murdaca, J., Semenza, G.L., and Van Obberghen, E. (2002). Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J Biol Chem* 277, 27975–27981.
59. Wagner, A.E., Huck, G., Stiehl, D.P., Jelkmann, W., and Hellwig-Burgel, T. (2008). Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochem Biophys Res Commun* 372, 336–340.
60. Walmsley, S.R., Print, C., Farahi, N., et al. (2005). Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1alpha-dependent NF-kappaB activity. *J Exp Med* 201, 105–115.
61. Wang, G., Jiang, B., Rue, E., and Semenza, G. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 5510–5514.
62. Weir, E.K., Lopez-Barneo, J., Buckler, K.J., and Archer, S.L. (2005). Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 353, 2042–2055.
63. Woodman, I. (2011). T cells: A metabolic sHIFt to turn 17. *Nature Reviews Immunology* 11, 503.
64. Zinkernagel, A.S., Johnson, R.S., and Nizet, V. (2007). Hypoxia inducible factor (HIF) function in innate immunity and infection. *J Mol Med (Berl)* 85, 1339–1346.

5 Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörleri

Sainath R. Kotha, Jordan D. Secor, Smitha Malireddy, Gowrishankar Gnanasekaran, ve Narasimham L. Parinandi
Ohio Devlet Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Columbus, Ohio

Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

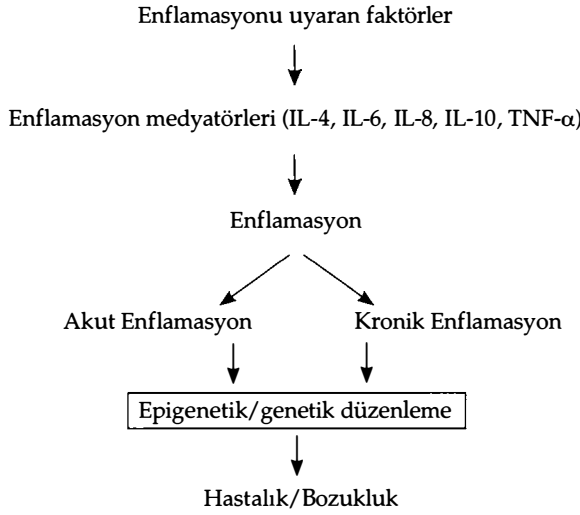
İÇİNDEKİLER

5.1	Enflamasyonun Belirgin Özellikleri	67
5.1.1	Hastalıklar ve Enflamasyon	68
5.2	Enflamasyonun medyatörleri	69
5.2.1	Enflamasyonun Lipid Olmayan Medyatörleri	69
5.2.2	Enflamasyonun Lipid Medyatörleri.....	70
5.3	Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörü Olarak Fosfatidik Asit (PA).....	70
5.4	Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörü Olarak Lizofosfatidik Asit (LPA)	71
5.5	Geleceğe İlişkin Öneriler	73
	Çıkarılacak Mesajlar	73
	Teşekkür	74
	Referanslar	74

5.1 Enflamasyonun Belirgin Özellikleri

Oxford English Dictionary enflamasyonu genel olarak alevlenme durumu, ateşi canlandırma, tutuşma veya alevler içinde olma durumu, yangın felaketi olarak tanımlar. Bununla birlikte bu sözlükte enflamasyonun patolojik durumunu, bir organ veya vücudun bir parçasını etkileyen, aşırı sıcaklık, şişme, ağrı ve kızarıklıkla karakterize hastalıklı süreç olarak tanımlar. Yaşayan bir beden bir dokusundaki enflamasyon bölgesel hasar sonucu ortaya çıkan bir cevaptır ve sıvı ve kan hücrelerinin toplanması ile sonuçlanır. Enflamasyon, canlıların patojen mikroplara karşı savunması için evrilmiş gerekli ve çok faydalı, olmazsa olmaz bir süreçtir. Stres doku hasarına sebep olarak çeşitli sinyal medyatörler aracılığıyla enflamasyona yol açar. Genel olarak vaskülerize dokudaki herhangi bir hasar lokal bir enflamatuar cevaba sebep olur. Enflamasyon genel olarak iki majör tipe ayrılır: (1) akut enflamasyon (hızlı ve non-spesifik cevap), (2) kronik enflamasyon (geç ve yüksek spesifik cevap; Şekil 5.1) (1). Fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyarının neden olduğu doku hasarının hemen akabinde, hasarlanmış doku alanında vazodilatasyon, vasküler sızıntı, ödem ve lökositlerin bölgeye göçü (polimorfonükleer lökositler, PMNler) gerçekleşir. Vasküler sızıntı protein eksudasyonu ve ödemden sorumludur.

Vasküler sızıntı hadisesindeki esas rolü vasküler endotelial hücre (VC) tabakası oynar. Histamin, bradikinin, lökotrienler, pro-enflamatuar sitokinler (interlökin 1, IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF), sitoskeletal yapıları değiştirerek endotelial dar bağlantı noktalarında değişikliğe sebep olur ve hasarlı doku bölgesinde vasküler hiperpermabiliteye yol açar. Enflamasyonun erken evrelerinde mikrovasküler yapı en çok etkilenir ve vasküler hiperpermabiliteye katkıda bulunarak hücreler arası alanlarda makromoleküler eksudasyon ve ödeme sebep olur. Ciddi doku hasarları EC hasarına veya



ŞEKİL 5.1 Akut ve kronik enflamasyona neden olan enflamasyon indükleyici medyatörler. Enflamasyon uyarıcıları (mikroplar, mikrobik toksinler, allerjenler, metabolik bozukluklar, stres, toksik ajanlar) enflamasyona neden olur ve enflamasyon medyatörleri, hücresel ve genetik seviyede sinyallerden oluşan kompleks yollarla enflamasyonu düzenler.

uzamış vasküler sızıntı ile ölüme sebep olur. Enflamasyonun akut evresinde lökositler endotelyuma yapışarak endotel hasarına sebep olur ve oksidan ve diğer sinyal mekanizmalarının vasküler alandan sızmasında rol oynar. Dolaşımdaki lökositler kan damarlarından rolling (yuvarlanma), migrasyon, adezyon, aktivasyon ve kemotaksis ile kaçır ve doku hasarına katkıda bulunur. Vasküler sızıntı esnasında, lökositler hücre adezyon moleküllerini kullanarak damarların endotel yüzeyi boyunca toplanırlar (adezyon). Lökosit ve endotel adezyonu selektin adı verilen spesifik hücre adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir. Sitokinler bu adezyon moleküllerinin up-regulasyonunda önemli rol oynar. Enflamasyonun başlangıç evrelerinde PMNler, lenfositler ve monositlerin içinde olduğu lökositler diapedezi (transmigrasyon) gerçekleştirir. Lökositler kemotaksis aracılığıyla hasarlı dokuya çekilirler, kemotaksiste pro-enflamatuar sitokinler (IL-8), kompleman proteinleri ve eikozanoidler önemli rol oynar. Kemotaksis ve aktivasyonun akabinde lökositler fagositoza başlar. Fagositoz sadece mikrobisidal etki için değil, aynı zamanda doku tamir sürecinin bir parçası olarak, yutulma ve fagolizozom oluşumu yoluyla hasarlı dokunun ortadan kaldırılması için de elzemdir. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu (oksidatif patlama), oksidatif stres ve araşidonik asit metabolitlerinin (eikozanoidler) oluşumu da enflamasyonun bu evresinde gerçekleşir (2). Genel olarak bakıldığında, aktive lökositlerin hasarlı doku bölgesindeki enflamasyona, birçok enflamasyon medyatörü tarafından başlatılıp düzenlenen çoklu mekanizmalarla katkıda bulunur.

5.1.1 Hastalıklar ve Enflamasyon

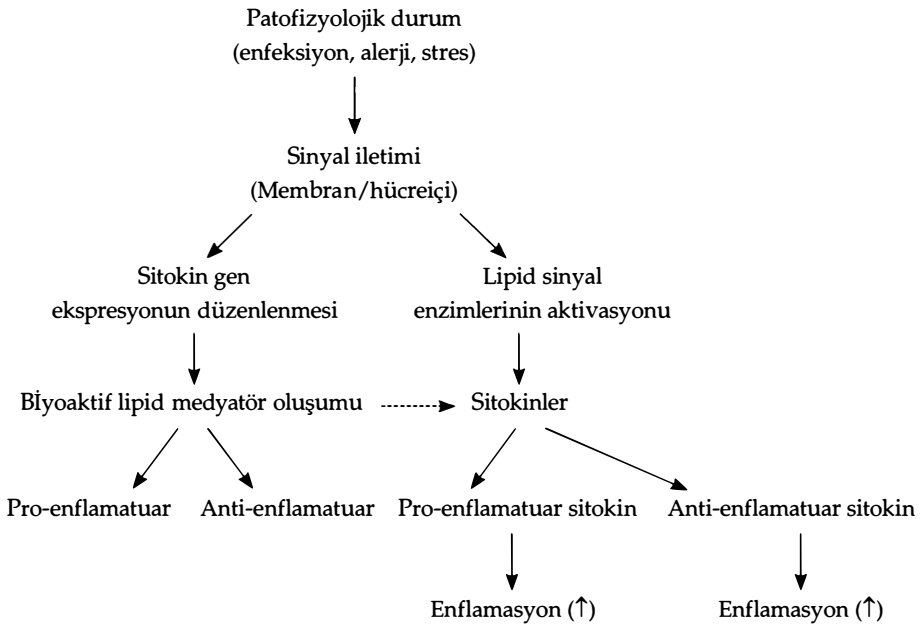
Tüm hastalık ve düzensizlik durumlarında enflamasyon kaçınılmazdır. Her ne kadar hasar ve enflamasyon keskin sınırlarla ayrılmassa da, enflamasyon hastalık/düzensizlik durumunda doku hasarının sebebi ya da sonucu olabilir, bu yüzden belirli bir düzensizlik veya hastalık durumunda doğru ve etkin bir tedavi uygulayabilmek için enflamasyonun mekanizmasını anlamak çok önemlidir. Başta mikrobiyal ve parazitik enfeksiyonlar olmak üzere, allerjen maruziyeti, kanser, kardiyovasküler bozukluklar, sinir hasarları ve hastalıkları, astım, yara iyileşmesi, obezite ve bir çok hastalık enflamasyon ile ilişkilidir (3-8).

5.2 Enflamasyon Medyatörleri

Enflamatuar hücreler medyatörlere çok kompleks şekilde cevap verir ve enflamasyon yollarını kontrol eder (9). Bu lipid medyatörler, tüm enflamasyon evreleri boyunca pro-enflamatuar veya anti-enflamatuar moleküller olarak ortaya çıkarlar, medyatörün yapısına, etki mekanizmasına ve hastalığın/düzensizliğin yapısına bağlı olarak, hasarın artmasına veya hasarlı dokunun tamir veya yeniden şekillenme yoluyla iyileşmesine sebep olurlar. Bu medyatörlerin doku hasarı sırasında hücre içerisinde ya da ekstrasellüler ortamda oluşumu ve yıkımı çok önemlidir. Kolaylık sağlamak için enflamasyon medyatörleri kabaca iki gruba ayrılmıştır: (1) non-lipid medyatörler ve (2) lipid medyatörler (Şekil 5.2).

5.2.1 Enflamasyonun Lipid Olmayan Medyatörleri

Enflamasyonun en önemli non-lipid medyatörleri histamin, kininler, sitokinler ve kemokinlerdir (9). Vazodilatatör ve vasküler düz kas kontraktörü olan histamin ciddi vasküler permeabilite artışına neden olarak sonraki enflamatuar olaylar için ortamı hazırlar. Histamin mast hücreleri ve bazofil-lerde, histidin aminoasitinin metabolik dekarboksilasyonu yoluyla üretilir ve sekretuar granüllerde depolanır ve, sensitizasyonu takiben, enflamasyon indükleyicilerin (allerjenler) immünglobulin E (IgE)'ye bağlanmasıyla ortama salınırlar (9). Vasküler düz kas hücreleri, nöronlar, egzokrin hücreler, endokrin hücreler, immün hücreler ve kan hücreleri gibi çok sayıda hücre de histamine cevap verir. Kininler peptid hormon kategorisindedirler (9). Kininler, enflamasyon durumunda, vücut sıvılarında ve dokularda, kininojenlerden enzim-katalizli proteoliz ile sentezlenirler. Kininlerin enflamatuar etki mekanizmaları; düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon ve kapillerde dolaşımın artmasıdır. Sitolin-ler, enflamasyonda en önemli ajanlar olduklarından en kapsamlı şekilde araştırılmış medyatörlerdir. İnterlökinler (IL), tümör nekrozif faktör- α (TNF- α) ve granülosit-makrofaj stimüle edici faktör



ŞEKİL 5.2 Enflamasyonda non-lipid ve lipid medyatörlerin görevleri. Enflamasyon sırasında lipid sinyal enzimleri, enflamasyonun medyatörleri olarak görev alan biyoaktif lipidleri oluşturur. Sitolinler gibi non-lipid medyatörler de enflamasyona katılır. Bu medyatörlerin bazıları hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar düzenleyici olarak rol alabilirler.

(GM-CSF)'in içinde olduğu birkaç sitokin, enflamasyon süreci boyunca makrofajlar, T-hücreleri, B-hücreleri ve eozinofil gibi farklı immün hücrelerin etkilerini çeşitli moleküler mekanizmalar ile düzenlerler (9). IL-8, makrofaj enflamatuar protein-1 α (MIP-1 α), makrofaj kemoatraktan proteinler ve RANTES gibi sitokinlerin kemoatraktan özellikler sergiledikleri bilinir ve bu yüzden de kemokinler olarak adlandırılırlar. Bu kemokinler, makrofajlar ve lökositler için kemoatraktan olarak davranarak enflamatuar süreçlere katılırlar.

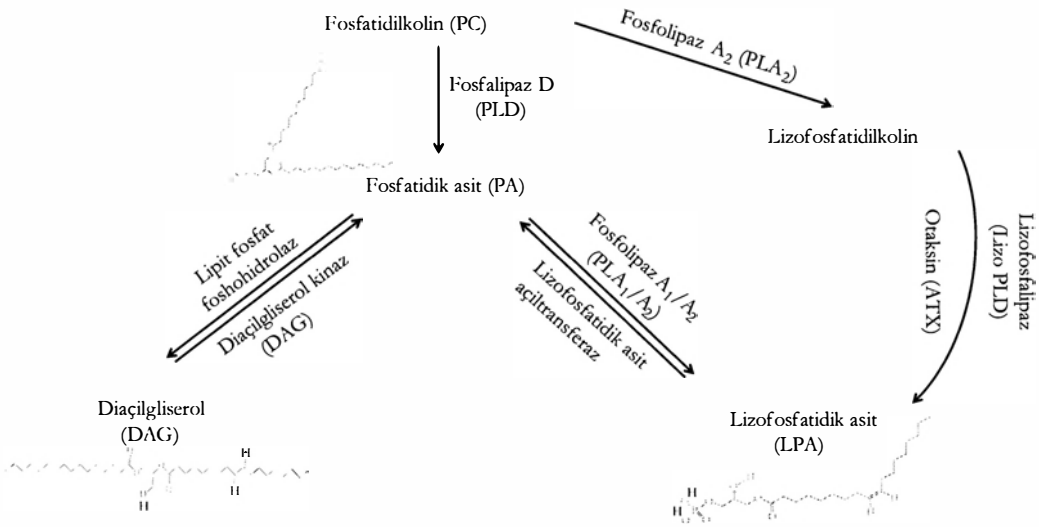
5.2.2 Enflamasyonun Lipid Medyatörleri

Canlıların, plazma zarları gibi hücre zarları farklı tipte lipidlerden meydana gelir. Bu hücresel iki tabakalı membran lipidlerin en önemlilerini fosfolipidler oluşturur, onları glikolipidler, sfingolipidler, gangliozidler ve kolesterol olmak üzere diğer minör lipid bileşikler takip eder. Membran lipidlerinin kompozisyonu her hücre tipinde farklılık gösterir. Aynı hücre tipinde dahi, hücrenin metabolik durumuna bağlı olarak (yaşlanma gibi), lipid içeriği değişebilir. Bu nedenle membran lipidleri sadece biyolojik hücrenin yapısal komponenti olarak düşünülmemeli, hücresel fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler fonksiyonlarda da çok önemli rol oynadıkları bilinmelidir. Enflamasyon da, membran lipidlerinin çok önemli oyuncularını olduğu bir durumdur. Platelet-aktive edici faktör (PAF)'ın potent bir fosfolipid otokoid ve doğal bağışıklık sistemi regülatör olduğu çok uzun zamandır bilinmektedir (10). Siklooksijenaz- (COX) ve lipooksijenaz- (LOX) aracılığıyla üretilmiş araşidonik asit (AA) metabolitlerinin (prostoglandinler ve lökotrienler gibi eikozanoidler) enflamasyondaki rolleri kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve bulunmuştur (2,11). Fosfolipaz A2'nin hidroliz aracılığıyla etkisine bağlı olarak membran fosfolipidlerinin SN-2 pozisyonundan AA salınımı serbest AA'nın eikozanoidlere COX veya LOX tarafından dönüşmesindeki en önemli basamaktır (12). Böylelikle, eikozanoidlerin enflamasyonun modülasyon/regülasyonunda potent biyoaktif lipid medyatörler oldukları kanıtlanmıştır (9). Bununla birlikte, enflamasyonda potent medyatör veya modülatör oldukları bilinen diğer birkaç önemli biyoaktif lipid medyatörleri de vardır. Bunların arasında; fosfatidik asit (PA), lizofosfatidik asit (LPA), anademidler ve sfingozin-1-fosfat (S1P) vardır (13,14). Bu bölüm enflamasyonun, bu yeni spesifik biyoaktif fosfolipid medyatörleri olan PA ve LPA'nın enflamasyon düzenleyici/aracılık edici etkileri üzerinedir.

5.3 Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatörü Olarak Fosfatidik Asit (PA)

PA memeli hücrelerinde bulunan membranların önemli bir komponentidir. Farklı fosfolipidlerin biyosentezinde metabolik bir ara ürün olmakla birlikte, potent bir biyoaktif lipid sinyal medyatörü olarak da görev alır. Fosfolipaz D (PLD), fosfolipidlerin (fosfatidilkolin) baş grubunu yararak PA'yı oluşturan bir membran fosfolipid-hidrolize edici enzimdir (Şekil 5.3) (15). Memeli hücrelerinde, PLD-oluşumlu PA tarafından düzenlenen hücresel iletim olaylarında, özellikle görev alan iki PLD izoformu, PLD1 ve PLD2, tanımlanmıştır. Artmış PLD aktivitesi (upregülasyonu), fMLP-ile uyarılmış nötrofillerde PA üretimi aracılığıyla GM-CSF'in etki mekanizmasına bağlanmıştır ki bu da GM-CSF'in ateşleyici etkisini göstermektedir (16). İntegrin-indükte insan nötrofil fagositozunda PLD aktivasyonunun ilk basamak olduğu tanımlanmıştır (17). PLD aktivasyonu, enfekte insan makrofajlarında virülen *Mycobacterium tuberculosis*'in ATP-indükte ölümünde çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir (18). Makrofajlarda, PA'nın rapamisin-p70 S6 kinaz 1 sinyal kaskadında Akt-memeli hedef modülasyonu yoluyla sistemik enflamatuar cevapları regüle ettiği gözlenmiştir (19). Kardiyopulmoner bypass durumunda nötrofil uyarımı ve akabinde PLD aktivasyonu gözlenmiş, ve PLD aktivasyon inhibisyonunun, kardiyopulmoner bypass-indükte enflamasyonun zayıflamasıyla, enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (20). Bu çalışma, kardiyopulmoner bypass-indükte enflamasyonda, nötrofil aktivite aracılığıyla PLD ve PLD-ile oluşan biyoaktif PA'nın önemini vurgulamaktadır.

Her iki PLD1 ve PLD2 izoformların makrofajlarda fagositozun esas düzenleyicileri oldukları bulunmuştur (21). PLD1'in fagosit adezyonuyla uyarıldığı ve fagosit adezyonunun erken safhalarının PLD1 tarafından regüle edildiği gösterilmiştir ki (22) bu da PLD1'in fagosit adezyonundaki önemini



ŞEKİL 5.3 Enflamasyon durumunda, hücrelerde biyoaktif fosfolipid medyatorler olan fosfatidik asit (PA) ve lizofosfatidik asit (LPA) oluşumu. Fosfolipaz D (PLD) gibi membran fosfolipid hidrolizan enzimler enflamasyonda bir fosfolipid medyator görevi alan membran fosfolipidlerinden (fosfatidilkolin) PA oluşturur. PA ayrıca, enflamasyonda potent bir biyoaktif fosfolipid medyator olan LPA'yı oluşturmak üzere fosfolipaz A₁/A₂ aracılığıyla hidrolitik yarılmaya uğrayabilir.

göstermektedir. İnsan monositlerinde PLD1'in enflamasyon boyunca TNF- α aracılı sinyal yolağında önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (23). PLD1, TNF- α 'nın kritik rol oynadığı sepsis, respiratuar hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi enflamatuar durum/hastalıkların tedavisi için yeni bir hedeftir (24). PLD1'in endotelial hücrelerden (EC) pro-koagulan von Willebrand faktör (VWF) salınımını düzenlediği gösterilmiştir (25). Bu çalışmada PA kaynaklı PLD1'in EC tarafından histamin indükte VWF salınımında önemli rol oynadığı gözlenmiştir, ayrıca bu çalışma PLD1'in, akut enflamasyonda çok önem taşıyan endotelce regüle edilen vasküler permeabilitede çok önemli rol oynadığını göstermektedir. PA metabolizmasında bir katalize enzim olan PA fosfohidrolaz enflamatuar yolda düzenleyici bir role sahiptir (27). PLD2-kaynaklı PA, GTPaz'ın da katılımıyla, hücre migrasyonu, artmış lökosit kemotaksisi ve enflamasyonda önemli rol oynar, ki bu da PLD yolağının enflamasyon ve kanserde önemli rol oynadığını gösterir (27). Sonuç olarak tüm bu çalışmalar PLD ve PLD-kaynaklı biyoaktif fosfolipid (PA)'nın enflamasyon regülasyonunda çok önemli rol oynadıklarını göstermektedir.

5.4 Enflamasyonun Biyoaktif Fosfolipid Medyatorü Olarak Lizofosfatidik Asit (LPA)

LPA, enflamasyonun da dahil olduğu farklı fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda görev alan yeni bir potent biyoaktif fosfolipid medyatorüdür. LPA birçok hücrede kemoatraktan ve mitojen olarak davranabilir. LPA, memeli hücre/dokularında farklı mekanizmalarca oluşabilir. Bu mekanizmalardan biri PLA yolağıdır ki, membran fosfolipidlerinden PA oluşmasını sağlar ve PA daha sonra fos-

folipaz A1 (PLA1) veya fosfolipaz A2 (PLA2) aracılığıyla hidrolize uğrayarak LPA meydana gelir (Şekil 5.3). LPA oluşumundaki ikinci bir mekanizma ise, özellikle tümör gelişimi ve enflamasyonda gerçekleşen, bir sekretuar lizofosfolipaz D olan ototaksindir (ektonükleotid pirofosfataz/fosfodiesterez-2, ENPP2) (28). Ototaksin lizofosfatidilkolini LPA'ya hidrolize eder. LPA oluşumunda üçüncü mekanizma, hücre içindeki lizofosfolipidleri LPA'ya çeviren lizofosfolipaz D etkisidir. LPA biyolojik etkilerini, LPA-1, LPA-2, LPA-3, LPA-4, LPA-5 ve P2Y5 gibi spesifik G-protein-coupled reseptörler (GPCRler) aracılığıyla gösterir (29). LPA'nın hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar genlerin ekspresyonunu modüle ederek respiratuar enflamasyonda önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (29). LPA'nın insan nötrofillerinin polarizasyonu, motilitesi ve metabolik patlamasının uyarılmasında potent bir stimulan olduğu gösterilmiştir ki bu da plateletlerdeki trombin uyarımı ile oluşan LPA'nın enflamasyonu regüle edebileceğini akla getirir (30). Transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör- κ B (NF- κ B)'nın LPA ile aktivasyonunun fibroblastlardaki birçok yolda kullanıldığı gösterilmiştir (31). Sitokinler NF- κ B'yı hedef aldığından, NF- κ B'nin LPA ile regülasyonu enflamasyonda çok yüksek öneme sahip olabilir. Vasküler EC (insan aort EC) ve lökosit (monosit ve nötrofil) etkileşimi, LPA ile reseptörlerinin aracılığıyla düzenlendiği gösterilmiş, bu da LPA ve reseptörlerinin enflamasyondaki rolünü ortaya koymuştur (32).

LPA'nın farelerde akut kutanöz yaraların iyileşmesini, enflamasyonu modüle ederek değil, artmış re-epitelizasyon aracılığıyla hızlandırdığı gözlenmiştir ki bu da LPA'nın yara iyileşmesi ve onarımında mitojen olarak davrandığını ortaya koyar (33). LPA, lökositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında önemli rolü olan, bir platelet kökenli biyoaktif lipid büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır ve bu da LPA'nın granümatöz bozukluk, kronik enflamasyon (artrit) ve ateroskleroz gibi birçok enflamatuar hastalıklarda önemli olduğu anlamına gelir (34). LPA'nın nanomolar dozlarda insan monositlerini LPA reseptörleri aracılığıyla aktive ettiği gösterilmiştir, bu yüzden LPA'nın enflamasyonda medyatör rolü aldığı düşünülmüştür (35). Mikrovasküler EClerde, hepatom hücrelerinde ve karaciğer dokusundaki pro-enflamatuar gen ekspresyonunun nükleer LPA-1 reseptör aracılığıyla modüle edildiği bulunmuştur, bu çalışma LPA'nın enflamasyon regülasyonunda nükleer bölgedeki etkisini açıkça ortaya koymaktadır (36).

LPA'nın, insan nötrofillerinde G proteinleri aracılığıyla, kemotaksis, oksidan oluşumu, CD11b upregülasyonu, kalsiyum mobilizasyonu ve aktin sitoskeletal re-organizasyonunu uyardığı gösterilmiştir (37). Bu çalışma LPA'nın atopik hastalıklar gibi eozinofilin enflamasyon içeren hastalıklarda, kemotaktik bir ajan ve pro-enflamatuar süreçlerin aktivatörü olarak rol oynadığını ortaya koymuştur. LPA'nın respiratuar epitel hücrelerinde, sitokin üretiminin modülasyonu aracılığıyla enflamatuar kaskadı indüklediği belirtilmiştir (38). LPA'nın endotoksemi (lipopolisakkarid, LPS) nedenli organ hasarını, GPCRler ve peroksizom proliferatör-aktif reseptör- γ (PPAR- γ) aracılığıyla azalttığı gözlenmiştir (39). Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında, alerjen maruziyeti sonrasında, sıvı kromatografi-mass spektrometre ile LPA varlığı tespit edilmiştir (40). Bu çalışmada araştırmacılar LPA'nın predominant bir eozinofil kemoatraktan olarak davranıyor görünmediği ancak alerjik solunum yolu enflamasyonu sırasında epitelyal bariyer bütünlüğünü artırabileceği sonucuna varmışlardır.

İnsan EClerinde, LPA'nın, LPA1 ve LPA3 reseptörleri aracılığıyla enflamasyonla ilişkili genleri regüle ettiği gösterilmiştir, bu da ciddi enflamasyonun tedavisinde bu LPA reseptörlerinin farmakolojik hedefler olabileceğini düşündürür (41). Anti-enflamatuar etkiler sergileyerek endotoksin (LPS)-indükte pro-enflamatuar durumların inhibisyonu in vitro ve in vivo fare modellerinde gözlenmiştir (42). Çalışmada ayrıca ekstrasellüler-regüle kinaz $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$), serin fosfatazlar ve PI3 kinaz ile kontrol edilen sinyalizasyon yollarının sürece karıştığı gösterilmiştir. Ototaksin (izofosfolipaz D), ekstrasellüler sıvıda LPA oluşumundan da sorumlu olduğundan, kardiyovasküler hastalıklar ve tümör metastazının tedavisinde ototaksin farmakolojik inhibitörlerinin yararlı olabileceği düşünülmüştür (43). Aynı zamanda, hava yolundaki enflamatuar medyatörlerin regülasyonunda, LPA'nın respiratuar epitel sinyalizasyonunda potent bir biyoaktif fosfolipid medyatör olduğu bulunmuştur (44). Fare astım modelinde çözülebilir Schistosoma mansoni yumurtası ile indüklenen respiratuar enflamasyonun progresyonunda LPA ve LPA-2 reseptörlerinin rol aldığı gösterilmiştir (45). Bir bleomisin-indükte fare akciğer fibrozis modelinde, yeni bir oral LPA-1 reseptör antagonisti olan AM966'nın

akciğer fibrozisini engellediği ortaya çıkmıştır (46). Bu çalışma, AM966'nın efektif, selektif ve potent bir LPA-1 reseptör antagonisti olarak sadece akciğer hasarı ve fibrozisinin tedavisinde değil aynı zamanda enflamatuar durumların tedavisi için de faydalı olabileceğini göstermiştir. İnsan deneklerin tükürük ve gingival krekivular sıvılarının, sıvı kromatografi-mass spektrometri ile incelendiği trans-lasyonel bir çalışmada, periodontal hastalıklarda, LPA'nın farklı moleküler tiplerinin (farklı yağ asidi içerikli) artmış olduğu gösterilmiştir (47). Bu çalışma LPA'nın periodontal hastalıklarda rol aldığını kesin bir şekilde göstermiştir. Sonuç olarak tüm bu çalışmalar, LPA ve LPA reseptörlerinin birçok hastalığın patogenizinde rol aldığını su götürme bir şekilde göstermektedir.

5.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Enflamasyon hemen her hastalık ve düzensizlik durumunda zorlayıcı ve ağrılıdır. Her ne kadar birbirine karışmış karışık mekanizmalarla ortaya çıksa ve hücre ve dokularda farklı mikro ortamlarda, fizyolojik, metabolik, biyokimyasal ve moleküler seviyelerde sıkı bir şekilde regüle de edilse, sonuçta tüm organizma seviyesinde etkilerini gösterir. PA ve LPA gibi biyoaktif fosfolipid medyatörler, enflamasyonun en önemli membran-kaynaklı lipid medyatörleri olarak araştırılmaktadır. Önümüzdeki zorluklar sayısızdır. Birinci zorluk, hasarlı ve enflamatuar bölgelerdeki hücre ve dokularda, dikkatli bir şekilde PA ve LPA'nın zamansal ve uzaysal saptamalarının ve kaynaklarının ve akıbetinin tanımlanmasıdır. İkinci zorluk ise, seçilmiş bir hastalık/düzensizlik için, insan hastalık/düzensizliğini doğru bir şekilde temsil edebilen doğru/uygun hayvan modeli kullanımıdır. Bu anlamda insan denekler ile yapılmış translasyonel çalışmaların yapılması zorunludur. PA ve LPA, enflamasyon ve hasar durumu ile bunların tedavisinde, enflamasyon ve hasarın biyomarkerları olarak, insan vücut sıvılarında ve doku biyopsilerinde ölçülmelidir. PA ve LPA için hücresel ve moleküler hedefler, hayvan modellerinde ve insan deneklerde hücresel düzeyde açıkça tanımlanmalıdır ki, belirli bir hastalık/düzensizlikteki enflamasyonla savaşılabilecek spesifik ilaç hedefleri belirlenebilsin. Son olarak, hem patolojik hem de farmakolojik açıdan, non-lipid medyatörler (sitokinler ve kemotaksinler gibi) ve lipid medyatörler (PA, LPA ve eikozanoidler) arasındaki iç içe geçmiş mekanizmalar, herbiri diğerinin üstüne geçen farklı sistem seviyelerinde (hücresel, nükleer, moleküler, doku ve organizmal) tanımlanmalıdır.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Enflamasyon hemen tüm hastalık/düzensizlik ile ilişkilidir.
- Her ne kadar enflamasyon doku hasarının tamiri/iyileşmesi için gerekliyse de, sonuç ağrılı ve zarar vericidir.
- Enflamasyon medyatörleri kabaca iki sınıfa ayrılır: (1) non-lipid medyatörler ve (2) lipid medyatörler.
- Enflamasyonun lipid medyatörleri arasında, membran fosfolipid-kaynaklı olan fosfatidik asit (PA) ve lizofosfatidik asit (LPA), birçok hastalık/düzensizlikteki enflamasyonda yeni ortaya konmuş kritik oyuncularlardır.
- PA ve LPA biyolojik etkilerini (pro- veya anti-enflamatuar), spesifik reseptörleri aracılığıyla hücresel ve genomik düzeyde kompleks sinyalizasyon kaskadları ile ortaya çıkarır.
- Hedef dokudaki enflamasyon esnasında PA ve LPA hedeflerinin anlaşılması, terapötik girişimler için ilaç hedefleri ortaya koyabilecektir.
- Ek Bilgi

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Ulusal Sağlık Enstitüsü (HL 093463)'ten alınan fon ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ryan GB, Majno G: Acute inflammation: A review. *Am J Pathol* 1977, 86:183–276.
2. Basu S: Bioactive eicosanoids: Role of prostaglandin F2 α and F2 isoprostanines in inflammation and oxidative stress related pathology. *Mol Cells* 2010, 30:383–391.
3. Aliberti J, Bafica A: Anti-inflammatory pathways as a host evasion mechanism for pathogens. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, 73:283–288.
4. Karp CL, Flick LM, Yang R, Uddin J, Petasis NA: Cystic fibrosis and lipoxins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, 73:263–270.
5. Gronert K: Lipoxins in the eye and their role in wound healing. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005, 73:221–229.
6. Greene ER, Huang S, Serhan CN, Panigrahy D: Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011, 96:27–36.
7. Prescott D, McKay DM: Aspirin-triggered lipoxin enhances macrophage phagocytosis of bacteria while inhibiting inflammatory cytokine production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011, 301:G487–G497.
8. Gonzalez-Periz A, Claria J: Resolution of adipose tissue inflammation. *Scientific World Journal* 2010, 10:832–856.
9. White M: Mediators of inflammation and the inflammatory process. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103:S378–S381.
10. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM: The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009, 50 (Supplement):S255–S259.
11. Carlo T, Levy BD: Molecular circuits of resolution in airway inflammation. *Scientific World Journal* 2010, 10:1386–1399.
12. Liu NK, Xu XM: Phospholipase A2 and its molecular mechanism after spinal cord injury. *Mol Neurobiol* 2010, 41:197–205.
13. Chalfant CE, Spiegel S: Sphingosine 1-phosphate and ceramide 1-phosphate: Expanding roles in signaling. *J Cell Sci* 2005, 118:4605–4612.
14. Zhao J, He D, Su Y, Berdyshev EV, Chun J, Natarajan V, Zhao Y: Lysophosphatidic acid receptor 1 modulates lipopolysaccharide-induced inflammation in alveolar epithelial cells and murine lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011, 301:L547–L556.
15. Patel RB, Kotha SR, Sherwani SI, Sliman SM, Gurney TO, Loar B, et al.: Pulmonary fibrosis inducer, bleomycin, causes redox-sensitive activation of phospholipase D and cytotoxicity through formation of bioactive lipid signal mediator, phosphatidic acid, in lung microvascular endothelial cells. *Int J Toxicol* 2011, 30:69–90.
16. Bourgoignie S, Plante E, Gaudry M, Naccache PH, Borgeat P, Poubelle PE: Involvement of phospholipase D in the mechanism of action of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): Priming of human neutrophils in vitro with GM-CSF is associated with accumulation of phosphatidic acid and diacylglycerol. *J Exp Med* 1990, 172:767–777.
17. Serrander L, Fallman M, Stendahl O: Activation of phospholipase D is an early event in integrin-mediated signaling leading to phagocytosis in human neutrophils. *Inflammation* 1996, 20:439–450.
18. Kusner DJ, Adams J: ATP-induced killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* within human macrophages requires phospholipase D. *J Immunol* 2000, 164:379–388.
19. Lim HK, Choi YA, Park W, Lee T, Ryu SH, Kim SY, et al.: Phosphatidic acid regulates systemic inflammatory responses by modulating the Akt-mammalian target of rapamycin-p70 S6 kinase 1 pathway. *J Biol Chem* 2003, 278:45117–45127.
20. Wu M, Lu YB, Chen RK: Effects of phospholipase D on cardiopulmonary bypass-induced neutrophil priming. *Chin J Traumatol* 2004, 7:70–75.
21. Iyer SS, Barton JA, Bourgoignie S, Kusner DJ: Phospholipase D1 and D2 coordinately regulate macrophage phagocytosis. *J Immunol* 2004, 173:2615–2623.
22. Iyer SS, Agrawal RS, Thompson CR, Thompson S, Barton JA, Kusner DJ: Phospholipase D1 regulates phagocyte adhesion. *J Immunol* 2006, 176:3686–3696.
23. Sethu S, Pushparaj PN, Melendez AJ: Phospholipase D1 mediates TNF α -induced inflammation in a murine TNF α -induced peritonitis. *PLoS One* 2010, 5:e10506.

24. Thomas LM, Salter RD: Activation of macrophages by P2X7-induced microvesicles from myeloid cells is mediated by phospholipids and is partially dependent on TLR4. *J Immunol* 2010, 185:3740–3749.
25. Disse J, Vitale N, Bader MF, Gerke V: Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells. *Blood* 2009, 113:973–980.
26. Grkovich A, Dennis EA: Phosphatidic acid phosphohydrolase in the regulation of inflammatory signaling. *dv Enzyme Regul* 2009, 49:114–120.
27. Gomez-Cambronero J: New concepts in phospholipase D signaling in inflammation and cancer. *Scientific World Journal* 2010, 10:1356–1369.
28. Hausmann J, Kamtekar S, Christodoulou E, Day JE, Wu T, Fulkerson Z, et al.: Structural basis of substrate discrimination and integrin binding by autotaxin. *Nat Struct Mol Biol* 2011, 18:198–204.
29. Matsuzaki S, Ishizuka T, Hisada T, Aoki H, Komachi M, Ichimonji I, et al.: Lysophosphatidic acid inhibits CC chemokine ligand 5/RANTES production by blocking IRF-1-mediated gene transcription in human bronchial epithelial cells. *J Immunol* 2010, 184:4863–4872.
30. Chettibi S, Lawrence AJ, Stevenson RD, Young JD: Effect of lysophosphatidic acid on motility, polarization, and metabolic burst of human neutrophils. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1994, 8:271–281.
31. Shahrestanifar M, Fan X, Manning DR: Lysophosphatidic acid activates NF-kappaB in fibroblasts. A requirement for multiple inputs. *J Biol Chem* 1999, 274:3828–3833.
32. Rizza C, Leitinger N, Yue J, Fischer DJ, Wang DA, Shih PT, et al.: Lysophosphatidic acid as a regulator of endothelial/leukocyte interaction. *Lab Invest* 1999, 79:1227–1235.
33. Demoyer JS, Skalak TC, Durieux ME: Lysophosphatidic acid enhances healing of acute cutaneous wounds in the mouse. *Wound Repair Regen* 2000, 8:530–537.
34. Lee H, Liao JJ, Graeler M, Huang MC, Goetzl EJ: Lysophospholipid regulation of mononuclear phagocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002, 1582:175–177.
35. Fueller M, Wang DA, Tigyi G, Siess W: Activation of human monocytic cells by lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate. *Cell Signal* 2003, 15:367–375.
36. Gobeil F Jr, Bernier SG, Vazquez-Tello A, Brault S, Beauchamp MH, Quiniou C, et al.: Modulation of pro-inflammatory gene expression by nuclear lysophosphatidic acid receptor type-1. *J Biol Chem* 2003, 278:38875–38883.
37. Idzko M, Laut M, Panther E, Sorichter S, Durk T, Fluhr JW, et al.: Lysophosphatidic acid induces chemotaxis, oxygen radical production, CD11b up-regulation, Ca²⁺ mobilization, and actin reorganization in human eosinophils via pertussis toxin-sensitive G proteins. *J Immunol* 2004, 172:4480–4485.
38. Barekzi E, Roman J, Hise K, Georas S, Steinke JW: Lysophosphatidic acid stimulates inflammatory cascade in airway epithelial cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006, 74:357–363.
39. Murch O, Collin M, Thiemermann C: Lysophosphatidic acid regulates the organ injury caused by endotoxemia—A role for G protein-coupled receptors and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Shock* 2007, 27:48–54.
40. Georas SN, Berdyshev E, Hubbard W, Gorshkova IA, Usatyuk PV, Saatian B, et al.: Lysophosphatidic acid is detectable in human bronchoalveolar lavage fluids at baseline and increased after segmental allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2007, 37:311–322.
41. Lin CI, Chen CN, Lin PW, Chang KJ, Hsieh FJ, Lee H: Lysophosphatidic acid regulates inflammation-related genes in human endothelial cells through LPA1 and LPA3. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 363:1001–1008.
42. Fan H, Zingarelli B, Harris V, Tempel GE, Halushka PV, Cook JA: Lysophosphatidic acid inhibits bacterial endotoxin-induced pro-inflammatory response: Potential anti-inflammatory signaling pathways. *Mol Med* 2008, 14:422–428.
43. Federico L, Pamuklar Z, Smyth SS, Morri AJ: Therapeutic potential of autotaxin/lysophospholipase D inhibitors. *Curr Drug Targets* 2008, 9:698–708.
44. Zhao Y, Natarajan V: Lysophosphatidic acid signaling in airway epithelium: Role in airway inflammation and remodeling. *Cell Signal* 2009, 21:367–377.
45. Zhao Y, Tong J, He D, Pendyala S, Evgeny B, Chun J, et al.: Role of lysophosphatidic acid receptor LPA2 in the development of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Respir Res* 2009, 10:114.
46. Swaney JS, Chapman C, Correa LD, Stebbins KJ, Bunday RA, Prodanovich PC, et al.: A novel, orally active LPA(1) receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. *Br J Pharmacol* 2010, 160:1699–1713.
47. Bathena SP, Huang J, Nunn ME, Miyamoto T, Parrish LC, Lang MS, et al.: Quantitative determination of lysophosphatidic acids (LPAs) in human saliva and gingival crevicular fluid (GCF) by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* 2011, 56:402–407.

6 Ateroskleroz Gelişimi ve Çözülmesinde Hemopoetik Kök Hücreler

Reeva Aggarwal, Vincent J. Pompili, and Hiranmoy Das
Ohio Devlet Üniversitesi Wexner Tıp Merkezi
Columbus, Ohio, ABD

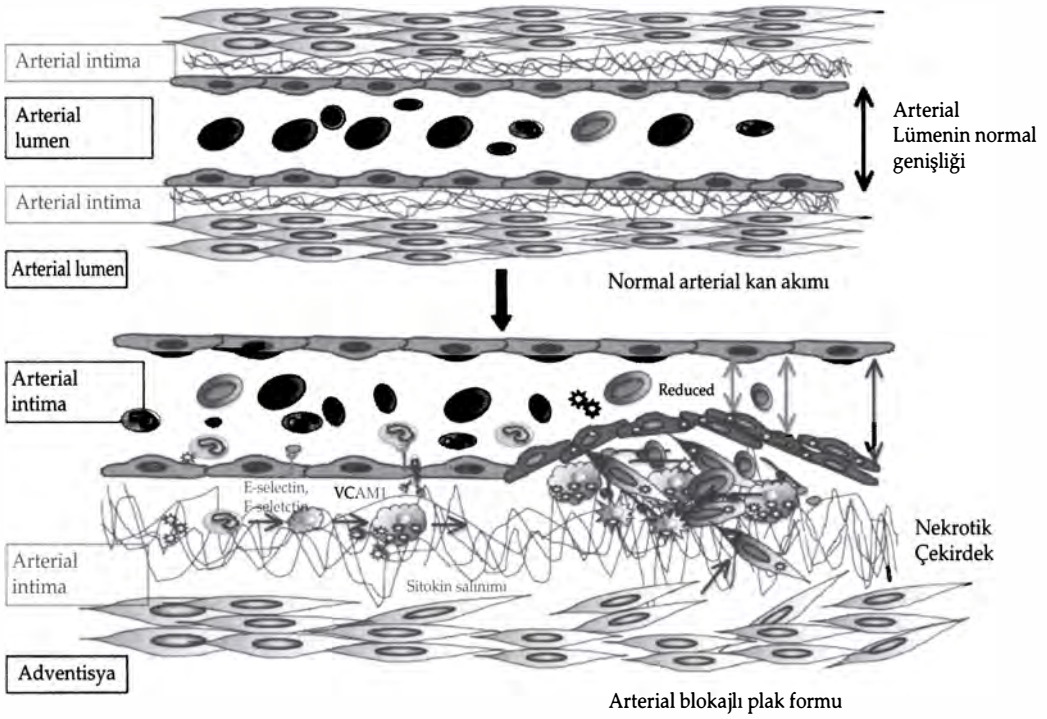
Çeviri: Prof. Dr. Zeynep TARTAN

İÇİNDEKİLER

6.1	Giriş	77
6.2	Kendini Yenilemede HKH Düzenlenmesi.....	79
6.3	HKH Farklılaşması.....	79
6.3.1	Lenfoid Farklılaşma	79
6.3.2	Miyeloid Farklılaşma	80
6.4	Ateroskleroz Gelişimi	80
6.4.1	Kök Hücreler ve Progenitor Hücrelerin Aterosklerozdaki Rolü	81
6.4.1.1	Vasküler Kök Hücreler.....	81
6.4.1.1.1	Endotel Progenitor Hücreler	82
6.4.1.1.2	Damar Düz Kas Progenitor Hücreleri	83
6.4.1.2	HKH Progenitorleri ve Farklılaşmış İmmün Hücreleri	84
6.4.1.2.1	Ateroskleroz Progresyonunda Lenfoid ve Miyeloid Serinin Rolü	84
6.4.2	Ateroskleroz progresyonu ve gelişiminde kemokin, sitokin ve interlökinlerin rolü	84
6.5	Ateroskleroz Tedavileri	84
6.6	İskemi Gelişmesi ve Tedavisi	87
6.5	Geleceğe İlişkin Öneriler	87
	Çıkarılacak Mesajlar	89
	Teşekkür	89
	Referanslar	89

6.1 Giriş

Tüm dünyada kardiyovasküler patolojiler mortalite ve morbiditede en başta gelen sebeplerdendir. Multi faktöriyal bir hastalık olup aslında temelinde büyük damarların enflamasyonu (aterosklerozu) yatar. Bu durum, trombus oluşumu, plak rüptürü ve ilgili dokuya damarda oluşan blokaj nedeniyle kan ve taşıdığı nutrientlerin ulaşamamasına sebep olur. Aterosklerozun gelişiminde enflamasyon çok güçlü bir etkiye sahiptir. Okside LDL, düşük HDL, sigara, sedanter yaşam, yaş, yağdan ve kolesterolde zengin beslenme gibi risk faktörleri enflamasyondan sorumludur.



ŞEKİL 6.1 Normal arterin şeması ve aterosklerozun gelişimi. (a) Tıkanıklık olmayan kan akımlarında normal arterin parçalı görünüşü. Arteral intimanın takip ettiği lumen arteri ve adventisanın takip ettiği yumuşak vasküler kas hücreleri. Sirküle olan az sayıda immün ve progenitor hücre ve lumen içinde sirküle olan beyaz kan hücrelerinin beraberinde çok sayıda kırmızı kan hücresi. (b) Ateroskleroz, yüksek kolesterolli diyet ve diğer risk faktörleri sonucunda arterlerde gelişen enflamatuvar bir bozukluktur. Okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) benzeri modifiye olmuş lipitler endotelle etkileşirler. Hasar görmüş endotel, kemotaktik proteinleri ve VCAM1, ICAM1 ve selektinler gibi adezyon molekülleri yukarı doğru regüle eder. Bu moleküller, sirküle halde arterial intimaya taşınan lökositleri ve plateletleri kendine çeker. Arterial intimada, ox-LDL, skavenjör reseptörleri açığa çıkaran makrofajlar tarafından fagositoza uğratılır ve köpük hücrelerine dönüştürülür. ySMC'ler ayrıca pro-enflamatuvar hale geçer. intimaya taşınır, ekstra selüler matris salgılanır ve arterial kan akışını zorlaştırmaya başlayan lipit çekirdekleri oluşturur. Pro-enflamatuvar endotel hücreler, plateletler, köpük hücreler ve diğer immün hücreler (B, T, DC, ve mast hücreleri) de bir plak oluştururak lipit-nekrotik çekirdek içinde kısıtlı kalırlar, ki bu koptuğu takdirde ileriki dokularda kan geçişini durdurarak iskemi oluşturacaktır.

Ateroskleroz immün hücrelerin migrasyonu ve birikimiyle olur. Bu birikimi ve migrasyonu bazı sitokin ve kemokinlerin artmış düzeyleri indükler. Kemokinlerin artan sekresyonundan ise endotel hasarı, aktive monositler, proliferen olan damar düz kas hücreleri (dDKH)sorumludur (Libby ve Aikawa 2002). Aterosklerozdan HDL kolesterol seviyeleri önemli derecede sorumlu olduğu bilirse de bir çok çalışmada dolaşan progenitor hücrelerin de kardiyak patoloji gelişimi ön gördürücüsü olduğunu göstermiştir (Chong et al 2004).

Çalışmalar, immün hücreler, endotel progenitör hücreler (EPH) ve dDKH'nin hemopoetik kök hücrelerinden köken aldığını göstermiştir. Ateroskleroz gelişimde enflamasyon aracılığı ile her ne kadar immün hücrelerin rolü iyi bilinse de EPH ve dDKH'nin bu süreçteki rolleri tam bilinmemektedir. Son verilere göre kardiyovasküler hastalığı olanlarda dolaşımdaki progenitor hücre düzeyleri, kardiyovasküler olayları ön görmeye yeni bir marker olacağı yönündedir. Güncel olarak yapılan koroner kalp hastalığı tedavileri sadece LDL-K seviyelerini düşürmek ve onların immün sistemle olan etkileşimini azaltmaya yönelik değil aynı zamanda endojen kök hücrelerin plak sahasına migrasyonunu da sağlamak üzerinedir. Kök hücreler yeniden endotelizasyonu sağlarken aterosklerotik plağı stabilize ederler böylece iskemik kardiyak dokuyu restore edip kardiyak fonksiyonların geri kazanımını sağlarlar. Mamafi preklinik ve klinik uygulamalar mevcut kök hücrelerin kolay elde edilememesi nedeniyle biraz zor olmaktadır. Laboratuvarımızda ex-vivo ekspansiyon teknolojisi ile insan kordon kanından elde edilen hemopoetik kök hücrelerin (HKH) miyokard infarktüsü ve uzun iskemisi modelinde terapötik potansiyeli gösterilmiştir. Bu bölüm aterosklerozun gelişimi ve HKH, vasküler progenitör hücrelerin aterosklerozdaki rolü ve bu progenitör hücrelerin aterosklerozdaki iyileşme üstündeki çarpıcı rollerine odaklanmıştır.

6.2 Kendini Yenilemede HKH Düzenlenmesi

HKH havuzu ile dolaşımdaki kan hücreleri arasındaki homeostazisin sağlanmasında kendini yenileme ve farklılaşmadaki denge kritik rol almaktadır. Olgun kan hücrelerinin yaşam süresi bellidir. Gerek enflamasyon gerek sağlıklı durumlar için devamlı olarak bu hücrelerin yenilenmesi gerekmektedir. Birçok microçevre tarafından yönlendirilen intrinsik ve ekstrinsik sinyaller kendi kendini yenileme HKH'nin sessiz kalıp farklılaşmasını inhibe eden aktivitesini düzenler. Wnt, Notch, hedgehog, Homeobox proteins (HoxB4), cell cycle regulator proteins, stromal derived factor (SDF-1), c-kit, stem cell factor (SCF), thrombopoietin (TPO), fetal liver kinase (Fl) gibi faktörler ve interlökinler HKH proliferasyonu ve kendi kendini yenileme işlerini düzenler (Reya 2003).

HKH tarafından yapılan kendi kendini yenileme işlemi osteoblastik ve endostealdaki istem gibidir. HKH ri etraftaki ostoblastlar veya vasküler hücreler gibi hücrelere bazı adhezyon molekülleri aracılığı ile tutunurlar. Bu adhezyon molekülleri cadherin ve integrin gibi moleküllerdir özellikle N-cadherin, VCAM-1, $\alpha\beta2$ integrin, angiopoietin-1 (Ang-1) ve osteopontin osteoblastik hücreler üzerinde bulunur ve HKH üzerindeki kendi benzer reseptörlerine bağlanarak HKH sessiz kalmasını ve yaşamını sürdürmesini sağlarlar (Arai et al. 2004). Osteoblastlar HKH regüle etmede kemik morfogenetik pathways (BMP), ve paratiroid hormon reseptörlerinden Notch sinyalizasyonu, CD150 and CXCR4 gibi birçok farklı sinyal kullanırlar (Sugiyama et al. 2006; Calvi et al. 2003). Osteoblast ablasyon çalışmalarında elde edilen son verilere göre ablasyon sonrası osteoblast olmasa bile HKH dalak ve karaciğerde yaşamaya devam etmektedir. Ancak HKH'nin beklenen görevlerini yapabilmesi için osteoblastlar ile HKH etkileşimi gereklidir. HKH lerin homeostatik ve strese bağlı (enflamasyon ve kanama) migrasyon ve lokalizasyonu sadece osteoblast ve endotel hücreleri değil osteoklastlar gibi diğer hücreler de düzenler (Kollet et al 2006). Ancak henüz daha HKH'ların neden kemik iliği sinüzoidlerinin kenarında ve ekstremiteler dokularında yer aldığı net olarak bilinmemektedir.

6.3 HKH Farklılaşması

Hemopoetik sistemin normal homeostazisini sürdürebilmek için HKH olgun kan hücrelerine farklılaşırlar. Hematolojik stres durumu, kanama, enfeksiyona sekonder enflamasyon ve hemopoetik rejenerasyon, yara iyileşmesi, sitotoksik ajanlar veya ateroskleroz gibi patolojik hastalıklar gibi değişik patolojik durumlar da HKH'nin farklılaşmasını uyarır (Libby ve Aikawa 2002). Organizmanın normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için devamlı kan hücrelerinin devamlılığı gerekmektedir. Öte yandan HKH'nin sessizliğini koruması da (G0/G1 fazında kalması) bu havuzun devamlılığı ve radioproteksiyon için bir o kadar önemlidir. HKH'nin proliferate olduğu S ve M fazları sitotoksik bir ajana maruz kaldığında apoptoza çok duyarlıdır.

6.3.1 Lenfoid Farklılaşma

HKH'ler B hücresi, T hücresi, ve NK hücreleri olmak üzere bir sürü hücre tipine farklılaşırlar. NK ve bir grup T hücreleri doğuştan olan bağışıklık immün sistemine aittirler, B hücreleri ve T hücrelerinin büyük bir bölümü ise adaptif immün sisteme aittirler. B hücrelerinin gelişimi ve etkin fonksiyonları transcription factors, kemokinler, sitokinler gibi ve benzeri hem intrinsik hem ekstrinsik sinyallerle düzenlenir. B hücre olgunlaşması ayrıca T hücre sinyaliyle de bağlıdır. T hücreleri timusta olgunlaşır ve gelişimleri için Pu.1, Pax5, GATA-3, Runx ailesinin üyeleri, E2A/HEB, ve Ikaros ailesinin üyeleri transkripsiyon faktörleri gereklidir. T hücreleri sitotoksik, yardımcı veya hafıza T hücrelerine dönüşür. T hücreleri T hücre reseptörleri aracılığı ile işlev yapar ve diğer immün hücreleri aktiflerler. NK hücreleri doğuştan gelen immün hücrelerden olsalar da T hücreleriyle bazı ortak özellikleri paylaşırlar. Özellikle CD4, CD8, sitotoksik T lenfositlerin sırasıyla salgıladığı öldürücü INF- γ , perforin, granzymes mekanizmalarını NK hücreleri de kullanır. NK hücrelerinin gelişimi transkripsiyon faktörlerinden Ets-1 ve myeloid Elf-1-like factor tarafından yönetilir (MEF; Rothenberg 2011; Choi et al. 2011).

6.3.2 Miyeloid Farklılaşma

HKH miyeloid seriye de farklılaşırlar bu seride monosit, makrofaj, granulosit, eritrosit ve megakaryositler bulunur. Miyeloid seri dendritik hücreler ve mast hücrelerini de kapsar. Monosit ve makrofajlar yabancı patojenlere karşı savunma yapar ve adaptif immüne sistemi oluştururlar. Makrofajlar doku hasarı veya zayıf oksidasyon ile aktive olurlar ve dolaşımdan daha fazla monositi olay yerine çekecek olan enflamatuvar sitokinlerin yapımını bozarlar. Özellikle makrofaj-monosit serisi kardiyovasküler hastalık başlangıcında belirgindir (Libby and Aikawa 2002). Dendritik hücreler adaptif immün sistemin önemli düzenleyicileridir ve antijen sunmada özelleşmişlerdir. Aslında makrofajlar antijen sunan hücreler olarak davransalar da dendritik hücreler makrofajlardan farklı olarak T hücrelerinin olduğu yere geçerek onlarla etkileşir. HKH 'nin dendritik hücreye farklılaşmasında bazı transkripsiyon faktörleri rol alır. Ikaros dominant (-) homozigot farelerin B,T, NK gibi lenfoid menşeli tüm hücreleri yoktur ayrıca dendritik hücre gelişimi de defektlidir (Wu et al. 1997). Mast hücreleri doğuştan gelen immün sistem hücreleridir ve ateroskleroz, miyokard enfarktüsü gibi enflamatuvar hastalıklarda da önemli rolleri mevcuttur (Laine ve ark 1999). GATA-2 gibi transkripsiyonel faktörler mast hücrelerinin yaşaması ve terminal farklılaşması için gereklidir, bu faktörler eritroid ve makrofajlar için elzem değildir (Tsai ve Orkin 1997). Miyeloid progenitor hücreler eritrosit ve megakaryosit serilerini de oluştururlar. Eritroid hücreler çekirdekli hücrelerden doku oksijenizasyonu için önemli olan olgun çekirdeksiz eritrositlere dönüşürler.

Immün hücreler arasındaki iletişim hem vücudu enfeksiyondan savunma için hem de ateroskleroz gibi hastalıklarda enflamatuvar cevabı oluşturmada veya yara iyileşmesindeki mekanizmalarda gereklidir. Bu nedenle immün hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşması sırasındaki transkripsiyonel düzenlenmenin iyi anlaşılması hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkin immün terapiler açısından önemlidir.

6.4 Ateroskleroz Gelişimi

Ateroskleroz LDL-K damarları bloke etmesiyle oluşmuş mutifaktöriyal enflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz kardiyovasküler hastalıkların en önde gelen sebebidir. Aterosklerotik plaklar merkezinde nekrotik, kalsifik modifiye lipid ile dolmuş enflamasyonlu düz kas hücreleri ve endotel hücreleri ve lökositlerle, köpük hücrelerinden oluşur (Libby and Aikawa 2002). Başlarda ateroskleroz LDL-K birikimine eşlik eden endotel hasarı, vDKH hasarı ve bunun neden olduğu trombosit ve immün hücrelerin aktive olduğu aterosklerotik plak formasyonu ve kan akımını engelleyen tıkanıklık ile distal dokunun iskemisi olan pasif bir hastalık olarak düşünülmüştü. Ancak zamanlarda progenitor hücreler, immün hücreler ve enflamatuvar mekanizmalarında bu sürece iştirak ettiği anlaşıldı (Hanson 2005). Takip eden bölüm enflamatuvar hücrelerin ateroskleroz mekanizması, rezolüsyonu, önlenmesi ve iskemi sonrası hasarlanmış dokunun rejenerasyonu üzerine odaklanmıştır.

6.4.1 Kök Hücreler ve Progenitor Hücrelerin Aterosklerozdaki Rolü

Ateroskleroz progresyonu ve plak progenitor hücreler, enflamatuvar hücreler ve onların progenitor hücreleri, vasküler progenitor hücreler ve dDKH gibi heterojen hücre topluluklarını içerir. Plak progresyonunun her evrede bu hücreler kendi aralarında konuşur. Aterosklerozun en erken evresinde endotelial disfonksiyon ve zayıf endotelial rejenerasyon olayı tetikler, bunu endotelial apoptozis ve enflamatuvar hücrelerin, dDKH'nin infiltrasyonu takip eder son olarak da iskemi gelişir (Libby ve Aikawa 2002). Aterosklerotik damarların adventisya, media veya periferinde (sirkülasyonda) bulunan progenitor hücreler aterosklerozun ya progresyonuna veya önlenmesine neden olur (hu ve ark 2004). İnsan çalışmalarında sirküle eden progenitor hücrelerin onarıcı olduğu yönündedir ama lezyonun oluşumunda ve progresyonundaki etkileşimleri henüz daha tam netlik kazanmamıştır (Simper ve ark). Bu bölüm dolaşımdaki progenitor hücrelerin ateroskleroz gibi vasküler patolojilerdeki bazı potansiyel etkilerine odaklanmıştır (Tablo 6.1).

6.4.1.1 Vasküler Kök Hücreler

Damar kök hücreleri farklılaşmamış, multipotent kök hücreleridir ve endotel hücresi veya damar düz kas hücresi gibi fonksiyonel olgun hücrelere farklılaşabilirler.

6.4.1.1.1 Endotel Progenitör Hücreler

Endotel progenitör hücreler ve HKH aynı hemangioblast kök hücreden orijini alırlar ve HKH endotelial seriye farklılaşabilirler (Asahara ve ark 1997; Das George ve ark 2009). Kemik iliğinden kaynak alan endojen olarak sirküle eden endotelial progenitör hücrelerde hem hemopoetik markerlar (AC133, CD34), hem de endotelial hücre markerları (VGEF) bulunur. Bunlar damar içini döşeyen olgun endotelial hücrelere olgunlaşırlar. Kardiyovasküler irsk faktörleri endotelial progenitör hücre sayısı ve fonksiyonunu negatif yönde etkiler (Vasa ve ark 2001). Endotelial disfonksiyon ateroskleroz olu-

TABLO 6. 1
Endojen kök hücreleri ve progenitor hücrelerin orijini ve rolü

Progenitör ve Kök Hücre tipi	Köken	Farklılaşma potansiyeli	Kardiyovasküler patolojideki rolü
Endojen Hemopoetik Kök Hücre HKH	Genel hemangioblasttan köken alır	Lezyon bölgelerinde adanmış HKH, EKH, ve/veya dDKH ne farklılaşır	Aterosklerotik lezyonlara ev sahibi olur ve ateroskleroz gelişiminde enflamatuvar kaskata iştirak eder
Adanmış (Committed) HKH	Adanmamış multipotent HKH den köken alır	Lenfoid, miyeloid veya eritroid serilere farklılaşır	Monosit ve makrofaj serisi proenflamatuvar sitokinler salarak ilave enflamatuvar hücreleri dolaşımdan çeker. T hücreleri anti-enflamatuvar sitokinler salgılar eksojen HKH ler anjiyogenez aracılığı ile iskemik alanlarda rejenere olarak organ fonksiyonunu iyileştirir
Endotelial Progenitör hücre EPH	Kemik iliği prekürsör hücresi veya hemanjiyoblasttan köken alır	Endotelial hücreleri oluşturur	Hasarlı endotel onarır, rejene olur ve yeniler
Damar düz kas progenitör hücre dDKH	Kemik iliği veya HKH	Düz kas hücrelerini oluşturur	Proenflamatuvar dDKH'ne farklılaşır veya plağı stabilize ederek plak rüptürünü engeller

şumunda ilk basamak olarak belirir ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, dDKH'nin proliferasyonu ve trombotik plakların oluşum kaskatını da tetikleyen olaylar zincirini başlatır. Özellikle plak anjiyogenezinde entoteliyal progenitör hücreler için çelişkili görüşler mevcuttur. Bazı sonuçlar plak anjiyogenezisi EPH ile patolojik olarak arttığına dair iken bazıları da tam tersi endoteliyal onarım yapımları yoluyla koruyucu olduğu yönündedir (Schober ve ark 2005). Bu aterosklerotik hastalıkta hem endojen HKH'lerin hem sirküle eden EPH'in düzeylerinin azalmasıyla aterosklerotik hastalık oluşma yatkınlığının artması gerçeği ile desteklenmektedir (Liu ve ark 2009). Bu sebeple bir çok terapötik stratejilerle fonksiyonel endotel hücrelerin onarımı ve restorasyonu oldukça önemlidir (Bölüm 5 de anlatıldı).

6.4.1.1.2 Damar Düz Kas Progenitör Hücreleri

Düz kas hücrelerinin intimada belirmesi ateroskleroz patogeneğinde ilk olaylardan biridir. Damar düz kas progenitör hücreleri düz kas hücrelerine farklılaşarak ve aterosklerotik lezyonun hacmini artırarak, lümen hacmini küçülttükleri düşünülmektedir. Bunun karşısı bir başka görüğe göre ise dDKH progenitör hücreleri lezyon tarafına göçerek plağın stabil olmasını sağlamaktave rüptürünü engellemektedir (Zoll ve ark 2008). Aterosklerotik plaktaki DKH ile mediadaki DKH'nin fenotiplerinin farklı olduğu düşünülmektedir. Media tabakasındakilerin hem kontraktıl hem sekretuvar fonksiyonları vardır. Bu migrasyon ve proliferasyon yeteneklerinin olmasıyla farklı olmalarının ateroskleroz patogeneğinde rol oynamaları açısından gerekli ve önemli olduğu düşünülmektedir. Bu düz kas hücreleri proenflamatuvar fenotip sergilerle ve hemopoetik dizideki kök hücrelerine benzer genetik ekspresyonları sergilerler (Miyamoto ve ark 1997). Ancak dDKH progenitörleri ve EPH'nin aynı vasküler kök hücreden köken alıp almadıkları net olarak bilinmemektedir. Vasküler düz kas hücresi progenitörlerinin aterosklerotik arterlerin mediasında ya kemik iliği veya dolaşımdaki progenitor hücrelerden köken aldığı veya lezyondaki DKH progenitor hücrelerinin füzyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (Saiura ve ark 2001). Bu sebeptendir ki vasküler kök hücreler ve progenitorları hasarlanmış endoteli onarmak için olay yerinde birikirken aynı zamanda damarın patolojik olarak remodelingine sebep olurlar.

6.4.1.2 HKH Progenitörleri ve Farklılaşmış İmmün Hücreleri

Veriler endojen kemik iliği kaynaklı HKH'nin aterosklerotik lezyonlar tarafında yerleştiklerini ve enflamasyon kaskadına iştirak ettiklerini göstermiştir (Sata ve ark 2002). Endojen HKH'lerin hem hasarlı dokuda iyileşme prosesine iştirak etmesiyle birlikte aynı zamanda patolojik remodellinge de sebep olduğu yönündedir. Aterojenik damarlara ve hasarın olduğu yerlere göç etmeleri aterosklerotik ilerlemenin başlamasındaki ana mekanizma nedeni olabilir. Diğer bir mekanizma da kemik iliği kaynaklı HKH'ler aterosklerotik bölgelerde yerleştiklerinde şaşırtıcı bir biçimde vasküler lezyondaki DKH ve endotel hücrelerine farklılaşabilirler. Bu teoriye göre bir ihtimal, aterosklerotik bölgelere tamir amaçlı yerleşen kemik iliği hücreleri, tamir yerine mikroçevre etkisiyle vasküler hücrelere farklılaşarak aslında lezyon ilerlemesine sebep olurlar. Hemopoetik kök progenitor hücreler ve bunların farklılaşmış halleri olan monosit ve makrofajlarca eksprese edilen resptörlerin ve plazma membran ATP bağlayan kaset taşıyıcılar mekanik olarak aterosklerozda rol oynadıkları düşünülmektedir.

Birçok klinik çalışmada koroner kalp hastalığı olan hastaların aterosklerotik lezyonlarında lökosit sayılarında artış gösterilmiştir (Coller 2005). Hayvan çalışmalarında da yüksek yağ içerikli diyet veya düşük HDL-K düzeyleri aterosklerotik lezyonlarda lökosit monosit artışına ve plak içine artan monosit girişini göstermiştir. Mamafih immün hücre sayısındaki artış HDL-K düzeyi ile net ilişkilendirilmemiştir. HDL-K'nün aterosklerozdaki koruyucu rolü makrofaj köpük hücresi içindeki kolesterolün dışarı taşınması yoluylaadır. Bu ABCC taşıyıcılarından (ABCA1 ve ABCG1) aracılığı ile olur. Bunların yapımı okside kolesterolün uyardığı nükleer reseptörler (Liver X reseptör, LXR) aracılığı ile

düzenlenir. Bu ABC taşıyıcıları HKH ve hemopoetik multipotent hücreler üzerinde bulunur. Bu tez ABCA1 -/-, ABCG1 -/- farelerde lezyonda makrofaj köpük hücreleri ve çok yüksek düzeyde monosit, lökosit ve diğer immün hücrelerin gösterilmesi ile desteklenmiştir (Yvan- Charvet ve ark 2007). Bu sebeple kolesterol dışarı taşınmasının olmayışı ve HDL-K olmayışı HKH aşırı çoğalmasına ve ateroskleroz ilerlemesine neden olur (yvan- Charvet ve ark 2010). Aterosklerozun enflamatuvar biyolojisinde ABS taşıyıcılarının yanı sıra Toll like Reseptörlerin TLR de rolü kritiktir. TLR'ler mikrobiyal parçacıkların immün hücreler yardımı ile tanınması için önemlidir ve HKH progenitörleri üzerinde de bulunurlar. Bu reseptörlerin lipid parçacıkları aracılığı ile aktive edilmesi makrofajların ve diğer immün hücrelerin hızlı bir şekilde farklılaşmasının aktive edilmesini kolaylaştırır. Özellikle TLR 2 ve TLR4 aterosklerotik lezyonlarda makrofajlar ve endotel hücrelerde gösterilmiştir (Xu ve ark 2001). TLR'ler progenitör hücrelerin proliferasyonu ile ilgili olmaları nedeniyle arteriyel plaklarda enflamatuvar hücre sayısını artırırlar. Ancak son zamanlarda artan bilgiler mezenkimal kök hücrelerin enflamasyon bölgelerinde lenfosit artışını baskıladığı yönündedir (Meirelles Lda ve ark 2009).

6.4.1.2.1 Ateroskleroz Progresyonunda Lenfoid ve Miyeloid Serinin Rolü

Doğuştan ve kazanılmış immün hücreler ateroskleroz progresyonuna iştirak ederler. Hasarlanmış endotelden salınan lokal kemokinlere cevaben makrofaj ve monosit serisindeki immün hücrelerin arteriyel dokuya göçü kritik bir noktadır. Serbest dolaşan T lenfosit ve monositler hasarlanmış endotelde beliren ICAM ve VCAM adhezyon molekülleri aracılığı ile buralara tutunarak hasarlı endotelle temasa geçerler. Daha sonra monositler makrofajlara farklılaşarak çöpçü / temizleyici reseptörler aracılığı ile ortamdaki ox-LDL'yi fagosite ederler ve köpük hücreleri oluşur.

Benzer şekilde T hücreleri, mast hücreleri ve nötrofillerde aktive olurlar ve proenflamatuvar sitokinler salgılayarak mevcut enflamasyonu daha büyütürler.

Makrofajlar TLR ve Patern tanıyan reseptörler (PRR) gibi bir dizi reseptörler zinciri tanımlayarak ox-LDL'yi fagosite eder ve köpük hücrelere dönüşür. Hernekadar yukarda adı geçen hücreler aterosklerotik süreçten sorumlu olsa da plak yapısında dendritik hücreler, mast hücreleri, plazma hücreleri ve B hücreleri gibi hücrelerde gösterilmiştir (Libby, Aikawa 2002) Ox-LDL monosit farklılaşmasının son evresinde fenotipik olarak olgun DC'lerin IL-10 yerine IL-12 salgılamasını arttırır, bu da T hücrelerini stimüle eder. Ancak plak oluşmasındaki ve ilerlemesindeki net görevleri tam bilinmemektedir. Köpük hücrelerinin apoptozisi lezyon attenüasyonunda ve yakındaki enflamatuvar hücrelerin nekrozunda rol oynar. Aynı zamanda bu hücrelerin içeriye akışı ciddi bir proenflamatuvar yanıt oluşturarak damar düz kas hücrelerinin ve lökositlerin plak içinde proliferasyonun artışına neden olur.

6.4.2 Ateroskleroz progresyonu ve gelişiminde kemokin, sitokin ve interlökinlerin rolü

Sitokinler ve kemokinler küçük moleküler ağırlıklı protein ailesine ait geniş bir topluluğu temsil ederler. Kemokinler sistein konfüğürasyonuna göre 4 aileye ayrılırlarv(CCCXC,CX3C, XC). Bu moleküller hücre mobilizasyonu, proliferasyonu ve apoptoziste önemli rol alır ve bu yolla aterosklerozun gelişimini etkilerler. Kemokinler etkilerini hedef hücrelerinin üzerindeki G-eşleşmiş transmembran reseptörleri aracılığı ile yaparlar. Aterosklerozda en fazla ilişkilendirilmiş olan kemokin monosit kemotaktik protein (MCP-1/CCL2) olup CC alt grubundandır; aterosklerozda hasarlanmış endotelden ve disfonksiyone düz kas hücresinden salgılanır ve lezyona daha fazla monosit birikiminden sorumludur. MCP-1 reseptör CCR2 monosit, T hücreleri ve dDKH ce eksprese edilir ve bu hücrelerin intimal lezyona infiltre olmasından da sorumludur. Lökositlerin hasarlanmış damara infltrasyonu için VCAM1, ICAM1 in seviyelerinin artması, ve lökositlerin üst üste dizilimi, adhezyonu ve göçü için de

selektinlerin artması gerekir. CXC ailesine ait kemokinlerden CXCL12/CXCR4, CXCL1/CXCR2 ve CXCL7 ayrıca kemik iliğinden progenitor hücrelerin enflamasyonlu damar dokusuna mobilizasyonunu uyarıcı fonksiyonları vardır. Bu mobilizasyon, stromal kaynaklı (SDF-1/CXCL12), CXCL1, ve CXCL7 faktörler ve iskemik dokuya, endotele veya trombositlere tutunmuş MMP9 'a cevaben oluşur. Bu ligand ve reseptör arasındaki etkileşim endotelial onarım ve iyileşmeye yardımcı olur (Massberg ve ark 2006).

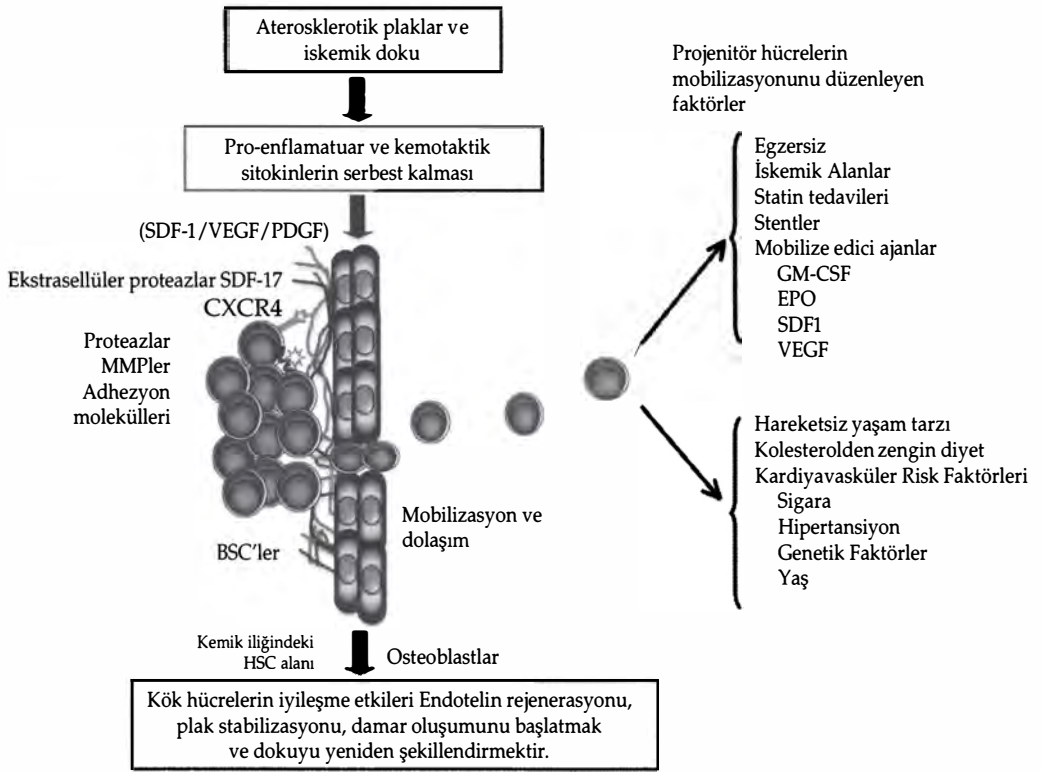
Son zamanlarda CX3C ailesine ait bir kemokin de fractalkine/CXC3CL1 'dir. Aterosklerotik arterlerde belirir ve monositlerle T hücreleri için de kemoatraktan bir özelliğidir (Greaves ve ark 2001). IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, ve TNF- α proenflamatuvar özelliklere sahiptir buna karşılık IL-10 anti-enflamatuvar özelliğidir. IL-10 aktive olmuş monosit ve lenfositler tarafından üretilir ve antienflamatuvar etkisini lökosit-Endotelial hücre etkileşimi, proenflamatuvar sitokin, adhezyon molekülü üretimi inhibisyonu ve immün hücrelerden özellikle T hücreleri farklılaşmasını etkileyerek gösterir. Sitokin biyolojisinden anlaşıldığı üzere otoimmün/enflamatuvar hastalıklarda gözlenen benzer çeşitli immün hücreler arasında bir çapraz konuşma mevcuttur (von der Thusen et al. 2003). Mamafih erken evre aterosklozdeki tam rolleri net olarak çözülmemiştir.

6.5 Ateroskleroz Tedavileri

Ateroskleroz ilerlemesini sınırlayan çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak önleme halen en etkin tedavi şeklidir ve buna yönelik sağlıklı aktif bir yaşam tarzı ile HDL-K düzeyini arttıran, LDL-K düzeyini azaltan sağlıklı beslenme şeklinin izlenmesi esastır. Endojen onarıcı mekanizmalar yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık, sigara ve hipertansiyondan ciddi anlamda etkilenir. Daha önce anlatıldığı gibi endojen kök hücreleri/ progenitor hücreler in lezyon bölgelerinde birikimler için sekretuar sitokinlerin ve kemokinlerin rolü çok önemlidir. Bu nedenle progenitor hücrelerin mobilizasyonu ve birikimi ile etkileşecek olan tedaviler araştırılmaktadır (Figure 6.2). VEGF, SDF, nitrik oksit (NO), eritropoetin, G-CSF, statin, tiazolidinedionlar ve egzersiz gibi pek çok faktör EPH'i kemik iliğinden aterosklerotik bölgeye mobilize olarak lezyonun inhibe olmasını sağlar (Wang et al. 2006; Aicher et al. 2003). Progenitor hücrelerin tedavi edici etkileri üzerine yeni incelemeler ise dolaşımdaki endojen progenitor dDKH'nin patolojik arteriyal remodelingi kolaylaştırdığı yönünde olup, bunların vasküler bağlanmalarının inhibe edilmesi halinde ise koroner arter hastalığı progresyonunun atenué olabileceği yönündedir. Bu amaçla endojen DKH birikimini inhibe eden ve eş zamanlı EPH'in hasarlı damar bölgesindeki birikimini arttırmaya yönelik tedavilerin plak stabilizasyonunda ve ateroskleroz progresyonunun geri dönüşünde faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Zıt bir durumda aslında progenitor dDKH infüzyonu aterosklerotik lezyon gelişimini kollajen içeriğini arttırmak suretiyle ve makrofaj infiltrasyonunu bozarak durdurmuş ve aynı zamanda plak stabilizasyonu yapmıştır (Zoll et al. 2008). Bunlardan başka kalp hastalarında kök hücre girişimleri genler üzerinden neovaskülarizasyonu arttıran (VEGF/PDGF gibi), antienflamatuvar faktörler (IL-10) ve/veya endotelial hücre survisi üzerine genetik modifikasyon olanakları sağlamaktadır. Mamafih bu yöntemlerin kardiyak hastaların tedavisinde standart yaklaşımlar olarak yer almadan önce birçok parametrenin araştırılması gerekmektedir. Gen dozajı, gen transdüksiyon vektörleri, kök hücre infüzyon stratejileri, hastalık ciddiyeti ve hastanın yaşı gibi kriterler özellikle daha ileri incelemeler ve doğrulamalar gerektirmektedir.

Lipid düşürücü ilaçlar kolesterol sentezinde hız belirleyici basamağı inhibe etmek suretiyle LDL-K düzeylerini düşürürler ve tedavide kullanılırlar (Bonetti et al. 2003). Statinlerin progenitor hücreler üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Statinlerin lipid düşürücü etkisinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkileri ile aterosklozun progresyonunu sınırlayarak iskemiye azalttıkları gösterilmiştir (Pasterkamp and van Lammeren 2010). Ayrıca statinler aterosklerotik plağı destabilize eden enflamatuvar hücreleri etkiler. Mekanizma olarak statinler hem progenitor hem olgun endotel hücrelerini.



ŞEKİL 6.2 Projenitör hücrelerin mobilizasyonu ve içeri alınması. Hasar görmüş damar ve iskemik bölgeler kemotaktik faktörleri (SDF-1, VEGF, PDGF, vb) kan sirkülasyonuna salmaktadır. Mobilize faktörlerin salınımı, projenitör hücrelerin (HSC, EPC ya da vSMC) kemik iliğinden çıkmasına ve kemik iliğindeki c kit+ HSC'lerin oluşturduğu klevajlara aracılık eden MMP9 gibi proteazların içeri alınmasına sebep olmaktadır. Projenitör hücrelerin mobilizasyonunun pozitif regülatörleri iskemik alanları, egzersizi, mobilize ajanları vs. içerir. Sigara, hipertansiyon, hayat tarzı seçimleri ve belirli kardiyovasküler koşullar, sirkülasyon halindeki projenitör hücrelerin sayısında azalmaya sebep olur. Projenitör hücreler, hasar görmüş endotel hücreleri ile pro-enflamatuar yumuşak kas hücrelerini rejene eder ve onların yerine geçer, ve intimal hiperplaziye öncülük edebilir. İskemik alanlarda, projenitör hücreler neovaskülerizasyona ve dokunun yeniden modellenmesine neden olarak hasarlı dokuların rejenerasyonuna yardım eder.

PI3K/ Akt yollarını arttırmak suretiyle survival/proliferasyon sinyallerini aktive ederek etkilerler. Bu durum eNOS ekspresyonunu indükler ve KLF2 gibi antienflamatuar transkripsiyon faktörlerini aktifler ki bu da monosit adhezyonundan sorumlu adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder (Lin et al. 2010).

Statinler EH ve dDKH de IL-6 ve MCP1'i kısmen yapımını azaltırlar böylece monositkemotaksisini azaltırlar. Proenflamatuar sitokinlerin sekresyonu veya fonksiyonlarının bloke edilmesi aterosklerotik lezyona enflamatuar hücre infiltrasyonunu azaltır. Maağfi halen spesifik ve hedef dışı etkileri halen en büyük zorluklarıdır. Kemokin tedavileri içinde MCP1 nötralize edici antikorlar aterosklerotik plak progresyonunda etkin bulundular. Ancak miyokard enfarktüsünde çok etkili değiller. MCP1 bloke edici antikorların etkisi hasarlanmış miyositlerin temizlenmesinde yavaşlık ve gecikme ile pro ve anti enflamatuar sitokinlerin downregüle edilmesi aracılığı ile olur. Bu sebeple kemokin inhibisyonukardiyovasküler patolojilerin değişik evrelerinde değişik etkilere sahip görünmektedir (Dewald et al. 2005).

Aterosklerotik plak tedavisindeki yaklaşımlardan biri arter içindeki blokajı stent veya cerrahi girişimler ile kaldırmak üzerinedir. restenozu engellemek üzere çıplak metal stentler, polimer kaplı

stentler, ilaç kaplı stentler gibi pek çok değişik tür kullanılmaktadır. ilaç kaplı stentler veya polimer kaplı stentler sirolimus/paclitaxel/batimastat gibi hiperproliferatif DKH ve lökositlerin migrasyonunu engelleyen veya çevredeki enflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu inhibe eden çeşitli maddelerle kaplıdır. Stent içi restenoz stent tedavilerinin önündeki en büyük zorluktur. Restenoz hastayı tekrarlayan inme gibi risklere maruz bırakacak tekrar girişimsel işlere maruz bırakır. Bazı klinik çalışmalarda ilaç salınımlı stentler ilerleme yönünden başarısız olmuştur (Investigators 2004). Mamağfi son dönemlerdeki CD34 antikor-kaplı stentler dolaşan EPH'i yakalamak üzere kullanılmaktadır ve yerleştirildikten 48 saat sonra stent içinin tamamen endotelize olduğu gözlenmiştir (Tanabe et al. 2004). Aterosklerozda progenitor hücrelerin rolü ileri araştırmalarla daha fazla değerlendirme gerektirmektedir (Table 6.2).

Tablo 6.2
Ateroskleroz/iskemi etki mekanizmalarına yönelik tedavi rejimleri

Tedavi Hedefleri	Etki Mekanizmaları/Biyolojik Fonksiyonları	Tedavi Tipi	Biomarker/Optimum doz indikatörü
VACMI, ICAMI	Adhezyon molekülü	Antagonist	VCAM, ICAM düzeyleri
CCR', CX3CR1	Lökosit birikmesi	Antagonist	Yok
CCR7	Lökosit birikmesi	Agonist	Hasarlı endotelin düzelmesi ve dolaşımdaki EKH'nin artışı
MMP9, Katepsinler	Ekstrasellüler matriks döngüsü ve plak rüptürü	İnhibitör	MMP aktivitesi
CETP	Lipoprotein metabolizması	İnhibitör	Katepsin Aktivitesi
LXR	Lipoprotein metabolizması	Agonist	Serum LDL ve HDL düzeyleri
PCSK9	Lipoprotein metabolizması	Antisense oligonükleotid vesiRNA	ABCA1 yapımı
Endotelial lipaz	Lipoprotein metabolizması	İnhibitör	LDL düzeyleri
PPAR α ve γ	Lipoprotein metabolizması	Agonist (Fibratlar)	Serum LDL, HDL düzeyleri ve ABCA1 yapımı
Apolipoprotein B	Lipoprotein metabolizması	İnhibitör	HDL düzeyleri
Ex-vivo üretilen kök hücre infüzyonu	İnfrkte miyokardın, hasarlanmış endotelin rejenerasyonu ve antienflamatuvar etkiler	Hücresele rejenerasyon ve dokunun fonksiyonunun iyileşmesi	Kardiyovasküler fonksiyonlarda iyileşme
Ox-LDL veya Apolipoprotein B	Aterosklerotik lezyonda ilerleme ve Lipoprotein metabolizması	Aşılama	Serum LDL düzeyleri

Kısaltmalar: ABCA1, ATP Bağlayan Kaser Transporteri; CCR, Kemokin (C-C motif) reseptör; CETP, Kolesterol Ester Transferaz Proteini; CX3CR1, Kemokin (CXXXC) motif receptor/fractalkine; EPC, Endotelial Progenitor Hücreler; HDL, Yüksek Dansiteli Lipoprotein; ICAMI, Inter-cellular adhesion molecule 1; LDL, Düşük Dansiteli Lipoproteinler; LXR, Karaciğer X Reseptörü; MMP, Matrix metalloproteinase; PCSK9, Proprotein dönüştürücü subtilisin/kexin type 9; Ox-LDL, Okside Olmuş Düşük Dansiteli Lipoprotein; PPAR (α and γ), Peroksizom Çoğaltıcı Aktive Reseptörler (Alfa ve Gama); siRNA, Küçük interfering RNA; VCAM1, Vasküler Hücre Yapıştırıcı Moleküller1

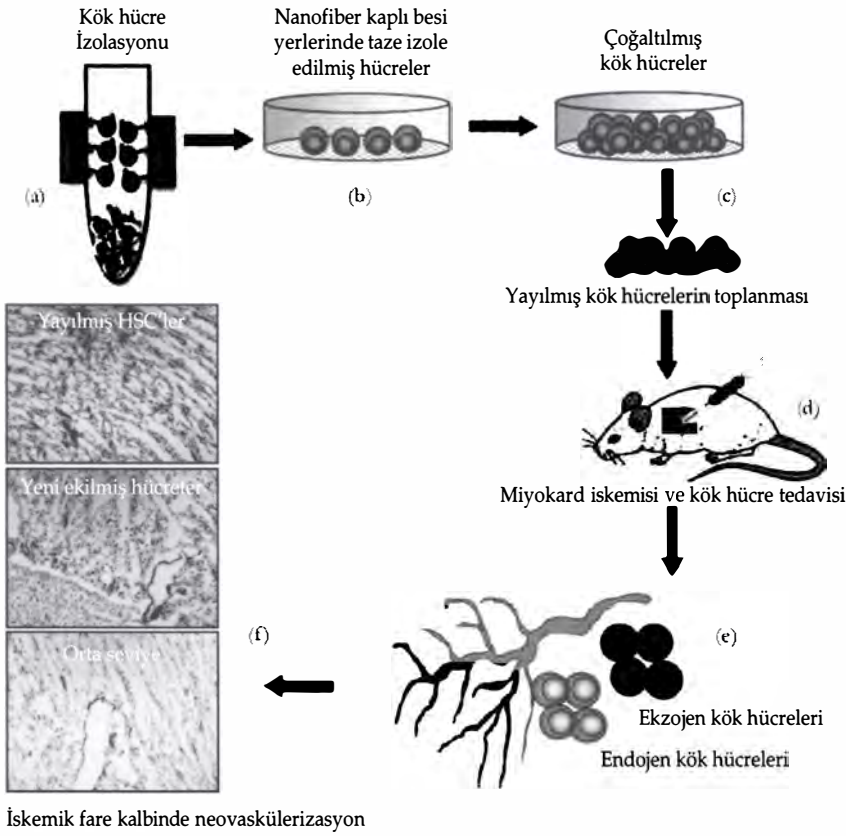
6.6 İskemi Gelişmesi ve Tedavisi

Ateroskleroz oluşumu sürecinde damar ve kardiyak doku iske mi ve nekrotik bölge varlığında hastalık durumuna ilerler, bu durum miyosit fonksiyonunu bozar. Genelde bu hastalık durumunda sol ventrikül remodelingi bozulur ve bu sol ventrikül büyümesine ve ejeksiyon fraksiyonunun azalmasına sebep olur. Bu nedenle beta-blokerler ve ACE-inhibitörleri sol ventrikül fonksiyon ve remodelingini düzeltmede kullanılırlar. statinler lipid düşürücü ilaçlar olarak bilinmekle birlikte NO sentetaz (eNOS) üzerine etkileri vardır ve sol ventrikül remodeling ve disfonksiyonunu inhibe ederler; murine modellerdeki MI çalışmalarında kardiyomiyosit hipertrofisini azaltırlar (Landmesser et al. 2004). TLR reseptörleri gibi doğal immünite aracılığı ile veya enflamatuvar yollar, MMP'lar ile olan yolların tamamen inhibisyonu da kardiyak hücre fonksiyonun iyileşmesine ve sol ventrikül disfonksiyonun iyileşmesine olumlu etkilemiştir (Shishido et al. 2003). Ancak tüm bunlara rağmen kardiyak nekrotik dokunun yeniden canlanması veya fibrotik skar alanının iyileşmesi halen mümkün değildir. Bu kardiyak dokunun sınırlı onarıcı etkisine bağlıdır. Oysa kanıtlar kardiyomiyositlerin hücre siklusüne yeniden girip sınırlı da olsa bir rejenerasyon yapabileceğini göstermiştir. Ancak bu intrinsik onarım mekanizması aterosklerotik plak rüptürüyle gelişen önemli hasar nedeniyle fazla yülenmiştir ruptures (Beltrami et al. 2001). Kardiyak hücrelerin rejenerasyonunu sağlayacak tedaviler araştırılmaya devam etmektedir. Bu rejeneratif tedaviler infarkt alanına göç edebilen ve orada neovaskülarizasyonu sağlamak üzere farklılaşan kök hücreleri içermektedir. Ancak buradaki en büyük kısıtlayıcılık preklinik ve klinik ortamlarda terapötik yeterli miktarda kök hücrenin sağlanabilmesindedir.

Bizim laboratuvarımızda MI modeli ve ekstermite iske mi modeli üzerinde kordon kanından elde edilen HKH (CD 133/34) exvivo olarak araştırıldı. Her iki modelde de kök hücreler iskemik sahaya göç edere neovaskülarizasyonu sağlayarak hiçbir tümörojenik değişime sebep olmadan kalp ve ekstermite üzerinde iyileşme göstermiştir (Das, Abdulhameed et al. 2009; Das, George et al. 2009). Dolayısıyla bizim çalışmamız iskemik bölgede kök hücrelerin hem parakrin hem otokrin etkilerle rejenerasyon yapabileceği yönündedir. Bu hücreler vaskülogenez, miyokard rejenerasyonu ve remodelingi, mevcut kardiyak hücrelerin aktivasyonu ve anjiyogenezin iyileşmesi üzerine etkili olabilirler (Figure 6.3). Ayrıca progenitör hücreler proteolitik enzimler aracılığı ile ekstrasellüler matriksi degrade edebilirler, bu da iskemik bölgede neovaskülarizasyonu sağlamada progenitör hücrelerin yerleşmesi için önemlidir (Urbich et al. 2005).

6.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Her ne kadar ateroskleroz bir damar hastalığı olarak bilinse ve büyük damarların duvarından kaynak aldığı düşünülse de güncel veriler aslında olayın ilerlemesinde sistemik bir patern mevcuttur. Hasarlanmış endotelial hücreler, dDKH, dolaşımdaki immün hücreler endojen kemik iliği progenitor hücrelerinin damar duvarında birikimi ateroskleroz patogeneğinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Aterosklerozun ilerlemesi miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi çok ciddi klinik tablolara sebep olur. Bu tabloların önellenmesinde rejenerasyon yetenekleri ve bir çok seriye farklılaşabilme yetenekleriyle kök hücreler çok özel bir kapasiteye sahiptirler. Ancak kök hücre biyolojisi bir tedavi aracı olarak sunulabilmesi için daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulan ilk başlangıç aşamasındadır. Kardiyovasküler hastalıklar alanında endojen EPH'lerin hasarlı endoteli onarma yeteneği olduğu kabul görmüştür; ancak dDKH progenitörleri doğaları gereği pro-enflamatuvar olabilmekte ve ateroskleroz progresyonuna iştirak ederler. Bununla ilişkili olarak her şeye rağmen endojen HKH ateroskleroz için halen tartışma konusudur. Bununla birlikte progenitör hücrelerin iskemik infarkt alanlarında, hasarlı endotelde ve aterosklerotik lezyolarda yerleşme mekanizmaları terapötik araştırmalar için halen bazı ipuçları vaad etmektedir. HKH proliferasyon olarak onarım için hasarlı endotel bölgelerine göç edebilirler mi? Lezyon bölgesinde onarım için immün hücrelere farklılaşp ancak sonrasında mikroçevresel etkilerle plak formasyonuna mı iştirak ederler? Lezyon-



ŞEKİL 6.3 Miyokardiyal iskemide stem hücreleri terapisi aracılığıyla gerçekleşen neovaskülerizasyon. (a) autMACS aracılığı ile gerçekleştirilen CD133+ hücrelerinin izolasyonu şeması (b) CD133+'den izole edilmiş stem hücrelerinin nanofiber kaplı (polieter sülfon, PES) plakalarda ekilmesi. (c) Sitokin ve büyüme faktörleri eklenmiş serumsuz 10 gün üzerindeki kültür ortamında stem hücrelerinin yayılımı. (d) Gerek taze olarak izole edilmiş stem hücrelerinin gerekse nanofiber ile genişletilmiş stem hücrelerinin kardiuo-ventriküler doğrultuda miyokardiyal iskeminin bağışıklığı bozulmuş fare modeline enjekte edilmesi. Ortam kontrol amacıyla kullanılmıştır. (e) Parakrin etkisinin yanında, ekzojen ve endojen konaklı stem hücreleri neovaskülerizasyon sürecinde rol oynar. (f) 4 haftalık terapiden sonra, fare hayatını kaybetmiştir ve kardiyak dokular alkali fosfotaza boyama yöntemi kullanılarak kan damarlarının tespit edilmesi için boyanmıştır. Miyokardiyal iske mi gibi iskemik bir durumda, sirküle haldeki endojen HSC'ler ekzojen HSC'ler kadar uygun hücre tipine yükselir, anjiyogenez arttırır, ve fibrozisi düşürerek kardiyak fonksiyonda iyileşmeye neden olur.

daki enflamasyona katkı büyük oranda dolaşan immün hücrelerin aktive olup birikimi ile mi olur yoksa progenitor hücrelerin büyük oranda katılımı ile mi olur? Ekzojen olarak implante edilen progenitor hücreler hep anti-enflamatuvar özellikler göstermiştir ve kardiyak doku fonksiyonunu rejenere etmiştir, neovaskülerizasyonu sağlamıştır. Ayrıca genetik olarak modifiye edilmiş kök hücrelerin genetik defektleri olan kalp hastalarının tedavisinde alternatif olarak kullanımlarına yönelik etkilerli için bir sürü spekülasyon bulunmaktadır. Genetik mühendislik, kök hücrelerin doz ve infüzyon güvenliği, hastanın hastalığının evresi gibi çok önemli parametrelerin dikkatli olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Gelecekte daha etkin iskemik tedaviler için mevcut ilaç tedavileri yanında kök hücre tedavi kombinasyonları da ümit vaat etmektedir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Ateroskleroz bir enflamatuvar hastalıktır ve kök hücre tedavileri ile yavaşlatılabilir, sınırlandırılabilir veya iyileştirilebilir
- Asemptomatik hastalarda bile dolaşımdaki kök hücre düzeyleri gelişmekte olan kardiyovasküler hastalığı belirlemede surrogate marker olarak kullanılabilir
- Hemopoetik kök hücrelerin (HKH) immün hücrelere, endotelial progenitör hücrelere (EPH), vasküler düz kas hücrelerine (dDKH) farklılaştığı gösterilmiştir
- Ateroskleroz risk faktörlerinden sadece arterler ve kardiyak doku etkilenmez ayrıca endojen kemik iliğinin de etkileşimi ateroskleroz için çok önemlidir
- Halihazırdaki lipid düşürücü tedaviler özellikle EKH gibi endojen kök hücre kümelenmesinde güçlü bir etkiye sahiptirler
- Vasküler progenitörler aterosklerotik plak stabilitesinde farklı etkilere sahiptirler özellikle kök hücreler ik tarafı keskin bıçak gibi etki edebilirler
- Kök hücre tedavisi sonrası kardiyak fonksiyonların iyileşmesi aktif ventriküler remodelingin veya endotel/miyokardın tam rejenerasyonunun tam bir göstergesi olmayabilir bu nedenle kardiyak gelişmeler için tedavilerin geliştirilmesi gerekir
- Eksojen kök hücreler etkilerini parakrin etkiler aracılığı ile anjiyogenetik faktör veya antienflamatuvar faktör sekresyonları veya kendini yenileme yada bulunduğu yerdeki dokuya farklılaşarak rejenera olma şeklinde gösterirler
- Eksojen kök hücreler genetik olarak modifiye edilebilirler ve aterosklerozda, rüptüre plak stabilizasyonunda, miyokard iskemisinde anjiyogenik etkileri güçlendirmede güçlü bir araç olarak kullanılabilirler
- Terapotik amaçlı kök hücrelerin sınırlı olarak bulunması onların acil bir şekilde kök hücre karakterlerini koruyarak ex vivo yaygınlaşmasını sağlayacak universal protokollerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır

TEŞEKKÜR

Bu çalışma kısmen Ulusal Sağlık Enstitüleri K01 AR054114 (NIAMS), SBIR R44 HL092706-01 (NHLBI), R21 CA143787 (NCI) ve kök hücre araştırmaları için Ohio Devlet Üniversitesi başlangıç fonu tarafından desteklenmiştir. Fon sağlayıcıların çalışma tasarımı, veri toplama ve analiz etme, yayınlama kararı veya makalenin hazırlanmasında hiçbir rolü yoktu.

REFERANSLAR

1. Adams, G. B., K. T. Chabner, I. R. Alley, D. P. Olson, Z. M. Szczepiorkowski, M. C. Poznansky, et al. 2006. Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor. *Nature* 439 (7076):599–603.
2. Aicher, A., C. Heeschen, C. Mildner-Rihm, C. Urbich, C. Ihling, K. Technau-Ihling, et al. 2003. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 9 (11):1370–6.
3. Arai, F., A. Hirao, M. Ohmura, H. Sato, S. Matsuoka, K. Takubo, et al. 2004. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. *Cell* 118 (2):149–61.
4. Asahara, T., T. Murohara, A. Sullivan, M. Silver, R. van der Zee, T. Li, et al. 1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275 (5302):964–7.
5. Beltrami, A. P., K. Urbanek, J. Kajstura, S. M. Yan, N. Finato, R. Bussani, et al. 2001. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 344 (23):1750–7.
6. Bonetti, P. O., L. O. Lerman, C. Napoli, and A. Lerman. 2003. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J* 24 (3):225–48.

8. Calvi, L. M., G. B. Adams, K. W. Weibrecht, J. M. Weber, D. P. Olson, M. C. Knight, et al. 2003. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 425 (6960):841–6.
9. Choi, H. J., Y. Geng, H. Cho, S. Li, P. K. Giri, K. Felio, et al. 2011. Differential requirements for the Ets transcription factor Elf-1 in the development of NKT cells and NK cells. *Blood* 117 (6):1880–7.
10. Chong, A. Y., A. D. Blann, J. Patel, B. Freestone, E. Hughes, and G. Y. Lip. 2004. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: Relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation* 110 (13):1794–8.
11. Collier, B. S. 2005. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: Is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (4):658–70.
12. Das, H., N. Abdulhameed, M. Joseph, R. Sakthivel, H. Q. Mao, and V. J. Pompili. 2009. Ex vivo nano-fiber expansion and genetic modification of human cord blood-derived progenitor/stem cells enhances vasculogenesis. *Cell Transplant* 18 (3):305–18.
13. Das, H., J. C. George, M. Joseph, M. Das, N. Abdulhameed, A. Blitz, et al. 2009. Stem cell therapy with overexpressed VEGF and PDGF genes improves cardiac function in a rat infarct model. *PLoS One* 4 (10):e7325.
14. Dewald, O., P. Zymek, K. Winkelmann, A. Koerting, G. Ren, T. Abou-Khamis, et al. 2005. CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 regulates inflammatory responses critical to healing myocardial infarcts. *Circ Res* 96 (8):881–9.
15. Greaves, D. R., T. Hakkinen, A. D. Lucas, K. Liddiard, E. Jones, C. M. Quinn, et al. 2001. Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage-derived chemokine, fractalkine, and thymus- and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (6):923–9.
16. Hansson, G. K. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352 (16):1685–95.
17. Hu, Y., Z. Zhang, E. Torsney, A. R. Afzal, F. Davison, B. Metzler, et al. 2004. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest* 113 (9):1258–65.
18. Investigators, SSYLVIA Study. 2004. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): Study results. *Stroke* 35:1388–1392.
19. Kollet, O., A. Dar, S. Shviti, A. Kalinkovich, K. Lapid, Y. Sztainberg, et al. 2006. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. *Nat Med* 12 (6):657–64.
20. Laine, P., M. Kaartinen, A. Penttila, P. Panula, T. Paavonen, and P. T. Kovanen. 1999. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 99 (3):361–9.
21. Landmesser, U., N. Engberding, F. H. Bahlmann, A. Schaefer, A. Wiencke, A. Heineke, et al. 2004. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 110 (14):1933–9.
22. Libby, P., and M. Aikawa. 2002. Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 8 (11):1257–62.
23. Lin, Z., V. Natesan, H. Shi, A. Hamik, D. Kawanami, C. Hao, et al. 2010. A novel role of CCN3 in regulating endothelial inflammation. *J Cell Commun Signal* 4 (3):141–53.
24. Liu, P., B. Zhou, D. Gu, L. Zhang, and Z. Han. 2009. Endothelial progenitor cell therapy in atherosclerosis: A double-edged sword? *Ageing Res Rev* 8 (2):83–93.
25. Massberg, S., I. Konrad, K. Schurzinger, M. Lorenz, S. Schneider, D. Zohlnhoefer, et al. 2006. Platelets secrete stromal cell-derived factor 1alpha and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. *J Exp Med* 203 (5):1221–33.
26. Meirelles Lda, S., A. M. Fontes, D. T. Covas, and A. I. Caplan. 2009. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 20 (5-6):419–27.
27. Miyamoto, T., Y. Sasaguri, T. Sasaguri, S. Azakami, H. Yasukawa, S. Kato, et al. 1997. Expression of stem cell factor in human aortic endothelial and smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 129 (2):207–13.
28. Pasterkamp, G., and G. W. van Lammeren. 2010. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8 (9):1235–7.
29. Reya, T. 2003. Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal. *Recent Prog Horm Res* 58:283–95.
30. Ross, R. 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 (2):115–26.
31. Rothenberg, E. V. 2011. T cell lineage commitment: identity and renunciation. *J Immunol* 186 (12):6649–55.

32. Saiura, A., M. Sata, Y. Hirata, R. Nagai, and M. Makuuchi. 2001. Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med* 7 (4):382–3.
33. Sata, M., A. Saiura, A. Kunisato, A. Tojo, S. Okada, T. Tokuhisa, et al. 2002. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 8 (4):403–9.
34. Schober, A., R. Hoffmann, N. Oprea, S. Knarren, E. Iofina, G. Hutschenreuter, et al. 2005. Peripheral CD34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 96 (8):1116–22.
35. Shishido, T., N. Nozaki, S. Yamaguchi, Y. Shibata, J. Nitobe, T. Miyamoto, et al. 2003. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 108 (23):2905–10.
36. Simper, D., P. G. Stalboerger, C. J. Panetta, S. Wang, and N. M. Caplice. 2002. Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation* 106 (10):1199–204.
37. Sugiyama, T., H. Kohara, M. Noda, and T. Nagasawa. 2006. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 25 (6):977–88.
38. Tanabe, K., E. Regar, C. H. Lee, A. Hoye, W. J. van der Giessen, and P. W. Serruys. 2004. Local drug delivery using coated stents: New developments and future perspectives. *Curr Pharm Des* 10 (4):357–67.
39. Tsai, F. Y., and S. H. Orkin. 1997. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation. *Blood* 89 (10):3636–43.
40. Urbich, C., C. Heeschen, A. Aicher, K. Sasaki, T. Bruhl, M. R. Farhadi, et al. 2005. Cathepsin L is required for endothelial progenitor cell-induced neovascularization. *Nat Med* 11 (2):206–13.
41. Vasa, M., S. Fichtlscherer, A. Aicher, K. Adler, C. Urbich, H. Martin, et al. 2001. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 89 (1):E1–7.
- von der Thüsen, J. H., J. Kuiper, T. J. van Berkel, and E. A. Biessen. 2003. Interleukins in atherosclerosis: Molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 55 (1):133–66.
42. Wang, C. H., S. Verma, I. C. Hsieh, Y. J. Chen, L. T. Kuo, N. I. Yang, et al. 2006. Enalapril increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system. *J Mol Cell Cardiol* 41 (1):34–43.
43. Wu, L., A. Nichogiannopoulou, K. Shortman, and K. Georgopoulos. 1997. Cell-autonomous defects in dendritic cell populations of Ikaros mutant mice point to a developmental relationship with the lymphoid lineage. *Immunity* 7 (4):483–92.
44. Xu, X. H., P. K. Shah, E. Faure, O. Equils, L. Thomas, M. C. Fishbein, et al. 2001. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* 104 (25):3103–8.
45. Yvan-Charvet, L., T. Pagler, E. L. Gautier, S. Avagyan, R. L. Siry, S. Han, et al. 2010. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science* 328 (5986):1689–93.
46. Yvan-Charvet, L., M. Ranalletta, N. Wang, S. Han, N. Terasaka, R. Li, et al. 2007. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 117 (12):3900–8.
47. Zoll, J., V. Fontaine, P. Gourdy, V. Barateau, J. Vilar, A. Leroyer, et al. 2008. Role of human smooth muscle cell progenitors in atherosclerotic plaque development and composition. *Cardiovasc Res* 77 (3):47180.

7 Rejeneratif Tıpta Şaşırtıcı Bir Faktör Olarak Enflamasyon

Myron Allukian

Pensilvanya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Filadelfiya, Pensilvanya

Kenneth W. Liechty

Missisipi Üniversitesi Tıp Merkezi
Jackson, Mississippi

Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

İÇİNDEKİLER

7.1	Enflamasyon.....	93
7.2	Hücreler	95
7.2.1	Plateletler	95
7.2.2	Mast Hücreleri	97
7.2.3	Nötrofiller	97
7.2.4	Makrofajlar	98
7.2.5	Enflamasyon medyatörleri (Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri).....	99
7.3	Ekstrasellüler Matriks	100
7.4	Geleceğe İlişkin Öneriler	101
	Çıkarılacak Mesajlar	102
	Referanslar	102

7.1 Enflamasyon

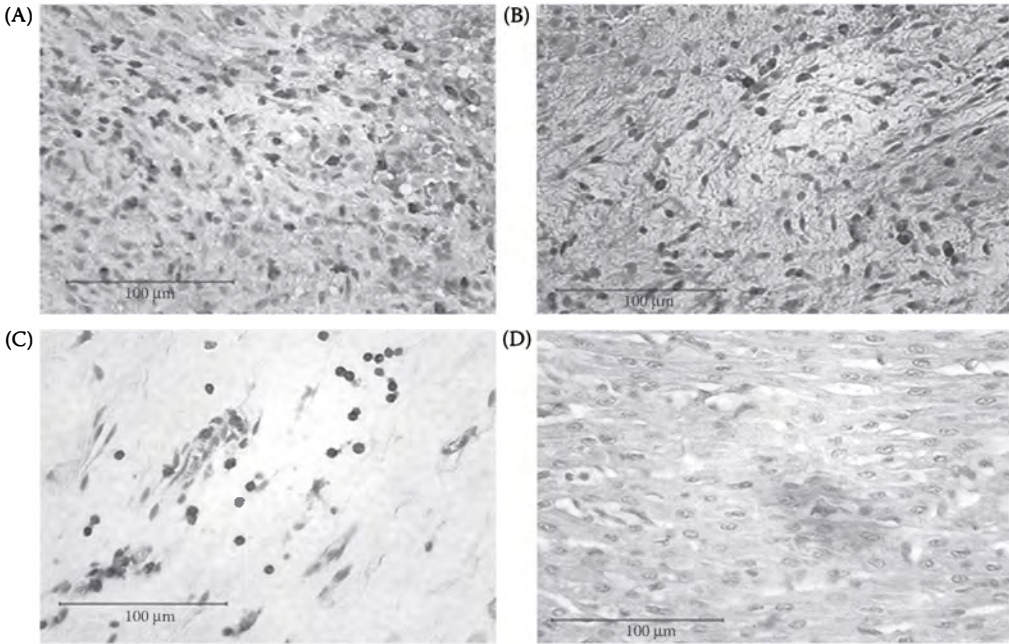
Enflamasyon, konağın kendisine saldıran mikroplara karşı savunmasının en önemli bileşenidir. Enfeksiyon, geniş bir sinyal kaskadını başlatarak enflamatuar hücreleri çeker. Nötrofiller ve makrofajlar bu enfeksiyöz organizmaları fagosite eder, sitokin ve kemokinleri salgılar ve lenfositleri aktive ederek adaptif immünite gerçekleşir. Doku hasarı genellikle dış çevreye ve potansiyel enfeksiyona maruz kalmayı kapsadığından, enflamasyonun yara iyileşmesinin önemli bir bileşeni olması kaçınılmazdır.

20. yüzyılın başlangıcına kadar, yaraların çoğu travmatik ve mikroplar ile kontamine idi. Atalarımız, işgalci mikropları nötralize eden taşkın bir enflamatuar yanıtın korumasından oldukça faydalanmışlardır, ancak bu cevap, tüm vücudu kaplayan sepsis veya ölümden daha kabul edilebilir bir alternatif olan skar oluşumu ile sonuçlanmıştır. Antibiyotiklerin ve aseptik cerrahi tekniklerin keşfi ile, yara kontaminasyonları azalmış, yaraların çoğu mikroplardan temizlenmiş ve sonuç olarak da eskisine oranla daha hızlı bir enflamatuar cevaptan hayati fayda elde edilmesi sağlanmıştır.

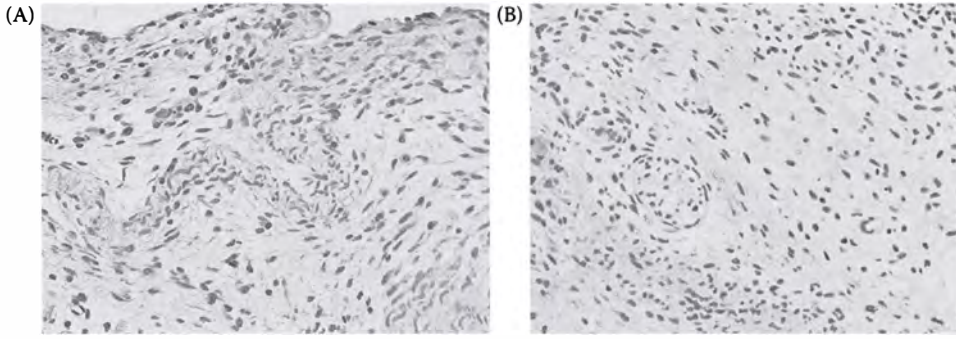
Kontamine yaraların efektif bir şekilde iyileştirilmesinde, enflamasyonun gerekli ve koruyucu rolü kesin olasa da, enflamasyonun olumsuz sonuçları da vardır. Enflamasyon, enflamatuar cevabın alevlenmesine ve sonuç olarak da hasarlanmış dokunun daha fazla yıkımına ve hücre ölümüne neden olabilen reaktif oksijen ürünleri (ROS), proteazlar ve büyüme faktörlerinin üretimine neden olur. Ölen dokuların makrofajlar ve nötrofillerce debride edilmesi, yara yatağının matriksini yok eder ve sonuçta doku fibrozisi ve skar oluşumu gerçekleşir. Skar dokusu estetik, yapısal ve işlevsel olarak dokunun doğal halinden daha kötüdür. Hasarlı dokunun lokalizasyonuna bağlı olarak, skar oluşumu biçim bozukluğu, kontraktür, bağırsak tıkanması ve hatta kalp yetmezliğine sebep olabilir.

Yetişkin bireylerde yara iyileşmesi sıralı ve birbiri içine geçmiş olaylar zinciriyle gerçekleşir: enflamasyon, proliferasyon ve remodelling. Yetişkinde yara iyileşmesi onarıcıdır ve skar oluşumu ile sonuçlanır. Onarıcı yara iyileşmesinin aksine rejeneratif iyileşme, hücresel yapının tekrar oluşumu ve orijinal doku işlevinin geri kazanılmasıyla karakterizedir. Yetişkinlerdeki onarıcı iyileşmenin tersine, fetüs, dermis (1), tendon (2) ve kalpteki yaraları rejeneratif ve skar dokusu oluşturmada iyileştirebilir. Skarsız yara iyileşmesi enflamatuar cevabın ciddi düzeyde azalmasıyla ilişkilidir (4,5). Yetişkin koyunlarda miyokard enfarktını takiben 2 hafta içinde enfarkt alanında çok sayıda CD45+ hücrelerin bulunduğu yoğun bir enflamatuar yanıt gözlenmiştir (Şekil 7.1A) ve ventrikül fonksiyonundaki ilerleyici bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Fetal enfarktta ise tam aksi şekilde 1 haftada CD45+ enflamatuar hücre sayısı dramatik olarak azalmıştır (Şekil 7.1B) ve kardiyak işlevin restorasyonu ile ilişkilendirilmiştir (3). Enfarktüstün 1 ay sonra, yetişkin enfarktlerde bu enflamatuar hücre infiltrasyonu kalıcılık gösterirken (Şekil 7.1C), fetal enfarktındaki enflamatuar hücre infiltrasyonu tamamen kaybolmuştur (Şekil 7.1D).

Yara iyileşmesinde enflamasyonun rolü karmaşıktır. İlk kilometre taşı çalışmalarda enflamasyonun düzgün yara iyileşmesi için gerekli bir komponenti olduğu sonucuna varılmıştır (6,7). Bununla birlikte yapılan son çalışmalar enflamatuar yanıtın selektif modülasyonunun postnatal yara iyileş-



ŞEKİL 7.1 (renk aralığına bakınız) Miyokardial infarksiyonu izleyen CD45 immünhistokimyası, fetüste yetişkin kabine kıyasla önemli ölçüde daha az hücresel enflamatuar cevap verdiğini göstermektedir. Miyokardial infarksiyondan bir hafta sonra, yetişkin kalbi (A) oldukça yüksek enflamatuar infiltrat gösterirken fetus kalbinde (B) minimal oranda enflamatuar hücre gözlenmiştir. Miyokard infarksiyonu izleyen bir ay içinde, fetus miyokardiyumunda (D) enflamatuar hücre infiltratı düşerken, yetişkin miyokardiyumunda devam etmektedir (C).



ŞEKİL 7.2 (renk aralığına bakınız) Ortak lökosit antijeni CD45 için immünohistokimyasal boyama; fetal koyunlardan hasardan 7 gün sonra alınan dermal yara örnekleri, 8mm (Panel A) veya 2 mm (Panel B). Not: Artmış yara boyutu yarada enflamatuar hücre sarısının dramatik artışına ve akabinde skar oluşumuna sebep olmuştur.

mesi sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir (8-10). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda da, fetal yaralarda enflamatuar yanıtın ışınlanmış bakteriler, kimyasal iritanlar veya daha büyük yara boyu ile artırılması, skar dokusunun olduğu yetişkin yara fenotipine dönüşümü ile sonuçlanmıştır (11-14). Şekil 7.2'de, fetal koyunlardan, hasardan 7 gün sonra alınan dermal yara örneklerinde, 8mm (Panel A) veya 2 mm (Panel B), ortak lökosit antijeni olan CD45 için immünohistokimyasal boyamalar görülmektedir. Artmış yara büyüklüğü, yaradaki enflamatuar hücrelerde dramatik bir artışa ve akabinde skar oluşumuna yol açmıştır. Bu nedenle enflamasyonun yara iyileşmesinde oynadığı yapıcı ve yıkıcı rollerinin arasında bir denge bulunmalıdır. Rejeneratif tıp bu dengeyi, yetişkinlerdeki iyileşme sürecini hızlandırarak hasarlanmış dokunun yerini eşdeğer işlevsellikte dokunun almasını sağlamak yönünde değiştirmeyi hedefler.

Bu bölümde enflamatuar yanıtın esas bileşenleri ve yara iyileşme yanıtında oynadıkları potansiyel şaşırtıcı rolleri incelenecektir. Özel olarak enflamatuar hücreler, sitokinler ve büyüme faktörleri ile ekstrasellüler matriks (ECM) arasındaki potansiyel etkileşimler ve ortaya çıkan yara fenotipindeki belirleyici rolleri araştırılacaktır. Bu faktörlerin pleiyotropik etkilerini ve oynadığı rollerini ve aynı zamanda çok sayıdaki enflamatuar sinyal yollarının anlaşılması enflamasyonun rejeneratif yara iyileşmesi üzerindeki şaşırtıcı etkisinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

7.2 Hücreler

7.2.1 Plateletler

Plateletler hasar alanına ilk göç eden hücrelerdir (Tablo 7.1). Açığa çıkmış kolajen platelet aktivasyonunu ve agregasyonunu uyarır. Aktive plateletler açığa çıkmış kolajen dokuya yapışarak hemostatik bir tıkaç oluştururken, enflamatuar kaskadı uyaran pro-enflamatuar medyatörleri içeren α -granülleri salgılar (Tablo 7.2) (15). Aralarında transforme edici büyüme faktörü ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF)'in de bulunduğu birçok platelet kökenli faktör ve sitokinler yara alanına aktive lökositlerin çağrılmasını sağlayarak enflamasyonu artırabilir (16,17).

Skarsız fetal yara iyileşmesinde akut enflamatuar hücre infiltrasyonunun olmaması kısmen fetal ve yetişkin platelet fonksiyonlarındaki farklılıklara bağlanabilir. Her ne kadar fetal ve yetişkin plateletleri morfolojik ve sayısal olarak benzer gözükse de, kolajen ve adenosin difosfat (ADP) maruziyetini takiben fetal platelet agregasyonu yetişkinlerinkiyle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha azdır. Fetal yaralara dışarıdan PDGF ve TGF- β tatbik edilmesi yetişkinlerde gözlenen enflamatuar yanıtın ortaya çıkmasına sebep olduğundan, azalmış platelet degranülasyonu ve PDGF ile TGF- β salınımı, fetal yaralarda gözlenen skarsız doku iyileşmesini kısmen açıklayabilir (18,19). İlginç bir şekilde, fetüste bozulmuş platelet agregasyonunun normale yaşa bağımlı olarak dönmesi, yara iyileşmesinin rejeneratiften onarıcı fenotipe geçişi ile birlikte gerçekleşir (20).

Tablo 7.1
Akut Enflamatuvar Yanıttaki Hücreler

Hücre Tipi	Nerden Geldiği	Görevi
Mast Hücresi	Dokuda bulunan Dolaşımdan geçen	Vasküler permeabilite
Platelet	Dolaşım	Hemostaz Vasküler permeabilite
Nötrofil	Dolaşımdan geçen	Fagositoz (anti-mikrobiyal) Enflamatuvar yanıtın artırılması Doku tamiri
Makrofaj	Dokuda bulunan (çok az) Dolaşımdan geçen	Endotel aktivasyonu Fagositoz (nötrofil ve doku debridmanı) Enflamatuvar yanıtın artırılması Enflamasyonun baskılanması Fibroliz Fibroplazi

Birçok çalışmada trombosit kökenli büyüme faktörlerinin (en başta PDGF ve TGF- β) eksojen tatbik edilmesini takiben yara iyileşmesinin hızlandığı gösterildiğinden, trombositlerin proliferatif yanıtın başlatılmasında mutlak bir rol oynadığı düşünülmüştür (21-26). Ancak, trombositopenik farelerdeki hemostatik dermal yaralarda, yara kapanması, anjiyogenez ve kolajen sentezi gibi yara iyileşmesinin proliferatif yönlerinde farklılık gözlenmemiştir (27) (Tablo 7.3). Hemostatik yaralarda platelet yokluğu yara iyileşmesi için gerekli olan büyüme faktörlerinde bir eksikliğe sebep olmayabilir çünkü bu büyüme faktörleri başka hücrelerden de salınabilir, dolayısıyla enflamasyonun ve neden olduğu skar oluşumunun azaltılması için kullanılacak potansiyel terapötik ajanının trombositleri hedef almasının önemi azalır.

Tablo 7.2
Akut Enflamasyonun Medyatorları

Medyator	Kaynağı	Etkisi
Histamin ve Serotonin	Mast hücresi, platelet	Artmış vasküler permeabilite
C3a	Plazma	Artmış vasküler permeabilite
C5a	Makrofaj	Artmış vasküler permeabilite Lökosit kemotaksisi
Reaktif Oksijen Ürünleri	Lökosit, diğer hücreler	Artmış vasküler permeabilite Mikrobisidal Doku yıkımı
IL1 ve TNF- α	Lökosit, diğer hücreler	Kemotaksis Endotel aktivasyonu Enflamatuvar yanıtın çoğalması
Kemokinler	Lökositler	Lökosit aktivasyonu Kemotaksis
NO	Makrofaj, endotelyum	Artmış vasküler permeabilite Vazolidasyon Kemotaksis Sitotoksik

Tablo 7.3**Enflamatuvar Komponentlerin Yok Edilip****Yara Onarımı Üzerine Etkilerinin İncelendiği Deneylerin Özeti**

Hedef	Metot	Enflamatuvar Hücre Popülasyonu				Referans
		PMN	Mφ	T-Hücre	Yara Fenotipi	
Platelet yokluğu	AS	=	↑	↑	Normal	(27)
Nötrofil yokluğu	AS	↓	=	Yok	Normal, daha hızlı iyileşme	(6)(34)
Makrofaj yokluğu	AS, Steroid	=	↓	Yok	Gecikmiş kapanma	(7)
Mast hücre yok.	KO	↓	=	=	Normal	(28)
PU.1	KO	↓	↓	Yok	Azalmış skar	(34)
TNF-Rp55	KO	↓	↓	=	Daha hızlı kapanma	(49)
IL-1ra	KO	↓	Yok	Yok	Gecikmiş kapanma	(50)
IL-6	KO	↓	↓	=	Gecikmiş kapanma	(51)
IL-10	KO	↓	↑	Yok	Hızlanmış kapanma	(70)
MCP-1	KO	Yok	=	Yok	Gecikmiş kapanma	(71)
MIP-1a	KO	=	=	=	Normal	(71)
MIF	KO	=	=	=	Normal	(72)
IFN-g	KO	↓	↓	↓	Hızlanmış kapanma	(73)
Smad3	KO	↓	↓	Yok	Hızlanmış kapanma	(74)

AS, antisera; Mφ, makrofaj; MCP, monosit kemoatraktan protein; MIP, makrofaj enflamatuvar protein; PMN, polimorfonükleer lökosit; TNF, tümör nekrozis faktör

7.2.2 Mast Hücreleri

Mast hücreleri, dış ortama daha çok maruz kalan bölgelerde daha fazla olacak şekilde konnektif dokuda bulunur. Hasarı takiben mast hücreleri degranüle olur ve vasküler permeabiliteyi ve lökosit infiltrasyonunu artıran sitokin ve diğer enflamatuvar medyatörleri salarlar (Tablo 7.1). Dokuda yerleşik mast hücre popülasyonu hasarlanmanın sonrasında hemen yok olsa da, hasardan 48 saat sonra doku tamirinin başlamasıyla normal sayısına döner (28).

Mast hücreleri birçok lökosit kemoatraktanı üretir ve iyileşmenin enflamatuvar evresinin esas regülatörleri olarak bilinirler. Aktive mast hücrelerinden salınan pro-enflamatuvar medyatörler (TNF-α, MIP-2, IL-8) yaraya nötrofil geçişi ile ilişkilendirilmiştir. Normal ve mast hücrelerinden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda, yara iyileşmesi sırasında re-epitelizasyon, kolajen depolama veya anjiyogeneze farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte, mast hücrelerinden yoksun yaraya, hasardan 24 saat sonra geçen nötrofil sayısı azalmıştır (28). Mast hücre membranını stabilize eden terapötik stratejiler nötrofil geçişini azaltıp enflamatuvar yanıtın daha erken çözülmesini sağlama potansiyeline sahiptirler.

7.2.3 Nötrofiller

Yatak yarasına ilk geçen çekirdekli hücre nötrofilik granülosit veya nötrofildir. Doğal immün yanıtın erken bir komponenti olarak, nötrofil hasardan sonra birkaç saat içerisinde dolaşımdan yara yatağına göç eder (Tablo 7.1). Nötrofiller, IL-8 (29) ve VEGF (30) gibi çeşitli büyüme faktörlerini üreterek enflamatuvar yanıtı artırırken, dokuyu debride eder ve fagolizozomlarda ve DNA ile histon "ekstrüzyon ağı"nda mikropları yok eder (31). Nötrofillerle üretilen birkaç antimikrobiyal madde (ROS, katyonik peptidler, eikozanoidler ve proteazlar) işgalci organizmaların yok edilmesine yardımcı olsa da, sağlıklı hücrelere de zarar verebilirler.

Yapılan birkaç çalışmada azalmış nötrofil geçişinin yara iyileşmesinin hızlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sadece skarsız fetal yaralarda değil, aynı zamanda hızlı ve az skar oluşumu ile iyileşen yetişkinlerdeki oral mukoza yaralarında da minimal nötrofil infiltrasyonu gözlenmiştir (33). Nötropenik hayvan yara iyileşme modellerinde de kolajen depolanması, yara bozulma dayanımı veya makrofaj yoğunluğu açısından belirgin bir fark görülmezken, kontrollere göre belirgin olarak daha hızlı reepitelizasyon görülmüştür (Tablo 7.3) (6,34). Steril yaralarda nötrofil popülasyonunun azalması, yara yatağındaki sağlıklı dokunun kollateral hasarını azaltıp daha hızlı yara iyileşmesi ile sonuçlanabilir.

7.2.4 Makrofajlar

Makrofajlar yara iyileşme sürecinin tüm evrelerinde mevcuttur. Dokuda yerleşik makrofajlar yaranlanmamış dokuda düşük yoğunlukta bulunurken (35) yaralarda bulunan makrofajların çoğunluğu, enflamasyon cevap ile dolaşımdan yara yatağına geçen farklılaşmış monositlerdir (Tablo 7.1). Yara yatağına geçtiğinde makrofaj fenotipi çevresindeki ortam tarafından belirlenir. Yara iyileşmesinin farklı evrelerinde makrofajların yok edildiği deneysel modeller makrofajların oynadığı çeşitli roller hakkında bilgi edinmemizi sağlamıştır.

Makrofaj sayısı enflamatuar evrede artar, proliferatif evrede pik yapar ve yara maturasyonu sırasında düşer (36). Makrofajların yara bölgesine geçişi kandan monositlerin göçü ile başlar. Endotel hücrelerden pro-enflamatuar sitokinlerin (CCL-2, IL-6, IL-8) salgılanması, hasarlanmadan 48 saat sonra pik yapan monosit kemotaksisini uyarır. Monositlerin yara yatağına geçişini sağlayan diğer faktörler MIP-1a (CCL3), CCL5, TGF- β , PDGF ve VEGF, TGF- α , fibronektin, elastin, C5a, C3a, nerve growth faktör, ve ECM komponentleridir (37).

Yaraya girişin ardından, birkaç sitokin (IL-4, IL10, IFN- γ ve IL-13), bakteriyel ürünler (LPS) ve ECM komponentler monositin makrofaja farklılaşmasına neden olabilir. Makrofajın fonksiyonel fenotipi yara mikroçevresi tarafından belirlenir. Enflamatuar sitokinler (IFN- γ), bakteriyel ürünler (LPS) ve enflamatuar sitokinler (IL-1a, IL-1b, IL-6 ve TNF- α) salınımı yapan nötrofillerin varlığı klasik makrofaj fenotipini (M1) indükler (38). M1 makrofajlar, antijen sunumu, fagositoz ve enflamatuar sitokinlerin üretimi gibi pro-enflamatuar işlevlere sahiptir (39). Klasik aktive makrofajlar diğer anti-mikrobiyal özellikler sergilemenin yanı sıra enflamatuar yanıtı artırarak ciddi kollateral hasara sebep olabilen enflamatuar medyatör (TNF- α , NO ve IL-6) salınımı yaparlar (40). Yara oluşumundan 1 gün sonra yarada bulunan makrofaj popülasyonunun %85'inin M1 fenotipte olduğu tahmin edilmektedir (41).

Zaman geçtikçe, beşinci günde, yara mikroortamındaki değişiklikler baskın olan makrofaj fenotipini klasikten (M1) alternatif aktive makrofaj (M2)'ye çevirir. Th2 lenfositlerce IL-4 ve IL-13 ekspresyonunun, enflamatuar medyatörlerin azalmış aktivitesine neden olan M2 fenotipini indüklediği gösterilmiştir. M2 makrofajların, enflamasyonu IL-10 ve IL-1ra ekspresyonu yaparak baskıladığı düşünülmektedir. Kontraksiyon, anjiyogenez ve ECM depolama yolu ile yara onarımını güçlendiren TGF- β 'nın da esas kaynağı M2 makrofajlardır (42). Alternatif aktive makrofajlar da yara iyileşmesi ve anjiyogenezde önemli rol oynarlar ancak fibrozis, ateroskleroz ve kanser gibi birçok patolojik durumla da ilişkilidirler (42,43).

Makrofajların antisera ve steroidler ile yok edilerek yapılan ilk çalışmalarda yara iyileşmesinde belirgin gecikme görülerek makrofajların yara onarımı için mutlaka gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (7). Bununla birlikte yapılan son çalışmalar, steril yaralarda doku onarımının tüm evrelerinin düzenlenebilmesi için makrofajların gerekliliğine şüphe düşürmüştür. Yerleşik makrofajların ortadan kaldırılması ne yara iyileşmesini geciktirmiş ne de enflamatuar yanıtı azaltmıştır (44). Makrofaj ve nötrofil (aynı zamanda B hücre, mast hücresi ve eozinofil) yoksun PU.1-knockout neonatal fareler, vahşi tip farelerdeki skar oluşumu ile iyileşme ile eş zamanlı olarak skarsız fetal fenotipte iyileşirler (10). Ek olarak bu mutant farelerdeki miyeloid seri hücrelerinin eksikliği de, enflamatuar hücrelerin

ektin doku onarımı için mutlak gerekli olmayabileceğini; bununla birlikte neonatal mikroortamın da daha iyi yara iyileşme fenotopine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, yetişkin sıçan dermal yaralarında ilk makrofaj patlamasının engellenmesi skar oluşumunda azalmaya sebep olmakta, ancak orta evrede makrofajların yok edilmesi kanama ve olgun granülasyon dokusunda gerileme ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, geç evrede makrofajların ortadan kaldırılması doku maturasyonu üzerinde belirgin bir etki göstermeyerek (45) yara iyileşme yanıtı esnasında gereken zamansal ilişkilerin önemini ortaya koymuştur.

Artmış nötrofil ve makrofaj geçişi her zaman artmış skar oluşumu ile birliktelik göstermez. Yaşlı insanlardaki yaralarda, genç kontroller ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha fazla makrofaj popülasyonundan oluşan nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Yaşlılarda enflamatuar hücrelerin artmış sayısına karşın dermal elementlerin daha fazla rejenere olduğu azalmış skar oluşumu gösterilmiştir (46). Makrofajların dermal yaralara geçişinin zaman ve miktarının optimize edilmesi skar oluşumun azaltılmasında rol oynayabilir. Yaralardaki baskın makrofaj fenotipinin modülasyonu da hasarlanmış yetişkin dokunun rejenerasyon veya azalmış skar oluşumu ile iyileşme kapasitesini artırabilir, çünkü makrofaj fenotipinin kolon epitelinde ve iskelet kasında hasarlanmayı takiben rejenerasyonda yer alan progenitör hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu farklı şekillerde regüle ettiği gösterilmiştir (47,48).

7.2.5 Enflamasyon Medyatörleri (Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri)

Enflamatuar medyatörler hasara yanıt olarak birçok hücre tipi tarafından üretilir (Tablo 7.2). Bu küçük proteinlerin ekspresyonu çok sıkı bir şekilde regüle edilir ve biyolojik fonksiyonları, farklı hücre tipleri üzerinde, genellikle pleyotropik etkiye sahiptir. Enflamatuar yanıtın modülasyonunda benzer roller sergileyen birçok medyatör olduğundan, çok miktarda işlevsel çeşitlilik mevcuttur. Bir sitokin veya büyüme faktörü hem pozitif hem de negatif regülatör işleve sahip olabilir.

TNF ve IL-1 enflamasyonu düzenleyen majör iki sitokindir. Yara iyileşmesi ve enfeksiyonun da içinde olduğu birçok enflamatuar uyarana yanıt olarak salınırlar. TNF nötrofilleri tetikler ve mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyarak doku hasarı ve kaybına sebep olur. IL-6 ile birlikte TNF ve IL-1, hasara karşı sistemik akut faz yanıtlarını indükler.

TNF reseptörden (TNF-Rp55) yoksun farelerde, dermal yaralanmaya cevaben daha az lökosit geçişi ve bununla birlikte daha hızlı yara kapanma gözlenmiştir. (49). Ek olarak IL-1 inhibitörü IL-1ra yokluğu nötofil infiltrasyonunun artışına ve dermal yara iyileşmesinin bozulmasına sebep olur (50). Bu çalışmalar, azalmış enflamasyon yara iyileşmesini hızlandırırken artmış enflamasyon yara iyileşmesini bozabilir önermesine destek vermektedir.

Enflamatuar hücrelerin geçişi ayrıca, fibroblastlar, endotel hücreleri ve makrofajlardan hasara yanıt olarak üretilen interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1/CCL2) gibi çok sayıda diğer büyüme faktörü, sitokin ve kemokinler tarafından regüle edilir. Bu pro-enflamatuar sitokinler, nötrofil, monosit ve makrofaj gibi enflamatuar hücrelerin yaraya geçişini sağlarlar, bu hücreler burada aktive olur ve daha fazla enflamatuar sitokin üreterek enflamasyon ve sitokin üretimini daha artırır.

Pro-enflamatuar olduğu bilinen genlerin eliminasyonu her zaman azalmış enflamatuar hücre infiltrasyonu veya hızlanmış yara iyileşmesi ile sonuçlanmaz. IL-6 yoksun farelerdeki dermal yaralarda, belirgin olarak enflamatuar infiltrasyonun azaldığı ancak reepitelizasyonun gecikmesiyle birlikte azalmış granülasyon dokusu gözlenmiştir (51). Pro-enflamatuar özelliklerine ek olarak IL-6'nın aynı zamanda keratinositler üzerinde mitojenik etki gösterdiği bilinmektedir ve IL-6'nın bu mitojenik etkisi olmadan yara iyileşmesi bozulur. Aksine fetal yaralarda IL-6 seviyesinin yükselmesi skarsız fetal yara iyileşme yanıtını skar oluşumlu olana çevirmektedir (4). Yara yatağındaki çeşitli hücreler üzerinde farklı etkilere sahip olduğundan, yara tamirinde IL-6 seviyelerinin modülasyonunda bir den-

geye ulaşılmalıdır (Tablo 7.3). Bu çalışmalar enflamatuvar yanıtın yara iyileşme fenotipine karmaşık ve şaşırtıcı etkisi ilişkisini vurgulamaktadır.

Gen knockout çalışmaları enflamatuvar yolların da çok fazla olduğunu ortaya koymuştur. MCP-1, yaralanmaya yanıtta makrofajlar için majör kemoatraktanlardan birisi olarak bilinir. Ancak MCP-1 knockout farelerdeki yaralarda makrofaj geçişi azalmaz, bu da kompensatuvar geçiş yollarının aktivasyonunu gösterir (Tablo 7.3). İlginç şekilde MCP-1 knockout farelerde yara iyileşmesi bozulmuştur ki MCP-1'in makrofajların aktivasyonunda da rol alabileceğini düşündürür. Enflamatuvar yolların fazlalığının anlaşılması yara iyileşmesini hızlandırmak için tedavilerin geliştirilmesinde çok önemli olacaktır.

Transforming growth faktör- β ailesi, hücre geçişi (lökositler, fibroblastlar ve keratinositler), hücre işlevi (apoptozis ve farklılaşma) ve ECM üretimi gibi, yara iyileşmesinin birçok zıt süreciyle ilişkilendirilmiştir (53). TGF- β direk olarak MScler ve fibroblastlardan kolajen üretimini uyarır, kolajenaz ve MMP'leri inhibe ederek fibrozisi tetikler (36). TGF- β 'nın, hepsinin de enflamatuvar hücre infiltrasyonunu stimüle ettiği, üç izotipi (β 1, β 2 ve β 3) vardır. TGF- β 1 aktivitesini düşürmenin yetişkin yaralarında skar oluşumunu azalttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. TGF- β 1'in düşük seviyelerde olduğu fetal yaralarda (54) ve TGF- β 1'in yok edildiği yetişkin yaralarında (55) skar oluşumunun azaldığı görülürken, fetal yaralara PDGF ve TGF- β 'nın dışarıdan eklenmesi, enflamatuvar yanıtı yetişkinlerde görülene çevirir (18, 19). Ek olarak Smad3 knockout farelerde TGF- β transmembran sinyalinin blokajı hızlanmış reepitelizasyon, azalmış monosit geçişi ve fibrozisin inhibisyonu ile ilişkilidir (8). Yara ortamında fonksiyonel TGF- β konsantrasyonunun ve izoform dağılımının manipülasyonu fibrotik yanıtı modüle edebilir, ancak sitokin sinyalindeki diğer yollar da akılda tutulmalıdır.

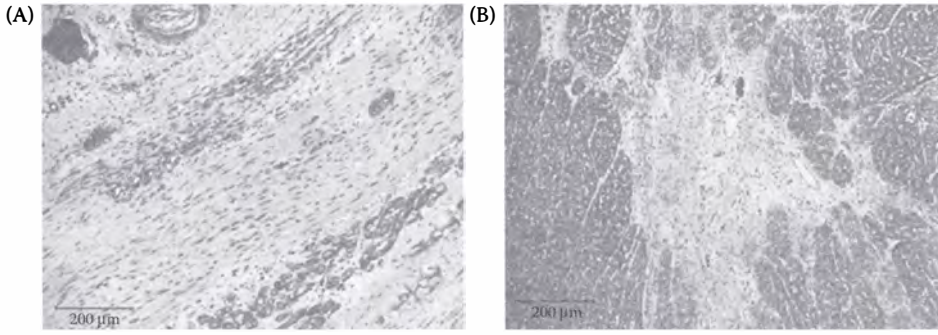
7.3 Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matriks (ECM) kolajen, proteoglikan ve glikozaminoglikanları içeren bir iskelettir. Spesifik ECM moleküllerinin yapı, oryantasyon ve konsantrasyonu yara iyileşme yanıtı süresince yara mikroçevresini değiştirir. ECM, enflamasyon, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon ve büyüme faktörlerini düzenleyerek, yara iyileşmesi için yapısal bir kafes sağlamanın yanı sıra yara tipinin rejeneratif veya reparatif olmasını da belirleyebilir.

Hyaluronik asit (HA), yara iyileşmesinin her fazında kritik rol oynayan bir glikozaminoglikandır (56). HA enflamatuvar fazda erken enflamasyonun tetikleyicisidir, kültürlenmiş uterin fibroblastlarda HA ile pro-enflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1 β seviyelerindeki artış arasında bir korelasyon bulunur (57). HA, boyutu ve biyokimyasal yapısı sayesinde serbest oksijen radikalleri için potent bir çöpçüdür ve bu yüzden de yara iyileşmesinin geri kalan dönemi boyunca enflamasyon düzenleyicisi olarak işlev görür (56). Hyaluronik asitin moleküler ağırlığı arttıkça bu etki daha belirgin hale gelir (58-60). Ek olarak, düşük ve orta moleküler ağırlıklı HA parçaları, enflamasyonun başlaması için elzem olan, makrofaj enflamatuvar protein 1- α (MIP-1 α) ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) gibi birçok pro-enflamatuvar kemokinlerin ekspresyonunu artırır.

Gelişmekte olan fetusta yüksek miktarlarda HA bulunduğu uzun zamandır bilinmektedir (61). Son çalışmalarda bu HA'nın büyük çoğunluğunun HMW-HA olduğu gösterilmiştir (62). Yetişkinlere benzer şekilde fetal HA seviyeleri de yaralanmaya yanıtta artış gösterir. Ancak hasara yanıtta, HMW-HA'nın LMW-HA'ya göre daha fazla miktarda arttığı görülmüştür (63). Bu bulgular, HMW-HA'nın fetal rejeneratif iyileşmede önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu, normalde skarlı iyileşecek dokuda, HMW-HA zengin ortam oluşturulduğunda skarsız iyileşmenin başarıyla gerçekleştirildiği in vitro deneylerde gösterilmiştir (64).

Matrisellüler proteinler, yara iyileşmesini upregüle eden ve hücre göçü gibi etkin doku onarımı için gerekli hücre-matriks etkileşimlerini modüle eden, diğer bir EMC moleküler gurubudur. Bu protein grubu içinde galektinler, oostepontin, SPARC, tenaskinler, trombospondinler ve vitronektinler bulunur. Bu proteinler ECM ile ilişkili olsa da, bu dokularda yapısal bir rol almazlar (65). Matrisellüler protein olan oostepontin'in, yara iyileşmesinin farklı fazlarında hem pro- hem de anti-enflamatuvar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Osteopontin eksprese edemeyen farelerde, eksizyonel



Şekil 7.3 (renk aralığına bakınız) Yetişkin (A) ve fetal (B) miyokardiyumun trikrom boyamasında, miyokard enfarktüsünden 1 ay sonra fetüsle karşılaştırıldığında yetişkinde daha fazla kolajen depolanması ve skar oluşumu gözlenir.

dermal yara ve böbrek hasarlarında makrofaj geçişi bozulmuştur. Ancak yara iyileşmesinin daha sonraki evrelerinde, osteopontin yoksun farelerde enflamasyon baskılanamadığından aşırı fibrozis ve kalsifikasyon gelişir (66).

Yara iyileşmesi süresince, ECM kompozisyonu, matrisellüler protein konsantrasyonu ve hücre popülasyonu büyük ölçüde değişir. Bu değişikliğin osteopontin aktivitesindeki farklılıkları açıkladığı düşünülür (67). Aynı aileden matrisellüler proteinler enflamasyon üzerinde zıt etkilere de sahip olabilir. Galaktin-3 yoksun farelerde enflamatuar hücre infiltrasyonu ve aktivasyonu azalır ki bu pro-enflamatuar rolü akla getirir. Ancak dışarıdan galaktin-1 verilmesi mast hücre degranülasyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu önleyerek enflamatuar yanıtı kısıtlayabilir (68).

Matrisellüler proteinler ilgi çekici terapötik hedefler sağlar. Yetişkinlerde yara yanıtında ekspresyonları sıkı bir şekilde regüle edilir; spesifiktirler, topikal olarak uygulanabilirler ve doğal bir şekilde yıkılabilirler. Ancak, ECM ve hücre popülasyonundaki değişiklikler ile protein fonksiyonunun farklılık göstermesi bu noktada terapötik stratejilerini belirgin şekilde karmaşıktırmaktadır (65).

Kolajen EMC içindeki en fazla bulunan yapısal proteindir. Sürekli fibroblast uyarımı, skar oluşumu veya fibrozisin özellikleri olan, anormal kolajen depolanma, organizasyon ve oryantasyonuna sebep olur. Miyokard enfarktüsünü takiben yetişkin kalbinde hızlı bir enflamatuar hücre infiltrasyonu gerçekleşerek (Şekil 7.1A) skar oluşumu ve ilerleyici fonksiyon kaybına sebep olur (69). Bu fonksiyon kaybının sebebi Şekil 7.3'te gösterildiği gibi artmış anormal kolajen depolanmasıdır. Aksine, enfarktüse fetal rejeneratif yanıtta, enflamatuar hücre yanıtı çözülüp ve minimal anormal kolajen depolanması gerçekleşerek kardiyak fonksiyon geri kazanılır (Şekil 7.3B). Enflamasyonu modüle eden ve kalıcı fibroblast uyarımını azaltan tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, hasarlanmanın ardından fibrozisi önlemede büyük umut vadetmektedir.

7.4 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Yara iyileşme fenotipinin belirlenmesinde, yaranın kompozisyonu, hücre içeriği ve organizasyonu arasındaki karmaşık etkileşimler belirler. Enflamatuar yanıtın belli bileşenleri yara iyileşmesinde çok önemli görünürken, enflamasyonun yara iyileşmesini engellediğini de gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Düzgün yara iyileşmesi, enflamatuar yanıtın yıkıcı ve yapıcı özellikleri arasında bir

denge gerektirir. Yetişkinlerde hasarlı dokunun rejenerasyonu esas amaç iken, enflamatuar yanıtın modülasyonu daha fonksiyonel bir iyileşme fenotipi sağlayabilir.

Bu çalışmaların sonuçlarının çoğu umut vadederken birkaç şerh akılda tutulmalıdır. Birincisi, çalışmaların çoğu tek bir genden yoksun bırakılan fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu genin eliminasyonunun insan yara iyileşmesindeki etkileri bilinmemektedir. İkincisi, hücre, sitokin ve diğer biyolojik aktif moleküllerin işlevleri çeşitlidir. Dolayısıyla enflamasyonun bir komponentinin eliminasyonu diğer yollarla kompanse edilebileceğinden klinik olarak anlamlı olmayabilir. Son olarak, enflamatuar medyatörün yara iyileşmesindeki görevi kapsam dahilinde tutulmalıdır. Yara iyileşme cevabı sırasında, yara yatağındaki hücre, sitokin ve ECM bileşenlerinde çok hızlı değişimler mevcuttur. Yara iyileşmesinin bir fazında negatif etkiye sahip olan bir enflamatuar medyatör, bir diğer fazı için yararlı olabilir.

Rejeneratif tıbbındaki çalışmaların çoğu semender veya zebra balığı gibi daha düşük organizmalarda veya organizmanın gelişmekte olduğu fetal dönem sırasında yapılmıştır. Lokal doku rejenerasyonuna yardımcı olabilecek doku spesifik kök hücrelerin sayısının bu gelişme döneminde artmış olması, yetişkinlerde bu hücreler çok az olduğundan sonuçları değiştirebilecek bir değişkendir. Bu özellikle, tendon gibi göreceli aselüller dokularla çalışırken çok daha fazla önem kazanır.

Fetustaki kök hücrelerin sayısının artışı da hasara enflamatuar yanıtın modülasyonunda önemli bir rol oynayabilir. Bölgedeki kök hücrelerce gerçekleştirilen lokal doku rejenerasyonu sistemik enflamatuar sinyalleri durdurabilir veya azaltabilir ve enflamatuar yanıtın şiddetini düşürebilir. Tam tersi, fetustaki azalmış enflamasyon kök hücrenin proliferasyon, migrasyon ve doku rejenerasyonuna olanak sağlayan bir ortam yaratılmasına yardımcı olabilir.

Enflamasyon, rejeneratif tıp alanında halen önemli ve şaşırtıcı bir faktördür. Tek başına enflamasyon tanımı çok genişler ve, hasardan sonra fibrozis ve rejenerasyon arasındaki dengeyi değiştirebilecek çok sayıda süreci barındırır. Aşıldığında fibrozis veya skar oluşumu ile sonuçlanan bir enflamasyon eşiği var gibi görünmektedir. Enflamatuar yanıtın çoklu bileşenleri arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, rejenerasyonu destekleyecek potansiyel terapötik ajanların geliştirilmesi için gereklidir. Ancak bu da, sitokinler, enflamatuar hücreler, yerleşik kök hücre popülasyonları ve sistemik enflamatuar yanıtı hedefleyen multimodal terapiyi gerektirmektedir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Yara iyileşme fenotipi yaranın kompozisyonu, hücresel içeriği ve organizasyonu arasındaki karmaşık etkileşimler ile belirlenir.
- Skar dokusu, yaralanmamış dokuya göre yapısal, estetik ve işlevsel olarak daha kötüdür.
- Fetusta skarsız dermal yara iyileşmesi minimal enflamasyon ve doku fonksiyonun restorasyonu ile ilişkilidir.
- Enflamatuar yanıtın modülasyonu skar dokusunu ve bunun neden olduğu sorunları azaltabilir.
- Enflamasyonun bazı bileşenleri, yetişkinlerdeki düzgün yara onarımı için gerekli görünmektedir.
- Yara mikroortamı dinamiktir; protein ekspresyonu, matriks kompozisyonu ve hücre popülasyonundaki ani değişiklikler anti-enflamatuar bileşenlerin pro-enflamatuar medyatörler olarak etki göstermesine sebep olabilir.
- Hücrelerin ve enflamatuar medyatörlerin çoklu fonksiyonları enflamatuar yanıtın belli yönlerden terapötik modülasyonuna engel oluşturmaktadır.

REFERANSLAR

1. Rowlatt U, Intrauterine wound healing in a 20 week human fetus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1979. 381(3): p. 353–61.
2. Beredjiklian PK, Favata M, Cartmell JS, Flanagan CL, Crombleholme TM, et al., Regenerative versus reparative healing in tendon: A study of biomechanical and histological properties in fetal sheep. *Ann Biomed Eng*, 2003. 31(10): p. 1143–52.

3. Herdrich BJ, Danzer E, Davey MG, Allukian M, Englefield V, et al., Regenerative healing following foetal myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38(6): p. 691–8.
4. Liechty KW, Adzick NS, Crombleholme TM, Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine*, 2000. 12(6): p. 671–6.
5. Mast BA, Krummel TM, Acute inflammation if fetal wound healing, in *Fetal Wound Healing*, eds. N.S. Adzick, Longaker MT, Editor. 1992, Elsevier: New York. p. 227–40.
6. Simpson DM, Ross R, The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest*, 1972. 51(8): p. 2009–23.
7. Leibovich SJ, Ross R, The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*, 1975. 78(1): p. 71–100.
8. Roberts AB, Russo A, Felici A, Flanders KC, Smad3: A key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF-beta. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. 995: p. 1–10.
9. Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, Badillo AT, Radu A, et al., IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*, 2008. 128(7): p. 1852–60.
10. Martin P, D'Souza D, Martin J, Grose R, Cooper L, et al., Wound healing in the PU.1 null mouse—tissue repair is not dependent on inflammatory cells. *Curr Biol*, 2003. 13(13): p. 1122–8.
11. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, Crombleholme TM, Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*, 2000. 35(6): p. 866–72; discussion 872–3.
12. Frantz FW, Bettinger DA, Haynes JH, Johnson DE, Harvey KM, et al., Biology of fetal repair: The presence of bacteria in fetal wounds induces an adult-like healing response. *J Pediatr Surg*, 1993. 28(3): p. 428–33; discussion 433–4.
13. Kumta S, Ritz M, Hurley JV, Crowe D, Romeo R, et al., Acute inflammation in foetal and adult sheep: The response to subcutaneous injection of turpentine and carrageenan. *Br J Plast Surg*, 1994. 47(5): p. 360–8.
14. Herdrich BJ, Danzer E, Davey MG, Bermudez DM, Radu A, et al., Fetal tendon wound size modulates wound gene expression and subsequent wound phenotype. *Wound Repair Regen*. 18(5): p. 543–9.
15. Mast B, The skin, in *Wound Healing; Biochemical and Clinical Aspects*, eds. IK Cohen, RF Diegelmann, and WJ Lindblad, Chap 22. 1992, Philadelphia: Saunders. 344–55.
16. Klinger MH, Platelets and inflammation. *Anat Embryol (Berl)*, 1997. 196(1): p. 1–11.
17. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL, Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*, 1982. 69(4): p. 1046–9.
18. Krummel TM, Michna BA, Thomas BL, Sporn MB, Nelson JM, et al., Transforming growth factor beta (TGF-beta) induces fibrosis in a fetal wound model. *J Pediatr Surg*, 1988. 23(7): p. 647–52.
19. Haynes JH, Johnson DE, Mast BA, Diegelmann RF, Salzberg DA, et al., Platelet-derived growth factor induces fetal wound fibrosis. *J Pediatr Surg*, 1994. 29(11): p. 1405–8.
20. Olutoye OO, Alalash SM, Carr ME, Jr., Paik M, Yager DR, et al., Aggregatory characteristics and expression of the collagen adhesion receptor in fetal porcine platelets. *J Pediatr Surg*, 1995. 30(12): p. 1649–53.
21. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL, Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*, 1986. 204(3): p. 322–30.
22. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, Gramates P, Sporn MB, et al., Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor-beta. *Science*, 1987. 237(4820): p. 1333–6.
23. Pierce GF, Mustoe TA, Senior RM, Reed J, Griffin GL, et al., In vivo incisional wound healing augmented by platelet-derived growth factor and recombinant c-sis gene homodimeric proteins. *J Exp Med*, 1988. 167(3): p. 974–87.
24. Steed DL, Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *J Vasc Surg*, 1995. 21(1): p. 71–8; discussion 79–81.
25. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A, Platelet-derived growth factor. Isolation by a large-scale procedure and analysis of subunit composition. *Biochem J*, 1981. 193(3): p. 907–13.
26. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB, Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem*, 1983. 258(11): p. 7155–60.
27. Szpaderska AM, Egozi EI, Gamelli RL, DiPietro LA, The effect of thrombocytopenia on dermal wound healing. *J Invest Dermatol*, 2003. 120: p. 1130–7.

28. Egozi EI, Ferreira AM, Burns AL, Gamelli RL, DiPietro LA, Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair Regen*, 2003. 11(1): p. 46–54.
29. Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, Dore C, Sticherling M, et al., Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing. *J Surg Res*, 2000. 93(1): p. 41–54.
30. McCourt M, Wang JH, Sookhai S, Redmond HP, Proinflammatory mediators stimulate neutrophil-directed angiogenesis. *Arch Surg*, 1999. 134(12): p. 1325–31; discussion 1331–2.
31. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, et al., Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004. 303(5663): p. 1532–5.
32. Weiss SJ, Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med*, 1989. 320(6): p. 365–76.
33. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA, Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res*, 2003. 82(8): p. 621–6.
34. Dovi JV, He LK, DiPietro LA, Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *J Leukoc Biol*, 2003. 73(4): p. 448–55.
35. DiPietro LA, Wound healing: The role of the macrophage and other immune cells. *Shock*, 1995. 4(4): p. 233–40.
36. Martin P, Leibovich SJ, Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*, 2005. 15(11): p. 599–607.
37. Delavary BM, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH, Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 216(7): p. 753–62.
38. Mosser DM, Edwards JP, Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008. 8(12): p. 958–69.
39. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A, Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002. 23(11): p. 549–55.
40. Mosser DM, The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol*, 2003. 73(2): p. 209–12.
41. Daley JM, Brancato SK, Thomay AA, Reichner JS, Albina JE, The phenotype of murine wound macrophages, in *J Leukoc Biol*, p. 59–67.
42. Gordon S, Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003. 3(1): p. 23–35.
43. Gordon S, Martinez FO, Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions. *Immunity*, 2010. 32(5): p. 593–604.
44. MacDonald KP, Palmer JS, Cronau S, Seppanen E, Olver S, et al., An antibody against the colonystimulating factor 1 receptor depletes the resident subset of monocytes and tissue- and tumor-associated macrophages but does not inhibit inflammation. *Blood*, 116(19): p. 3955–63.
45. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, et al., Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol*, 184(7): p. 3964–77.
46. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW, Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest*, 1998. 78(1): p. 47–58.
47. Pull SL, Doherty JM, Mills JC, Gordon JI, Stappenbeck TS, Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005. 102(1): p. 99–104.
48. Arnold L, Henry A, Poron F, Baba-Amer Y, van Rooijen N, et al., Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med*, 2007. 204(5): p. 1057–69.
49. Mori R, Kondo T, Ohshima T, Ishida Y, Mukaida N, Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *Faseb J*, 2002. 16(9): p. 963–74.
50. Ishida Y, Kondo T, Kimura A, Matsushima K, Mukaida N, Absence of IL-1 receptor antagonist impaired wound healing along with aberrant NF-kappaB activation and a reciprocal suppression of TGF-beta signal pathway. *J Immunol*, 2006. 176(9): p. 5598–606.
51. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, Kommineni C, Gurjel JL, et al., Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *Faseb J*, 2000. 14(15): p. 2525–31.
52. Sato M, Sawamura D, Ina S, Yaguchi T, Hanada K, et al., In vivo introduction of the interleukin 6 gene into human keratinocytes: Induction of epidermal proliferation by the fully spliced form of interleukin 6, but not by the alternatively spliced form. *Arch Dermatol Res*, 1999. 291(7-8): p. 400–4.
53. Schiller M, Javelaud D, Mauviel A, TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: Consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci*, 2004. 35(2): p. 83–92.
54. Hsu M, Peled ZM, Chin GS, Liu W, Longaker MT, Ontogeny of expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), TGF-beta 3, and TGF-beta receptors I and II in fetal rat fibroblasts and skin. *Plast Reconstr Surg*, 2001. 107(7): p. 1787–94; discussion 1795–6.

55. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW, Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet*, 1992. 339(8787): p. 213–4.
56. Chen WY, Abatangelo G, Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*, 1999. 7(2): p. 79–89.
57. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P, Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J*, 1986. 239(2): p. 445–50.
58. Presti D, Scott JE, Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*, 1994. 12(4): p. 281–8.
59. Kvam BJ, Fragonas E, Degraasi A, Kvam C, Matulova M, et al., Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. *Exp Cell Res*, 1995. 218(1): p. 79–86.
60. Fukuda K, Takayama M, Ueno M, Oh M, Asada S, et al., Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. *Inflamm Res*, 1997. 46(3): p. 114–7.
61. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, et al., Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg*, 1991. 213(4): p. 292–6.
62. Girish KS, Kemparaju K, The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sci*, 2007. 80(21): p. 1921–43.
63. Tammi R, Pasonen-Seppanen S, Kolehmainen E, Tammi M, Hyaluronan synthase induction and hyaluronan accumulation in mouse epidermis following skin injury. *J Invest Dermatol*, 2005. 124(5): p. 898–905.
64. Donello JE, Loeb JE, Hope TJ, Woodchuck hepatitis virus contains a tripartite posttranscriptional regulatory element. *J Virol*, 1998. 72(6): p. 5085–92.
65. Bornstein P, Sage EH, Matricellular proteins: Extracellular modulators of cell function. *Curr Opin Cell Biol*, 2002. 14(5): p. 608–16.
66. Denhardt DT, Giachelli CM, Rittling SR, Role of osteopontin in cellular signaling and toxicant injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001. 41: p. 723–49.
67. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE, Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(6): p. 1031–7.
68. Rabinovich GA, Rubinstein N, Toscano MA, Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta*, 2002. 1572(2–3): p. 274–84.
69. Jiang B, Liao R, The paradoxical role of inflammation in cardiac repair and regeneration. *J Cardiovasc Transl Res*, 3(4): p. 410–6.
70. Eming SA, Werner S, Bugnon P, Wickenhauser C, Siewe L, et al., Accelerated wound closure in mice deficient for interleukin-10. *Am J Pathol*, 2007. 170: p. 188–202.
71. Low QE, Drugea IA, Duffner LA, Quinn DG, Cook DN, et al., Wound healing in MIP-1alpha(-/-) and MCP-1(-/-) mice. *Am J Pathol*, 2001. 159: p. 457–463.
72. Ashcroft GS, Mills SJ, Lei K, Gibbons L, Jeong MJ, et al., Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest*, 2003. 111: p. 1309–18.
73. Ishida Y, Kondo T, Takayasu T, Iwakura Y, Mukaida N, The essential involvement of cross-talk between IFN-gamma and TGF-beta in the skin wound-healing process. *J Immunol*, 2004. 172: p. 1848–55.
74. Ashcroft GS, Yang X, Glick AB, Weinstein M, Letterio JL, et al., Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. *Nat Cell Biol*, 1999. 1: p. 260–66.

8 CNS'de NOX Enflamasyon ve Ötesi

Annadora J. Bruce-Keller
Louisiana State University
Baton Rouge

Çeviri: Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT
Dr. Vildan Betül YENİGÜN

İÇİNDEKİLER

8.1	NOX'un Tarihçesi ve Yapısı.....	107
8.2	Beyinde Hücre Tipine Özel Ekspresyon ve Fonksiyon	109
8.2.1	Mikroglia.....	109
8.2.2	Astrositler	110
8.2.3	Oligodentrositler	110
8.2.4	Nöronlar	110
8.2.4.1	Nöronal Farklılaşma.....	110
8.2.4.2	Sinaptik Fizyoloji	111
8.2.4.3	Nöronal Ölüm.....	111
8.2.5	Serebrovasküler Hücreler	111
8.3	NOX Sinyal İletiminin Fizyolojik Mekanizmaları	111
8.3.1	Oksidatif Patlama: İmmün Hücrelerde Doğrudan Antimikrobiyal Aktivite	111
8.3.2	PH ve İyon Konsantrasyonunun Düzenlenmesi.....	112
8.3.3	Protein Fonksiyonunun Redoks Modülasyonu.....	112
8.4	Geleceğe İlişkin Öneriler	113
	Çıkarılacak Mesajlar	114
	Kaynaklar	114

8.1 NOX'UN TARİHÇESİ VE YAPISI

Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) oksidaz (NOX), moleküler oksijenin süperoksit haline tek elektron indirgenmesini katalize eden, membran bağlantılı ve çoklu alt ünitelere sahip bir enzim sistemidir. Mitokondriyal elektron transport, ksantin oksidazlar, siklooksijenazlar ve monoaminoksidazlar gibi sekonder ürünler olarak serbest radikaller üreten diğer pro-oksidan sistemlerinin aksine NOX, reaktif oksijen türlerinin (ROS) spesifik ve kasıtlı üretimi ile ayrılır. 1970' lerden 1980' lere NOX'ın saflaştırıldığı ve lenfositik oksidatif patlamanın ana bileşeni olarak tanımlandığı bir dizi çalışma yayımlanmıştır [1]. Bu veriler, daha önce yapılan ve bakterinin fagosite edildiği zaman nötrofillerin oksijen alımını dramatik bir şekilde nasıl arttırdığını açıklayan "solunum patlaması" [2]. ve gerçekte mikropları yok etmek için oksijenin gerekliliğini ortaya koyan raporlara dayanır [3]. Bununla birlikte, NOX aktivasyonu gerçek hücresel solunumu yansıtmaz ve mitokondri foksitesinde NOX bazlı oksijen tüketimi korunduğu için "fagositozun ekstra solunumu" ifadesi aslında yanlıştır.

İlk tespit edilen ve en çok incelenen NOX kompleksleri, nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar

gibi fagositik lenfositlerdir [1, 4]. Doğal NOX, bireysel membran (gp91phox ve p22phox) ve sitozolik (p47phox, p67phox ve p40phox) bileşenlerden oluşur. Membran bileşenleri gp91phox ve p22phox, flavositokrom b558 olarak adlandırılan stabil bir heterodimer oluşturur. Benzer şekilde, aktive olmamış hücrelerde, p47phox, p40phox ve p67phox, p47phox içindeki intramoleküler, oto-inhibitör SH3 domain etkileşimleri ile stabilize edilen stokiometrik, sitozolik bir kompleks içinde bulunur [5]. Aktivasyon ile birlikte, p47phox yoğun olarak fosforile olur ve tüm sitozolik kompleks, alt ünitelerin aktif oksidazı oluşturmak üzere birleştiği membrana gider. P47phox'un fosforilasyonu öncelikli olarak polibazik bölgesinde ve C terminalde meydana gelir ve daha sonra membrandaki aktif kompleksi stabilize etmek için p22phox'un prolin bakımından zengin bölgesi olan C-terminaliyle ilişkili SH3 bölgesini maskeleyen konformasyonel değişiklikleri tetikler [5]. Tamamen bir araya gelen kompleks, hücre uyarılmasından önce sitoplazmada bulunan küçük GTP az Rac'ı da içerir. Gp91phox proteini, NADPH'den moleküler oksijene elektron transferinden sorumlu enzimin katalitik çekirdeğidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, sitozol içindeki NADPH substratının ana kaynağıdır ve NADPH'dan gelen elektronlar, flavin adenin dinükleotidi (FAD) ve hem prostetik grupları aracılığıyla oluşan elektrokimyasal fark sayesinde membran boyunca aktarılır ve daha sonra ekstrasellüler boşluk veya intrasellüler organellerin lümeninde oksijene bağlanırlar. Superoksit anyonunun genel olarak elektron transferinin birincil ürünü olduğu düşünülmektedir, ancak ROS'ların, özellikle hidrojen peroksit (H_2O_2) lerden de üretildiği düşünülmektedir (Bölüm [6].’ da bahsedilmiştir).

Genom veri tabanlarının yakın zamandaki genişlemesi, gp91phox katalitik alt ünitesinin çeşitli homologlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Bu proteinler NOX oksidaz ailesini oluşturur ve mantarlarda, bitkilerde, meyve sineklerinde, nematodlarda, deniz kestanelerinde ve gelişmiş hayvanlarda birçok organda tanımlanmıştır [7]. İnsan genomu, NOX2 olarak gp91phox olmak üzere NOX1'den NOX5'e 5 NOX üyesi içerir. Bu elektron taşıyan moleküllerin tümü, gp91phox için tarif edilene benzer bir yapıya sahiptir. Tüm NOX ailesi üyelerinin korunmuş yapısal özellikleri, proksimal FAD-bağlama bölgeleri olan bir C-terminal NADPH-bağlama bölgesi, altı korunmuş transmembran bölgesi ve üçüncü ve beşinci transmembran bölgede dört tane yüksek oranda korunmuş hem bağlayıcı histidinleri içerir. 5 NOX ailesi üyesine ek olarak, C-terminal NOX benzeri bölümleri dahil ekstrasellüler peroksidaz benzeri domaine sahip oldukları için "DUAL fonksiyonları" olan gp91phox'un daha uzun homologları, DUOX 1 ve 2 olarak tanımlanmıştır [8].

NOX proteinlerinin merkezi sinir sistemi (CNS) fizyolojisi ve fizyopatolojisindeki potansiyel rolü son birkaç yılda oldukça dikkat çekmiştir (Bölüm [9].’ da bahsedilmiştir). Sinir sistemi, vücut tarafından tüketilen oksijenin % 20'sinden fazlasından sorumludur ve sonuç olarak büyük miktarlarda ROS üretir. Ayrıca sinir sistemi membranlarının çoğu çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin olduğundan oksidatif strese karşı özellikle duyarlıdır. Total beyin mRNA' sında NOX2 kolayca tespit edilirken, NOX1 ve NOX4 transkriptlerinin varlığı da bildirilmiştir [9]. Beyindeki NOX2 ve NOX4 ekspresyonu immünohistokimya ve in situ hibridizasyon ile tespit edilmiştir. Bu da mikrogliya, astrositler ve nöronlardaki ekspresyona işaret eder [7, 9, 10].

NOX izoformlarının, CNS'nin spesifik hücre tiplerindeki ekspresyonunun başka kanıtları primer kültürler üzerinde yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlara göre NOX1, NOX2 ve NOX4'ün nöronlarda, astrositlerde ve mikrogliya'da mevcut olduğu görülürken CNS'de NOX3 ve NOX5'in lokalizasyonu ve fonksiyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. Aynı şekilde, CNS' deki DUOX1 ve 2'nin lokalizasyonu ve işlevi hakkında çok az şey bilinmektedir. Aslında farklı NOX enzimlerinin göreceli miktarları ve fonksiyonel aktiviteleri farklı beyin hücrelerinde sistematik veya karşılaştırmalı olarak çalışılmamıştır. Fakat bu NOX alt birimlerinin yaygın olarak ekspre edilmesi, NOX tarafından kasıtlı ROS üretiminin konukçu savunmasında yer alan rollere ek olarak biyolojik sinyal olaylarında önemli bir rol oynadığının tanınmasına neden olmuştur. İlginç bir şekilde NOX' un zararlı etkilerinin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon ve farklı inme çeşitleri gibi yaşa bağlı kronik hastalıklarla güçlü şekilde ilişkili olduğu görülmektedir. Bu

gözlemlere dayanarak, NOX’ un beyindeki ikili rolünü açıklamak için ROS’ un fizyolojik üretiminin erken yaşamda bir avantaj sağladığı, ancak sürekli veya anormal aktivasyonunun ileri zamanda zararlı etkilere neden olduğu bir senaryoyu tanımlayan, “antagonistik pleiotropi” olarak adlandırılan bir kavram önerilmiştir [11].

8.2 BEYİNDE HÜCRE TİPİNE ÖZEL EKSPRESYON VE FONKSİYON

8.2.1 MİKROGLİA

NOX proteinleri, nötrofil (PMN), eozinofil ve monositlere ek olarak mikroglia ve makrofajlar dahil tüm fagositlerde bulunur. Yayınlanmış veriler, NOX2’ nin hem protein hem de mRNA seviyelerinde mikroglia’da çok yüksek oranda eksprese edildiğini gösterirken, NOX1 ve NOX4 mRNA’sının da tespit edilebildiğini göstermektedir [9]. Fagositik NOX’ un konakçı bağışıklık için önemi, genetik bir hastalık olan kronik granümatöz (KG) hastalığı ile açıkça gösterilmiştir. Bu hastalıkta, esansiyel NOX bileşenlerindeki ciddi genetik hatalar inaktif bir oksidaz ile sonuçlanır. KG’lı hastalarda şiddetli, tekrarlayan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gelişir ve çoğu zaman monosit ve makrofaj füzyonuyla oluşan granülomlar oluşur. Beyinde, mikroglialar koruyucu fonksiyon üstlenir ve CNS’nin devamlı makrofajlarıdır. Proliferasyon, sitokin salınımı ve fagositoz dahil mikroglia aktivasyonunda yer alan birçok fizyolojik süreç NOX’a bağımlı ROS üretimi ile düzenlenir ve aslında NOX kaynaklı beyin hasarı raporlarının çoğu mikroglial NOX ile ilgilidir (Bölüm [13].’ te bahsedilmiştir). NOX aktivasyonu, hem in vitro hem de in vivo mikroglial aktivasyonun karakteristik bir özelliğidir ve deneysel kanıtlar, aktif mikroglia tarafından üretilen ROS’ un, çevre hücrelerde lipid peroksidasyonunu, DNA hasarını ve protein oksidasyonunu indükleyerek doğrudan beyin hasarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu olay “bystander lizisi” olarak adlandırılmıştır [14]. Özellikle, NOX aktivasyonu nitrik oksit üretimi ile birleştiğinde, ortaya çıkan peroksinitrit üretimi, yaygın nöronal ölüme neden olabilir ve mikroglia tarafından bu tür aşırı serbest radikal üretimi, inme sonrası veya nörodejeneratif hastalıklarda nöronal hasara neden olabilir (Bölüm [13].’ te bahsedilmiştir).

Doğrudan serbest radikal kaynaklı bir hasara ek olarak, NOX’ un hücre içi enflamatuar sinyallerinin iletimine ve beyindeki enflamasyon kaskadının yayılmasına, böylelikle lokal nörotoksik enflamatuar mediatör konsantrasyonlarına katkıda bulunacağı gösterilmiştir. Örneğin NOX aktivitesi, NFκB aktivasyonunda ve enflamatuar nöronal hasarın önemli araçları olabilecek TNF-α sentezinde özellikle bildirilmiştir [15, 16]. Benzer şekilde, NOX ile indüklenen oksidatif patlama aktivitesinin, glutamatın mikroglial salınımı için de kritik olduğu gösterilmiştir [17, 18]. Bu da birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkili eksitotoksik nöropatolojinin, NOX ile indüklenen mikroglial glutamat salınımı aktivasyonu ile kısmen ortaya çıkabileceğini ileri sürmektedir. Aktifleşen mikroglialdaki NOX bazı ROS üretimi genel olarak NOX2 ile ilişkilidir, ancak NOX1 ve NOX4’ün rolünün olmadığı henüz kanıtlanamamıştır.

NOX aktivitesi pro-enflamatuar etkilerle devamlı ilişkilendirilmiş olsa da, ilginç bir şekilde, NOX’ un anti-enflamatuar rolüne destek birkaç yayında bulunmaktadır. KG hastalarında kronik granülomların steril komplikasyonları olduğu düşünülmektedir, bu nedenle, “Kronik granümatöz hastalık” ifadesi, NOX2’nin yokluğunda gözlemlenen hiperenflamasyonu belirtmek için kullanılmıştır [19]. KG hastaları ayrıca, enflamatuar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, korioretinit ve özofagus, gastrointestinal sistem ve idrar yolları obstrüktif enflamatuar lezyonlarını içeren ve bazen KG hastalığının ilk klinik belirtileri de olabilen çeşitli enflamatuar durumlarından şikayetçidirler [20, 21]. Bu durum aynı zamanda sterilize edilmiş *Aspergillus fumigatus* ekstraktlarının enjekte edilerek steril bir hiperenflamasyon oluşturulabilen KG hastalıklı farelerde de gözlenir [22]. NOX eksikliği oluşturulan fare modellerinde hiperenflamasyon, *Helikobakter gastrit*, influenza, artrit, demiyelinizasyon hastalığı ve hatta güneş yanığı gözlenmiştir [23, 24, 25]. Son olarak genetik değerlendirmeler, genetik olarak artrit eğilimli fareler ve sıçanlarda görülen enflamatuar fenotiplerine p47phox’taki

mutasyonların yol açabileceğini göstermektedir [26]. Bu nedenle, NOX' un anormal veya aşırı enflamatuar tepkileri sınırlamada önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Temel moleküler mekanizmalar için daha fazla çalışma gerekse de ROS' un hücre içi ve hücreler arası sinyalleşmedeki dinamik ve karmaşık rolünü göstermektedirler (bkz. Bölüm 8.3).

8.2.2 ASTROSİTLER

Astrositler, nöronlar için yalnızca yapısal ve besin desteği sağlamakla ve aktivitelerini düzenlemekle kalmayan, aynı zamanda beyin enflamasyonunda rolü olan büyük ve dallanmış glial hücrelerdir (Bölüm [27]. 'de bahsedilmiştir). Her ne kadar NOX ekspresyonu ilk olarak fagositlerde tanımlanmış olsa da birkaç NOX izoformunun astrositlerde eksprese edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, yayınlanmış veriler, NOX1 ve NOX2' nin astrositlerde hem protein hem de mRNA seviyelerinde eksprese edildiğini, NOX4 mRNA' sının da tespit edildiğini göstermektedir [9]. Astrositlerdeki NOX ekspresyonu PKC tarafından aktive edilir, aktive olan NOX hücre içi kalsiyum miktarını değiştirir, tespit edilebilir derecede ROS üretimine neden olur [28]. Mevcut verilere rağmen, NOX' un astrosit fizyolojisinde oynadığı rol hala tam olarak bilinmemektedir. NOX' un astrosit sağkalımında rol oynadığına dair kanıtlar olmakla birlikte [29], bu konuda tartışmalar da bulunmaktadır [30]. Mevcut verilerin çoğu, astroglial NOX tarafından üretilen ROS' un beyindeki nörotoksik enflamatuar süreçlere katkıda bulunduğu hususunu desteklemektedir. Örneğin, mikrogliada gözlenen duruma benzer şekilde, astrositlerdeki NOX aktivitesi NFκB aktivasyonunu ve sonuç olarak TNF, COX-2, iNOS ve PLA2'nin salgılanmış formları olmak üzere pro-enflamatuar genlerinin ekspresyonlarını düzenler [31, 32]. Benzer şekilde diğer çalışmalar, amiloid peptidlerin ve sitokinlerin glial hücrelerde NOX aktivasyonu ile nörotoksik fenotipi tetikleyebileceğini göstermektedir [33]. Doğrudan toksisiteye ek olarak, astrositik NOX' un, immün hücre infiltrasyonunun beyine doğru ilerleyişinde yardımcı olduğu görülmektedir. Örneğin, NOX, HIV ensefalit modellerinde astroglial adezyon molekülleri ve kemokinlerin düzenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir [34, 35].

8.2.3 OLİGODENTROSİTLER

Oligodendrositler, öncelikle aksonları fiziksel olarak desteklemek ve yalıtıcı miyelin kılıfını üretmek için işlev görür. Oligodendrositlerde NOX ekspresyonu ya da aktivitesi bildirilmemiştir, ancak bu hücrelerin oksidatif hasara oldukça duyarlı olduğu iyi bilinmektedir [36]. Bu nedenle komşu hücrelerde aşırı NOX aktivitesi nedeniyle zarar görebilirler. Aslında, NOX aktivitesi multipl skleroz (MS) gibi sinir liflerinde miyelin kaybı olan hastalıklarda rol aldığı bildirilmiştir [37]. Fakat mevcut veriler aynı zamanda NOX' un MS'te demiyelinizasyonu ve beyin enflamasyonunu sınırlamadaki rolünü desteklemektedir [38], bu da NOX' un enflamasyondaki ikili rolünü göstermektedir.

8.2.4 NÖRONLAR

Nöronlarda immün fonksiyonun bulunmayışı ve oksidatif hasara nöronal duyarlılığın fazla olmasından dolayı başlangıçta nöronal NOX ekspresyonun olmadığı düşünülse de, artık nöronların NOX4 ve NOX1 dahil NOX2'yi ekspere ettiği iyi bilinmektedir [9, 10, 39]. Bu yaygın NOX ekspresyon paterni, NOX' un konak savunmasına ek olarak nöronal sinyal iletimine katıldığının tanınmasına neden olmuştur [39]. Nöronal fonksiyonda NOX' un tam olarak ne görev aldığı hala araştırılırken, nöronal NOX' un üç genel fonksiyonunun olduğu düşünülmektedir: nöronal farklılaşma ve gelişme, nöronal aktivitenin modülasyonu ve oksidatif nöronal hasar.

8.2.4.1 Nöronal Farklılaşma

NOX' un PC12 hücrelerinin büyüme faktörü sinyal iletiminde ve nöronal farklılaşmasında etkili olduğunu gösteren çalışmalarda, ROS' un nöronal farklılaşma ve gelişiminde rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [40, 41]. Ayrıca, veriler NOX' un nörit gelişmesinin özel yollarını düzenleyebileceğini göstermektedir [40, 42].

8.2.4.2 Sinaptik Fizyoloji

Genel olarak ROS' un sinaptik plastisitede görev alan önemli sinyal molekülleri olduğuna ve NOX' un özellikle hem plastisite hem de hafıza oluşumunda anahtar düzenleyici olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (Bölüm [43]. 'te bahsedilmiştir). Aslında, NOX' un tüm elementleri hipokampal nöronlarda bulunur [39]. ve NOX2'nin NMDA reseptör sinyalleşmesinde rol oynadığı görünmektedir [44]. Ayrıca, yayınlanan raporlar, insan KG hastalarında bilişsel işlev bozukluğunu [45]. ve farelerde hem gp91phox hem de p47phox'un eksik olduğunu göstermiştir [46]. Bununla birlikte, bu farelerde öğrenme ve hafıza bozulma derecesi hafiftir, bu da NOX'un sadece modülatör bir rol oynadığını veya çeşitli NOX izoformlarının normalden fazla fonksiyona sahip olabileceğini düşündürmektedir. İlginç bir şekilde, bazı deneysel veriler, çok az ya da çok fazla ROS' un uzun dönem potansiyelizasyonda (LTP) ve hafızada bozulmalara neden olduğunu bu nedenle de sinyal iletiminde hassas bir ROS dengesinin gerektiğini ortaya koymaktadır [47]. Ayrıca, veriler antioksidanların genç farelerde LTP'yi bozabileceğini, ancak yaşlı farelerde LTP'yi ve hafızayı koruduğunu göstermektedir [48, 49]. Bu da ROS'un hafızada yaşa bağlı bir görev değişimi olduğunu önerir.

8.2.4.3 Nöronal Ölüm

NOX' un nöronlardaki rolü üzerine yapılan çoğu çalışma oksidatif hücre hasarına odaklanmıştır (Bölüm [9]. 'da bahsedilmiştir). Fakat, birçok çalışmada, NOX'un rolü, NOX inhibitörlerinin koruyucu etkisi ile açıklanır ve NOX inhibitörleri belirgin bir şekilde spesifik değildir (bakınız Bölüm 8.4). Bu çalışmaların aksine yakın zamanda insan amiloid öncü proteininin İsvç mutasyonunu fazla eksprese eden transgenik farelerde NOX2' nin genetik olarak susturulmasının nörovasküler fonksiyon bozukluğunu ve kognitif azalmayı hafiflettiği gösterilmiştir [50]. Nöronların diğer NOX izoformlarını ekspres ettiği ve NOX4'ün inme [51]. ve Alzheimer hastalığının [52]. fare modellerinde upregüle edildiği göz önüne alındığında, alternatif NOX izoformlarının nöronal ölümdaki rolü göz ardı edilemez.

8.2.5 SEREBROVASKÜLER HÜCRELER

Serebrovasküler hücreler spesifik olarak beyinde bulunan hücreler olmasa da, NOX enzimlerinin vasküler fizyoloji ve patofizyolojideki etkisi büyük ilgi görmüştür ve bu konu hakkında binlerce makale yayınlanmıştır. Konu ile ilgili pek çok iyi derleme mevcuttur ve bu derlemelerde endotel disfonksiyonla, arteriyel düzenlemeyle, vasküler reaktivite / enflamasyon ile ilişkili patolojik durumlar ve vasküler tondaki vasküler oksidazların detaylı rolleri açıklanmaktadır (Bölüm [53]. 'te bahsedilmiştir).

8.3 NOX SİNYAL İLETİMİNİN FİZYOLOJİK MEKANİZMASI

8.3.1 OKSİDATİF PATLAMA: İmmün Hücrelerde Doğrudan Antimikrobiyal Aktivite

KG hastalarındaki enfeksiyon oranı, NOX' un konukçu savunmasındaki önemli rolünü gösterir ve ROS hücresel fagozomların izole nişlerinde bakteri ile etkileşime geçmektedir. Her ne kadar süperoksit NOX enzimleri tarafından doğrudan üretilen tür olsa da, süperoksitin oldukça "zayıf" bir ROS olarak mikroorganizmaların öldürülmesinde doğrudan rol oynadığı açık değildir. Fakat yüksek oranda reaktif protonlanmış süperoksit formunun oluşumu düşük pH ya da hücre zarlarına yakın nonpolar ortamlarda arttırılır ve bu nedenle bu koşullar altında süperoksit antimikrobiyal aktiviteye katılabilir. Bir kez üretildiğinde, süperoksit ya kendiliğinden veya süperoksit dismutaz ile H_2O_2 'ye çevrilir. Bu nedenle, süperoksitten üretilen H_2O_2 ile bakterilerin öldürülmesi, NOX anti-mikrobiyal aktivite mekanizması olabilir. Nitekim, biyolojik olarak önemli birçok bileşik ile hızlı bir şekilde reaksiyona girdiğinden ve genellikle ana bileşiklerden çok daha reaktif olan türevler ürettiği için H_2O_2 'nin toksisitesi iyi bilinmektedir. Vücutta, yapı, sentez ve lokalizasyon açısından farklı olan birkaç peroksidad vardır, ancak hepsi ortak bir noktaya sahiptir: H_2O_2 'ye bağlı reaksiyonların oranını çarpıcı bir şekilde artırırlar. Örneğin, H_2O_2 ve miyeloperoksidadın kombine etkisi yoğun olarak incelenmiştir ve bu sis-

temin bakterileri öldürmede ve bakteriyel patojeniteyi nötralize etmede güçlü olduğu gösterilmiştir (Bölüm [54]. 'te bahsedilmiştir). Bununla birlikte, miyeloperoksidaz eksikliği olan bireyler enfeksiyon bakımından daha risk altında olup bir çoğunun sağlıklı olmasına rağmen KG hastalarında daha şiddetli immünoşüpresyon görülmektedir. Bu nedenle, miyeloperoksidazın muhtemel olarak NOX2'ye bağlı öldürme mekanizmaları kuvvetlendirmesine rağmen tek mekanizma olmadığı görülür. Nitekim, nitrik oksit ve diğer reaktif azot türleri (RNS), monosit ve makrofajların antimikrobiyal fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir. Örneğin, yapılan çalışmalar RNS'nin murin visseral makrofajlarında Leishmania donovani enfeksiyonunu ROS yokluğunda bile kontrol altında tutmak için yeterli olduğunu göstermektedir [55]. Bu da ROS ve RNS' nin antimikrobiyal aktiviteyi düzenlemek için enfeksiyonun erken evresinde birlikte hareket etmesini ve visseral enfeksiyonun nihai kontrolü için RNS'nin tek başına hem gerekli hem de yeterli olabileceğini önermektedir.

8.3.2 pH ve İYON KONSANTRASYONUNUN DÜZENLENMESİ

Verilerin çoğu, NOX bazlı ROS'un doğrudan mikropların öldürülmesine aracılık ettiğini gösterirken (bakınız Bölüm 8.3.1), ek veriler, konakçı savunmasında NOX' a bağlı fagozomal pH ve iyon konsantrasyonlarındaki değişikliklerin rolünü desteklemektedir. Özellikle NOX2 aracılığıyla NOX aktivitesi, fagozomal pH'da bir artışa yol açar [56]. ve bu gibi alkalinizasyon, optimum nötr proteaz fonksiyonunu [57]. ve antijen işlevini kolaylaştırır [58]. Ek olarak bir elektron taşıyıcısı olarak NOX enzimlerinin aktivasyonu, muhtemel olarak H + kanalları [59]. ya da K + akışları [60]. ile meydana gelen, kompensasyon gerektiren bir yük birikimine yol açar. Bu tür K+ akışları, fagozomal osmolari- tedeki değişiklikler ve katyonik proteazların aktivasyonu yoluyla bakteriyel ölüme katkıda bulunabilirler [60]. Dolayısıyla, NOX2' nin mikrobiyal ölüme katkısı, hem doğrudan ROS etkileriyle hem de pH ve iyon homeostazının modülasyonu yoluyla dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Nitekim, bakteri ölümünde doğrudan ROS' un katkısını ve K+ akışına bağlı ölümü karşılaştıran çalışmalar, düşük NOX2 aktivitesinde K + akışının önemli olduğunu, yüksek NOX2 aktivitesinde doğrudan ROS bağımlı öldürmenin baskın olduğunu düşündürmektedir [61].

Ayrıca, NOX' un elektrojenik etkilerinin fagosit olmayanlarda redoks sinyal iletimine katılabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Elektronların biyolojik membranlar boyunca transferi, yükler ayrıldığı- nda ve lipid iki katmanlı yapısı boyunca hareket ederken akımları üreten elektrojenik bir işlemdir. Fagosit NOX tarafından taşınan elektron akımının amplitütü, "elektronik akımına" eşdeğer 16 pA olarak hesaplanmıştır [62]. Eğer kompanse edilmezse, plazma membranını depolarize etmesi beklenir. Nitekim yapılan deneyler NOX aktivasyonunun hücreleri 0 mV üzerindeki voltajlara depolarize ettiğini göstermektedir [59]. CNS'ye özel referansla, NOX aktivitesi biyolojik membranlar boyunca elektron transportunu içerir ve böylelikle lokal depolarizasyona neden olur. Membran boyunca taşı- nan her bir elektron için, sitoplazmada bir H + iyonu bırakılır. Bu nedenle, H+ birikimini ve sitozolik asiditeyi önlemek için proton kanalları ile H+ çıkışı gerçekleşir. Bu mekanizmalar fagositlerde NOX2 üzerinde çalışılmıştır. Fakat bunlar nöronlar için de önemli olabilir, çünkü nöronal aktivitesi plazma zarı potansiyeline bağlıdır. Voltaj kapılı proton kanallarının ekspresyonu çeşitli türlerin nöronlarında bildirilmiştir (Bölüm [63]. 'te bahsedilmiştir). İlginç bir şekilde, proton kanallarının ve NOX2 ekspres- yonunun sıklıkla paralel olarak gerçekleştiği gözlenmiştir [64, 63]. Ancak NOX enzimlerinin nöron- lardaki membran potansiyelinin ve H+ iyonu akışının regülasyonundaki rolünü daha iyi anlamak için daha fazla analiz yapılması gerekir.

8.3.3 PROTEİN FONKSİYONUNUN REDOKS MODÜLASYONU

ROS tarihsel olarak belirli veya özel hedefleri olmayan balistik sinyaller olarak kabul edilirken, son veriler açıkça ROS'un ikincil haberciler olarak işlev görebileceği teorisini desteklemektedir (Bölüm [6]. 'da bahsedilmiştir). Bu fonksiyonun gerçekleştiği önemli bir mekanizma, etki fonksiyonunda yapısal ve işlevsel değişikliklerle sonuçlanan spesifik proteinlerin hedeflenen oksidasyonu iledir. NOX, süperoksit ve hidrojen peroksit üretir ve bu iki türün ikisi de sinyal molekülleri olarak oldukça elve- rişli kimyasal profillere sahiptir.

Süperoksit, biyolojik membranlar arasında sınırlı bir hareket kabiliyetine sahip olduğundan, mitokondri, endozomlar ve klasik olarak fagozomlar gibi organeller içinde sınırlandırılmıştır. Bu sınırlandırma, süperoksitin sinyal iletilişi olarak aktivitesini kısıtlasa da, süperoksit hem oksidan hem de indirgeyici olarak hareket edebildiğinden kimyasal olarak çok yönlüdür. Protonlanmış süperoksit formu ($\text{HO}_2^\bullet$) temel olarak oksidan görevi görür, ancak fizyolojik pH'da sadece küçük bir kısım süperoksit protonlanır. Alternatif olarak yüklü anyonik süperoksit formu, proteinler içindeki demir-kükürt (Fe-S) merkezlerine yüksek oranda çekicidir. Bu Fe-S merkezleri birçok oksidasyon durumlarında kararlı olduğu için, çeşitli hücre içi redoks reaksiyonlarına katılabilirler. Çok araştırılan bu reaksiyonlardan biri mitokondriyal elektron taşıma zincirine dahil olmalarıdır ve NADH dehidrojenaz bilinen en büyük multi-Fe-S proteinlerinden biridir. Fe-S proteinleri ayrıca substrat bağlanması ve kataliz gibi elektron dışı transfer işlevlerinde de yer alır [65]. Fe-S kümeleri burada, enzimlerin aktif bölgeleri olarak işlev görmesi için çevre grupların polarizasyonuna yol açabilir. Örneğin, Fe-S kümesinin akonitazda süperoksit ile kararsızlaştırılması, akonitaz aktivitesini inhibe edebilir, böylelikle mitokondriyal solunum sınırlandırılabilir [66]. Her ne kadar süperoksit / Fe-S etkileşimlerinin CNS fizyolojisine tam olarak katkısı halen araştırılması gereken bir konu olmasına rağmen, birçok protein Fe-S merkezleri içerir ve bu nedenle süperoksit ile modülasyona uygun olabilir.

ROS tarafından daha iyi anlaşılan ve sitotoksisteye neden olmadan sinyal iletimini etkilemek için kullanılan kimyasal değişim, genellikle hidrojen peroksitin aracılık ettiği sistein (Cys) kalıntılarının geri dönüşümlü tiol oksidasyonunu içerir [67]. Hidrojen peroksit, elektrofil olarak işlev gören, hem protein yapısını hem de fonksiyonunu değiştirebilen, disülfidleri ve sülfenik ($-\text{SOH}$) parçaları içeren farklı kükürt oksidasyon durumları üretmek için protein tiyol kısımları ile reaksiyona girebilen iki elektronlu bir oksidandır [68]. Fakat sülfenik asidin ROS tarafından daha fazla oksidasyonu, geri dönüşü olmayan değişiklikler gibi görünen sülfenik ($-\text{SO}_2\text{H}$) veya sülfonik ($-\text{SO}_3\text{H}$) asit ürünlerinin oluşumuna yol açabilir [69]. Bu tip Cys modifikasyonunun en iyi belgelenmiş hedefleri, aktif bölgelerinde bir Cys rezidüsünün oksidasyonu ile enzimatik aktivitesi kaybolmuş olan protein tirozin fosfatazlardır (PTP'ler) [68].

Bütün PTP'ler, Cys ve arginin'den (Arg) oluşan beş rezidü (I / V-C-XX-G-X-X-X-R-S / T) ile ayrılmış aktif bölge motifi ile karakterize edilir (X herhangi bir amino asittir) [70]. Temel Arg rezidü proksimitesi tiyolat oluşumunu kolaylaştıran bir mikro-ortam oluşturur. H₂O₂ varlığında Cys rezidü aktif bölgesi, sistein sülfenil-amide hızlı şekilde dönüşen bir sülfenik asit ara ürününe oksitlenir. Bu da, aktif bölgede substrat bağlanmasını inhibe eden konformasyonel bir değişime neden olur [68]. Nitekim, çalışmalar NOX aktivasyonunun PTP aktivitesinde spesifik olarak azalmaya ve hücre içi protein tirozin fosforilasyon düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermektedir [71]. Bu yolak beyinde yeterince çalışmamasına rağmen, PTP aktivitesinin NOX bazlı regülasyonunun fagositleri aştığına dair kanıtlar vardır. Örneğin insüline duyarlı adipozitler yüksek oranda NOX4 ekspre eder, böylelikle PTP1B' in oksidatif inhibisyonu yoluyla insülin sinyal transdüksiyonunu arttırdığı düşünülür [72].

Son olarak elde edilen veriler protein kinazların kendilerinin ROS' un doğrudan potansiyel hedefleri olabileceğini göstermektedir. Bilinen PTK' ların ~% 80'i korunmuş bir C-terminal MXXCW motifini içerir (X herhangi bir rezidü olabilir) ve bu motif içindeki yüksek oranda korunmuş sisteinin oksidasyonu enzimin katalitik aktivitesini tetikleyebilir [73]. Veriler ayrıca UV radyasyonu ile üretilen ROS' un, C-terminal Cys rezidülerinin oksidasyonuna rağmen reseptör tirozin kinaz Ret'in dimerizasyonunu ve aktivasyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir [74]. Benzer Cys rezidülerinin Src, Abl ve Lck gibi diğer protein tirozin kinazlarda korunduğu göz önüne alındığında, bu kinazların ayrıca CNS sinyal iletiminde önemli olabilecek oksidasyon kaynaklı aktivasyona maruz kalabileceği tahmin edilebilir [75, 76].

8.4 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Glial ve nöronal fizyolojinin ayrılmaz bir parçası olan NOX' un, CNS fonksiyonunu modüle etme kabiliyetine sahip olduğu ve hasara yanıt verdiği artık çok açıktır. Fakat NOX, CNS hastalığında tekrar tekrar bahsedilmesine rağmen, NOX' un kapsamı veya fizyolojik mekanizmalarının CNS disfonksi-

yonundaki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Nitekim, doğrudan NOX'tan etkilenen sinyal yollarının giderek belirlenmesi, ROS üretiminin gelişimsel ve farklılaşma süreçleri, doğal bağışıklık ve hücre içi sinyal yanıtları dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlemlere katıldığını açıkça göstermektedir [9]. Ayrıca, birden fazla NOX izoformunun hem nöronlarda hem de glia'da eksprese edilmesi ve nöronlardaki NOX aktivitesinin sinaptik plastisite ve hafıza oluşumunda önemli bir rol oynadığı gerçeğinin bilinmesi [43, 44, 39], NOX'un beyin hasarı rolüne dair basitçe çıkarımları ve tek boyutlu açıklamaları önlemektedir. Bu nedenle, NOX' un beyin iltihabını ve bilişsel işlevi etkileyebileceği mekanizmaları eleştirel bir şekilde değerlendirmek ve anlamak için hem temel hem de klinik araştırma alanlarında ciddi çaba harcanmaktadır. İnsanlarda doğal olarak ortaya çıkan ve hayvanlarda oluşturulabilen NOX enzimlerindeki genetik delesyonlar veya mutasyonlar, bu derlemede özetlendiği üzere, NOX biyolojisinin anlaşılmasında muazzam bir şekilde yardımcı olmuştur, fakat hala birçok soru bulunmaktadır. Mevcut nakavt modelleri ile çözilemeyen çok önemli bir konu, CNS'de NOX' un hücre tipine spesifik rolüdür. Bu bağlamda, koşullu nakavt veya sürekli ekspre edilen sistemlerin oluşturulması, nöronal NOX' un rolünü glia veya serebrovasküler hücrelerde ifade edilenlerden ayırmak için çok yararlı olacaktır. Ek olarak, spesifik protein alt ünitelerine ya da hücre tipine spesifik bir şekilde bağlanarak NOX aktivitesini doğrudan ve spesifik olarak modüle eden yeni farmasötik ajanlar geliştirilmesine çok acil ihtiyaç vardır. Her ne kadar difenileniodonyum, aposinin, atorvastatin ve 4- (2-aminoetil) benzensülfonil florür gibi mevcut bileşikler NOX' u inhibe etmek için kullanılıyor olsa da, bu bileşikler çok ta spesifik değildir. Hem sentetik hem de botanik sistemlerde yeni NOX inhibitörleri aranmaktadır ve yeni inhibitörlere yakın zamanda klinik denemeler başlayabilir [77]. NOX inhibitörlerinin CNS bozukluklarının tedavisinde etkili ilaç olarak başarılı bir şekilde kullanılmadan önce, hem beyin enflamasyonunda hem de öğrenme ve hafızada NOX' un karmaşık ve pleiotrofik doğasının daha iyi anlaşılması gerekir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- NOX proteinleri mikroglia, astroglia ve nöronlarda yüksek oranda eksprese edilir.
- NOX, beyinde glial enflamasyon ve doğal immün reaksiyonlarında rol alır.
- NOX' un enflamasyonun çözülmesinde ve otoimm ünitenin önlenmesinde çok iyi anlaşılama-yan rolleri bulunmaktadır.
- NOX, sinaptik plastisitede rol alır ve öğrenme ve hafızada pleyiotropik rollere sahiptir.
- NOX tarafından üretilen reaktif oksijen türleri doğrudan antimikrobiyaldır.
- NOX hücre davranışını hücre içi pH ve iyon konsantrasyonundaki farklı, lokal değişikliklerle yönetir.
- NOX hücre içi sinyal iletim yollarını, anahtar enzimlerdeki sistein kısımlarının redoks modülasyonu yoluyla düzenler.

KAYNAKLAR

1. Babior, B.M., The respiratory burst oxidase and the molecular basis of chronic granulomatous disease. *Am. J. Hematol.*, 1991. 37: p. 263–6.
2. Baldrige, C.W. and R.W. Gerard, The extra respiration of phagocytosis. *Am. J. Physiol.*, 1933. 103: p. 235–36.
3. Selvaraj, R.J. and A.J. Sbarra, The role of the phagocyte in host-parasite interactions. VII. Di- and triphosphopyridine nucleotide kinetics during phagocytosis. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1967. 141: p. 243–9.
4. Babior, B.M., NADPH oxidase. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004. 16: p. 42–7.
5. Ago, T., H. Nunoi, T. Ito, and H. Sumimoto, Mechanism for phosphorylation-induced activation of the phagocyte NADPH oxidase protein p47phox-triple replacement of serines 303, 304, and 328 with aspartates disrupts the SH3 domain-mediated intramolecular interaction in p47phox, thereby activating the oxidase. *J. Biol. Chem.*, 1999. 274: p. 33644–53.

6. Brown, D.I. and K.K. Griendling, Nox proteins in signal transduction. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009. 47: p. 1239–53.
7. Lambeth, J.D., NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004. 4: p. 181–189.
8. De Deken, X., D. Wang, M.C. Many, S. Costagliola, F. Libert, G. Vassart, et al., Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J. Biol. Chem.*, 2000. 275: p. 23227–33.
9. Sorce, S. and K.H. Krause, NOX enzymes in the central nervous system: From signaling to disease. *Antioxid. Redox Signal.*, 2009. 11: p. 2481–504.
10. Bruce-Keller, A.J., S. Gupta, T.E. Parrino, A.G. Knight, P.J. Ebenezzer, A.M. Weidner, et al., NOX activity is increased in mild cognitive impairment. *Antioxid. Redox Signal.*, 2010. 12: p. 1371–82.
11. Lambeth, J.D., Nox enzymes, ROS, and chronic disease: An example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic. Biol. Med.*, 2007. 43: p. 332–47.
12. Jurkowska, M., E. Bernatowska, and J. Bal, Genetic and biochemical background of chronic granulomatous disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2004. 52: p. 113–20.
13. Brown, G.C. and J.J. Neher, Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol. Neurobiol.*, 2010. 41: p. 242–7.
14. McGeer, P.L. and E.G. McGeer, The role of the immune system in neurodegenerative disorders. *Mov. Disord.*, 1997. 12: p. 855–8.
15. Turchan-Cholewo, J., V.M. Dimayuga, S. Gupta, R.M. Gorospe, J.N. Keller, and A.J. Bruce-Keller, NADPH oxidase drives cytokine and neurotoxin release from microglia and macrophages in response to HIV-Tat. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2009. 11: p. 193–204.
16. Kaul, N. and H.J. Forman, Activation of NF kappa B by the respiratory burst of macrophages. *Free Radic. Biol. Med.*, 1996. 21: p. 401–5.
17. Gupta, S., A.G. Knight, S. Gupta, P.E. Knapp, K.F. Hauser, J.N. Keller, et al., HIV-Tat elicits microglial glutamate release: Role of NADPH oxidase and the cystine-glutamate antiporter. *Neurosci. Lett.*, 2010. 485: p. 233–6.
18. Barger, S.W., M.E. Goodwin, M.M. Porter, and M.L. Beggs, Glutamate release from activated microglia requires the oxidative burst and lipid peroxidation. *J. Neurochem.*, 2007. 101: p. 1205–13.
19. Cale, C.M., A.M. Jones, and D. Goldblatt, Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000. 120: p. 351–355.
20. Foster, C.B., T. Lehrnbecher, F. Mol, S.M. Steinberg, D.J. Venzon, T.J. Walsh, D. et al., Host defense molecule polymorphisms influence the risk for immune-mediated complications in chronic granulomatous disease. *J. Clin. Invest.*, 1998. 102: p. 2146–55.
21. Winkelstein, J.A., M.C. Marino, R.B.J. Johnston, J. Boyle, J. Curnutte, J.I. Gallin, et al., Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine*, 2000. 79: p. 155–169.
22. Morgenstern, D.E., M.A. Gifford, L.L. Li, C.M. Doerschuk, and M.C. Dinauer, Absence of respiratory burst in X-linked chronic granulomatous disease mice leads to abnormalities in both host defense and inflammatory response to *Aspergillus fumigatus*. *J. Exp. Med.*, 1997. 185: p. 207–18.
23. Blanchard, T.G., F. Yu, C.L. Hsieh, and R.W. Redline, Severe inflammation and reduced bacteria load in murine *Helicobacter* infection caused by lack of phagocyte oxidase activity. *J. Infect. Dis.*, 2003. 187: p. 1609–15.
24. Hultqvist, M., P. Olofsson, J. Holmberg, B.T. Backstrom, J. Tordsson, and R. Holmdahl, Enhanced autoimmunity, arthritis, encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the *Ncf1* gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004. 101: p. 12646–51.
25. Komatsu, J., H. Koyama, N. Maeda, and Y. Aratani, Earlier onset of neutrophil-mediated inflammation in the ultraviolet-exposed skin of mice deficient in myeloperoxidase and NADPH oxidase. *Inflamm. Res.*, 2006. 55: p. 200–6.
26. Hultqvist, M. and R. Holmdahl, *Ncf1* (p47phox) polymorphism determines oxidative burst and the severity of arthritis in rats and mice. *Cell Immunol.*, 2005. 233: p. 97–101.
27. Sofroniew, M.V. and H.V. Vinters, Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010. 119: p. 7–35.
28. Abramov, A.Y., J. Jacobson, F. Wientjes, J. Hotherhall, L. Canevari, and M.R. Duchen, Expression and modulation of an NADPH oxidase in mammalian astrocytes. *J. Neurosci.*, 2005. 25: p. 9176–84.
29. Liu, Q., J.H. Kang, and R.L. Zheng, NADPH oxidase produces reactive oxygen species and maintains survival of rat astrocytes. *Cell Biochem. Funct.* 2005. 23: p. 93–100.
30. Choi, J.W., C.Y. Shin, B.K. Yoo, M.S. Choi, W.J. Lee, B.H. Han, et al., Glucose deprivation increases hydrogen peroxide level in immunostimulated rat primary astrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 2004. 75: p. 722–731.

31. Pawate, S., Q. Shen, F. Fan, and N.R. Bhat, Redox regulation of glial inflammatory response to lipopolysaccharide and interferongamma. *J. Neurosci. Res.*, 2004. 77: p. 540–51.
32. Jensen, M.D., W. Sheng, A. Simonyi, G.S. Johnson, A.Y. Sun, and G.Y. Sun, Involvement of oxidative pathways in cytokine-induced secretory phospholipase A2-IIA in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 2009. 55: p. 362–8.
33. Qin, L., Y. Liu, C. Cooper, B. Liu, B. Wilson, and J.S. Hong, Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. *J. Neurochem.*, 2002. 83: p. 973–83.
34. Song, H.Y., S.M. Ju, W.Y. Seo, A.R. Goh, J.K. Lee, Y.S. Bae, et al., Nox2-based NADPH oxidase mediates HIV-1 Tat-induced up-regulation of VCAM-1/ICAM-1 and subsequent monocyte adhesion in human astrocytes. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010. 50: p. 576–84.
35. Williams, R., H. Yao, F. Peng, Y. Yang, C. Bethel-Brown, and S. Buch, Cooperative induction of CXCL10 involves NADPH oxidase: Implications for HIV dementia. *Glia*, 2010. 58: p. 611–21.
36. Smith, K.J., R. Kapoor, and P.A. Felts, Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.*, 1999. 9: p. 69–92.
37. Vladimirova, O., F.M. Lu, L. Shawver, and B. Kalman, The activation of protein kinase C induces higher production of reactive oxygen species by mononuclear cells in patients with multiple sclerosis than in controls. *Inflamm. Res.*, 1999. 48: p. 412–6.
38. Mossberg, N., C. Movitz, K. Hellstrand, T. Bergström, S. Nilsson, and O. Andersen, Oxygen radical production in leukocytes and disease severity in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2009. 213: p. 131–4.
39. Tejada-Simon, M.V., F. Serrano, L.E. Villasana, B.I. Kanterewicz, G.Y. Wu, M.T. Quinn, et al., Synaptic localization of a functional NADPH oxidase in the mouse hippocampus. *Mol. Cell Neurosci.*, 2005. 29: p. 97–106.
40. Ibi, M., M. Katsuyama, C. Fan, K. Iwata, T. Nishinaka, T. Yokoyama, et al., NOX1/NADPH oxidase negatively regulates nerve growth factor-induced neurite outgrowth. *Free Radic. Biol. Med.*, 2006. 40: p. 1785–95.
41. Suzukawa, K., K. Miura, J. Mitsushita, J. Resau, K. Hirose, R. Crystal, et al., Nerve growth factor-induced neuronal differentiation requires generation of Rac1-regulated reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2000. 275: p. 13175–8.
42. Munnamalai, V. and D.M. Suter, Reactive oxygen species regulate F-actin dynamics in neuronal growth cones and neurite outgrowth. *J. Neurochem.*, 2009. 108: p. 644–61.
43. Kishida, K.T. and E. Klann, Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory. *Antioxid. Redox Signal.*, 2007. 9: p. 233–44.
44. Kishida, K.T., M. Pao, S.M. Holland, and E. Klann, NADPH oxidase is required for NMDA receptor-dependent activation of ERK in hippocampal area CA1. *J. Neurochem.*, 2005. 94: p. 299–306.
45. Pao, M., E.A. Wiggs, M.M. Anastacio, J. Hyun, E.S. DeCarlo, J.T. Miller, et al., Cognitive function in patients with chronic granulomatous disease: A preliminary report. *Psychosomatics*, 2004. 45: p. 230–4.
46. Kishida, K.T., C.A. Hoeffler, D. Hu, M. Pao, S.M. Holland, and E. Klann, Synaptic plasticity deficits and mild memory impairments in mouse models of chronic granulomatous disease. *Mol. Cell Biol.*, 2006. 26: p. 5908–20.
47. Knapp, L.T. and E. Klann, Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: Contributory or inhibitory? *J. Neurosci. Res.*, 2002. 70: p. 1–7.
48. Hu, D., F. Serrano, T.D. Oury, and E. Klann, Aging-dependent alterations in synaptic plasticity and memory in mice that overexpress extracellular superoxide dismutase. *J. Neurosci.*, 2006. 26: p. 3933–41.
49. Liu, R., I.Y. Liu, X. Bi, R.F. Thompson, S.R. Doctrow, B. Malfroy, et al., Reversal of age-related learning deficits and brain oxidative stress in mice with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003. 100: p. 8526–31.
50. Park, L., P. Zhou, R. Pitstick, C. Capone, J. Anrather, E.H. Norris, et al., Nox2-derived radicals contribute to neurovascular and behavioral dysfunction in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008. 105: p. 1347–52.
51. Vallet, P., Y. Charnay, K. Steger, E. Ogier-Denis, E. Kovari, F. Herrmann, et al., Neuronal expression of the NADPH oxidase NOX4, its regulation in mouse experimental brain ischemia. *Neuroscience* 2005. 132: p. 233–8.
52. Bruce-Keller, A.J., S. Gupta, A.G. Knight, T.L. Beckett, J.M. McMullen, P.R. Davis, et al., Cognitive impairment in humanized APP $\times$ PS1 mice is linked to A β (1–42) and NOX activation. *Neurobiol. Dis.*, 2011. Epub ahead of print.
53. Touyz, R.M., A.M. Briones, M. Sedeek, D. Burger, and A.C. Montezano, NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health. *Mol. Interv.*, 2011. 11: p. 27–35.

54. van der Veen, B.S., M.P. de Winther, and P. Heeringa, Myeloperoxidase: Molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.*, 2009. 11: p. 2899–937.
55. Murray, H.W. and C.F. Nathan, Macrophage microbicidal mechanisms in vivo: Reactive nitrogen versus oxygen intermediates in the killing of intracellular visceral *Leishmania donovani*. *J. Exp. Med.*, 1999. 189: p. 741–6.
56. Segal, A.W., M. Geisow, R. Garcia, A. Harper, and R. Miller, The respiratory burst of phagocytic cells is associated with a rise in vacuolar pH. *Nature*, 1981. 290: p. 406–9.
57. Segal, A.W., How neutrophils kill microbes. *Annu. Rev. Immunol.*, 2005. 23: p. 197–223.
58. Savina, A., C. Jancic, S. Hugues, P. Guernonprez, P. Vargas, I. Moura, et al., NOX2 controls phagosomal pH to regulate antigen processing during crosspresentation by dendritic cells. *Cell Biochem. Funct.*, 2006. 126: p. 205–18.
59. Henderson, L.M., J.B. Chappell, and O.T. Jones, The superoxide-generating NADPH oxidase of human neutrophils is electrogenic and associated with an H⁺ channel. *Biochem. J.*, 1987. 246: p. 325–9.
60. Reeves, E.P., H. Lu, H.L. Jacobs, C.G. Messina, S. Bolsover, G. Gabella, et al., Killing activity of neutrophils is mediated through activation of proteases by K⁺ flux. *Nature*, 2002. 416: p. 291–7.
61. Rada, B.K., M. Geiszt, K. Kaldi, C. Timar, and E. Ligeti, Dual role of phagocytic NADPH oxidase in bacterial killing. *Blood*, 2004. 104: p. 2947–53.
62. Demaurex, N. and G.L. Petheö, Electron and proton transport by NADPH oxidases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2005. 1464: p. 2315–25.
63. DeCoursey, T.E., Voltage-gated proton channels. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2008. 65: p. 2554–73.
64. Henderson, L.M. and R.W. Meech, Evidence that the product of the human X-linked CGD gene, gp91-phox, is a voltage-gated H(+) pathway. *J. Gen. Physiol.*, 1999. 114: p. 771–86.
65. Beinert, H., Iron-sulfur proteins: Ancient structures, still full of surprises. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2000. 5: p. 2–15.
66. Gardner, P.R., I. Raineri, L.B. Epstein, and C.W. White, Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, 1995. 270: p. 13399–405.
67. Parasassi, T., R. Brunelli, G. Costa, M. De Spirito, E. Krasnowska, T. Lundeberg, et al., Thiol redox transitions in cell signaling: A lesson from N-acetylcysteine. *ScientificWorldJournal*, 2010. 10: p. 1192–202.
68. Denu, J.M. and K.G. Tanner, Specific and reversible inactivation of protein tyrosine phosphatases by hydrogen peroxide: Evidence for a sulfenic acid intermediate and implications for redox regulation. *Biochemistry*, 1998. 37: p. 5633–42.
69. Salmeen, A., J.N. Andersen, M.P. Myers, T.C. Meng, J.A. Hinks, N.K. Tonks, et al., Redox regulation of protein tyrosine phosphatase 1B involves a sulphenyl-amide intermediate. *Nature*, 2003. 423: p. 769–73.
70. Barford, D., Z. Jia, and N.K. Tonks, Protein tyrosine phosphatases take off. *Nat. Struct. Biol.*, 1995. 2: p. 1043–53.
71. Zor, U., E. Ferber, P. Gergely, K. Szucs, V. Dombradi, and R. Goldman, Reactive oxygen species mediate phorbol ester-regulated tyrosine phosphorylation and phospholipase A2 activation: Potentiation by vanadate. *Biochem. J.*, 1993. 295: p. 879–88.
72. Mahadev, K., H. Motoshima, X. Wu, J.M. Ruddy, R.S. Arnold, G. Cheng, et al., The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H₂O₂ and plays an integral role in insulin signal transduction. *Mol. Cell. Biol.*, 2004. 24: p. 1844–54.
73. Nakashima, I., K. Takeda, Y. Kawamoto, Y. Okuno, M. Kato, and H. Suzuki, Redox control of catalytic activities of membrane-associated protein tyrosine kinases. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2005. 434: p. 3–10.
74. Kato, M., T. Iwashita, A.A. Akhand, W. Liu, K. Takeda, K. Takeuchi, et al., Molecular mechanism of activation and superactivation of Ret tyrosine kinases by ultraviolet light irradiation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2000. 2: p. 841–9.
75. Kalia, L.V. and M.W. Salter, Interactions between Src family protein tyrosine kinases and PSD-95. *Neuropharmacology*, 2003. 45: p. 720–8.
76. Omri, B., I.P. Crisant, M.C. Marty, F. Alliot, R. Fagard, T. Molina, et al., The Lck tyrosine kinase is expressed in brain neurons. *J. Neurochem.*, 1996. 67: p. 1360–4.
77. Choi, D.K., S. Koppula, M. Choi, and K. Suk, Recent developments in the inhibitors of neuroinflammation and neurodegeneration: Inflammatory oxidative enzymes as a drug target. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010. 20: p. 1531–46.

9 Enflamasyon - Gerileme Fazı

Amitava Das ve Sashwati Roy

Ohio State Üniversitesi
Columbus, Ohio

Çeviri: Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT
Dr. Ayşe Zehra GÜL

İÇİNDEKİLER

9.1 Giriş	119
9.2 Yara İyileşme Basamakları	119
9.3 İnflamasyon Gerilemesi	120
9.3.1 Makrofaj Fenotipi.....	120
9.3.2 Ölü Hücre Temizliği	122
9.3.3 Lipid Medyatörler	123
9.3.3.1 Siklopentanon Prostaglandinler	124
9.3.3.2 Lipoksinler	124
9.3.3.3 Resolvin ve Protektinler	124
9.3.3.4 Maresinler	124
9.4 MikroRNAların İnflamasyondaki Rolü	125
9.5 MikroRNA ve Lipid Medyatörlerin İnflamasyon Gerilemesi ile İlişkisi	125
Çıkarılacak Mesajlar	125
Referanslar	126

9.1 GİRİŞ

Enflamasyon, vücudun enfeksiyon ve travmaya karşı primer-birincil cevabı olup, sorumlu ajanı yok etmenin yanı sıra doku yapı ve fonksiyonunu tamir eden bir mekanizmadır [1]. Bu cevaptaki düzensizliğin yol açtığı iyileşmeyen kronik yaralar Amerika Birleşik Devletleri'nde 6.5 milyondan fazla insanı etkilemekte olup, yıllık 25 milyar dolar maliyeti olan majör bir sosyoekonomik problemdir [2, 3]. Lokal dokuya ait primer makrofajlar, dendritik ve mast hücreleri enflamasyonu başlatan sitokinler, kemokinler, lipid medyatörler ve biyoaktif aminler gibi pek çok enflamatuar mediatörleri salgırlarlar [4]. Normal doku homeostazı oluşukça gerileyen enflamasyon, aslında oldukça hayati ve yararlı bir konakçı savunma mekanizmasıdır. Fakat uzun süreli olan kronik enflamasyon doku hasarına ve fonksiyon kaybına neden olabilir [1]. Ana problem, enflamasyonun ne sıklıkta başladığı değil; ne sıklıkta iyileşmede başarısız olduğudur. Ateroskleroz, obezite, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, enflamatuar bağırsak hastalığı, nörodejeneratif süreç, multiple skleroz ve romatoid artrit gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde iyileşmeyen enflamasyonun rol oynadığı tespit edilmiştir; [5]. İyileşme sürecini normal tamamlayamayan kronik yaralar, kronik enflamatuar hastalıklar olarak kalıcı hale gelirler [6].

9.2 YARA İYİLEŞME BASAMAKLARI

Yara iyileşmesi, travma mikroçevresinde travmaya karşı verilen onarıcı bir cevaptır [7]. Kapanma zamanına göre yaralar iki kategoride incelenirler: akut yaralar, yara iyileşmesi basamaklarını adım adım takip ederek ve günler içinde kapanırken, kronik yaralar fizyolojik iyileşme kaskadını tamamlayamayarak dört haftadan fazla açık kalabilen yaralardır. Yara iyileşme süreci dört fonksiyonel fazdan oluşur: hemostazis, enflamasyon, proliferasyon, yeniden yapılandırma (remodelling). Cildin bariyer fonksiyonunu yürütmek adına tüm bu fazlar birbiri içine geçen programlı birçok süreci içerirler.

Hemostazis, travma sonucu kan komponentlerinin damar duvarındaki subendotelyal tabakaya teması ile gelişen fizyolojik bir cevaptır. Hemostazis sistemi kan kaybını engellemek üzere çalışır ve fibrin tıkaç oluşumu ile başlar, takip eden enflamasyona ve iyileşme sürecine bu tıkaç zemin hazırlar [8]. Travma bölgesinde tıkaç ve çevresindeki doku tarafından, transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), platelet türevi büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi pro-enflamatuar sitokinler ve büyüme hormonları salgılanır. Fibrin ayrıca enflamasyonun hücresel bileşenleri için de yapısal destek sağlar.

Doku hasarı sonrası oluşan akut faz cevabı dokuyu yara alanının kapanması için hazırlar. Vücuttaki vaskülarize dokuların travmaya cevabı akut enflamasyonun dört kardinal bulgusunu içerir: rubor (kızamık), tumor (şişlik), calor (sıcaklık artışı), and dolor (ağrı). Normal iyileşme sürecindeki enflamatuar cevap, uzaysal ve zamansal açıdan değişen paternlere sahip spesifik lökosit alt kümeleri ile karakterizedir. Polimorfonükleer nötrofiller (PMN) hasar bölgesine gelen ilk lökositlerdir ve birincil görevleri patojenleri uzaklaştırmanın yanı sıra enflamatuar sürecin doğru yolda ilerlemesini sağlamaktır. Görevlerini tamamladıklarında PMN ler apoptotik hücre ölümü yolu ile 'eferositoz' denilen, fagositlerin ölü hücre temizliğini provake ederler ve bu mekanizma PMN sayısı azaldıkça bölgeye infiltre eden makrofajlarca yürütülür. Makrofaj disfonksiyonu, enflamasyonun gerileme sürecini aksatır [9]. Ayrıca, 'eferositoz' haricinde makrofajlar, salgıladıkları birçok büyüme, anjiyojenik ve enflamatuar faktörler ile iyileşme sürecini enflamatuar fazdan proliferatif faza taşırlar [10].

Proliferatif faz; yeni damar oluşumu, fibroblast akışı, ekstraselüler matriks oluşumu (reepitelizasyon) ile karakterizedir ve enflamatuar faz süreciyle bu yönlerden kesişir. Proliferatif fazın başlangıç evresinde fibroblastlar replikasyon ve migrasyon açısından sınırlı kapasiteye sahiptir, ikinci yarıda kollajen sentezi gerçekleşir ve sonrasında oluşan kollajen çapraz bağları, vasküler bütünlük ve yeni kapiller yatağın mekanik dayanıklılığından sorumludur. Sonraki aşama ise fibroblastların ekstraselüler matriksteki fibronektin ve kollajenlere tutunmasını içerir.

Yeniden yapılandırma, yara iyileşmesinin son fazını temsil eder ve ekstraselüler matriks elemanlarının yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi kontrol eder. Bu evre çoğunlukla yara kapandıktan sonra aylarca bile devam edebilir ve iyileşen yaradaki skarın akıbetini belirler.

9.3 ENFLAMASYONUN GERİLEMESİ

Travma sonrası enflamatuar cevap onarım süreci için hayati önem taşır. Fakat ancak geçici olduğunda ve belirlenmiş sürede gerilediğinde yararlı bir cevaptır. Yara iyileşmesi sırasında gelişen komplikasyonlar enflamasyonun yanlış düzenlenmesine bağlı olabilir [9]. İyileşmeyi düzenleyen faktörler arasında; lökosit göçü, hasar bölgesindeki lökositlerin apoptozu, profesyonel fagositlerce bu apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılması yer alır. Enflamasyonun gerilemesinde öncelikli koşul, makrofajların hasar alanındaki apoptotik hücreleri temizlemesidir ('eferositoz') [9]. Güncel araştırmalar bu temizliğin bir sinyal olarak algılandığı ve makrofajların pro-enflamatuar fazdan anti-enflamatuar evreye geçmelerine yol açtığını göstermektedir [11, 12]. Burada herhangi bir makrofaj fonksiyon bozukluğu, gerileme aşamasını normal seyrinden saptıracak ve sonuçta yara iyileşmesini olumsuz etkileyecektir [9]. Bazı lipid medyatörler; örneğin lipoksinler, resolvinler, protektinler ve maresinler, gerilemeyi artırıcı potent faktörler olarak öne çıkmaktadır ve aberan akut enflamasyonu sınırlandırmaktadırlar [13]. İmmün cevapta bir diğer elzem faktörün miRNA lar olduğu mevcut güncel bilgiler arasında yerini almıştır [14].

9.3.1 Makrofaj Fenotiplemesi

Makrofajlar esnek, dinamik, heterojen hücrelerdir ve iki grupta incelenirler: klasik yolla aktive edilen ya da tip I makrofajlar (M1)-proenflamatuar etkililerdir- (prototip uyarıcıları IFN γ ve LPS'dir), ve alternatif yolla aktive olan, diğer ismiyle tip II makrofajlar (M2) [15, 16]. M2 makrofajlar ayrıca M2a (IL-4/ IL-13 e maruziyet sonucu), M2b (IL-1 β / LPS ile birlikte immün kompleksler yapan), ve M2c (IL-10, TGF- β / glukokortikoidler) alt kümeleri olarak incelenirler. M1 makrofajlar güçlü mikrobiyosidal özelliklere sahip olarak IL-12-mediyatörlüğünde Th1 cevabını desteklerken, M2 makrofajlar Th2-bağılantılı işlev görür [17]. Değişik makrofaj fenotiplerine dikkat çeken ipuçlarını ve mekanizmaları anlamak çok önemlidir. Bu, makrofaj disfonksiyonunu düzeltmek adına strateji geliştirmede ve böylece kronik yaraların sağlıklı şekilde iyileştirilmesine yardımcı olacaktır. Enflamatuar durumda, iyileşme fazında monositlerden yeni oluşmuş tip II onarım makrofajlarının mı, yoksa var olan pro-enflamatuar makrofajların mı baskın olduğu belirsizliğini korumaktadır. Porcheray ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pro-enflamatuar makrofajların değişerek fenotiplerini pro-rezolüsyon durumuna getirdikleri gösterilmiştir [18]. Diyabetik yara makrofajlarının ise bozulmuş enflamatuar cevap sergilediği ve iyileşmeyen yaraların makrofajların apoptotik hücre temizliğindeki bozukluklarına bağlı olabileceği ortaya konmuştur [9]. Fosfolipaz C β 2 nin (PLC β 2) (fosfatidilinozitol 4,5-bifosfattan inozitol 1,4,5-trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu katalizleyen enzim), makrofajların enflamatuar M1 fenotipinden anjiyogenik M2 fenotipine dönüşümünde kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu yolak; enflamasyon, yara iyileşmesi ve fibroproliferatif süreçler için hedefe yönelik kontrol noktaları sunmaktadır [19].

SHIP (SH2-içeren inozitol fosfataz) proteininin, makrofaj fenotipleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. SHIP-/- makrofaj I, 10 kat fazla arjinaz I içerir ve L-arjinin (iNOS substratı), NO dan ornitine dönüştürülürken, SHIP-/- makrofajlar doğal fenotiplerine göre 5-10 kat daha az NO konsantrasyonuna sahiptir. Bu durum SHIP-/- farelerdeki kronik olarak yüksek olan PI-3,4,5-P3 seviyelerinin, NO-üreten M1 makrofajlarının, ornitin üreterek hücre büyümesini indükleyen ve kollajen formasyonunu artıran onarıcı M2 makrofajlarına dönüşümünü açıklayabilir[20].

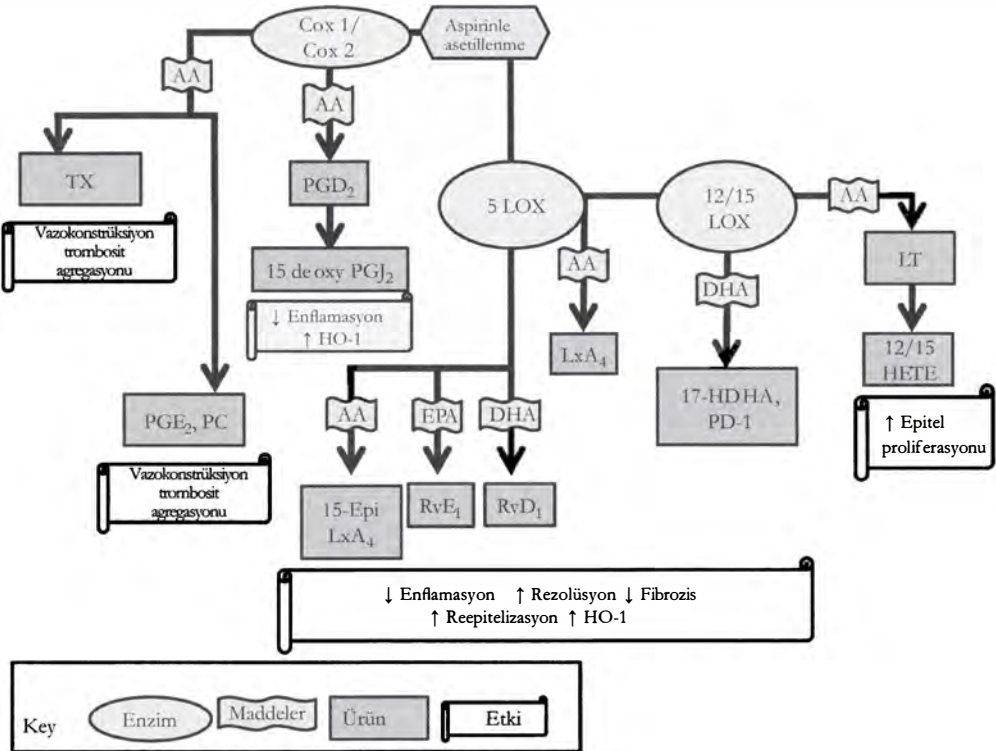
Farklı fenotipteki makrofajların (M1 ve M2) servikal bölgede bulunduğu ve doğum sonrası doku onarımında görev aldıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte, doğum ve sonraki dönemde artmış Csfr1 mRNA ekspresyonu ve diğer alternatif yolla aktive makrofajlara ait belirteçler, M2 makrofajların doku onarımındaki rolüne işaret etmektedir [21]. Santral sinir sistemi (SSS) travmalarında M1 makrofajların nörotoksik olduğu, M2 makrofajlarınsa yetişkin sensör nöron aksonları üzerinde rejeneratif büyüme etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu gözlemler, lokal mikrogliaların ve infiltre edici kan monositlerinin öncelikli olarak alternatif yolla aktive edilmiş M2 fenotipine polarize olmasının SSS onarımında hızlandırıcı etkili olduğunu ortaya koymaktadır [15]. M1 ve M2 makrofajların ekspresyon profilleri, tekrarlayıcı otoimmün ensefalomyelit (OE) ile oluşturulan deneysel bir multiple skleroz modelinde M1 ve M2 dengesinde orta şiddetli OE de iyileşme olduğunu, dengenin M1 yönüne kaydığında ise OE nüksünün azaldığını göstermiştir [22]. Son zamanlarda dolaşımdayken yaralara göç eden farklı monosit popülasyonlarının karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. İlginç olarak, fare yaralarından izole edilen makrofaj fenotiplerinin, prekürsörleri olan monositlere ait özellik gösterdiği, zamanla farklılaştığı ve sonuçta güncel olarak kabul gören M1 ya da M2 gibi sınıflara uymadığı ortaya çıkmıştır [23].

9.3.2 Apoptotik Hücrelerin Ortadan Kaldırılması

Apoptotik hücre fagositozunun sebep olduğu belirgin morfolojik özellikler ve işlem sonrası gelişen sonuçlar, deCathelineau ve Henson' un [24]. 'eferositoz (Laticede efero, gömmek anlamına gelir)' kavramını ortaya atmasına sebep olmuştur. Eferositoz, tanımlanmış dört ayrı basamağı içerir (Figür 9.1): (1) apoptotik hücrelerce zengin bölgedeki fagositleri uyaran 'beni bul' sinyallerinin salgılanması; (2) farklı reseptör ve moleküller aracılığıyla sorumlu fagositlerin apoptotik hücreleri tanınması ('beni ye' sinyali); (3) özgün bir uptake sistemiyle apoptotik hücrelerin yutulması; ve (4) fagosit içinde yutulan hücrelerin işleminden geçmesi [25].

Apoptotik hücrelerce yayılan 'beni bul' sinyalleri fagositleri bölgeye çağırır [26]. Apoptotik hücrelerin süpernatantları monositler ve primer insan makrofajları için kemoatraktan özelliktedir [26]. Caspase-3-aracılığıyla aktive edilen Ca^{2+} -bağımsız çalışan Fosfolipaz A2 (iPLA2), apoptotik hücrelerden lisofosfatidilkolin (LPC) gibi sinyallerin salınmasına yol açar [26]. Apoptotik hücrelerin makrofajlarca tanınması ve canlı hücrelerden ayırt edilebilmesi yüzeylerindeki 'beni-ye' sinyalleri ile gerçekleşir [26]. Fosfatidilserin (PS) in hücre yüzeyindeki 'flip-flop' hareketi, apoptozun karakteristiklerinden biridir [27, 28]. Birçok apoptotik modelde, eksternalizasyon sonrası NADPH oksidaz tarafından okside edilen fosfatidilserin varlığı belirlenmiştir [29]. Okside PS nin ve yine kendisinin okside olmayan formuyla 'flipping' hareketi, beni-ye' sinyali olarak görev görür [26].

Makrofajlar üzerindeki reseptörlerin çoğu, fosfolipidlere direk olarak bağlanmak yerine çözünabilir köprü proteinleri aracılığı ile tutunurlar [30]. Bu faktörler, apoptotik hücrelerin opsonizasyonunu gerçekleştirerek, apoptotik hücrelerin spesifik kısmı ve fagositlerin yüzeyi arasında köprü kurarlar: anneksin I (Anx I ya da lipokortin), TSP, süt-yağ-globülini-EGF-faktör 8 (MFG-E8), Del-1, β 2-glikoprotein I, protein S, ve büyüme arrest spesifik geni 6 (Gas6) [30, 31]. MerTK nın, apoptotik hücre fagositozuna yardımcı olduğu ve makrofaj aktivasyonunu "down regüle" ettiği belirtilmiştir [32]. Komplemanlar ise, direk bağlanma sağlayan köprü faktörlere sahiptir ve bazı fizyolojik ko-



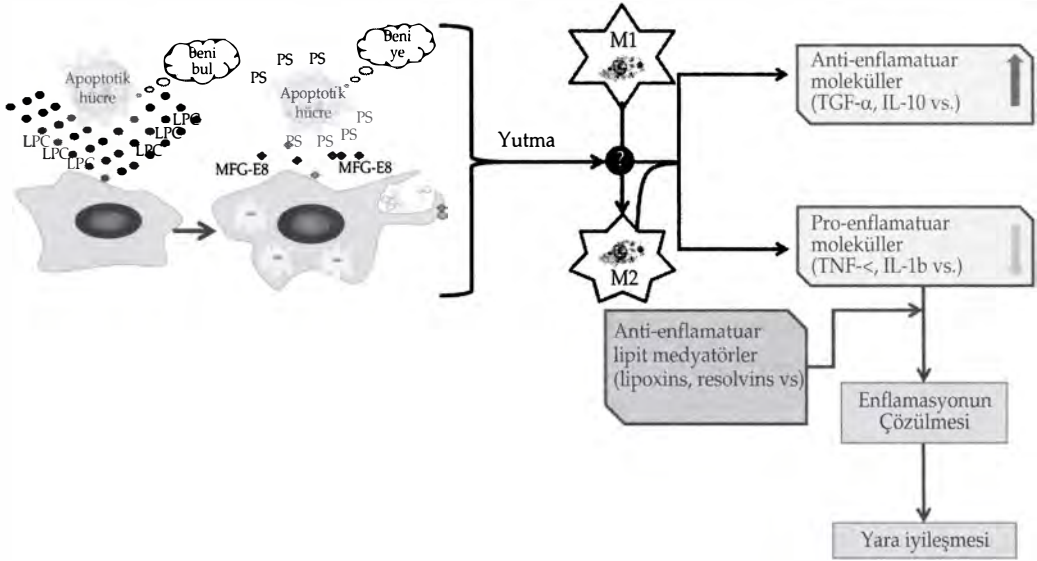
ŞEKİL 9.1 Yara enflamasyonu gerilemesi. Polimorfonükleer nötrofiller erken enflamasyon fazında travma sahasına ilk gelen lökositlerdir ve apoptotik hücre ölümüyle uzaklaştırılırlar. Sonrasında, monosit/makrofajlar belirir, apoptotik PMN lerin temizliği bu hücrelerce yapılır. Makrofajlarca apoptotik hücrelerin tanınması ve yutulması işlemlerinde yer alan birçok molekül tanımlanmıştır. Yutulma sonucu pro-enflamatuvar molekül üretiminde azalma ve anti-enflamatuvar moleküllerde artma gerçekleşir, tüm bunlar enflamasyonun gerilemesine yardımcı olur. Makrofajlar iki gruba ayrılırlar: tip 1 makrofajlar (M1, pro-enflamatuvar) ve tip 2 (anti-enflamatuvar) makrofajlar. Apoptotik hücrelerin yutulma işleminin, anti-enflamatuvar hale dönüşebilmesi için makrofajlar için bir işaret görevi gördüğü öne sürülmüştür. MFG-E8, süt yağ globulin E8; PS, fosfatidil serin.

şullarda opsonizasyon ve kompleman reseptörlerine bağlanma aracılığıyla apoptotik hücre 'uptake' inde görev alırlar.

Apoptotik hücre temizliğinde son basamak olan "engulfment-yutulma" ve yutulan hücrelerin işlemine dair bilgiler ise kısıtlıdır. Apoptotik cisim işlenmesinin düzenlenmesine ve bunun klasik opsonizasyon ya da mikrobiyal hücrelerin işlenmesinden ne açıdan farklı olduğuna dair bilgi edinebilmek adına, fagolizozomdan lizozoma kadar işleyen degradasyon süreci mercek altına alınmalıdır.

9.3.3 Lipid Mediatörler

Stres, travma, ya da enflamatuvar uyarılar poliansatüre yağ asitlerinin (PUFAs) hızlı salınımına yol açarlar. Birçok araştırmada ω -3 PUFA eikosapentaenik (EPA; ω -3, C20:5) ve dokosaheksaenik asidin (DHA; i.e., ω -3, C22:6), araşidonik asit metabolizmasına benzer şekilde COX-2 ve LOX enzimleriyle özgün bir sınıfa dahil olan, anti-enflamatuvar ve koruyucu aktiviteye sahip endojen lipid otakoidleri oluşturmak üzere transforme olduğu gösterilmiştir [10]. Lipidomik çalışmalarsa, DHA



ŞEKİL 9.2 (renkli parçaya dikkat ediniz) Enflamasyonu ve çözünmeyi regüle eden lipid biyosentez yolları. Enflamatuvar karşıtı ve yanlısı lipid mediyatörler, yara enflamasyonunun çözünme evrelerini olduğu kadar başlama evrelerini de düzenlerler. Bu lipidler, siklooksijenaz (Cox) ve/veya lipooksijenaz (LO) enzimleri aracılığıyla araşidonik asit (AA), eikosapentaenik asit (EPA) ve dokosaheksaenik asit (DHA) gibi çoklu doymamış yağ asitlerinden sentezlenirler. Araşidonik asit (AA), siklooksijenaz (COX) yoluyla pro-enflamatuvar tromboksanlara (TX), prostasikline (PC) ve prostaglandinlere (PG) dönüştürülür. Lipooksijenaz (LO) yoluyla, -daha sonra enzimatik olarak hidroksilat formuna (HETE) düşürülebilmesi için hidroperoksikosatetronik asitler (HPETE) üretilir. Lipooksijenaz (LO) enzimleri ayrıca, araşidonik asit (AA), eikosapentaenik asit (EPA) ve dokosaheksaenik asit'ten (DHA) anti-enflamatuvar lipoksinlerin (LX), resolvinlerin (RvEs ve RvDs) ve protektinlerin (PD) üretilmesi sürecine dahil olurlar. Lipoksinler (LX) ve resolvinler (RvEs ve RvDs), lipooksijenaz (LO) ve asetile siklooksijenaz (COX-2)'ın enzimatik aksiyonları aracılığıyla araşidonik asit (AA) ve eikosapentaenik asit (EPA)/dokosaheksaenik asit(DHA)'den üretilirler.

miktarının fare derisinde görece fazla olduğunu belirtmiştir (tüm kalınlığı içinde; 300–3000 ng/g deri dokusu). DHA ve diğer üç esansiyel yağ asidinin yaralara jel-kontrollü salınımı, yara iyileşmesini önemli ölçüde kolaylaştırarak DHA'nın potansiyel terapötik işlevine ışık tutmaktadır [33]. Bir sonraki bölümde, anti-enflamatuvar etkisi bilinen majör lipid otakoidlerden kısaca bahsedilecektir.

9.3.3.1 Siklopentanon Prostaglandinler

Siklopentanon prostaglandin (15dPGJ2) biyosentezi, COX-2 tarafından PGD2'nin in vivo ve in vitro dehidrasyonu ile gerçekleşir. Bu prostaglandinin, insan endotelial hücrelerince sentezlenen TNF- α -indükte vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM1) in ve interselüler adhezyon molekülünün (ICAM1) ekspresyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca, 15dPGJ2'nin insan aort endotelial hücrelerine bağlanan monositleri inhibe ettiği de bilinmektedir. 15dPGJ2, nötrofil adhezyonunu etkilememesine rağmen, nötrofillerdeki adhezyon bağımlı oksidatif patlamayı bloke etmektedir [34].

9.3.3.2 Lipoksinler

1984'te ilk defa izole edilen lipoksinlerin transselüler biyosentezi, hücre-hücre interaksyonu sırasında elde edilmektedir. Lipoksin A4 (LXA4) ve B4 (LXB4), nötrofil lökotrien A4 (LTA4) ten bir platelet enzimi olan 12-lipoksijenaz aracılığıyla üretilir [35]. Aspirin tedavisi COX-2'nin asetilasyonuna sebep olarak [36], LX'lere ait karbon 15 epimerlerinin (15-epi-LXs) biyosentezine yol açar. Son zamanlarda 15-epi-LXA4'ün sağlıklı bireylerde düşük doz aspirine ait lokal anti-enflamatuvar etkiyi yürüttüğü gösterilmiştir [37]. Lipid otakoidlerin bu sınıfı PMN kemotaksisi [38], endotel hücrelere PMN adhezyonu ve transmigasyonu, PMN ile regüle edilen vasküler geçirgenlik artışı üzerinde inhibitör etkili bulunmuştur [39]. Ayrıca reaktif oksijen radikallerine yol açmadan [41], monositleri sürüklerler ve vasküler endoteliuma monosit adhezensini uyarırlar [40].

9.3.3.3 Resolvinler ve Protektinler

Araşidonik asite ek olarak dokozahekzaenoik asit (DHA) ve EPA, anti-enflamatuvar özelliklere sahip potansiyel birer biyoaktif medyatörler olarak işlev görürler. Resolvinler ya da iyileşme fazı ürünleri profesör Charles N. Serhan ve arkadaşları tarafından ilk defa gerileme aşamasındaki enflamatuvar eksudada bulunduklarından bu şekilde tanımlanmışlardır [42]. EPA'nın ürünleri bileşikler E serisi resolvinler olarak, prekürsörü DHA olanlar D serisi resolvinler ya da protektinler (nöroprotektinler) olarak belirlenmişlerdir [43]. Resolvinler, endojen olarak DHA/EPA dan 15-lipoksijenaz (15-LO) ve 5-lipoksijenaz (5-LO) arası etkileşimler aracılığıyla oluşur. E serisi üyelerinden resolvin E1, insandaki nötrofil transendotelial göçünü bloke eder ve böylece enflamasyonu azaltır [42]. Plazma E1 düzeyleri aspirin ve EPA kullanan bireylerde yüksek bulunmuştur [44]. Endotelial hücrelerde aspirin tedavisiyle asetillen COX-2, EPA'yı 15R HEPE ile 18R HEPE'ye dönüştürür ve bu ürünler PMNlerin transendotelial göçünü güçlü şekilde inhibe eder [42]. Nöroprotektif ve immünoregulator özellikli DHA-içeren konjuge trien yapıların biyoaktif üyeleri ya da dokozatrienler, ortak olarak nöroprotektinler olarak adlandırılırlar. Aspirin tedavisine cevap olarak beyin dokusunda resolvin oluşumunu inceleyen araştırmalarda, öncesinde nöroprotektin olarak adlandırılan yeni dokozatrienlerin üretildiği gösterilmiştir. Bu dokozanoidlerin protektif özellikleri yalnız sinir dokuya özgü olmadığından daha genel bir adlandırma olarak protektin terminolojisinin kullanılması önerilmiştir [45]. Nöron dışı lokal biyosentez ve görevlerde yer alarak geniş bir spektrumda çalışan potent bir kimyasal medyatör, protektin D1 (PD1) olarak adlandırılmıştır [46].

9.3.3.4 Maresinler

Maresinler (14S-HDHA) makrofajlar tarafından 14-lipoksijenaz yolağıyla üretilir ve anti-enflamatuvar lipid medyatörler sınıfına aittir [47]. DHA ya da 14S-hidroperoksidokoza-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-hekzaenoik asit (14S-HpDHA) in insan/fare makrofajlarına eklenmesi, bu substratların dihidroksi içeren

ve güçlü anti-enflamatuar ve rezolve edici aktiviteye sahip, RvE1 ve PD1 in etki alanındaki işlevlere uygun ürünlere dönüşmesini sağlar [47].

9.4 MİKORNA'LARIN ENFLAMASYONDAKİ ROLÜ

Yara iyileşmesi büyük oranda, yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü korumak adına intrinsik doku onarımını modüle eden, travma ile indüklenen protein kodlayıcı genlere bağlıdır. Bir protein kodlayıcı geni ona karşılık gelen proteinden ayırabilmek için iki basamağa ihtiyaç vardır: ilgilenilen geni barındıran DNA'nın mRNA'ya transkripte olması ve mRNA'nın proteine dönüşmesi. Geçmişe dayanan bilgiler bu hayati her iki basamağın da regülasyonunun, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan ve kodlayıcı olmayan RNA ya ait mikroRNA'lar (miRNAs; 19–22 nükleotid uzunluğunda) tarafından yürütüldüğüne dayanır. miRNA'lar, mRNA stabilizasyonu ile post-transkripsiyonel gen susturulmasında ve translasyonel baskılamada da görev almaktadır. miRbase veritabanına göre insan genomu 1048 miRNA kodlar ve bu sayı gittikçe artmaktadır. Bu miRNA'lar tüm protein kodlayıcı genlerin ve neredeyse tüm biyolojik işlemlerin-yara iyileşmesini de kapsayacak şekilde- 30%-50% sini kontrol eder [48]. Yara iyileşmesinin moleküler mekanizmalarını kapsamlıca anlayabilmek adına mikroRNA (miRNA or miR) ların doğru tahlil edilmesi kritik önem taşır [49–53]. miRNA biyogenezinin kesintiye uğraması immün sistem üzerinde derin etkilere sahiptir. Son çalışmalar, miRNA'lardan özellikle miR21, miR-146a/b, ve miR-155'in enflamatuar süreçleri düzenleyen birçok fazda önemli rol oynadığını vurgulamıştır [54]. Spesifik miRNA'ların resolvinler tarafından kontrol edildiği, sonuçta da resolvinlerin enflamasyonun gerilemesindeki genleri hedef aldığı ve RvD1 reseptör-bağımlı spesifik miRNA regülasyonunu içeren eşsiz bir iyileşme devresi kurduğu gösterilmiştir [55]. Beyin-spesifik miRNA-124, aktive mikrogliya ve makrofaj hücrelerini devre dışı bırakarak enflamasyonu kontrol etmektedir [56].

9.5 MİKORNA VE LİPİD MEDIATÖRLERİN ENFLAMASYON İYİLEŞMESİNDEKİ BAĞLANTILI ROLLERİ

Dr. Charles Serhan laboratuvarındaki güncel araştırmalarda, kendini sınırlayan akut enflamatuar cevapta regüle edilen miRNA ve resolvin-bağımlı miRNA'lar incelenmiştir. İncelenen iyileşmeye yardımcı aday miRNA'lar, resolvin D1 (RvD1) tarafından GPCR aracılığıyla düzenlenen miR-21, miR-146b, miR-208a, ve miR-219'u içermiştir. RvD1, zimosan aracılığıyla peritona olan nötrofil infiltrasyonunu 25%–50% oranında azaltmış ve iyileşme intervalını 4 saat kısaltmıştır. Peritonit modelinde, 12.saatte, RvD1'in, miR-21, miR-146b, ve miR-219'u 'upregüle' ve miR-208a'yı in vivo olarak 'downregüle' ettiği belirlenmiştir. Düşük konsantrasyondaki (10 nM) RvD1, bu miRNA'ları belirgin şekilde regüle etmiştir; tıpkı insan makrofajlarının rekombinant RvD1 reseptörleri ALX/FPR2 ya da GPR32'nin overekspresyonunu gerçekleştirdiği gibi. RvD1-miRNA iletişim ağı immün sistemde yer alan sitokin ve proteinleri hedef almaktadır. miRNA–NF- κ B aksı ise, RvD1-GPCR sinyal yollarında anahtar bileşen olarak öne sürülmüştür [55].

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Kronik yaralar, normal iyileşme sürecini tamamlamakta başarısız olarak inatçı gerilemeyen enflamasyon fazına girerler.
- Enflamasyon gerilemesi, enflamatuar cevap ile hızlı şekilde başlayan, aktif koordineli bir süreçtir.
- Apoptotik hücrelerin makrofajlarca yutulması, diğer adıyla eferositoz, normal doku fizyolojisi ve fonksiyonunu geri kazandıran enflamasyon gerilemesi için bir gerekliliktir.
- Apoptotik hücre temizliğindeki bozukluk kronik enflamasyonla sonuçlanabilir. Diyabetik yaralardaki makrofajlar özellikle apoptotik hücre yutulmasında şiddetli fonksiyon bozukluğu gösterir ve enflamatuar makrofajların karakteristik özelliklerini taşır.

- Makrofajlar esnek, dinamik ve heterojen hücreler olarak iki gruba ayrılırlar: tip I makrofajlar (M1; pro-enflamatuar) ve tip II makrofajlar (M2; anti-enflamatuar).
- M1 makrofajlar enflamasyon sürecini başlatmakta ve geliştirmekte iken, M2 makrofajlar daha çok onarım fonksiyonunda bulunurlar.
- Fare yaralarından türetilen makrofajların zamanla değişerek güncel makrofaj sınıflandırmasına, M1 ve M2, uymadığı gözlenmiştir.
- ω -3 yağ asidi metabolizması özgün bir sınıf olan resolvin ve protektinler gibi anti-enflamatuar lipid mediatörleri oluşturur.
- miRNA, küçük kodlayıcı olmayan RNA'lar post-transkripsiyonel gen susturulmasında yer alarak enflamatuar cevabın regülasyonunda hayati rol oynarlar.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Vita J, Lawrence T: The resolution of inflammation and cancer, *Cytokine Growth Factor Rev* 2010, 21:61–65.
2. Singer AJ, Clark RA: Cutaneous wound healing, *N Engl J Med* 1999, 341:738–746.
3. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, et al.: Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds, *Transfus Apher Sci* 2004, 30:145–151.
4. Lawrence T, Fong C: The resolution of inflammation: Anti-inflammatory roles for NF-kappaB, *Int J Biochem Cell Biol* 2010, 42:519–523.
5. Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, *Cell* 2010, 140:871–882.
6. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF: Impaired wound healing, *Clin Dermatol* 2007, 25:19–25.
7. Martin P: Wound healing—aiming for perfect skin regeneration, *Science* 1997, 276:75–81.
8. Broughton G, II, Janis JE, Attinger CE: Wound healing: An overview, *Plast Reconstr Surg* 2006, 117:1e–S–32e–S.
9. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, et al.: Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice, *PLoS One* 2010, 5:e9539.
10. Gronert K: Lipid autacoids in inflammation and injury responses: A matter of privilege, *Mol Interv* 2008, 8:28–35.
11. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I: Immunosuppressive effects of apoptotic cells, *Nature* 1997, 390:350–351.
12. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM: Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF, *J Clin Invest* 1998, 101:890–898.
13. Spite M, Serhan CN: Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: Impact of aspirin and statins, *Circ Res* 2010, 107:1170–1184.
14. Asirvatham AJ, Gregorie CJ, Hu Z, Magner WJ, Tomasi TB: MicroRNA targets in immune genes and the Dicer/Argonaute and ARE machinery components, *Mol Immunol* 2008, 45:1995–2006.
15. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, Alexander JK, Donnelly DJ, Popovich PG: Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord, *J Neurosci* 2009, 29:13435–13444.
16. Martinez FO, Helming L, Gordon S: Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective, *Annu Rev Immunol* 2009, 27:451–483.
17. Laskin DL: Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity: A battle of forces, *Chem Res Toxicol* 2009, 22:1376–1385.
18. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol AC, Leone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N, et al.: Macrophage activation switching: An asset for the resolution of inflammation, *Clin Exp Immunol* 2005, 142:481–489.
19. Grinberg S, Hasko G, Wu D, Leibovich SJ: Suppression of PLCbeta2 by endotoxin plays a role in the adenosine A(2A) receptor-mediated switch of macrophages from an inflammatory to an angiogenic phenotype, *Am J Pathol* 2009, 175:2439–2453.

20. Rauh MJ, Sly LM, Kalesnikoff J, Hughes MR, Cao LP, Lam V, Krystal G: The role of SHIP1 in macrophage programming and activation, *Biochem Soc Trans* 2004, 32:785–788.
21. Timmons BC, Fairhurst AM, Mahendroo MS: Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition, *J Immunol* 2009, 182:2700–2707.
22. Mikita J, Dubourdieu-Cassagno N, Deloire MS, Vekris A, Biran M, Raffard G, et al.: Altered M1/ M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration, *Mult Scler* 2011, 17:2–15.
23. Brancato SK, Albina JE: Wound macrophages as key regulators of repair: Origin, phenotype, and function, *Am J Pathol* 2011, 178:19–25.
24. deCathelineau AM, Henson PM: The final step in programmed cell death: Phagocytes carry apoptotic cells to the grave, *Essays Biochem* 2003, 39:105–117.
25. Erwig LP, Henson PM: Clearance of apoptotic cells by phagocytes, *Cell Death Differ* 2008, 15:243–250.
26. Grimsley C, Ravichandran KS: Cues for apoptotic cell engulfment: Eat-me, don't eat-me and come-get-me signals, *Trends Cell Biol* 2003, 13:648–656.
27. Bratton DL, Fadok VA, Richter DA, Kailey JM, Guthrie LA, Henson PM: Appearance of phosphatidylserine on apoptotic cells requires calcium-mediated nonspecific flip-flop and is enhanced by loss of the aminophospholipid translocase, *J Biol Chem* 1997, 272:26159–26165.
28. Fadok VA, deCathelineau A, Daleke DL, Henson PM, Bratton DL: Loss of phospholipid asymmetry and surface exposure of phosphatidylserine is required for phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and fibroblasts, *J Biol Chem* 2001, 276:1071–1077.
29. Kagan VE, Borisenko GG, Serinkan BF, Tyurina YY, Tyurin VA, Jiang J, et al.: Appetizing rancidity of apoptotic cells for macrophages: Oxidation, externalization, and recognition of phosphatidylserine, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285:L1–17.
30. Zullig S, Hengartner MO: Cell biology. Tickling macrophages, a serious business, *Science* 2004, 304:1123–1124.
31. Wu Y, Tibrewal N, Birge RB: Phosphatidylserine recognition by phagocytes: A view to a kill, *Trends Cell Biol* 2006, 16:189–197.
32. Scott RS, McMahon EJ, Pop SM, Reap EA, Caricchio R, Cohen PL, et al.: Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER, *Nature* 2001, 411:207–211.
33. Tian H, Lu Y, Shah SP, Hong S: Novel 14S,21-dihydroxy-docosaehaenoic acid rescues wound healing and associated angiogenesis impaired by acute ethanol intoxication/exposure, *J Cell Biochem* 2010, 111:266–273.
34. Lawrence T, Willoughby DA, Gilroy DW: Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation, *Nat Rev Immunol* 2002, 2:787–795.
35. Kilfeather S: 5-lipoxygenase inhibitors for the treatment of COPD, *Chest* 2002, 121:197S–200S.
36. Serhan CN: Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways, *Annu Rev Immunol* 2007, 25:101–137.
37. Morris T, Stables M, Hobbs A, de Souza P, Colville-Nash P, Warner T, et al.: Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans, *J Immunol* 2009, 183:2089–2096.
38. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN: Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution, *Nat Immunol* 2001, 2:612–619.
39. Serhan CN, Takano T, Clish CB, Gronert K, Petasis N: Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and novel lipoxin B4 stable analogs inhibit neutrophil-mediated changes in vascular permeability, *Adv Exp Med Biol* 1999, 469:287–293.
40. Maddox JF, Serhan CN: Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: Selective inactivation by dehydrogenation and reduction, *J Exp Med* 1996, 183:137–146.
41. Jozsef L, Zouki C, Petasis NA, Serhan CN, Filep JG: Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation, NF-kappa B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes, *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:13266–13271.
42. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K: Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing, *J Exp Med* 2000, 192:1197–1204.
43. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al.: Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals, *J Exp Med* 2002, 196:1025–1037.
44. Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, Glickman JN, Petasis NA, et al.: Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:7671–7676.

45. Serhan CN, Arita M, Hong S, Gotlinger K: Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers, *Lipids* 2004, 39:1125–1132.
46. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Lu Y, Siegelman J, Baer T, et al.: Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: Assignments of dihydroxy-containing docosatrienes, *J Immunol* 2006, 176:1848–1859.
47. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al.: Maresins: Novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions, *J Exp Med* 2009, 206:15–23.
48. Banerjee J, Chan YC, Sen CK: MicroRNAs in skin and wound healing, *Physiol Genomics* 2011, 3:543–556.
49. Biswas S, Roy S, Banerjee J, Hussain SR, Khanna S, Meenakshisundaram G, et al.: Hypoxia inducible microRNA 210 attenuates keratinocyte proliferation and impairs closure in a murine model of ischemic wounds, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107:6976–6981.
50. Sen CK, Roy S: miRNA: Licensed to kill the messenger, *DNA Cell Biol* 2007, 26:193–194.
51. Sen CK, Roy S: Redox signals in wound healing, *Biochim Biophys Acta* 2008, 1780:1348–1361.
52. Shilo S, Roy S, Khanna S, Sen CK: MicroRNA in cutaneous wound healing: A new paradigm, *DNA Cell Biol* 2007, 26:227–237.
53. Shilo S, Roy S, Khanna S, Sen CK: Evidence for the involvement of miRNA in redox regulated angiogenic response of human microvascular endothelial cells, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:471–477.
54. Roy S, Sen CK: MiRNA in innate immune responses: Novel players in wound inflammation, *Physiol Genomics* 2011, 43:557–565.
55. Recchiuti A, Krishnamoorthy S, Fredman G, Chiang N, Serhan CN: MicroRNAs in resolution of acute inflammation: Identification of novel resolvins D1-miRNA circuits, *FASEB J* 2011, 25:544–560.
56. Ponomarev ED, Veremeyko T, Barteneva N, Krichevsky AM, Weiner HL: MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP-alpha-PU.1 pathway, *Nat Med* 2011, 17:64–70.

10 Enflamasyonda Hidrojen Sülfür

Hyun-Ock Pae

Wonkwang Üniversitesi

School of Medicine Iksan, Republic of Korea

Hun-Taeg Chung

Ulsan Üniversitesi

Ulsan, Republic of Korea

Çeviri: Dr. Beytiye AKAY

İÇİNDEKİLER

10. 1 Giriş	129
10. 2 İnflamatuvar Durumlarda CO ve NO ile H ₂ S'in Dinamik Etkileşimleri	130
10. 3 H ₂ S'ün İki Yüzü: H ₂ S ün pro-enflamatuvar ve Anti-enflamatuvar Etkisi	132
4 .10 Öngörü	133
10. 4. 1 Klinik Çalışmalar	133
10. 4. 2 Temel Bilim	133
Çıkarılacak Mesajlar	133
Teşekkür	134
Referanslar	134

10. 1 GİRİŞ

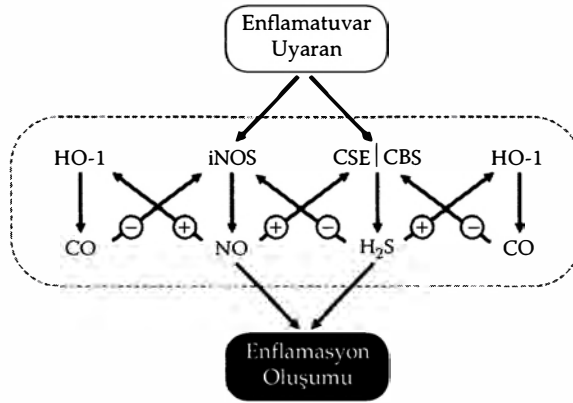
Son dönemlerde, nitrik oksidin (NO), Karbon monoksidin (CO) ve hidrojen sülfürün (H₂S) farklı fizyolojik etkileri ve onların farklı hastalıklardaki rolleri büyük ilgi çekmektedir. Başlangıçta NO, CO, ve H₂S toksik madde olarak görünmesine rağmen, şimdilerde hücrenin kendisi (autocrine), komşuları (paracrine), yada diğer hücreler arası (juxtacrine) etkileşimde çok çeşitli fonksiyonel kapasiteleri etkileyen önemli sinyal molekülleri olarak tanınmaktadır. Bu üç gazın da enflamasyonda bir rolü olduğu düşünülmektedir [1–3]. Bununla birlikte bu gazların anti ve pro-enflamatuvar etki mekanizması basit olmayıp, henüz büyük bir kısmı bilinmemektedir. Birbirine benzemeyen NO ve CO ve enflamasyonda kısmen rolü olan H₂S gazları yeterince araştırılmamıştır, H₂S ün anti ve pro-enflamatuvar özelliği ise daha tartışılmaktadır [1]. Bu bölümde H₂S'ün tedavi potansiyeli ile enflamasyonun düzenlenmesindeki spesifik etkilerine ait son güncel literatürler gözden geçirilecektir. Bu bölüme H₂S ün fonksiyonu ve sentezi hakkında temel kavramları değerlendirerek başladık.

Memelilerin dokularında, H₂S, Systation Sentaz (CBS, cystathionine-synthase) ve Systation Liyaz (CSE - cystathionine-lyase) enzimlerinin kofaktör olarak Piridoksal – 5 – Fosfat (P-5-P / pyridoxal 5'-phosphate) kullanarak sulfur içerikli L-Sistein amino asidinden oluşturulur [3]. Sistein Aminotransferaz (Cysteine aminotransferase) ve Sistein Liyaz (cysteine lyase) enzimleri, L-Sistein'i H₂S'e dönüştürebilir [1]. CBS ve CSE enzimleri, memelilerin dokularında H₂S ün endojen üretiminin büyük kısmından sorumludur. CBS ve CSE her ikisinin aynı zamanda L-Metiyonin (L-methionin)'den L-Sistein'i metabolize eder ki bunun aynı zamanda H₂S sentezinden sorumlu olan aminoasit olduğu unutulmamalıdır [4]. CBS ve CSE enzimlerinin memelilerin dokularında yaygın bir şekilde dağılmış olmasına rağmen, CBS'nin, memelilerin beyin dokusunda (cerebellum ve hipokampusta) daha yüksek olduğu [1], buna karşılık CSE'nin, damarlarda sulfur oluşturan enzim olarak, daha ço-

ğunlukta olduğu gösterilmiştir [1]. Nispeten daha büyük miktarlardaki CSE proteini, damar düz kası (VSMCs) ve endothelial hücrelerde saptanmıştır [2]. Karaciğer ve böbrek gibi bazı dokularda CBS ve CSE her ikisi H₂S üretimine katkıda bulunurlar. CBS aynı ve farklı formlarda vardır halbuki CSE farelerin kalp, akciğer, böbrek, karaciğerde değişik varyasyonları yoktur tek yapı şeklinde sentezlenir [1]. CBS' nin aktivitesi, büyük bir ihtimalle transkripsiyon seviyesinde düzenlenir. CBS'in gen ifadeleri (ekspresyonu) glikokortikoidler ve insulin tarafından uyarılır ve inhibe edilir [1, 2]. CSE'nin aktivasyonunun düzenlenmesi hakkındaki bilgilerimizin azlığına rağmen, NO vericilerinin/sağlayıcılarının ve Lipopolisakkaridler (LPS)'in, makrofajlar ve damar düz kasındaki (VSMCs) CSE'nin mRNA ekspresyonunu sitümüle ettiği gösterilmiştir [3]. H₂S sentezinin düzenlenmesinde, dolaşımdaki H₂S seviyesinin yanısıra NO'nin fizyolojik önemi, Kronik olarak NO sentaz (NOS) inhibitörü kullanılan ratlarda kardiovasküler sistemdeki enzim aktivitesi ve CSE gen ekspresyonunun azaldığını gözlemleyenler tarafından destek görmüştür [5]. H₂S plazmadaki seviyesi, ratlarda 10–50 µM, insanlarda 10–100 µM seviyesindedir [6]. H₂S'ün lokal doku seviyeleri dolaşımdaki seviyelerinden daha yüksek olabilir. H₂S, vasküler tonus regülasyonu, myokardiyal kontraksiyon, nörotransmisyon ve insulin sekresyonunu ile ilişkilidir [7]. H₂S seviyesinin, farklı hayvan modellerinde arteriyel ve pulmoner hipertansiyonda, Alzheimer hastalığında, gastrik mukozal hasarda ve karaciğer sirozunda azaldığı gözlenmiştir [7]. CBS eksikliği insanlarda homosistinüriye yol açabilir [8]. Serebrovasküler veya yeni başlamış arteriel hastalığı olanların üçte birinde görülen orta dereceli hiperhomosisteineminin saptanması vücutta gelişen vasküler bozuklukların kanıtıdır. Bazıları heterozigot CBS eksikliğinden kaynaklanabilir [8]. Gen ifadesi durdurulmuş (double-knockout) farelerde CBS/apolipoprotein E nin, hiperhomosisteineminin enflamatuar monosit alt kümelerinin diferansiyasyonunu kolaylaştırdığını ve aterosklerotik lezyonlarda biriktiğini gösteren deneysel çalışmalar vardır [9]. CSE aynı zamanda homosistinüri ile bağlantılıdır. Genetik olarak CSE ekspresyonunda yetmezlik olan farelerde; bozulmuş endotel hasarına bağlı vazorelaksasyon, ciddi hiperhomosisteinemi, endojen H₂S seviyesinde azalma ve yaşa bağlı kan basıncında artma gösterilmiştir [10]. H₂S'ün aşırı üretimi, Down sendromlu hastalarda mental retardasyonun patogenezeine katkıda bulunabilir [8]. H₂S, mitokondride sülfat, sülfid ve thiosülfata okside edildikten sonra idrarla atılır. Sulfate (SO₄²⁻), H₂S'ün esas son ürünüdür. H₂S, sulfhemoglobini Methemoglobine dönüştürür. H₂S, pankreatik beta hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, nöronlarda ve VSMCs'de ATP-duyarlı potasyum kanallarını sitümüle eder [6]. İlave olarak H₂S reaktif oksijen ve/veya nitrojenlerle reaksiyona girebildiğinden, onların toksik etkisini sınırlandırabilir [11].

10. 2 ENFLAMATUAR DURUMLARDA CO VE NO İLE SÜLFÜRÜN DİNAMİK ETKİLEŞİMLERİ

NO, CO, ve H₂S memeli hücreleri içinde doğal olarak üretilir. NO, NOS (iNOS) veya NOS (cNOS) tarafından sentez edilir. CO, heme oxygenase-2 (HO-2) veya heme oxygenase-1 (HO-1) tarafından sentez edilir [12]. cNOS ve HO-2'dan farklı olarak, Enflamasyon sırasında iNOS ve HO-1 belirgin bir şekilde eksprese olurlar ve büyük miktarlarda NO ve CO sentez edilir [13]. İlginç biçimde H₂S üretimi enflamasyon anında daha çok artar [13]. Böylece ilişkili hücreler en azından, enflamasyon anında aynı anda bu üç gazı maruz kalır. bu üç gazın birbiri ile pek çok biçimde etkileşim içinde olduğunu belirterek birbirleri arasındaki biyosentezis ve biyolojik cevapların etkilerini kapsar. Enflamasyon anında NO ve CO arasında muhtemel etkileşim iyi bilinen bir örnektir. NO/iNOS yolu, farklı hücre tiplerinde HO-1 ekspresyonunu indüklediği rapor edilmiştir [13, 14]. NO tarafından eksprese edilen HO-1 in induksiyonu, eksojen cGMP etkisiz olduğundan dolayı siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretiminden bağımsızdır. Eksojen cGMP nin hiç bir etkisi olmadığından bu yana ve factor-2 (Nrf2) ile ilişkili nuklear factor-erythroid 2 yi içeren ve transkripsiyon faktörlerin aktivasyonunu içerir. CO, NO/iNOS sistemi module ettiği rapor edilmiştir [13]. CO, iNOS un hemoproteinine bağlanabilir, iNOS'u inactive edebilir, NO oluşumunu azaltabilir [12]. Önemli olan CO/HO-1 sistemi, iNOS'un ekspresyonunun supresyonu vasıtasıyla NO oluşumunu inhibe edebilir [3]., Regüle olmuş enflamas-



ŞEKİL 10. 1 İnflamasyonda CO/HO-1 yolu ile H₂S/CSE/CBS ile NO/iNOS'un karşılıklı muhtemel ilişkisi. Patojenlerin eradikasyonu ve öldürülmesi için active olmuş enflamasyon yolağı, iNOS ekspresyonu artırarak NO üretimi enflamasyonun uyarılması ile sonuçlanır. NO üretimi vücutta toksik etki oluşturacak seviyeye yükseldiğinde, NO'nun yüksek dozuna cevap olarak HO-1 ekspresyon olur. İnflamatuvar yolağı ve NO/iNOS her ikisinin inhibisyonu ile CO üretiminin artması ile sonuçlanır. H₂S (sulfur), CSE ve CBS enzimleri muhtemelen makrofajlardaki CSE ve CBS yolağına sitümlasyonu ile sentez edilirken, NO/iNOS yolağı ile inhibe edilebilir. CO, CBS'nin hemoproteinine bağlanarak H₂S üretimini inhibe edebilir. Oklar hedef yolağı temsil eder, yuvarlak işaretler plus pozitif etkiyi, minus negative etkiyi temsil eder.

yonda, NO/iNOS ve CO/HO-1 sistemleri arasında fonksiyonel iletişimin varlığı gösterilebilir. (Figure 10. 1). Antienflamatuvar CO/HO-1 sistem ile proenflamatuvar NO/iNOS sistemin negative feedback regülasyonunu destekleyen mükemmel bir çalışma vardır. Ashino ve meslektaşları [15], LPS ile sitümlenmiş makrofajlarda HO-1 ve iNOS'un ekspresyon modeli ile karakterize, zamanlı deneyler uygulamışlardır. 6 saat içinde iNOS ve HO-1 ekspresyonu arasında zamanlı gecikme bulmuşlar. LPS tedavisinden sonraki 12 saatte; iNOS ekspresyonu pik seviyede yükselmiş ve takibinde HO-1 ekspresyonu 6 saat sonra pik seviyesine ulaşmıştır. Onlar, iNOS eksik makrofaj kullanılarak NO/iNOS'un HO-1 ekspresyonuna engel olduğunu ileri süren, LPS'nin HO-1 ekspresyonuna başarısız olduğunu görmüşler. Diğer deneysel setlerde onlar, Nrf2 eksik makrofaj kullanarak LPS tarafından iNOS ve HO-1 ekspresyonunu araştırmışlar, LPS ler HO-1 ekspresyonunu indüklemekte yetersiz iken, iNOS ekspresyonunu güçlü bir şekilde indüklemişlerdir. CO/HO-1 sisteminin iNOS ekspresyonunu inhibe ettiği düşüncesi desteklenmiştir.

NO aynı zamanda CSE ve CBS ekspresyonunu arttırarak VSMCs'deki H₂S'ün endojen üretimini regüle eder [16]. Aynı hücrelerde, H₂S, iNOS ekspresyonunu arttırmak yolu ile NO oluşumunu indükleyerek IL-1 α arttırılabilir [17]. Bu bulgular NO ve H₂S arasındaki muhtemel etkileşim, NO ve CO da olduğu gibi olabilir. En azından vasküler sistemde H₂S/CSE yolağı NOyu arttırır, NO/iNOS yolağı H₂Sü arttırır. Bununla birlikte, bu etkileşimin doğası enflamatuvar durumlarda NO ve H₂S arasındaki etkileşimden farklı olabilir. Belki de NO/iNOS ve H₂S/CSE yolağı normal fizyolojik durumlarda active değilken, enflamatuvar durumlarda tam aktivedir. NO ve H₂S'ün enflamatuvar durumlarda birbirleri ile etkileşimli olabilen, dikkate değer iki çalışma gösterilmiştir. İlki, Anuar ve meslektaşları, Sistemik enflamasyonlu hayvan modellerinde ekzojen NO'nun H₂S üretimini etkileyip etkilemediği belirlenmiştir [18]. Onların çalışmasında NO donorü olarak nitroflurbiprofen kullanılmıştır. Nitroflurbiprofenin bu uygulaması karaciğer ve böbrekte H₂S oluşumu ve CSE mRNA ekspresyonunda artma LPS aracılığı ile doz bağımlı inhibisyonla sonuçlandı. Oysaki flurbiprofen'nin hiçbir etkisi yoktu. Bu sonuçlar H₂S'in biyosentezi, NO'nun regülasyonunu endotoksik şok model-

lerde azalttığını gösteriyor. İkincisi, Oh ve arkadaşları, LPS ile stimuli edilmiş RAW264. 7 kültüründe NO/iNOS yolağında H₂S'ün etkilenip etkilenmediğini saptamışlar. Onlar, NF- κ B aktivasyonunun indüklediği LPS, eksojen H₂S ü inhibe ettiğini göstermişler. Böylece NO üretiminde ve iNOS ekspresyonundaki artışı bloke etmişler NO üretimine aracılık yapan iNOS ta endojen H₂S rolünü test etmek için, Onlar, spesifik inhibitör kullanarak CSE aktivitesini bloke ettiler ve sonuçlar, CSE den H₂S oluşumunun NO/ iNOS yolağının daha fazla aktivasyonunun inhibe edebileceğini düşündürdü.

İlginç bir biçimde, mümkün olan bir mekanizma H₂S'in bu etkilerinden HO-1/CO'nun upregülasyonundaki yolağı kapsar, belki H₂S/CSE sisteminin HO-1/CO sistemi ile etkileşimi içinde de olabileceğini göstererek, ortaklaşa olarak, bu iki ilginç çalışma, enflamasyonda NO ve H₂S'in aralarındaki iletişiminin varlığının desteklenmesini sağlar. Patolojik durumlarda NO/iNOS ve H₂S/ CSE yolları birbirlerini inhibe ederler.

10. 3 H₂S'ün İKİ YÜZÜ: PRO-ENFLAMATUAR VE ANTI-ENFLAMATUAR ETKİLERİ

Enflamasyonun regülasyonunda H₂S'ün etkisinde çelişkili bilgiler mevcuttur. İlginç olan, H₂S'in hem anti-enflamatuar hem de pro-enflamatuar etki oluşturabileceğini göstermişler [11].

Sistemik enflamasyonlu hayvan modellerinde, propargyl- glycine (PAG) tarafından H₂S'ün endojen sentezinin inhibisyonu, CSE'nin geri dönüşümsüz inhibisyonu, enflamatuar reaksiyonların azaltılması, kemokinler ve azaltılmış lökosit aktivasyonu ve pro-enflamatuar sitokinlerin üretiminin azaltılmasını kanıtlamıştır. Oysaki, NaHS'in uygulaması, H₂S'in donörü enflamatuar reaksiyonlarda arttırılmıştır [20–25]. H₂S'ün pro-enflamatuar etkilerini gösteren bilgilere rağmen, onun enflamatuar hastalıklardaki rolü hala bir tartışma konusudur. Kang ve arkadaşları, iskemi-reperfüzyon ile başlatılmış ciddi karaciğer hasarının etkilerini araştırmak için PAG ve NaHS denemişler [26]. NaHS'ün uygulanması, hücre apoptozisini, serum enflamatuar faktörünü ve lipid peroksidasyon oluşumunu inhibe eder ve ciddi karaciğer hasarını belirgin olarak azaltır halbuki PAG bu etkileri arttırır. Zannardo ve arkadaşları, NaHS'in mezenterik venüllerdeki aspirinle başlatılmış lökosit yapışmalarını inhibe ettiğini gözlemlemişler, halbuki endojen H₂S sentezinin inhibisyonu lökosit yapışması ile ortaya çıkmıştır [27]. Carrageenan ile oluşturulan pençe ödemi, NaHS tarafından suprese edildi ve H₂S sentezinin inhibisyonu ile arttırıldı [27]. Duman solutarak ve yakarak oluşturulan akut akciğer hasarlı farelerde, IL-1 seviyesi H₂S'ü inhibe eder, antienflamatuar sitokin IL-10'un konsantrasyonunu arttırır ve akciğer dokusunda protein oksidasyonunu azaltır [28]. Li ve arkadaşları, oleik aside bağlı akut akciğer hasarının patogeneğinde H₂S'ün muhtemel rolünü çalışmışlar. O enflamatuar cevapta regülatuar etkilidir [29]. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, plazmada ve oleik asit ile tedavi edilmiş ratların akciğer dokularında, IL-6, IL-8, ve IL-10 seviyeleri belirgin bir şekilde artması H₂S'ün seviyelerinde azalma ile birlikte olduğu gözlenmiştir. Oleik asit içine NaHS ilavesi ile tedavi edilmiş ratlarda, akciğer dokusu ve plazmada IL-6 ve IL-8 seviyeleri azalır fakat IL-10 seviyesi artar [27]. LPS ile aktive edilmiş RAW264. 7 makrofajlarda, H₂S, NF- κ B aktivasyonunu inhibe eder. Ve sırasıyla iNOS ekspresyonundaki artış ve NO üretimi bloke olur [19]. Benzer şekilde H₂S, LPS nin indüklediği iNOS ekspresyonunu ve mikrogliyalardaki TNF- α üretimini inhibe eder [30]. En ilginç olanı, GYY4137 bir yavaş H₂S salınımını sağlayan bir donör, sistemik enflamasyonda LPS aracılı inhibitördür. Oysaki NaHS, abartılmış enflamasyonda hızlı H₂S salınımını sağlayan donördür. S-diclofenac ve S-mesalamin gibi H₂S ü yavaş salınımını sağlayan donörler, aynı zamanda in vivo olarak antienflamatuar etki gösterir [32, 33]. Bu çelişkili bulgular bağlamında, H₂S, değişik faktörlerin etkisine bağlı olarak, H₂S donör uygulamasından açığa çıkması ile veya enflamasyonlu alanlardaki ulaşılan gaz konsantrasyonlarına bağlı olarak hem antienflamatuar hem de proenflamatuar etki gösterebilir. Büyük olasılıkla H₂S'ün fizyolojik konsantrasyonlarda antienflamatuar, belirli koşullarda endojen olarak yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinde bu gaz proenflamatuar olabilir. Fizyolojik konsantrasyonlarda H₂S'ün antienflamatuar etkili olabilirken, halbuki nonfizyolojik konsantrasyonlarda NO ile benzer özellik taşır. NO, hem proenflamatuar hem de antienflamatuar etkisi onun konsantrasyonlarına bağlıdır [14].

10. 4 ÖNGÖRÜ

10. 4. 1 KLİNİK ÇALIŞMALAR

Son dönemlerde, enflamatuar olaylarda H_2S 'ün ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma ve yayın bulunmaktadır. . Bununla birlikte H_2S 'ün antienflamatuar veya proenflamatuar özellikli olup olmadığı konusundaki kesin bir sonuç yoktur. Dozlama ve zamanlama sorularına ek olarak, klinik uygulamalarda H_2S verilmesinin tercih edilen yolu sabit olarak kalmaktadır. Yine de, 2007 den beri H_2S salınımı yapan nonsteroid antienflamatuar (NSAIDs) ilaçlar gelişmiştir. ve bunların bazıları temel NSAIDs ile karşılaştırıldığında antienflamatuar aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir [31–33]. Ayrıca, preklinik modellerde H_2S salınımı yapan NSAIDs'ın temel NSAIDs ile karşılaştırıldığında daha az gastrointestinal ve kardiovasküler hasarlanmaya sebep olduğu rapor edilmiştir [34]. H_2S -releasing NSAIDs represent examples of new anti-inflammatory drugs created through the exploitation of the anti-inflammatory effects of an H_2S . While the development of an H_2S -releasing anti-inflammatory drug is in its infancy, the preclinical data available thus far provide cause for optimism. Yeni antiinflamatuar ilaç örneklerini temsil eden H_2S salınımı yapan NSAIDs'lar, H_2S 'ün antienflamatuar etkisini kullanma yoluyla oluşturulan ilaçlardır. H_2S salınımı yaparak geliştirilen anti-enflamatuar ilaçların gelişimi başlangıç aşamasındadır. Şimdiye kadar elde edilen preklinik bilgiler, iyimserlik için sebep sağlar.

10. 4. 2 TEMEL BİLİM

Vücutta NO, CO, ve H_2S 'ün doğal olarak aynı organ içinde aynı hücreler tarafından sık sık üretildiği ve bu üç gazın farklı mekanizmalar üzerinden olsa bile esansiyel olarak aynı biyolojik etkiyi ortaya koyduğu kesindir. Bu moleküllerin her biri iyi belirlenmiş hedef moleküller yolu ile, vücut içinde fizyolojik ve/veya patofizyolojik fonksiyonlara etki ederek davranır. Tüm bu üç gaz, enflamasyonda belirgin bir şekilde aynı etkiyi gösterir. Büyük olasılıkla enflamasyonun regülasyonunda tek bir gaz değil, her üç gazın birlikte aktivite gösterdiği (Figure 10. 1). Bu durumda, enflamasyonun regülasyonunda tek bir gazın rolünü araştırmak artık basit bir çalışmadır. . Aksine enflamasyonun regülasyonunda üç gaz arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmak gereklidir. Bir çalışmada, LPS ile stimuli edilmiş RAW264. 7 makrofajlarda, NO/iNOS ve CO/HO-1 ile H_2S /CSE nin muhtemel karşılıklı etkileşimi saptamak için denendi [19]. Bu çalışmada, H_2S , CO üretimi ve HO-1 ekspresyonunun regülasyonunu artırırken, NO üretimi ve iNOS ekspresyonunun regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Farklı durumlarda diğer gazlar ile H_2S 'ün etkileşiminin farklı doğasını daha fazla karakterize etmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Umut edilir ki, gaz moleküllerinin muhtemel karşılıklı etkileşimlerinin aktif bir şekilde araştırarak, enflamatuar hastalıklarda cevapsız sorulara yardım olsun.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- H_2S , NO ve CO, ile birlikte, fizyolojik ve patofizyolojik aralıkta biyolojik olarak aktif gaz familyasını oluşturur.
- H_2S , NO, ve CO, aynı organ içinde sıklıkla aynı hücreler tarafından vücutta doğal olarak sentez edilir. Bu üç gaz Enflamasyonda belirgin bir şekilde aynı etkiyi gösterir.
- H_2S , NO, ve CO etkisini, vücut içinde fizyolojik ve/veya patofizyolojik etki için köklü hedef moleküller yolu ile oluşturur.
- H_2S , memelilerin dokularında CBS ve CSE tarafından çoğunlukla L-cysteine'den sentez edilir. CBS ve CSE'nin eksikliği veya mutasyonu, enflamatuar ateroskleroza yol açan homocysteine ve cystathioine yükselmesi ile sonuçlanır.
- H_2S güçlü vazodilatör etkisini in vivo ve in vitro her iki durumda, büyük bir ihtimalle ATP –sensitive potasyum kanallarını uyararak gösterir.
- Tıpkı NO gibi H_2S 'ün de, hem antienflamatuar hem de proenflamatuar etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

- H₂S yolağının fonksiyon ve metabolizmasındaki anormallikler enflamatuar hastalıklarla ilişkili görünmektedir
- H₂S, NO ve CO'nun, bir diğ erinin biyosentizini ve biyolojik cevaplarını etkilemek de dahil olmak üzere birbirleriyle pek çok yolla etkileşime girdikleri görülmüştür.
- Son zamanlarda geliştirilen H₂S salınımını arttıran nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, H₂S'ün koruyucu ve antienflamatuar etkisini açığa çıkaran ilaçlardır. Ve onların bazıları, temel NSAIDs ile karşılaştırıldığında antienflamatuar etisinin dah güçlü olduğu gösterilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Kore Hükümeti tarafından finanse edilerek Korea Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir. (MOEHRD) (BRL 2010-0001199).

REFERANSLAR

1. Kajimura, M., Fukuda, R., Bateman, R. M., Yamamoto, T., and M. Suematsu. 2010. Interactions of multiple gas-transducing systems: Hallmarks and uncertainties of CO, NO, and H₂S gas biology. *Antioxidants & Redox Signaling* 13:157–92.
2. Baumgart, K., Radermacher, P., and F. Wagner. 2009. Applying gases for microcirculatory and cellular oxygenation in sepsis: Effects of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide. *Current Opinion in Anaesthesiology* 22:168–76.
3. Pae, H. O., Lee, Y. C., Jo, E. K., and H. T. Chung. 2009. Subtle interplay of endogenous bioactive gases (NO, CO and H₂S) in inflammation. *Archives of Pharmacol Research* 32:1155–62.
4. Mani, S., Yang, G., and R. Wang. 2011. A critical life-supporting role for cystathionine g-lyase in the absence of dietary cysteine supply. *Free Radical Biology & Medicine* 50:1280–7.
5. Zhong, G., Chen, F., Cheng, Y., Tang, C., and J. Du. 2003. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase. *Journal of Hypertension* 21:1879–85.
6. Wang, R. 2002. Two's company, three's a crowd: Can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB Journal* 16:1792–8.
7. Łowicka, E., and Beltowski, J. 2007. Hydrogen sulfide (H₂S) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports* 59:4–24.
8. Kashiba, M., Kajimura, M., Goda, N., and M. Suematsu. 2002. From O₂ to H₂S: A landscape view of gas biology. *The Keio Journal of Medicine* 51:1–10.
9. Zhang, D., Jiang, X., Fang, P., Yan, Y., Song, J., Gupta, S., et al. Hyperhomocysteinemia promotes inflammatory monocyte generation and accelerates atherosclerosis in transgenic cystathionine b-synthase-deficient mice. *Circulation* 120:1893–902.
10. Yang, G., Wu, L., Jiang, B., Yang, W., Qi, J., Cao, K., et al. 2008. H₂S as a physiologic vasorelaxant: Hypertension in mice with deletion of cystathionine g-lyase. *Science* 322:587–90.
11. Li, L., Hsu, A., and P. K. Moore. 2009. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation—a tale of three gases! *Pharmacology & Therapeutics* 123:386–400.
12. Pae, H. O., Son, Y., Kim, N. H., Jeong, H. J., Chang, K. C., and H. T. Chung. 2010. Role of heme oxygenase in preserving vascular bioactive NO. *Nitric Oxide* 23:251–7.
13. Pae, H. O., and H. T. Chung. 2009. Heme oxygenase-1: Its therapeutic roles in inflammatory diseases. *Immune Network* 9:12–9.
14. Pae, H. O., Lee, Y. C., and H. T. Chung. 2008. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide: Emerging therapeutic targets in inflammation and allergy. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2:159–65.
15. Ashino, T., Yamanaka, R., Yamamoto, M., Shimokawa, H., Sekikawa, K., Iwakura, Y., et al. 2008. Negative feedback regulation of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase gene expression by heme oxygenase-1 induction in macrophages. *Molecular Immunology* 45:2106–15.
16. Zhao, W., Zhang, J., Lu, Y., and R. Wang. 2001. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. *EMBO Journal* 20:6008–16

17. Jeong, S. O., Pae, H. O., Oh, G. S., Jeong, G. S., Lee, B. S., Lee, S., et al. 2006. Hydrogen sulfide potentiates interleukin-1 β -induced nitric oxide production via enhancement of extracellular signal-regulated kinase activation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 345:938–44.
18. Anuar, F., Whiteman, M., Siau, J. L., Kwong, S. E., Bhatia, M., and P. K. Moore. 2006. Nitric oxidereleasing flurbiprofen reduces formation of proinflammatory hydrogen sulfide in lipopolysaccharidetreated rat. *British Journal of Pharmacology* 147:966–74.
19. Oh, G. S., Pae, H. O., Lee, B. S., Kim, B. N., Kim, J. M., Kim, H. R., et al. 2006. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor- κ B via heme oxygenase-1 expression in RAW264. 7 macrophagesstimulated with lipopolysaccharide. *Free Radical Biology & Medicine* 41:106–19.
20. Collin, M., Anuar, F. B., Murch, O., Bhatia, M., Moore, P. K., and C. Thiemermann. 2005. Inhibition of endogenous hydrogen sulfide formation reduces the organ injury caused by endotoxemia. *British Journal of Pharmacology* 146:498–505.
21. Li, L., Bhatia, M., Zhu, Y. Z., Zhu, Y. C., Ramnath, R. D., Wang, Z. J., et al. 2005. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse. *FASEB Journal* 19:1196–8.
22. Zhang, H., Zhi, L., Moore, P. K., and M. Bhatia. 2006. Role of hydrogen sulfide in cecal ligation and puncture-induced sepsis in the mouse. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 290:L1193–L1201.
23. Zhang, H., Zhi, L., Moomhala, S. M., Moore, P. K., and M. Bhatia. 2007. Endogenous hydrogen sulfide regulates leukocyte trafficking in cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Journal of Leukocyte Biology* 82:894–905.
24. Zhang, H., Zhi, L., Moomhala, S., Moore, P. K., and M. Bhatia. 2007. Hydrogen sulfide acts as an inflammatory mediator in cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice by upregulating the production of cytokines and chemokines via NF- κ B. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 292:L960–L971.
25. Zhang, H., Moomhala, S. M., and M. Bhatia. Endogenous hydrogen sulfide regulates inflammatory response by activating the ERK pathway in polymicrobial sepsis. *Journal of Immunology* 181:4320–31.
26. Kang, K., Zhao, M., Jiang, H., Tan, G., Pan, S., and X. Sun. 2009. Role of hydrogen sulfide in hepatic ischemia-reperfusion-induced injury in rats. *Liver Transplantation* 15:1306–14.
27. Zanardo, R. C., Brancalone, V., Distrutti, E., Fiorucci, S., Cirino, G., and J. L. Wallace. 2006. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB Journal* 20:2118–20.
28. Esechie, A., Kiss, L., Olah, G., Horváth, E. M., Hawkins, H., Szabo, C., et al. 2008. Protective effect of hydrogen sulfide in a murine model of acute lung injury induced by combined burn and smoke inhalation. *Clinical Science (London)* 115:91–7.
29. Li, T., Zhao, B., Wang, C., Wang, H., Liu, Z., Li, W., et al. 2008. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)* 233 (9):1081–7.
30. Hu, L. F., Wong, P. T., Moore, P. K., and J. S. Bian. 2007. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharideinduced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *Journal of Neurochemistry* 100:1121–8.
31. Whiteman, M., Li, L., Rose, P., Tan, C. H., Parkinson, D. B., and P. K. Moore. 2010. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxidants & Redox Signaling* 12:1147–54.
32. Sidhapuriwala, J., Li, L., Sparatore, A., Bhatia, M., and P. K. Moore. 2007. Effect of S-diclofenac, a novel hydrogen sulfide releasing derivative, on carrageenan-induced hindpaw oedema formation in the rat. *European Journal of Pharmacology* 569:149–54.
33. Fiorucci, S., Orlandi, S., Mencarelli, A., Caliendo, G., Santagada, V., Distrutti, E., et al. 2007. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *British Journal of Pharmacology* 150:996–1002.
34. Fiorucci, S., and L. Santucci. 2011. Hydrogen sulfide-based therapies: Focus on H₂S releasing NSAIDs. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 10:133–40.

Bölüm II

Enflamasyonla İlişkili Patolojiler

Enflamasyon ile Oksidatif Stres Arasında Bir Bağlantı Var mı?

*Chandrakala Aluganti Narasimhulu, Xueting Jiang,
Zhaohui Yang, Krithika Selvarajan, ve Sampath Parthasarathy*
Central Florida Üniversitesi
Orlando, Florida

Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

İÇİNDEKİLER

11.1 Giriş	139
11.2 Ateroskleroz	139
11.3 Oksidatif Stres ve Ateroskleroz.....	141
11.4 Enflamasyon ve Ateroskleroz.....	141
11.5 Anti-enflamatuarlar ve Antioksidanlar Aterosklerozu Önler mi?.....	144
11.6 Geleceğe İlişkin Öneriler	146
Çıkarılacak Mesajlar	146
Bilgilendirme	146
Referanslar	146

11.1 Giriş

Oksidatif stres ve enflamasyon, akut ve kronik hastalıklarda önemli rol oynarlar (Tablo 11.1). Beslenmeyle ilişkisinden ve yiyeceklerde bulunan genel antioksidanların popüler hastalıklarda antidot olabilecekleri beklentisinden dolayı oksidatif stres ilgi çekici olmuştur. Enflamasyon ise enfeksiyon ve immün fonksiyonlarda oynadığı majör rol ile kendini ortaya koymuştur. Ek olarak, nötrofil, eozinofil, lenfosit ve makrofaj gibi “enflamatuar hücrelerin” insan patofizyolojisi olan ilişkisi enflamasyonun fizyolojik bir hastalık belirtici olarak statüsünü artırmıştır. Başka bir deyişle, oksidatif stres, insanlara faydası olan antioksidanların kullanımıyla azaltılabilen bir durum olarak görülürken, enflamatuar stres, anti-enflamatuar ajanların kronik hastalıkları önleyebileceği gibi bir beklenti olmadan sadece tanımlayıcı biyomarker olarak ele alınmıştır.

11.2 Ateroskleroz

Oksidatif stres ve enflamasyonun her ikisinin de ilişkili olduğu hastalıklara en büyük örnek aterosklerozdur. Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerin intima tabakasında kolesterolden zengin plakların oluşumu ile karakterize, kronik progresif bir hastalıktır (1-3). Mevcut görüş, hastalığın dislipidemi

Tablo 11.1
Enflamatuvar ve Oksidatif Hastalıklar

Oksidatif Stresle İlişkili Hastalıklar

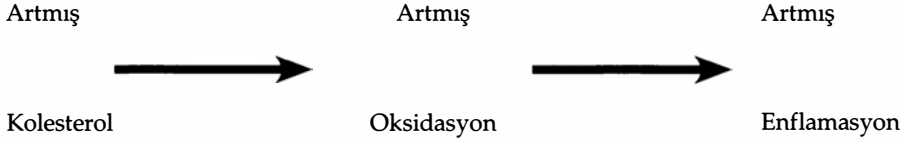
- Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar
- Anemi veya demir fazlalığı
- Artrit
- Ateroskleroz
- Otoimmün hastalıklar
- Kanser
- Katarakt
- Diyabet
- Endometriyozis
- Hipertansiyon
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Enfeksiyon ve enflamasyon
- Makular dejenerasyon
- Multiple skleroz
- Müsküler distrofi
- Parkinson hastalığı
- Progerya ve hızlı yaşlanma

Enflamatuvar Hastalıklar

- Akne vulgaris
- Alzheimer
- Artrit
- Astım
- Ateroskleroz
- Otoimmün hastalıkları
- Kanser
- Çölyak hastalığı
- Crohn hastalığı
- Dermatit
- Diyabet
- Divertikülit
- Endometriyozis
- Bahar nezlesi
- Hepatit
- Irritable barsak sendromu
- Lupus eritematozus
- Multiple skleroz
- Nefrit
- Parkinson hastalığı
- Sarkoidoz
- Ülseratif kolit
- Vaskülit

ile ve akabinde intimaya monositlerin geçişi ile başladığı yönündedir. Yağlı çizgilenme olan erken evreden fibröz plakların oluştuğu geç evreye kadar makrofajların fazlaca bulunuyor olması, bu hücrelerin hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (4-7). Bu hücreler modifiye lipoproteinlerin (8-12), özellikle de okside lipoproteinlerin (13-17) çöppüleri olarak görünmekle birlikte, oksidatif stres tek başına ya da enflamatuvar stres ile birlikte hastalığın gelişmesini etkiler (Şekil 11.1). Cevaplanamayan birçok soru mevcut. Dislipidemi ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi anlamak için çok az çalışma yapılmıştır. Kolesterol artışı neden oksidatif stresin yükselmesine neden olur? Muhtemelen kolesterolden zengin hücre membranları ve lipoproteinler patojen olarak görülmekte ve monosit/makrofajlar bunları oksidatif sindirim yoluyla ortadan kaldırmaktadır. Enflamasyon ve immün yanıt, hücre membranları ve lipoproteinlerinin oksidasyonundan kaynaklanan hasarın sonucu olabilir. İmmün yanıtı azaltmak hastalığı engelleyebilir mi? Artmış immün ve enflamatuvar yanıt, direk olarak oksidasyondan değil de oksidasyon hasarına bağlı ortaya çıkan moleküllerin sunduğu antijenlerden mi kaynaklanmaktadır?

Geçiş yapan makrofajlar aktivasyonu takiben makrofajlara farklılaşırlar; makrofajlar çöppü reseptörleri aracılığıyla modifiye low-density lipoproteini (LDL) alarak kolesterol depolanması ve köpük hücre oluşumunu başlatır (18-20). Hastalığın sonraki aşamalarında, kalsiyum depolanması, hücrelerin ölümü, bağlı ve serbest demir ile diğer metallerin birikimi ve ekstrasellüler kolesterol kristallerinin görünmesi gerçekleşir (21-25). İleri evredeki bir aterosklerotik plak kısmi veya tam tıkanıklığa sebep olabilirken (26), plağın kompozisyonu ve stabilitesi hastalığın klinik sonuçlarını belirler. Lipid yüklü makrofajlar, plağın hassasiyet ve rüptürüne neden olabilecek çoklu pro-enflamatuvar medyatorlar ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretirler (27-28). Aynı zamanda lokal enflamasyon, trombosit yapışması ve trombozisi başlatabilecek pro-koagulan maddeleri de üretirler. Bu yüzden oksidatif



ŞEKİL 11.1 Oksidasyon, enflamasyon ve ateroskleroz

stres sadece plak formasyonunu başlatmaz, aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonu ile plağın ilerlemesine ve plağın biyokimyasal ve fiziksel bozulmasıyla da plağın rüptürüne katkıda bulunabilir. Aterosklerozun bu evrelerinde enflamasyonun spesifik rolü tam olarak açıklanamamıştır. Sadece enflamasyonun zararlı olduğu ve hastalık sırasında enflamatuar medyatörlerin artışının hastalığı kötüleştirdiği kabul edilir. Çok sayıda *in vitro* ve hayvan çalışmalarında, enflamasyonla ilişkili spesifik moleküllerin ortadan kaldırılması veya fazla bulunması aterosklerozu çoğunlukla olumsuz bir şekilde etkilemiştir. Ancak son birkaç çalışmada arterlerde, aterosklerozun erken ve geç evrelerinde farklı miktarlarda bulunan makrofaj ve lenfosit alt tipleri tanımlanmıştır. Şaşırtıcı şekilde erken evre lezyonlarda ne kadar çok pro-enflamatuar makrofaj varsa, geç evrelerde o kadar anti-enflamatuar makrofaj bulunmaktadır (29). Oksidatif stres ile bağlantıları ise henüz açıklanamamıştır.

11.3 Oksidatif Stres ve Ateroskleroz

Aşık olmaya nedenlerden dolayı, oksidatif stresin her zaman zararlı olduğu ve oksidatif metabolitlerin patolojik olduğuna inanılmıştır. Sonuç olarak hemen her patolojik durumda etyoloji oksidatif strese bağlanmıştır (Tablo 11.1). Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklarla ve özellikle ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir. Erken aterosklerotik lezyonlar olan yağlı çizgilenme lezyonlarına neden olan biyokimyasal süreçler halen tartışılmaktadır. 1980lerde yağlı çizgilenme lezyonlarını açıklamak için LDL oksidasyon hipotezi ortaya konmuştur (30-34). Hayvan ve insanlarda aterosklerotik hastalıkta oksidatif stresin rol aldığını kanıtlamak adına sayısız derleme ve 5000'i aşkın çalışma bulunmaktadır. High-density lipoprotein (HDL) oksidasyonunun da, HDL'nin biyolojik özelliklerini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin okside HDL'nin ters kolesterol taşımasının zayıf bir tetikleyicisi olduğu belgelenmiştir (35). Oksidatif stresin etken olduğu konusunda genel bir fikir birliği var olmakla birlikte, başlangıcı, hedef, işlevi ve hatta etkileri konusunda hala belirsizlikler devam etmektedir. Çok sayıda oksidan açıklanmıştır. Bunların arasında serbest ve bağlı redoks metaller (36,37), reaktif oksijen türleri (ROS) üreten NADPH oksidaz gibi spesifik oksidazlar (38,39), lipoksidaz gibi lipidler üzerine spesifik etkili olan enzimler (40-42), heme ve heme ilişkili proteinler (43,44), başta lökosit kökenli miyelperoksidaz olmak üzere peroksidazlar (45-48) ve peroksinitrit gibi nitrik oksit kökenli oksidanlar (49,50) bulunmaktadır. Süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit, diğer oksijen radikalleri, hipoklorik asit ve daha birçok diğer oksidanlar ilişkilendirmiştir. Bu yüzden oksidasyon hedefleri non-spesifiktir ve bunların arasında küçük moleküller (antioksidanlar dahil), lipidler, proteinlerle ilişkili aminoasitler ve hatta DNA bazları bulunur. Ek olarak bunlar ve bunların ürünleri (ör., lipid peroksid kökenli aldehytler) yüksek oranda reaktiftir ve diğer molekülleri "modifiye" ederler.

Enflamatuar moleküllerin kaynağının aksine, oksidatif stresin başlangıç noktası hala anlaşılmamıştır. Endotelium, orta tabaka düz kas hücreleri, monosit-makrofajlar ve hatta asellüler bileşenlerin

neden olabileceği düşünülmektedir. Vasküler biyologlar endotelyum ve düz kas hücreleri kökenli oksidanları önemli sayarken, makrofaj kökenli miyeloperoksidaz üzerine yersiz bir dikkat çekilmiştir (51). Bu, hücrenin okside etme kadar, oksidatif etkiyle zarar görmüş partikülleri ortadan kaldırma yetisine bağlanabilir. Bu hücreler aynı zamanda, çok sayıda okside lipid ve lipoprotein formlarını tanıyabilen çöpçü reseptörleri geliştirip eksprese edebilirler (52-54). Ek olarak bu hücrelerin, oksidatif strese enflamasyon medyatörleri salgılayarak yanıt verdikleri düşünülmektedir (55,57). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar miyeloperoksidazı (MPO) göstermek için immünboyamanın veya MPO spesifik olduğu kabul edilen ürünleri tanımlamanın ötesine gitmemiştir (58). MPO'nun yok edildiği veya fazla eksprese edildiği fare çalışmalarında, hipotezin destekçileri insan MPO'sunun fare MPO'sundan bir şekilde farklı olduğunu düşündüklerinden, hipotez ne kanıtlanabilmiş ne de çürütülebilmştir (59,60). Enzim aktivitesinin türler arasında işlevsellik anlamında nasıl farklı olabileceğini hayal etmek zordur.

11.4 Enflamasyon ve Ateroskleroz

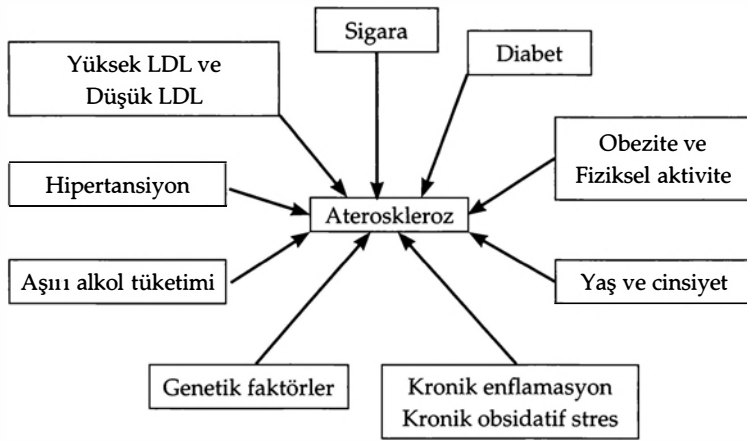
Daha önce de belirtildiği üzere, oksidatif stresle ilişkilendirilmiş birçok hastalık aynı zamanda artmış enflamasyonla da ilişkilidir. İnsan ve hayvan aterokslerotik dokusunda çok fazla eksprese edilen çok sayıda enflamatuar molekül bulunmuştur (Tabo 11.2) ve birçok genetik modifiye hayvan modelinde enflamasyonun önemi doğrulanmıştır. Kronik enflamatuar sürecin bir markerı olan C-reaktif proteinin (CRP) CVD için bağımsız bir haberci olduğu bulunmuştur (61-63). Benzer şekilde, bir enflamatuar marker olan serum amiloid A (SAA) hastalarda artmış seviyelerde bulunmazken, birçok farklı sitokin ve adezyon molekülü için önemli bir indükleyici olduğu bulunmuştur. Son zamanlarda, trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AcH), sekretuar fosfolipaz A2 (sPLA2), lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ve paraoksonaz (PON) gibi diğer enflamatuar molekül ve onların metabolik modülatörleri, plak enflamasyonu ve stabilitesi hakkında bilgi sağlamak üzere, ateroskleroz-spesifik enflamasyonun biyomarkerları olarak tanımlanmışlardır (64,65).

Hastalığın ilerlemesi, yaş (66-68), cinsiyet (69), diabetes mellitus (70-78), kötü beslenme ve çevresel koşullar (44), dislipidemi (79-81), hipertansiyon (81-85), obezite (86-87), sigara (88-93,43) ve sedanter yaşam tarzı gibi çok sayıda risk faktörü tarafından hızlanmaktadır (Şekil 11.2). Artmış oksidatif stres ve artmış enflamatuar stres bu risk faktörleriyle bağlantılıdır.

Dünya çapında faydalı kültürel, sosyal ve nutrisyonel trendlerin antioksidatif özellikleri kabul edilmiştir. Örneğin, Akdeniz diyeti, yoga, vejeteryanlık, köri tozu, kırmızı şarap ve çikolata tüketimi, fiziksel aktivite, toprakta selenyum miktarı veya yokluğu ve daha birçoğunun oksidatif stresi azaltabildiği dolayısıyla da hastalık sürecini etkileyebildiği kabul edilmektedir. Benzer şekilde, tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerinin başarısının, potansiyel antioksidan etkilerine ortaya çıkarma çalışmaları sürmektedir. Egzersiz, statinler (94,95), birçok anti-hipertansif ilaç, fenolik hidroksil grubu veya tiyol fonksiyonu içeren ilaçlar ve birçok fazlasının da antioksidan etkiye sahip oldukları düşünülmektedir.

Tablo 11.2
Enflamatuar Moleküller

- Adezyon molekülüleri (ICAM ve P-selektin)
- C-reaktif protein (hs-CRP)
- CXC ve CC Kemokinler
- Sitokinler ve reseptörleri (IL-1, 2, 6, 8, 12, 18, TNF- α , IFN- γ , GDF15)
- İzoprostanlar
- Miyeloperoksidaz
- Okside low-density lipoproteinler (MM-LDL, FO-LDL, Ox-Mod, LDL)
- Matriks metalloproteinazlar (MMPler) ve MMP doku inhibitörleri
- PAF
- Plazma malondialdehit
- SAA
- sPLA2



ŞEKİL 11.2 Ateroskleroz için risk faktörleri

Tablo 11.3
LDL Oksidasyonunu İnhibe Eden Anti-oksidanlar

Doğal Antioksidanlar

- Vitamin E ve diğer tokoferal deriveleri
- Askorbik asit
- Estradiol ve ilişkili fitoöstrojenler
- β -Karoten
- Glutasyon, Sistein
- Lipoik asit
- Arjinin
- DHEA
- Kurkumin
- Kafeik asit, Ferulik asit
- Ferritin
- MUFA-Oleik asit
- Plazmalojenler, Sfingomiyelin
- Folik asit
- Kırmızı şarap, resveratrol ve diğer polifenoller
- Sarımsak ekstraktı
- Quersetin
- Boldine
- Meyan kökü
- Sesamol
- Yeşil çay bileşenleri
- Nitrik oksit
- Ginko ekstraktı
- Böğürtlen
- Melatonin
- Antosiyanin
- Pknogenol
- HDL
- Paraoksonaz
- Brokoli
- Ve diğer birçoğu

Sentetik Antioksidanlar

- Probukol ve ilişkili bileşikler
- BHT, BHA, vb.
- Spin trap
- Nitrik oksit donörleri
- RU-486 ve amino steroidler
- Tamoksifen ve raloksifen
- Pirolidin ditiyorkarbamat (PDTC)
- Amino guanidin
- Kaptopril
- Kalsiyum kanal blokörleri
- EDTA ve diğer metal şelatörleri
- Dipridamol
- DPPD
- Fibrik asit türevleri
- Statinler
- Anjiyotensin reseptör blokörleri
- Lipoksijenaz inhibitörleri
- NDGA
- SOD benzerleri
- Ve diğer birçoğu

11.5 Anti-enflamatuarlar ve Antioksidanlar Ateroskleroza Önler mi?

Antioksidanların kronik hastalıkları önleyebileceğini gösteren bilimsel bir kanıt var mıdır? Cevap çok açık değildir. Antioksidan vitaminlerin uzun süreli tüketiminin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde olumlu etkilerini göstermekte başarısız olan “antioksidan çalışmalar” a dair sayısız derleme makalesi mevcuttur (112). Sebepleri ne olursa olsun, sonuçlar inkar edilemez. Bir soru hala cevaplanmamış durmaktadır. Antioksidan destekleri enflamasyonu azalttı mı? Başka bir deyişle, oksidatif stresin baskılanması enflamatuar stres üzerine bir etki etti mi ya da enflamatuar stres, oksidatif stresin azalmasına rağmen hastalık sürecini etkiledi mi?

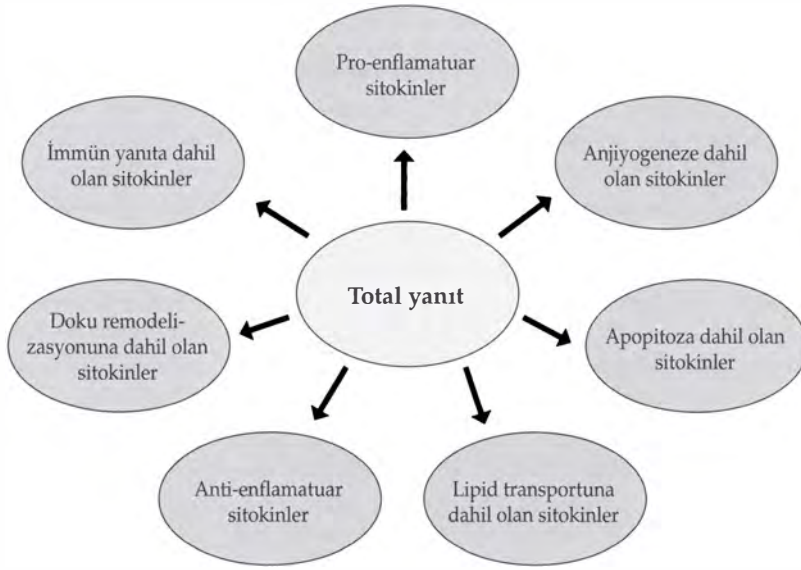
Enflamatuar süreç, oksidatif süreç kadar karmaşık olduğundan kesin bir cevap verilecek gibi görünmüyor. Öncelikle, oksidatif stresin azaltılmasının enflamasyon üzerinde bir etki oluşturup oluşturmadığını araştırmamız gerekiyor. Yaygın enflamasyon markerlarının bazıları Tablo 11.2 de gösterilmektedir. Bunlar; yüksek sensitiviteye sahip CRP, serum amiloid A, birçok interlökin, TNF- α , MCP-1, adezyon molekülleri, PAF-asetil hidrolaz ve fosfolipaz gibi enzimler, miyeloperoksidaz ve diğerleridir. Ek olarak prostaglandinler gibi çok sayıda lipid enflamatuar medyatör de bulunmaktadır. Anti-enflamatuar moleküller genelde belirsizdir ve kesinlikle makrofaj kökenli değildir. Örneğin, apoA1 (ve HDL) ve paraoksonazların anti-enflamatuar oldukları düşünülmektedir.

Oksidatif stresin enflamasyonla ilgili gen ve proteinlerin sentezini direk olarak etkileyip etkilemediği hala kanıtlanmayı beklemektedir. Halihazırda, oksidatif stresin, NFkB (113-126), AP-1 (127-129), ARE (130) ve diğerleri tarafından düzenlenen spesifik transkripsiyonel hadiseleri etkilediğine inanılmaktadır (Tablo 11.4). Söz konusu genler bu yanıt elemanlarını ürettiklerinde, oksidatif stresten etkilenmiş oldukları anlaşılmıştır. Oksidatif stresten etkilenen enflamatuar genlerin bazıları Tablo 11.4’te listelenmiştir.

Enflamasyon hem yararlı hem de negatif etkilere sahip olabilir (Şekil 11.3). Birçok anti-enflamatuar ajanın ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler son noktalarda etkili oldukları gösterilmiştir (Tablo 11.5). Bir patolojik durumda seviyesi yükselmiş olan bir şeyin azaltılması gerektiği ve deneysel koşullar altında enflamasyonu azaltan ajanların ateroskleroza da azalttığının düşünülmesi çok yaygın yapılan bir hatadır. Vücudun adaptif yanıtı genellikle göz ardı edilir. Ayrıca bazı enflamatuar mo-

Tablo 11.4
Enflamatuar Moleküller ve Onların Medyatörleri

Enflamatuar Genler	Regülatör Faktörler			
	Promoter Bölgesinde NFkB olanlar	Promoter Bölgesinde AP-1 Bağlama Bölgesi olanlar	Promoter Bölgesinde AP-2, AP3 Bağlama Bölgesi olanlar	Nrf2 yoluyla ARE
Pro-enflamatuar sitokinler	MCP-1, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, TF, CYP1A1, CYP1B1, IL-1, IL-16, TNF- α			VEGF
Matriks metalloproteinazlar	MMP-1, MMP-3, MMP-9			
Kemokinler	IL-8, MIP1 α , MCP-1, Eotaksin	IL-s, MCP-1		
Enflamatuar enzimler	COX-2, 5LOX, iNOS, sitozolik PLA2		COX2, cSPLA2	
Adezyon Molekülleri	ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, E-selectin	ELAM-1, ICAM1, VCAM1		



Şekil 11.3 Enflamasyona total yanıt

leküller aterosklerozdan koruyucu bile olabilir. Örneğin, IL-10 ateroprotektik etkisini, aterosklerotik lezyon içinde lokal enflamatuar süreci etkileyerek, aterosklerozisin tüm evreleri boyunca plak gelişimi, rüptürü veya trombozis üzerinde gösterir. Bir anti-enflamatuar olarak IL-10'un ateroprotektif etkileri başlıca enflamatuar medyatörlerin, matriks metalloproteinazların (MMP) ve doku faktörünün (TF) üretilmesi ve apoptozis gibi hücrel faaliyetleri inhibe ederek ortaya çıkar.

Tablo 11.5
Anti-enflamatuar ilaçlar ve Aterosklerozis

Sınıf	Anti-enflamatuar İlaçlar	Ateroskleroz (ATH)
Sialik asit türevleri	Aspirin	Tip DM hastalarında ATH'u önler ATH gelişimini inhibe eder Tavşanlarda ATH'u inhibe eder Başlangıcını yavaşlatır, gelişimini etkilemez Düzenli aspirin kullanılması ATH'u hafifletir Maymunda ATH'u önler
Propiyonik asit türevleri	Ibuprofen	Azalmış ateroskleroz LDL'nin oksidasyondan korunması
Asetik asit türevleri	Indometazin	Azalmış ATH Apo E yoksun farelerde azalmış ATH Oksidatif stresin baskılanması LDL r(-/-) farelerde azalmış ATH
Glukokortikoid	Deksametazon	Tavşanlarda ATH'u baskılar Tavşanlarda azalmış ATH Azalmış PMN kemotaksisi Makrofaj depolanmasını inhibe eder
Glukokortikoid	Prednizolon Fenilbutazon Flufemik asit Oksifenilbutazon	RA hastalarında ATH inhibisyonu görülmemiştir Hastalarda azalmış ATH Hastalarda azalmış ATH Hastalarda azalmış ATH

11.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Özet olarak, kronik hastalıklara eşlik eden oksidatif stres yolları halen çok iyi anlaşılmamıştır. Enflamasyon, ateroskleroz gibi hastalıklarda görülen bağımsız bir risk faktörüdür. Bu ikisini ilişkilendirmek için yeterince kanıt varsa da, oksidatif stresin enflamasyonu tetikleyebileceği hipotezinin araştırılması gerekmektedir. Bu ikisinden birinin diğerinden bağımsız olarak azaltılmasının mümkün olup olmadığı ve bu azalmanın hastalığın ilerlemesine etkisinin olup olmayacağı araştırılmayı beklemektedir. Klinisyenler ve bilim adamları, daha önceki klinik çalışmalarda olumsuz sonuçlardan dolayı, antioksidan çalışmalarından uzak durmaktadırlar. Bu iki süreç çok sıkı ilişkilendirilirse, anti-enflamatuar ilaç çalışmaları için de aynı inanç baş gösterebilir. Bunun yanı sıra, ikisi de halen, hastalığın erken veya geç fazında rol oynayabilecek dislipidemi veya immün mekanizmalara bağlanmamıştır.

1990 ve 2000 li yıllar boyunca antioksidanların yararlı etkilerini tanımlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır (131,132). Bunların arasında antioksidan enzimlerin uyarılması ve vasküler işlev medyatörleri vardır (133). Ek olarak, peroksitlemiş lipidlerin oksidasyon kaynaklı yıkım ürünlerinin bazılarının (ör., azealik asit), anti-enflamatuar olarak ateroskleroz gelişimini geciktirmekte yararlı olduğunu daha yeni göstermiş bulunmaktayız (134). Bu tür bileşiklerin oluşumu antioksidanlarca inhibe edilmektedir. Bu nedenle, enflamasyon hakkında olduğu kadar oksidatif stres hakkında da öğrenilmesi gereken çok şey vardır. Oksidatif stres ve enflamasyon bu kadar yakından birbirine bağlıysa ve kronik hastalıklarda çok önemi rolleri varsa, antioksidanları terk etme konusunda dikkatli olmalıyız. Diğer yandan, enflamatuar hücreler ve süreçler vücudun savunma mekanizmaları için hayati olduklarından, jenerik antioksidanları ve anti-enflamatuar molekülleri majör hastalıkları kontrol etmek için kullanmaya başlamadan önce dislipidemi ile bağlantılı spesifik mekanizmaları ve bu bağlantıları iyi anlamamız gereklidir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Oksidatif stres birçok kronik hastalık ile ilişkilidir.
- Birçok kronik hastalığın aynı zamanda yükselmiş enflamatuar marker seviyeleri ile ilişkili oldukları bilinmektedir.
- Oksidatif stresi inhibe eden antioksidanlar enflamatuar stresi de azaltabilir.
- Enflamatuar proteinleri kodlayan birçok gen antioksidanlar tarafından da etkileniyor görünmektedir.
- Bununla birlikte, hastalık sürecinde oksidatif stresin mi yoksa enflamasyonun mu azaltılmasının bir etkisi olduğu açığa kavuşturulmalıdır.
- Antioksidanların insanlarda kardiyovasküler hastalık gelişimini genel olarak etkilemediğine dair bulgular göz önünde tutulduğunda, söz konusu olan aterosklerotik kalp hastalığı enflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.
- Aterosklerotik hastalıklarda görülen oksidatif stres, enflamasyon ve dislipidemi arasındaki bağlantı henüz gösterilmemiştir.

EK BİLGİ

Bu çalışma Ulusal Sağlık Kurumu bağışları HL69038 ve DK056353 tarafından desteklenmiştir.

REFERANSLAR

1. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 104:503–516, 2001.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis *Nature* 420:868–874, 2002.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease *N Engl J Med* 352:1685–1695, 2005.
4. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis; current concepts. *J Am Med Assoc* 264:3047–3052, 1990
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801–809, 1993.

6. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:333–337, 1979.
7. Brown MS, Basu SK, Falck JR, Ho YK, Goldstein JL. The scavenger cell pathway for lipoprotein degradation: Specificity of the binding site that mediates the uptake of negatively-charged LDL by macrophages. *J Supramol Struct*. 13:67–81, 1980.
8. Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor-mediated recognition of malondialdehyde modified low density lipoproteins *Proc Natl Acad Sci* 79:1712–1716, 1982.
9. Haberland ME, Fless GM, Scanu AM, Fogelman AM. Malondialdehyde modification of lipoprotein (a) produces avid uptake by human monocyte-macrophages. *J Biol Chem*. 267:4143–4151, 1992.
10. Fogelman AM, Shechter I, Seager J, Hokom M, Child JS, Edwards PA. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2214–2218, 1980.
11. Shechter I, Fogelman AM, Haberland ME, Seager J, Hokom M, Edwards PA. The metabolism of native and malondialdehyde-altered low density lipoproteins by human monocyte-macrophages. *J Lipid Res* 22:63–71, 1981.
12. Hoff HF, Cole TB. Macrophages uptake by low density lipoprotein modified by 4-hydroxy nonenal an ultrastructure study. *Lab Invest* 64:254–264, 1991.
13. Ferretti G, Bacchetti T, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Dousset N, Curatola G. Structural modifications of HDL and functional consequences. *Atherosclerosis* 184:1–7, 2006.
14. Kervinen K, Horkko S, Beltz WF, Kesaniemi A. Modification of VLDL apoprotein B by acetaldehyde alters apoprotein B metabolism. *Alcohol* 12:189–194, 1995.
15. Nagano Y, Arai H, Kita T. High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6457–6461, 1991.
16. Ghiselli G, Giorgini L, Gelati M, Musanti R. Oxidatively modified HDLs are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis in human skin fibroblasts. *Arterioscler Thromb* 12:929–935, 1992.
17. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation* 103:2283–2288, 2001.
18. Fowler SH, Shio H, Haley NJ. Characteristics of lipid-laden aortic cells from cholesterol-fed rabbits: IV. Investigation of macrophage-like properties of aortic cell populations. *Lab Invest* 41:372–378, 1979.
19. Schaffner T, Taylor K, Bartucci EJ, Fischen-Dzoga JH, Beeson S, Glagov S, Wissler RW. Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages. *Am J Pathol* 100:57–80, 1980.
20. Garrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis. *Am J Pathol* 103:181–190, 1981.
21. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Medicine* 340:115–126, 1999.
22. Stary H, Chandler A, Glagov S, Guyton J, Insull W Jr, Rosenfeld M, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 14:840–856, 1994.
23. Eggen DA, Strong JP, McGill HC. Coronary calcification: Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex and topographic distribution. *Circulation* 32:948–955, 1965.
24. Virmani R, Ladich ER, Burke AP, Kolodgie FD. Histopathology of carotid atherosclerotic disease. *Neurosurgery* 59:S219–S227, 2006.
25. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 47:C13–C18, 2006.
26. Ni M, Wang Y, Zhang M, Zhang PF, Ding SF, Liu CX, et al. Atherosclerotic plaque disruption induced by stress and lipopolysaccharide in apolipoprotein E knockout mice. *AJP - Heart* 296:H1598–H1606, 2009.
27. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 292:1845–1852, 2004.
28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365–372, 2001.
29. Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, Compain C, Gaston AT, Clement M, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. *PLoS One* 5(1):e8852, 2010.
30. Steinberg D, Parthasarathy S, Crew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: Modification of lowdensity lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320:915–924, 1989.

31. Parthasarathy S. *Modified Lipoproteins in the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Austin, Texas: R. G. Landes Co. 1994.
32. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: An overview. *Free Radic Biol Med* 28:1815–1826, 2000.
33. Berliner J. Introduction. Lipid oxidation products and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 38:187–191, 2002.
34. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 45:466–486, 2006.
35. Bergt C, Pennathur S, Fu X, Byun J, O'Brien K, McDonanld TO, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:13032–13037, 2004.
36. Lamb DJ, Leake DS. Iron released from transferrin at acidic pH can catalyse the oxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 352:15–18, 1994.
37. Lamb DJ, Hider RC, Leake DS. Hydroxypyridinones and desferrioxamine inhibit macrophage mediated LDL oxidation by iron but not by copper. *Biochem Soc Trans* 21:234S, 1993.
38. Natarajan R, Gerrity RG, Gu JL, Lanting L, Thomas L, Nadler JL. Role of 12-lipoxygenase and oxidant stress in hyperglycaemia-induced acceleration of atherosclerosis in a diabetic pig model. *Diabetologia* 45:125–133, 2002.
39. Natarajan R, Gu JL, Rossi J, Gonzales N, Lanting L, Xu L, Nadler J. Elevated glucose and angiotensin II increase 12-lipoxygenase activity and expression in porcine aortic smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4947–4951, 1993.
40. Shen J, Herderick E, Cornhill JF, Zsigmond E, Kim HS, Kuhn H, et al. Macrophage-mediated 15-lipoxygenase expression protects against atherosclerosis development. *J Clin Invest* 98:2201–2208, 1996.
41. Harats D, Shaish A, George J, Mulkins M, Kurihara H, Levkovitz H, et al. Overexpression of 15-lipoxygenase in vascular endothelium accelerates early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:2100–2105, 2000.
42. Huo Y, Zhao L, Hyman MC, Shashkin P, Harry BL, Burcin T, et al. Critical role of macrophage 12/15-lipoxygenase for atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 110:2024–2031, 2004.
43. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 277:133–138, 1991.
44. Bhatnagar A. Cardiovascular pathophysiology of environmental pollutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H479–H485, 2004.
45. Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, Qu XD, Wang X, Mehta AC, et al. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J Clin Invest* 107:419–430, 2001.
46. McMillen TS, Heinecke JW, LeBoeuf RC. Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice. *Circulation* 111:2798–2804, 2005.
47. Tribble DL, Gong EL, Leeuwenburgh C, Heinecke JW, Carlson EL, Verstuyft JG, et al. Fatty streak formation in fat-fed mice expressing human copper-zinc superoxide dismutase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:1734–1740, 1997.
48. Santanam N, Parthasarathy S. Paradoxical actions of antioxidants in the oxidation of low density lipoprotein by peroxidases. *J Clin Invest* 95:2594–2600, 1995.
49. Giese S, Duggan S, Gebicki JM. Peroxidation of proteins before lipids in U937 cells exposed to peroxy radicals. *Biochem J* 350:215–218, 2000.
50. Patel R, Diczfalusy U, Dzeletovic S, Wilson M, Darley-Usmar V. Formation of oxysterols during oxidation of low density lipoprotein by peroxynitrite, myoglobin, and copper. *J Lipid Res* 37:2361–2371, 1996.
51. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 362:801–809, 1993.
52. Nick Platt N, Gordon S. Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional?—the mouse's tale. *J Clin Invest* 108:649–654, 2001.
53. Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, Podrez EA, Hazen SL, Silverstein RL. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab* 4:211–221, 2006.
54. Fraser I, Hughes D, Gordon S. Divalent cation-independent macrophage adhesion inhibited by monoclonal antibody to murine scavenger receptor. *Nature* 364:343–346, 1993.
55. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 17:593–623, 1999.

56. Erwig LP, Henson PM. Clearance of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ* 15:243–50, 2008.
57. Gordon S. The macrophage: Past, present and future. *Eur J Immunol* 37:S9–S17, 2007.
58. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1102–11, 2005.
59. Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, Qu XD, Wang X, Mehta AC, et al. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J Clin Invest* 107:419–430, 2001.
60. McMillen TS, Heinecke JW, LeBoeuf RC. Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice. *Circulation* 111:2798–2804, 2005.
61. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: Fifty years of progress. *Circulation* 102:IV14–IV23, 2000.
62. Clerici A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 50:33–50, 2004.
63. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 164:1978–1984, 2004.
64. Biasucci LM, Biasillo G, Stefanelli A. Inflammatory markers, cholesterol and statins: Pathophysiological role and clinical importance. *Clin Chem Lab Med* 48(12):1685–1691, 2010.
65. Braun LT, Davidson MH. Lp-PLA2: A new target for statin therapy. *Curr Atheroscler Rep* 12(1):29–33, 2010.
66. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 9:19–132, 1989.
67. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Histological topographical comparisons of atherosclerosis progression in juveniles and young adults. *Atherosclerosis* 2007.
68. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Schreiner PJ, Strong JP, Tracy RE, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Comparison of coronary heart disease risk factors in autopsied young adults from the PDAY Study with living young adults from the CARDIA study. *Cardiovasc Pathol* 16:151–158, 2007.
69. Isles CG, Hole DJ, Hawthorne VM, Lever AF. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: Comparison with men. *Lancet* 339:702–706, 1992.
70. Bemeur C, Ste-Marie L, Montgomery J. Increased oxidative stress during hyperglycemic cerebral is chemia. *Neurochem Int* 50:890–904, 2007.
71. Ceriello A. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract* 12:S60–S62, 2006.
72. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: Role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 212:167–178 2006.
73. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:561–568, 2002.
74. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J* 256:205–212, 1988.
75. Masaki H, Okano Y, Sakurai H. Generation of active oxygen species from advanced glycation endproducts (AGE) under ultraviolet light A (UVA) irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* 235: 306–310, 1997.
76. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb* 14:1521–1528, 1994.
77. Al-Abed Y, Liebich H, Voelter W, Bucala R. Hydroxyalkenal formation induced by advanced glycosylation of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 271:2892–2896, 1996.
78. Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:6434–6438, 1993.
79. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; chap 43, 2011.
80. Savransky V, Jun J, Li J, Nanayakkara A, Fonti S, Moser AB, Steele KE, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase *Circulation Research* 103:1173–1180, 2008.
81. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C82–97, 2007.
82. Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: Role of NAD(P)H oxidase. *Mol Cell Biochem* 264:85–97, 2004.

83. Ushio-Fukai, M. Redox signaling in angiogenesis: Role of NADPH oxidase. *Cardiovasc Res* 71:226–235, 2006.
84. Touyz RM. Reactive oxygen species as mediators of calcium signaling by angiotensin II: Implications in vascular physiology and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal* 7:1302–1314, 2005.
85. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1620–1624, 1990.
86. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 13:1231–1238, 1999.
87. Penumetcha M, Parthasarathy S. (unpublished observations)
88. Chalmers A. Smoking and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 69:572, 1999.
89. Cross CE, Van der Vliet A, Eiserich JP. Cigarette smokers and oxidant stress: A continuing mystery. *Am J Clin Nutr* 67:184–185, 1998.
90. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 46:79–90, 2003.
91. Yokode M, Ueyama K, Arai NH, Ueda Y, Kita T. Modification of high- and low-density lipoproteins by cigarette smoke oxidants. *Ann NY Acad Sci* 15:245–251, 1996.
92. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 156:109–117, 2001.
93. Bloomer RJ. Decreased blood antioxidant capacity and increased lipid peroxidation in young cigarette smokers compared to nonsmokers: Impact of dietary intake. *Nutr J* 6:39, 2007.
94. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 154:87–96, 2001.
95. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc)* 40:975–990, 2004.
96. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Pastorino AM, Davoli A, Nava C, et al. Antioxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun* 302:679–684, 2003.
97. Inouye M, Mio T, Sumino K. Nilvadipine protects low-density lipoprotein cholesterol from in vivo oxidation in hypertensive patients with risk factors for atherosclerosis. *Eur J Clin Pharmacol* 5:35–41, 2000.
98. Kritiz H, Oguogho A, Aghajanian AA, Sinzinger H. Semotiadil, a new calcium antagonist, is a very potent inhibitor of LDL-oxidation, prostaglandins. *Leukot Essent Fatty Acids* 61:183–188, 1999.
99. Napoli C, Salomone S, Godfraind T, Palinski W, Capuzzi DM, Palumbo G, et al. 1,4-Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit plasma and LDL oxidation and formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall and prolong survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 30:1907–1915, 1999.
100. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 203:1803–1808, 1994.
101. Khan BV, Navalkar S, Khan QA, Rahman ST, Parthasarathy S. Irbesartan, an angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates the vascular oxidative state in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 38:1662–1667, 2001.
102. Godfrey EG, Stewart J, Dargie HJ, Reid JL, Dominiczak M, Hamilton CA, et al. Effects of ACE inhibitors on oxidation of human low density lipoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 37:63–66, 1994.
103. Ziedén B, Wuttge DM, Karlberg BE, Olsson AG. Effects of in vitro addition of captopril on copper-induced low density lipoprotein oxidation. *Br J Clin Pharmacol* 39:201–203, 1995.
104. Hayek T, Attias J, Smith J, Breslow JL, Keidar S. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 31:540–544, 1998.
105. Van Antwerpen P, Boudjeltia KZ, Babar S, Legssyer I, Moreau P, Moguilevsky N, et al. Thiol-containing molecules interact with the xeloperoxidase/H₂O₂/chloride system to inhibit LDL oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 337:82–88, 2005.
106. Van Antwerpen P, Legssyer I, Zouaoui Boudjeltia K, Babar S, Moreau P, Moguilevsky N, et al. Captopril inhibits the oxidative modification of apolipoprotein B-100 caused by myeloperoxidase in a comparative in vitro assay of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharmacol* 537:31–36, 2006.
107. Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Antioxidant activity of adrenergic agents derived from catechol. *Biochem Pharmacol* 55:2001–2016, 1998.

108. Hogg N, Struck A, Goss SP, Santanam N, Joseph J, Parthasarathy S, Kalyanaraman B. Inhibition of macrophage-dependent low density lipoprotein oxidation by nitric-oxide donors. *J Lipid Res* 36:1756–1762, 1995.
109. Hogg N, Kalyanaraman B, Joseph J, Struck A, Parthasarathy S. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by nitric oxide, potential role in atherogenesis. *FEBS Lett* 334:170–174, 1993.
110. Hermann M, Kapiotis S, Hofbauer R, Exner M, Seelos C, Held I, et al. Salicylate inhibits LDL oxidation initiated by superoxide/nitric oxide radicals. *FEBS Lett* 445:212–214, 1999.
111. Whiteman M, Kaur H, Halliwell B. Protection against peroxynitrite dependent tyrosine nitration and alpha 1-antiproteinase inactivation by some anti-inflammatory drugs and by the antibiotic tetracycline. *Ann Rheum Dis* 55:383–387, 1996.
112. Williams KJ, Fisher EA. Oxidation, lipoproteins, and atherosclerosis: Which is wrong, the antioxidants or the theory? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:139–146, 2005.
113. Dwarakanath RS, Sahar S, Reddy MA, Castanotto D, Rossi JJ, Natarajan R. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by the oxidized lipid, 13-hydroperoxyoctadecadienoic acid, in vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappa B (NF-kB). *J Mol Cell Cardio* 36: 585–595, 2004.
114. Baeuerle PA, Henke T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 12:141–179, 1994.
115. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Cytokine expression in chronic inflammatory disease. *Br Med Bull* 51:368–384, 1995.
116. Ward PA. Role of complement, chemokines and regulatory cytokines in acute lung injury. *Ann N Y Acad Sci* 796:104–112, 1996.
117. Akira S, Kishimoto A. NF-IL6 and NF-kB in cytokine gene regulation. *Adv Immunol* 65:1–46, 1997.
118. Bond, M., Chase AJ, Baker AH, Newby AC. Inhibition of transcription factor NFkB#61547; B reduces matrix metalloproteinase-1, -3 and -9 production by vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 50:556–565, 2001.
119. Leonardo MJ, Baltimore D. NF-KB: A pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific gene control. *Cell* 58:227–229, 1998.
120. Baeuerle PA, Baltimore PA. NF-kB: Ten years after. *Cell* 87:13–20, 1996.
121. Appleby SB, Ristimäki A, Neilson K, Narko K, Hla T. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene. *Biochem J* 302:723–727, 1994.
122. Chiang-Wen Lee, Chih-Chung Lin, I-Ta Lee, Hui-Chun Lee, Chuen-Mao Yang. Activation and induction of cytosolic phospholipase A2 by TNF-mediated through Nox2, MAPKs, NF-kB, and p300 in human tracheal smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 226:2103–2114, 2011.
123. Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NFkB/ Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 269:4705–4708, 1994.
124. Osborn L, Hession C, Tizzard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 59:1203–1211, 1989.
125. Neish AS, William AJ, Palmer HJ, Whitley MZ, Collins T. Functional analysis of the human vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *J Exp Med* 176:1583–1593, 1992.
126. Pradyumna ET, Chen X-L, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. *Circulation*. 100:1223–1229, 1999.
127. Mukaida N, Mahe Y, Matsushima K. Cooperative interaction of nuclear factor-kB- and cis-regulatory enhancer binding protein-like factor binding elements in activating the interleukin-8 gene by proinflammatory cytokines. *J Biol Chem* 265:21128–21133, 1990.
128. Roebuck KA, Rahman A, Lakshminarayanan V, Janakidevi K, Malik AB. H2O2 and tumour necrosis factor-alpha activate intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene transcription through distinct cisregulatory elements within the ICAM-1 promoter. *J Biol Chem* 270:18966–18974, 1995.
129. Ahmad M, Theofanidis P, Medford RM. Role of activating protein-1 in the regulation of the vascular cell adhesion molecule-1 gene expression by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 273:4616–4621, 1998.
130. Afonyushkin T, Oskolkova OV, Philippova M, Resink TJ, Erne P, Binder BR, et al. Oxidized phospholipids regulate expression of ATF4 and VEGF in endothelial cells via NRF2-dependent mechanism: Novel point of convergence between electrophilic and unfolded protein stress pathways. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30:1007–1013, 2010.
131. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: An appraisal. 40:2143–2157, 1999.

132. Ramasamy S, Parthasarathy S, Harrison DG. Regulation of endothelial nitric oxide synthase gene expression by oxidized linoleic acid. *J Lipid Res* 39:268–276, 1998.
133. Parthasarathy S, Merchant NK, Penumetcha M, Santanm N. Oxidation and cardiovascular diseasepotential role of oxidants in inducing antioxidant defense enzymes. *J Nucl Cardiol* 8:379–389, 2001.
134. Litvinov D, Selvarajan K, Garelnabi M, Brophy L, Parthasarathy S. Anti-atherosclerotic actions of azelaic acid, an end product of linoleic acid peroxidation, in mice. *Atherosclerosis* 209:449–454, 2010.

12 Kronik Enflamasyon ve Kanser

Bir Yaşam Tarzı Meselesi

*Subash C. Gupta, Ji Hye Kim, Sahdeo Prasad,
and Bharat B. Aggarwal*

The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Çeviri: Doç. Dr. Bekir Eren ÇETİN

İÇİNDEKİLER

12.1 Enflamasyon Nedir?	153
12.2 Moleküler Seviyede Enflamasyonun Düzenlemesi	154
12.3 Enflamasyonu Uyarayan Yaşam Tarzı Faktörleri.....	155
12.4 Enflamasyon Nasıl Kansere Neden Olur	156
12.4.1 Hücre Dönüşümünde Enflamasyon Moleküllerinin Rolü	156
12.4.2 Tümör Hücre Sağkalımında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü.....	157
12.4.3 Tümör Hücre Proliferasyonunda Enflamasyon Moleküllerinin Rolü	157
12.4.4 Tümör Hücre İnvazyonunda, Anjiyogenez ve Metastazında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü.....	158
12.5 Enflamasyon ve Kansere Yönetimi.....	159
12.6 Geleceğe İlişkin Öneriler	163
Çıkarılacak Mesajlar	163
Teşekkür	164
Kaynaklar	164

12.1 Enflamasyon Nedir?

Enflamasyon terimi, “ateş yakmak” anlamına gelen Latince inflammare kelimesinden türemiştir. Enflamasyon genellikle iltihabın indüklendiği organa -itis ekiyle belirtilir, Servisit veya bronşit gibi (Tablo 12.1). Enflamatuar barsak hastalığı ve enflamatuar prostat atrofisi gibi durumlar istisnadır. Çeşitli enflamasyon indükleyiciler bildirilmiştir, bazıları Tablo 12.1 de listelenmiştir. Enflamasyon, iç ya da dış uyarılarla yapılan saldırılara karşı çıkan ev sahibi savunma sisteminin bir parçasıdır. Enflamasyonun klinik ve temel belirtileri kızarıklık, şişme, ısı, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Romalı hekim Cornelius Celsus (yaklaşık 30 MÖ – 38 MS) ilk dört iltihap belirtisini tanımlayan ilk kişi iken, işlev kaybı 1870 yılında Alman hekim Rudolf Virchow tarafından eklenmiştir [1].

Enflamasyon akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut enflamasyon, plazma ve lökositlerin kanı bıraktıkları ve dokulara yaralı veya enfekte olmuş bir bölgeye girdikleri bir durumdur. Akut enflamasyon, vücudun acil bir tepkisidir ve zararlı patojenleri önlemek için gereklidir. Enflamasyon daha uzun süre devam ettiğinde, hasar bölgesindeki hücre tipi değişerek kronik enflamasyona ne-

TABLO 12.1 Kanser için bir Risk Faktörü olarak Enflamasyon

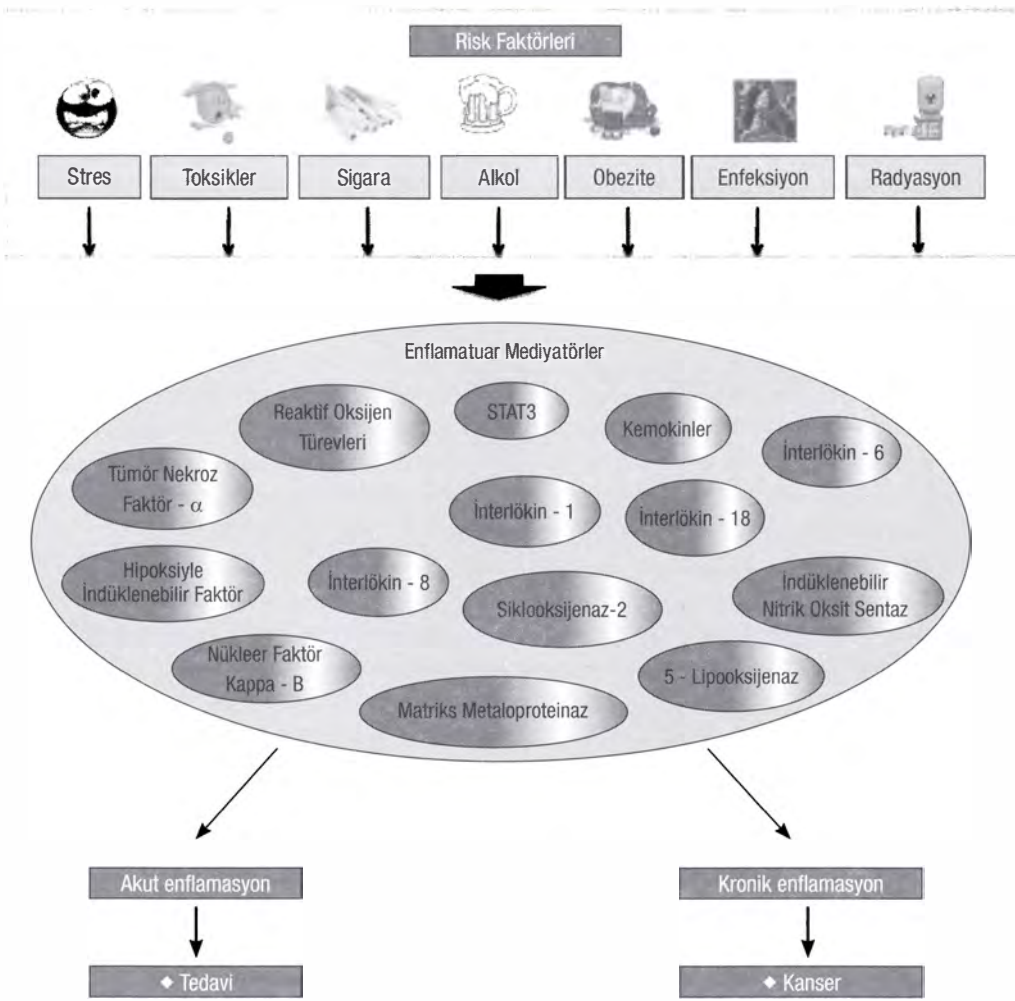
İndükleyici	Enflamasyon	Kanser Tipi	Kaynak
HPV	Servisit	Serviks Uteri	137
Bakteri, safra kesesi taşı	Kolesistit	Safra kesesi	138
Allerji	Dermatit	Cilt	139
Tütün	Bronşit	Akciğer	140
Mide asiti, alkol, tütün	Özefajit	Özefagus	141
EBV	Mononükleozis	Burkitt Lenfoma, Hodgkin Hastalığı	142
Barsak patojenleri	Enflamatuvar Barsak Hastalığı	Kolorektal	143
Enfeksiyon, Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Prostat Enflamatuvar atrofi	Prostat	144
Enfeksiyon, radyasyon	Nefrit	Renal	145
Enfeksiyonlar	Ensefalit	Beyin	146
Kemo-radyasyon tedavisi	Mukozit	Oral	147
Enfeksiyonlar	Tiroidit	Tiroid	148
Enfeksiyon, radyasyon	Myozit	Sarkom	149
Enfeksiyon, radyasyon	Otit	Nazofarenks	150
Helicobacter pylori	Gastrit	Mide	151
Tıkanma	Apendisit	Apendiks	152
Enfeksiyon	Larenjit	Larenks	153
HBV, HCV	Hepatit	Hepatoselüler karsinoma	154
Enfeksiyon	Orşit	Testis	155
Tütün	Pankretit	Pankreas	156
Viral, bakteriyel enfeksiyon	Tonsilit	Tonsil	157
Enfeksiyonlar	Lenfadenit	Lenfatik lösemi	158

den olur. Kronik enflamasyon gecikmiş bir cevaptır ve kardiyovasküler, pulmoner, otoimmün ve dejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere sayısız insan kronik hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [2]. Son yarım yüzyıl boyunca yapılan araştırmalar, bu enflamatuvar koşulların çoğunun yaşam tarzı faktörlerindeki bozulmalardan kaynaklandığını ve bu nedenle potansiyel olarak önlenebilir olabileceğini göstermiştir.

Bu bölümde kronik enflamasyonun kanserle ilişkisini tartışıyoruz. İltihap ve kansere katkıda bulunan çeşitli yaşam tarzı faktörleri gözden geçirilmekte olup, bu faktörleri değiştirerek iltihap ve kanseri önleme fırsatları da değerlendirilmektedir.

12.2 Moleküler Seviyede Enflamasyonun Düzenlemesi

Moleküler seviyede, sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , TNF- β), kemokinler (monosit kemoat-raktan protein 1 dahil olmak üzere birçok molekül ve faktör tarafından düzenlenir., IL-8), pro-enflamatuvar transkripsiyon faktörleri (NF-B, STAT3), pro-enflamatuvar enzimler (COX-2, 5-LOX, 12-LOX, MMP'ler), prostat spesifik antijen (PSA), C-reaktif protein, adezyon molekülleri (hücreler arası adezyon molekülü [ICAM-1], vasküler hücre adezyon molekülü [VCAM-1], endotelial lökosit adezyon molekülü [ELAM-1]), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve TWIST gibi bir çok molekül ve faktörlerle enflamasyon düzenlenir (Şekil 12.1)[2]. Tüm bu moleküller arasında, NF-KB, iltihabın merkezi düzenleyicisidir [2, 3]. Çoğu iltihaplanma ile ilişkili olan 500'den fazla geni harekete geçirdiği gösterilmiştir [4, 5].



Şekil 12.1 Enflamasyonun risk faktörleri ve moleküler mediatörleri, Enflamasyonun moleküler mediatörleri, sitokinleri, kemokinleri, pro-enflamatuvar transkripsiyon faktörlerini ve diğer bir çok molekülü içerir.

12.3 Enflamasyonu Uyaran Yaşam Stili Faktörleri

Geçtiğimiz uzun yıllar boyunca, enflamasyon nedenlerini belirlemek için girişimlerde bulunuldu. Stres, toksik maddeler, tütün, alkol, obezite, bulaşıcı ajanlar ve radyasyon gibi yaşam tarzı faktörlerinin enflamatuvar yolları aktive ettiği bilinmektedir. Örneğin, omega-6 esansiyel yağ asitleri ve düşük yoğunluklu lipoproteinler bakımından zengin diyetlerin enflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Düşük yoğunluklu lipoproteinlerde yüksek olan yiyeceklerin, arterlerde enflamasyona neden olduğu bilinmektedir. İyi bilinen omega-6 esansiyel yağ asitleri linoleik asit ve arakidonik asittir, her ikisi de tüm dünyada bitkisel yağ olarak tüketilir. Omega-6 esansiyel yağ asitleri enflamasyon potansiyeline sahipken, omega-3 yağ asitleri enflamasyonu sakinleştirir. Bir rapora göre, atalarımızın diyeti omega-6 - omega-3 oranını 1: 1, mevcut diyetimizin oranı 10: 1 - 25: 1 arasında bir yerdedir. Diğer iyi bilinen diyetel enflamasyon indükleyicileri süt proteini (kazein) ve buğday proteini (glüten). Sentetik lifler, lateks, yapıştırıcılar, yapıştırıcılar, plastikler, oda spreyleri ve temizlik ürünleri gibi çevresel toksik maddelerin de enflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Östrojen, progesteron ve testosteron seviyelerindeki değişikliklerin iltihaplanmanın tetiklenmesinde rol oynadığı gösterilmiş-

tir. Benzer şekilde, aşırı alkol tüketimi pankreatit, hepatit ve kolite yol açabilir ve karaciğer kanseri, özofagus kanseri ve pankreas kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir [6].

Yaşam tarzı faktörlerinin kronik enflamasyona nasıl katkıda bulunduğu yıllar boyunca araştırılmıştır. Bu faktörlerin kemokinler, sitokinler, pro-enflamatuar transkripsiyon faktörleri, enzimler ve diğerleri dahil olmak üzere sayısız pro-enflamatuar molekülü modüle ettiği bilinmektedir [7]. Yaşam tarzı faktörlerinin, sırayla enflamasyona neden olabilen reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturduğu bilinmektedir [8, 9, 159]. Siklooksijenaz-2, enflamatuar sitokinler, kemokinler ve proenflamatuar transkripsiyon faktörlerinin hepsinin ROS tarafından düzenlendiği bilinmektedir [10]. Ayrıca, mitokondriyal ROS'un kronik enflamasyonun indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [11, 12].

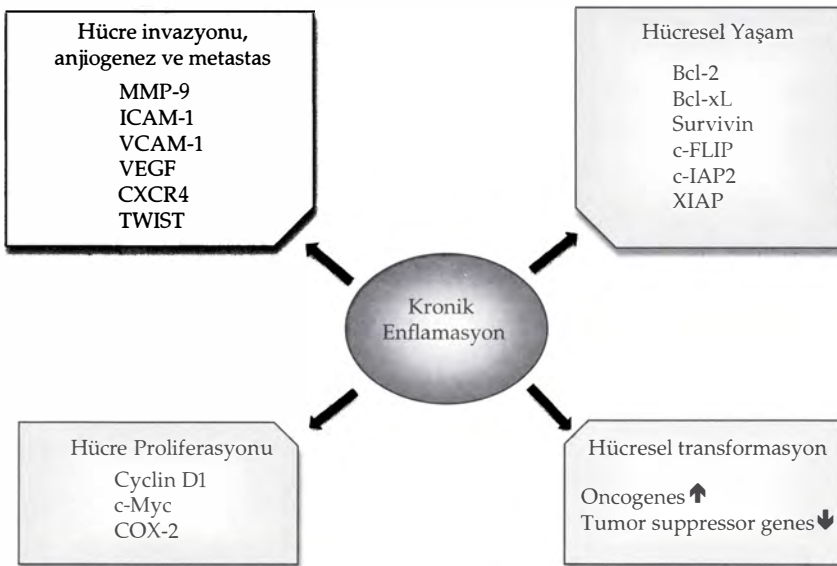
12.4 Enflamasyon Nasıl Kansere Neden Olur

Enflamasyon ve kanser arasındaki ilişki epidemiyolojik, farmakolojik ve genetik çalışmalar ile desteklenmektedir [13]. Çoğu kanserin, özellikle de solid tümörlerin, enflamasyonla geldiği sayısız araştırmadan açıkça görülmektedir. Örneğin, sigara içenler bronşite karşı daha hassastır. Bir rapora göre, bronşitli sigara içenlerin% 15 ila% 20'sinde akciğer kanseri gelişme eğilimi vardır [14].

Benzer şekilde, koliti olan kişilerde kolon kanseri gelişme riski yüksektir [15]. *Helicobacter pylori* ile enfeksiyonun, kronik haliyle mide kanserine yol açabileceği gastriti indüklediği gösterilmiştir [16]. Kronik enflamasyonun artık hücresel transformasyon, yaşam, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere çeşitli tümör oluşumlarının indüklediği bilinmektedir (Şekil 12.2) [9, 17]. Enflamatuar moleküllerin, özellikle TNF- α , IL, NF- κ B ve STAT3'ün tümör oluşumuna nasıl katkıda bulunduğu tartışılmaktadır.

12.4.1 Hücre Dönüşümünde Enflamasyon Moleküllerinin Rolü

Hücresel dönüşüm (transformasyon), normal hücrelerin malign hücrelerin özelliklerini edindiği bir süreçtir. Malign transformasyonun altında yatan nedenler onkogenlerdeki fonksiyon kazancı (gain-of-function) mutasyonları ve tümör baskılayıcı genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonlarıdır. Mutasyon (lar) birçok sinyal molekülünün bozulmasına yol açar, p53, Raf, Rb, PP2A, telomeraz, Ral-GEF'ler, PI3K, Ras, Rac, Myc, STAT3, NF- κ B ve hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) -1 α gibi [18].



Şekil 12.2 Tümöröenez sırasında enflamatuar moleküllerin hedefleri, Enflamatuar moleküller tümöröenezin hayatta kalma, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastaz aşamalarını hedefler.

Geçtiğimiz yıllar boyunca kanıtların toplanmasıyla, enflamatuar moleküller ile malign transformasyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Örneğin, TNF- α 'nın, fare fibroblastlarının antioksidanlar tarafından kısmen baskılanmış malign hücrelere dönüşümünde rol oynadığı gösterilmiştir [19]. TNF- α ayrıca fibroblastlarda 3-metilkolantren tarafından başlatılan hücrel transformasyonu da arttırdı [20]. Matriks metaloproteinaz-3, birçok meme tümöründe upregüle olan stromal bir enzimdir ve ROS, DNA hasarı, genomik instabilite ve fare memeli epitel hücrelerinin malign hücrelere dönüşümünü indüklediği gösterilmiştir [21].

Hücrelerin çeşitli onkogenler, protein tirozin kinazlar ve virüsler tarafından transformasyonu NF-B ve STAT3'ün aktivasyonuna eşlik eder. Örneğin, çeşitli tümör tiplerinde kurucu olarak aktif olan onkojenik Ras, NF- κ B tarafından düzenlenir [22, 23]. Benzer şekilde, hücrelerin Src protein kinaz tarafından transformasyonuna STAT3'ün aktivasyonu aracılık eder [24]. T hücrelerinin insan T hücresi lenfotropik virüsü I (HTLV-1) tarafından transformasyonuna da STAT3'ün aktivasyonu yoluyla gerçekleşir [25]. Hepatit C virüsü çekirdek proteininin, STAT3'ün aktivasyonu ile hücreleri dönüştürdüğü gösterilmiştir [26].

12.4.2 Tümör Hücre Sağkalımında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü

Normal fizyolojik koşullar altında, insan vücudu, istenmeyen, hasarlı, yaşlı ve yanlış yerleştirilmiş hücreleri elimine ederek homeostazı sürdürür. Homeostaz, apoptozis (programlanmış hücre ölümü) olarak adlandırılan genetik olarak programlanmış bir işlemle gerçekleştirilir [27, 28]. Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri, apoptozdan kurtulma ve hayatta kalma için endojen kapasitelelidir. Kanser hücreleri bu özellikleri proenflamatuar transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi yapısal olarak sentezleyerek kazanırlar. NF-B, sırayla, cFLIP [29], Bcl-xL [30], Bcl-2 [31], XIAP [32], c-IAP1 [33], cIAP-2 [33], survivin [34], gibi çok sayıda yaşamsal proteini düzenler. NF- κ B, T hücreli lenfoma, melanom, pankreas kanseri, mesane kanseri ve meme kanseri gibi tümörlerde ve B hücreleri, T hücreleri, granülositler, makrofajlar, nöronal hücreler, düz kas hücreleri ve osteoklastlar [2], gibi tümör ile ilgili hücrelerde anti-apoptotik işlev ile bağlantılıdır.

NF-B gibi, STAT3 apoptozu, Bcl-xL [35], Bcl-2 [36], survivin [37], Mcl-1 [38], ve cIAP2 [39], gibi hücre sağkalım proteinlerini düzenleyerek apoptozu bastırabilir. STAT3'ün kurucu aktivasyonunu gösteren tümör hücrelerinin çoğu, bu hücre sağkalımı gen ürünlerini de sentezler [40]. Bu bulgular, enflamatuar moleküller ile tümörün hayatta kalması arasında yakın bir ilişki olduğunu gösterir. NF- κ B ve STAT3 aktivasyonunu baskılayan ajanlar, tüm bu hücre sağkalımı gen ürünlerinin ekspresyonunu baskılayabilir ve böylece kanser hücresi ölümünü teşvik edebilir [41].

12.4.3 Tümör Hücre Proliferasyonunda Enflamasyon Moleküllerinin Rolü

Kontrolsüz çoğalma, tümör hücrelerinin temel özelliklerinden biridir. Normal hücrelerde proliferasyon, büyüme sinyalleriyle antigrowth sinyalleri arasındaki sağlam bir denge ile düzenlenir. Bununla birlikte, kanser hücreleri kendi büyüme sinyallerini üretme kabiliyetini kazanır ve antigrowth sinyallerine duyarsız hale gelirler [42, 43].

Yıllar boyunca yapılan araştırmalar hücre proliferasyonuna aracılık eden birkaç genin NF- κ B tarafından düzenlendiğini göstermiştir [3]. Örneğin, bir hücre döngüsü düzenleyici protein olan siklin D1'in NF- κ B tarafından düzenlendiği bilinmektedir [44]. Prostaglandin E2'nin (PGE2) bazı tümör hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir. PGE2 üretimini kontrol eden COX-2'nin sentezi de NF- κ B aktivasyonu ile düzenlenir [45]. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörlerinin, NF- κ B'nin aktivasyonu ile tümör hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği bilinmektedir [46, 47].

STAT3 aktivasyonunun ayrıca bazı tümör hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. STAT3'ün proliferasyonu desteklememesi, siklin D1'in ekspresyonunu indüklemeye kabiliyetine bağlıdır [48]. STAT3 tarafından düzenlendiği bilinen büyümeyi destekleyen diğer genler arasında c-Myc [49], ve pim-1 [50], bulunur. Paradoksal olarak, bazı yayınlar ayrıca, STAT3'ün hücre döngüsü inhibi-

törü p21 (waf1) ekspresyonunu aktive edebileceğini de önermektedir [51]. Bu, STAT3'ün ayrıca hücre döngüsü ilerlemesini engelleyebildiği ve anormal hücre çoğalmasını önleyebileceği anlamına gelir.

Sitokin TNF-a'nın glioblastoma [44, 52]. ve T-hücreli cilt lenfoma [53]. için bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir. TNF-a'nın ayrıca serviks uteri kanseri hücrelerinin çoğalmasına neden olabileceği amphiregulini indüklediği gösterilmiştir [54]. TNF- α , EGF reseptörünün ekspresyonunu ve transforme büyüme faktörü alfa (TGF- α) indükler ve pankreas kanseri hücrelerinin proliferasyonuna aracılık eder [55]. Benzer şekilde, IL-1'in akut miyeloid lösemi için bir büyüme faktörü olduğu bilinmektedir [56]., IL-6 ise multipl miyelom için [57]. ve baş boyun skuamöz hücreli karsinomun [58]. bir büyüme faktörüdür.

12.4.4 Tümör Hücre İnvazyonunda, Anjiyogenez ve Metastazında Enflamasyon Moleküllerinin Rolü

Tümör hücre invazyonu, anjiyogenez ve metastaz, malignitenin en yıkıcı son aşamasını temsil eden birbiriyle ilişkili süreçlerdir. Süreç, hücre büyümesini, yapışmayı ve migrasyonu içerir; doku engellerinin proteolitik bozulması; ve yeni kan damarlarının oluşumu [59]. MMP'ler [60]. ve ICAM gibi bir çok proteolitik enzimler bu engellerin bozulmasına [61]. yer alırlar. Bu süreçte yer alan diğer moleküller, ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA), u-PA reseptörü, VEGF, VEGF reseptörleri (VEGFR), EGF, PDGF, fibroblast büyüme faktörleri, ephrin, anjiyopoietinler, endotelinler, integrinler cadherinler ve transkripsiyon faktörleri (NF-B, STAT3) gibi serin proteazlardır [62, 63].

NF- κ B'nin tümör anjiyogenezine ve metastazına katılımı, sayısız kanıtlar ile desteklenmektedir. İnhibitör subunit I kappaB alfa (I κ Ba) 'ı aşırı eksprese eden bir adenovirüs kullanılmasıyla (Bond ve ark.) MMP-9'un düzenlenmesi için NF- κ B aktivasyonunun mutlaka gerekli olduğunu bulundu [160]. Tümör invazyonu ve metastazındaki kritik proteaz olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü, transbolik forbol miristat asetat, IL-1 ve TNF-a ile transkripsiyon olarak aktive edilir. Aktivasyon ayrıca NF-activityB aktivitesinin indüklenmesini ve I κ Ba'nın azalmasını gerektirir [64]. Pankreas tümör hücrelerinde, u-PA aşırı eksprese edilir ve yapıcı (constitutive) RelA aktivitesini gerektirir [65].

STAT3'ün, tümör hücresi istilasında, anjiyogenezde ve metastazda çok sayıda mekanizma ile önemli rol oynadığı bildirilmiştir [66, 67]. MMP-2 promotörü ile doğrudan etkileşim yoluyla MMP-2'nin transkripsiyonunu artırır. STAT3'ün tümör metastazındaki rolü, aktif metastatik hücrelerde aktif STAT3'ün bloke edilmesinin, tümör hücrelerinin istila etmesini önemli ölçüde baskıladığını ve çıplak farelerde (nude mice) metastazı önlediğini gözlemlendi. Ayrıca, aktive edilmiş STAT3'ün aşırı ekspresyonu, kutanöz skuamöz hücreli karsinomun invazyonu ve metastazı ile koreledir [68]. STAT3 ayrıca, tümör invazyonuna neden olabilen MUC1 geninin ekspresyonunu da kontrol eder [69]. Yapıcı STAT3'ün VEGF ekspresyonunu ve dolayısıyla tümör anjiyogenezini düzenlediği öne sürülmüştür [70]. Yapıcı STAT3 sergileyen çoğu tümör hücresi, VEGF'yi de eksprese eder [71]. İnsan melanomunun beyne metastazı STAT3 aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [72]. STAT3'ün tümör metastazının bir başka aracı aracı olan TWIST'i düzenlediği gösterilmiştir [73]. İronik olarak, STAT3'ün ayrıca, metaloproteinazları bloke ettiği ve bazı kanser tiplerinin invazyonunu azalttığı bilinen bir sitokin olan metaloproteinaz 1'in doku inhibitörlerini yukarı düzenlediği bilinmektedir [74].

Kemokinlerin metastatik potansiyeli, MMP'lerin ekspresyonunu indükleme yeteneklerine atfedilmiştir [75]. Kemokinlerin tümör invazyonundaki rolü, endojen kemokin reseptörlerinin susturulmasının tükürük bezi mukopidermoid karsinom hücrelerinin yapışmasını ve invaziv doğasını ortadan kaldırdığı gözlemleriyle desteklenir [76]. Bir çalışmada, IL-8'in insan melanomu ve yumurtalık kanseri hücreleri tarafından ekspresyonu ile metastatik potansiyelleri arasında yakın bir ilişki bulundu [77].

TNF- α 'nın meme epitel hücrelerinde [78]. invaziv bir fenotip verdiği ve malign glioma hücrelerinde [79]. anjiyogenez indüklediği gösterilmiştir. TNF- α ayrıca, embriyonik gelişim, doku onarımı ve tümör invazyonunda kritik bir fonksiyon olan epitelyal tümör hücresi hareketliliğini uyarır [80]. ve makrofajın neden olduğu anjiyogeneze aracılık ettiği bildirilmiştir [81]. TNF- α 'nın bazı karsinomların invazivitesindeki rolü in vivo çalışmalar ile desteklenmiştir [82].

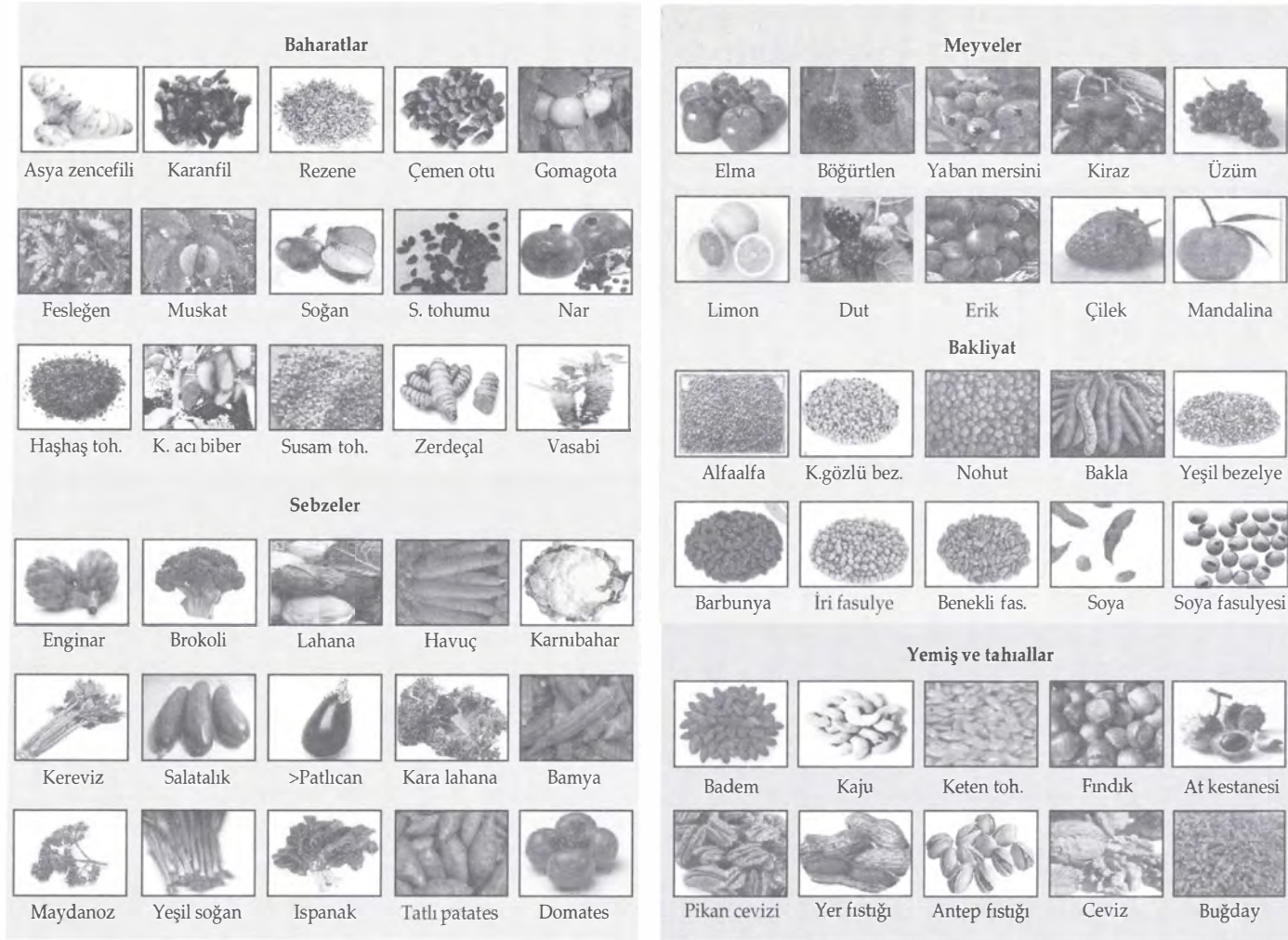
12.5 Enflamasyon ve Kanser Yönetimi

Bu tartışmadan NF-B, STAT3 ve diğer enflamatuvar moleküllerin tümör gelişimine katkıda bulunduğu açıktır. Bu nedenle, bu enflamatuvar yolları bastırma potansiyeli olan ajanlar, kanserin önlenmesi ve tedavisi için umut verebilir. Bu hedeflere dayanan çok çeşitli ilaçlar tasarlanmış ve geliştirilmiştir (Tablo 12.2). Bu ilaçların çoğu, tek bir spesifik hedefi modüle eder, ancak kanserin çoklu genlerin düzensizliğinden kaynaklanmasından dolayı, bu ilaçların çoklu hedefli ajanlardan daha az etkili olmaları olasıdır. Bu ilaçların çoğu sayısız yan etki üretmektedir ve uzun süre kullanılamaz. Bu nedenle, çok hedefli, uygun maliyetli ve hemen kullanılabilir olan ajanların geliştirilmesine acil ihtiyaç vardır. Bu bakımdan, çoğunlukla nutrasötikler olarak adlandırılan doğal kaynaklardan elde edilen ajanların muazzam bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir [83, 84]. Nutrasötikler baharatlardan, sebzelerden, meyvelerden, bakliyatlardan, kuruyemişlerden ve tahıllardan elde edilir (Şekil 12.3).

TABLO 12.2
FDA Tarafından Onaylanan Enflamatuvar Yolların Modülasyonu Yapan
Anti-Kanser İlaçların Kısmi Listesi

Hedef	İlaç	Yıl	Kanser Tipi
NF-κBa	Rituximab	1997	Hodgkin Dışı Lenfoma, CLL,
	Bortezomib	2003	Mantle hücreli Lenfoma, M.myelom
	Lenalidomide	2005	M.myelom, Myelodysplastik Sendrom
	Sunitinib malate	2006	Renal, Gastrointestinal
STAT3a	Rituximab	1997	Hodgkin Dışı Lenfoma, CLL
Interleukin-2	Aldesleukin	1998	Melanom, Renal
	Denileukin diftitoks	1999	Cilt T-hücreli Lenfoma
EGFR	Gefitinib	2003	Akciğer
	Cetuximab	2004	Kolorektal, Baş-boyun
	Erlotinib	2004	Prostat, Akciğer
	Panitumumab	2006	Kolorektal
	Lapatinib ditosylate	2007	Meme
VEGFR	Vandetanib	2011	Tiroid
	Bevacizumab	2004	Kolorektal, Renal, Akciğer, Glioblastoma
	Sorafenib	2005	Renal, Karaciğer
	Pazopanib	2009	Renal
	Vandetanib	2011	Troid
PDGFR	Sorafenib tosylate	2006	Renal, Karaciğer
	Sunitinib malate	2006	Renal, Gastrointestinal
	Dasatinib	2006	CML, ALL
	Nilotinib	2007	CML

a Gerçek bir hedef değil, ancak bu ilaçların NF-κB ve STAT3 yollarını düzenlediği gösterilmiştir.



Şekil 12.3 Bitki kaynaklı nutrasötiklerin ortak yanları. Bu kaynaklar baharatları, sebzeleri, meyveleri, bakliyatları, kuruyemişleri ve tahılları içerir.

TABLO 12.3**İnflamatuvar Moleküllere Karşı Potansiyel Aktivitesi Olan Nutrasötiklerin Kısmi Listesi**

Molekül	Nutrasötik
NF-κBa	γ-Tocotrienol, ACA, anethole, berberin, betulinik asit, butein, CAPE, capsaisin, crotepok-sit, kurkumin, embelin, emodin, fisetin, flavopiridol, gambogik asit, dedikodu, izodeok-silefhanptopin, morin, nimbold, noscapine, oleandrin, pentametoksiflavon, piceatannol, picroliv, pinitol, plumbagin, resveratrol, sanguinarin, sesamin, silimarin, tiyokolşikosid, timokinon, ursolik asit, wittanolitler, ksantohumol, zerumbone
STAT3a	γ-Tocotrienol, atiprimod, betulinik asit, boswellik asit, butein, capsaisin, kurkumin, gambogik asit, guggulsteron, ursolik asit
İnterlökin-6	Diallyl sulfide, fitik asit, piperin, nimbold
İnterlökin-8	Allisin, fitik asit
IL-1β	Allisin, apigenin, öjenol, gingerol, humulen, kaempferol, fitik asit, piperin
TNF	Ajoen, allisin, apigenin, kurkumin, öjenol, gingerol, humulen, kaempferol, nimbold, pip-erin, zingerone

ACA, 1'-asetoksiklavikol asetat; CAPE, kafeik asit fenetil ester; IL, interlökin; NF-κB, nükleer faktör kap-pa-lightchain-aktif B hücrelerinin güçlendiricisi; STAT3, sinyal transdüktörü ve transkripsiyon 3'ün aktivatörü; TNF, tümör nekroz faktörü.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalardan elde edilen çok sayıda kanıt, nutrasötiklerin NF-KB ve STAT3'ü ve diğer birçok enflamatuvar yolağı hedef alabildiğini göstermiştir (Tablo 12.3). Nutrasötikler kimyasal olarak çeşitlidir ve bir veya daha fazla tümörgeenez aşamasını hedefleyebilir (Tablo 12.4). Bir tahmine göre, son 25 yıl içerisinde ortaya çıkan antikanser ilaçların% 63'ünden fazlası doğal ürünlerdir veya doğal ürün kaynağına geri alınabilir [85]. Ayrıca, bazı diyet ajanları, enflamatuvar molekülleri doğrudan bağlanma yoluyla inaktive etme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Curcu-min, birçok enflamatuvar moleküle bağlanabilen en çok araştırılan diyet ajanlarından biridir [86]. Bir

TABLO 12.4**Tümorigenezin Farklı Aşamalarına Karşı Potansiyel Aktivitesi Olan Nutrasötiklerin Kısmi Listesi**

Evre	Nutrasötik
Hücreyel Yaşam	β-Escin, γ-tocotrienol, ACA, anakardik asit, anethole, bharangin, berberin, betulinik asit, butein, capsaisin, celastrol, koronarin, kurkumin, deguelin, EGCG, embelin, emodin, evodiamin, fisetin, flavopiridol, gambogik asit, garcinol, genistein, indirubin, indol-3-karbinol, izodeoksilephantopin, noskapin, oleandrin, plumbagin, resveratrol, sanguinarin, silimarin, sulforaphane, timokinon, wittanolitler, ksantohumol, zerum-bone
Hücre Proliferasyonu	β-Escin, ACA, anakardik asit, bharangin, berberin, betulinik asit, boswellik asit, bu-tein, Kapsaisin, celasterol, koronarin, kurkumin, deguelin, diosgenin, emodin, evo-diamin, fisetin, flavopiridol, gambogik asit, genistein, gossipol, guggulsteron, izo-deoksilefantın, morin, nimbold, noscapin, piceatannol, pinitol, kersetin, silibinin, sulforaphane, timokinon, tubocapsanolid A, ursolik asit, zerumbone
Hücre invazyonu, anjiogenez, metastaz	β-Karoten, γ-tocotrienol, bharangin, [6]. -gingrol, 3,3 -diindolilmetan, AITC, allisin, alliin, apigenin, berberin, butein, kafeik asit, kapsaisin, karnosol, kateşin gallat, cel-astrol, krosetin, kurkumin, dialil sülfid, EGCG, evodiamin, fisetin, flavopiridol, ga-mogik asit, ganoderik asit, genistein, indol-3-karbinol, kaempferol, luteolin, likopen, myriketin, nimbold, perillyl alkol, piperin, kersetin, resveratrol, rosmarinik asit, S-al-ilisistein, sanguinarin, silibinin, sulforaphane, taksol, ursolik asit, vanilin, zerumbone

ACA, 1'-asetoksiklavikol asetat; AITC, allil izotiyosiyanat; EGCG, epigalokitechin gallat

çalışmada kurkumin, TNF- α 'nın reseptör bağlama bölgelerine yerleşmiştir [87]. Kurkumin, hem kovalent olmayan hem de kovalent etkileşimler ile TNF- α ile direkt etkileşim gösterdi [87]. Curcumin'in doğrudan bağlanarak COX-1, COX-2 ve MMP aktivitelerini de inhibe ettiği gösterilmiştir [88-90].

Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca, biz ve diğer araştırma grupları, nutrasötiklerin, NF- κ B sinyal yolunun bir veya daha fazla adımını bastırarak antikanser aktivite gösterebileceğini gösterdik. NF- κ B sinyal yolundaki en yaygın nutrasötiklerin hedefleri arasında I-kappaB kinaz (IKK) aktivasyonu, I κ Ba fosforilasyonu ve bozunması, p65 nükleer translokasyonu, p65 fosforilasyonu, p65 asetilasyonu ve p65 DNA bağlanması bulunur. En yaygın olarak çalışılan nutrasötikler, NF- κ B aktivasyonunu inhibe etme potansiyeli olduğunu gösterdi; kurkumin [91]., guggulsteron [92]., resveratrol [93-95]., kapsaisin [96]., sanguinarin [97]., emodin [98]., kafeik asit fenetil ester (CAPE) [99]. ve epigallocatechin gallat (EGCG) [100, 101].

Bazı nutrasötikler IKK aktivasyonunu inhibe ederek etki eder. İlk olarak kurkuminin bir insan miyeloid lösemik hücre serisine IKK'yı inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu gösterdik [91]. IKK'yı hedef alma kabiliyetine sahip diğer nutrasötikler arasında guggulsteron [92]. ve EGCG [101]. bulunmaktadır. NF- κ B aktivasyonunda en önemli adımlar olan fosforilasyonu ve I κ Ba'nın bozulmasını önleme potansiyeline sahip nutrasötikler, kurkumin [57, 92, 102]., guggulsteron [92]., kapsaisin [96, 103]., resveratrol [95]. içerir. sanguinarin [97]., emodin [98]. ve EGCG'dir [101]. Curcumin'in bir insan miyeloid lösemi hücre serisinde NF- κ B'nin TNF- α kaynaklı nükleer translokasyonunu baskıladığı da bildirilmiştir [91]. NF- κ B'nin çekirdek translokasyonunu önleme potansiyeline sahip diğer nutrasötikler, resveratrol [95]., kapsaisin [96, 103, 104]. ve EGCG'yi [101]. içerir.

Bazı nutrasötikler, p65-DNA bağlanmasını önleme yeteneğine sahiptir. Kurkumin, bir insan miyeloid lösemik hücre serisinde NF- κ B'nin DNA bağlama yeteneğini inhibe etti [91]. Kafeik asit fenetil ester, p50-p65 kompleksinin doğrudan DNA'ya bağlanmasını baskılayarak NF- κ B aktivasyonunu baskıladı [99]. Emodin, redoks duyarlı bölgeyi NF- κ B'de okside etti ve HeLa hücrelerinde hedef DNA'ya NF- κ B'nin bağlanmasını önledi [105]. Plumbagin, meme kanseri hücrelerinde NF- κ B'nin DNA bağlama aktivitesini inhibe etti [106, 107].

Daha yakın bir zamanda, EGCG'nin p65 asetilasyonunu in vitro ve in vivo olarak çeşitli uyarılarla iptal ettiği bulunmuştur [108]. Mazi (gallnut), sumak, meşe kabuğu ve yeşil çay gibi doğal ürünlerden elde edilen gallik asidin anti-histon asetil transferaz aktivitesine sahip olduğu ve böylece NF- κ B aktivasyonunu düşürme potansiyeli olduğu bildirilmiştir [108]. Geleneksel şifalı bitkilerden elde edilen anakardik asit, p65 asetilasyonu inhibe ederek NF- κ B aktivasyonunu inhibe edebilir [109].

Çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu hassaslaştırmak ve uyarmak için NF- κ B aktivasyon yolunda bir veya daha fazla adımı hedef alan doğal kaynaklardan bazı nutrasötikler belirledik. Bunların arasında en yaygın olanları 1'-asetoksiklavikol asetat [110]., evodiamin [111]., noscapin [112]., indirubin [113]., izdeoksilephantopin [114]., anakardik asit [109]., koronarın [115]., tiakinon [116]., γ -tocotrienol [117]., β -escin [118]. ve withanolides [119].

Benzer şekilde, bazı nutrasötikler de STAT3 yolunun inhibisyonu yoluyla tümör hücrelerinin hayatta kalmasını önleme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Muto ve ark. emodinin, insan miyeloid hücrelerinde STAT3'ün downregülasyonu yoluyla apoptozu indükleyebildiğini göstermiştir [120]. Kapsaisin, STAT3'ün downregülasyonu yoluyla multipl miyeloid hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir [121]. Yetişkin T hücreli lösemi, HTLV-1 ile enfekte olmuş periferik T hücrelerinin agresif bir malignitesidir. Deguelin, ubiquitin / proteasom yolu boyunca STAT3 fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla HTLV-1 ile transforme edilmiş T hücrelerinde apoptoz oluşturmuştur [122]. Over kanseri ortotopik bir murin modelinde, kurkumin, STAT3 aktivasyon yolundaki inhibisyon ile ilişkili tümör büyümesini inhibe etti [123]. STAT3 aracılı HIF-1 ve VEGF ekspresyonunun kafeik asit baskılanması, Caki-I insan renal karsinom hücrelerini taşıyan farelerde vaskülarizasyon ve anjiyogenezin inhibisyonu ile koreledir [124]. NCI-H157 hücrelerinde hipoksinin neden olduğu VEGF ekspresyonunun quercetin inhibisyonu, STAT3 fonksiyonunun inhibisyonunun, anjiyogenezin inhibisyonunda rol oynayabileceğini öne süren STAT3 tirozin fosforilasyonunun baskılanması ile koreledir [125].

Nutrasötiklerin, IL-6, IL-8, IL-1 ve TNF-a dahil olmak üzere birçok başka enflamatuvar molekülü hedef aldığı bulunmuştur. Bu nutrasötiklerin bazıları Tablo 12.4'te listelenmiştir.

Bitki kaynaklı nutrasötiklerin, enflamatuvar yolları ve kanserleri baskılamasındaki potansiyeli, klinik çalışmalardan da açıkça görülmektedir. Örneğin, yeşil çay, bileşenlerinden birinin, polifenolik bileşik EGCG'nin potansiyel sağlık yararları nedeniyle popüler bir içecek haline gelmiştir [126]. Çay polifenollerinin, prostat kanserli hastalarda serum PSA, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve VEGF seviyelerini azalttığı gösterilmiştir [127, 128]. Bir Çin çalışmasında, prostat adenokarsinomu riski, yeşil çay sıklığı, süresi ve miktarının artmasıyla azalmıştır [129]. Başka bir çalışmada, siyah çay içmek, kolon kanserli hastalarda enflamatuvar biyobelirteç seviyelerini düşürmüştür [130]. Çay polifenollerinin tüketiminin mide kanseri [131], meme kanseri [132] ve akciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir [133]. Başka bir doğal ürün olan nar da yüzyıllarca tıbbi amaçla kullanılmıştır. Meyve, kersetin, kaempferol ve luteolin gibi izoflavonoid bileşikler ile bilinir [134]. Cerrahi işlem veya radyoterapiden sonra prostat kanseri için yükselen PSA'lı erkeklerde nar suyu tüketiminin etkilerini değerlendiren bir faz II klinik çalışmasında, nar suyu ile yapılan tedaviden sonra PSA iki katına çıkma süresinin anlamlı derecede artmış, ortalama 15 aydan tedavi sonrası 54 aya gelmiştir. Nar tüketen hastalarda hücre proliferasyonunda bir azalma ve apoptozda bir artış gözlemlendi [135]. Selenyum takviyesinin prostat, kolorektal ve akciğer kanseri insidansını azalttığı bulunmuştur [136].

Nutrasötiklerin kullanımı, kanser riskini azaltmada umut verici görünmektedir. Potansiyel etkinliklerinin yanı sıra, güvenli kullanımı ve ulaşılabilirliği, nutrasötiklerin kanserin önlenmesi ve tedavisi için kullanımını kolaylaştırır.

12.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Kronik enflamasyon, kanserin kritik bir aracıdır ve tümör gelişiminin her yönünü etkiler. Bu nedenle, pro-enflamasyon yollarını baskılayabilen ajanlar, kanserin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel olabilir. Mono-hedefli ilaçların hastalığın multigenik doğası nedeniyle kanseri tedavi etmesi olası değildir. Ayrıca, tek hedefli ilaçlar çok sayıda yan etki üretmektedir ve bu nedenle uzun süre boyunca alınamaz. Öte yandan, bazı yaşam tarzı faktörleri enflamasyon ve kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, ilaçların aksine, bu yaşam tarzı faktörlerine güçlü bir özen gösterilmesi, kanserin önlenmesi ve tedavisi için en iyi çözümü sağlayabilir. Bazı diyet elementleri veya nutrasötikler, hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında anti-enflamatuvar ajanlar olarak potansiyel olduğunu göstermiştir. Bu moleküllerin tüm potansiyelini gerçekleştirmek için iyi kontrollü klinik çalışmalar gereklidir. Bu etkileyici moleküllerin klinik etkinliğine odaklanan gelecekteki çalışmalar, yeni kanser terapötikleri geliştirilmesine öncülük edecektir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Akut enflamasyon, iç veya dış uyaranlarla meydana gelen hareketlere karşı koyan ev sahibi savunma sisteminin bir parçasıdır.
- Kronik enflamasyon, kanser dahil kronik hastalık riskini artırır.
- Proenflamatuvar transkripsiyon faktörleri ve bunların gen ürünleri, enflamasyon ve kanser arasında moleküler bir bağlantı sağlar.
- Stres, toksik maddeler, tütün, alkol, obezite, bulaşıcı ajanlar ve radyasyon gibi yaşam tarzı faktörlerinin enflamatuvar yolları aktive ettiği bilinmektedir.
- Enflamatuvar yollar, tümör gelişiminin her aşamasını etkileme potansiyeline sahiptir.
- Enflamatuvar yolları hedeflemek, kanser önleme ve tedavisi için fırsatlar sağlar.
- Tek hedefli ilaçların, çoklu hedefli ajanlardan, enflamatuvar yollara ve kansere karşı etkili olma olasılığı daha düşüktür.
- Doğal kaynaklardan türetilen ajanlar (nutrasötikler) enflamatuvar yollara ve kansere karşı büyük bir potansiyele sahiptir.

- Nutrasötikler, tümör gelişiminin her aşamasına karşı potansiyel aktiviteye sahiptir.
- Yaşam tarzını değiştirerek kronik enflamasyon ve kanser önlenabilir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, the National Institutes of Health (CA16672) ve National Institutes of Health program projesi (NIH CA124787-01A2) ve MD Anderson Kanser Merkezi tarafından desteklenmiştir.

REFERANSLAR

1. Heidland A, Klassen A, Rutkowski P, Bahner U: The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: What is still of importance?, *J Nephrol* 2006, 19 Suppl 10:S102–109.
2. Aggarwal BB: Nuclear factor-kappaB: The enemy within, *Cancer Cell* 2004, 6:203–208.
3. Ahn KS, Aggarwal BB: Transcription factor NF-kappaB: A sensor for smoke and stress signals, *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1056:218–233.
4. Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB: Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals, *Cancer Metastasis Rev* 2010, 29:405–434.
5. Gupta SC, Sundaram C, Reuter S, Aggarwal BB: Inhibiting NF-kappaB activation by small molecules as a therapeutic strategy, *Biochim Biophys Acta* 2010, 1799:775–787.
6. Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010, 7:131–145.
7. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G: Inflammation and cancer: How hot is the link?, *Biochem Pharmacol* 2006, 72:1605–1621.
8. Dickinson BC, Chang CJ: Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses, *Nat Chem Biol* 2011, 7:504–511.
9. Mantovani A: Cancer: Inflammation by remote control, *Nature* 2005, 435:752–753.
10. Hussain SP, Harris CC: Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials, *Int J Cancer* 2007, 121:2373–2380.
11. Warburg O: On respiratory impairment in cancer cells, *Science* 1956, 124:269–270.
12. Aggarwal BB, Sung B: The relationship between inflammation and cancer is analogous to that between fuel and fire, *Oncology (Williston Park)* 2011, 25:414–418.
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F: Cancer-related inflammation, *Nature* 2008, 454:436–444.
14. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, Thun MJ, et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking, *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:675–690.
15. Itzkowitz SH, Yio X: Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The role of inflammation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 287:G7–17.
16. Peter S, Beglinger C: Helicobacter pylori and gastric cancer: The causal relationship, *Digestion* 2007, 75:25–35.
17. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer, *Nature* 2002, 420:860–867.
18. Ralph SJ, Rodriguez-Enriquez S, Neuzil J, Saavedra E, Moreno-Sanchez R: The causes of cancer revisited: “Mitochondrial malignancy” and ROS-induced oncogenic transformation—why mitochondria are targets for cancer therapy, *Mol Aspects Med* 2010, 31:145–170.
19. Yan B, Peng Y, Li CY: Molecular analysis of genetic instability caused by chronic inflammation, *Methods Mol Biol* 2009, 512:15–28.
20. Komori A, Yatsunami J, Suganuma M, Okabe S, Abe S, Sakai A, et al.: Tumor necrosis factor acts as a tumor promoter in BALB/3T3 cell transformation, *Cancer Res* 1993, 53:1982–1985.

21. Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, Liu H, Nelson CM, Fata JE, et al.: Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability, *Nature* 2005, 436:123–127.
22. Mayo MW, Norris JL, Baldwin AS: Ras regulation of NF-kappa B and apoptosis, *Methods Enzymol* 2001, 333:73–87.
23. Balmain A, Pragnell IB: Mouse skin carcinomas induced in vivo by chemical carcinogens have a transforming Harvey-ras oncogene, *Nature* 1983, 303:72–74.
24. Yu CL, Meyer DJ, Campbell GS, Lerner AC, Carter-Su C, Schwartz J, et al.: Enhanced DNA-binding activity of a Stat3-related protein in cells transformed by the Src oncoprotein, *Science* 1995, 269:81–83.
25. Migone TS, Lin JX, Cereseto A, Mulloy JC, O'Shea JJ, Franchini G, et al.: Constitutively activated Jak-STAT pathway in T cells transformed with HTLV-I, *Science* 1995, 269:79–81.
26. Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, et al.: Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation, *J Exp Med* 2002, 196:641–653.
27. Green DR: Apoptotic pathways: Paper wraps stone blunts scissors, *Cell* 2000, 102:1–4.
28. Steller H: Mechanisms and genes of cellular suicide, *Science* 1995, 267:1445–1449.
29. Kreuz S, Siegmund D, Scheurich P, Wajant H: NF-kappaB inducers upregulate cFLIP, a cycloheximide-sensitive inhibitor of death receptor signaling, *Mol Cell Biol* 2001, 21:3964–3973.
30. Zong WX, Edelstein LC, Chen C, Bash J, Gelinas C: The prosurvival Bcl-2 homolog Bfl-1/A1 is a direct transcriptional target of NF-kappaB that blocks TNFalpha-induced apoptosis, *Genes Dev* 1999, 13:382–387.
31. Tamatani M, Che YH, Matsuzaki H, Ogawa S, Okado H, Miyake S, et al.: Tumor necrosis factor induces Bcl-2 and Bcl-x expression through NFkappaB activation in primary hippocampal neurons, *J Biol Chem* 1999, 274:8531–8538.
32. Stehlik C, de Martin R, Kumabashiri I, Schmid JA, Binder BR, Lipp J: Nuclear factor (NF)-kappaB-regulated X-chromosome-linked iap gene expression protects endothelial cells from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis, *J Exp Med* 1998, 188:211–216.
33. Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS, Jr.: NF-kappaB antiapoptosis: Induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation, *Science* 1998, 281:1680–1683.
34. Zhu L, Fukuda S, Cordis G, Das DK, Maulik N: Anti-apoptotic protein survivin plays a significant role in tubular morphogenesis of human coronary arteriolar endothelial cells by hypoxic preconditioning, *FEBS Lett* 2001, 508:369–374.
35. Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, et al.: Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells, *Immunity* 1999, 10:105–115.
36. Zushi S, Shinomura Y, Kiyohara T, Miyazaki Y, Kondo S, Sugimachi M, et al.: STAT3 mediates the survival signal in oncogenic ras-transfected intestinal epithelial cells, *Int J Cancer* 1998, 78:326–330.
37. Mahboubi K, Li F, Plescia J, Kirkiles-Smith NC, Mesri M, Du Y, Carroll JM, et al.: Interleukin-11 up-regulates survivin expression in endothelial cells through a signal transducer and activator of transcription-3 pathway, *Lab Invest* 2001, 81:327–334.
38. Liu H, Ma Y, Cole SM, Zander C, Chen KH, Karras J, Pope RM: Serine phosphorylation of STAT3 is essential for Mcl-1 expression and macrophage survival, *Blood* 2003, 102:344–352.
39. Bhattacharya S, Schindler C: Regulation of Stat3 nuclear export, *J Clin Invest* 2003, 111:553–559.
40. Aoki Y, Feldman GM, Tosato G: Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma, *Blood* 2003, 101:1535–1542.
41. Konnikova L, Kotecki M, Kruger MM, Cochran BH: Knockdown of STAT3 expression by RNAi induces apoptosis in astrocytoma cells, *BMC Cancer* 2003, 3:23.
42. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: The next generation, *Cell* 2011, 144:646–674.
43. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer, *Cell* 2000, 100:57–70.
44. Mukhopadhyay A, Banerjee S, Stafford LJ, Xia C, Liu M, Aggarwal BB: Curcumin-induced suppression of cell proliferation correlates with down-regulation of cyclin D1 expression and CDK4-mediated retinoblastoma protein phosphorylation, *Oncogene* 2002, 21:8852–8861.
45. Yamamoto K, Arakawa T, Ueda N, Yamamoto S: Transcriptional roles of nuclear factor kappa B and nuclear factor-interleukin-6 in the tumor necrosis factor alpha-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells, *J Biol Chem* 1995, 270:31315–31320.
46. Habib AA, Chatterjee S, Park SK, Ratan RR, Lefebvre S, Vartanian T: The epidermal growth factor receptor engages receptor interacting protein and nuclear factor-kappa B (NF-kappa B)-inducing kinase to activate NF-kappa B. Identification of a novel receptor-tyrosine kinase signalosome, *J Biol Chem* 2001, 276:8865–8874.

47. Romashkova JA, Makarov SS: NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling, *Nature* 1999, 401:86–90.
48. Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Azuma K, et al.: Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma, *Cancer Res* 2002, 62:3351–3355.
49. Kiuchi N, Nakajima K, Ichiba M, Fukada T, Narimatsu M, Mizuno K, et al.: STAT3 is required for the gp130-mediated full activation of the c-myc gene, *J Exp Med* 1999, 189:63–73.
50. Shirogane T, Fukada T, Muller JM, Shima DT, Hibi M, Hirano T: Synergistic roles for Pim-1 and c-Myc in STAT3-mediated cell cycle progression and antiapoptosis, *Immunity* 1999, 11:709–719.
51. Bellido T, O'Brien CA, Roberson PK, Manolagas SC: Transcriptional activation of the p21(WAF1,CIP1,SDI1) gene by interleukin-6 type cytokines. A prerequisite for their pro-differentiating and anti-apoptotic effects on human osteoblastic cells, *J Biol Chem* 1998, 273:21137–21144.
52. Aggarwal BB, Schwarz L, Hogan ME, Rando RF: Triple helix-forming oligodeoxynucleotides targeted to the human tumor necrosis factor (TNF) gene inhibit TNF production and block the TNF-dependent growth of human glioblastoma tumor cells, *Cancer Res* 1996, 56:5156–5164.
53. Giri DK, Aggarwal BB: Constitutive activation of NF-kappaB causes resistance to apoptosis in human cutaneous T cell lymphoma HuT-78 cells. Autocrine role of tumor necrosis factor and reactive oxygen intermediates, *J Biol Chem* 1998, 273:14008–14014.
54. Woodworth CD, McMullin E, Iglesias M, Plowman GD: Interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha stimulate autocrine amphiregulin expression and proliferation of human papillomavirus-immortalized and carcinoma-derived cervical epithelial cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:2840–2844.
55. Schmiegel W, Roeder C, Schmielau J, Rodeck U, Kalthoff H: Tumor necrosis factor alpha induces the expression of transforming growth factor alpha and the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:863–867.
56. Estrov Z, Thall PF, Talpaz M, Estey EH, Kantarjian HM, Andreeff M, et al.: Caspase 2 and caspase 3 protein levels as predictors of survival in acute myelogenous leukemia, *Blood* 1998, 92:3090–3097.
57. Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB: Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and IkappaBalpha kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis, *Blood* 2003, 101:1053–1062.
58. Kato T, Duffey DC, Ondrey FG, Dong G, Chen Z, Cook JA, et al.: Cisplatin and radiation sensitivity in human head and neck squamous carcinomas are independently modulated by glutathione and transcription factor NF-kappaB, *Head Neck* 2000, 22:748–759.
59. Fan TP, Yeh JC, Leung KW, Yue PY, Wong RN: Angiogenesis: From plants to blood vessels, *Trends Pharmacol Sci* 2006, 27:297–309.
60. Sternlicht MD, Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior, *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001, 17:463–516.
61. Aimes RT, Quigley JP: Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments, *J Biol Chem* 1995, 270:5872–5876.
62. Nerlov C, Rorth P, Blasi F, Johnsen M: Essential AP-1 and PEA3 binding elements in the human urokinase enhancer display cell type-specific activity, *Oncogene* 1991, 6:1583–1592.
63. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B: Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe, *Clin Cancer Res* 2009, 15:425–430.
64. Novak U, Cocks BG, Hamilton JA: A labile repressor acts through the NFkB-like binding sites of the human urokinase gene, *Nucleic Acids Res* 1991, 19:3389–3393.
65. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Chiao PJ: Overexpression of urokinase-type plasminogen activator in pancreatic adenocarcinoma is regulated by constitutively activated RelA, *Oncogene* 1999, 18:4554–4563.
66. Zhao S, Venkatasubbarao K, Lazor JW, Sperry J, Jin C, Cao L, et al.: Inhibition of STAT3 Tyr705 phosphorylation by Smad4 suppresses transforming growth factor beta-mediated invasion and metastasis in pancreatic cancer cells, *Cancer Res* 2008, 68:4221–4228.
67. Xiong H, Zhang ZG, Tian XQ, Sun DF, Liang QC, Zhang YJ, et al.: Inhibition of JAK1, 2/STAT3 signaling induces apoptosis, cell cycle arrest, and reduces tumor cell invasion in colorectal cancer cells, *Neoplasia* 2008, 10:287–297.
68. Suiqing C, Min Z, Lirong C: Overexpression of phosphorylated-STAT3 correlated with the invasion and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma, *J Dermatol* 2005, 32:354–360.

69. Gaemers IC, Vos HL, Volders HH, van der Valk SW, Hilken J: A stat-responsive element in the promoter of the episialin/MUC1 gene is involved in its overexpression in carcinoma cells, *J Biol Chem* 2001, 276:6191–6199.
70. Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, et al.: Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis, *Oncogene* 2002, 21:2000–2008.
71. Wei D, Le X, Zheng L, Wang L, Frey JA, Gao AC, et al.: Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis, *Oncogene* 2003, 22:319–329.
72. Xie TX, Huang FJ, Aldape KD, Kang SH, Liu M, Gershenwald JE, et al.: Activation of stat3 in human melanoma promotes brain metastasis, *Cancer Res* 2006, 66:3188–3196.
73. Cheng GZ, Zhang WZ, Sun M, Wang Q, Coppola D, Mansour M, et al.: Twist is transcriptionally induced by activation of STAT3 and mediates STAT3 oncogenic function, *J Biol Chem* 2008, 283:14665–14673.
74. Dien J, Amin HM, Chiu N, Wong W, Frantz C, Chiu B, et al.: Signal transducers and activators of transcription-3 up-regulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression and decreases invasiveness of breast cancer, *Am J Pathol* 2006, 169:633–642.
75. Lu H, Ouyang W, Huang C: Inflammation, a key event in cancer development, *Mol Cancer Res* 2006, 4:221–233.
76. Wen DS, Zhu XL, Guan SM, Wu YM, Yu LL, Wu JZ: Silencing of CXCR4 inhibits the proliferation, adhesion, chemotaxis and invasion of salivary gland mucoepidermoid carcinoma Mc3 cells in vitro, *Oral Oncol* 2008, 44:545–554.
77. Xu L, Fidler IJ: Acidic pH-induced elevation in interleukin 8 expression by human ovarian carcinoma cells, *Cancer Res* 2000, 60:4610–4616.
78. Montesano R, Soulie P, Eble JA, Carrozzino F: Tumour necrosis factor alpha confers an invasive, transformed phenotype on mammary epithelial cells, *J Cell Sci* 2005, 118:3487–3500.
79. Nabors LB, Suswan E, Huang Y, Yang X, Johnson MJ, King PH: Tumor necrosis factor alpha induces angiogenic factor up-regulation in malignant glioma cells: a role for RNA stabilization and HuR, *Cancer Res* 2003, 63:4181–4187.
80. Rosen EM, Goldberg ID, Liu D, Setter E, Donovan MA, Bhargava M, et al.: Tumor necrosis factor stimulates epithelial tumor cell motility, *Cancer Res* 1991, 51:5315–5321.
81. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N: Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha, *Nature* 1987, 329:630–632.
82. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, et al.: Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis, *Mol Cell Biol* 1997, 17:4015–4023.
83. Jensen GL: Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: A provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine, *J Parenter Enteral Nutr* 2006, 30:453–463.
84. Jensen GL, Roubenoff R: Introduction: Nutrition and inflammation: Research Makes The Connection—Intersociety Research Workshop, Chicago, February 8–9, 2008, *J Parenter Enteral Nutr* 2008, 32:625.
85. Newman DJ, Cragg GM: Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J Nat Prod* 2007, 70:461–477.
86. Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini IK, et al.: Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies, *Natural Product Reports* 2011, 28:1937–1955.
87. Wua ST, Suna JC, Leeb KJ, Sunc YM: Docking Prediction for Tumor Necrosis Factor- α and Five Herbal Inhibitors, *Internat J Engin Sci Tech* 2010, 2:4263–4277.
88. Selvam C, Jachak SM, Thilagavathi R, Chakraborti AK: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents, *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15:1793–1797.
89. Padhye S, Banerjee S, Chavan D, Pandye S, Swamy KV, Ali S, et al.: Fluorocurcumins as cyclooxygenase-2 inhibitor: Molecular docking, pharmacokinetics and tissue distribution in mice, *Pharm Res* 2009, 26:2438–2445.
90. Giriya CR, Karunakar P, Poojari CS, Begum NS, Syed AA: Molecular docking studies of curcumin derivatives with multiple protein targets for procarcinogen activating enzyme inhibition, *J Proteomics Bioinform* 2010, 3:200–203.
91. Singh S, Aggarwal BB: Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected], *J Biol Chem* 1995, 270:24995–25000.

92. Shishodia S, Aggarwal BB: Nuclear factor-kappaB: A friend or a foe in cancer?, *Biochem Pharmacol* 2004, 68:1071–1080.
93. Mouria M, Gukovskaya AS, Jung Y, Buechler P, Hines OJ, Reber HA, et al.: Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis, *Int J Cancer* 2002, 98:761–769.
94. Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB: Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: Role of nuclear factor-kappaB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloproteinase 9, *Cancer Res* 2002, 62:4945–4954.
95. Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, Bueso-Ramos C, Takada Y, Gaur U, et al.: Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells, *Blood* 2007, 109:2293–2302.
96. Han SS, Keum YS, Seo HJ, Chun KS, Lee SS, Surh YJ: Capsaicin suppresses phorbol ester-induced activation of NF-kappaB/Rel and AP-1 transcription factors in mouse epidermis, *Cancer Lett* 2001, 164:119–126.
97. Chaturvedi MM, Kumar A, Darnay BG, Chainy GB, Agarwal S, Aggarwal BB: Sanguinarine (pseudocheilerythrine) is a potent inhibitor of NF-kappaB activation, IkappaBalpha phosphorylation, and degradation, *J Biol Chem* 1997, 272:30129–30134.
98. Kumar A, Dhawan S, Aggarwal BB: Emodin (3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone) inhibits TNF-induced NF-kappaB activation, IkappaB degradation, and expression of cell surface adhesion proteins in human vascular endothelial cells, *Oncogene* 1998, 17:913–918.
99. Natarajan K, Singh S, Burke TR, Jr., Grunberger D, Aggarwal BB: Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B, *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:9090–9095.
100. Nomura M, Ma W, Chen N, Bode AM, Dong Z: Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced NF-kappaB activation by tea polyphenols, (-)-epigallocatechin gallate and theaflavins, *Carcinogenesis* 2000, 21:1885–1890.
101. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H: Inhibition of ultraviolet B-mediated activation of nuclear factor kappaB in normal human epidermal keratinocytes by green tea Constituent (-)-epigallocatechin-3gallate, *Oncogene* 2003, 22:1035–1044.
102. Philip S, Kundu GC: Osteopontin induces nuclear factor kappa B-mediated promatrix metalloproteinase-2 activation through I kappa B alpha /IKK signaling pathways, and curcumin (diferulolylmethane) down-regulates these pathways, *J Biol Chem* 2003, 278:14487–14497.
103. Park KK, Chun KS, Yook JI, Surh YJ: Lack of tumor promoting activity of capsaicin, a principal pungent ingredient of red pepper, in mouse skin carcinogenesis, *Anticancer Res* 1998, 18:4201–4205.
104. Aggarwal BB, Shishodia S: Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: Reasoning for seasoning, *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1030:434–441.
105. Jing Y, Yang J, Wang Y, Li H, Chen Y, Hu Q, et al.: Alteration of subcellular redox equilibrium and the consequent oxidative modification of nuclear factor kappaB are critical for anticancer cytotoxicity by emodin, a reactive oxygen species-producing agent, *Free Radic Biol Med* 2006, 40:2183–2197.
106. Ahmad A, Banerjee S, Wang Z, Kong D, Sarkar FH: Plumbagin-induced apoptosis of human breast cancer cells is mediated by inactivation of NF-kappaB and Bcl-2, *J Cell Biochem* 2008, 105:1461–1471.
107. Sandur SK, Ichikawa H, Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB: Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4naphthoquinone) suppresses NF-kappaB activation and NF-kappaB-regulated gene products through modulation of p65 and IkappaBalpha kinase activation, leading to potentiation of apoptosis induced by cytokine and chemotherapeutic agents, *J Biol Chem* 2006, 281:17023–17033.
108. Choi KC, Lee YH, Jung MG, Kwon SH, Kim MJ, Jun WJ, et al.: Gallic acid suppresses lipopolysaccharide-induced nuclear factor-kappaB signaling by preventing RelA acetylation in A549 lung cancer cells, *Mol Cancer Res* 2009, 7:2011–2021.
109. Sung B, Pandey MK, Ahn KS, Yi T, Chaturvedi MM, Liu M, et al.: Anacardic acid (6-nonadecyl salicylic acid), an inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses expression of nuclear factor-kappaB-regulated gene products involved in cell survival, proliferation, invasion, and inflammation through inhibition of the inhibitory subunit of nuclear factor-kappaBalpha kinase, leading to potentiation of apoptosis, *Blood* 2008, 111:4880–4891.
110. Ichikawa H, Takada Y, Murakami A, Aggarwal BB: Identification of a novel blocker of I kappa B alpha kinase that enhances cellular apoptosis and inhibits cellular invasion through suppression of NF-kappa B-regulated gene products, *J Immunol* 2005, 174:7383–7392.

111. Takada Y, Kobayashi Y, Aggarwal BB: Evodiamine abolishes constitutive and inducible NF-kappaB activation by inhibiting IkappaBalpha kinase activation, thereby suppressing NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene expression, up-regulating apoptosis, and inhibiting invasion, *J Biol Chem* 2005, 280:17203–17212.
112. Sung B, Ahn KS, Aggarwal BB: Noscapine, a benzylisoquinoline alkaloid, sensitizes leukemic cells to chemotherapeutic agents and cytokines by modulating the NF-kappaB signaling pathway, *Cancer Res* 2010, 70:3259–3268.
113. Sethi G, Ahn KS, Sandur SK, Lin X, Chaturvedi MM, Aggarwal BB: Indirubin enhances tumor necrosis factor-induced apoptosis through modulation of nuclear factor-kappa B signaling pathway, *J Biol Chem* 2006, 281:23425–23435.
114. Ichikawa H, Nair MS, Takada Y, Sheeja DB, Kumar MA, Oommen OV, et al.: Isodeoxyelephantopin, a novel sesquiterpene lactone, potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor-kappaB (nf-kappaB) activation and nf-kappaB-regulated gene expression, *Clin Cancer Res* 2006, 12:5910–5918.
115. Kunnumakkara AB, Ichikawa H, Anand P, Mohankumar CJ, Hema PS, Nair MS, et al.: Coronarin D, a labdane diterpene, inhibits both constitutive and inducible nuclear factor-kappa B pathway activation, leading to potentiation of apoptosis, inhibition of invasion, and suppression of osteoclastogenesis, *Mol Cancer Ther* 2008, 7:3306–3317.
116. Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB: Targeting nuclear factor-kappa B activation pathway by thymoquinone: Role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis, *Mol Cancer Res* 2008, 6:1059–1070.
117. Ahn KS, Sethi G, Krishnan K, Aggarwal BB: Gamma-tocotrienol inhibits nuclear factor-kappaB signaling pathway through inhibition of receptor-interacting protein and TAK1 leading to suppression of antiapoptotic gene products and potentiation of apoptosis, *J Biol Chem* 2007, 282:809–820.
118. Harikumar KB, Sung B, Pandey MK, Guha S, Krishnan S, Aggarwal BB: Escin, a pentacyclic triterpene, chemosensitizes human tumor cells through inhibition of nuclear factor-kappaB signaling pathway, *Mol Pharmacol* 2010, 77:818–827.
119. Ichikawa H, Takada Y, Shishodia S, Jayaprakasam B, Nair MG, Aggarwal BB: Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and NF-kappaB-regulated gene expression, *Mol Cancer Ther* 2006, 5:1434–1445.
120. Muto A, Hori M, Sasaki Y, Saitoh A, Yasuda I, Maekawa T, et al.: Emodin has a cytotoxic activity against human multiple myeloma as a Janus-activated kinase 2 inhibitor, *Mol Cancer Ther* 2007, 6:987–994.
121. Bhutani M, Pathak AK, Nair AS, Kunnumakkara AB, Guha S, Sethi G, et al.: Capsaicin is a novel blocker of constitutive and interleukin-6-inducible STAT3 activation, *Clin Cancer Res* 2007, 13:3024–3032.
122. Ito S, Oyake T, Murai K, Ishida Y: Deguelin suppresses cell proliferation via the inhibition of survivin expression and STAT3 phosphorylation in HTLV-1-transformed T cells, *Leuk Res* 2010, 34:352–357.
123. Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, et al.: Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-kappaB pathway, *Clin Cancer Res* 2007, 13:3423–3430.
124. Jung JE, Kim HS, Lee CS, Park DH, Kim YN, Lee MJ, et al.: Caffeic acid and its synthetic derivative CADPE suppress tumor angiogenesis by blocking STAT3-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells, *Carcinogenesis* 2007, 28:1780–1787.
125. Anso E, Zuazo A, Irigoyen M, Urdaci MC, Rouzaut A, Martinez-Irujo JJ: Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism, *Biochem Pharmacol* 2010, 79:1600–1609.
126. Khan N, Afaq F, Mukhtar H: Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise, *Antioxid Redox Signal* 2008, 10:475–510.
127. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A: Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: A preliminary report from a one-year proof-of-principle study, *Cancer Res* 2006, 66:1234–1240.
128. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, et al.: Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals, *Clin Cancer Res* 2003, 9:3312–3319.
129. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW: Protective effect of green tea against prostate cancer: A case-control study in southeast China, *Int J Cancer* 2004, 108:130–135.

130. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC: Green tea, black tea and colorectal cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies, *Carcinogenesis* 2006, 27:1301–1309.
131. Mu LN, Lu QY, Yu SZ, Jiang QW, Cao W, You NC, et al.: Green tea drinking and multigenetic index on the risk of stomach cancer in a Chinese population, *Int J Cancer* 2005, 116:972–983.
132. Seely D, Mills EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GH: The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: A systematic review and meta-analysis, *Integr Cancer Ther* 2005, 4:144–155.
133. Arts IC: A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer, *J Nutr* 2008, 138:1561S–1566S.
134. Gil MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA: Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing, *J Agric Food Chem* 2000, 48:4581–4589.
135. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, et al.: Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer, *Clin Cancer Res* 2006, 12:4018–4026.
136. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF, Jr., Slate EH, Fischbach LA, et al.: Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11:630–639.
137. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC, et al.: An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papilloma-virus (HPV), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:1021–1027.
138. Kanoh K, Shimura T, Tsutsumi S, Suzuki H, Kashiwabara K, Nakajima T, et al.: Significance of contracted cholecystitis lesions as high risk for gallbladder carcinogenesis, *Cancer Lett* 2001, 169:7–14.
139. Cruickshank CN: Occupational dermatitis and industrial skin cancer, *Proc R Soc Med* 1952, 45:611–612.
140. Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, O'Reilly KM, Baglole CJ, Phipps RP, et al.: Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: Implications for lung inflammation and cancer, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 287:L981–991.
141. Murphy SJ, Anderson LA, Johnston BT, Fitzpatrick DA, Watson PR, Monaghan P, et al.: Have patients with esophagitis got an increased risk of adenocarcinoma? Results from a population-based study, *World J Gastroenterol* 2005, 11:7290–7295.
142. Okano M, Gross TG: From Burkitt's lymphoma to chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection: An expanding spectrum of EBV-associated diseases, *Pediatr Hematol Oncol* 2001, 18:427–442.
143. Vagefi PA, Longo WE: Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease, *Clin Colorectal Cancer* 2005, 4:313–319.
144. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB: The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer, *J Urol* 2004, 172:S6–11; discussion S11–12.
145. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, Hladunewich MA, Lou W, et al.: Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus, *Kidney Int* 2011, 79:914–920.
146. Shuper A, Michovitz S, Amir J, Kornreich L, Boikov O, Yaniv Y, et al.: Idiopathic granulomatous encephalitis mimicking malignant brain tumor, *Pediatr Neurol* 2006, 35:280–283.
147. Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, Garden AS, Gwede CK, Trotti AM, et al.: Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy, *J Pain Symptom Manage* 2009, 38:522–532.
148. Wortsman J, Dietrich J, Apesos J, Folse JR: Hashimoto's thyroiditis simulating cancer of the thyroid, *Arch Surg* 1981, 116:386–388.
149. Galloway HR, Dahlstrom JE, Bennett GM: Focal myositis, *Australas Radiol* 2001, 45:347–349.
150. Jin YT, Tsai ST, Li C, Chang KC, Yan JJ, Chao WY, et al.: Prevalence of human papillomavirus in middle ear carcinoma associated with chronic otitis media, *Am J Pathol* 1997, 150:1327–1333.
151. Peek RM, Jr., Crabtree JE: Helicobacter infection and gastric neoplasia, *J Pathol* 2006, 208:233–248.
152. Ruggiero RP, Costantino G: Adenocarcinoma of the appendix in older patients, *J Am Geriatr Soc* 1982, 30:245–247.
153. Manohar MB, Saleem M, McArthur P, Tulbah A: Laryngeal inflammation mimicking laryngeal carcinoma, *J Laryngol Otol* 1997, 111:568–570.
154. Di Bisceglie AM: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma, *Hepatology* 1997, 26:34S–38S.
155. Kulkarni S, Coup A, Kershaw JB, Buchholz NP: Metastatic appendiceal adenocarcinoma presenting late as epididymo-orchitis: A case report and review of literature, *BMC Urol* 2004, 4:1.

156. Garcea G, Dennison AR, Steward WP, Berry DP: Role of inflammation in pancreatic carcinogenesis and the implications for future therapy, *Pancreatology* 2005, 5:514–529.
157. Lukes P, Pacova H, Kucera T, Vesely D, Martinek J, Astl J: Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and caspase-3 in tonsillar cancer, chronic tonsillitis and healthy tonsils, *Folia Biol (Praha)* 2008, 54:141–145.
158. Bairey O, Huminer D, Sandbank J, Pitlik S: Bacterial lymphadenitis complicating chronic lymphatic leukemia, *Isr J Med Sci* 1994, 30:835–837.
159. Gupta SC, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal BB: Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: The roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy, *Antioxid Redox Signal* 2012, DOI:10.1089/ars.2011.4414.
160. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, Newby AC: Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: An absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett* 1998, 435:29–34.

13 Kronik Yara Ve Enflamasyon

Jaideep Banerjee and Chandan K. Sen
Wexner Medical Center at The Ohio State University
Columbus, Ohio

Çeviri: Dr. Beytiye AKAY

İÇİNDEKİLER

13.1 Giriş	173
13.2 Kronik Yaraların En Sık Tipleri.....	174
13.2.1 Diyabetik Ayak Ülseri	174
13.2.2 Venöz Ülser	174
13.2.3 Arteriyel Ülser	174
13.2.4 Bası Ülseri.....	174
13.3 İyileşme Fazları.....	174
13.3.1 Hemostaz	174
13.3.2 Enflamasyon.....	175
13.3.3 Proliferasyon.....	175
13.3.4 Yeniden Şekillenme	176
13.4 Yarada İnflamatuar Cevap	176
13.4.1 İnflamatuar Hücreler.....	176
13.4.2 Sitokinler	177
13.4.3 Lipit Mediatorler	178
13.4.4 İnflamasyonun İyileşme Mekanizmaları.....	178
13.5 Yara İyileşmesinin Bozulması ile Birlikte Aşırı İnflamasyon	178
13.6 Kronik İnflamasyonda Mikro RNAs Biyofilm ve Kronik Yara İnflamasyonu.....	180
13.7 Geleceğe İlişkin Öneriler	181
13.8 Çıkarılacak Mesajlar	182
Referanslar	183

13.1 GİRİŞ

Yaralar, klinik olarak kapanma süresine göre iki temel kategoride sınıflandırılabilir. Akut yara, adım adım tarzında iyileşme süreçleri ile günler içinde kapanır. Kronik yara, iyileşmesi için uzun zaman gerektiren (dört haftadan fazla), iyileşmeyen veya tekrar eden, vücut yüzeyinin devamlılığının bozulduğu yara olarak tanımlanır [1]. Kronik yara, farklı süreçlerle birlikte olabilir ve çok farklı şekilde ortaya çıkabilir. Kronik yara sık görülür ve belirgin bir sağlık problemi oluşturur. Bu zamanlarda

bacak ülserlerinin endüstriyel şehirlerde yaşayanların % 1'inde görüleceği tahmin edilmektedir [2]. Sadece Amerikada kronik yaradan 6.5 milyon hasta etkilenmiştir [3, 4]. Yaraların toplumdaki büyük ekonomik ve sosyal etkisi, cilt yaralarının komplikasyonlarının altındaki biyolojik mekanizmaların anlaşılmasını arttırmaya çağırır [5].Kronik yara bakımı pahalıdır. Bu nedenle tedavi seçeneklerinin hem klinik olarak etkili hem de uygun maliyetli olması çok önemlidir.

Doku hasarı, kaçınılmaz olarak enflamasyon reaksiyonunu başlatır. Bu yaşam için gereklidir.Bu durum enfeksiyonla mücadeleyi ve doğrudan tamir mekanizmaları için uyarılar sağlar.Bununla birlikte, inflamatauar hücreler ve onların sekrete ettikleri mediatörler aynı zamanda kanserden, farklı problemlere kadar farklı klinik olumsuz yan etki oluşturabilir. Enflamasyon ile birlikte olan yaranın, negative yönüne karşın pozitif etkisini anlamakta eksiğimiz var. Kronik yaralar, normal iyileşme yönünde yetmezlik sonucunda, uzamış patolojik enflamasyon safhasına girmiş olur [6]. Bu bölümün amacı, yara iyileşmesinin gecikmesinde kronik enflamasyonun rolünü açıklamaktır.

13.2 KRONİK YARALARIN EN YAYGIN TİPLERİ

13.2.1 DİYABETİK AYAK ÜLSERİ

Sıklıkla iskemi ile birlikte kronik yaraların özel bir tipi olan ayak ülserleri diabet ile birliktedir. Diyabetes mellitiusta, ayak ülserlerinin gelişimi genellikle peripherel nöropati ve/veya peripherel vasküler hastalığın sonucunda oluşur.

13.1.2 VENÖZ ÜLSER

Venöz ülserler(aynı zamanda varikos veya staz ülseri olarak ta bilinir), yüksek venöz basıncı sonucunda obstrüksiyon veya venöz reflü ile oluşur.

13.1. 3 ARTERİYEL ÜLSER

Arteriyel ülserler, bacak veya ayaktaki perfüzyon yetmezliğinin sonucudur ve genel aterosklerozun klinik işareti olarak görülür.

13.1.4 BASINÇ ÜLSERLERİ

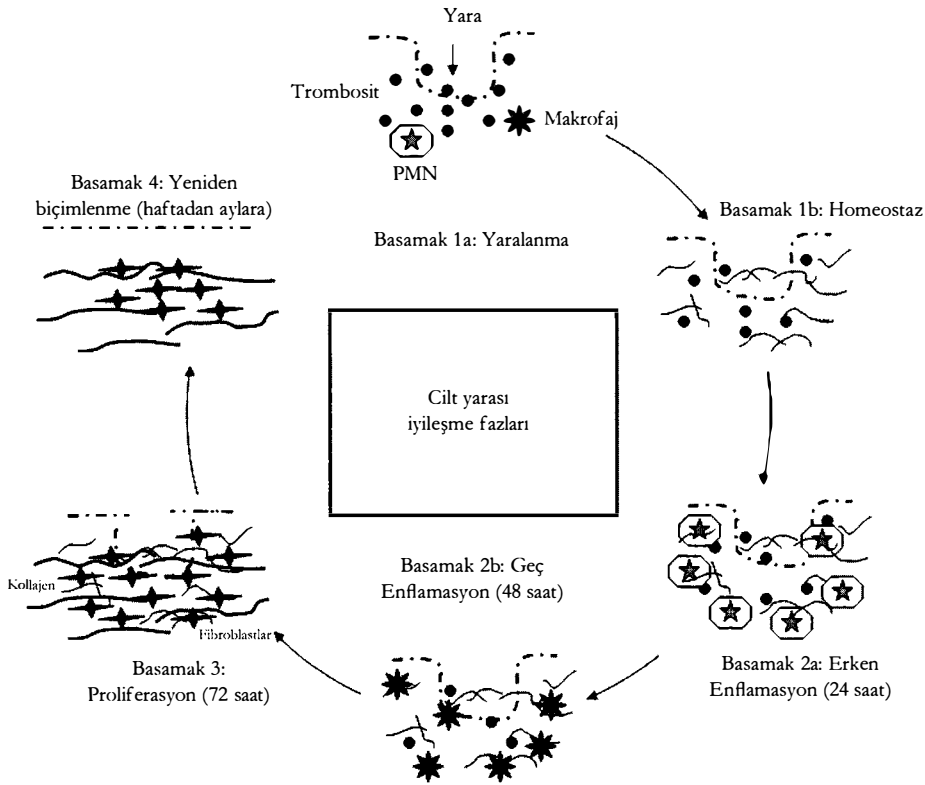
Bası ülserleri (dekubit ülserleri, yatak yarası ve bası yarası olarak ta bilinir), kalıcı olarak hiperemik, bozuk ve nekrotik dokular bulunduran, sıklıkla kas ve kemiği içine alan doku altlarına yayılabilen ülserlerdir. Sürekli bir basınç ve sürtünme ile oluşurlar.Belirgin olarak belin alt kısımlarında ve kemik çıkıntılarında (sakrum, kalça.topuk) oluşur.

13.2 İYİLEŞME SAFHALARI

Yara iyileşme süreçleri iyi düzenlenmiştir.Kavraması kolay olması için spesifik fonksiyonel fazlara bölünmüştür.şöyle ki, hemostazis, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılanma (Figure 13.1). İyileşmenin tüm safhalarında, cildin fonksiyonel bariyerleri hızla yeniden oluşturulması için, programlanmış olayların ard arda gelen serileri yer alır

13.1.1 HEMOSTAZİS

Hasarı takip eden ilk basamak fibrin plakların oluşumudur.Bu süreçler aynı zamanda iyileşme süreci ve sonrasında enflamasyon, temel altyapıyı oluşturur [7]. Transforming growth faktor (TGF-β), trombositte elde edilen growth faktor (PDGF), fibroblast growth faktor (FGF), epidermal growth faktor gibi growth faktor ve proenflamatuar sitokinlerin salınımı esnasında, fibrin plaklar ve yara çevresi doku oluşur. Fibrin aynı zamanda, enflamasyonun sellüler yapı taşı için yapısal destek sağlar.



ŞEKİL 13.1 Yara iyileşme safhaları. Hasar alanında trombositler birikir. Hemostazis safhasında yara alanında fibrin pıhtılar oluşur. Erken enflamasyon safhasında PMN hücreleri predominant iken geç enflamatuar safhada makrofajlar bol miktarda bulunur. Kollajenin olduğu proliferatif safhayı takiben yara alanına fibroblastlar gelir. Son fazda iyileşen yeni deri plakları sayesinde yeniden şekillenir. (Modified from S. R. Beanes, C. Dang, C. Soo, and K. Ting Expert Reviews in Molecular Medicine, 5, 21, 2003.)

13.3.2 Enflamasyon

Enflamatuar faz, growth faktor, kemokinler ve sitokinlerin salınımı ile karakterizedir [8]. Enflamatuar faz, hasarlanmış alana lökosit akını ile başlar. Yaralanma yerine varan ilk lökositler polimorfonükleer lökositlerdir (PMN). Makrofajlar hasarlanmış alanda ikinci dalgayı temsil eder. Yara iyileşmesinin enflamatuar fazından proliferatif fazına geçişi, growth, anjiyogenik ve makrofajların enflamatuar faktörlerinin sıra ile kusursuz salınımı damgasını vurur [9].

13.3.3 PROLİFERASYON

Proliferatif faz genellikle yara içinde (reepitelizasyon) geçici matriksin üzerine migrasyon ve epitelial proliferasyon ile karakterizedir. Yara fibroblastların migrasyonu için ilk sinyal yara alanında salınan growth faktor ve çok sayıda kemotaktik sinyallerdir. Yara oluştuğunda hemen fibroblastlar bolca proliferate olur ve matriks protein oluşur ki bu daha çok hücre migrasyonunu artırır ve bu tamir süreci için önemlidir. Erken proliferatif fazda, Fibroblastlar migrasyon ve sellüler replikasyon ile sınırlı iken, geç safhada, yeni kapiller yatak için mekanik olarak dayanıklı, vasküler bütünlükten sorumlu olan çapraz bağlı kollajen olan kollajen sentezi olur. Bu safhada fibroblastlar, ekstrasellüler matikste (ECM) kollajen ve fibronektine yapışmaya başlarlar. Yara kontraksiyonu, tamirat (reperatif)

safhasında yaranın hızla kapanmasını destekleyen, yara kenarlarının birbirine yaklaşmasına yardım eden önemli bir basamaktır [10].

13.3.4 Yeniden Oluşturma

Bu faz, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin parçalanması ve yeniden sentezi arasında denge ile karakterizedir. Kollajen depozitleri, yaralanmadan sonraki üçüncü hafta pik seviyeye ulaşır. Kollajen biçimsiz yeni dokular üzerinde iskelet yapı olarak etki eder. Bu iskelet yapı daha organize olur ve hidroksillenir. Bu da yaralanmış dokunun esneyebilmesini artırır. Yara kapanmasından aylar sonra yeniden oluşma devam eder ve iyileşmiş yara sonrasında ortaya çıkan yara izine etki eder.

13.4 YARANIN ENFLAMATUAR CEVABI

Yarada enflamatuar cevap, enflamasyonun başlama, devam ettirme ve eritme ile ilgili sinyaller tarafından düzenlenir [11]. Kronik enflamasyona sebep olabilen bu sinyaller arası dengesizlik iyileşme basamaklarını raydan çıkarır. Enflamatuar cevabın ilk amacı yara enfeksiyonu ile savaşmaktır. Bununla birlikte birbirine benzemeyen olgun cilt yaraları, yeni yaralar, azaltılmış enflamatuar cevap ile skarsız bir şekilde iyileşir [12]. Enflamatuar yaranın başlangıcı ve devamı sırasındaki sinyaller ile ilgili yaygın çalışmalar vardır [11, 13, 14]., enflamatuar yaranın iyileşmesi ile ilgili sinyaller iyi anlaşılamamıştır [15, 16].

13.4.1 ENFLAMATUAR HÜCRELER

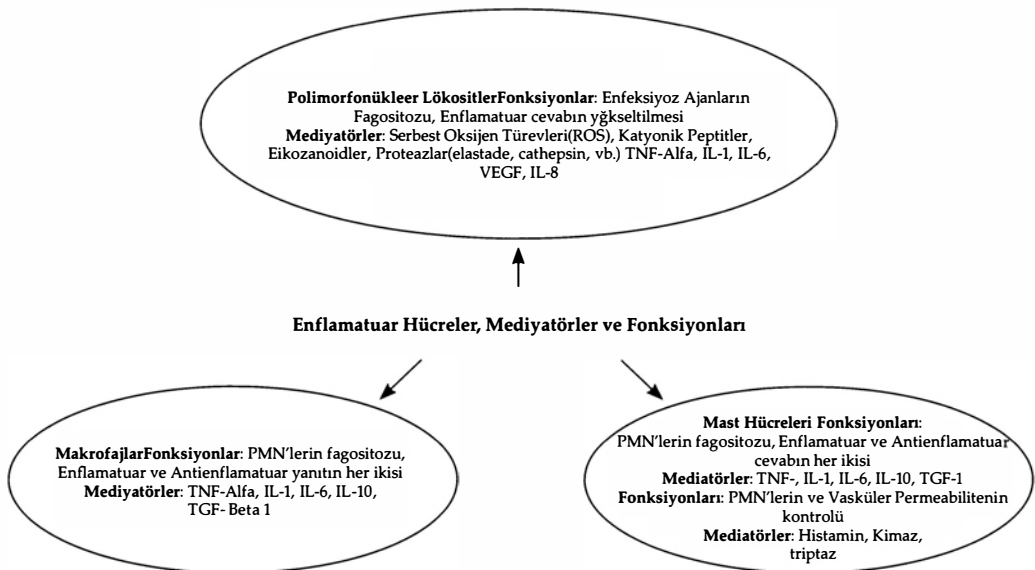
Yaraya enflamatuar cevap, nötrofil ve makrofaj gibi dolaşan immün hücrelerin aktif olarak göçünü içerir. Bu hücreler yara dokusu içine yerleşen immün ve immün olmayan hücrelerden (mast hücreleri, langerhans hücreleri, keratinositler ve fibroblastlar gibi) salınan sitokin ve growth faktor kombinasyonu ile mikroorganizma istilası ile dış kısımlarındaki antijenik yapıları ve serumu içeren faktörler kombinasyonu ile hasarlanmış doku alanına çekilir. Trombositler, koagülasyon süreçlerini başlatmak için hasarlanmış damarlardan direk saçılmanın sonucu olarak hasarlanmış alana gelen ilk hücrelerdir. Trombositler, hasarlanmış kan damarlarının son kısmında kümelenir, fibrinojen fibrine döner ve hasarlanmış damardan kan kaybı önlenmiş olur. Daha sonra gelenler nötrofillerdir. Maksimum seviyeye gelmeleri saatler alır. Daha düşük seviyede toplanma günler sürebilir. Nötrofillerin primer rolü açık yarayı istila etmiş mikropları temizlemektir. Onlar aynı zamanda, keratinosit ve fibroblastların lokal aktivasyonu için bazı en erken sinyalleri sağlayan, tümör nekroz faktör (TNF- α) interlökin (IL-1 α ve β) içeren proenflamatuar sitokinlerin kaynağıdır. ROS'lar sadece patojenleri öldürmez, ayrıca onlar redoks reaksiyonlarını başlatan major oyuncularlardır. Bununla birlikte aşırı ROS, kronik yara durumlarında gözlemlendiği gibi konak dokularının rejenerasyonuna zarar verir.

Nötrofiller aynı zamanda makrofajların yara alanına toplanmalarına yardım ederler [17]. Makrofajlar, yara iyileşmesinin dominant hücre tipidir, yaralanmayı takiben 3-5 gün içinde hasar alanında maksimum seviyede olurlar. Yara makrofajlarının primer fonksiyonu, apoptotik nötrofiller ve fibrin içeren hücre ve tüm matriks tortularını temizleyen fagositler olarak etki eder. Makrofajlar aynı zamanda anjiyogenezis ve fibroblast proliferasyonunda anahtar rolü oynayan bir seri growth, angiogenetik faktor, sitokin üretirler [11, 17, 18]. İlk baştan enflamatuar cevabı çoğaltan proenflamatuar M1 makrofajların klasik olarak aktive edildiği düşünülür. Tamirat süreçleri artarken, alternatif olarak, enflamatuar cevaba bağlı yaranın iyileşmesine yardım eden ve antienflamatuar karakteristiği olan M2 makrofajlar çoğunlukta aktive olurlar. (Bu kitapta bölüm 9 'da enflamasyonun rezolüsyonunda makrofajların rolü gözden geçirilmiştir.) Yaralanma sırasında hasar alanında biriken bir diğer hücre tipi, mast hücreleridir [19]. Bu hücrelerin allerjik reaksiyonlardaki rolü çok iyi bilinmesine rağmen, hasarlanmadan sonra daha önceden depolanmış farklı mediatörler salınır ve degranülasyon olur [20]. Mast hücreleri yara içinde nötrofil infiltrasyonunda önemli rolü mevcuttur. wild-type fareler ile

kıyaslandığında, mast hücreleri azalmış (KitW /KitW-v) tip farelerde yara alanında nötrofiller daha azdır [19, 21]. Bununla birlikte enflamatuar cevaba bağlı yara iyileşmesinde mast hücrelerinin gerçek etkisi gelecekte araştırılmayı beklemektedir.

13.4.2 SİTOKİNLER

Sitokinler hem antienflamatuar hem de proenflamatuar olabilirler. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-18, tamirat süreçleri esnasında belirgin iyileşme gösteren, Proenflamatuar sitokinlerin bazılarıdır [14]. IL-4, IL-10, IL-11, ve IL-13 major antienflamatuar sitokinlerdir. Yara iyileşme sürecinde, bu sitokinin anahtar rolünü belirterek, büyük darbe almış hayvanların, doğal tip hayvanlar ile karşılaştırıldığında, IL-6'nın iyileşmesi üç kez daha uzun zaman almıştır [22]., Diabetik (db/db) farelerde, yara iyileşme modeline bakıldığında, enflamatur sitokin olan IL-1 α ve TNF- α 'nın kalıcı ekspresyonu gözlenmiştir [15, 23]. TNF- α 'nın yaralı veya kötüleştirici etkisi konsantrasyona bağımlı olarak, maruziyetin uzunluğuna, konsantrasyonuna ve diğer sitokinlerin varlığına bağlıdır [24]. İn vitro ortamda, endothelial ve fibroblast hücrelerinde TNF α 'nın sitotoksik ve büyümeyi inhibe edici etkisi gösterilmiştir [25, 26]. Adriamisin ile tedavi edilen hayvanlarda, subkutanöz TNF- α enjeksiyonu yara bozulma dayanımı (WDS) ve yaradaki kollajen birikimi artmıştır [27]. Anti TNF- α terapisi kullanılarak, proenflamatuar sitokin TNF- α 'nın mevcut seviyesini fonksiyonel olarak düşürülmesi, ob/ob farelerinde diyabetik yara iyileşmesi için makrofajları aktive etmeye yöneliktir [28]. TNF- α bulunmayan fareleri kullanılarak yapılan çalışmalar, TNF- α eksikliğinin yara iyileşmesinde fibrojenik reaksiyonu arttırdığı, potansiyel olarak fibrozis olduğu, anormal kontraksiyon ve sonunda organ disfonksiyonu gösterilmiştir [29]. Proenflamatuar sitokin olan IL-10, erken dönem yaralarda proenflamatuar sitokin ekspresyonunu azaltır bu da skarsız iyileşmeye ve minimal matriks depolanma ile sonuçlanır [31]. Diabetik olan ve diabetik olmayan iyileşmiş yara dokusunda, proenflamatuar sitokin olan TNF- α ve IL-6'nın seviyelerinin artması, IL-10 seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir. (Figure 13.2).



ŞEKİL 13.2 Enflamatuar Hücreler, Fonksiyonları ve Mediyatörler

13.4.3 LİPİT MEDİYATÖRLER

Eikosanoid gibi lipit mediatörleri, araşidonik asitin oksijenasyonundan türemiştir. (i.e., ω -6 C20:4, Enflamatuar uyarana cevap olarak fosfolipaz A2 tarafından membran fosfolipitlerinden salınırlar. Eikosanoidler, prostaglandinler, prostasiklin, thromboksan, leukotrien, and lipoxins gibi biyolojik olarak aktif metabolitlerinden oluşur. Serbest araşidonik asit, prostaglandin, prostasiklin veya thromboksanları üreterek, terminal sentez ile birlikte COX-1 ve COX-2 içeren, siklooksijenaz (COX) aracılığı ile metabolize olabilirler. Deri yaralanmalarını takiben en erken cevaplardan birisi COX-2'un uyarılmasıdır. Anti ve proenflamatuar prostaglandin sinyal mekanizmalarının dağılım sonucu, iyileşme cevabının ilerlemesini yönlendirir [13]. COX-2, derideki yara da proenflamatuar mediator PGE2 nin oluşumunu arttırmadan sorumlu primer enzimdir [32].

Bacaklardaki kronik venöz ülserlerde, COX-2 proteinin yükselmesi ve prostaglandin oluşması, bu yaralarda enflamasyonun düzgün bir şekilde iyileşmemesine ve zamanında kapanmamasına katkıda bulunur. Alternatif olarak, araşidonik asit, Lökotrien ve lipoksin oluşturmak için, 5-lipoxygenase, 12/15-lipoxygenase, LTA4 hydrolase ve LTC4 synthase yolu ile lipoksijenaz tarafından okside olabilir. Bu Eikosanoidler, hem akut hem de kronik yaralarda enflamasyonu başlatır, büyütür ve sürdürürler [34].

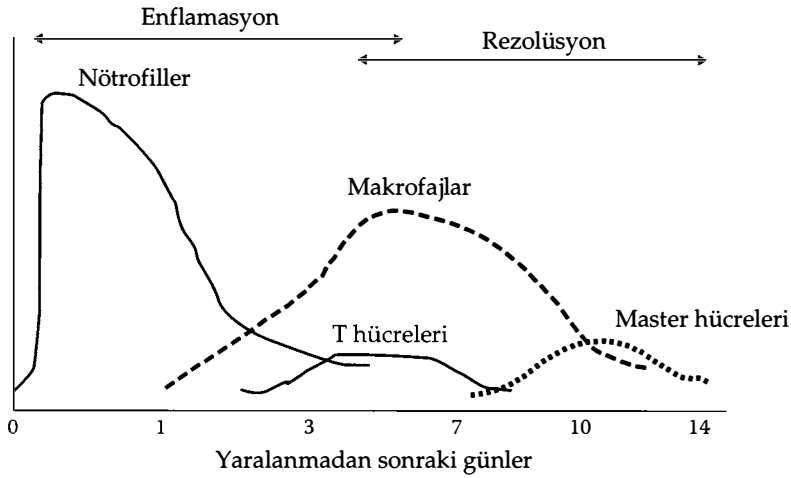
Nötrofilde leukotrienes A4 (LTA4), trombositlerde 12-lipoxygenase aktivasyonu ile oluşturulan ω -3 Poliansatüre yağ asitleri (PUFAs), eicosapentaenoic (EPA; i.e., ω -3, C20:5) ve docosahexaenoic acid (DHA; i.e., ω -3, C22:6); lipoxins A4 ve B4 (LXA4 and LXB4), COX-2 ile PGD2'nin *in vivo* ve *in vitro* dehidratasyonu tarafından oluşturulan cyclopentenone prostaglandinler (15dPGJ2), EPA ve DHA dan oluşturulan, resolving ve protektin, Öncelikle makrofajlar tarafından oluşturulan ve 14-lipoxygenase yoluyla ile oluşan yeni bir metabolit olan maresins (14S-HDHA) gibi Lipit otokoidlerin bazıları antienflamatur etki gösterirler

13.4.4 ENFLAMATUAR İYİLEŞME MEKANİZMALARI

Inflamatuar cevabın iyileşmesi için, doku hasarından sonra başarılı bir tamir gerektirir. Enflamatuar cevabı sürdüren, molekülleri indükleyen ve mekanizmalar hakkında bilgiler belirlenmiş olmasına rağmen, mekanizmaların sınırları ve aktivitelerin baskılanması daha az takdir edilir. Bu gibi mekanizmalar, IL-10 [45]. or TGF- β 1 gibi antienflamatuar sitokinler tarafından eksprese edilen kemokinlerin regülasyonunda azalma veya; [46, 47]. Soluble TNF reseptörü veya IL-1 reseptör antagonisti gibi antienflamatuar moleküllerin regülasyonunda azalma; hyaluronan CD44 için hücre yüzey reseptörü aracılığı ile enflamatuar cevabın rezölasyonu; [48].; apoptozis [49].; ligandların yüksek konsantrasyonu ile regülasyonda azalma veya tepkisiz reseptör (Figure 13.3) leri dahil edilebilir.

13.5 BOZULMUŞ YARA İYİLEŞMESİ İLE BİRLİKTE AŞIRI ENFLAMASYON

İyileşmeyen yaralardaki uzamış enflamatuar faz, hem yerel uyarılara hem de altta yatan sistemik defektlere atfedilir [50]. Enflamatuar reaksiyonu etkileyen sistemik defekte örnek yara iyileşmesi cevabı pyoderma gangrenosum'dur. Etketif tedavi sadece immün supresyondur. Diyabetik hiperglisemi veya venöz hastalıkla birlikte artmış hidrostatik basınç gibi metabolik hastalıkların altındaki intrinsik faktörler, enflamatuar cevabı sürdürebilir ve arttırabilir. Doku hipoksisi, bakteriyel komponentler, yabancı yapılar ve nekrotik doku parçaları, Nötrofil ve makrofajların sürekli akımını sürdüren güçlü lokal uyarılardır [3, 51]. Kronik enflamasyon genellikle iyileşmeyen yaralarda lokal doku koruyucu mekanizmaları istila eden dengesiz proteolitik aktivitenin bir sonucudur [52–55]. Yara kenarındaki aktive olmuş keratinositler gibi yara alanındaki hücreler, fibroblastlar, endotel hücreler, istila etmiş nötrofiller, makrofajlar çok sayıda proteazın ana kaynakları olarak düşünülür. MMP (MT1-MMP) membrane tipi gibi, stromelysinler (MMP-3, MMP-10, and MMP-11), gelatinaslar (MMP-2, MMP-9), ve kollajenaz içeren (MMP-1, MMP-8), MMP 'nin farklı sınıflarının aktivitesi ve ekspresyonu, kronik venöz staz ülserlerinde yüksek oranda düzenlenmiş olarak görülür. Proenflamatuar sitokinler, MMP ekspresyonunun potent indükleyicisidirler ve kronik yaralarda metalloproteinazların doku inhibi-



Enflamasyon

- Kemokinler (MCP, MIP, RANTES)
- Büyüme faktörleri (TNF- α , IL-1, IL-6, PDGF, TGF- β)
- Eikozanoidler (PGs, LTs)
- EMF fragmanları (fibronectin, Elastin, Kollajen)
- ROS
- Nitrik Oksit
- Bakteri ürünü kemoatraktanlar

Resolution

- Sitokinler (IL-10, TGF- β , IL-1 ra)
- Apoptoz medyatörleri (CD44, caspases)
- Transkripsiyon faktörleri (Nrf-2, NF- κ B)
- ECM fragments (fibronectin, elastin, collagen)
- Kemokinlerin proteolizi

FIGURE 13.3 İnflamatuar hücrelerinin yara gelişinin zamanla hareketi. Yara alanına ilk varan nötrofiller, daha sonra makrofajlar takip eder. Aynı zamanda eş zamanlı T hücreleri vardır ve sonuçta rezolüsyon safhasında mast hücreleri vardır.

törlerinin ekspresyonunun regülasyonunu azaltırlar. İlave olarak serin proteinazın seviyesini yükseltirler, cathepsin G, urokinase-type plasminojen aktivator ve nötrofil elastaz gibi özellikle nötrofil orjinliler kronik yara sahasında bulunurlar [55, 57, 58]., Yüksekçe proteolitik mikroortam sonucu olarak, α 1-proteinaz inhibitor ve α 2-makroglobulin gibi onarım için çok önemli araçlar, fibronectin ve vitronectin gibi geçici yara matriks komponentleri ile birlikte yara proteazlarının hedefi olabilir ve kronik yara ortamı içinde inaktif olurlar ve bozulurlar [57, 58]. Vasküler endotelial growth faktor veya trombosit kaynaklı growth faktor gibi tamirat için çok önemli olan growth faktörler, hem yara proteazlarının hedefidir ve onlar proteolitik kırılmalar tarafından inaktif edilirler [59–62].

Kronik yarada yüksekçe prooksidan mikroortam vardır [63–66]. İyileşmeyen yaralarda dirençli inflamatuvar durumu büyüten major faktor, kronik yarada mikroortam içinde oksidan/antioksidan dengenin bozulmasıdır. ROS'un potansiyel kaynakları (superoxide anyon, hidroksil radikalleri, tek oksijen, hidrojen peroksit), lökositleri içeren yara ortamında özellikli nötrofiller, endothelial hücreler, lökositler [67]., ve fibroblastlar, kronik yarada öne çıkan yaşlanan fibroblast parçalarıdır [64, 68]. Ekstrasellüler matriksin yapısal proteinleri ve hücre membranlarının direkt hasarına ilave olarak, ROS'lar, Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, -6, and TNF- α), kemokinler, proteolitik enzimleri içeren MMPs ve serin proteinazların ekspresyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açarak sinyal yollarını selektif olarak etkilerler [65].

13.6 ENFLAMASYONDA MİKRO RNA'lar

MikroRNAs (miRNAs), kısa sınıftan (~22 nucleotid), bol miktardadır, posttranskripsiyonel seviyede protein kodlayan genin ekspresyonunu regüle eden RNAs protein olmayan kodlama yapar [69]. Derideki kronik enflamatuar hastalıklarını en bilinen, bozulmuş keratinosit diferansiyasyonu ve epidermis içinde enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize olan her ikisi psöriazis ve atopik egzemadır. Son zamanlarda atopik egzema ve psöriazisin patogeneğinde MiRNAs'lar ilişkilendirilmiştir. Özellikle, miR-146a ve miR-125b kalıtsal immune cevabın regülasyonu ile ilgili iken, miR-203 psöriazisde spesifik olarak aşırı eksprese olurlar. Aynı zamanda Tümör Nekroz Faktör (TNF) -< yolağı atopik egzema ve psöriazisde regülasyonu bozulmuştur. Posttranskripsiyonel supresyon için miR- 203'in hedeflerinden biri, signalling-3 (SOCS-3) sitokinin supresyonudur. Bu protein, enflamatuar sitokinler (e.g., interleukin-6, interferon-c) tarafından aktive olan STAT3 yolağının negative bir regülatörüdür ve kalıtsal ve adaptif immüitenin her ikisinin regülasyonunda, aynı zamanda hücre büyümesi, yaşaması ve diferensiyasyonunda önemli fonksiyonlara sahiptir.

STAT3P sinyal yolağının uzun süreli aktivasyonu sonucu ortaya çıkabilen psöriatik deride miR-203 ün aşırı ekspresyonu, SOCS-3 seviyesinin azalmasına yol açar [71]. Böylece miR-203, keratinositlerdeki sitokin sinyallerinin negative feedback mekanizalarındaki defekte bağlı, T hücrelerinden türetilen sitokinelere cevapta uzamış/artmış deri enflamasyonuna katkıda bulunabilir. MiR-146a, TNF-< sinyal yolağının regülasyonunda ilgili olan protein TRAF6 and IRAK hedefidir [71]. MiR-125b aynı zamanda, TNF-< posttranskripsiyonel baskılama için direkt hedefidir [72]. Böylece deri enflamasyonu sırasında miR- 125b 'nin bozulmuş regülasyonuna oluşan TNF-< nın yükselmesi katkıda bulunabilir.

Kronik enflamasyondan dolayı, iyileşmeyen kronik yaralar özelliğidir. miRNAs enflamasyonun regülasyon yolağı kronik yaraların patolojisinde rol oynayacağı muhtemeldir. Keratinositlerden fazla miktarda SOCS-3 eksprese olan genetiği değiştirilmiş farelerde, akut yara iyileşmesinde ciddi bozukluk gözlenir [73]. Keratinositlere spesifik SOCS-3 'ün aşırı ekspresyonu, yara kenarındaki epitelde atrofi, (MIP-2) kemokininde, enflamatuar enzimlerinde (COX-2 ve iNOS) artış ile enflamatuar cevapta artmaya yol açar [73]. İlave olarak, genetiği değiştirilmiş farelerin yara dokusunda, kronik yaranın karakteristik özelliklerin tümü ve nötrofil ve makrofajların uzun süre kaldığı gözlenmiştir. Benzer bir şekilde, enflamatuar hastalıklarda ve kronik yaralarda TNF-< gibi proenflamatuar sitokinlerin aşırı miktarları ile birliktedir. Kronik enflamasyonda miRNAs nın ilişkisinin daha detaylı yorumunu kitapta bölüm 9 da dır.

13.7 KRONİK YARA ENFLAMASYONU VE BİYOFİLM

Proenflamatuar sitokinlerin seviyesinin yükselmesi, yüksek proteaz seviyeleri (matrix metalloproteaz ve elastaz) ve çok fazla nötrofiller ile birlikte, kronik yaralarda aynı zamanda, kronik enflamasyonda büyük rol oynadığı düşünülen biyofilmin bulunması ile karakterizedir. Biofilmler yüzeye yapışık, bakterilerin çevreye dayanıklı grupları (sıklıkla çok sayıda genotipler), protein, DNA ve polisakkarid gibi ekstrasellüler polimerik maddeler ile birlikte tutulurlar. Kronik cilt yaraları, biofilmlerin varlığı ile açıklanabilen, onların benzemeyen etyolojilerine rağmen spesifik biyokimyası ve hücreleri benzerdir [75]. Bir kronik yarada başlangıçtaki tepkisiz immün cevap, kronikleşmeyi destekleyen, enflamasyonu sürdüren ve eradike edilmesi güç olan yaradaki biofilm gurubunu tespit etmek için bakterilere izin verir. Konağın immünitesi, antikor, kompleman ve lökositlerin biyofilm sorunun çözmede sıklıkla başarısız olduğundan enfeksiyonlarına karşı başarısızdır. Bir biofilm içinde genetik çeşitlilikte artma, sıklıkla çevresel strese dayanma kabiliyetinde bir artış ile birliktedir. Tek predominant patojenik tür özelliği gösteren bir yara biofilmi, genetik olarak çeşitli biofilmden daha kolay suprese olur ve daha az dirençlidir [76]. Aksine kronik yaralarda görüldüğü gibi çeşitlilik içeren biofilm, hiperenflamatuar yara ortamını sürdürebilen, organize olabilen ve bakterilerin yapışmasını sağlayan işlevsel denklige sahip olmalıdır [77]. Nonpatolojik bakteri örnekleri, enfekte biofilimli bir kronik yarayı destekleyen birleşik biofilm topluluğunun bir parçası olarak simbiyotik olarak etki gösterebilirler. *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya benzeyen patojenler yara biofilmi başlatma ve sürdürmede yeterli olabilirler ve fonksiyonel olarak efektif olabilirler. Aynı enfeksiyon

derecesini elde etmek için çeşitli işbirliği yapan türlere sahip farklı bir popülasyon gereklidir. Bir tür, konağa antijen ekleyebilir, diğeri koruyucu matriks içinde konağın komponentleri ile veya kendi kendine organize olabilir, üçüncü tür, sürekli enflamatuar durumunu tetikleyen sürekli olarak lipopolisakkarid salabilir, dördüncü tür çevreyi pıhtılaştırabilir.

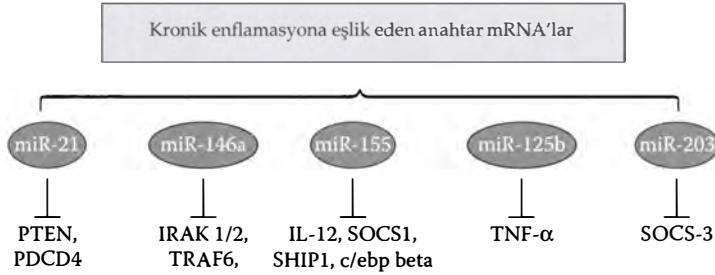
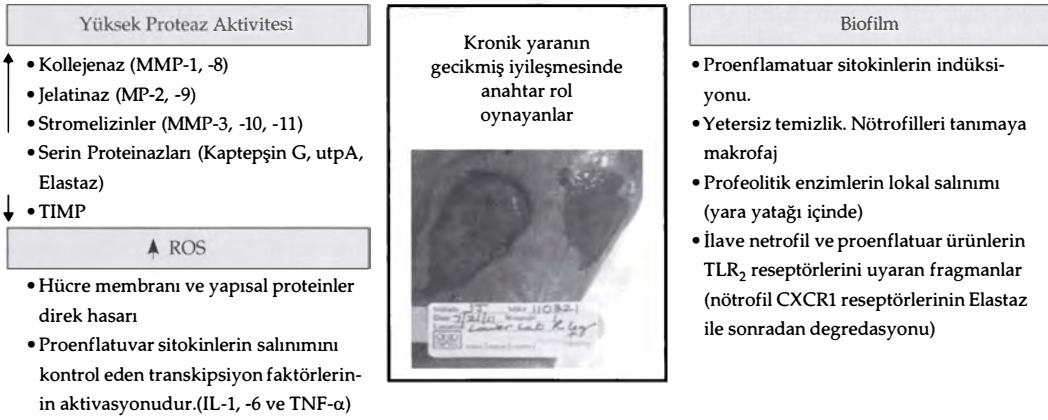
Çalışmalar, bakterilerin konakçının kalıtsal immün cevabını etkilemek için proenflamatuar sitokinlerin regülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin, *Shigella*, proenflamatuar sitokin salınımını arttıran bir plazma virülans genini eksprese eder. *Pseudomonas aeruginosa*'dan çevreyi algılama molekülü, proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu uyarmak için doğrudan konak hücrelere etki eder[79]. *Staphylococcus aureus* (diğer patojen) proenflamatuar salınımını sürdüren ve massif bir şekilde arttıran (enterotoksinler, toksik şok sendrom toksin-1) süperantjen ve modulinler'i eksprese eder [80]. Bunlara ek olarak patojenlerin tip 3 sekresyon sistemleri, konakçının immüne hücreleri içine etkileyici protein enjekte ederek, fagozitosu azaltır, nötrofillerin öldürücü etkilerini azaltır dolayısı ile yara içinde proenflamatuar sitokin salınımı artar [81].

Gram negative bakteri duvarının major komponenti, yara biofilm alanında nötrofillerin kemotaksininin devamını güçlü bir şekilde arttıran lipopolisakkaridlerdir. Sağlıklı immün cevapta, nötrofiller bir patojeni yuttuktan sonra apoptoza başlar. Onlar, fagositoz için makrofajları uyaran, fosfatidil serin gibi proteinli yüzey moleküller ekspre ederler [82–84]. Makrofajlar, enflamasyonu kontrol etmek için gerekli bir mekanizma olan netrofil in situ'nun [83-88]. nekrotik parçalanmasını engellemek amacıyla bu fonksiyonel olarak terminal nötrofilleri tanımlar, içine alır ve sonrasında parçalar. Buna rağmen, lipopolisakkaritler, nötrofillerin membran bağlantılı fosfatidilserinlerine engel olabilirler. Enfeksiyon alanında nötrofillerin lokalize birikmesi sağlıklı bir konağın cevabıdır. Fakat bu birikme, enflamatuar cevabı kontrol etmek için makrofajlar tarafından nötrofillerin eliminasyonu aynı anda olmalıdır [88]. Lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünler fosfatidil serin ile karıştığı zaman, makrofajlar nötrofilleri tanımayabilir. Sonuçta, yara yatağında proteolitik enzimlerin (elastaz, metalloproteaz, ve inflammatuar mediatörler) lokalize salınımı ile, enfeksiyon alanından nekroze olanları temizlemek yetersiz kalır [89–91]. Kronik yarada aşırı proteaz aktivitesi biofilm formasyonunu destekler ve böylece kısır bir döngü oluşur. Örneğin, *Staphylococcus epidermidis* vakalarında, konakçı proteazları, biofilm formasyonunu başlatan ve bakterilerin yapışma fonksiyonunu aktive eden, proteinli birikimleri proteolitik olarak işlerler [53, 92]. Nötrofillerin CXCR1 reseptörlerini parçalara ayıran elastaz, ilave nötrofil toplayan ve enflamatuar siklusu besleyen proenflamatuar sitokinler üreten TLR2 reseptörlerini stimule eden parçalarıdır. Bu devam eden siklus, iyileşmeyi geciktiren enflamasyon seviyesinin yükselmesini sürdürür ve üretir. 93]., Proteaz ve elastaz, yara tamir süreçlerine karışmış olan lokal doku dahil, konağın diğer hücre tiplerinde apoptoza neden olur [94].

13.8 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Başarılı doku tamiri sağlamak için, yara iyileşmesi ile alakalı anti ve proenflamatuar mediatörlerin arasında iyi ayarlanmış dengeye ihtiyaç vardır. Bu etkileşimlerin kritik parametrelerin regülasyonunun bozulması, iyileşmeyen kronik yara ile birlikte olan patolojik ve kronik enflamatuar hastalık durumları ile sonuçlanır (Figure 13.4).

Doku tamirinde anti ve proenflamatuar yolağın çözüme ulaştırılması, iyileşmeyen yaranın kronik olarak inflame olmuş mikroortamı nedeni ile oluşan hasardan, rejeneratif dokuyu muhafaza eden koruyucu strateji geliştirme yolunda önemli olabilir. Aşırı ve dengesiz enflamasyon ile karakterize kronik yaralarda, gelecekteki terapötik yaklaşımların umut vaat ettiği izlenimini vermektedir. Kronik enflamasyon için en yaygın çözümlerden biri, potansiyel olarak iyileşecek sağlıklı dokuyu bırakarak, enfekte, hasar görmüş ve ölü dokuyu çıkaran yara debritlemanıdır [16]. Enflamatuar kaskadı değiştiren diğer metodların amacı (1) büyüme faktörü ve eksojen sitokin kullanılarak, bozucu dengesizliği değiştirmek, daha sentetik moda doğru kronik bir yara yapmak, (2) non steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAIDs) gibi antienflamatuar ilaç kullanımı [96]., ve (3) PUFA desteklerini kullanarak beslenme benzeri müdahaleler. Böylece yara enflamasyonun rezolüsyonu ve başlangıç için temel mekanizma ve mediatörlerin daha iyi anlaşılması, kronik yara ile birlikte en yaygın iyileşmeyen dirençli enflamasyonu kontrol altına alan gelişmiş strateji tasarlamaya yardım edecektir.



ŞEKİL 13.4 Kronik yaraların yara iyileşme yanıtında gecikmedeki ilgili kilit oyuncuları

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Kronik yara, yineleyen veya iyileşmeyen, iyileşmesi için (4 haftadan daha fazla) uzun zaman gerektiren vücut yüzeyinin sürekliliğinde herhangi bir kesiklik veya bir yara olarak tarif edilir.
- Kronik yaralar, iyileşmenin normal fazının ilerlemesindeki yetmezlik ve böylece uzamış patolojik enflamasyon durumuna girmektir.
- Proenflatuar sitokinler MMP ekspresyonunun güçlü uyarıcısıdır ve kronik yaralarda metalloproteinazların inhibisyonu, doku ekspresyonunun regülasyonunu bozar
- Kronik yara mikroortamında oksidan/antioksidan dengenin bozulması, iyileşmeyen yaraların dirençli enflatuar durumlarını büyüyen majör faktördür.
- ROS'lar, kemokinler, MMPs içeren proteolitik enzimler, serin proteinazlar ve proenflatuar sitokinlerin (IL-1, -6, and TNF- α) ekspresyonunu kontrol eden, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açan sinyal yollarını selektif olarak etkileyebilirler.
- Kronik enflamasyon, kronik iyileşmeyen yaraların ayırıcı bir özelliği olduğundan, miRNAs'ın kronik yara patolojisinde rol oynayan enflamasyon yolağını regüle ettiği muhtemeldir.
- Kronik yara, Proenflatuar sitokinlerin yükselmesi ile birlikte, yüksek proteaz seviyeleri (matriks metalloproteaz ve elastaz), aşırı nötrofiller ve aynı zamanda kronik enflamasyonda büyük bir rol oynayacağı düşünülen biofilm varlığı ile karakterizedir.

REFERANSLAR

1. Wysocki, A.B. Wound fluids and the pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 23, 283–290 (1996).
2. Baker, S.R., Stacey, M.C., Jopp-McKay, A.G., Hoskin, S.E. & Thompson, P.J. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 78, 864–867 (1991).
3. Singer, A.J. & Clark, R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341, 738–746 (1999).
4. Croveti, G., et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 30, 145–151 (2004).
5. Sen, C.K., Gordillo, G.M., Roy, S., Kirsner, R., Lambert, L., Hunt, T.K., et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen* 17, 763–771 (2009).
6. Menke, N.B., Ward, K.R., Witten, T.M., Bonchev, D.G. & Diegelmann, R.F. Impaired wound healing. *Clin Dermatol* 25, 19–25 (2007).
7. Broughton, G., 2nd, Janis, J.E. & Attinger, C.E. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg* 117, 1e–S–32e–S (2006).
8. Schreml, S., Szeimies, R.M., Prantl, L., Landthaler, M. & Babilas, P. Wound healing in the 21st century. *J Am Acad Dermatol* (2010).
9. Gronert, K. Lipid autacoids in inflammation and injury responses: A matter of privilege. *Mol Interv* 8, 28–35 (2008).
10. Velnar, T., Bailey, T. & Smrkolj, V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 37, 1528–1542 (2009).
11. Eming, S.A., Krieg, T. & Davidson, J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 127, 514–525 (2007).
12. Colwell, A.S., Longaker, M.T. & Lorenz, H.P. Fetal wound healing. *Front Biosci* 8, s1240–1248 (2003).
13. Oberyszyn, T.M. Inflammation and wound healing. *Front Biosci* 12, 2993–2999 (2007).
14. Werner, S. & Grose, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83, 835–870 (2003).
15. Khanna, S., Biswas, S., Shang, Y., Collard, E., Azad, A., Kauh, C., et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One* 5, e9539 (2010).
16. Roy, S. Resolution of Inflammation in Wound Healing: Significance of Dead Cell Clearance, in *Wound Healing Society Year Book*, Vol. 1 (ed. Sen, C.K.) 253–258 (Mary Ann Liebert, Inc. publishers, New Rochelle, NY, 2010).
17. Martin, P. & Leibovich, S.J. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 15, 599–607 (2005).
18. Rappolee, D.A., Mark, D., Banda, M.J. & Werb, Z. Wound macrophages express TGF- α and other growth factors in vivo: Analysis by mRNA phenotyping. *Science* 241, 708–712 (1988).
19. Egozi, E.I., Ferreira, A.M., Burns, A.L., Gamelli, R.L. & Dipietro, L.A. Mast cells modulate the inflammatory but not the proliferative response in healing wounds. *Wound Repair Regen* 11, 46–54 (2003).
20. Puxeddu, I., Piliponsky, A.M., Bachelet, I. & Levi-Schaffer, F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 35, 1601–1607 (2003).
21. Weller, K., Foitzik, K., Paus, R., Syska, W. & Maurer, M. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB J* 20, 2366–2368 (2006).
22. Gallucci, R.M., Simeonova, P.P., Matheson, J.M., Kommineni, C., Gurriel, J.L., Sugawara, T., et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J* 14, 2525–2531 (2000).
23. Wetzler, C., Kampfer, H., Stallmeyer, B., Pfeilschifter, J. & Frank, S. Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: Prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair. *J Invest Dermatol* 115, 245–253 (2000).
24. Sander, A.L., Henrich, D., Muth, C.M., Marz, I., Barker, J.H., & Frank, J.M. In vivo effect of hyperbaric oxygen on wound angiogenesis and epithelialization. *Wound Repair Regen* 17, 179–184 (2009).
25. Frater-Schroder, M., Risau, W., Hallmann, R., Gautschi, P. & Bohlen, P. Tumor necrosis factor type α , a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 5277–5281 (1987).
26. Mauviel, A., Daireaux, M., Rédini, F., Galera, P., Loyau, G., & Pujoi, J.-P. Tumor necrosis factor inhibits collagen and fibronectin synthesis in human dermal fibroblasts. *FEBS Lett* 236, 47–52 (1988).
27. Mooney, D.P., O'Reilly, M. & Gamelli, R.L. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg* 211, 124–129 (1990).
28. Goren, I., Müller, E., Schiefelbein, D., Christen, U., Pfeilschifter, J., Mühl, H., et al. Systemic anti-TNF- α treatment restores diabetes-impaired skin repair in ob/ob mice by inactivation of macrophages. *J Invest Dermatol* 127, 2259–2267 (2007).

29. Shinozaki, M., Okada, Y., Kitano, A., Ikeda, K. & Saika, S. Impaired cutaneous wound healing with excess granulation tissue formation in TNF α -null mice. *Arch Dermatol Res* 301, 531–537 (2009).
30. Moore, K.W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R.L. & O'Garra, A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19, 683–765 (2001).
31. Liechty, K.W., Kim, H.B., Adzick, N.S. & Crombleholme, T.M. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 35, 866–872; discussion 872–863 (2000).
32. Abd-El-Aleem, S.A., Ferguson, M.W., Appleton, I., Bhowmick, A., McCollum, C.N., & Ireland, G.W. Expression of cyclooxygenase isoforms in normal human skin and chronic venous ulcers. *J Pathol* 195, 616–623 (2001).
33. Haeggstrom, J.Z., Rinaldo-Matthis, A., Wheelock, C.E. & Wetterholm, A. Advances in eicosanoid research, novel therapeutic implications. *Biochem Biophys Res Commun* 396, 135–139 (2010).
34. Broughton, G., 2nd, Janis, J.E. & Attinger, C.E. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117, 12S–34S (2006).
35. Kilfeather, S. 5-lipoxygenase inhibitors for the treatment of COPD. *Chest* 121, 197S–200S (2002).
36. Levy, B.D., Clish, C.B., Schmidt, B., Gronert, K. & Serhan, C.N. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2, 612–619 (2001).
37. Maddox, J.F. & Serhan, C.N. Lipoxin A4 and B4 are potent stimuli for human monocyte migration and adhesion: Selective inactivation by dehydrogenation and reduction. *J Exp Med* 183, 137–146 (1996).
38. Jozsef, L., Zouki, C., Petasis, N.A., Serhan, C.N. & Filep, J.G. Lipoxin A4 and aspirin-triggered 15-epi-
39. lipoxin A4 inhibit peroxynitrite formation, NF- κ B and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 13266–13271 (2002).
40. Lawrence, T., Willoughby, D.A. & Gilroy, D.W. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2, 787–795 (2002).
41. Serhan, C.N., Clish, C.B., Brannon, J., Colgan, S.P., Chiang, N., & Gronert, K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med* 192, 1197–1204 (2000).
42. Serhan, C.N., Hong, S., Gronert, K., Colgan, S.P., Devchand, P.R., Mirick, G., et al. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 196, 1025–1037 (2002).
43. Arita, M., Yoshida, M., Hong, S., Tjonahen, E., Glickman, J.N., Petasis, N.A., et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 7671–7676 (2005).
44. Serhan, C.N., Arita, M., Hong, S. & Gotlinger, K. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids* 39, 1125–1132 (2004).
45. Serhan, C.N., Yang, R., Martinod, K., Kasuga, K., Pillai, P.S., Porter, T.F., et al. Maresins: Novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 206, 15–23 (2009).
46. Sato, K., Nagayama, H., Tadokoro, K., Juji, T. & Takahashi, T.A. Extracellular signal-regulated kinase, stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase, and p38mapk are involved in IL-10-mediated selective repression of TNF- α -induced activation and maturation of human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 162, 3865–3872 (1999).
47. Ashcroft, G.S. Bidirectional regulation of macrophage function by TGF- β . *Microbes Infect* 1, 1275–1282 (1999).
48. Ashcroft, G.S., Yang, X., Glick, A.B., Weinstein, M., Letterio, J.J., Mizel, D.E., et al. Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. *Nat Cell Biol* 1, 260–266 (1999).
49. Teder, P., Vandivier, R.W., Jiang, D., Liang, J., Cohn, L., Puré, E., et al. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science* 296, 155–158 (2002).
50. Greenhalgh, D.G. The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell Biol* 30, 1019–1030 (1998).
51. Loots, M.A., Lamme, E.N., Zeegelaar, J., Mekkes, J.R., Bos, J.D., & Middelkoop, E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 111, 850–857 (1998).
52. Eming, S.A., Smola, H. & Krieg, T. Treatment of chronic wounds: State of the art and future concepts. *Cells Tissues Organs* 172, 105–117 (2002).
53. Palolahti, M., Lauharanta, J., Stephens, R.W., Kuusela, P. & Vaheri, A. Proteolytic activity in leg ulcer exudate. *Exp Dermatol* 2, 29–37 (1993).

54. Harris, I.R., Yee, K.C., Walters, C.E., Cunliffe, W.J., Kearney, J.N., Wood, E.J., et al. Cytokine and protease levels in healing and non-healing chronic venous leg ulcers. *Exp Dermatol* 4, 342–349 (1995).
55. Saarialho-Kere, U.K. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 290 Suppl, S47–S54 (1998).
56. Barrick, B., Campbell, E.J. & Owen, C.A. Leukocyte proteinases in wound healing: Roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 7, 410–422 (1999).
57. Norgauer, J., Hildenbrand, T., Idzko, M., Panther, E., Bandemir, E., Hartmann, M., et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 147, 1180–1186 (2002).
58. Grinnell, F., Ho, C.H. & Wysocki, A. Degradation of fibronectin and vitronectin in chronic wound fluid: Analysis by cell blotting, immunoblotting, and cell adhesion assays. *J Invest Dermatol* 98, 410–416 (1992).
59. Grinnell, F. & Zhu, M. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, alpha1-proteinase inhibitor, and alpha2-macroglobulin. *J Invest Dermatol* 106, 335–341 (1996).
60. Wlaschek, M., Peus, D., Achterberg, V., Meyer-Ingold, W. & Scharffetter-Kochanek, K. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds. *Br J Dermatol* 137, 646 (1997).
61. Lauer, G., Sollberg, S., Cole, M., Flamme, I., Stürzebecher, J., Mann, K., et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 115, 12–18 (2000).
62. Lauer, G., Sollberg, S., Cole, M., Krieg, T. & Eming, S.A. Generation of a novel proteolysis resistant vascular endothelial growth factor165 variant by a site-directed mutation at the plasmin sensitive cleavage site. *FEBS Lett* 531, 309–313 (2002).
64. Roth, D., Piekarek, M., Paulsson, M., Christ, H., Bloch, W., Krieg, T., et al. Plasmin modulates vascular endothelial growth factor-A-mediated angiogenesis during wound repair. *Am J Pathol* 168, 670–684 (2006).
65. James, T.J., Hughes, M.A., Cherry, G.W. & Taylor, R.P. Evidence of oxidative stress in chronic venous ulcers. *Wound Repair Regen* 11, 172–176 (2003).
66. Mendez, M.V., Stanley, A., Park, H.Y., Shon, K., Phillips, T., & Menzoian, J.O. Fibroblasts cultured from venous ulcers display cellular characteristics of senescence. *J Vasc Surg* 28, 876–883 (1998).
67. Wenk, J., Foitzik, A., Achterberg, V., Sabiwalsky, A., Dissemmond, J., Meewes, C., et al. Selective pickup of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix-degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: A new dressing concept. *J Invest Dermatol* 116, 833–839 (2001).
68. Wlaschek, M. & Scharffetter-Kochanek, K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 13, 452–461 (2005).
69. Weiss, S.J. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320, 365–376 (1989).
70. Campisi, J. Replicative senescence: An old lives' tale? *Cell* 84, 497–500 (1996).
71. Banerjee, J., Chan, Y.C. & Sen, C.K. MicroRNAs in skin and wound healing. *Physiol Genomics* 43, 543–556 (2011).
72. Roy, S. & Sen, C.K. MiRNA in innate immune responses: Novel players in wound inflammation. *Physiol Genomics* 43, 557–565 (2011).
73. Sonkoly, E., Stahle, M. & Pivarcsi, A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clin Exp Dermatol* 33, 312–315 (2008).
74. Tili, E., Michaille, J.J., Cimino, A., Costinean, S., Dumitru, C.D., Adair, B., et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 179, 5082–5089 (2007).
75. Linke, A., Goren, I., Bosl, M.R., Pfeilschifter, J. & Frank, S. Epithelial overexpression of SOCS-3 in transgenic mice exacerbates wound inflammation in the presence of elevated TGF-beta1. *J Invest Dermatol* 130, 866–875 (2010).
76. Stoodley, P., Sauer, K., Davies, D.G. & Costerton, J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 56, 187–209 (2002).
77. James, G.A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E., Secor, P., Sestrich, J., et al. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 16, 37–44 (2008).
78. Ehrlich, G.D., Hu, F.Z., Shen, K., Stoodley, P. & Post, J.C. Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections. *Clin Orthop Relat Res* 437, 20–24 (2005).
79. Wolcott, R.D., Rhoads, D.D. & Dowd, S.E. Biofilms and chronic wound inflammation. *J Wound Care* 17, 333–341 (2008).
80. D'Hauteville, H., Khan, S., Maskell, D.J., Kussak, A., Weintraub, A., Mathison, J., et al. Two mshB genes encoding maximal acylation of lipid A are required for invasive *Shigella flexneri* to mediate inflammatory rupture and destruction of the intestinal epithelium. *J Immunol* 168, 5240–5251 (2002).

81. Jahoor, A., Patel, R., Bryan, A., Do, C., Krier, J., Watters, C., et al. Peroxisome proliferator-activated receptors mediate host cell proinflammatory responses to *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer. *J Bacteriol* 190, 4408–4415 (2008).
82. Llewelyn, M. & Cohen, J. Superantigens: Microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Dis* 2, 156–162 (2002).
83. Cornelis, G.R. The type III secretion injectisome, a complex nanomachine for intracellular “toxin” delivery. *Biol Chem* 391, 745–751 (2010).
84. Fadok, V.A., Bratton, D.L., Guthrie, L. & Henson, P.M. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: Role of proteases. *J Immunol* 166, 6847–6854 (2001).
85. Fadok, V.A., de Cathelineau, A., Daleke, D.L., Henson, P.M. & Bratton, D.L. Loss of phospholipid asym-
86. metry and surface exposure of phosphatidylserine is required for phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and fibroblasts. *J Biol Chem* 276, 1071–1077 (2001).
87. Fadok, V.A., Voelker, D.R., Campbell, P.A., Cohen, J.J., Bratton, D.L., & Henson, P.M. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol* 148, 2207–2216 (1992).
88. Vandivier, R.W., Fadok, V.A., Hoffmann, P.R., Bratton, D.L., Penvari, C., Brown, K.K., et al. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. *J Clin Invest* 109, 661–670 (2002).
89. Baran, J., Guzik, K., Hryniewicz, W., Ernst, M., Flad, H.D., & Pryjma, J. Apoptosis of monocytes and prolonged survival of granulocytes as a result of phagocytosis of bacteria. *Infect Immun* 64, 4242–4248 (1996).
90. Guzik, K., Bzowska, M., Smagur, J., Krupa, O., Sieprawska, M., Travis, J., et al. A new insight into phagocytosis of apoptotic cells: proteolytic enzymes divert the recognition and clearance of polymorpho- nuclear leukocytes by macrophages. *Cell Death Differ* 14, 171–182 (2007).
91. Coxon, A., Tang, T. & Mayadas, T.N. Cytokine-activated endothelial cells delay neutrophil apoptosis in vitro and in vivo. A role for granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 190, 923–934 (1999).
92. Baumann, R., Casaulta, C., Simon, D., Conus, S., Yousefi, S., & Simon, H. Macrophage migration inhibitory factor delays apoptosis in neutrophils by inhibiting the mitochondria-dependent death pathway. *FASEB J* 17, 2221–2230 (2003).
93. Gamberale, R., Giordano, M., Trevani, A.S., Andonegui, G. & Geffner, J.R. Modulation of human neutrophil apoptosis by immune complexes. *J Immunol* 161, 3666–3674 (1998).
94. Anwar, S. & Whyte, M.K. Neutrophil apoptosis in infectious disease. *Exp Lung Res* 33, 519–528 (2007).
95. Rohde, H., Burdelski, C., Bartscht, K., Hussain, M., Buck, F., Horstkotte, M.A., et al. Induction of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol Microbiol* 55, 1883–1895 (2005).
96. Hartl, D., Latzin, P., Hordijk, P., Marcos, V., Rudolph, C., Woischnik, M., et al. Cleavage of CXCR1 on neutrophils disables bacterial killing in cystic fibrosis lung disease. *Nat Med* 13, 1423–1430 (2007).
97. Yang, J.J., Kettritz, R., Falk, R.J., Jennette, J.C. & Gaido, M.L. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 149, 1617–1626 (1996).
98. Sosroseno, W. & Herminajeng, E. The role of macrophages in the induction of murine immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Med Microbiol* 51, 581–588 (2002).
99. Khanapure, S.P., Garvey, D.S., Janero, D.R. & Letts, L.G. Eicosanoids in inflammation: Biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7, 311–340 (2007).

14 Skar Oluşumda TGF-BETA'nın Multifazik Roller

Praveen R. Arany and George X. Huang

Harvard Üniversitesi
Cambridge, Massachusetts

Woo Seob Kim

Harvard Üniversitesi
Cambridge, Massachusetts

Chung-Ang Üniversitesi
Seoul, Republic of Korea

Çeviri: Prof. Yasemin AKÇAY
Dr. Asuman KAPLAN ALGIN

İÇİNDEKİLER

14.1 Giriş.....	187
14.2 Skar Üretimini Etiyopatogenezi.....	190
14.2.1 Skar Tetikleyicileri	191
14.2.2 Skar Modölatörleri	191
14.2.3 Skar Effektörleri.....	192
14.3 Makul Bir Bağlantı Olarak Tgf-β1	192
14.4 Skar Tedavisinde Tgf-1'in Hedef Alınması	194
14.5 Geleceğe İlişkin Öneriler	195
Çıkarılacak Mesajlar	195
Referanslar	195

14.1 GİRİŞ

Yara iyileşmesi, hasarlı doku ve hücrelerin sırayla yerine konması ve ekstraselüler matriksin (ECM; hücre dışı alan) eş zamanlı yeniden şekillenmesi ile onarıldığı süreçtir, sağ kalım için önemlidir [1]. İyileşme için ideal sonuç, orijinal doku şekli ve fonksiyonunun tam olarak yerine gelmesini sağlayan rejenerasyondur. Ama skar oluşumu rejeneratif veya normal iyileşme sekeli ile etkileşerek anatomik formun normal restorasyonunu önler ve aşırı olduğunda fizyolojik fonksiyonu bozabilir. Pulmoner fibrozis, karaciğer sirozu, renal glomerüloskleroz ve kardiyak fibrozis gibi iç organlarda skar, sıklıkla organ yetmezliği ve mortaliteye neden olur [1]. Bunun ötesinde, kutanöz skarlarda öncelikle kozmetik şekil bozukluğu önemli iken organ fibrozisinde kaşıntı, dizestezi ve ağrı eşlik edebilir [2].

Normal yara iyileşmesi 3 fazda oluşur: enflamasyon, proliferasyon ve matürasyon. Hasar gelişimini takiben fibrin pıhtı oluşumu ve plateletlerin degranülasyonu sırasında güçlü sitokinler (TGF-β, EGF, IGF, PDGF) ile hemostaz sağlanır. Bu faktörler nötrofillerin, mast hücrelerinin ve atıkları fago-site eden makrofajların yaralanma bölgesine geçişini kolaylaştırarak enflamatuar fazı yönlendirir. Bu enflamatuar faz birkaç saatten 5-7 güne dek sürebilir. Enflamatuar fazı fibroblastlar tarafından yeni ECM (büyük oranda prokollajen, elastin ve proteoglikanlardan oluşur) sentezi ile doku bütünlüğünü sağlayan epidermal kapanma ve dermal yeniden modellenmeyi içeren proliferatif faz (3-6

hafta süren) takip eder. Endotelyal hücrelerde miyofibroblastlar, yara bölgesine geçerken ve neo-anjiyogeneze katılırken yara kontraksiyonunu başlatır. Son olarak, matürasyon fazı (aylar sürebilen) sırasında, yaradaki prokollajen, tip I kollajene dönüşür ve fazlalık ECM bileşenleri kollejenazlar, proteoglikanlar ve metalloproteinazlar ile yıkılır [2,3]. Yara iyileşmesini düzenleyen oldukça karmaşık bu mekanizmalar hala araştırılmaktadır. Benzer şekilde, anormal skar oluşumunun kesin etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak abartılı sitokin aktivasyonunun aşırı ECM birikimine ve sonunda kalıcı fibrozların oluşumuna yol açtığı öne sürülmektedir.

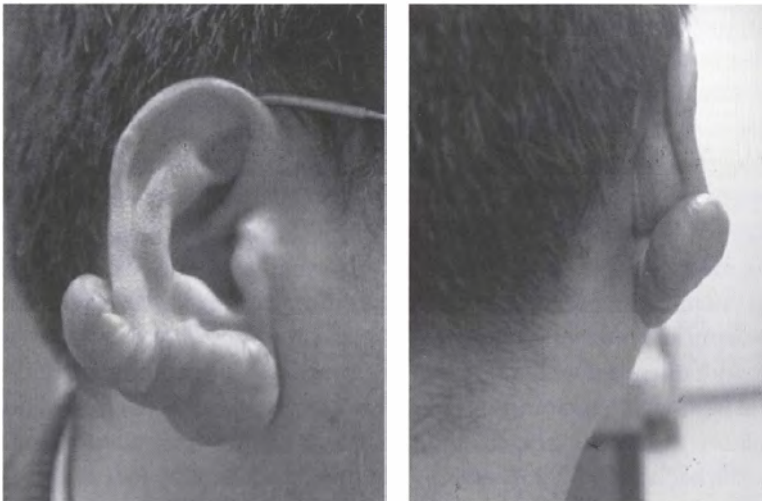
Hipertrofik skarlar ve keloid en sık iki kutanöz skarlaşma sekelidir. Hipertrofik skarlaşma görülme sıklığı cerrahi sonrası % 39-68 ve yanık sonrası % 33-91 olarak hesaplanmaktadır [4]. Keloid skarlaşma görülme sıklığı siyahlar, Hispanikler ve Doğu Asya toplumlarında % 4,5-20 aralığında değişir [5]. (Şekil 14.1). Her iki skar tipi başlangıçta zengin damarlar ve eritem, yüksek mezenkimal hücre yoğunluğu, dermis ve subkutanöz dokularda aşırı kollajen birikimi ve epidermal tabaka kalınlığında artış ile karakterizedir [5,6]. Primer yaralanma kaynağı, büyüme paterni, klinik seyir ve kollajen organizasyonu ile ayırt edilebilir.

Hipertrofik skarlar:

1. Travma, cerrahi veya ikinci-üçüncü derece yanıklar gibi majör deri yaralarına yanıt olarak gelişir.
2. İlk yara sınırları içinde kalır, skar büyümesi çevre dokulara invazyondan ziyade skar sınırlarının dışarı doğru itilmesi ile gerçekleşir.
3. Eldiven tarzında ilerler ve ilk yaralanmadan genellikle 2-5 yıl sonra doğal olarak iyileşme göstererek aylar içinde geriler.
4. Dermiste fibroblastlar, küçük kan damarları ve epitelyal yüzeye paralel kollajen demetlerinden oluşan nodüler yapılar sergiler [2,5-7].

Aksine, keloidler:

1. Akne, böcek ısırığı veya küpe gibi minör deri yaralarına yanıt olarak gelişir.
2. İlk yaranın sınırlarının ötesine, çevre dokulara invazyon ile büyür.
3. Belirsiz bir şekilde büyür ve doğal yoldan düzelmez.
4. Dermiste epitelyal yüzey bağlamında rastgele uzanan kalın, hyalin-benzeri kollajen liflerinin gelişigüzel depolanması söz konusudur.



ŞEKİL 14.1 Kulak loblarında keloid sıklığı.

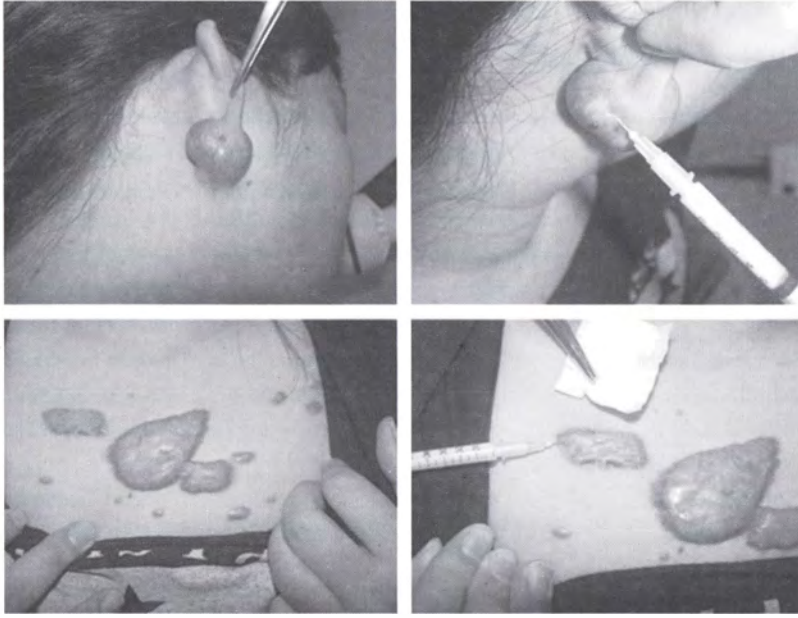
TABLO 14.1**Skar Dokusunun Karakteristik Özellikleri**

	Karakteristik Özellikler	Hipertrofik Skar Keloidleri	Keloidler
Farklılıklar	Klinik marjlar	Orijinal yaranın içinde kalır	Orijinal yaranın dışına uzanır
	Klinik seyir	Ameliyattan / yaralanmadan kısa bir süre sonra	Yaralanmadan sonraki aylar
	Sıklık	Sık	Nadir(Etnik duyarlılık)
	Anatomik bölgeler	Deri kırışıklıkları, eklemler	Kulak lobları, sternum, omuzlar
	Nedensel faktörler	Önemli yaralanmalar	Küçük ve büyük yaralanmalar
	Cerrahi yönetimi	Nispeten kolay, tedaviden sonra iyileştirir	Zor, genellikle cerrahiden sonra daha kötüleşir
	Nüksler	Nadir	Sık
	Kollajen içeriği	dalgalı, kalınlaşmış ve yönlendirilmiş epidermal yüzey gelişigüzel	Yoğun, nodüler ve organize olarak paralel,
	Kolajen içeriği	Komşu dokulardan yaklaşık 3 kat daha fazla	Komşu dokudan yaklaşık 20 kat daha fazla
	Hücresellik	Yüksek	Düşük
Benzerlikler	Vaskülarite	Belirli küçük damarlar	Birkaç küçük damar
	Görünüm	Yükseltilmiş, kaşıntılı, nadiren ağrılı	
	Yakıcı ajan	Yaralanma, cerrahi	
	Kolajen içeriği	Komşu dokudan daha yüksek	

Keloidler cerrahi eksizyon sonrası % 45-100 aralığında değişen yüksek nüks oranına sahiptir. Tablo 14.1 hipertrofik skarlar ve keloidler arasındaki önemli benzerlik ve farklılıkları özetler. İlginçtir ki, anatomik olarak sınırlanmış hipertrofik skarlar (yara sınırları içinde) kolayca yanıt verirken, aşırı büyümüş keloidler (yara sınırlarının ötesine) sıklıkla nüks eder, bu durum keloidlerde altta yatan düzensiz biyolojik yanıtların ilerleyici bir yelpazeye sahip olduğunu düşündürür.

Hipertrofik skarlar ve keloidler için mevcut tedavilerin sayısı giderek artmakta, skar oluşumunun farklı evrelerini hedef alan birçok tedavi vardır [8]. Kutanöz skarların önlenmesine yönelik klinik strateji; bol debridman ve yara yerinin irrigasyonunu, yaranın en az gerilim ile primer kapatılmasını ve enflamasyonu kısaltmak için yabancı cisimlere (örneğin ipek sütürler) maruziyetin sınırlanmasını kapsar [3,7]. Hipertrofik skar ve keloid gelişimini azaltmak için yaygın stratejiler; silikon jel kaplama ve kompresyon tedavisinden oluşur. Silikon jel kaplamanın yara yeri hidrasyonunu iyileştirdiği ve kapillerler üzerinden pro-enflamatuar sitokinlerin ulaşımını azaltarak kollajen birikimini düşürdüğü düşünülmektedir. Silikon jel kaplamanın etkinliği hastanın uyumuna bağlıdır çünkü kaplama aylar boyunca günde 12 saat uygulanmalıdır. Hastanın 6 ay boyunca günde 8-24 saat 15 mmHg sabit basınç uygulayan giysileri giydiği kompresyon tedavisinin skar iyileşmesini hızlandırıldığı düşünülmektedir ama altta yatan mekanizma bilinmemektedir. Kompresyon tedavisinin kısıtlılığı kompresyon giysilerinin yara yerinde daha fazla travmaya yol açabilmesidir; hastanın rahatsız olması uyumu azaltır.

Mevcut hipertrofik skarlar tam cerrahi eksizyon ve takiben primer kapatma veya deri grefti ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Yüksek nüks oranları nedeniyle keloidlerde nüksü önlemek için eksizyon ek tedaviler ile kombine edilir. Kombine tedavide en sık kullanılan adjuvan tedavi triam-solon, deksametazon ve hidrokortizon asetat gibi sentetik kortikosteroidlerin cerrahi sonrasında enjeksiyonudur (Şekil 14.2). Bu kortikosteroidlerin pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak



ŞEKİL 14.2 İntralezyonal steroid enjeksiyonu ile skar tedavisi.

fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği ve fibrotik ECM birikimini azalttığına inanılmaktadır [3]. Cerrahi rezeksiyon sonrası kortikosteroid enjeksiyonunun keloidlerde nüksü % 80 oranında önlediği gösterilmiş olsa da bu tedavinin kısıtlılığı 1 yıla varan süre ile 4-8 hafta aralıklarla ağırlı enjeksiyon yapılma zorunluluğu ve menstrüel disfonksiyon, adrenokortikal fonksiyonun baskılanması ve glokom gibi steroid yan etkilerinden oluşur. Alternatif adjuvan tedavi fibroblast apoptozunu indükleyerek kollajen birikimini azalttığı düşünülen radyoterapidir (genellikle 5-6 seansta 15-20 Gy); ancak, bu tedavi teorik olarak malign tümör oluşturma riski nedeniyle tartışmalıdır. Sonuç olarak, hipertrofik skarlar ve keloidler için güncel tedaviler tutarsızdır ve tatmin edici değildir, bu durum büyük olasılıkla bu ampirik tedavilerin henüz tam olarak bilinmeyen kesin skar etiyopatogenezini hedef almamalarından kaynaklanmaktadır. Mevcut tedavileri iyileştirmek ve kutanöz skarlar için yeni tedaviler geliştirmek için skar oluşumunun patofizyolojisini anlamaya yönelik daha fazla çaba gereklidir. Skar gelişiminin temel moleküler mekanizmalarının yanı sıra mevcut kombine tedavilerin fibrozisten sorumlu biyolojik mekanizmaların kinetiği ile nasıl bir etkileşim gösterdiğinin yeniden incelenmesi etkin skar tedavi stratejilerinin keşfedilmesi için mükemmel bir alandır.

14.2 SKAR ÜRETİMİNİN ETİYOPATOGENEZİ

Yeni bir makalede, girişimsel stratejileri rasyonel hale getirme çabası skar üretiminin kompleks etiyopatogenezine katkıda bulunan nedensel faktörleri 3 temel kategoride sınıfladı: skar tetikleyicileri, skar modülatörleri ve skar efektörleri [9]. Bu faktörler skar gelişiminin spesifik fazlarına ardışık ve çakışan tarzda katkıda bulunur. Skar tetikleyicileri fibrozis artışının başlamasına ve yerleşmesine katkıda bulunur. Skar modülatörleri giderek artan fibrozis sürecinde veya patolojik birikimin hızlanmasında (dönüşüm veya yeniden şekillenmeyi önleyerek) önemli bir role sahiptir. Skar efektörleri doku fibrozislerini teşvik eden aktif biyolojik antitelerdir; bunlar skar tetikleyicileri ile doğrudan veya sonrasında skar modülatörleri tarafından indüklenebilir. Bu efektörler skar etiyopatogenetik

faktörler dizisinin sonlarında yer alırken muhtemelen tüm fazlarda aktiftirler ve skar dokusunun karakteristik fibrotik ortamının indüklenmesinde ve sürdürülmesinde biyolojik medyatörler kadar önemlidir.

14.2.1 SKAR TETİKLEYİCİLERİ

Skar üretimine yol açan olası başlatıcı ajanlar genetik duyarlılık, sebum reaksiyon hipotezi ve mekanik dengesizliğe bağlı oto-immün süreç olarak geniş bir şekilde tanımlanır. Bireylerin genetik duyarlılığı normal iyileşme sekeline kusurlu, abartılı fibrotik yanıt varsayımına dayanır. Koyu derili bireylerin keloide eğilimi ve ailesel eğilimler bu bireylerde skar oluşumuna karşı genetik yatkınlık düşündürür. Bunun ötesinde, B14, BW3, DR5 ve DQW3 gibi belirli HLA alt tiplerinin yanı sıra A kan grubunun yüksek keloid görülme sıklığına sahip bireylerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [10-13].

Keloid oluşumunun fibroblastları bağlayan ve kollajen çoğalması ve üretimini uyaran non-kompleman sabitleyici anti-fibroblast antikorların dolaşımdaki varlığına dayanarak oto-immün bağ dokusu hastalığı olduğunu düşündürür [14,15]. İlginçtir ki çıplak farelere yerleştirilen keloid eksplantları büyür ve vaskülerizasyonu artar ama sonrasında geriler; bu bulgu etiyopatogenezinde enflamatuar yanıtın önemli bir rolü olduğunu düşündürür [16,17]. Keloidlerin anatomik eğilimlerinden biri de yüksek pilo-sebase bez bulunan anatomik alanlardaki varlığıdır. Yara sınırlarında ve genişleyen keloid sınırlarında sebase bezlerin parçalanması sebumun sistemik dolaşıma geçmesine yol açar, bu ise keloidin yayılmasına yol açan güçlü bir enflamatuar reaksiyon başlatır [18-20]. İnsanlarda sebase bezlerin varlığı tüm memelilerde keloidlerin benzersiz görülme sıklığının olası nedeni olarak belirtilmektedir.

Son olarak, skar başlatıcı ajanlar olarak doku kuvvetlerinin rolü (belki de hipertrofik skarda keloidden daha önemli olan) hem in vivo gözlemlere hem de in vitro verilere dayanan gerilim hipotezidir. Normal deri gerilim hatlarındaki yaralarda görülme sıklığının artması, yaşlı hastalarda görülme sıklığının azalması ve lineer yönelime sahip kollajen liflerinin saptanması hipertrofik skar gelişiminde doku kuvvetlerinin anahtar rolünü düşündürür [21,22]. İn vitro deneyler mekanik gerilimin fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini uyarabileceğini gösterdi [23,24]. Fiziksel doku kuvvetlerinin rolüne ilişkin en anlamlı kanıtlar sadece bu deneysel modellerden değil aynı zamanda silikon jel veya kaplama, cerrahi revizyonlar ve tanımlanan doku gerilimini gideren sütür teknikleri kullanan, etkin rutin skar tedavisinden elde edilen klinik kanıtlardan gelir.

14.2.2 SKAR MODÜLATÖRLERİ

Skarlaşma süreçlerine katkıda bulunan bazı faktörler çoğunlukla ilişkili olan düşük oksijen ve anjiyogenezdır. Fibroproliferatif hastalığa yatkınlık oluşturan faktör olarak vasküler değişikliklerin rolü idiyopatik akciğer fibrozisi, kutanöz skleroderma ve diyabetik retinopati dahil birçok spesifik senaryoda öne sürülmüştür. Pro-anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler etkin anjiyogenik ortamı düzenler ve bu düzenleme bozularak hipoksi ve sonrasında fibrozlara yol açabilir. İlginçtir ki, skar dokusu damar öğelerinden fakirdir ve vasküleritede azalma veya kayba yol açan mekanizmalar spesifik organ fibrozların araştırıldığı bir çok çalışmada dikkatlice açığa çıkarılmıştır. Bazı potansiyel ajanlar akciğer fibrozunda CXC kemokin ailesinin rolü ve dolaşımdaki endotelial progenitör hücreleri kapsar [25-27]. Skarlaşmaya yol açan lokal oksijen ortamı değişikliklerine neden olan vasküler anormalliklerin rolü belki en iyi yaşla ilişkili makular dejenerasyon ve diyabetik retinopati gibi oküler fibrozis alanlardaki çalışmalarda gösterilmiştir. Son noktadaki birçok fibrotik patolojiler normal retinal damar gelişiminin inhibisyonu ile karakterizedir, bu durum mikro-vasküler dejenerasyon ile ilişkilidir. Sonuçta oluşan iskemi ve hipoksi fibroz skar dokusu oluşumuna neden olan kompanzatuvar ama anormal damarlanmaya yol açar [28]. Yeni bir çalışma aşırı granülasyon dokusu açısından çok duyarlı olan at bacağı yaralanmalarında kızıl ötesine yakın spektroskopi tekniği ile oksijen geriliminde azalma göstermiştir [29].

14.2.3 SKAR EFTEKTÖRLERİ

Effektörler geniş anlamda ECM üreten hücresele bileşenler ve talimatların sağlanmasında rol oynayan biyo-moleküller olarak ayrılabilir. Skar oluşumuna yol açan matriks sentezinde rol oynayan hücre serileri çoğunlukla mezenkimal ve dermiste fibroblastlardır. Epitel, endotel ve enflamatuar hücrelerin dermal bileşenler ile direkt etkileşimlerinin yanı sıra salgısal faktörler yoluyla skar mikro-çevresinin dolaylı modülasyonunu içeren rolleri de önemlidir. Hem in vitro hem de in vivo deneylerde gösterilen bu salgısal faktörler çoğunlukla büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve proteinazları da içeren enzimler olarak karakterize edilir. Büyüme faktörleri hücre çoğalması, inhibisyonu, büyümesi ve fonksiyonunu değiştirebilen proteinlerdir. Bu büyüme faktörlerinin bir kısmı aynı zamanda kendilerini salgılayan hücrelere (otokrin geri bildirim) veya çevre (parakrin) ve uzak hücrelere (endokrin) sinyal iletebilir. Bu faktörelere sitokin adı verilir. Bunların önemli grupları sitokinler ve interferonlardır. Sitokinler hücreler tarafından hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda salgılanırken interferonlar mikro-organizmalar ve tümör hücreleri dahil yabancı cisme yanıt olarak salgılanır. İnterlökinler daha önce lenfokinler (lenfositler tarafından salgılanan) ve kemokinler (kemo afinitesi olan olarak işlev gören) olarak sınıflanmıştı ama interlökinlerin kaynak ve fonksiyonlarındaki ciddi çeşitlilik nedeniyle bu kullanıma son verilmiştir. Bu proteinler artan fibroza aracılık eden önemli düzenleme noktaları olmakla birlikte ekspresyon ve salgıları hücre içi mekanizmalar tarafından sıkı bir biçimde düzenlenir. Yeni araştırmalar bu düzenleyici mekanizmaların anlaşılmasına odaklanmıştır ve shRNA ve miRNA adı verilen yeni bir sınıf düzenleyici molekül için önemli roller açığa çıkarmıştır. shRNA ve miRNA 22 nükleotid veya daha azından oluşur ve çoklu mRNA için tamamlayıcı diziye sahiptir, dolayısıyla mesajı bağlar ve tutar ve çeşitli faktörlerin alt akımda ekspresyonunu önler. Bu biyo-moleküllerle birlikte fibrozisdeki potansiyel biyolojik fonksiyonları Tablo 14.2'de özetlenmiştir.

14.3 MAKUL BİR BAĞLANTI OLARAK TGF-β1

Skar fizyolojisinin her üç fazına da aracılık edilmesinde TGF-β'nın merkezi rolü aşıkardır. TGF-β gelişim ve fizyolojik homeostazdan malign dönüşüme dek birçok biyolojik süreçte önemli rollere sahip, çok yönlü bir büyüme faktörüdür [30-32]. Transfrome hücrelerden salgılanan bir faktör olarak tanımlanmasının ve ismini almasından bu yana TGF-β bilinen tüm hücre tiplerinden izole edilmiş-

TABLO 14.2

Tedaviyi belirleyen skar yapıcıların Listesi

Biyomolekül Grupları	Etkin Aracılar	Fonksiyonlar
Düzenleyici Moleküller	miR-29b, miR-29c, miR-200a, miR-141, ve miR-199a	Multipl faktörlerin aktivitesini yükselttikleri modülatörleri (örneğin, TGF-β)
Büyüme Faktörleri	TGF-β1, PDGF, CTGF, HGF, ve VEGF	Matriks yapımının majör modülatörleri
Sitokinler ve Antagonistleri	IL-1b, IL-5, IL-6, IL-13, IL-21, IL-4R, IL-13Rα1, GM-CSF, TNF-α, oncostatin M, WISP-1, IFN-γ, IFN-α/b, IL-12 ve IL-10	Hücre sinyal yollarının parakrin, otokrin ve endokrin indükleyicileri
Kemokinler ve Antagonistleri	CXCL1, CXCL2, CXCL12, CCL2, CCL3, CCL6, CCL17, CCL18, CXCL10, CXCL11, CCR2, CCR3, CCR5, CCR7, CXCR2 ve CXCR4	Fibroblastlar ve diğer mezenkimal kök hücreler dahil olmak üzere potent hücre popülasyonlarının homojenleştirilmesi ve trafiği
İmmün Modülatörler	TLR3, TLR4, ve TLR9	Lokal enflamatuar ortamın modülasyonu
Anjiyogenik Modülatörler	Adenozin Deaminaz, ANG II, ACE, Aldosteron ve ET-1	Lokal damarlanmanın modülatörü
Matriks Modülatörleri (Enzimler ve Proteaz dahil)	MMPs, TIMPs, Proksil Hidroksilaz, α1β1 ve αvβ6 İntegrinler, İntegrin ilişkili Kinaz, ICAM-1 ve VCAM-1	Aşırı Ekstrasellüler Matriksle sonuçlanan Modüle matriks(hasar gören ve yeniden şekillenen)in aşırı birikimi

tir [33,34]. TGF- β BMP, aktivinler, inhibitörler, GDF'ler, Mülleryan inhibe edici madde ve Nodal dahil 30'dan fazla üyesi olan bir süper ailedir.

TGF- β 'in skar gelişiminin anahtar yönleri olan enflamatuar mikro-çevre, anjiyogenezis ve ECM sentezine aracılık edilmesindeki rolleri iyi bilinmektedir. TGF- β hücrel alt tiplere ve genel ortama bağlı olarak immün yanıtın başlatılmasına veya çözülmesine katkıda bulunabilir. TGF- β 'nın FoxP3+ CD4CD25 düzenleyici T hücreleri seçici olarak indükleyebilme yeteneği immünomodulator faktör olarak önemli bir rolünü gündeme taşımıştır [35-37]. TGF- β eozinofiller, mast hücreler, nötrofiller (PMN), lenfositler ve monositler-makrofajlar gibi skar gelişiminin enflamatuar fazında önemli rol oynayan hematopoetik hücreler üzerinde güçlü etkiye sahiptir. Bunun ötesinde, TGF- β aynı zamanda epitelyal hücre biyolojisinde de normal proliferatif yanıtın inhibisyonu ve hücre göçünün teşvik edilmesi gibi farklı rollere sahiptir. Aksine, TGF- β mezenkimal hücrelerde proliferasyonu ve sentez fonksiyonlarını teşvik eder.

Yeni damar oluşumu süreci anjiyogenez olarak adlandırılır ve endotelial hücre aktivasyonu, migrasyonu, proliferasyonu, lümen oluşumu ve hücreler arası bileşkerlerin ve çevreleyen bazal membranın matürasyonunu kapsar [38]. Tüm kan damarları başlangıçta basit endotel döşeli tüpler olarak ortaya çıkarken matürasyona uğrarlar, perisitler ve düz kas hücreleri tarafından çevrelenirler. TGF- β farklılaşma ve fonksiyonlarının yanı sıra etkileşimleri de dahil üç hücre yanıtını da değiştirebilir. Yeni veriler TGF- β 'nın endotel-mezenkimal farklılaşmaya aracılık etme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir, bu bulgu anjiyogenezin düzenlenmesini daha karmaşık hale getirmiştir [39]. Anjiyogenezde TGF- β 'nın anahtar rolüne ilişkin kanıtlar anjiyogenez kusuru bulunan ve çeşitli TGF- β ailesi sinyali için embriyonik letal yoksun fare fenotiplerinden gelirken vasküler disfonksiyon bulunan Marfan ve Loey-Dietz sendromları, preeklampsi ve herediter hemorajik telenjektazi gibi insan hastalıkları TGF- β 'nın rolünü düşündürür.

TGF- β 'nın memelilerde TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3 ve amfibiklerde TGF- β 4 ve TGF- β 5 olmak üzere bilinen 5 izoformu vardır. 3 memeli TGF- β izoformu reseptör bağlanması ve biyolojik fonksiyonlar açısından birçok benzerliğe sahiptir ama farklı doku dağılımları gösterir. Üç formu da yoğun bir şekilde araştırılmıştır ve yoksunlarında şiddetli immün bozukluklara bağlı olarak yaşam beklentisinin düşmesi normal gelişim ve fizyolojideki önemli rollerini destekler[40-43]. Yara iyileşmesinde hücreler, matriks ve çözünür faktörlerin arasındaki etkileşim TGF- β 'nın bu farklı bileşenlerin her biri üzerindeki karmaşık pleiotropik rolünü vurgular. TGF- β fibrotik hastalık ve normal yara iyileşmesindeki önemli rolleri ile gösterildiği üzere ekstraselüler matriks ekspresyonunun güçlü bir indükleyicisidir [44]. TGF- β 1'in dışarıdan verilmesinin yara iyileşmesini teşvik ettiği gösterildi. Şaşırtıcı şekilde, TGF- β 1 yoksunluğunun cilt yaralarını daha hızlı kapattığı da gösterilmiştir [45,46].

TGF- β sinyalinde sitoplazmin sinyal ileticisi olan smad2 yokluğu bu hızlı epidermal iyileşme fenotipine evrimleştirdi [47,48]. Deri yaralarından gözlenen hızlı iyileşmenin aksine smad3 yoksun farelerde matriks tarafından desteklenmeyen kulak yarasında ilerleyici genişleme ile birlikte zayıf iyileşme fenotipi gösterdi [49]. Bu fenomen epitel, enflamatuar-immün ortam ve matriks bileşenlerinin katkısı açısından dikkatle incelendi. Abartılı iyileşme fenotipine temel katkıyı sağlayan faktörün smad3 yoksun farelerdeki anormal matriks organizasyonu olduğu gözlemlendi. Kusurlu matriks yara kenarları ve doku kuvvetlerinin mekanik özelliklerinin değişmesine ve bu durumda matriksin yeniden şekillenmesine ve kulak yarasının şiddetlenmesine yol açtı. İlginçtir ki, gözlenen abartılı enflamasyonu sonlandırmak amacıyla TGF- β 1 yoksun fareler SCID fareler ile çaprazlandığında hızlı epidermal iyileşme fenotipi de geç, zayıf iyileşme yanıtına dönüştü [50]. Bu çalışmalar iyileşme senaryosunun çeşitli bileşenlerine aracılık edilmesinde TGF- β 'nın farklı rollerine ışık tutar.

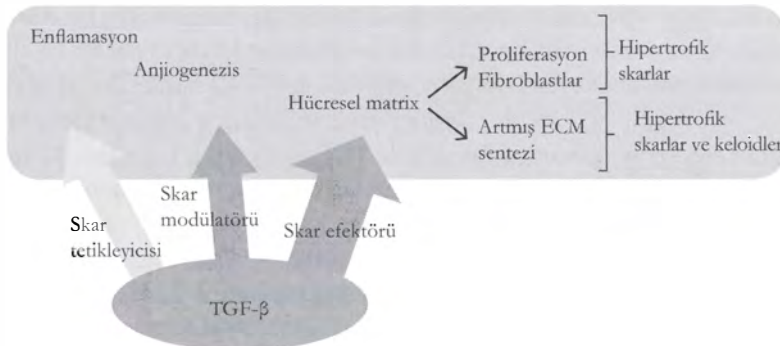
TGF- β 3'ün birçok fonksiyonu TGF- β 1 ile benzer olsa da iki karakteristik özellik bu iki izoformu birbirinden ayırır. İlk olarak TGF- β 3 biyolojik açıdan eşdeğer konsantrasyonlarda TGF- β 1'den 4 kat daha güçlü iken hem β 1 hem de β 3 spesifik biyolojik koşullarda β 2'den 50 kat daha güçlüdür [51]. Bu farklar izoformların TGF- β reseptör 1 ve 2'ye affinitelerine bağlanır [52]. İkinci olarak, skar ve keloid dokusunda TGF- β 1'in fazlaca bulunmasının aksine TGF- β 3'ün skarsız iyileşme fenotipini teşvik ettiği gösterilmiştir [53-55]. İki izoforma spesifik nötralizan antikörlerin kullanımı biyolojik yanıtlara aracılık edilmesinde TGF-1 ve 3'ün farklı rollerini doğrulamıştır [56].

Transjenik yaklaşım kullanarak aktif TGF- β 1 için sistemik düzeylerin in vivo aşırı ekspresyonu yaygın organ fibrozisine neden olmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde, bu durum, dermal iyileşmede (polivinil alkol sünger implantasyon modeli) anlamlı şekilde artmış matriks birikimine yol açsa da kutanöz skarlaşma fenotipi ile sonuçlanmadı [57]. Bu durum bu iyileşme alanlarında TGF- β 3 ve TGF- β RII ekspresyonunda artışa bağlanmıştır. TGF- β 1'in otokrin biçimde β 3'ü aktive edebilmesi izoform düzenlenmesinin kritik rolünü ve bu büyüme faktörü sinyal yolağına bağlılığı vurgular.

14.4 SKAR TEDAVİSİNDE TGF-1'İN HEDEF ALINMASI

Bu bölüm skar gelişimi ve ilerlemesinde TGF- β 'nın çok yönlü rolüne işaret eder. TGF- β 'nın modülasyonunu hedef alan girişim stratejileri anti-sens oligonükleotidler, küçük molekül inhibitörleri, çözünür antikolarını ve diğerlerini kapsar [58,59]. Konvansiyonel ve alternatif tedavi seçenekleri dahil güncel skar yönetim stratejileri daha önce tanımlanmıştır. Steroidler bu protokollerde merkezi bir role sahiptir. Steroid kullanımının temel gerekçesi enflamatuvar yanıtı düzenlemek ve dolayısıyla skarı teşvik edici potansiyel bir faktörü ortadan kaldırmaktır. İlginçtir ki, steroidlerin kollajen sentezinin azaltılmasının yanı sıra lokal hücrelerden özellikle bFGF ve TGF- β olmak üzere sitokin salgısının değiştirilmesinde doğrudan etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Bu bölüm normal ve skar üretimine yol açan bozuk yara iyileşme fazlarında TGF- β 'nın benzersiz rollerine işaret eder. Bu yüzden, skarlaşmanın çeşitli aşamalarında TGF- β 'nın spesifik rollerine dayanarak steroid kullanımı rasyonel skar yönetimine uygun kılar. Bunun ötesinde, TGF- β 'nın ek veya eş zamanlı inhibisyonu da anti-skar tedavilerin etkinliğini artırmak için kombine tedavide kullanılabilir. Bu faz spesifik roller akut enflamasyon modülasyonunun tetikleyicisi veya anjiyogenez ve kronik enflamasyon modülatörü ve ECM artışında öne sürülen rolünü içerebilir (Şekil 14.3). Rutin cerrahi sonrası steroid kullanımı normal yara iyileşmesi üzerindeki etkileri nedeniyle genellikle kontrendike olsa da, cerrahi sonrasında steroidlerin dikkatli kullanımı ve zamanlamasının yanı sıra klinik tabloların dikkatli değerlendirmesi ve spesifik skar fazının histolojik veya moleküler değerlendirmesi en etkin tedavi stratejilerine destek olabilir.



RESİM 14.3 Skar etyopatogenezinde TGF- β 'nın faz spesifik rolü

14.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Skarlaşma ilerlemesi sırasında farklı ve sıklıkla çakışan rollere sahip birden çok faktörün yer aldığı karmaşık bir patofizyolojik süreçtir. Birçok güncel tedavi stratejisi yetersiz kabul edilmektedir ve sıklıkla hem hasta hem de cerrah için tatmin edici olmayan sonuçlar ile birlikte. Skar gelişiminin skar tetikleyicileri, modülatörleri ve efektörleri olarak modüler bileşenlerinin ortaya çıkarılması klinik skar yönetiminde hedefe yönelik monoterapiler ve kombine yaklaşımların rasyonalize edilmesine yardımcı olabilir. Bu süreçlerde TGF- β 'nın merkezi rolü bu bölümde vurgulanmıştır. Konvansiyonel ve daha yeni yaklaşımları kullanan anti-skar tedavilerde TGF- β 'nın hedef alınmasının gerekli olabileceğini düşündürür. Özellikle steroid kullanımı olmak üzere belirli konvansiyonel tedavilerin kullanımı da farklı skar fazlarının klinik tabloları temelinde zamanlamaları gözden geçirilirse anti-skar tedavisinin etkinlik ve gücünü artırabilir.

Gelecekteki araştırmalar skar oluşumu ve ilerlemesine neden olan temel mekanizmaların açıklanmasının yanı sıra zamanlama ve skar tablolarına ilişkin klinik araştırmalara odaklanabilir. Skar ilerlemesinin farklı fazlarını ortaya koymak için etkin tanı ve görüntüleme seçeneklerini kombine edebilirse anlamlı fayda sağlayabilir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Skar gelişimine katkıda bulunan faktörler geniş anlamda skar tetikleyicileri, modülatörleri ve efektörleri olarak ayrılabilir; her biri skar oluşumu ve ilerlemesinde önemli roller oynar.
- TGF- β skar gelişiminin çeşitli fazlarında anahtar role sahiptir ve skar tetikleyicisi, modülatörü ve efektörü olarak etki gösterebilir.
- TGF- β 'yı hedef alan girişim stratejileri skar patogenezindeki spesifik rolleri hedef alınarak daha rasyonel hale getirilebilir.
- Steroidler skar tedavisinde enflamatuvar sekel modülasyonu üzerindeki direkt etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılır. Bunlar skar teşvik edici sitokin ortamı, özellikle de TGF- β 'lar, üzerindeki etkileri açısından daha rafine edilebilir.

REFERANSLAR

1. Wynn TA: Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases, *J Clin Invest* 2007, 117:524–529.
2. Urioste SS, Arndt KA, Dover JS: Keloids and hypertrophic scars: Review and treatment strategies, *Semin Cutan Med Surg* 1999, 18:159–171.
3. Slemp AE, Kirschner RE: Keloids and scars: A review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management, *Curr Opin Pediatr* 2006, 18:396–402.
4. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M: On the nature of hypertrophic scars and keloids: A review, *Plast Reconstr Surg* 1999, 104:1435–1458.
5. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN: Keloid or hypertrophic scar: The controversy: Review of the literature, *Ann Plast Surg* 2005, 54:676–680.
6. Tuan TL, Nichter LS: The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation, *Mol Med Today* 1998, 4:19–24.
7. Ogawa R: The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids, *Plast Reconstr Surg* 2010, 125:557–568.
8. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al.: International clinical recommendations on scar management, *Plast Reconstr Surg* 2002, 110:560–571.
9. Arany P.R., T.L. Tuan: Targeted approaches to scar management based on our current understanding of triggers, modulators and effectors of aberrant healing, *Advances in Wound Care* 2011, 2:5.

10. Cohen IK, McCoy BJ, Mohanakumar T, Diegelmann RF: Immunoglobulin, complement, and histocompatibility antigen studies in keloid patients, *Plast Reconstr Surg* 1979, 63:689–695.
11. Ramakrishnan KM, Thomas KP, Sundararajan CR: Study of 1,000 patients with keloids in South India, *Plast Reconstr Surg* 1974, 53:276–280.
12. Castagnoli C, Peruccio D, Stella M, Magliacani G, Mazzola G, Amoroso A, et al.: The HLA-DR beta 16 allotype constitutes a risk factor for hypertrophic scarring, *Hum Immunol* 1990, 29:229–232.
13. Laurentaci G, Dioguardi D: HLA antigens in keloids and hypertrophic scars, *Arch Dermatol* 1977, 113:1726.
14. Kazeem AA: The immunological aspects of keloid tumor formation, *J Surg Oncol* 1988, 38:16–18.
15. Bloch EF, Hall MG, Jr., Denson MJ, Slay-Solomon V: General immune reactivity in keloid patients, *Plast Reconstr Surg* 1984, 73:448–451.
16. Shetlar MR, Shetlar CL, Hendricks L, Kischer CW: The use of athymic nude mice for the study of human keloids, *Proc Soc Exp Biol Med* 1985, 179:549–552.
17. Estrem SA, Domayer M, Bardach J, Cram AE: Implantation of human keloid into athymic mice, *Laryngoscope* 1987, 97:1214–1218.
18. Yagi KI, Dafalla AA, Osman AA: Does an immune reaction to sebum in wounds cause keloid scars? Beneficial effect of desensitisation, *Br J Plast Surg* 1979, 32:223–225.
19. Fong EP, Bay BH: Keloids—the sebum hypothesis revisited, *Med Hypotheses* 2002, 58:264–269.
20. Fasika OM: Keloids: A study of the immune reaction to sebum, *East Afr Med J* 1992, 69:114–116.
21. Peacock EE, Jr., Madden JW, Trier WC: Biologic basis for the treatment of keloids and hypertrophic scars, *South Med J* 1970, 63:755–760.
22. Courtiss EH, Longacre JJ, Destefano GA, Brizic L, Holmstrand K: The placement of elective skin incisions, *Plast Reconstr Surg* 1963, 31:31–44.
23. Sussman MD: Effect of increased tissue traction upon tensile strength of cutaneous incisions in rats, *Proc Soc Exp Biol Med* 1966, 123:38–41.
24. Curtis AS, Seehar GM: The control of cell division by tension or diffusion, *Nature* 1978, 274:52–53.
25. Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP: The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis, *J Clin Invest* 2007, 117:549–556.
26. Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder, *J Clin Invest* 2007, 117:557–567.
27. Del Papa N, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al.: Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 2006, 54:2605–2615.
28. Sapieha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al.: Retinopathy of prematurity: Understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life, *J Clin Invest* 2010, 120:3022–3032.
29. Celeste CJ, Deschene K, Riley CB, Theoret CL: Regional differences in wound oxygenation during normal healing in an equine model of cutaneous fibroproliferative disorder, *Wound Repair Regen* 2011, 19:89–97.
30. Sporn MB, Roberts AB, Shull JH, Smith JM, Ward JM, Sodek J: Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo, *Science* 1983, 219:1329–1331.
31. Massague J: TGFbeta in Cancer, *Cell* 2008, 134:215–230.
32. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF: Role of transforming growth factor beta in human disease, *N Engl J Med* 2000, 342:1350–1358.
33. Moses HL, Branum EL, Proper JA, Robinson RA: Transforming growth factor production by chemically transformed cells, *Cancer Res* 1981, 41:2842–2848.
34. Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, Smith JM, Sporn MB: New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor: Isolation from non-neoplastic tissues, *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78:5339–5343.
35. Letterio JJ, Roberts AB: Regulation of immune responses by TGF-beta, *Annu Rev Immunol* 1998, 16:137–161.
36. Li MO, Flavell RA: TGF-beta: A master of all T cell trades, *Cell* 2008, 134:392–404.
37. Wahl SM: Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: A cause and a cure, *J Clin Immunol* 1992, 12:61–74.
38. Goumans MJ, Liu Z, ten Dijke P: TGF-beta signaling in vascular biology and dysfunction, *Cell Res* 2009, 19:116–127.
39. Goumans MJ, van Zonneveld AJ, ten Dijke P: Transforming growth factor beta-induced endothelial-to-mesenchymal transition: A switch to cardiac fibrosis? *Trends Cardiovasc Med* 2008, 18:293–298.

40. Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, Geiser A, Lyght M, Flanders KC, et al.: Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death, *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:770-774.
41. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, et al.: Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease, *Nature* 1992, 359:693-699.
42. Kaartinen V, Voncken JW, Shuler C, Warburton D, Bu D, Heisterkamp N, Groffen J: Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction, *Nat Genet* 1995, 11:415-421.
43. Proetzel G, Pawlowski SA, Wiles MV, Yin M, Boivin GP, Howles PN, et al.: Transforming growth factor-beta 3 is required for secondary palate fusion, *Nat Genet* 1995, 11:409-414.
44. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, et al.: Transforming growth factor type beta: Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro, *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83:4167-4171.
45. Koch RM, Roche NS, Parks WT, Ashcroft GS, Letterio JJ, Roberts AB: Incisional wound healing in transforming growth factor-beta1 null mice, *Wound Repair Regen* 2000, 8:179-191.
46. Beck LS, Deguzman L, Lee WP, Xu Y, McFatridge LA, Amento EP: TGF-beta 1 accelerates wound healing: Reversal of steroid-impaired healing in rats and rabbits, *Growth Factors* 1991, 5:295-304.
47. Falanga V, Schraye D, Cha J, Butmarc J, Carson P, Roberts AB, et al.: Full-thickness wounding of the mouse tail as a model for delayed wound healing: Accelerated wound closure in Smad3 knock-out mice, *Wound Repair Regen* 2004, 12:320-326.
48. Ashcroft GS, Yang X, Glick AB, Weinstein M, Letterio JL, Mizel DE, et al.: Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response, *Nat Cell Biol* 1999, 1:260-266.
49. Arany PR, Flanders KC, Kobayashi T, Kuo CK, Stuelten C, Desai KV, et al.: Smad3 deficiency alters key structural elements of the extracellular matrix and mechanotransduction of wound closure, *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:9250-9255.
50. Crowe MJ, Doetschman T, Greenhalgh DG: Delayed wound healing in immunodeficient TGF-beta 1 knockout mice, *J Invest Dermatol* 2000, 115:3-11.
51. Cheifetz S, Hernandez H, Laiho M, ten Dijke P, Iwata KK, Massague J: Distinct transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor subsets as determinants of cellular responsiveness to three TGF-beta isoforms, *J Biol Chem* 1990, 265:20533-20538.
52. Lyons RM, Miller DA, Graycar JL, Moses HL, Derynck R: Differential binding of transforming growth factor-beta 1, -beta 2, and -beta 3 by fibroblasts and epithelial cells measured by affinity cross-linking of cell surface receptors, *Mol Endocrinol* 1991, 5:1887-1896.
53. Bush J, Duncan JA, Bond JS, Durani P, So K, Mason T, et al.: Scar-improving efficacy of avotermin administered into the wound margins of skin incisions as evaluated by a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial, *Plast Reconstr Surg* 2010, 126:1604-1615.
54. Lavery HG, Ocleston NL, Johnson M, Little J, Jones R, Fairlamb D, et al.: Effects of avotermin (transforming growth factor beta3) in a clinically relevant pig model of long, full-thickness incisional wounds, *J Cutan Med Surg* 2010, 14:223-232.
55. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, Bush J, Durani P, So K, et al.: Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: Three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies, *Lancet* 2009, 373:1264-1274.
56. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW: Neutralisation of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 or exogenous addition of TGF-beta 3 to cutaneous rat wounds reduces scarring, *J Cell Sci* 1995, 108 (Pt 3):985-1002.
57. Shah M, Revis D, Herrick S, Baillie R, Thorgeirson S, Ferguson M, et al.: Role of elevated plasma transforming growth factor-beta1 levels in wound healing, *Am J Pathol* 1999, 154:1115-1124.
58. Cutroneo KR: TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: Oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring, *Wound Repair Regen* 2007, 15 Suppl1:S54-60.
59. Bonafoux D, Lee WC: Strategies for TGF-beta modulation: A review of recent patents, *Expert Opin Ther Pat* 2009, 19:1759-1769.
60. Carroll LA, Hanasono MM, Mikulec AA, Kita M, Koch RJ: Triamcinolone stimulates bFGF production and inhibits TGF-beta1 production by human dermal fibroblasts, *Dermatol Surg* 2002, 28:704-709.

15 Doğal E Vitamini; Tokotrienol-Nöroenflamasyon ve Oksidatif Strese Karşı

Cameron Rink and Savita Khanna
Wexner Medical Center at The Ohio State University
Columbus, Ohio

Çeviri: Doç. Dr. Recep ALP

İÇİNDEKİLER

15.1	Merkezi Sinir Sistemi İmmunolojisi	199
15.1.1	Nöroenflamasyon Tanımı	200
15.1.2	PUFA Oksidasyon ve Nöroenflamasyon	201
15.2	Tokotrienol Vitamin E	201
15.3	Nöroenflamatuvar Hastalıklarda Araşidonik Asit Kaskadı	203
15.3.1	Fosfolipaz A2	204
15.3.2	Araşidonik Asidin Enzimatik Olmayan Oksidatif Metabolizması	204
15.3.3	Araşidonik Asidin Enzimatik Oksidatif Metabolizması	205
15.3.3.1	Siklooksijenaz	205
15.3.3.2	Epoksijenaz	205
15.3.3.3	Lipoksijenaz	206
15.4	Geleceğe İlişkin Öneriler	206
	Çıkarılacak Mesajlar	207
	Kaynaklar	207

15.1 MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ İMMÜNOLOJİSİ

Sir Peter Medawar'ın 1948'de beynin yabancı doku greftlerini reddetmediğine dair ufuk açıcı keşifi, Merkezi Sinir Sisteminin(MSS) eşsiz immünolojik ve enflamatuvar süreçlerini tanımlama aşamasını oluşturdu[1]. MSS'nin diğer karakteristik özelliği klasik antijen sunan hücrelerin (yani dendritik hücrelerin) eksik olduğu, parankimal hücrelerde yapısal majör histo-uyumluluk kompleks (MHC) I ve II sunumunun bulunmadığı ve lenfatik dolaşımın olmamasıdır[2].

Bu bulgular birlikte ele alındığında, MSS immünolojisinin çevresinden bağımsızlığını tanımlamak için kullanılan bir terim olan MSS'de "immün ayrıcalık" kavramına yol açtı. Bununla birlikte, güncel literatür, MSS immünolojisinin çevreden bağımsız olmadığını, sadece immünolojik ve enflamatuvar yanıtta rafine olduğunu ileri sürer. Aslında, MSS'deki sinir hücrelerinin yüksek oranda uzmanlaşmış, rejeneratif olmayan özellikleri göz önüne alındığında, benzersiz immünolojik ve enflamatuvar süreçleri tanımlanmıştır.

MSS, sinir hücrelerini (yani Purkinje nöronları, granül hücreleri, motor nöronları), glial hücreleri (yani astrositler, oligodendrositler, endopial hücreleri, yerleşik mikrogliya) ve kan beyin bariyeri (KBB)'nin bir parçasını içeren endotel hücrelerini içeren oldukça farklılaşmış hücre tiplerinden oluşur. Periferik dokulardan farklı olarak, MSS'de yerleşik doğal öldürücü hücreler, T ve B lenfositleri yoktur ve KBB'de lökosit geçirgenliği sınırlıdır[3]. Aslında MHC sınıfı I ve II proteinleri ve antijen sunu-

mu öncelikle “aktive olmuş” yerleşik mikrogli’a’nın bir işlevidir [4]. Endotelyal hücreler ile birlikte perisitler ve astrositik uçlar sıkı kavşaklar oluşturarak KBB’yi oluşturur ve bu da proteinlerin, küçük moleküllerin ve dolaşımdaki hücrelerin fizyolojik koşullar altında MSS’ye geçişini sıkı bir şekilde düzenlemeye yarar[5]. KBB, hidrofilik moleküllerin hücreler arası akışını sınırlayarak, kan ve BOS bileşenleri arasındaki homeostatik farklılıkları korur ve MSS’nin iyonik konsantrasyonlarını seçici nakil yoluyla dar bir fizyolojik aralık içinde tutmak için oldukça özelleşmiş bir bariyer görevi görür [3]. MSS ve periferik kan arasındaki daha az engellenen etkileşim, KBB fenestasyonlarının metabolik ve endokrin fonksiyonun düzenlenmesini sağladığı periferik organlar (PO) ile sınırlıdır [6]. PO ve periferik immünite arasındaki çapraz konuşmanın var olduğuna dair artan kanıtlar vardır, öyle ki, periferde üretilen pro-enflamatuar sitokinler beyne geri bildirim yapabilir veya bunun tersi de [7-10]. “immün ayrıcalık” tanımındaki katılık, dolaşımdaki lökositlerle ilişkili olan MSS’deki bağışıklık sürveyansının ve enflamatuar yanıtların tanınmasıyla yumuşatılmıştır [2, 11]. MSS immünitesinin, post-mitotik sinir hücresi popülasyonunu destekleyecek şekilde adapte edilmesine rağmen hem kendi bağışıklık özelliği hem de çevresel bağışıklık sistemi ile etkileşime girdiğine dair gelişen fikir birliği vardır.

15.1.1 NÖROENFLAMASYON TANIMI

Periferik dokuda enflamasyon iki genel amaca hizmet eder: (1) ölü dokunun uzaklaştırılması ve yaralı hücrelerin hızlı ölümünü teşvik ederek homeostaz; ve (2) sitotoksinlerin üretilmesiyle doku savunmasının yanı sıra immün hücre temini ve immün yanıtın koordinasyonu için sitokin ve kemokin sentezi [11]. MSS’de her iki fonksiyon da gereklidir – fakat MSS’nin enflamatuar yanıtı, terminal olarak farklılaşmış post-mitotik sinir hücrelerini korumak için uyarılır. MSS fonksiyonu etkin nöral devrelerin aktiviteye dayalı gelişimine bağlı olduğundan, nöral devrelerin enflamasyon aracılı yeniden yapılandırılması, iyileştirici tepkiye adapte edici veya faydalı değildir [11]. Bu nedenle, MSS’nin immün süreçleri, cilt gibi periferik dokularda olduğu gibi, hasar yerinde pro-enflamatuar T-hücresi ve mononükleer fagosit alımı ile sonuçlanmaz. Örneğin, ısı ile öldürülmüş mikobakteri *Bacillus Calmette-Guérin*’in intradermal olarak verilmesi (1µl’de 105 organizma), MHC II + mononükleer fagositlerin ve aktive edilmiş T hücrelerinin ilk yedi günde hızlı bir şekilde toplanmasına yol açar [12]. Bununla birlikte, beyin parankimine verilen aynı miktarda mikobakteri, T hücresi aktivasyonunu başlatmaz ve mononükleer fagosit alımı sınırlı miktardadır [12].

Bununla birlikte, MSS’nin, patojenlere veya yaralanmaya karşı enflamatuar yanıtında pasif olduğu söylenemez. Toplam MSS hücre popülasyonunun %50’sinden fazlasını oluşturan astrositlerin ve yerleşik mikrogli’a’nın doğal immün tepkisi, enflamatuar işlemlere katkıda bulunur. MSS saldırıya cevap olarak, astrositler, hücrel hipertrofiye maruz kalan ve tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinler üreten “reaktif” hale gelir[13]. Ek olarak reaktif astrositler, etkilenmemiş MSS dokusunun ölü hücre klirensine ve nekrotik faktörlere maruz kalmasını önlemek amacıyla hasarlı MSS dokusu etrafında bir sınır oluşturur. Astro gliotik skarın bariyer fonksiyonu kısa vadede faydalı olsa da, bu skar oluşumu hasarlı bölgede yeni aksonal gelişimi ve nörodejenerasyonu engeller [14].

Lokal mikroglialar ayrıca MSS’nin doğal nöroenflamatuar tepkisine de katkıda bulunur. Nöroektodermal kökenli nöronların ve astrositlerin aksine MSS’nin yerleşik mikroglialar mezenkimal kökenlidir [15]. Yaralanma sonrası doku tamirindeki rolleri, periferik organlardaki yerleşik makrofajları ile karşılaştırılmıştır [4]. Mikrogliya aktivasyonu, genellikle diğer hücre tiplerinin reaksiyonlarından önceki MSS yaralanmasının başlangıcında gerçekleşir ve yaralanma bölgesinde hücre dışı ortamla ilişkili birkaç sitokin ve küçük molekül tarafından indüklendiği bilinmektedir [16]. Bir kez aktive edildiğinde, mikroglialar çoğalır, morfolojilerini bir amoeboid şekle ve patolojik olarak yaralanan fagositoz hücrelerine dönüştürür. Profesyonel fagositler olarak, aktive edilmiş mikrogliya, istilacı mikroorganizmaları tahrip etmek, hücrel kalıntıları gidermek ve nörotrofik faktörleri salgılayarak homeostazı sağlamak için ilk müdahaleci olarak hareket eder [4,16]. Klasik antijen sunan hücreler-

in (yani dendritik hücreler, B hücreleri) nispi yokluğunda, aktive edilmiş mikroglialar da MSS'deki hasarı takiben adaptif immün yanıtta anahtar rol oynar [17]. Gerçekten de, pro-enflamatuar sitokinler tarafından aktive edilen mikroglia'nın MHC sınıf II ve CD4 + T hücrelerini aktive edebilen ortak uyarıcı molekülleri salgıladığı gösterilmiştir [17].

Nöroenflamasyon terimi, 1995'ten önceki bilimsel literatürde görünmeyen [18], nispeten yeni olan ve MSS'in yukarıda belirtilen özel enflamatuar süreçlerine (akut) ve hastalığa (kronik) cevaben ya da örtülü yanıtı olarak açıklanır. Nöroenflamatuar cevap, hastalıkla ilişkili olarak, Alzheimer hastalığı (AH), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz (MS) ve Parkinson hastalığı (PH) dahil olmak üzere bir dizi kronik nörodejeneratif hastalıkla ilişkilidir. Bu nedenle, nöroenflamasyonun tanımı, kronik nörodejeneratif hastalığın patofizyolojisindeki enflamatuvar süreçlerin rolünü vurgulamak için birçok kişi tarafından daraltılmıştır [18,19].

15.1.2 PUFA OKSİDASYONU VE NÖROENFLAMASYON

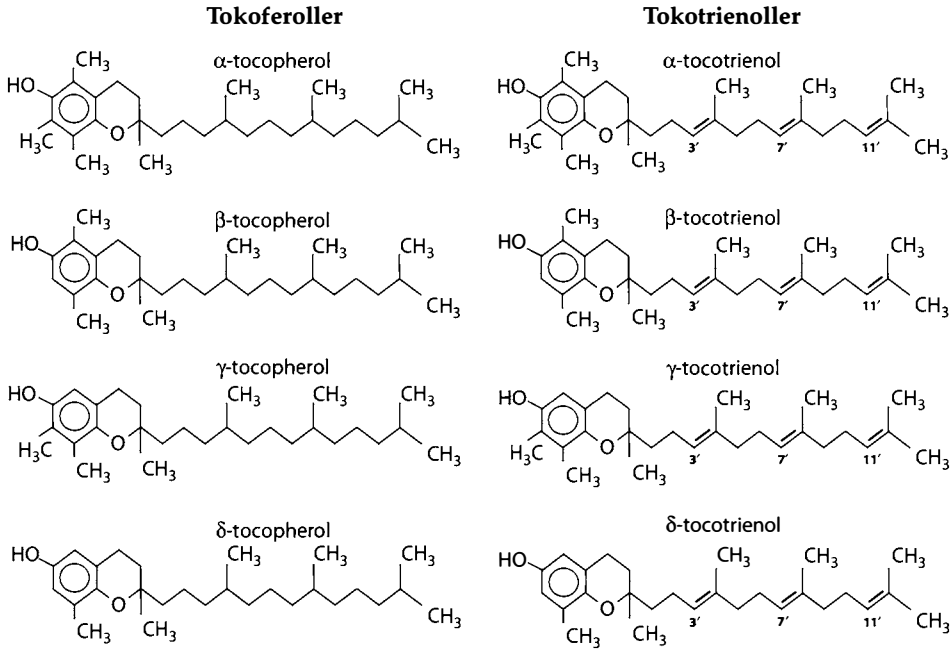
Hem akut hem de kronik nöroenflamasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) dengesizliği ve MSS'nin onları nötralize etme kabiliyetinin neden olduğu nöroenflamatuar süreçlerin bir işareti olan oksidatif stresin altındadır. Nöral doku, oksidatif strese ve ROS'un birçok nedenden dolayı yol açtığı yaralanmaya eğilimlidir. Birincisi, insan beyni vücuttaki metabolik olarak en aktif organlardan biridir. Beyin toplam vücut kütlelerinin ~%2'sini temsil ederken, vücut tarafından kullanılan toplam oksijenin ~%20'sini tüketir [20]. İkincisi, lipid bakımından zengin beyin dokusu, lipid peroksidasyonuna karşı duyarlı olan çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA'lar) oldukça yoğundur. Son olarak, diğer organ sistemlerine kıyasla, MSS'nin sinir dokusu daha düşük antioksidan kapasiteye sahiptir [20]. PUFA'larla zenginleştirilmiş nöral dokudaki akut veya kronik hasarın sonucu, normalde pro-enflamatuar olan ve nörodejenerasyona yol açan lipid peroksidasyon türlerinin birikmesidir. Örneğin ALS'de, astrositlerin ve mikroglialar'ın kronik aktivasyonu, PUFA araşidonik asidin COX-2 katalizli oksidasyonu, ardından COX-2 peroksidaz aktivitesinin bir yan ürünü olarak reaktif oksijen türlerinin üretimi ve nörodejenerasyon ile ilişkilidir [21,22]. Bu bölümde arakidonik asidin oksidasyonu ile ilişkili nöroinflamasyon gözden geçirilecektir. Bu bağlamda doğal E vitamini tokotrienol'un bir nöroenflamasyon modülatörü olarak terapötik rolü irdelenecektir.

15.2 VİTAMİN E TOKOTRIENOL

Herbert M. Evans, 1922'de, marul yapraklarından elde edilen klorofil bakımından zengin bir yağ fraksiyonun, sert bir domuz yağı diyetine tabi tutulan sıçanlarda üreme için gerekli olduğunu keşfettiği zaman E vitamini keşfi ile akredite edilmiştir [23]. Bu doğurganlık faktörünün yağda çözünebilir olduğunu bilinciyle zamanın bilinen diğer iki yağda çözünen vitamininden - A ve D vitaminlerinden- benzersiz olduğunu deneysel olarak doğruladı. Evans, 1936'da Journal of Biological Chemistry [24].de E vitamininin kimyasal formülünü yayınladı ve işlevine uygun olarak, Yunanca doğum anlamına gelen tocos ve destek anlamına gelen pheros sözcüklerinden tokoferol adını vermiştir.

Günümüzde doğal E vitamini ailesinin, tokoferoller ve tokotrienoller olarak iki aile grubuna eşit biçimde bölünmüş sekiz ayrı izomerden oluştuğu bilinmektedir [25,26]. Sekiz aile üyesinin hepsinde ortak olan bir kromanol baş bölümü ve 16 karbon uzunluğunda bir hidrokarbon kuyruğudur (Şekil 15.1). Tokoferoller, üç kiral karbonu olan doymuş bir fitil kuyruğuna sahipken, tocotrienoller, 3', 7' ve 11' karbon pozisyonlarında üç doymamış bağ içeren bir farnesil kuyruğa sahiptir. Tokoferollerin ve tokotrienollerin kromanol başı iyi bilinen antioksidan fonksiyonlarını taşır [26]. Kromanol baş kısmı üzerindeki metilasyonun pozisyonu ve derecesi α , β , γ veya δ [25]. şeklinde belirtilmeleriyle gösterilir.

Tokoferollere kıyasla, tokotrienoller bitki evreninde daha az yaygındır [26]. Tokotrienoller çoğu tek çenekli bitki tohumlarında ve sınırlı sayıda çift çenekli bitkilerde E vitamininin ana formudur. Bitkilerde tokotrienol zenginleştirme analizleri bu doğal E vitamini varlığının fotosentetik olmayan



ŞEKİL 15.1 Doğal E vitamini familyası üyelerinin kimyasal yapısı. Tokoferoller ve tokotrienoller kromanol kafasında bulunan metil gruplarının konumu ve derecesine bağlı olarak α , β , γ ve δ olarak belirtildi. Tokoferoller doymuş bir fitil kuyruğuna sahipken, tokotrienoller karbon 3', 7' ve 11' karbonlarında üç doymamışlığa sahiptir.

dokularda lokalize olduğunu ortaya koydu [27]. Doğal diyetli tokotrienol kaynakları yulaf, çavdar ve arpa gibi tahıl tanelerini içerir [28]. Doğu diyetlerinde yaygın olarak kullanılan bir yemeklik yağ olan palmiye yağı, 800 mg/kg α - ve γ - tokotrienol izotipleri içeren (ayrıca “tokotrienol zengini fraksiyonu” olarak da bilinir) en bol doğal tokotrienol kaynaklarından biridir [26]. Palmiye yağındaki E vitamininin dağılımı %30 tokoferol ve %70 tokotrienol şeklindedir. Buna karşılık, yaygın olarak kullanılan diğer bitkisel yağlar -mısır, zeytin, yerkıstığı, susam, soya fasulyesi ve ayçiçeği dahil- sadece tokoferoller içerir [26].

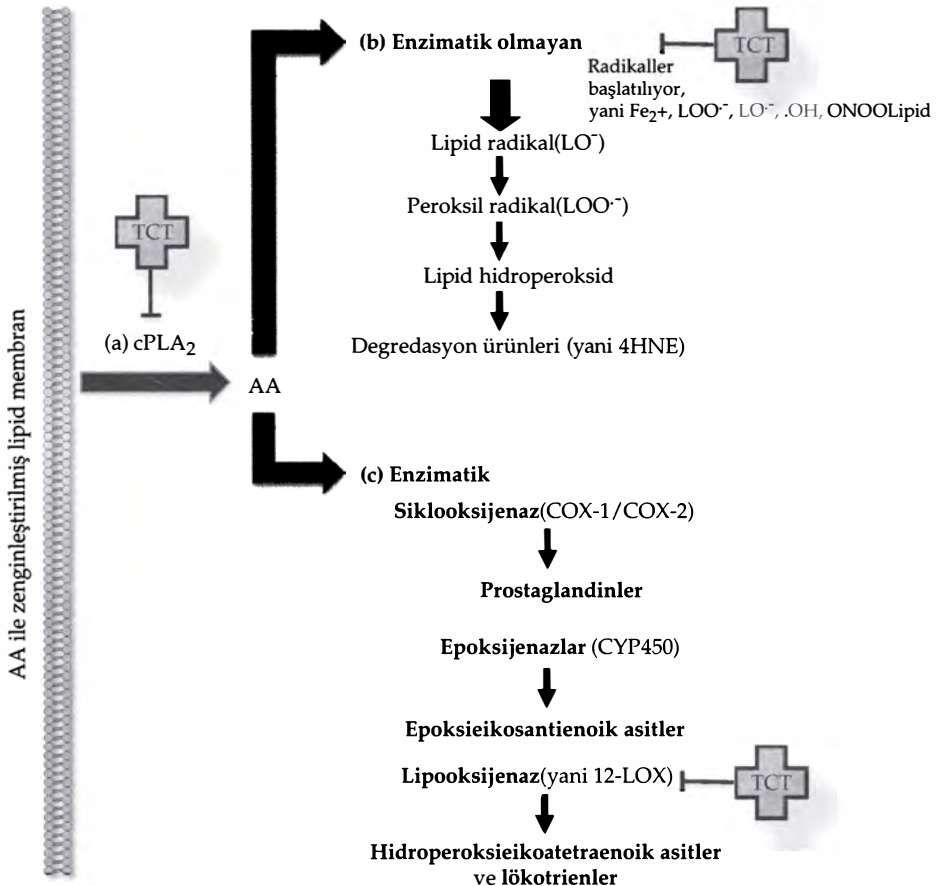
E vitaminin sekiz familyası üyesinin tamamı insan vücudu tarafından metabolize edilirken, bir izoform, α -tokoferol, özellikle tercihen dokulara taşınır. Sonuç olarak, E vitamini araştırmalarının büyük çoğunluğu, E vitamininin biyolojik olarak kullanılabilir şekli olan ve memelilerde iyi tanımlanmış ve seçici bir taşıma mekanizmasına sahip olan, α -tokoferol üzerine odaklanmıştır [26,28]. Karşılaştırmak gerekirse E vitamini hakkındaki hakem değerlendirmeli çalışmaların %2'sinden azı tokotrienol ailesi üyeleri ile ilgilidir [28]. E vitamini araştırmasında doku dağılımına dayanan eşitsizlik, vitamin E ve α -tokoferolün eş anlamlı olduğu konusunda kamuoyuna ve bilimsel bir yanılgıya yol açmıştır. Gerçekten de, Tıp Enstitüsü tarafından belirlenen E vitamini için Tavsiye Edilen Diyet Miktarında yalnızca α -tokoferol bulunmaktadır [29]. Ayrıca, çeşitli sağlık ve hastalık durumlarında “E vitamini” ni test eden çok sayıda prelinik ve klinik denemenin başlık iddiaları büyük ölçüde yalnızca α -tokoferol ile ilgilidir [30].

Bununla birlikte, artan bir literatürle birlikte, daha az karakterize edilen tokotrienol E vitamini familyası üyelerinin, tokoferol meslektaşları tarafından sağlanmayan eşsiz biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, α -tokotrienol nanomolar konsantrasyonda güçlü bir nöroprotektif ajandır [25]. Konsantrasyon bazında bu, E vitamininin tüm doğal formlarının en güçlü biyolojik fonksiyonunu temsil eder [28]. α -tokotrienolün oral takviyesi, nöroproteksiyonu sağlamak için yeterli miktarda beyin dokusuna ulaşırken, doğum mekanizmaları da açıklanmaya devam etmektedir. Tokoferol transfer proteini (TTP) olarak bilinen α -tokoferol için iyi karakterize edilmiş protein taşıyıcı, α -tokotrienol üzerinde α -tokoferol için 8.5 kat daha yüksek bir afiniteye sahiptir [31]. Evans'ın doğru isimlendirdiği Yunanca ada göre, TTP knockout fareler, α -tokoferol eksikliği nedeniyle

yavru taşıyamazlar (32). İlginç bir şekilde, TTP knockout farelere α -tocotrienol oral desteği, doğurganlığı restore ederek alternatif taşıma mekanizmaları olduğunu gösterir [33]. Gerçekten de, oral α -tokotrienol desteğinin kalp, akciğer, karaciğer, omurilik ve beyin gibi birçok hayati organa ulaştığı bildirilmiştir [33].

15.3 NÖROENFLAMATUVAR HASTALIKTA ARAŞİDONİK ASİT KASKADI

Fosfolipid membranlar, n-3 ve n-6 PUFA'lar ile yüksek oranda zenginleştirilmiştir. Araşidonik asit (AA; 20: 4n-6 PUFA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA; 22: 6n-3) birlikte ele alındığında memeli beynindeki bütün yağ asitlerinin beşte birini oluşturur [34]. Her ikisi de membran gelişimi, sinyal transdüksiyonu ve gen transkripsiyonu dahil olmak üzere erken gelişim ve postnatal beyin fizyolojisi için temel besinsel ihtiyaçtır [35-39]. AH, PH ve ALS de dahil olmak üzere insan beynindeki bir dizi kronik nöroenflamatuar durum, AA'nın bozulmuş PUFA metabolizması ile ilişkilidir [40,41]. Bu gibi patolojik durumlarda, membran fosfolipitlerinden serbest bırakılan AA, proenflamatuar metabolitler oluşturan oksidatif metabolizmaya maruz kalır. AA'nın kontrolsüz enzimatik veya enzimatik olmayan oksidatif metabolizması, AA kaskadı olarak adlandırılır ve lipidlere, proteinlere ve nükleik asitlere oksidatif hasar verilmesine ve serbest radikallerin genel üretimine neden olur (Şekil 15.2). Doğal



ŞEKİL 15.2 Araşidonik asit kaskadı. Araşidonik asit (AA), nöroenflamasyon ile bağlantılı patolojik koşullarda sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2) aracılığıyla fosfolipidlerden serbest bırakılır (a). Serbest AA, nonenzimatik (b) veya enzimatik (c) oksidatif metabolizmaya maruz kalır. Doğal E vitamini tokotrienol (TCT), kaskadın çoklu seviyelerinde AA'nın cPLA2 aracılı salımını ve oksidatif metabolizmasını inhibe eder.

vitamin E α -tocotrienol'ün, hem antioksidan bağımlı hem de bağımsız mekanizmalar temelinde AA kaskadını bozduğu rapor edilmiştir.

15.3.1 FOSFOLİPAZ A2

Fosfolipaz A2 (PLA2) ailesi ortak bir fonksiyonla karakterize edilir: serbest yağ asidi (yani AA) ve lisofosfolipid (yani lisofosfatidilkolin, LPC) üreten gliserofosfolipidlerin sn-2 ester bağının enzimatik hidrolizi. Beş sınıf PLA2 vardır: (1) salgılanan küçük moleküler ağırlıklı sPLA2, (2) daha büyük sitozolik kalsiyum bağımlı cPLA2, (3) kalsiyumdan bağımsız iPLA2, (4) trombosit aktive edici faktör asetilhidrolazlar (PAFA) ve (5) lizozomal PLA2 izozimleri. Günümüzde sadece sPLA2 ve cPLA2'nın nöroenflamatuar AA metabolizmasında rolleri tanımlanmıştır [42].

PLA2 aktivitesi, hücre içi kalsiyumdaki artışla indüklenir [43-46]. Gerçekten de, kalsiyum dishomeostazı akut ve kronik nöroinflamasyonun bir özelliğidir. AH'da artmış hücre içi kalsiyum, β -amiloid birikimi, TAU proteininin hiperfosforilasyonu ve nöral hücre ölümü şeklinde karakteristik lezyonları ortaya çıkarır [47]. İnmede düzensiz hücre dışı glutamat salımı NMDA reseptörlerini aşırı uyarır, bu da hücre içi kalsiyum aşırı akışına ve cPLA2 aktivasyonuna yol açar [48]. sPLA2'ler, aktif bölgelerinde histidin ihtiyacı, kataliz için kalsiyum ve altı korunmuş disülfid bağının varlığı ile karakterizedir [49]. İskemik inme patolojik koşulları altında sPLA2 mRNA ve protein ekspresyonu anlamlı şekilde tekrar düzenlenir [50, 51]. ve bu aktivite enflamatuar sitokin tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) tarafından uyarılır [52]. cPLA2'ler, fosfolipidlerin sn-2 pozisyonunda AA tercihini gösteren tek PLA2'dir [53]. Ağırlıklı olarak gri maddede lokalize olarak, sPLA2'lerin disülfid bağlanma ağından yoksundurlar ve bir serin / aspartik asit iki atomlu etkisi ile işlev görür [54]. Patolojik durumlar altında, cPLA2 mRNA alt birimi ve protein ekspresyonu yükselmiştir [46]. Hücre içi Ca²⁺ birikimi, membran fosfolipit iki tabakasına [55]. cPLA2 alt ünite translokasyonuna aracılık eder ve aktivite, serin tortusu 505'in mitojenle aktive olan protein kinaz tarafından fosforilasyonu ile indüklenir [56].

PLA2 tarafından salındığında, serbest AA üç potansiyel kadere sahiptir: fosfolipidlere yeniden bağlanma, hücre dışında difüzyon ve metabolizma. Nöroinflamasyonla ilişkili patolojik bir ortamda, serbest AA'nın birikmesi ve oksidasyonu pro-enflamatuar prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, izoprostanlar ve diğer nonenzimatik lipid peroksidasyon türlerini üretir [57]. AA kaskadı, hem reaktif oksijen hem de azot türleri ve daha sonra da lipidler, proteinler ve nükleik asitlerde oksidatif hasarı ile serbest radikal genel üretimini artırır.

Yakın zamanda α -tokotrienolün, nöral hücrelerde glutamat aracılı toksite koşulları altında cPLA2 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir [58]. Glutamat, MSS'nin en bol bulunan nörotransmitteridir. ALS, AH ve inmeli hastalarda bulunan sinaptik yarıktaki atipik glutamat klerensi, pro-enflamatuar bir fenotip ve nörodejenerasyona katkıda bulunur. Glutamat, nöronlardaki cPLA2'yi kalsiyum bağımlı bir şekilde aktive eder ve AA'nın fosfolipidlerden hidrolizine yol açar [58]. CPLA2'nin hem fosforilasyonu hem de translokasyonu, α -tocotrienol'ün daha önce diyet takviyesi ile kolayca elde edilebileceği kanıtlanan bir seviye olan nanomolar konsantrasyonları ile inhibe edilir [33, 59]. AH ile ilişkili nöroenflamatuar süreçleri önlemek için PLA2'yi hedeflemek aktif olarak araştırılmaktadır [60]. Not olarak, karışık E vitamini (tokoferoller ve tocotrienoller), ancak yalnızca tokoferollerin olmadığı, klinik araştırmalarda AH riskini azalttığı bulunmuştur [61]. Birlikte alındığında, kronik enflamatuar hastalığın (yani AH) önlenmesi için PLA2 aktivitesinin tokotrienol aracılı zayıflamasının daha fazla araştırılması garanti edilir.

15.3.2 ARAŞIDONİK ASİD'İN ENZİMATİK OLMAYAN OKSİDATİF METABOLİZMASI

Serbest radikal türleri, bir peroksil radikali (ROO[•]) oluşturmak üzere moleküler oksijen ile reaksiyona giren alkil radikalleri üreten çift PUFA bağlarıyla reaksiyona girer. Önemli olarak, peroksil radikalleri, bir lipit hidroperoksit (ROOH) ve bir ikinci alkil radikalini üretmek üzere bitişik PUFA'lardan

hidrojeni soyutlayabilir ve böylece lipid oksidasyonunun bir zincir reaksiyonunu ileri besler [62]. Lipid peroksitleri bozulur ve 4-hidroksinonenal (4HNE) içeren α,β -doymamış aldehytleri oluşturur. PH, ALS ve AH de dahil olmak üzere bir dizi kronik nöroenflamatuar hastalık ile 4HNE arasında patofizyolojik bağlantılar yapılmıştır. Örneğin, AH'de, 4HNE aldehyt-protein ilaveleri oluşturur ve A β agregasyonunu ve toksisitesini artırır ve bu da daha fazla oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna neden olur [63].

E Vitamini en çok lipofilik bir antioksidan ve lipid membranları peroksidasyondan korumada ilk savunma hattı olarak bilinir [64]. Tokotrienollerin antioksidan kapasitelerinin, tokoferollere kıyasla, önemli ölçüde daha büyük olduğuna inanılmaktadır [65, 66]. Tokotrienoller, fitil kuyruğunun doymamış doğası nedeniyle yan zincirde fosfolipid membranlar üzerindeki eğrilik baskısını artıran daha fazla esnekliğe sahiptir [67]. Tokotrienolün doymamış yan zincirinin ek olarak beyin gibi doymuş yağ katmanlı dokulara daha etkili bir şekilde nüfuz etmesine izin verdiğine inanılmaktadır [68].

15.3.3 ARAŞİDONİK ASİD'İN ENZİMATİK OKSİDATİF METABOLİZMASI

15.3.3.1 SİKLOOKSİJENAZ

PLA2 serbest bırakılmasının ardından, enzimatik AA oksidasyonunun primer efektörleri siklooksijenazlar (COX), lipoksijenazlar ve epoksijenazlardır. Siklooksijenazın nöroenflamasyon ve nörodegeneratif hastalıklarda rolü net değildir. Siklooksijenaz iki şekilde eksprese edilir: COX-1 çok sayıda hücre tipinde yaygın olarak dağılır ve fizyolojik tepkilere aracılık ettiğine inanılırken, COX-2 ise pro-enflamatuar bir durumda sitokinlere cevap olarak hızlı bir şekilde eksprese edilen, indüklenebilir bir form olduğu kabul edilir. Bu nedenle, seçici COX-2 inhibisyonu, COX-1'in fizyolojik fonksiyonunu etkilemeden, enflamasyonu hafifletmek için birçok çalışmanın odağı olmuştur. Bununla birlikte MSS'de hipokampal ve kortikal glutamaterjik nöronlarda, nörovasküler bağlanma ve sinaptik plastisite içeren homeostatik fonksiyonlar için yapısal COX-2 ekspresyonuna dair destekleyen kanıtlar vardır [69, 70]. O zaman nöroenflamatuar hastalıkta COX-2 inhibitörlerini test etmek için preklinik ve klinik çalışmaların sonuçlarının karıştırılması şaşırtıcı değildir. Serebral iskemi modellerinde, COX-2 inhibisyonunun akut nöronal hasarı hafiflettiği bildirilmiştir [71, 72]. Buna karşılık primer enflamasyon modellerinde (yani lipopolisakkarit enjeksiyonu) COX-2 yıkımının artan glial aktivasyon ve enflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir [73]. COX'un akut ve kronik nöroenflamatuar patolojideki spesifik rolü açıklanmaya devam ederken, COX ekspresyon paternlerinde değişiklik ve selektif inhibisyon hastalıklarda iyileştirici olduğu bildirilmiştir [74]. Örneğin, COX-2'in değil, COX-1 inhibitörlerin AD riskini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık, prelinik PD ve ALS modellerinde, COX-2 inhibitörleri nöroprotektiftir. Bugüne kadar, tokotrienollerin siklooksijenaz ekspresyonu ve aktivitesi üzerindeki etkileriyle ilgili literatür yetersizdir. Tokotrienollerin, LPS uyarımını takiben COX-2'nin çevresel makrofaj ekspresyonunu düşürdüğü bildirilmiştir [75]. Bununla birlikte, COX'un MSS'deki benzersiz ekspresyonu ve fonksiyonel önemi göz önüne alındığında, tokotrienollerin COX aracılı nöroenflamasyon üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı görülmelidir.

15.3.3.2 EPOKSİJENAZ

Sitokrom P450 (CYP) epoksijenazlar AA'yı epoksyeikosatrienoik asitlere (EET'ler) metabolize eder. COX ve LOX enzim sistemleri ile karşılaştırıldığında, MSS sağlığı ve hastalığındaki CYP aktivitesi genellikle anti-enflamatuar etkiler ve nöroproteksiyon ışığında görülür [76, 77]. EET'lerin nöronları ve astrositleri iskemik beyin hasarından koruduğu ve sitokin kaynaklı endotel hücre yapışma moleküllü ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, MSS'deki CYP ve EET'lerin biyolojik önemi, MSS dokusunda periferik organlara kıyasla düşük CYP ekspresyon seviyeleri nedeniyle, COX ve LOX enzim sistemlerinden daha az incelenmiştir [78]. Benzer şekilde, tokotrienol E vita-

mininin MSS'de CYP fonksiyonu üzerindeki biyolojik önemi de ayrıntılı olarak incelenmeye devam etmektedir.

15.3.3.3 LİPOKSİJENAZ

Lipoksijenaz (LOX) enzim ailesi, arakidonik asidi oksitledikleri karbon pozisyonu göre farklılaşan dört üyeden (5-, 8-, 12- ve 15-LOX) oluşur [20]. Her bir LOX izoformu aynı genel reaksiyonu, AA'ya oksijenin eklenmesini ve hidrojen ayırmasını gerçekleştirirken, biri benzersiz bir gen yapısına, amino asit dizisine ve doku dağılım profiline sahiptir. Beyin dokusunda yalnızca üç LOX formu bulunur: 5-, 12- ve 15-LOX [57]. Bunlardan 12-LOX beyinde en bol bulunan [79]. ve kortikal nöronlarda, astrositlerde ve oligodendrositlerde en yüksek ekspresyonu olanıdır [80]. AA gliserofosfolipidlerin sn-2 konumundan ayrılmasından sonra, LOX metabolizması pro-enflamatuar hidroperoksieikotetraenoik asitleri (HPETE'ler) ve lökotrienleri oluşturur [20]. HPETE ürünleri, hücrel peroksidaz aktivitesiyle hızla karşılık gelen hidroksi türevlerine (yani, 12-HETE) indirgenir.

12-LOX aracılı nöroenflamasyon ve nörodejenerasyonun önemi akut iskemik inme cevabında en iyi şekilde gösterilmiştir. İnme sonrası, 12-LOX enzim aktivitesi ve metabolitler, inmeden etkilenen hemisferde artmıştır [81-83]. ve AA'nın 12-LOX metabolizmasının beyindeki mitokondriye zarar verdiği bilinmektedir [84]. 12-LOX eksikliği olan fareler iskemik inme hasarına [85]. dayanıklıdır ve nanomolar konsantrasyonlarda α -tocotrienol E vitamini, glutamat aracılı nörotoksisiteye maruz kalan nöral hücrelerde bilinen bir 12-LOX inhibitörüdür [86]. Silikon araştırmalarında, AA'ya erişimi yasaklayan 12-LOX'ta bir α -tocotrienol bağlanma bölgesinin var olduğu ileri sürülmektedir [86]. Ayrıca, küçük ve büyük hayvansal prekliniik akut iskemik inme modellerinde, α -tocotrienolün profilaktik oral takviyesi, inmeden kaynaklanan lezyon hacmini [30, 81]. ve ilk 48 saatte ödem gelişimini azaltır [30].

12-LOX katalitik fonksiyonu tirozin kinazlarla düzenlenir. Hücre içi glutamatın yüksek seviyelerine cevap olarak, akut beyin hasarında olduğu gibi [20]., 12-LOX, c-Src kinazı ile tirozin fosforilasyonuna uğrar [85]. Gerçekten de, c-Src'nin hızlı aktivasyonu, nörodejenerasyonda kritik bir adım oynar [87, 88]., mesela c-Src'nin kesilmesi veya farelerdeki aktivitesinin bloke edilmesi neokorteksi iskemik inme kaynaklı yaralanmalardan korur [89]. Önemlisi hücre dışı glutamatın neden olduğu c-Src aktivitesi, α -tokoferol ile değil, α -tocotrienolün nanomolar seviyeleri tarafından tamamen bloke edilir, [88].

Kronik nöroenflamatuar bozukluklarda, LOX metabolizmasının önemi daha az belirgindir. Son zamanlarda, 5-LOX inhibisyonunun MS'in fare modelinde kuprizona bağlı demiyelinizasyon ve nöroinflamasyonu sınırladığı gösterilmiştir [90]. Ayrıca AH insan beyninde yaşa uygun kontrol beynine kıyasla, 12/15-LOX proteini ve aktivitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [91]. Bununla birlikte, tokotrienollerin, MS veya AH gibi kronik nöro-enflamatuar bozukluklarda LOX aracılı hasarı hafifletip hafifletmediği henüz araştırılmamıştır.

15.4 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

MSS'nin PUFA'larla zenginleştirilmiş ve terminal olarak farklılaşmış olan sinir hücrelerinin zenginleşmiş hücrel ortamı, AA'nın kontrolsüz oksidatif metabolizması yoluyla nöroenflamasyon ve nörodejenerasyona karşı hassastır. Şimdiye kadar, araştırma ve ilaç geliştirme çabaları, AA kaskadı içinde hastalığa bağımlı gibi görünen belirli oksidatif yaralanma nedenlerine odaklandı. Bununla birlikte, çoklu oksidatif AA metabolizması yolları göz önüne alındığında, tek bir proteini hedeflemek, substratın bir diğerine kaydırılmasına neden olabilir. Bu sonuç kısmen, eylemlerinde göreceli olarak spesifik olmasına rağmen kliniik çalışmalarda büyük ölçüde başarısız olan farmakolojik immünoterapilerin sınırlı etkinliği ile desteklenir. AA kaskadının birden fazla yolağını hedef alan terapötik müdahalenin kliniik uygulamalarda başarılı olması daha olasıdır. Artan sayıda literatür, daha az karakterize edilen E vitamini tocotrienol'ün böyle bir müdahale olabileceğini göstermektedir. Uzun süreli güvenli diyet tüketimi olan ve doğal olarak ortaya çıkan bir vitamin olduğundan, tocotrienol

için toksisite ve diğer yan etkiler düşüktür. Bu amaçla, FDA, yakın zamanda, tokotrienollerin, fonksiyonel gıdalara tamamlayıcı olarak dahil edilmesi için GRAS (Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan) statüsünü onaylamıştır. Preklinik ve klinik pilot çalışmaların başarılı sonuçları, artık nöroenflamatuvar hastalığa karşı tokotrienol E vitamininin daha geniş kapsamlı klinik testlerine zemin hazırlamıştır.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- MSS'nin immünolojik tepkileri kendine özgüdür ancak periferden bağımsız değildir.
- MSS'nin enflamasyonu hem homeostatik (kontrollü) hem de patolojik (kontROLSÜZ) koşullar altında gerçekleşir.
- Nöroenflamasyon, genellikle nörodejeneratif hastalık bağlamında patolojik (kontROLSÜZ) immün yanıtı belirtmek için kullanılan bir terimdir.
- Oksidatif stres ve araşidonik asidin kontROLSÜZ metabolizması, nöroenflamasyonun belirleyici özellikleridir.
- Araşidonik asidin kontROLSÜZ metabolizması, iskemik inme, Alzheimer, Parkinson, amyotrofik lateral skleroz ve multipl skleroz dahil olmak üzere hem akut hem de kronik nöroenflamatuvar hastalıklarda rol oynar.
- Tokotrienoller, doğal E vitamini ailesinin yarısını temsil eder ve daha iyi karakterize edilmiş tokoferollerle karşılaştırıldığında eşsiz biyolojik fonksiyonlara sahiptir.
- Ağızdan takviye edilmiş tokotrienoller, beyin ve omurilik dahil olmak üzere hayati organlara, biyolojik etki sağlamak için yeterli miktarda verilir.
- Tokotrienoller, hem antioksidana bağımlı hem de bağımsız mekanizmalar ile araşidonik asit kaskadının birden fazla seviyesinde oksidatif metabolizmayı inhibe eder.
- Doğal E vitamini α -tocotrienol, 12-lipoksijenaz inhibitörüdür ve beyin dokusunu inme ile indüklenen nöroenflamasyon ve hücre ölümünden korur.
- Güvenli tüketim geçmişi olan doğal bir diyet takviyesi olarak, tocotrienol E vitamini, nöroenflamatuvar hastalığa karşı klinik testler için düşük riskli / yüksek ödül adayını temsil eder.

REFERANSLAR

1. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol.* 1948;29:58–69.
2. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of t-lymphocyte trafficking to the CNS: Anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol.* 2005;26:485–495.
3. Antony J, Power C. Neuro-inflammation: An emerging therapeutic target in neurological disease. In: Kilpatrick T, Ransohoff R, Wesselingh S, eds. *Inflammatory diseases of the central nervous system*. New York: Cambridge University Press; 2010:245–260.
4. Kreutzberg GW. Microglia: A sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 1996;19:312–318.
5. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16:1–13.
6. Ganong WF. Circumventricular organs: Definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27:422–427.
7. Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16:2766–2778.
8. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation.* 1995;2:241–248.
9. Paton JF, Waki H, Abdala AP, Dickinson J, Kasparov S. Vascular-brain signaling in hypertension: Role of angiotensin ii and nitric oxide. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:242–247.

10. Shi P, Raizada MK, Sumners C. Brain cytokines as neuromodulators in cardiovascular control. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:e52–e57.
11. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: Hiding in plain sight. *Immunol Rev*. 2006;213:48–65.
12. Matyszak MK, Perry VH. A comparison of leucocyte responses to heat-killed bacillus Calmette-Guerin in different CNS compartments. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1996;22:44–53.
13. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:795–813.
14. Sofroniew MV. Reactive astrocytes in neural repair and protection. *Neuroscientist*. 2005;11:400–407.
15. Carson MJ, Thrash JC, Walter B. The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival. *Clin Neurosci Res*. 2006;6:237–245.
16. Nakamura Y. Regulating factors for microglial activation. *Biol Pharm Bull*. 2002;25:945–953.
17. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol*. 2004;173:3916–3924.
18. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS. Microglia and neuroinflammation: A pathological perspective. *J Neuroinflammation*. 2004;1:14.
19. O'Callaghan JP, Sriram K, Miller DB. Defining "neuroinflammation." *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1139:318–330.
20. Rink C, Khanna S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:1889–1903.
21. McGeer PL. COX-2 and ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2:121–122.
22. McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002;26:459–470.
23. Kiple KF, Ornelas KC. *The Cambridge world history of food*. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press; 2000.
24. Evans HM, Emerson OH, Emerson GA. The isolation from wheat germ oil of an alcohol, alpha-tocopherol, having the properties of vitamin E. *Journal of Biological Chemistry*. 1936;113:319–332.
25. Sen CK, Khanna S, Rink C, Roy S. Tocotrienols: The emerging face of natural vitamin E. *Vitam Horm*. 2007;76:203–261.
26. Sen CK, Rink C, Khanna S. Palm oil-derived natural vitamin E alpha-tocotrienol in brain health and disease. *J Am Coll Nutr*. 2010;29:314S–323S.
27. Horvath G, Wessjohann L, Bigirimana J, Jansen M, Guisez Y, Caubergs R, et al. Differential distribution of tocopherols and tocotrienols in photosynthetic and non-photosynthetic tissues. *Phytochemistry*. 2006;67:1185–1195.
28. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: The other half of the natural vitamin E family. *Mol Aspects Med*. 2007;28:692–728.
29. Institute of Medicine (U.S.). Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: A report of the panel on dietary antioxidants and related compounds, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes*, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
30. Rink C, Christoforidis G, Khanna S, Peterson L, Patel Y, Abduljalil A, et al. Tocotrienol vitamin E protects against preclinical canine ischemic stroke by inducing arteriogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011.
31. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O, et al. Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett*. 1997;409:105–108.
32. Khanna S, Patel V, Rink C, Roy S, Sen CK. Delivery of orally supplemented alpha-tocotrienol to vital organs of rats and tocopherol-transport protein deficient mice. *Free Radic Biol Med*. 2005;39:1310–1319.
33. Khanna S, Patel V, Rink C, Roy S, Sen CK. Delivery of orally supplemented alpha-tocotrienol to vital organs of rats and tocopherol-transport protein deficient mice. *Free Radic Biol Med*. 2005;39:1310–1319.
34. Contreras MA, Greiner RS, Chang MC, Myers CS, Salem N, Jr., Rapoport SI. Nutritional deprivation of alpha-linolenic acid decreases but does not abolish turnover and availability of unacylated docosahexaenoic acid and docosahexaenoyl-coa in rat brain. *J Neurochem*. 2000;75:2392–2400.
35. Carlson SE, Werkman SH, Peebles JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1073–1077.

36. Eichberg J. *Phospholipids in nervous tissues*. New York: Wiley; 1985.
37. Jones CR, Arai T, Rapoport SI. Evidence for the involvement of docosahexaenoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res*. 1997;22:663–670.
38. Neuringer M, Connor WE, Lin DS, Barstad L, Luck S. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega 3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:4021–4025.
39. Rapoport SI, Chang MC, Spector AA. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. *J Lipid Res*. 2001;42:678–685.
40. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: A matter of fat. *J Neurochem*. 2007;101:577–599.
41. Rapoport SI. Arachidonic acid and the brain. *J Nutr*. 2008;138:2515–2520.
42. Adibhatla RM, Hatcher JF. Phospholipase a(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *BMB Rep*. 2008;41:560–567.
43. Clemens JA, Stephenson DT, Smalstig EB, Roberts EF, Johnstone EM, Sharp JD, et al. Reactive glia express cytosolic phospholipase a2 after transient global forebrain ischemia in the rat. *Stroke*. 1996;27:527–535.
44. Lauritzen I, Heurteaux C, Lazdunski M. Expression of group ii phospholipase a2 in rat brain after severe forebrain ischemia and in endotoxic shock. *Brain Res*. 1994;651:353–356.
45. Saluja I, Song D, O'Regan MH, Phillis JW. Role of phospholipase a2 in the release of free fatty acids during ischemia-reperfusion in the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 1997;233:97–100.
46. Stephenson D, Rash K, Smalstig B, Roberts E, Johnstone E, Sharp J, et al. Cytosolic phospholipase a2 is induced in reactive glia following different forms of neurodegeneration. *Glia*. 1999;27:110–128.
47. LaFerla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:862–872.
48. Braugher JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1989;6:289–301.
49. Burke JE, Dennis EA. Phospholipase a2 biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:49–59.
50. Adibhatla RM, Hatcher JF, Larsen EC, Chen X, Sun D, Tsao FH. Cdp-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase a2 and ctp: Phosphocholine cytidylyltransferase after stroke. *J Biol Chem*. 2006;281:6718–6725.
51. Lin TN, Wang Q, Simonyi A, Chen JJ, Cheung WM, He YY, et al. Induction of secretory phospholipase a2 in reactive astrocytes in response to transient focal cerebral ischemia in the rat brain. *J Neurochem*. 2004;90:637–645.
52. Anthonsen MW, Solhaug A, Johansen B. Functional coupling between secretory and cytosolic phospholipase a2 modulates tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-induced NF-kappa b activation. *J Biol Chem*. 2001;276:30527–30536.
53. Burke JE, Dennis EA. Phospholipase a2 structure/function, mechanism, and signaling. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl:S237–242.
54. Stephenson DT, Manetta JV, White DL, Chiou XG, Cox L, Gitter B, et al. Calcium-sensitive cytosolic phospholipase a2 (cpla2) is expressed in human brain astrocytes. *Brain Res*. 1994;637:97–105.
55. Yoshihara Y, Watanabe Y. Translocation of phospholipase a2 from cytosol to membranes in rat brain induced by calcium ions. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;170:484–490.
56. Lin LL, Wartmann M, Lin AY, Knopf JL, Seth A, Davis RJ. Cpla2 is phosphorylated and activated by map kinase. *Cell*. 1993;72:269–278.
57. Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxigenases in CNS: Their role and involvement in neurological disorders. *Brain Res Rev*. 2006;52:201–243.
58. Khanna S, Parinandi NL, Kotha SR, Roy S, Rink C, Bibus D, et al. Nanomolar vitamin E alpha-tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of phospholipase a2 and causes neuroprotection. *J Neurochem*. 112:1249–1260.
59. Patel V, Khanna S, Roy S, Ezziddin O, Sen CK. Natural vitamin E alpha-tocotrienol: Retention in vital organs in response to long-term oral supplementation and withdrawal. *Free Radic Res*. 2006;40: 763–771.
60. Sanchez-Mejia RO, Mucke L. Phospholipase a2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:784–790.
61. Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, Rizzuto D, Palmer K, Winblad B, et al. High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:1029–1037,

62. Beal MF, Howell N, Bodis-Wollner I. *Mitochondria and free radicals in neurodegenerative diseases*. New York: Wiley-Liss; 1997.
63. Siegel SJ, Bieschke J, Powers ET, Kelly JW. The oxidative stress metabolite 4-hydroxynonenal promotes Alzheimer protofibril formation. *Biochemistry*. 2007;46:1503–1510.
64. Kamal-Eldin A, Appelqvist LA. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*. 1996;31:671–701.
65. Serbinova EA, Packer L. Antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Methods Enzymol*. 1994;234:354–366.
66. Kamat JP, Devasagayam TP. Tocotrienols from palm oil as potent inhibitors of lipid peroxidation and protein oxidation in rat brain mitochondria. *Neurosci Lett*. 1995;195:179–182.
67. Sen CK, Khanna S, Rink C, Roy S. Tocotrienols: The emerging face of natural vitamin E. *Vitam Horm*. 2007;76:203–261.
68. Suzuki YJ, Tsuchiya M, Wassall SR, Choo YM, Govil G, Kagan VE, et al. Structural and dynamic membrane properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol: Implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry*. 1993;32:10692–10699.
69. Niwa K, Araki E, Morham SG, Ross ME, Iadecola C. Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex. *J Neurosci*. 2000;20:763–770.
70. Yang H, Chen C. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1443–1451.
71. Iadecola C, Niwa K, Nogawa S, Zhao X, Nagayama M, Araki E, et al. Reduced susceptibility to ischemic brain injury and n-methyl-d-aspartate-mediated neurotoxicity in cyclooxygenase-2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:1294–1299.
72. Nogawa S, Zhang F, Ross ME, Iadecola C. Cyclo-oxygenase-2 gene expression in neurons contributes to ischemic brain damage. *J Neurosci*. 1997;17:2746–2755.
73. Aid S, Langenbach R, Bosetti F. Neuroinflammatory response to lipopolysaccharide is exacerbated in mice genetically deficient in cyclooxygenase-2. *J Neuroinflammation*. 2008;5:17.
74. Choi SH, Aid S, Bosetti F. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: Implications for translational research. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:174–181.
75. Yam ML, Abdul Hafid SR, Cheng HM, Nesaretnam K. Tocotrienols suppress proinflammatory markers and cyclooxygenase-2 expression in raw264.7 macrophages. *Lipids*. 2009;44:787–797.
76. Campbell WB. New role for epoxyeicosatrienoic acids as anti-inflammatory mediators. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:125–127.
77. Node K, Huo Y, Ruan X, Yang B, Spiecker M, Ley K, et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science*. 1999;285:1276–1279.
78. Strobel HW, Thompson CM, Antonovic L. Cytochromes p450 in brain: Function and significance. *Curr Drug Metab*. 2001;2:199–214.
79. Hambrecht GS, Adesuyi SA, Holt S, Ellis EF. Brain 12-hete formation in different species, brain regions, and in brain microvessels. *Neurochem Res*. 1987;12:1029–1033.
80. Bendani MK, Palluy O, Cook-Moreau J, Beneytout JL, Rigaud M, Vallat JM. Localization of 12-lipoxygenase mRNA in cultured oligodendrocytes and astrocytes by in situ reverse transcriptase and polymerase chain reaction. *Neurosci Lett*. 1995;189:159–162.
81. Khanna S, Roy S, Slivka A, Craft TK, Chaki S, Rink C, et al. Neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *Stroke*. 2005;36:2258–2264.
82. Moskowitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K, Levine L. Synthesis of compounds with properties of leukotrienes c4 and d4 in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science*. 1984;224:886–889.
83. van Leyen K, Kim HY, Lee SR, Jin G, Arai K, Lo EH. Baicalein and 12/15-lipoxygenase in the ischemic brain. *Stroke*. 2006;37:3014–3018.
84. Schewe T, Halangk W, Hiebsch C, Rapoport SM. A lipoxygenase in rabbit reticulocytes which attacks phospholipids and intact mitochondria. *FEBS Lett*. 1975;60:149–152.
85. Khanna S, Roy S, Slivka A, Craft TK, Chaki S, Rink C, et al. Neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *Stroke*. 2005;36:2258–2264.
86. Khanna S, Roy S, Ryu H, Bahadduri P, Swaan PW, Ratan RR, et al. Molecular basis of vitamin E action: Tocotrienol modulates 12-lipoxygenase, a key mediator of glutamate-induced neurodegeneration. *J Biol Chem*. 2003;278:43508–43515.
87. Khanna S, Venojarvi M, Roy S, Sen CK. Glutamate-induced c-src activation in neuronal cells. *Methods Enzymol*. 2002;352:191–198.
88. Sen CK, Khanna S, Roy S, Packer L. Molecular basis of vitamin E action. Tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60(c-src) kinase activation and death of ht4 neuronal cells. *J Biol Chem*. 2000;275:13049–13055.

89. Paul R, Zhang ZG, Eliceiri BP, Jiang Q, Boccia AD, Zhang RL, et al. Src deficiency or blockade of src activity in mice provides cerebral protection following stroke. *Nat Med.* 2001;7:222–227.
90. Yoshikawa K, Palumbo S, Toscano CD, Bosetti F. Inhibition of 5-lipoxygenase activity in mice during cuprizone-induced demyelination attenuates neuroinflammation, motor dysfunction and axonal damage. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85:43–52.
91. Pratico D, Zhukareva V, Yao Y, Uryu K, Funk CD, Lawson JA, et al. 12/15-lipoxygenase is increased in Alzheimer's disease: Possible involvement in brain oxidative stress. *Am J Pathol.* 2004;164: 1655–1662.

16 Otoimmün Hastalıkta Enflamatuvar Kaskadlar

Amita Aggarwal ve Arpita Myles

Sanjay Gandhi Lisansüstü Tıp Bilimleri Enstitüsü
Lucknow, Hindistan

Çeviri: Dr. Murat KEKLİKOĞLU

İÇİNDEKİLER

16.1 Giriş	213
16.2 Romatoid Artrit	214
16.2.1 Adezyon	214
16.2.2 Migrasyon	215
16.2.3 Lökosit Adezyonu ve Migrasyonu ve RA.....	215
16.2.4 Adezyon ve Migrasyonda Kemokinlerin ve Reseptörlerinin Rolü	216
16.2.5 Lokal Enflamasyon	216
16.2.6 Doku Hasarı.....	218
16.2.6.1 Matriks Metaloproteinazlar.....	219
16.2.6.2 Wnt Yolağı	219
16.2.6.3 RANK Yolağı	219
16.3 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	220
16.3.1 Otoantikorlar Enflamasyona ve Doku Hasarına Nasıl Neden Olur	220
16.3.2 İmmün Kompleks Aracılıklı Enflamasyon	221
16.3.3 Doğuştan Gelen Bağışıklık Sisteminin Aktivasyonu	221
16.3.4 B Hücrelerin Aktivasyonu	222
16.3.5 Lokal Faktörlerin Rolü	222
16.3.6 Sitokinler	222
16.3.7 SLE’de T Hücrelerin Rolü	223
Çıkarılacak Mesajlar	224
Refereanslar	224

16.1 GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar bağışıklık sistemindeki bozulmadan ileri gelen persistan enflamasyonla karakterizedir. Bu hastalıklara, çoğunlukla otoantikorların veya otoreaktif T hücrelerinin varlığı eşlik eder. Ancak, oto-enflamatuvar hastalıklar gibi bazı hastalıklarda doğuştan gelen bağışıklık sisteminde defekt bulunabilir. Otoimmün hastalığın klasik örneği olan sistemik lupus eritematozusta (SLE), otoantikorlar multisistem tutulumla birliktedir. Buna karşın romatoid artrit (RA) immün atak daha sınırlı olup sinovyum majör hedeftir. Otoreaktif B ve T hücreleri otoimmün hastalığa neden olmak için tek başlarına yeterli değildir; bu hücrelerin hedef yerlerine erişmeleri, başka bağışıklık hücrelerinin, sitokinler ve kemokinler gibi çözünebilir mediatörlerin çağrılarak enflamatuvar yanıtın başlamasıyla hastalıkla sonuçlanan kontrolsüz enflamasyon ve doku hasarına neden olmaları gerekir. Bu bölümde iki prototip hastalık ele alınacaktır. Bunlardan biri esasen otoantikorların varlığıyla başlatılırken diğeri T hücreleri aracılığıyla ortaya çıkmakta olup bu hastalıklarla ilgili enflamatuvar kaskadlar tartışılacaktır.

16.2 ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit esasen eklemleri etkileyen kronik otoimmün enflamatuar bir hastalıktır. Hastaların çoğunluğunda otoantikorlar bulunduğundan, T hücrelerinin hastalık patogenezinde majör rol oynadığı kabul edilir. Geçmişte RA hastalığının Th1-aracılıklı bir hastalık olduğu düşünülmüştür ama bugün patogenezinde Th17 hücrelerinin rolünün daha önemli olduğu kanısı hakimdir. T hücreleri dışında, RA sinovyumunu monositlerden ve nötrofil infiltratlardan zengin olup bunlar hastalık patolojisine katkıda bulunur. Söz konusu bağışıklık hücreleri sinovyumda güçlü bir enflamatuar reaksiyon başlatarak sonunda kıkırdak hasarı ve kemik erozyonuna yol açar. Hastalığı bu aşamada bloke edebilecek molekülleri tasarlamak için, doku hasarıyla sonuçlanacak bağışıklık hücrelerinin çağırılmasına yol açan enflamatuar kaskadın anlaşılması önem taşımaktadır.

16.2.1 Adezyon

Adezyon sırasında, dolaşımdaki lökositler endotele geçici olarak bağlanmaktadır. Kan akımının makaslama kuvvetiyle bu bağ koptuğunda bunlar “yuvarlanmaktadır”. Enflamatuar uyaranlara yanıt olarak endotel aktive olduğunda, makaslama kuvvetine üstün gelen hücre yüzeyi molekülleri eksprese etmeye başlar, bunlar da lökositlerin sıkıca adezyonuna neden olurlar.

Selektinler ve ligandları adezyonun önemli başlatıcılarıdır (Ley ve Tedder 1995). Hayli korunmuş selektin ailesinin üç ana üyesi E-, P- ve L-selektinleridir. Bunlar sırasıyla endotel hücreleri, trombositler ve lökositler tarafından eksprese edilir. P-selektinleri, enflamasyonun başlangıç fazında trombositlerin ve endotel hücrelerin içerisinde granüllerden hücre yüzeyine taşınmakta olup lökosit yuvarlanması için elzemdir (Nolte et al. 1994). E-selektin TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlere yanıt olarak eksprese edilirken L-selektin konstitütif olarak eksprese edilir. Selektinler genel olarak ligandlarına karşı düşük bir afiniteye sahip olduğundan, lökositler bunlara sıkıca bağlanmak yerine endotel boyunca “yuvarlanırlar” (Kansas 1996). Daha önce belirtildiği gibi, selektin bağlanmasının önemli bir özelliği de bunun dinamik bir çevrede gerçekleşmesi ve kandaki makaslanma kuvvetlerinden etkilenmesidir. Eğer bu makaslanma kuvveti belirli bir düzeyin altında ise lökositler endotele bağlı kalmaktadır. Bu eşik aşıldığında ise selektin-ligand bağı kopmakta, lökositler serbest kalarak yeni bağlar oluşana kadar yuvarlanırlar (Thomas 2006).

İntegrinler lökositlerin yuvarlanması, adezyonu ve daha önemlisi, bunların periferden ekstrasvasküler dokuya transmigrasyonu ile ilgili diğer bir molekül ailesidir. Bunlar aynı zamanda yuvarlanmaya aracılık eder ama selektinlerden daha az verimlidir ve konstitütif olarak eksprese edilmezler (Springer 1995). İntegrinler heterodimerlerin oluşturmak için non-kovalan biçimde bağlanan iki yapısal α ve β alt birimlerinden oluşur. Şimdiye dek 18 α ve 8 β alt birimleri saptanmışsa da heterodimerlerin gerçek sayısı çok daha fazladır çünkü bir α alt birimi, birden çok β alt birimiyle etkileşime girebilir (Luo et al. 2007). İntegrin alt aileleri alt birimlerine göre gruplanır. Otoimmüniteyle ilişkisi bağlanmada $\alpha 4$ integrin en çok araştırılmış integrindir. VCAM-1 ile etkileşimden sonra T hücrelerin hedef organa migrasyonuna yardımcı olur.

İntegrinler interselüler hücre adezyon molekülleri (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM) gibi selüler adezyon moleküllerine (CAMs) ve daha az bilinen bağlantısal adezyon moleküllerine (JAMs) bağlanır. Lökositler VCAM-1'e (CD106) $\alpha 4$ integrin reseptörleriyle angaje olmaktadır (Elices et al. 1990). PECAM-1 (trombosit endotel hücre adezyon molekülü) veya CD31 lökositlerin endotele migrasyonu için elzemdir (Muller et al. 1993). CD31 angajmanının, integrinlerin, özellikle lökosit transmigrasyonuna aracılık eden $\alpha 6 \beta 1$ 'in akım yukarı regülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Dangerfield et al. 2002). Ayrıca enflamasyon sırasında belirli integrin bağlanma yerlerinin ekspozite olması (Smith 2008), pozitif geri bildirimle daha fazla lökositin çağırılmasıyla sonuçlanır.

ICAM'lar immünoglobülin üst-ailesine mensup tip I transmembran glikoproteinleridir (Lawson ve Wolf 2009). ICAM1 pro-enflamatuar uyarana bağlı olarak hücrelerin çoğu tarafından eksprese edilir. Onun cognate ligandı ile ICAM1 etkileşimi intraselüler kalsiyum iyonlarında artışa neden olarak

sonunda endotel bağlanma noktalarının genişlemesiyle transmigrasyonu kolaylaştırır. Bu etkileşim “lökositlerin endotel üzerine yığılması” denen hareketle sonuçlanır ve migrasyon için elzem olduğu bilinmektedir (Phillipson et al. 2006). ICAM1 homodimerler oluştururken, ICAM2 monomer olup trombositlerde ve endotel hücrelerde konstitüti olarak eksprese edilir. Ekspresyonları enflamatuvar sitokinlerden etkilenmez. ICAM3 esasen lökositler ve ICAM4 eritrositler tarafından eksprese edilir. ICAM4 sistemik başlangıçlı juvenil artrit veya sistemik lupus eritematozus gibi bazı otoimmün hastalıklarda görülen eritrofagositozda önemlidir. ICAM5 merkez sinir sistemindeki hücrelerde yaygın dağılım göstermektedir.

VCAM’lar endotelin uyarılmasıyla eksprese edilir. VCAM-1 lenfositlerin, monositlerin, eozinofillerin ve bazofillerin vasküler endotele adezyonuna aracılık eder. Aynı zamanda lökosit-endotel hücre sinyali iletilmesinde işleve sahiptir. Ateroskleroz ve romatoid artrit gelişmesine rol oynaması mümkündür.

JAM’lar lökositlerin endotelial transmigrasyonu için elzemdirler. ICAM’lar gibi bunlar da tip I transmembran proteinleridir ama JAM’lar homologlarının ilkel omurgasızlarda bulunması yönünden olağandışı sayılırlar (Bradfield et al. 2007). JAM’lar genellikle endotel hücrelerin kenarlarında kümelenir. Bugüne kadar JAM ailesinin beş üyesi saptanmıştır: JAM-A, JAM-B, JAM-C, JAM-4 ve JAM-like (JAML). JAM-C osteoartrit ve RA hastalarında akış yukarı regüle olur. Lökositlerin çağırılması ve artritik sinoviyuma adezyonunda bu husus önem taşıdığından (Rabquer et al. 2008) JAM’lar RA için önemli bir terapötik hedef olabilir.

16.2.2 Migrasyon

Transendotelial migrasyondan (TEM) önceki bütün aşamalar geri dönüşlüdür yani lökositler yuvarlanma ve adezyon başladıktan sonra tekrar dolaşıma girebilir. Ne var ki bir kez diapedez gerçekleştiğinde lökosit dolaşıma geri dönemez (Muller 2009). İntegrinlerin ligasyonu intraselüler Ca^{2+} iyonlarını ve p38 mitojenle-aktive olan protein kinazı (MAPK) ve RAS homologu (RHO) GTPazı artırmaktadır. Bunlar hep beraber endotel-hücre kontraksiyonlarına neden olarak transmigrasyonu kolaylaştırırlar. Lökositler iki yoldan endotel bariyerini aşabilirler — endoteldeki bağlantı yerlerinin aralığından sıkışarak geçebilir (paraselüler migrasyon) veya transselüler olarak göç edebilirler. PECAM1, JAM-A ve ICAM2 paraselüler migrasyonda rol alır. Söz konusu yolak ICAM-1 ligand bağlanmasıyla başlatılmakta olup transmigrasyonun normal biçimi olduğu düşünülmektedir. Ancak yığılma bozulduğunda transselüler yolak takip edilir (Phillipson et al. 2006). Bu yolağın enflamasyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Engelhardt ve Wolburg 2004). Transselüler migrasyonda kaveollerin bağlanmasıyla intraselüler kanallar oluşur.

Migrasyonda nihai aşama bazal membranın ve perisit kılıfının penetrasyonudur. İntegrinler matris metaloproteazlar (MMP-3) gibi başka faktörlerle birlikte yine bu sürece katılırlar. Bazal membranın laminin ve kollajen ekspresyonunun çok düşük olduğu permisif yerleri mevcuttur (Wang et al. 2006). Permisif yerlerin kemoatraktanlara daha duyarlı olduğu, kemoatraktan gradyanına daha duyarlı oldukları varsayılmaktadır.

16.2.3 RA’da Lökosit Adezyonu ve Migrasyonu

Lökositlerin sinoval endotel ile etkileşimi, eklem enflamasyonu gelişmesinde önemli bir çıkış noktasıdır. RA hastalarının sinovyal sıvısında ve serumunda yüksek çözünabilirliğe sahip E- ve P- selek-tin, ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 düzeyleri bulunur (Palmer et al. 2006). Bu moleküller RA ekleminde patojenik lökositlerin adezyonuna ve transmigrasyonuna yardımcı olurlar. Hayvan modellerinde $\alpha\beta1$ /VCAM-1 ve $\alpha\beta2$ /ICAM-1 etkileşimlerinin bloke edilmesinin eklemdeki bağışıklık hücresi migrasyonunu baskılayarak hastalığı hafiflettiği gösterilmiştir (Issekutz et al. 1996). Benzer biçimde, farelerde PECAM-1 sinyalinin antikor aracılıklı blokajı artriti azaltmıştır (Ishikaw et al. 2002). Ancak insanlarda yapılan klinik çalışmalar umut verici sonuçlar elde edilmemiştir. RA hastalarında yapılan açık bir çalışmada anti-ICAM-1 monoklonal antikorların kullanılmasının sadece sınırlı bir yararı olmuştur (Kavanaugh et al. 1996). ICAM-1’i bloke etmek için anti-sense oligonükleotitlerin kullanıldığı

bir çalışmada bunun etkili olmadığı bildirilmiştir (Maksymowych et al. 2002). RA hastalığında lökosit adezyonu ve migrasyonu ile ilgili moleküllerin aşırı ekspresyonu söz konusu olup bunlar potansiyel terapötik hedefler olmakla birlikte tekil moleküllerin inhibisyonu başarılı bir tedavi stratejisi değildir. Lökosit çağırılma yolağının değişik üyeleri arasındaki fonksiyonel redundans bunun sebebi olabilir.

16.2.4 Adezyon ve Migrasyonda Kemokinlerin ve Reseptörlerinin Rolü

Kemokinler (kemotaktik sitokinler) ve kemokin reseptörleri integrinleri ve selektinlerin ekspresyonunu regüle etmek suretiyle lökosit ekstrasvazasyonunda önemli rol oynarlar. Bağlanmış lökositlerdeki reseptörler endotel transmigrasyonundan önce endotel hücre membranına bağlanmış kemokinleri algılayarak daha sıkı adezyona yol açar (Langer ve Chavakis 2009). Endotel hücreleri pro-enflamatuar sitokinler tarafından aktive edildiklerinde kemokinler hızla sentezlenir (Ley et al. 2007). CXCL4, CXCL7 ve CCL5 gibi birçok önemli kemokin ve CXCR4 ve CXCR5 gibi kemokin reseptörleri trombositlerin ve mast hücrelerinin degranülasyonu sırasında salınarak endotele taşınır (von Hundelshausen et al. 2001). Reseptör-ligand bağlanması iki yolak üzerinden aşağı doğru sinyali tetikleyebilir (Imhof ve Aurrand-Lions 2004). İlk yolakta, bir GTPaz RAP asal GDP-bağlı formundan aktif GTP-RAP kompleksine dönüşür. Bu dönüşüm, $\alpha\beta 1$ integrin aracılığıyla adezyonu ve migrasyonu indüklemektedir (McLeod et al. 2004).

İkinci sinyal yolağı PI3K ile ilgili olup atipik protein kinaz C- ζ 'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. PKC- ζ 'nin rolü integrin aviditesini ve mobilitesini artırarak integrin kümelerinin formasyonuna neden olmasıdır (Giagulli et al. 2004). Sonraki aşamada, PYK2 (protein tirozin kinaz 2 β) aktive olmakta ve integrin kümelerini polarize ederek migrasyonu kolaylaştırır (Avraham et al. 2000).

CXC kemokinleri esasen nötrofiller ve lenfositler üzerinde etki gösterirken CC kemokinleri esasen nötrofilleri etkilemeksizin monositler ve lenfositleri etkilemektedir (Iwamoto et al. 2008). Tablo 16.1'de bazı kemokinler ve işlevleri sıralanmıştır.

16.2.5 Lokal Enflamasyon

T hücreleri hedef yere bir kez eriştiklerinde ya bu hücrelerin kendileri pro-enflamatuar sitokinler salgılar ya da enflamasyona yol açan bir olaylar zincirini başlatırlar. Ne var ki tek başına otoreaktif T hücrelerini varlığı otoimmün hastalıklara neden olmak için yeterli değildir (Mackay et al. 2008). Otoimmün hastalıkların gelişmesi genellikle hedef dokunun başlangıçtaki hasara ve enflamasyona verdiği yanıtla bağlıdır (Hill et al. 2007). Bu bölümde hedef dokunun kendisinin otoimmün hastalığın remisyonuna veya alevlenmesine nasıl katkıda bulunabileceği tartışılmaktadır.

Bağışıklık hücreleri ve endotele benzer biçimde, hedef dokunun kendisi de enflamasyonu kötüleştirebilen kemokinler üretebilir. Lokal olarak üretilen bu sitokinlerin birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir. RA hastalığında lokal üretilen kemokinlerin enflamasyonu ve doku hasarını alevlendirdiği iyi bilinmektedir. Sinovyum ve kondrositlerin ikisi de çok sayıda sitokin salgılayabilir (Patel et al. 2001; Kanbe et al. 2002). Bunun dışında, infiltrate olan hücreler yüksek düzeyde kemokin reseptörleri CXCR3, CCR5, CCR3, CCR2 ve CXCR2 eksprese eder (Katschke et al. 2001). CCL-2'nin (monosit kemoatraktan protein-1/MCP-1 olarak da bilinir) reseptörü olan CCR-2, RA sinovyal makrofajlarınca yüksek düzeyde eksprese edilmekte olup bunun düzeyleri RA hastalarının sinovyumlarının kültür süpernatantlarında IL-1 β , IL-6 ve IL-8/CXCL8 düzeyleriyle koreledir. CXCR6 RA sinovyumunda periferik kandan daha fazla ekspre olmaktadır. Kolajenle indüklenen artrit (CIA) olan farelere anti-CXCR6 antikoru uygulanması enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunu, kemik hasarını ve genel artrit skorunu azaltmıştır (Nanki et al. 2005).

Lökositlerin sinovyal kompartmana çağırılması dışında kemokin sistemi RA patogeneğini nasıl etkilemektedir? Kemokinler kondrositleri ve fibroblast-benzeri sinovyositleri (FLS) MMP'ler ve pro-enflamatuar sitokinler gibi kıkırdaki degrade eden faktörler üretmeleri için uyarırlar (Iwamoto et al. 2008). CCL2, CXCL12, CXCL10, CXCL9, CCL13 ve daha başka birçok kimokin hücre proliferasyonunu indükleyerek sinovyal hiperplaziye neden olur. Monositler ve T hücreleri için bir kemotraktan, adezyon ve trans-endotelial migrasyon indüktörü olan fraktalkin de RA sinovyumunda aşırı eks-

TABLO 16.1**Farklı Kemokinlerin Hücresel Hedefleri**

Kemokin	T-hücre	Nötrofil	Monosit	DC'ler	Eozinofiller	Bazofiller	Mast hücreleri	B hücreler	NK
CCL1			+	+				+	+
CCL2 (MCP-1)	+		+	+		+			+
CCL3		+							+
CCL4	+		+						
CCL5	+				+	+			+
CCL7			+						
CCL8	+		+		+	+	+		+
CCL9				+					
CCL10									+
CCL11					+				
CCL12	+		+		+			+	
CCL13	+		+		+	+	+		
CCL14			+						
CCL15	+	+	+					+	
CCL16	+		+					+	
CCL17	+								
CCL18	+							+	
CCL19	+			+				+	
CCL20	+	+						+	
CCL21	+							+	
CCL22			+	+					+
CCL23	+	+	+						
CCL24	+	+			+				
CCL25			+	+					
CXCL1		+							
CXCL2		+							
CXCL3			+						
CXCL4		+	+						
CXCL5		+							
CXCL6		+							
CXCL8		+	+				+		
CXCL9	+								
CXCL10	+		+	+					+
CX3CL1	+		+						

Note+ Kemokin Salgılayan Hücrelerin Belirteçleri.

prese edilmekte olup onun çözünebilir formu sinovya sıvısında kandan daha yüksek düzeylerde (Murphy et al. 2008). Son olarak, ilk sisteinden önce N-terminusunda ELR (Glu-Leu-Arg) motifi bulunması nedeniyle ELR kemokinleri denen belirli kemokinlerin anjiyojenik oldukları bilinmektedir (Strieter et al. 1995).

Hedef doku tarafından üretilen sitokinler aynı zamanda, çağrılan lökositlerin sağkalım ve proliferasyonunu teşvik ederek enflamasyona katkıda bulunurlar. Bu husus RA'da önemlidir çünkü sinovyumda sitokinlerin yüksek miktarda eksprese edildiğinin bilinmesinin yanısıra biyolojik ajanların kullanımıyla sitokin sinyalinin blokajı, RA hastalarının tedavi rejimine başarıyla eklenmiştir.

Yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olmak için, hastalık patogeneziyle hangi sito-

TABLO 16.2 Otoimmün Hastalıklarda Sitokinler

Sitokin	Etkiler	Terapötik Antagonist
TNF- α	Diğer proenflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin indüksiyonu, anjiyogenez, endotel hücrelerin, kondrositlerin ve osteoklastların aktivasyonu	İnfliksımab, etanersept, adalimumab
IL-6	B ve T hücrelerin, makrofajların, osteoklastların, kondrositlerin ve endotel hücrelerin olgunlaşması ve aktivasyonu	Tosilizumab
IL-18	IL-32 indüksiyonu	
IFN- γ	NK hücre aktivitesini ve makrofajlarca fagositozu teşvik eder, promotes antijen prezantasyonunu, TH1 gelişmesini, lökosit adezyonu ve migrasyonun teşvik eder	
IL-23	Th17 hücrelerinin sağkalımı ve proliferasyonu	
IL-15	Otoreaktif T hücrelerinin sağkalımı, TNF- α ve Th17 sekresyonu	HuMax
IL-22	İnflamatuar yanıtları uyarır, çoğunlukla IL17- ile birlikte eksprese edilir	Anakinra, AMG 108
IL-1 ailesi	Sinovyal monositleri, kondrositleri aktive eder, fibroblastlardan MMP-3 salınması	
IL-33	Mast hücrelerinin, nötrofillerin aktivasyonu, sinoviyuma migrasyon	
IL-17	NF- κ B, HLA klas I ve birçok proenflamatuar sitokinin akış yukarı regülasyonu, osteoklastogenez, sinoviyuma monosit migrasyonu	Faz II denemesinde
IL-12	Th1 hücrelerinin sağkalım ve proliferasyonu, MMPx indüksiyonu	

kinlerin daha ilgili olduğunu ve onların etki mekanizmasını bilmek önemlidir. Söz konusu sitokinlerin çoğu, aktive makrofajlar tarafından üretilmekte olup bunlar Tablo 16.2’de sıralanmıştır. Ayrıca B hücreleri tarafından üretilen Bly ve APRIL, otoreaktif B-hücre popülasyonunun sürdürülmesine destek olur. Belimumab ve atasisept faz II klinik denemeleri devam eden antagonistlerdir.

Romatoid sinovyumun aslında, yoldan çıkan bağışıklık sisteminin kurbanından fazlası olduğu gösterilmiştir. Zira RA sinovyal fibroblastları (SF’ler) MMP’ler üreterek kırıkta ve kemik degradasyonuna ve invazyona yardımcı olan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu akış yukarı regüle etmek suretiyle hastalığını alevlenmesine katkıda bulunurlar (Pap et al. 2000). Yakın zamandaki bir çalışma eklem hasarının sürekli kılınması dışında RASF’lerin tutulan eklemlerden tutulum olmayan eklemlere doğru kan akımı yoluyla göç ederek patojenik özelliklerini hedef hücreye aktardıklarını bildirmiştir (Lefevre et al. 2009). Bu husus, hedef dokunun kendisinin nasıl olup da hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunabildiğinin bir örneğidir.

Sinoviyuma T hücre invazyonu, eklem kırıktağı ve komşu kemik dokusu kaybında kritik bir rol oynar. Dikkatli ve titiz çalışmalar FLS, T hücreleri, adezyon molekülleri ve sitokinlerin arasındaki etkileşimlerin RA patogeneze katkıını göstermiştir (Muller-Ladner ve Neumann 2009). Aderan hücrelerin yüzdesi FLS’nin IFN γ , TNF α veya IL-1 β ile stimülasyonu ile artar. Bu sitokinler aynı zamanda adezyon molekülü ICAM-1’in ekspresyonunu akış yukarı regüle etmekte olup adheran T hücre alt kümesinde ICAM-1 kontr-reseptörü LFA-1’in ekspresyonunun daha yüksektir (Matsuoka et al. 1991; Krzesicki et al. 1991). Ko-kültür deneyleri T hücreleri ve FLS’nin birbirini aktive edebildiğini göstermiştir ama yine bu da LFA-1/ICAM-1 etkileşimlerinin ekspresyonuna bağlıdır (Nakatsuka et al. 1997). FLS 24 saat süreyle T hücreleriyle uyarıldığında MMPs, IL-6 ve IL-8- faktörlerinin üretimi artmış olup bunlar eklem enflamasyonu ve eklem hasarında önemlidir (Yamamura et al. 2001). Başka bir çalışma 96 saat süreyle T hücreleriyle ortak kültürde FLS tarafından ICAM-1, IL-8, IL-6 ve IL-15 üretiminin artırıldığı belgelenmiştir (Miranda-Carus et al. 2004).

16.2.6 Doku Hasarı

RA’daki doku hasarının altında yatan değişik mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak sıklıkla sorumlu tutulan sinyal yolları matriks metaloproteinazlar, RANKL-OPG etkileşimi ve WNT yolağı aracılığıyla ilerleyen sinyal yollarıdır.

16.2.6.1 Matriks Metaloproteinazlar

RA'daki doku hasarının primer mekanizması, MMP kaynaklı gibi görünmektedir. MMP ailesinin üyeleri özdeş olmayan ama örtüşen bir bağ dokusu bileşenleri grubunu sindirmektedir. MMP'ler sadece ECM bileşenlerini parçalamakla kalmaz aynı zamanda birbirlerini parçalayarak pro-MMP'lerin ardışık olarak aktif formlarına dönüştükleri bir olaylar zincirini başlatırlar. RA SF tarafından üretilen MMP'ler MMP-1, 3, 9, 10 ve 13'ü içerir (Abeles ve Pillinger, 2006). MMP1 ve MMP3 RA patogenezi için önemli olup MMP3 aynı zamanda enflamatuvar hücrelerin sinoviyuma transmigrasyonuna araştırmacılar yardım sağlar (Tolboom et al. 2002). Kollajenaz 1 olarak da bilinen MMP1, tip II kollajen degradasyonundan sorumlu olan primer enzimlerden biridir (Goldring 2000). MMP3 (stromelysin 1) proteoglikan ve fibronektin gibi kıkırdak matrisi bileşenlerine karşı aktif olup pro-MMP'leri aktive edebilir (Nagase 1997).

MMP'erin sekresyonu TNF ve IL-1 gibi pro-enflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artmaktadır (Brinckerhoff, 1991). Eldeki bulgular MMP'lerin aşırı üretiminin RA kıkırdak eksplantlarındaki eklem hasarını kolaylaştırdığını kanıtlamaktadır (Martel-Pelletier et al. 1993). Artan MMP3 düzeyleri RA'da radyografik hasarla koreledir (Posthumus et al. 2000).

16.2.6.2 Wnt Yolağı

“Wnt” ailesi “frizzled” [kıvrık]. veya “Fz” denen bir hücre yüzeyi reseptörleri grubuna bağlanan sekrete edilen bir glikoprotein ligand ailesidir. Birçok başka işlevleri arasında wnt-fz yolağı osteogenezle ilgilidir. Wnt proteinlerinin mezenkimal hücreler üzerindeki plazma membran reseptörlerine bağlanması bu hücrelerin osteoblast dizisine farklılaşmasını indükleyerek kemik oluşumunu destekler. Eklem hasarı veya stresi takiben wnt-fz yolağının RA FLS'nin aktivasyonundan sorumlu olduğu, böylelikle RA patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Sen 2005).

Wnt sinyali, daha sonra nükleusa transloke olan β -katenin stabilizasyonuna yol açarak osteoblast gelişimi için gerekli olan geni indüklemek suretiyle kemik remodelinginde kritik bir rol oynar. Farklılaşmış osteoblastlarda β -katenin eksprese etmeyen farelerde artan RANKL:OPG oranından kaynaklanan aktive osteoklast sayısının artışıyla bağlantılı olarak şiddetli osteopeni gelişir; söz konusu farelerde görülen işlevsel osteoblast disregülasyonunun, enflamatuvar artritte fokal kemik kaybı olan yerlerde bulunan osteoblast fenotipine benzemesi ilginçtir. Bu durum, Wnt sinyali inhibisyonunun, enflamatuvar durumlarda kemik oluşumunun bozulmasıyla ilgili bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (Glass et al. 2005). İkisi de osteoblastlar ve osteositler tarafından eksprese edilen sklerostin ve Dickkopf-1 (Dkk-1), Wnt ko-reseptörleriyle etkileşmek suretiyle Wnt sinyalini önlemektedir. Diarra et al. (2007) tarafından yazılan incelikli bir makalede, CIA modelinde DKK1'in bloke edilmesinin kemik erozyonunun önlenmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. Daha sonra RA hastalarında, serumda yüksek DKK düzeylerinin varlığı gösterilmiş olup bunlar anti-TNF tedavisiyle normalize olmuştur. Söz konusu düzeyler hastalık aktivitesiyle koreledir (Diarra et al. 2007).

Wnt1, Wnt5a ve Fz5 gibi wnt-fz ailesinin üyeleri RA sinovyal biyopsisinde aşırı eksprese edilirler (Sen et al. 2000). Ekspresyondaki bu artış aynı zamanda yüksek IL-6, IL-8, IL-15, fibronektin ve MMP3 düzeyleriyle bağlantılı olup üçünün de RA'daki enflamasyona katkıda bulundukları bilinmektedir (Sen et al. 2001; Sen et al. 2002).

16.2.6.3 RANK Yolağı

TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan NF- κ B (RANK) reseptör aktivatörü RANK ligandına (RANKL) bağlanarak kemik degradasyonuna ve osteoklastların olgunlaşmasına neden olur. RA sinoviyumunda, RANKL kemik erozyonu yerlerinde yüksek oranda eksprese edilir ve RASF'ler aktif olarak RANKL üreterek RANK/RANKL etkileşimini kolaylaştırırlar (Lee et al. 2006). RANKL RA sinovyal dokusunda bütün hücre tipleri —T hücreler, nötrofiller, kondrositler, endotel hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından eksprese edilir. Hücreye bağlı RANKL formuna ek olarak aktive T lenfositleri sekrete edilen bir RANKL formu üretirler. Bu aynı zamanda, membrana bağlı formun proteolitik

parçalanmasıyla üretilmektedir (Hofbauer et al. 2001). RANK osteoklast prekürsör hücrelerde, olgon osteoklastlarda ve dendritik hücrelerde eksprese edilmektedir. Osteoprotegerin (OPG) osteoklastlar ve endojen antagonisti tarafından üretilen bir tuzak reseptördür, RANKL'a bağlanarak kemik rezorpsiyonuna engel olur (Simonet et al. 1997). OPG ayrıca RANKL tarafından DC stimülasyonuna yanıt olarak IL-6 ve IL-11 gibi sitokinlerin üretimini azaltmaktadır. RANKL osteoblastlarca ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından eksprese edilirken onun reseptörü olan RANK preosteoklastlar ve bu dizideki diğer hücreler tarafından eksprese edilir (Vega et al. 2007).

Kemik remodelinginin yanı sıra, RANK-RANKL etkileşimi antijene prezante olan dendritik hücrelerin ve T hücrelerin proliferasyonunu indüklemektedir (Neumann et al. 2005). Aktive T hücreleri daha fazla RANKL eksprese ederek kronik kemik remodelingini indükler (Kotake et al. 2001). Bu da yine, T hücrelerin

RA'daki doku hasarına katkıda bulundukları başka bir mekanizmadır. produced by Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17 güçlü bir RANK ve osteoklastogenez indüktörüdür.

Hali hazırda kullanımda olan birçok terapötik ajan RANK-RANKL yolağını inhibe etmek suretiyle etki göstermektedir. Metotreksat, sulfasalazin ve infliksimab RASF'lerde RANKL ekspresyonunu doza bağımlı tarzda inhibe ederek RASF süpernatantlarında bir RANKL antagonisti olan osteoprotegerin (OPG) sentezini artırmaktadır (Lee et al. 2004). RA hastalarında siklosporin A'nın etkililiği bile T hücre aktivasyonunun ilaç indüklenen inhibisyonu sonucunda RANKL üretiminin düşmesiyle açıklanmıştır (Hofbauer et al. 2001). RANK sinyal yolağının rolü ayrıca, RA sinovya sıvısında OPG düzeylerinin OA'dakinden daha düşük olmasıyla doğrulanmıştır (Takayanagi et al. 2000). Bu çalışmalar RANK-RANKL-OPG yolağının artrit için iyi bir terapötik hedef olduğunu işaret etmektedir.

Böylelikle RA'da, Th1 ve Th17 hücreleri eklemi infiltrate etmekte, nötrofiller ve monositler gibi daha çok bağışıklık hücrelerini çeken sitokinler ve kemokinler üretmekte ve ayrıca bu hücrelerin IL-1, IL-6 ve TNF- α salgılamalarını uyarmaktadır. T hücreleri RA patolojisinde önemli oyuncular olan sinovyal fibroblastların aktivasyonunu başlatmakta ve sürdürmektedir. Enflamatuar ortam MMP ekspresyonu artışı, WNT ve RANK sinyallerindeki artışı destekleyerek osteoklast farklılaşması ve kemik kaybına yol açmaktadır. O nedenle, T hücrelerinin RA sinovyumuna migrasyonunun hedeflenmesi efektif bir tedavi aracı olabilir.

16.3 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

SLE genç kadınları etkileyen bir hastalıktır. Deri, eklemler, böbrek, beyin ve kan hücrelerinin tutulmasıyla prezante olur. Hastalığını özelliği, nükleusun değişik bileşenlerine örneğin DNA, RNA bağlanırlı proteinlere karşı antinükleer antikörlerin varlığıdır. Otoantikörlerin kesin oluşma mekanizması bilinmemektedir ama makrofajlar tarafından apoptotik cisimlerin temizlenmesindeki defekte bağlı olduğu varsayılmakta olup bu da nükleozomlar dahil nükleer otoantijen yükünü artırmaktadır. Otoantijenlerin varlığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde toleransın kırılmasına ve patojenik otoantikörlerin üretilmesine yol açar (Gualtierotti et al. 2010).

16.3.1 OTOANTİKÖRLER ENFLAMASYONA VE DOKU HASARINA NASIL NEDEN OLUR?

Otoantikörler birçok yoldan doku veya hücre hasarına neden olabilir. Otoantikörler hücre yüzeyinde eksprese olan antijenleri veya hücre yüzeyi membranına dolaşımdan adsorbe olan antijenleri bağlayabilir, böylece hücre işlevini ya da sağkalımını etkileyebilirler. Antikörler dolaşımdaki antijenleri bağlayarak immün kompleksler (İK'ler) oluşturabilir. İmmün kompleksler kapillerlere yakalanarak kompleman aktivasyonu, kemo-atraktanların salınması, enflamatuar hücrelerin belirmesi ve nihayet doku zedelenmesiyle sonuçlanan enflamasyona neden olurlar (Toong et al. 2011).

Antikörler hücreye bağlı antijene bağlandıktan sonra antikörle kaplı hücreler makrofajlar tarafından dalağa alınarak imha edilirler. SLE'de eritrosit ve trombosit antijenlerine karşı oluşan antikörler, bu kan hücrelerinin üzerini kaplar. Kan dalaktan süzülürken antikör kaplı bu hücrelerin Fc aracılığıyla mekanizmalarla alınarak imha edilmesi, sitopenilere yol açar.

Antikorlar başka hücelere de bağlanabilir ve onların işlevlerini modüle ederler. Anti-DNA antikorları podositler üzerindeki aktininle etkileşerek podositlerin disfonksiyonunu başlatır (Migliorini et al. 2002)

Anti-DNA antikorlar renal tübülüs hüceleri gibi hücelere doğrudan bağlanabilirler. TNF ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olarak tübüler-interstisyel enflamasyondan rol oynarlar (Yuang et al. 2005). Dolaşımdaki DNA veya nükleozomlar glomerül bazal membranına bağlandıktan sonra DNA'ya karşı oluşan antikorlar antijenlere dolaşımdan ziyade in situ olarak bağlanabilir ve İK'lerin oluşmasına yol açar.

En sık olarak antikorlar dolaşımdaki antijenlere bağlanarak immün kompleksler oluşturur (İK'ler). Bazı İK'ler patojenik iken bazıları değildir. Patojenik İK'ler orta büyüktükte olup genellikle katyonik yükleri vardır. SLE'de, dolaşımdaki serbest DNA ve nükleozomlar apoptozdaki artış ve aynı zamanda klirensteki azalma nedeniyle artmıştır (Bartoloni et al. 2011). Anti-nükleozomal antikorlar veya anti-dsDNA antikorlar dolaşımdaki DNA'yı bağlayarak İK'ler oluşturur. Dahası konjenital veya edinisel kompleman defektlerinden ötürü İK'leri çözünürlüğünde azalma vardır. O nedenle, dolaşımda bulunan orta büyüklükteki immün kompleksler kan akımın yüksek olan böbrek, beyin ve akciğer gibi organların kapiller damarlarında yakalanırlar. SLE hastalarının böbrek biyopsilerinde subendotel ve mezangial alanlarda İK birikimi görülür (Toong et al. 2011).

16.3.2 İMMÜN KOMPLEKS ARACILIĞI İNFLAMASYON

İmmün kompleksler komplemana bağlanır ve kompleman aktivasyonuna neden olurlar. SLE'de ağırlıklı olarak klasik yolağa aktive olmakla birlikte MBL'nin de rolü vardır, ayrıca alternatif yolağa tarif edilmiştir (Ceribelli et al. 2009; Sekine et al. 2011). Klasik yolağın aktivasyonu C4a, C3a ve C5a gibi anafilotoksinlerin salınmasına yol açar. Bu anafilotoksinler mast hücelere bağlanarak histamin ve başka çözünür mediatörlerin salınmasına neden olur. Çözünür mediatörler kapiller geçirgenliği artırarak enflamatuvar hücelerin çağırılmasına yardımcı olur. C3a, C5a ve C5b67 ayrıca monositleri ve nötrofilleri indükleyerek onların vasküler endotel hücelere adezyonuna, kapiller endotelinden ekstravaze olmalarına ve dokulardaki kompleman aktivasyon yerlerine göç etmelerine yol açar. Adezyon ve migrasyon süreci romatoid artrite benzerlik gösterir.

MRL/lpr fare lupus modelinde, İK birikimini glomerüllerde, primer olarak mezangial hücelerde MCP-1 ve RANTES gibi kemokinlerin üretimi takip eder (Perez et al. 2001). Hatta bu olay enflamatuvar hücre infiltratından önce gerçekleşir. Söz konusu kemokinler lenfositler ve monositler gibi mononükleer hüceleri İK birikim yerine çeker. Dahası dolaşımdaki İK'ler klasik kompleman aktivasyon yolağı üzerinden sitokinlerin salınmasına neden olur (Rönnelid et al. 2008). Membran atak kompleksi dahil, kompleman aktivasyonu ürünleri endotel hüceleri aktive eder. Adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açmak suretiyle hücelerin migrasyonunu ve sitokinlerin salınmasını teşvik eder.

16.3.3 DOĞUŞTAN GELEN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN AKTİVASYONU

Anti-dsDNA içeren İK'ler Fc reseptörlerine bağlanarak internalize edildikten sonra İK'lerin içerdiği DNA endozomal kompartmanda TLR9 bağlanabilir. Bu, enflamasyonla üst noktasına ulaşan bir olaylar zincirinin başlamasına yol açar (Leadbetter et al. 2002). Benzer biçimde, RNA içeren İK'ler TLR7'ye bağlanabilir. Ronnblom ve Alm (2003) her iki kompleks tipinin in vitro olarak PBMC'lerden IFN- α üretimini uyarma yeteneği olduğunu göstermiştir. Bu aktivitenin, İK'lerin nükleazlarla muamelesiyle ortadan kalkması, nükleik asitlerin IFN- α üretimini muhtemelen TLR üzerinden uyardıklarını düşündürür. Benzer biçimde, RNA ve DNA içeren İK'ler FCR II reseptörü aracılığıyla plazmasitoid dendritik hücelere bağlanarak SLE'de majör bir mediatör olan IFN- α üretimine neden olur (Means et al. 2005). TLR7 ve TLR9 sinyali inhibitörleri ikisi birden, lupus hastalarından izole edilen İK'lerle uyarıya yanıt olarak insan pDC'lerinden IFN üretimini inhibe eder. Bu da TLR'lerin, pDC'ler tarafından IFN üretimine ilgili olduklarını düşündürür. (Barrat et al. 2005). Lupusa-eğilimli farelerin TLR7 ve 9 inhibitörüyle muamelesi hastalığın hafiflemesine yol açmaktadır (Barrat et al. 2007). SLE'de serumdaki IFN-alfa düzeyinin ve PBMC gen ekspresyon profilinin artması bir IFN imzasını

düşündürür (Baechler et al. 2003). Dahası hepatit infeksiyonu için IFN ile tedavi edilen hastarda lupus-benzeri semptomlar gelişebilir. İK'lerdeki DNA'nın tübüler TLR-9'u aktive etmesinin, tübulo-interstisyel enflamasyonda patojenik bir rolü vardır. Deneysel ve insan lupus nefritinde hasarla bağlantılıdır (Benigni et al. 2007).

Makrofaj stimülasyonu lokal sitokin ve kemokin özellikle IL-1 ve IL-6 sekresyonuna yol açar. Bu da lokal enflamasyon ve lökositlerin toplanmasına katkıda bulunur. Lökositlerin toplanma süreci RA'da görülene benzerdir. Buna karşılık, dendritik hücrelerin olgunlaşması, zedelenme yerinden bölgesel lenf düğümlerine doğru göçe yol açarak antijenlerin ve pro-enflamatuar sinyallerin T hücrelerine iletilmesini sağlar ki bu, adaptif immün yanıt için ön koşuldur.

TLR'lerin uygun kontrol olmaksızın aktivasyonu, doku hasarı ve otoimmüniteyle sonuçlanan azımsanamayacak enflamasyona neden olabilir. İK'ler artan IFN üretimi, IFN'ye yanıt veren genlerin indüksiyonu, enflamasyon, B hücrelerin aktivasyonu ve artan antikor üretimiyle pozitif bir geri bildirim döngüsü oluşturabilir, bu da tekrar İK formasyonuna yol açar.

16.3.4 B Hücrelerin Aktivasyonu

DNA-anti-DNA IgG İK'ler TLR9 ile ilgili bir süreçle farelerde otoantikor üretimini uyarırlar (Leadbetter et al. 2002). İmmün kompleksler B hücrelerinin üzerindeki B hücre reseptörlerine bağlanarak internalize edilirler. Bu da anti-DNA antikorlarına bağlı DNA'nın internalize edilmesine yol açar. Biri B hücre reseptörü ve diğeri TLR9 üzerinden gerçekleşen ikili uyarılma sonucunda, T hücrelerin yardımıyla bağımsız olarak daha patojenik B hücreleri üretilir.

16.3.5 Lokal Faktörlerin Rolü

Önceki tartışmada SLE patogeneğinde antikorların rolünü gördük; ancak, SLE'deki birçok değişik manifestasyonun tümünün sadece antikor aracılıklı hasara bağlı olması mümkün görünmemektedir. Ayrıca farklı hastalarda görülen heterojenlik muhtemelen doku hasarında sitokinler, kemokinler gibi lokal faktörlerin rol oynadığını düşündürür. Böbrekte İK birikimi olmasına rağmen klas I nefritte görülen patolojik lezyon yoktur. İlâveten bazı hastalarda belirgin enflamasyon varken fibroz bulunmaz, bazı hastalarda ise fibroz daha fazla iken enflamasyon daha azdır. SLE'li hastaların üçte biri kadarında anti-fosfolipit antikorları mevcuttur ama sadece küçük bir bölümünde, genellikle travma gibi lokal bir zedelenmeye bağlı olarak tromboz gelişir (Schonfield et al. 2008). Heterojenlikten sorumlu olası bir faktör de genetik olabilir. NZM farelerinde bazı genler anti-DNA aracılıklı glomerülo nefrite predispoze iken bazıları kronik glomerüloskleroza katkıda bulunur (Waters et al. 2004).

16.3.6 Sitokinler

SLE'de IL-6 ve TNF-alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlerin serum düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (Aringer ve Smolen 2004; Kyttaris et al. 2005). SLE hastalarında IL-6 ve MCP-1 konsantrasyonları artmıştır. Söz konusu sitokinler enflamasyon, BKİ ve advers lipid profillerinde artışla bağlantılıdır. IL-6 SLE'de ateroskleroz yüküyle bağlantılıdır (Asanuma et al. 2006).

TNF üretimi düşük olan hastalarda lupus nefriti riski düşük olup hastalar anti-TNF terapileri aldıklarında ANA ve lupus-benzeri semptomların gelişebilmesi, TNF'nin SLE'de pro-enflamatuar olmaktan ziyade immün-regülatör rolünün olduğunu düşündürür (Williams et al. 2009; Jacob ve Stohl 2011). Serum IL-10 düzeyleri SLE'de yükselmiş olup hastalık aktivitesiyle en iyi korelasyona sahiptir. Yakın zamana ait bir çalışmada SLE hastalarında TGF-β1 ve IL-1β düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Düşük TGF-β1 düzeyleri ile daha yüksek hastalık aktivitesiyle koreledir (Becker-Merok et al. 2010). Düşük TGF-β regülatör T hücrelerinin daha az olmasına ve dolayısıyla enflamasyonun sürmesine yol açabilir. SLE'de tolerojenik peptid kullanımı TNFve IFN-γ düzeylerini düşürmüş ama TGF-β ve Foxp3 ekspresyonunu artırmıştır. Bunun T regülatör hücreleri artırması, yine TGF-β'nın T regülatör hücre üretimi için önemli olduğunu düşündürür (Stoeger et al. 2009).

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Otoimmünite, konağın vücudundaki bir antijene karşı gelişen bir bağışıklık yanıtıdır.
- Otoimmün hastalıklar disregüle bağışıklık sistemi tarafından üretilen T lenfosit aktivasyonu ve /veya oto-antikörler ile bağlantılıdır.
- Otoreaktif B ve T hücreleri tek başına otoimmün hastalığa neden olmak için yeterli değildir; çoklu organ kronik kompleks hastalıklarla sonuçlanan kontrolsüz enflamasyon ve doku hasarı oluşması için bunların hedef yerlerine erişmesi ve başka bağışıklık hücrelerinin çağırılması, sitokinler ve kemokinler gibi çözünebilir mediatörler bir enflamatuar yanıtın başlatılması gerekir.
- Spesifik bir hastalığın enflamatuar kaskadını inhibe edebilecek moleküller tasarlamak için, bağışıklık hücrelerinin lokal yere çağırılmasıyla ilgili adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin kritik rolünün açıklığa kavuşturulması önemlidir.
- Patolojik T ve/veya B lenfositlerinin manipüle edilmesi, hastalık inhibisyonuna alternatif bir yaklaşım olabilir.
- Lokal patolojinin olduğu yerde, doku hasarının altında yatan mekanizmalar da hastalık sürecinde kritik bir rol oynayabilir. Bununla ilişkili olduğu gösterilen bazı sinyal yolları matriks metaloproteinazların aracılık ettikleri yollar, RANKL-OPG etkileşimidir. NGF/NGF-R ve WNT yolağı ilaç geliştirilmesi için olası hedefler olarak halen araştırılmaktadır.

REFERANSLAR

1. Abeles AM, Pillinger MH. 2006. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: Cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 64:20–4.
2. Aringer M, Smolen JS. 2004. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: A rationale for therapeutic intervention. *Lupus* 13:344–7.
3. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. 2006. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: Relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 33:539–45.
4. Avraham H, Park SY, Schinkmann K, et al. 2000. RAFTK/Pyk2-mediated cellular signalling. *Cell Signal* 12:123–33.
5. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. 2003. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2610–5.
6. Barrat FJ, Meeker T, Chan JH, Guiducci C, Coffman RL. 2007. Treatment of lupus-prone mice with a dual inhibitor of TLR7 and TLR9 leads to reduction of autoantibody production and amelioration of disease symptoms. *Eur J Immunol* 37:3582–6.
7. Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, Chan JH, Uematsu S, Akira S, et al. 2005. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 202:1131–9.
8. Bartoloni E, Ludovini V, Alunno A, Pistola L, Bistoni O, Crinò L, et al. 2011. Increased levels of circulating DNA in patients with systemic autoimmune diseases: A possible marker of disease activity in Sjogren's syndrome. *Lupus* May 25 [Epub ahead of print.].
9. Becker-Merok A, Eilertsen GØ, Nossent JC. 2010. Levels of transforming growth factor-beta are low in systemic lupus erythematosus patients with active disease. *J Rheumatol* 37:2039–45.
10. Benigni A, Caroli C, Longaretti L, Gagliardini E, Zoja C, Galbusera M, et al. 2007. Involvement of renal tubular Toll-like receptor 9 in the development of tubulointerstitial injury in systemic lupus. *Arthritis Rheum* 56:1569–78.
11. Bledsoe G, et al. 2006. Reversal of renal fibrosis, inflammation, and glomerular hypertrophy by kallikrein gene delivery. *Hum. Gene Ther* 17:545–55.
12. Bradfield PF, Nourshargh S, Aurrand-Lions M, et al. 2007. JAM family and related proteins in leukocyte migration (Vestweber series). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2104–12.
13. Brinckerhoff CE. 1991. Joint destruction in arthritis: Metalloproteinase in the spotlight. *Arthritis Rheum* 34:1073–5.

14. Ceribelli A, Andreoli L, Cavazzana I, Franceschini F, Radice A, Rimoldi L, et al. 2009. Complement cascade in systemic lupus erythematosus: Analyses of the three activation pathways. *Ann N Y Acad Sci* 1173:427–34.
15. Chen XQ, Yu YC, Deng HH, Sun JZ, Dai Z, Wu YW, et al. 2010. Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol* 30:221–5.
16. Dangerfield J, Larbi KY, Huang MT. 2002. PECAM-1 (CD31) homophilic interaction up-regulates $\alpha 6 \beta 1$ on transmigrated neutrophils in vivo and plays a functional role in the ability of $\alpha 6$ integrins to mediate leukocyte migration through the perivascular basement membrane. *J Exp Med* 196:1201–21.
17. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. 2007. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 13:156–63.
18. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. 1990. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 60:577–84.
19. Engelhardt B, Wolburg H. 2004. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: Through the front door or around the side of the house? *Eur J Immunol* 34:2955–63.
20. Giagulli C, Scarpini E, Ottoni L, et al. 2004. RhoA and ζ -PKC control distinct modalities of LFA-1 activation by chemokines. Critical role of LFA-1 affinity triggering in lymphocyte in vivo homing. *Immunity* 20:25–35.
21. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD et al. 2005. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 8:751–64.
22. Goldring MB. 2000. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 43:1916–26.
23. Gomez-Martin D, Diaz-Zamudio M, Crispin JC, Alcocer-Varela J. 2009. Interleukin 2 and systemic lupus erythematosus: Beyond the transcriptional regulatory net abnormalities. *Autoimmun Rev* 9:34–9.
24. Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. 2010. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 10:3–7.
25. Hill NJ, Hultcrantz M, Sarvetnick N, et al. 2007. The target tissue in autoimmunity—an influential niche. *Eur J Immunol* 37:589–97.
26. Hofbauer LC, Heufelder AE, Erben RG. 2001. Osteoprotegerin, RANK, and RANK ligand: The good, the bad, and the ugly in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28:685–7.
27. Imhof BA, Aurrand-Lions M. 2004. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol* 4:432–44.
28. Ishikawa J, Okada Y, Bird IN. 2002. Use of anti-platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 antibody in the control of disease progression in established collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Jpn J Pharmacol* 88:332–40.
29. Issekutz AC, Ayer L, Miyasaka M. 1996. Treatment of established adjuvant arthritis in rats with monoclonal antibody to CD18 and very late activation antigen-4 integrins suppresses neutrophils and T-lymphocyte migration to the joints and improves clinical disease. *Immunology* 88:569–76.
30. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, et al. 2008. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: Chemokines in the joints of patients. *FEBS J*. 275:4448–55.
31. Jacob N, Stohl W. 2011 Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 13:228.
32. Kanai H, Mitsuhashi H, Ono K, Yano S, Naruse T. 1994. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta in patients with focal glomerular sclerosis. *Nephron* 66:391–5.
33. Kanbe K, Takagishi K, Chen Q. 2002. Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 chemokine receptor 4. *Arthritis Rheum* 46:130–7.
34. Kansas GS. 1996. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood* 88:3259–87.
35. Katschke KJ Jr, Rottman JB, Ruth JH, et al. 2001. Differential expression of chemokine receptors on peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue monocytes/macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44:1022–32.
36. Kavanaugh AF, Davis LS, Jain RI. 1996. A phase I/II open label study of the safety and efficacy of an anti-ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1; CD54) monoclonal antibody in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 23:1338–44.
37. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, et al. 2001. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: Possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44:1003–12.
38. Krzesicki RF, Fleming WE, Winterrowd GE, et al. 1991. T lymphocyte adhesion to human synovial fibroblasts. Role of cytokines and the interaction between intercellular adhesion molecule 1 and CD11a/CD18. *Arthritis Rheum* 34:1245–53.

39. Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. 2005 Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol* 17:518–22.
40. Langer HF, Chavakis T. 2009. Leukocyte-endothelial interactions in inflammation. *J Cell Mol Med* 13:1211–20.
41. Lawson C, Wolf S. 2009. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep* 61:22–32.
42. Leadbetter, EA, Rifkin IR, Hohlbaum AR, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. 2002. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 416:603–7.
43. Lee CK, Lee EY, Chung SM, et al. 2004. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and anti-inflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheum* 50:3831–43.
44. Lee HY, Jeon HS, Song EK, et al. 2006. CD40 ligation of rheumatoid synovial fibroblasts regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis: Evidence of NF-kappaB-dependent, CD40-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1747–58.
45. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. 2009. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 15:1414–20.
46. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. 2007. Getting to the site of inflammation: The leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 7:678–89.
47. Ley K, Tedder TF. 1995. Leukocyte interactions with vascular endothelium: New insights into selectin-mediated attachment and rolling. *J Immunol* 155:525–8.
48. Liu K, Li QZ, Delgado-Vega AM, Abelson AK, Sánchez E, Kelly JA, Li L, et al. 2009. Kallikrein genes are associated with lupus and glomerular basement membrane-specific antibody-induced nephritis in mice and humans. *J Clin Invest* 119:911–23.
49. Luo B, Carman CV, Springer TA. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annu Rev Immunol* 25:619–47.
50. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. 2008. Cell damage and autoimmunity: A critical appraisal. *J Autoimmun* 30:5–11.
51. Maksymowych WP, Blackburn WD Jr, Tami JA, et al. 2002. A randomized, placebo controlled trial of an antisense oligodeoxynucleotide to intercellular adhesion molecule-1 in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29:447–53.
52. Martel-Pelletier J, Fujimoto N, Obata K, et al. 1993. The imbalance between the synthesis level of metalloproteinases and TIMPs in osteoarthritic and rheumatoid arthritis cartilage can be enhanced by interleukin-1 [abstract]. *Arthritis Rheum* 36(suppl 9): S191.
53. Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, et al. 1991. Phenotypic characteristics of T cells interacted with synovial cells. *J Rheumatol* 18:1137–42.
54. McLeod SJ, Shum AJ, Lee RL. 2004. The Rap GTPases regulate integrin-mediated adhesion, cell spreading, actin polymerization, and Pyk2 tyrosine phosphorylation in B lymphocytes. *J Biol Chem* 279:12009–19.
55. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. 2005. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest* 115:407–17.
56. Migliorini P, Pratesi F, Bongiorno F, Moscato S, Scavuzzo M, Bombardieri S. 2002. The targets of nephritogenic antibodies in systemic autoimmune disorders. *Autoimmun Rev* 1:168–73.
57. Miranda-Carús ME, Balsa A, Benito-Miguel M, et al. 2004. IL-15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-T lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: Effect of methotrexate. *J Immunol* 173:1463–76.
58. Muller WA. 2009. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res* 105:223–30.
59. Muller WA, Weigl SA, Deng X. 1993. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 178:449–60.
60. Müller-Ladner U, Neumann E. 2009 Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 15:1414–20.
61. Murphy G, Caplice N, Molloy M. 2008. Fractalkine in rheumatoid arthritis: A review to date. *Rheumatology* 47:1446–51.
62. Nagase H. 1997. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 378:151–60.
63. Nakatsuka K, Tanaka Y, Hubscher S, et al. 1997. Rheumatoid synovial fibroblasts are stimulated by the cellular adhesion to T cells through lymphocyte function associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1. *J Rheumatol* 24:458–64.
64. Nanki T, Shimaoka T, Kayashida K, et al. 2005. Pathogenic role of the CXCL16–CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52:3004–14.

65. Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. 2005. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: New insights from animal models. *Arthritis Rheum* 52:2960–7.
66. Nolte D, Schmid P, Jager U, et al. 1994. Leukocyte rolling in venules of striated muscle and skin is mediated by P-selectin, not by L-selectin. *Am J Physiol* 267:H1637–42.
67. Palmer G, Gabay C, Imhof BA. 2006. Leukocyte migration to rheumatoid joints: Enzymes take over. *Arthritis Rheum* 54:2707–10.
68. Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE. 2000. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2:361–7.
69. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. 2001. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin Immunol* 98:39–45.
70. Perez DL, Maier H, Nieto E, et al. 2001. Chemokine expression precedes inflammatory cell infiltration and chemokine receptor and cytokine expression during the initiation of murine lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 12:1369–82.
71. Phillipson M, Heit B, Colarusso P, et al. 2006. Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: A molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. *J Exp Med* 203:2569–75.
- Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, et al. 2000. Serum matrix metalloproteinase 3 in early rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and radiological progression. *J Rheumatol* 27:2761–68.
72. Rabquer BJ, Pakozdi A, Michel JE, et al. 2008. Junctional adhesion molecule C mediates leukocyte adhesion to rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 58:3020–9.
73. Ronnblom L, Alm GV. 2003. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res Ther* 5:68–75.
74. Rönnelid J, Ahlin E, Nilsson B, Nilsson-Ekdahl K, Mathsson L. 2008. Immune complex-mediated cytokine production is regulated by classical complement activation both in vivo and in vitro. *Adv Exp Med Biol* 632:187–201.
75. Sekine H, Kinser TT, Qiao F, Martinez E, Paulling E, Ruiz P, et al. 2011. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 63:1076–85.
76. Sen M, Chamorro M, Reifert J, et al. 2001. Blockade of Wnt-5a/Frizzled-5 signaling inhibits rheumatoid synoviocytes activation. *Arthritis Rheum* 44:772–81.
77. Sen M, Lauterbach K, El-Gabalawy H, et al. 2000. Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:2791–6.
78. Sen M, Reifert J, Lauterbach K, et al. 2002. Regulation of fibronectin and metalloproteinase expression by Wnt signaling in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 46:2867–77.
79. Sen M. 2005. Wnt signalling in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 44:708–13.
80. Shin MS, Lee N, Kang I. 2011. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: Update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* Jun 30 [Epub ahead of print.].
81. Shoenfeld Y, Meroni PL, Cervera R. 2008 Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved: 2008 status. *Ann Rheum Dis* 67:438–42.
82. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. 1997. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309–19.
83. Smith CW. 2008. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol* 121:S375–9.
84. Springer TA. 1995. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 57:827–72.
85. Stoecker ZM, Sharabi A, Dayan M, Zinger H, Asher I, Sela U, et al. 2009. The tolerogenic peptide, hCDR1, down-regulates pathogenic cytokines and apoptosis and up-regulates immune-suppressive molecules and regulatory T cells in peripheral blood mononuclear cells of lupus patients. *Hum Immunol* Jan 28 [Epub ahead of print.].
86. Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. 1995. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem* 270:27348–57.
87. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, et al. 2000. Involvement of receptor activator of nuclear factor κ B ligand osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:259–69.
88. Thomas W. 2006. For catch bonds, it all hinges on the interdomain region. *J Cell Biol* 174:911–3.
89. Tolboom TCA, Pieterman E, van der Laan WH, et al. 2002. Invasive properties of fibroblast-like synoviocytes: Correlation with growth characteristics and expression of MMP-1, MMP-3, and MMP-10. *Ann Rheum Dis* 61:975–80.
90. Toong C, Adelstein S, Phan TG. 2011 Clearing the complexity: Immune complexes and their treatment in lupus nephritis. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 4:17–28.

91. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. 2007. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: Clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4514–21.
92. von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, et al. 2001. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation* 103:1772–7.
93. Wang S, Voisin MB, Larbi KY, et al. 2006. Venular basement membranes contain specific matrix protein low expression regions that act as exit points for emigrating neutrophils. *J Exp Med* 203:1519–32.
94. Waters ST, McDuffie M, Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Jiang C, et al. 2004. Breaking tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens is not required for the pathogenesis of lupus glomerulonephritis. *J Exp Med* 199:255–64.
95. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. 2009. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)* 48:716–20.
96. Xing Q, Wang B, Su H, Cui J, Li J. 2011. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* Jan 18 [Epub ahead of print.].
97. Yamamura Y, Gupta R, Morita Y, et al. 2001. Effector function of resting T cells: Activation of synovial fibroblasts. *J Immunol* 166:2270–5.
98. Yung S, Tsang RC, Sun Y, Leung JK, Chan TM. 2005. Effect of human anti-DNA antibodies on proximal renal tubular epithelial cell cytokine expression: Implications on tubule-interstitial inflammation in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16:3281–94.

17 Basınç Ve Akım Gerilimi - Vasküler Enflamasyon *Bir Akciğer Çalışması*

John Noel and Shampa Chatterjee
University of Pennsylvania Medical Center
Philadelphia, Pennsylvania

Çeviri: Dr. Murat BAŞ

İÇİNDEKİLER

17.1 Giriş	229
17.2 Hemodinamik Kuvvetler ve Devinimsiz ve Aktive Endotelyum	230
17.3 Bozulan Akım ve Endotelyal Hücrelerin Enflamatuvar Yanıtları	231
17.3.1 Laminar ve Bozuk Akımın Endotelyal Sinyal ve İşlev Üzerindeki Etkileri	231
17.3.2 Bozulan Akımın Endotel-Lökosit Etkileşimleri Üzerindeki Etkileri	232
17.3.3 Bozulan Akımın İnVivo Etkileri	232
17.4 Pulmoner Endotelde Enflamasyon	233
17.4.1 Nötrofil Rekrutmanı - Pulmoner Vasküler Geçirgenlik Üzerine Etkileri	233
17.4.2 Trombositlerin Endotel Hücreler ve Lökositler ile Etkileşimi	234
17.4.3 Pulmoner Hipertansiyonda Enflamasyon	234
17.5 Terapötik Hedef Olarak Pulmoner Endotelyum	234
17.6 Geleceğe İlişkin Öneriler	235
Çıkarılacak Mesajlar	235
Referanslar	235

17.1 GİRİŞ

İnsan bedeninin en geniş “organ”larından birisi olan endotelyum (vasküler ve kapiler sistem) organ işlevlerinin homeostazında merkezi bir rol oynamaktadır. Mekanik bir bariyer olarak görev yapar ve vaskülatür üzerinden sıvı akışını ve farklı organlara besinlerin iletimini düzenler. Damar duvarında bulunan endotelyal hücreler mikroorganizmaların sistemi istilasını engelleyen doğal bir bariyerdir. Endotelyal sistem koagülasyon sisteminin aktivasyonu, toksik ya da immünolojik yanıtlar ya da enfeksiyon, travma, doku yıkımı, tümörler ve vasküler anomalilere verilen enflamatuvar yanıtlar nedeniyle zarar görebilmektedir. Endotelyal hücreler ayrıca bir dizi uyarıcı tarafından da aktive edilmektedir. Bunlardan bazıları akım stresi ve transmüral bası nedeni ile damar duvarı distansiyonundan kaynaklanan döngüsel gerilme ve kan akımının yarattığı friksiyonel kuvvettir.

Akım stresi bir sıvı içindeki iki ana katman arasındaki sürtünmeden dolayı ortaya çıkar. In vivo akım stresi kan ve endotelyal katman arasındaki ara yüzde gerçekleşir ve endotel hücrelerin deformasyonuna neden olur. Farklı akım türlerine (laminar, bozuk ve salınımlı) uzun adaptasyon endotel

hücrelerin fenotipini etkilemektedir. Laminar akım endotel bütünlüğü ve işlevi idame ettirirken laminar olmayan ya da düzensiz akış ise sinyalleşmeyi ve vasküler patolojilere katkı sağlayan gen ekspresyonunu olumsuz şekilde etkilemektedir. Hemodinamik kuvvetlerin endotelial disfonksiyondaki rolü ilk olarak aterosklerozun en erken lezyonlarının tercihli olarak arteryel dallar ve kıvrımlarda geliştiği gözlemlendiğinde açığa çıkmıştır [1]. Daha sonraki çalışmalarda bu bölgelerdeki anormal akımın proenflamatuar genlerin ve proteinlerin artışı aracılığı ile lokal endotelial disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu bölgelerdeki endotelial disfonksiyon dış enflamatuar uyarılara da hassastır [2].

Akciğer bağlamında bakıldığında endotelial bütünlük ve işlev çok önemlidir, nitekim gaz alışverişi bu ince alveolar membran ya da kapillerin endotelial hücreleri, iki hücre arasındaki taban membran ve alveolar duvardaki Tip 1 pnömositlerinin oluşturduğu alveolar-kapiler bariyer üzerinden gerçekleşmektedir. Fizyolojik akım pulmoner vasküler özellikler ve işlevi ayarlarken stazı ya da akımdaki kronik ve ani değişimler ise sistolik Ca^{2+} [3]. artışına ve bazı enflamatuar genlerin regülasyonu aracılığıyla vasküler enflamasyonu düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna [4]. neden olur. Tüm bu değişimler ise pulmoner hipertansiyonda sıklıkla kilit rol oynayan pulmoner vasküler yeniden modellemeye neden olurlar.

Bu bölümde akım stresinin endotelialdaki enflamasyonu nasıl modüle ettiği incelenmektedir. Enflamatuar aktivasyonu modüle eden moleküler mekanizmalara odaklanmakta ve pulmoner hastalığa neden olan işlevsel ve yapısal vasküler değişimleri ele almaktayız.

17.2 HEMODİNAMİK KUVVETLER VE DURAĞAN VE AKTİVE ENDOTELYUM

Akım stresi bir sıvının damar duvarına uyguladığı kuvvet olarak tanımlanmaktadır. Birim alan başına kuvvet olarak ifade edilir ve birimleri dyne/cm² ya da Newton/m² ya da Pascal (Pa)'dır. Laminar stres ya da sabit akım stresi damarlara paralel şekilde ilerleyen kanın ya da sıvının düzenli akışından (örneğin zaman içinde sabit bir hız gibi) kaynaklanır. Bir damardaki laminar akım ise aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{Kayma stresi} = 4 nQ / \pi r^2 l$$

burada n = viskozite, Q = akım hızı, mL/dak, r = damar yarıçapı, l = damar uzunluğu.

Akım gerilimi laminar, pulsatil ya da bozulmuş (türbülant ya da salınımlı) olabilir. Arteryel ağın uniform geometrili bölgeleri tek yönlü, bozulmamış laminar akıma maruz kalırlar. Pulsatil akım ise damarlar içinde kan ya da sıvının intermitan akışıdır; genel olarak arter sistemindeki kan akışı kardiyak siklusun ritmik doğası nedeniyle pulsatildir. Bozulan akış ise kan damarlarındaki akış paternleri rastgele ya da öngörülemez olduğunda ortaya çıkar. Ya türbülant (akış vorteks, girdap ya da burgaç şeklindedir) ya da salınımlı (salınımlı bası gradyanına yanıt olarak kan ileri ve geri akar) şeklinde gerçekleşir. Arter ağın yay ve dal bölgeleri bozulmuş akışa (türbülant ya da salınımlı) akışa maruz kalırlar. Farklı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen deneysel ölçümler akım stresinin venöz sistemde 1 - 6 dyne/cm² aralığında ve arterlerde ise 10 - 70 dyne/cm² aralığında olduğunu göstermiştir [5-7]. Normal fare aortundaki akım stresinin boyutu insanlardakinden daha yüksektir [8].

Endotelial hücreler hücre iskeletindeki özelleşmiş hücresel mekanotransdüksiyon bileşenleri aracılığı ile akım stresini tespit edecek bir algılama mekanizması ile donatılmıştır. Hücre iskeleti integrin, hücre-hücre adezyon molekülleri ve yüzey ekspresyonlu reseptörler de dâhil bileşenler tarafından hücresel membranla birleştirilmektedir. Bu komplekslerdeki akış kaynaklı konformasyonel değişimler intraselüler sinyalleşme moleküllerinin (GTPases, Ras, Rho, Rab ve Ran GTPases) aktivasyonuna neden olur ki bu da bazı hedef genlerde transkripsiyonel aktivasyon yaratır.

Dinlenme durumundaki ve laminar akışa maruz kalan endotelial, endotelialın pasifliğine katkı sağlayan ve damar duvarlarının geçirgenliği ve kan akıcılığını idame etmeye yardımcı olan nitrik oksidin (NO) bazal miktarlarını üretmektedir. Bunlardan ilki intakt endotelial bariyer işlevi

tarafından gerçekleştirilirken [9, 10]. ikincisi ise vasküler sistemde koagülasyonu engelleyen ve endotelial hücrelere dayanan mekanizmalarla kontrol edilir [11]. Koagülasyonun aktivasyonu, normalde aktive plateletler tarafından sağlanan ve fosfatidilserin açısından zengin fosfolipid yüzeyi gerektirmektedir. Dinlenme durumundaki endotelial hücreler ise NO ve prostaglandin I₂ üreterek endoteliuma plateletlerin tutunmasını engeller. Dinlenme ya da pasif durumdaki endotelial hücreleri aynı zamanda E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), interselektin adezyon molekülü (ICAM) ve lökosit interaktif protein P-selektin gibi adezyon moleküllerini suprese ederler.

Bununla birlikte, kan akışındaki bozulmalar türbülans ya da salınlımlı akışa neden olur ki bu da endotelial hücreler tarafından NO üretiminde düşüşe neden olur ve vazokonstriksiyona katkı sağlar. Ayrıca, kan akışının kesilmesi ya da yavaşlaması reaktif oksijen türlerini (ROS) ortaya çıkarır [12, 13]. ki bu da endotelial aktivasyona yol açar. Bu durum endotelial yüzeyde adezyon moleküllerinin (CAM) transkripsiyonel artışına ve sitokinler, kemokinler ve lökosit adezyon molekülü P-selektin sentezine işaret etmektedir. Bunların tamamı dolaşımdaki lökositler ve nötrofillerin endotelium hücrelerine lokalize rekrutman ve aktivasyonuna yol açmaktadır.

17.3 BOZULAN AKIMVE ENDOTELIAL HÜCRELERİN ENFLAMATUAR YANITLARI

Önceki bölümde laminar kan akışının endotelial hücrelerde vazodilatatör, antienflamatuar ve büyüme engelleyici yüzeyi arttıran molekülleri ürettiği ele alınmıştır [14–18]. Ancak, kan akışı tıpkı yüksek hızlarda olduğu üzere bozulduğu zaman, bu durum anormal düzeyde yüksek ve düşük akım stresi bölgeleri yaratır. Bu da endotelium tarafından algılanır ve prokoagulan yüzey, enflamatuar sitokinlerin üretimi ve düz kas hücresi proliferasyonuna yol açan sinyaller dizisinin aktivasyonu ile sonuçlanır ki bu sayede damar duvarları yeniden modellenir ve kalınlaşır [18–22].

17.3.1 Laminar ve Bozuk Akımın Endotelial Sinyal ve İşlev Üzerindeki Etkileri

Gen ekspresyonunun düzenlediği akım stresi nükleer faktör kappa B (NF- κ B), aktivatör protein 1 (AP-1), kruppel benzeri faktör 2 (KLF2) ve nükleer respiratuar faktör 2 (Nrf2) gibi transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonu aracılığı ile gerçekleşir [23–25]. Bunlardan NF- κ B ve AP-1'in vasküler enflamasyonu düzenlediği bilinmektedir. VCAM-1, E-selektin ve interlökin-8 (IL-8) gibi proenflamatuar genler transkripsiyonel aktivasyon için hem NF- κ B hem de AP-1 bağı gerektirir. Transkripsiyon faktörleri KLF2 ve Nrf2'in aşırı transkripsiyonu aynı zamanda proenflamatuar sinyal yollarını da modüle eder.

Akımın endotelial hücreler üzerindeki etkisi in vitro çalışmalarda kapsamlı şekilde ele alınmıştır. Kültive endotelial hücrelerde kısa periyotlarda (5dk-1s) akımın başlaması NF- κ B'i aktive etmekte [26, 27]. ve ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu tetiklemekteyken [28–30]., daha uzun süreli laminar akım(6–24s) NF- κ B aktivasyondaki değişimin eşlik ettiği antienflamatuar etkilere neden olmaktadır [31]. Laminar akım aynı zamanda sitoprotektif genler/proteinlerin aktivite veya ekspresyonunu da artırır ki bunlara kompleman engelleyici proteinler [32]. ve antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD), heme oksijenaz-1 (HO-1) [33, 34]. ve NADPH kuinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) [34]. de dâhildir. Genel olarak laminar akım stresinin koruyucu etkileri endotelial hücrelerde sitokin uyarımlı sinyalleşme ve gen ekspresyonunun inhibisyonu [31, 35–38]., endoteliumda ise apoptoz [39, 40]. aracılığı ile gerçekleşir.

Bozuk akışa maruz kalan hücrelerde NF- κ B, Sp1 ve Egr-1 gibi transkripsiyon faktörleri, ICAM-1 VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon molekülleri [41–44]., monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler ve matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gibi matris yeniden modelleme proteinlerinin [45–47]. yüksek düzeylerde aktivasyonu görülür. Ayrıca, endotelial işlevin doku faktörü (TF) gibi prokoagulan moleküller [48]., endotelin-1 (ET-1) gibi vazokonstriktörler [49]., kemik morfojenik proteini (BMP-4) gibi prooksidan kaynaklar [50]. ve gp91phox (NADPH oksidaz kompleksinin temel bir bileşeni) [51]. gibi diğer bozucularıyla akışın artmasına neden olurlar. Bu nedenle de düşük ya

da bozulmuş akış durumlarına yanıt olarak endotelial hücrelerde pek çok oksidan ve proenflamatuar genler ortaya çıkar ve bu ise sabit ya da pulsatil laminar akışa maruz kalan hücrelerde ya hiç görülmez ya da geçici olarak görülür.

Genel olarak bakıldığında, bozuk akışta endotelial sinyalleşme aşağıdaki şekillerde kendini gösteren endotelial disfonksiyona neden olur:

- Adezyon molekülleri ICAM, VCAM, E-selektin/P-selektin ve MCP-1 gibi kemotaktik moleküllerin ekspresyonunda artış
- İntimal kalınlaşma ve plak oluşumuna neden olan vasküler duvarda artan monosit/makrofaj/nötrofil rekrutmanı
- Vaskülatürün makro moleküllere artan geçirgenliği
- Vasküler hücrelerin düzensiz büyüme ve proliferasyonu
- Bozulan hemostatik denge, yani doku faktör (TF) gibi prokoagülatör moleküllerin ekspresyonunda artış, trombin üretiminde artış ve platelet birikimi

17.3.2 Bozulan Akımın Endotelial-Lökosit Etkileşimleri Üzerindeki Etkileri

Dolaşımdaki lökositlerin endotele tutunması ve sonrasında endotelial tekkatman aracılığı ile adezyon ve transmigrasyonu endotelial disfonksiyonun kritik evreleridir. Bu da dört evrede gerçekleşir: (1) lökositin selektin kaynaklı bağlanması ve dönmesi (rolling), (2) kemokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile lökosit adezyonu, (3) integrin kaynaklı adezyon ve (4) endotelial boyunca transmigrasyon.

Önceki bölümde de belirtildiği üzere, bozulan akış transkripsiyon faktörleri NF-kB ve AP-As'i aktive eder ki bu da endotelial hücrelerdeki adezyon molekülleri, kemokinler ve sitokinlerin aktivasyonunu gerçekleştirir. Akış, aynı zamanda bu hücrelerde intraselüler Ca^{2+} artışına da neden olur ki bu da miyozin hafif zincirini (MLC) fosforile eden miyozin hafif zincir kinazını (LMCK) aktive eden Ca^{2+} -kalmodulin kompleksinin oluşmasını sağlar [52]. Fosforlu MLC, sıkı bağlantı ve aderans bağlantı proteinlerine bağlı olan aktin filamanlarının kontraksiyonunu başlatır ki bu da lökositlerin transmigrasyonu için komşu endotelial hücreler arasındaki boşlukların açılması ile sonuçlanır. MLC ayrıca Weibel Palade yapılarının eksositozunu tetikler ve P-selektini luminal yüzeye getirir [10, 53]. Araşidonik asit üretiminin bir yan ürünü olan lizofosfatidilkolin de hızla asetile edilir ve platelet aktive edici faktörün (PAF) endotelial hücre kökenli açıl formunu oluşturur [54]. Endotelial luminal plazma membranındaki P-selektin ve PAF, dolaşımdaki nötrofillerin bağlanmasına neden olur. Bunu da nötrofil ekstrasvazyonunu başlatan integrin aktivasyonu izler [55].

Lökosit transmigrasyonu endotelial enflamasyon ve yaralanmayı daha da artırır. Proenflamatuar yanıt sonrasında ilk lökosit rekrutmanının ardından endoteliala yapışan aktive lökositler sitokinler, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interlökin 1 (IL-1)'i üretir [56]. TNF kendi reseptörüne (TNFR) bağlanır ve NF-kB ve AP-1 aracılığı ile yeni gen transkripsiyonuna yol açan bir sinyaller dizisini başlatır (TNFR ilişkili ölüm alanı (death domain) proteini TRADD aracılığı ile) [57]. Bu sayede kemokin ligand CCL-2 gibi yeni proteinlerin transkripsiyon ve dönüşümü gerçekleşir. Bu aşamada lökosit rekrutmanı daha etkilidir. Sonuçta TNF ve IL-1 endotelial hücre ölümünü tetikleyerek sıklıkla endotelial hücre hasarını artırır [56–58].

17.3.3 Bozulan Akımın In Vivo Etkileri

Bozulan akış vasküler sistemde aşağıdaki bölgelerde gerçekleşir: (1) geniş arterlerin dal noktaları, (2) bypass greftleri ve stentlerin laminar akışı değiştirdiği bölgeler ve (3) organ nakli ya da trombi ilişkili iskemi/iskemi-reperfüzyonda olduğu gibi akışın aniden kesildiği ve yeniden başladığı bölgeler.

Bazı in vivo gözlemlerde aort yayı [59, 60], karotid bifurkasyonu [61, 62], femoral arter [63], ve koroner arterde [64]. vasküler ağın dal noktaları ile aterosklerotik lezyonlar arasında bir korelasyon izlenmiştir. Bu alan seçiciliği ise bu bölgelerde görülen bozulan kan akışı ya da akış paterni tarafından

endotelial işlev modifikasyonundan kaynaklanmaktadır. Bir fare modelinde bozuk akış bölgelerinde enflamatuar ve ateropron genlerde karotid arterin kısmi ligasyonu gözlenmiştir [65]. Ni ve ark. in vivo olarak mekanosensitif genleri belirlemiş ve (global gen ekspresyon profilleri temelinde) 12 saatlik bozuk akışın hücre proliferasyonu ve büyümesine müdahil olan genleri regüle ettiğini, 48 saat süren bozuk akışta ise enflamatuar sitokinler (CCL-11, CCL-4, CXCL-12 ve CXCL-16), adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) ve transkripsiyon faktörleri (KLF2, KLF4) gibi enflamasyon ve immünolojik hastalığa müdahil genlerin indüklendiğini [66]. göstermiştir. Mikrodiseksiyon ve antisens RNA amplifikasyon yöntemleri ile bozuk akış bölgelerinden izole edilen endoteliumu kullanan bir diğer in vivo çalışma laminar akış bölgeleri ile kıyaslandığında gen ekspresyonunda daha ileri düzeyde bir heterojenite göstermiş ve heterojenitenin aterosklerotik lezyonların başlamasına katkı sağlayabileceği [67].

Vücut içi bozuk akış bölgelerinin aynı zamanda yüksek NF-κB transkripsiyonel aktiviteye sahip olduğu da belirlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda fareler ve domuzlarda aort yayından alınan endotelium nükleusunda aktive NF-κB belirlenmiştir ki bu da bu bölgelerin artan NF-κB aktivasyonu için hazırlanmış olabileceğini akla getirmektedir [68, 69].

Bu bulgular dal noktalarında ve kıvrımlardaki bozuk akış paterninin aterosklerotik lezyonların tercihli lokalizasyonuna sebep olduğu düşüncesine neden olmuştur.

17.4 PULMONER ENDOTELDEKİ ENFLAMASYON

Pulmoner vasküler ağ insan bedenindeki en geniş vasküler yataktır ve pulmoner endotelium da bu vasküler sistemi çevreler ve kan ile doku arasında sürekli ve yarı geçirgen bir bariyer oluşturur. Pulmoner endotelium yeterli kardiyovasküler homeostaz ve vasküler tonun sağlanmasından sorumludur. Endoteliumun hücre iskeleti sıkı ve aderans adı verilen hücrelerarası protein köprülerine ve substratımla fokal adezyon adı verilen temas bölgelerine bağlıdır. Endotelial geçirgenlik bu yapılar tarafından kontrol edilir. Enflamasyon koşulları altında, (bu hücrelerin çevresinde endotelial hücreler ya da lökositler ya da polimorfonükleer lökositlerce (PMN) tarafından antioksidan üretiminin yanı sıra) endotelial hücreler yüzeylerinde kemotaktik substanslar ve adezyon molekülleri bulundurulur. Proenflamatuar sinyaller endotelial hücre sitosolik Ca²⁺ konsantrasyonunun artmasına neden olur ki bu da endotelial bariyerde bozulmaya yol açan sıkı ve aderans bağlantılarının kasılmasına neden olan sinyaller dizisini (MLCK aktivasyonu aracılığı ile) başlatır [10, 52, 53]. Ca²⁺ ayrıca hücre yüzeyi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikler ve dolaşımdaki PMN'lerin endotelial hücrelere tutunmasını ve interstisyum ve hava boşluğunda transmigrasiyonuna olanak tanır. Akciğerde bu Ca²⁺ sinyalleri boşluk bağlantıları aracılığı ile interkonnekte endotelial hücreler boyunca yayılabilirler [70]., bu da akciğerdeki geniş alanlara enflamasyonun yayılmasında daha yüksek geçirgenlik sağlar.

17.4.1 Nötrofil Rekrutmanı ve Pulmoner Vasküler Geçirgenlik Üzerindeki Etkiler

Pulmoner sirkülasyonda sistemik kana kıyasla daha yüksek bir nötrofil konsantrasyonu mevcuttur [71]. Bunun nedeni ise nötrofillerin dar pulmoner kapiller boyunca ilerlerken sıkışmasıdır. Enflamatuar uyarılar pulmoner sirkülasyondaki nötrofil sayısını artırır; bu nötrofiller endoteliuma tutunurlar ve endotelial boşluklar üzerinden epitelyel zemin membranına ve nihayetinde ise alveolar hava boşluğuna transmigre olurlar. Bu sayede de aktive endoteliumda nötrofil rekrutmanını endotelial boşluklar arasındaki artış ve bundan kaynaklı olarak da artan bir pulmoner vasküler geçirgenlik izler. Geçirgenlik de akciğerlerde ödeme yol açar [72, 73]., pulmoner işlev kaybı ile sonuçlanır ve hayati tehlike oluşturabilir.

Pulmoner mikrovasküler endotelium bariyer işlevini nasıl sürdürür? Zar içi sıkı ve aderans bağlantılar pulmoner endoteliumun intaktlığını sağlayan temel yapılarıdır. Bu bağlantılar, sıkı şekilde bağlı hücreleri birbirinden ayırma eğilimindeki aktomiyosin etkileşimlerinin yarattığı kontraktıl kuvvetlerle dengelenirler. Adezif ve kontraktıl kuvvetler arasındaki bu denge endotelial tek

katmanın yarı geçirgen durumunun devamını sağlar. Dengenin bozulması endotelial disfonksiyona ve bu nedenle mikrovasküler kaçağa neden olur. Endotelial hücrelerin "birbirinden ayrılması" fiziksel süreci enflamatuar araçlar tarafından aktive edilen çoklu sinyal yollarında aşağı yönlü bir olaydır.

Aktive nötrofiller doku zararı ve hasara neden olan oksidanlar (reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller) yaratarak pulmoner endotelial bariyeri bozar [74, 75].

17.4.2 Plateletlerin Endotelial Hücreler ve Lökositler ile Etkileşimi

Normal koşullar altında plateletler durgun endoteliumla etkileşmeksizin dolaşımda kalırlar. Ancak, endotelium enflamatuar yanıt nedeniyle aktive olduğunda plateletler P-selektin aracılığı ile endotelial hücrelere bağlanırlar. Tutunan plateletler tıpkı interlökin-1 β (IL-1 β), dönüşüm büyüme faktörü - β (TGF- β) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi enflamatuar araçlar ve oksidanlar yarayrlar [76, 77]. Hem PDGF hem de IL-1 lökosit ve PMN'nin rekrutmanında rol alırlar ve nötrofillerin oksidatif patlamasına neden olarak hasarı daha da büyütürler.

17.4.3 Pulmoner Hipertansiyonda Enflamasyon

Pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençte artış ile karakterizedir. PH'nin iki yaygın özelliği anormal pulmoner vazokonstriksiyon ve kan damarlarının yeniden şekillenmesi nedeniyle pulmoner vasküler yapıdaki değişikliklerdir. Vasküler duvarı oluşturan çeşitli katmanların kalınlaşması hipertropi (hücre büyümesi) ve hiperplaziden (proliferasyon) kaynaklanır.

Mekanik uyarılar (gerinme, kasılma) [78], büyüme faktörleri [79, 80]. ve enflamatuar sitokinler gibi bazı faktörlerin pulmoner hipertansiyonda pulmoner arterlerin yeniden şekillenmesini sağladığı kabul görmektedir. Pulmoner hipertansiyon (PPH) hastalarında pulmoner damarların yakınlarında pulmoner vaskülatürde enflamatuar hücrelerin (makrofajlar, polimorfonükleer nötrofiller, lenfositler, mast hücreler) tespiti sonrasında artık enflamasyonun PH için önemli bir faktör olduğu bilinmektedir [81]. Ayrıca, enflamatuar sitokinler interlökin-1 ve interlökin-6'nın serum konsantrasyonlarının PH durumunda arttığı bulunmuştur [82].

17.5 TERAPÖTİK HEDEF OLARAK PULMONER ENDOTELYUM

Pulmoner vasküler yeniden şekillenme ya trombi/oklüzif patolojilerde olduğu üzere değişen akım ya da enflamatuar moleküller nedeniyle başlayan endotelial disfonksiyondan kaynaklanır. Bu patolojiler pulmoner vazokonstriksiyona neden olan, apoptoza dirençli endotelial hücrelerin anormal vasküler proliferasyon ve büyümesine neden olur. Normal işlevini sağlamak için endoteliumun hedeflenmesi çoklu stratejilerle sağlanabilmektedir:

- Enflamasyonla ilişkili sinyalleşmeyi antikorlar ve inhibitörler kullanarak bloke etmek. $\alpha\beta 5'$ e karşı antikor kullanımının in vivo enflamasyon sonrasında akciğerleri koruduğu bulunmuştur [83].
- Endotelial hücre koruyucu özellikleri olan genler ve proteinlerin hedeflenmesi. İntravenöz olarak intakt hayvana enjekte edildiğinde angiopoietin-1'i kodlayan genin in vitro transfeke edildiği rat dermal fibroblastları angiopoietin-1'in endotelial bariyeri kapatıcı etkisi nedeniyle sonraki enflamasyon hasarından akciğerleri koruduğu belirlenmiştir [84].
- Akciğerde (PMN ya da endoteliumca) enflamasyon sonrası üretilen oksidanların hedeflenmesi. Rat ACE'ye karşı monoklonal antikorlara konjuge edilen antioksidan enzim katalaz; bu konjugatın uygulandığı ratlar iskemi sonrası akciğer hasarında azalma sergilemişlerdir [85].
- Stres fiber oluşumunu ve endotelial bariyer bozulmasını engellemek için miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) ve Rho kinazın farmakolojik olarak inhibe edilmesiyle MLC fosforilasyonunun bloke edilmesi [86].

- Pulmoner vasküler yatağın rejenerasyonu için endotelial progenitör hücre (EPC) terapisi. EPC'lerin proliferatif potansiyele sahip oldukları düşünülmektedir ve hasarlı endotelial hücreleri yenileyebilmekte ve/veya onarabilmektedirler. Prospektif bir deneyden [87]. elde edilen veriler intravenöz olarak infüze edilen EPC'lerin geleneksel tedavi ile kıyaslandığında PH hastalarında daha iyi hemodinamik iyileşme (pulmoner arteriyel basınç, kardiyak çıkış ve pulmoner vasküler direnç) sağladığını göstermiştir.

17.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Kan akışından kaynaklanan akım stresi endotelial yapı ve işlevi devam ettiren mekanosensitif hücre sinyalleşmelerini tetikler; ancak, bozulan akış bölgeleri endoteliumda enflamatuar fenotipi idare eden sinyalleşmeyi değiştirmiştir. Bu da antioksidan üretimine, sitokinler ve endotelial disfonksiyonu hızlandıran kemokinlerle adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açmaktadır. Sistemik vaskülatürde bu aterosklerotik lezyonlara neden olabilirken pulmoner damarlarda ise enflamasyon yeniden şekillenmeye neden olabilmektedir. Ağır PH patobiyolojisinde disfonksiyonel pulmoner endotelial hücrelerle ilişki kuran ikna edici kanıtlar bulunmaktadır.

Vasküler ve pulmoner araştırmacılarının karşılaştığı temel zorluklardan birisi enflamasyonun vasküler yeniden modellemedeki rolünü anlamak ve transkripsiyon faktörlerinin, adezyon moleküllerinin, sitokinlerin, kemokinlerin, farklı oyuncuların katılımının, endoteliumun, lökositler/PMN'nin, plateletlerin ve yanıtlarının farklı evrelerinin rollerini ayrı ayrı inceleyebilmektir. Bu da enflamasyon için vasküler endotelial hücre yanıtlarına odaklanan yeni bir terapötik yaklaşım geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.

ÖZET

- Laminar kanla ilişkili akım stresi endotelial hücrelerin vazodilatatör, antikoagülan, antienflamatuar ve büyüme engelleyici fenotipini teşvik etmektedir.
- (Büyük kan damarlarının dal noktalarından ya da akışın kesilmesi ve yeniden başlamasından kaynaklı olarak) Bozuk kan akışı bölgeleri aterosklerotik plak veya lezyonlarda tercihli lokalizasyon sergilemektedir.
- Endoteliumdaki mekanosensitif genler kan akışını "sezerler"; 12 saatlik bozuk kan akışı hücre proliferasyonu ve büyümesine müdahil olan genleri regüle eder. Daha uzun süre için bozuk kan akışı ise enflamatuar gen ekspresyonunu artırır.
- Enflamatuar sitokinler (CCL-11, CCL-4, CXCL-12 ve CXCL-16), adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) ve bozuk akışın tetiklediği transkripsiyon faktörleri (NF- κ B, AP-1, KLF2, KLF4, Nrf2) enflamatuar fenotipini yönlendirir.
- Pulmoner vaskülatür bağlamında enflamatuar fenotip plateletler, lökositler ve nörofillerin endoteliuma tutunmasına neden olur ki bu da oksidan hasarına ve enflamatuar araçların daha çok salınmasına yol açar.
- Pulmoner vasküler ağdaki enflamasyon pulmoner yeniden modellemeye ve nihayetinde de pulmoner hipertansiyona neden olan önemli bir faktördür.
- Pulmoner ve sistemik endoteliumdaki enflamasyonla ilişkili sinyalleşmenin bloke edilmesi endotelial disfonksiyon ve vasküler hastalıkla başa çıkmak için bir terapötik strateji olabilir.

REFERANSLAR

1. Davies PF: Flow-mediated endothelial mechanotransduction, *Physiological Reviews* 1995, 75:519–560.
2. Sheikh S, Rainger GE, Gale Z, Rahman M, Nash GB: Exposure to fluid shear stress modulates the ability of endothelial cells to recruit neutrophils in response to tumor necrosis factor-alpha: A basis for local variations in vascular sensitivity to inflammation, *Blood* 2003, 102:2828–2834.

3. Brakemeier S, Eichler I, Hopp H, Kohler R, Hoyer J: Up-regulation of endothelial stretch-activated cation channels by fluid shear stress, *Cardiovasc Res* 2002, 53:209–218.
4. Sumpio BE, Chang R, Xu WJ, Wang XJ, Du W: Regulation of tPA in endothelial cells exposed to cyclic strain: Role of CRE, AP-2, and SSRE binding sites, *Am J Physiol Cell Physiol* 1997, 273:C1441–1448.
5. Chien S: Present state of blood rheology. In *Hemodilution: Theoretical Basis and Clinical Application*. Edited by Messmer K, Schmid-Schoenbein H. Basel, Switzerland: Karger, 1972.
6. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis, *JAMA* 1999, 282:2035–2042.
7. Nerem RM: Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis, *J Biomech Eng* 1992, 114:274–282.
8. Suo J, Ferrara DE, Sorescu D, Guldberg RE, Taylor WR, Giddens DP: Hemodynamic shear stresses in mouse aortas: Implications for atherogenesis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:346–351.
9. Minshall RD, Malik AB: Transport across the endothelium: Regulation of endothelial permeability, *Handb Exp Pharmacol* 2006, 107–144.
10. Birch KA, Pober JS, Zavoico GB, Means AR, Ewenstein BM: Calcium/calmodulin transduces thrombin-stimulated secretion: Studies in intact and minimally permeabilized human umbilical vein endothelial cells, *J Cell Biol* 1992, 118:1501–1510.
11. Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR: Haemostasis, *Handb Exp Pharmacol* 2006, 176:1–41.
12. Chatterjee S, Chapman KE, Fisher AB: Lung ischemia: A model for endothelial mechanotransduction, *Cell Biochem Biophys* 2008, 52:125–138.
13. Chatterjee S, Fisher AB: Shear stress, cell signaling and pulmonary vascular remodeling. In *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*. Edited by JXJ Yuan, CA Hales, S Rich, SL Archer, JB West. New York: Springer Press, 2010, p. 787.
14. Davies PF: Flow-mediated endothelial mechanotransduction, *Physiol Rev* 1995, 75:519–560.
15. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al.: Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress, *Am J Physiol Cell Physiol* 1995, 269:C1371–1378.
16. Diamond SL, Eskin SG, McIntire LV: Fluid flow stimulates tissue plasminogen activator secretion by cultured human endothelial cells, *Science* 1989, 243:1483–1485.
17. Malek A, Izumo S: Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium, *Am J Physiol* 1992, 263:C389–396.
18. Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, Medford RM, Varner SE, Taylor WR: The study of the influence of flow on vascular endothelial biology, *Am J Med Sci* 1998, 316:169–175.
19. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis, *Ann N Y Acad Sci* 2000, 902:230–239; discussion 239–240.
20. Dirksen MT, van der Wal AC, van den Berg FM, van der Loos CM, Becker AE: Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow, *Circulation* 1998, 98:2000–2003.
21. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke JP: Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1, *Circulation* 1996, 94:1682–1689.
22. Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T: Shear stress as an inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. Role of transforming growth factor-beta 1 and tissue-type plasminogen activator, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1512–1516.
23. Davies PF, Polacek DC, Shi C, Helmke BP: The convergence of haemodynamics, genomics, and endothelial structure in studies of the focal origin of atherosclerosis, *Biorheology* 2002, 39:299–306.
24. McCormick SM, Frye SR, Eskin SG, Teng CL, Lu CM, Russell CG, et al.: Microarray analysis of shear stressed endothelial cells, *Biorheology* 2003, 40:5–11.
25. Lehoux S, Tedgui A: Cellular mechanics and gene expression in blood vessels, *J Biomech* 2003, 36:631–643.
26. Lan Q, Mercurius KO, Davies PF: Stimulation of transcription factors NF kappa B and AP1 in endothelial cells subjected to shear stress, *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 201:950–956.
27. Davis ME, Cai H, Drummond GR, Harrison DG: Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways, *Circ Res* 2001, 89:1073–1080.
28. Morigi M, Micheletti G, Figliuzzi M, Imberti B, Karmali MA, Remuzzi A, et al.: Verotoxin-1 promotes leukocyte adhesion to cultured endothelial cells under physiologic flow conditions, *Blood* 1995, 86:4553–4558.
29. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr.: Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells, *J Clin Invest* 1994, 94:885–891.

30. Gonzales RS, Wick TM: Hemodynamic modulation of monocytic cell adherence to vascular endothelium, *Ann Biomed Eng* 1996, 24:382–393.
31. Partridge J, Carlsen H, Enesa K, Chaudhury H, Zakkar M, Luong L, et al.: Laminar shear stress acts as a switch to regulate divergent functions of NF-kappaB in endothelial cells, *FASEB J* 2007, 21:3553–3561.
32. Urbich C, Fritzenwanger M, Zeiher AM, Dammner S: Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clusterin: A novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation, *Circulation* 2000, 101:352–355.
33. Chen XL, Varner SE, Rao AS, Grey JY, Thomas S, Cook CK, et al.: Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism, *J Biol Chem* 2003, 278:703–711.
34. Hosoya T, Maruyama A, Kang MI, Kawatani Y, Shibata T, Uchida K, et al.: Differential responses of the Nrf2-Keap1 system to laminar and oscillatory shear stresses in endothelial cells, *J Biol Chem* 2005, 280:27244–27250.
35. Berk BC: Atheroprotective signaling mechanisms activated by steady laminar flow in endothelial cells, *Circulation* 2008, 117:1082–1089.
36. Ni CW, Hsieh HJ, Chao YJ, Wang DL: Interleukin-6-induced JAK2/STAT3 signaling pathway in endothelial cells is suppressed by hemodynamic flow, *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 287:C771–780.
37. Tsai YC, Hsieh HJ, Liao F, Ni CW, Chao YJ, Hsieh CY, et al.: Laminar flow attenuates interferon-induced inflammatory responses in endothelial cells, *Cardiovasc Res* 2007, 74:497–505.
38. Pan S: Molecular mechanisms responsible for the atheroprotective effects of laminar shear stress, *Antioxid Redox Signal* 2009, 11:1669–1682.
39. Garin G, Abe J, Mohan A, Lu W, Yan C, Newby AC, et al.: Flow antagonizes TNF-alpha signaling in endothelial cells by inhibiting caspase-dependent PKC zeta processing, *Circ Res* 2007, 101:97–105.
40. Pi X, Yan C, Berk BC: Big mitogen-activated protein kinase (BMK1)/ERK5 protects endothelial cells from apoptosis, *Circ Res* 2004, 94:362–369.
41. Mohan S, Mohan N, Valente AJ, Sprague EA: Regulation of low shear flow-induced HAEC VCAM-1 expression and monocyte adhesion, *Am J Physiol Cell Physiol* 1999, 276:C1100–1107.
42. Yun S, Dardik A, Haga M, Yamashita A, Yamaguchi S, Koh Y, et al.: Transcription factor Sp1 phosphorylation induced by shear stress inhibits membrane type 1-matrix metalloproteinase expression in endothelium, *J Biol Chem* 2002, 277:34808–34814.
43. Dardik A, Chen L, Frattini J, Asada H, Aziz F, Kudo FA, et al.: Differential effects of orbital and laminar shear stress on endothelial cells, *J Vasc Surg* 2005, 41:869–880.
44. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW: Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium, *Circ Res* 1998, 82:532–539.
45. Hsiai TK, Cho SK, Wong PK, Ing M, Salazar A, Sevanian A, et al.: Monocyte recruitment to endothelial cells in response to oscillatory shear stress, *FASEB J* 2003, 17:1648–1657.
46. Gambillara V, Montorzi G, Haziza-Pigeon C, Stergiopoulos N, Silacci P: Arterial wall response to ex vivo exposure to oscillatory shear stress, *J Vasc Res* 2005, 42:535–544.
47. Magid R, Murphy TJ, Galis ZS: Expression of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells is differentially regulated by shear stress. Role of c-Myc, *J Biol Chem* 2003, 278:32994–32999.
48. Mazzolai L, Silacci P, Bouzourene K, Daniel F, Brunner H, Hayoz D: Tissue factor activity is upregulated in human endothelial cells exposed to oscillatory shear stress, *Thromb Haemost* 2002, 87:1062–1068.
49. Qiu Y, Tarbell JM: Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production, *J Vasc Res* 2000, 37:147–157.
50. Sorescu GP, Song H, Tressel SL, Hwang J, Dikalov S, Smith DA, et al.: Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a Nox1-based NADPH oxidase, *Circ Res* 2004, 95:773–779.
51. Hwang J, Saha A, Boo YC, Sorescu GP, McNally JS, Holland SM, et al.: Oscillatory shear stress stimulates endothelial production of O₂⁻ from p47phox-dependent NAD(P)H oxidases, leading to monocyte adhesion, *J Biol Chem* 2003, 278:47291–47298.
52. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, Bhattacharya J, Malik AB: Mechanisms regulating endothelial cell barrier function, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 279:L419–422.
53. Birch KA, Ewenstein BM, Golan DE, Pober JS: Prolonged peak elevations in cytoplasmic free calcium ions, derived from intracellular stores, correlate with the extent of thrombin-stimulated exocytosis in single human umbilical vein endothelial cells, *J Cell Physiol* 1994, 160:545–554.
54. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM: Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin, *Proc Natl Acad Sci USA* 1984, 81:3534–3538.

55. Lorant DE, Patel KD, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA: Coexpression of GMP-140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: A juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils, *J Cell Biol* 1991, 115:223–234.
56. Pober JS, Cotran RS: The role of endothelial cells in inflammation, *Transplantation* 1990, 50:537–544.
57. Pober JS: Tumor Necrosis Factor. In *Endothelial Biomedicine*. Edited by Aird WC. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p. 261.
58. Petrache I, Birukova A, Ramirez SI, Garcia JG, Verin AD: The role of the microtubules in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell permeability, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003, 28:574–581.
59. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC: Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man, *Nature* 1969, 223:1159–1160.
60. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB: Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping, *Circulation* 1993, 88:2235–2247.
61. Carallo C, Irace C, Pujia A, De Franceschi MS, Crescenzo A, Motti C, et al.: Evaluation of common carotid hemodynamic forces. Relations with wall thickening, *Hypertension* 1999, 34:217–221.
62. Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, et al.: In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis, *Stroke* 1997, 28:993–998.
63. Moore JE, Jr., Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN: Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: Oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis, *Atherosclerosis* 1994, 110:225–240.
64. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Popma JJ, Sonka M, Wahle A, et al.: Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: An in vivo serial study, *Eur Heart J* 2007, 28:705–710.
65. Nam D, Ni CW, Rezvan A, Suo J, Budzyn K, Llanos A, et al.: Partial carotid ligation is a model of acutely induced disturbed flow, leading to rapid endothelial dysfunction and atherosclerosis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009, 297:H1535–1543.
66. Ni CW, Qiu H, Rezvan A, Kwon K, Nam D, Son DJ, et al.: Discovery of novel mechanosensitive genes in vivo using mouse carotid artery endothelium exposed to disturbed flow, *Blood* 2010, 116:e66–73.
67. Davies PF, Shi C, Depaola N, Helmke BP, Polacek DC: Hemodynamics and the focal origin of atherosclerosis: A spatial approach to endothelial structure, gene expression, and function, *Ann N Y Acad Sci* 2001, 947:7–16; discussion 16–17.
68. Passerini AG, Polacek DC, Shi C, Francesco NM, Manduchi E, Grant GR, et al.: Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed flow region of the adult porcine aorta, *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:2482–2487.
69. Parhar K, Ray A, Steinbrecher U, Nelson C, Salh B: The p38 mitogen-activated protein kinase regulates interleukin-1beta-induced IL-8 expression via an effect on the IL-8 promoter in intestinal epithelial cells, *Immunology* 2003, 108:502–512.
70. Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, Lindert J, Quadri S, Issekutz A, et al.: Connexin 43 mediates spread of Ca²⁺-dependent proinflammatory responses in lung capillaries, *J Clin Invest* 2006, 116:2193–2200.
71. Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, Qin L, Kumasaka T: Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury: Giles F. Filley Lecture, *Chest* 1999, 116:37S–43S.
72. Groeneveld AB: Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome, *Vasc Med Pharmacol* 2002, 39:247–256.
73. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination, *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:818–824.
74. Flaishon R, Szold O, Weinbroum AA: Acute lung injury following pancreas ischaemia-reperfusion: Role of xanthine oxidase, *Eur J Clin Invest* 2006, 36:831–837.
75. Usatyuk PV, Parinandi NL, Natarajan V: Redox regulation of 4-hydroxy-2-nonenal-mediated endothelial barrier dysfunction by focal adhesion, adherens, and tight junction proteins, *J Biol Chem* 2006, 281:35554–35566.
76. Barry OP, Pratico D, Lawson JA, FitzGerald GA: Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles, *J Clin Invest* 1997, 99:2118–2127.
77. Piccardoni P, Evangelista V, Piccoli A, de Gaetano G, Walz A, Cerletti C: Thrombin-activated human platelets release two NAP-2 variants that stimulate polymorphonuclear leukocytes, *Thromb Haemost* 1996, 76:780–785.

78. Kolpakov V, Rekhter MD, Gordon D, Wang WH, Kulik TJ: Effect of mechanical forces on growth and matrix protein synthesis in the in vitro pulmonary artery. Analysis of the role of individual cell types, *Circ Res* 1995, 77:823–831.
79. Dempsey EC, Stenmark KR, McMurtry IF, O'Brien RF, Voelkel NF, Badesch DB: Insulin-like growth factor I and protein kinase C activation stimulate pulmonary artery smooth muscle cell proliferation through separate but synergistic pathways, *J Cell Physiol* 1990, 144:159–165.
80. Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF: Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk-1 in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide, *J Clin Invest* 1995, 95:1798–1807.
81. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF: Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension, *Am J Pathol* 1994, 144:275–285.
82. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al.: Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension, *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:1628–1631.
83. Su G, Hodnett M, Wu N, Atakilit A, Kosinski C, Godzich M, et al.: Integrin α 5 β 1 regulates lung vascular permeability and pulmonary endothelial barrier function, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007, 36:377–386.
84. McCarter SD, Mei SH, Lai PF, Zhang QW, Parker CH, Suen RS, et al.: Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury, *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:1014–1026.
85. Nowak K, Weih S, Metzger R, Albrecht RF, 2nd, Post S, Hohenberger P, et al.: Immunotargeting of catalase to lung endothelium via anti-angiotensin-converting enzyme antibodies attenuates ischemia-reperfusion injury of the lung in vivo, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 293:L162–169.
86. Tinsley JH, Teasdale NR, Yuan SY: Myosin light chain phosphorylation and pulmonary endothelial cell hyperpermeability in burns, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 286:L841–847.
87. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, Zhu JH, Xie XD, Tao QM, et al.: Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial, *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:1566–1571.

18 Enflamatuvar Hastalıklarda NGF ve Reseptörü

Anupam Mitra, Smriti K. Raychaudhuri, ve Siba P. Raychaudhuri
Kaliforniya Üniversitesi, Davis
Davis, Kaliforniya

Çeviri: Dr. Coşkun AKAY

İÇİNDEKİLER

18.1	Nörojenik Enflamasyon	242
18.2	NGF ve Reseptörü	242
18.3	Enflamatuvar Kaskadda NGF ve Rolü	243
18.3.1	NGF ve İmmünkompetan Hücreler	243
18.3.1.1	Mast Hücreleri	243
18.3.1.2	Bazofiller	244
18.3.1.3	Eozinofiller	244
18.3.1.4	Nötrofiller	244
18.3.1.5	Monositler/Makrofajlar	244
18.3.1.6	Lenfositler	245
18.3.1.7	Diğer Hücreler	245
18.3.2	NGF ve Sitokinler	245
18.4	Farklı Enflamatuvar Hastalıklarda NGF'nin Rolü	246
18.4.1	Multiple Skleroz	246
18.4.2	Romatoid Artit	247
18.4.3	Psöryazis	247
18.4.4	Psöryatik Artrit	248
18.4.5	Osteoartrit	248
18.4.6	Progresif Sistemik Skleroz	248
18.4.7	Sistemik Lupus Eritematozis	248
18.4.8	Vaskülitik Sendromlar	248
18.4.9	Solunum Yolumun Alerjik Enflamatuvar Hastalığı	248
18.4.10	Enflamatuvar Barsak Hastalığı	249
18.4.11	NGF/Trk A Etkileşimi: Potansiyel Yeni İlaç	249
18.5	Geleceğe İlişkin Öneriler	250
	Çıkarılacak Mesajlar	250
	Referanslar	251

18.1 Nörojenik Enflamasyon

Nörojenik enflamasyon, hedef dokudaki afferent sinir uçlarından, nöropeptidler gibi enflamatuar medyatörlerin salındığı ve bunun sonucunda vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve hipersensitivite ile nötrofil kemotaksisin indüklenmesinin gerçekleştiği bir durumdur (Richardson ve Vasko 2002; Boyle ve ark. 1985). Ayrıca enflamasyon alanında salınan nöropeptidler lenfosit, mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofil gibi immün hücreleri indükte ederek intrasellüler sinyal kaskadını aktive ederler (Kulka ve ark. 2008; Susaki ve ark. 1996). Nöropeptidlerin fizyolojik ve patolojik durumlarda substans P, nöropeptid Y (NPY), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), sinir büyüme faktörü (NGF) ve kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP) gibi immün reaksiyonları etkiledikleri bilinmektedir (Mosi-mann ve ark. 1993; Wagner ve ark. 1998). Psöryazis, astım, atopik dermatit ve enflamatuar artritis gibi birçok enflamatuar hastalığın patogenezi nörojenik enflamasyona bağlanmıştır (Farber ve Raychaudhuri 1999). Nöropeptidlerin rolüne dair daha ayrıntılı çalışmalar psöryazis için gerçekleştirilmiştir. Nörojenik enflamasyonun psöryazis patogenezindeki rolü, stres dönemlerindeki alevlenmeler, kutanöz terminal sinirlerde belirgin proliferasyon ile normal deri veya diğer enflamatuar deri hastalıklarıyla karşılaştırıldığında, psöryatik plaklarda nöropeptidlerin (SP, VIP, CGRP) upregülasyonu gibi birtakım gözlemler ile kanıtlanmıştır (Farber ve Raychaudhuri 1999; Raychaudhuri ve Farber 1993). Dahası, kapsaisin ve somatostatin gibi nöropeptid modüle edici ajanlara terapötik yanıt alınması ve kutanöz sinirlerin travmatik dejenerasyonunu takiben anestezi oluşan bölgelerdeki psöryazis plaklarının iyileşmesi, nörojenik enflamasyonun psöryazisin patogenizindeki rolü için klinik kanıt sağlamaktadır (Farber ve Raychaudhuri 1999, Raychaudhuri ve Farber 1993; Bernstein ve ark. 1986).

18.2 NGF ve Reseptörü

Yaklaşık 50 yıl önce, nöronal büyümeyi indükleyen bir polipeptid keşfedilmiş ve sinir büyüme faktörü (NGF; Levi-Montalcini 1952) adı verilmiştir. Daha sonra benzer yapıda ve işlevlere sahip diğer moleküller tanımlanmış ve bu polipeptid büyüme faktörü ailesine nörotrofinler (NTler) denmiştir. NGF dışında, bu aile beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin 3 (NT-3) ve NT-4/5'ten oluşur. Bunların hepsi, kuşlarda bulunmayan NT4/5 dışında tüm dört ayaklılarda vardır (Hallböök 1999). Tüm nörotrofinler arasında NGF özellikleri en iyi bilinen trofik polipeptiddir (Levi-Montalcini 1987). NGF üç alt birim (α 2, β 2, γ 2) içeren, 118 aminasitlik bir glikoproteinidir. NGF geni, 1. Kromozomun kısa kolunun proksimalinde lokalizedir. α -NGF inaktif, γ -NGF NGF prekürsöründen son formunu oluşturabilecek yüksek spesifik bir proteaz ve β -NGF NGF'nin biyolojik etkinliğinden sorumludur (Sofroniew ve ark. 2001). NGF sinir sisteminde astrositler ve oligodendrositlerce üretilirler. Astrositlerde farklılaşmayı, oligodendrositlerde ise daha çok parakrin dairelerin oluşumu yoluyla nöronların hayatta kalmasını sağlar (Levi-Montalcini 1987). Sinir sistemi dışında NGF, epitel hücreleri, keratinositler, immün hücreler ve düz kas hücreleri gibi birçok sinir hücresi olmayan hücre tiplerince de üretilir ve kullanılır ki bu da NGF'nin sinir sistemi dışında da fonksiyona sahip olduğunu gösterir (Micera ve ark. 2003; Lambiase ve ark. 2004). NGF dokularda bir prekürsör olan pro-NGF olarak sentezlenir ve olgun β -NGF oluşturmak ve salgılanmak üzere, serin proteaz plazmin ve matris metalloproteinaz 7 (MMP7) ile post-translasyonel süreçlere uğrar (Micera ve ark. 2003; Lambiase ve ark. 2004). NGF sub-mandibular bezden olgun formda salgılanırken, deri, saç folikülü, tiroid bezi, retina, kolon, dorsal kök ganglionu ve prostat gibi diğer dokularda başlıca pro-NGF olarak ya da her iki formun bir karışımı olarak salgılanır (Sofroniew ve ark. 2001; Fahnstock ve ark. 2004). Her iki NGF ve pro-NGF formları da biyolojik olarak aktiftir ancak pro-NGF nörit gelişiminin uyarılmasında NGF'den daha az etkilidir (Fahnstock ve ark. 2004). NGF etkisini, düşük afiniteli reseptörü p75NFR'den çok yüksek afiniteli reseptörü Trk A ile etkileşerek gösterir. Düşük afiniteli reseptör p75NFR bir pan-nörotrofin reseptör olarak çalışır ve tümör nekrozis faktör süperailisine aittir (Bothwell 1995). NGF'nin fonksiyonel reseptörü olan Trk A, sinir, immün ve endokrin sistemi hücreleri üzerinde bulunur ki bu NGF'nin bu üç sistem arasındaki etkileşmelerde rol aldığı inancını güçlendirir (Otten ve ark. 1994; Patterson ve Childs 1994).

18.3 NGF ve Enflamatuar Kaskaddaki Rolü

18.3.1 NGF ve İmmünkompetan Hücreler

NGF bir nörotrofin olmasına rağmen, immünkompetan hücreler üzerinde direk ve/veya dolaylı etkilerle immün ve enflamatuar yanıtları regüle eder (Thorpe ve ark. 1987; Tablo 18.1). Ayrıca lenfoid dokularda sempatik liflerin yüksek yoğunlukta bir dizi halinde bulunması, muhtemelen nöral mesajları, immün sistemin spesifik hücresel elementleri arasında etkileşen kimyasal sinyallere dönüştüren, sinir ve immün sistemi arasında bir köprü olduğunu düşündürür (Felten ve ark. 1985). NGF overeksprese eden transjenik farelerde, periferik lenf nodlarında hiper-sempatik inervasyon görülmüştür (Carlson ve ark. 1995). Kuşlarda, gelişen ve yetişkin lenfoid organlarda NGF ve fonksiyonel reseptörü olan Trk A güçlü bir şekilde eksprese edilir (Ciriaco ve ark. 1996) ve Trk A aynı zamanda insan timik epitel hücrelerinde de bulunmuştur (Hannestad ve ark. 1997) ki bu da immün hücrelerin farklılaşmasında NGF'nin potansiyeli bir rolü olduğunu düşündürür. Dahası, T hücrelerinin maturasyonu için timüs organının gelişiminde yüksek afiniteli TrkA reseptörünün gerekli olduğu gösterilmiştir (Garcia-Suarez ve ark. 2000).

18.3.1.1 Mast Hücreleri

NGF, kemik iliği kaynaklı çok sayıda hücreyi etkileyebilir. İmmün seri hücrelerinden, NGF'ye hem in vivo (Aloe ve ark. 1977) hem de in vitro (Böhm ve ark. 1986) responsif oldukları bulunan ilk hücre mast hücreleridir. Mast hücreleri sadece yüksek afiniteli reseptör TrkA eksprese ederler, bu yüzden diğer nörotrofinler mast hücreleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmazken, NGF mast hücrelerini etkiler (Horigome ve ark. 1993). Neonatal ratlarda günlük NGF enjeksiyonları bağ dokusu ve mukozal mast hücrelerinde hiperplaziye yol açmıştır (Aloe ve Levi-Montalcini 1977; Marshall ve ark. 1990). Anti-NGF antikor rat peritoneal mast hücre sayısını düşürür (Aloe 1988). Ayrıca NGF, mast hücrelerinin insan umbilikal kord kan hücrelerinden gelişiminde IL-3 ile birlikte kofaktör olarak görev yapar (Richard ve ark. 1992) ve hücre kültürlerinde mast hücre yüzey markerlarının ekspresyonunu indükler (Welker ve ark. 2000). İnsan mast hücre serisi, HMC-1, ve kültür insan mast hücreleri aktif NGF üretirler ve fonksiyonel TrkA eksprese ederler (Tam ve ark. 1997). Ratlarda, NGF'nin peritoneal mast hücrelerinin hayatta kalmasını apoptozu inhibe ederek artırdığı gösterilmiştir (Horigome ve ark.

Tablo 18.1

NGF'nin İmmünkompetan Hücrelerdeki Rolü

Hücre Tipi	NGF Yanıtları
Mast hücreleri	Maturasyon ^{1,2} , survival ³ , degranülasyon ⁴ , proliferasyon ^{5,6} , enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu değiştirmek ⁷
Bazofiller	Diferansiasyon ⁸ , histamin salınımı ^{9,10}
T lenfositler	Proliferasyon ^{11,12,13} , apoptozisin inhibisyonu ¹⁴ , c-fos'un transkripsiyonel aktivasyonu ¹⁵ , T hücre bağımlı antikor sentezi ¹⁶ , IL-2 reseptör ekspresyonu artışı ^{17,18}
Hafıza B lenfositleri	Proliferasyon ^{19,20} , diferansiasyon ¹² , hafıza B hücre survival ²¹
Hemopoietik hücreler	Diferansiasyon ¹⁷
Nötrofiller	Survival ²² , süperoksit üretimi ²² , kemotaksis ^{23,24}
Monosit/makrofajlar	Fagositoz ²⁵ , survival ^{26,27} , oksidatif patlamada artış ²⁸ , katepsin S ekspresyonunda artış ²⁹

1 Richard ve ark., 1992; 2 Welker ve ark., 2000; 3 Horigome ve ark., 1994; 4 Bruni ve ark., 1982; 5 Aloe ve Levi-Montalcini, 1977; 6 Stead ve ark., 1987; 7 Marshall ve ark., 1999; 8, 9 Matsuda ve ark., 1988a; 10 Bischoff ve Dahinden, 1992; 11 Raychaudhuri ve ark., 2011; 12 Otten ve ark., 1989; 13 Lambiase ve ark., 1997; 14 Raychaudhuri ve ark., 2011; 15 Vega ve ark., 2003; 16 Manning ve ark., 1985; 17 Matsuda ve ark., 1988; 18, 19 Brodie ve Gelfand, 1992; 20 Thorpe ve ark., 1987; 21 Torcia ve ark., 1996; 22 Kannan ve ark., 1991; 23 Gee ve ark., 1983; 24 Boyle ve ark., 1985; 25 Susaki ve ark., 1996; 26 la Sala ve ark., 2000; 27 Garaci ve ark., 1999; 28 Ehrhard ve ark., 1993a; 29 Liuzzo ve ark., 1999

1994). NGF'nin bu pro-survival etkisi otokrin büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu ve salınımı ile düzenlendiği düşünülmektedir (Marshall ve ark. 1990). Ayrıca rat peritoneal mast hücrelerinin ve bazofilik seri hücrelerinin fizyolojik düzeylerde NGF'yi sentezledikleri, depoladıkları ve salgıladıkları bulunmuştur (Leon ve ark. 1994), bu da NGF'nin kendisinin, mast hücre hayatta kalımını uyaran otokrin ajanlardan biri olabileceğine işaret eder. Fizyolojik durumlarda NGF rat peritoneal mast hücreleri için zayıf bir sekretagogdur ve antijen ve diğer sekretagogların varlığı NGF'nin bu hücreler üzerindeki sekretagog etkisini artırır (Bruni ve ark. 1982). Bu yüzden, NGF mast hücrelerinden medyatör salınımını regüle ederek enflamatuvar yanıtta bir immümodülatör olarak görev yapar. Ayrıca lokal olarak üretilen NGF, mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinozitol 3-kinaz sinyal yolları aracılığıyla diğer mast hücreleri için bir kemoatraktan gibi davranarak alerjik ve alerjik olmayan enflamatuvar durumlarda mast hücre toplanmasına yol açar (Sawada ve ark. 2000). NGF mast hücrelerinde ayrıca, NGF'nin lokal enflamatuvar yanıtta mast hücreleri üzerindeki etkisini kanıtlayacak şekilde, prostanoit bağımlı bir mekanizma ile enflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α) ekspresyonunu modifiye eder (Marshall ve ark. 1999).

18.3.1.2 Bazofiller

NGF'nin fonsiyonel reseptörü TrkA insan bazofillerinde de eksprese edilir (Bürge ve ark. 1996). NGF, histamin salınımı eşliğinde bazofillerin farklılaşmasını tetikler (Matsuda ve ark. 1988a). İnsan bazofillerinde NGF'nin histamin salınımı üzerine çok benzer bir sensitize edici veya priming etkisi de vardır (Biscoff ve Dahinden 1992). Subkutanöz NGF enjeksiyonu plazma ekstrasvazasyonuna (Otten ve ark. 1984) ve intravenöz enjeksiyonu da hipotansiyona (Yan ve ark. 1991) histamin salınımı yoluyla neden olur. NGF bazofilleri sensitize ederek, farklı agonistlerin varlığında medyatörlerin salınımını artırır (Bürge ve ark. 1996). Bu yüzden mast hücrelerince NGF ekspresyonu, geç faz alerjik reaksiyonlarda mast hücre aktivasyonu ile bazofil fonksiyonu arasında önemli bir bağ oluşturur.

18.3.1.3 Eozinofiller

NGF eozinofillerce üretilip depolanır ve hastalık koşullarında NGF eozinofilleri aktive ederek, eozinofillerin viabilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmayan, eozinofil peroksit gibi spesifik enflamatuvar medyatörlerin salınımını sağlar (Solomon ve ark. 1998). Ancak başka bir çalışmaya göre, NGF insan eozinofillerinin sitotoksik aktivitesini olduğu kadar yaşam sürelerini de artırmaktadır (Hamada ve ark. 1996).

18.3.1.4 Nötrofiller

Nötrofiller enflamasyonun erken fazında önemli rol oynar ve birçok çalışmada NGF'nin nötrofillerin üzerine olan etkisi iyi ortaya konmuştur. Nörit oluşmasına yetecek konsantrasyonda NGF insan polimorfonükleer nötrofillerinin kemotaksisini in vitro indükler (Gee ve ark. 1983) ve aynı zamanda sıçan nötrofillerinde survey, fagositoz ve süperoksit üretimini artırır (Kannan ve ark. 1991). Farelerde yapılan in vivo çalışmada, NGF'nin nötrofiller için kemotaktik faktör olarak görev aldığı da bulunmuştur (Boyle ve ark. 1985).

18.3.1.5 Monosit/Makrofajlar

İnsan monositlerinde (Ehrhard ve ark. 1993a) ve makrofajlarda (Caroleo ve ark. 2001) fonsiyonel NGF reseptör, TrkA bulunur, ancak monositlerin makrofajlara in vitro diferansiasyonu sırasında TrkA ekspresyonu azalır ki bu da maturasyon-bağımlı TrkA ekspresyonunu düşündürür (Ehrhard ve ark. 1993a). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada NGF'nin monosit/makrofajların fagositik özelliğini artırdığı bulunmuştur (Susaki ve ark. 1996). İnsanlarda, anti-apoptotik Bcl-2 ailesi proteinlerini up-regüle ederek monositlerin yaşam süresini artırır (la Sala ve ark. 2000). NGF'nin monosit üzerindeki TrkA reseptörü ile etkileşmesi, monositlerin sitotoksik etkisi için önemli olan oksidatif patlamayı tetikler (Ehrhard ve ark. 1993a). Ayrıca NGF makrofajlarda, enflamasyon esnasında doku yıkımı için önemli bir medyatör olan katepsin S ekspresyonunu artırır (Liuzzo ve ark. 1999).

18.3.1.6 Lenfositler

NGF'nin lenfositlerin üzerine olan etkisi ilk kez Dean ve ark. (1987) tarafından fare dalak hücreleri üzerinde tanımlanmıştır. İmmün sistemin gelişimi ve regülasyonunda NGF'nin otokrin/parakrin bir etkisinin olduğunu düşündüren, lenfositlerin NGF sentez ve salınımı yaptığının gösterildiği çalışmalar mevcuttur (Santambrogio ve ark. 1994). NGF, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak bu hücrelerin proliferasyonunu indükler (Brodie ve Gelfand 1992). In vitro NGF hematopoietik hücrelerden granülosit farklılaşmasını indükler (Matsuda ve ark. 1988). Ayrıca, NGF insan doğal katil hücrelerdeki (NK) IL-2 reseptörlerin ekspresyonunu artırarak doğal bağışıklık yanıtına katkıda bulunur (Thorpe ve ark. 1987). Lenfositler üzerinde TrkA ekspresyonuna dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada Ehrhard ve ark., TrkA'nın sadece mitojen aktive fare CD4+ T hücre klonlarında eksprese edildiğini göstermiştir (1993). Aksine, Lambiase ve ark., uyarılmamış T hücrelerinin de uyarılmış hücreler kadar TrkA eksprese ettiğini açıklamıştır (1997). Lambiase aynı zamanda NGF'nin her iki Th1 ve Th2 hücrelerince üretildiğini, ancak mitojenik uyarıyla Th2 hücrelerinin Th1 hücrelerinden daha fazla NGF ürettiğini göstermiştir (Lambiase ve ark. 1997). Ekibimizin yaptığı son bir çalışmada, Ehrhard ekibinin sıçan T hücrelerindeki bulgularıyla paralel olarak, insan T hücrelerinde TrkA ekspresyonunun CD3/CD28 stimülasyonu ile upregüle olduğu gösterilmiştir (Raychaudhuri ve ark. 2011). Ayrıca biz bu çalışmada, NGF-indükte T hücre proliferasyonu ile ilgili yapılmış diğer bir çalışmayla (Otten ve ark. 1989) tutarlı olarak, NGF'nin T hücreleri için mitojenik olduğunu ve bunun TrkA aracılığıyla düzenlendiğini gösterdik. Aktive insan T hücrelerinde, NGF AKT fosforilasyonunu (p-AKT) uyarır ve T hücrelerinin TNF- α kaynaklı apoptozunu inhibe eder (Raychaudhuri ve ark. 2011). NGF ayrıca T hücrelerindeki IL-2 reseptör ekspresyonunu (Thorpe ve ark. 1987), c-fos gen transkripsiyonunu (Vega ve ark. 2003) ve T hücre bağımlı antikor sentezini (Manning ve ark. 1985) artırır.

Benzer şekilde, NGF IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak B hücre proliferasyonunda (Brodie ve Gelfand 1992; Thorpe ve ark. 1987), B hücrelerinin immünglobülin salgılamaları için plazma hücre-sine farklılaşmalarında (IgG, IgM, IgA; Kimata ve ark. 1991a; Kimata H ve ark. 1991b) ve ayrıca IL-4 ve IL-5 gibi spesifik sitokinleri salgılamasında (Otten ve ark. 1989; Lambiase ve ark. 2004) önemli rol oynar. NGF aynı zamanda özelleşmiş hafıza B hücrelerinin uyarımı ve surveyinde, TrkA reseptör aracılığıyla önemi görev alır (Torcia ve ark. 1996).

18.3.1.7 Diğer Hücreler

Nöronal ve immün hücrelerden ayrı olarak NGF keratinosit (Raychaudhuri ve ark. 1998) ile deri, akciğer ve eklem fibroblastları (Micera ve ark. 2001; Manni ve ark. 2003; Raychaudhuri ve Rahchaudhuri 2009) gibi yapısal hücreler tarafından da üretilir. Endotel hücrelerinde NGF ICAM-1 ekspresyonunu artırarak proliferasyonu indükler ve böylece anjiyogenezi ve lökositlerin damar çeperi boyunca transmigrasyonunu etkiler (Raychaudhuri ve ark. 2001). NGF normal insan sinovyal fibroblastlarınca üretilir ve fonksiyonel NGF reseptörü olan TrkA bu hücrelerde eksprese edilir. IL-1 α ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler bu hücrelerde NGF üretimini indükler ve aynı zamanda TrkA ekspresyonunu upregüle eder (Manni ve ark. 2003; Raychaudhuri ve Raychaudhuri 2009). NGF'nin sinoviyosit (FLS) gibi fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisine daire çelişkili verilerin sunulduğu iki çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada NGF'nin FLS proliferasyonunu indüklediği belirtilirken (Manni ve ark. 2003), bizim ekimizin yaptığı çalışmada NGF FLS proliferasyonunu belirgin miktarda indüklemiştir (Rahchaudhuri ve Raychaudhuri 200). Bu farklılık ikinci çalışmada daha fazla fizyolojik kültür ortamı kullanılmasına bağlanabilir.

18.3.2 NGF ve Sitokinler

Sitokinler immün sistem dengesini sağlamada çok önemli bir rol oynarlar. IL-1 α ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler sinovyal fibroblastlarda belirgin NGF sentezini indükler (Raychaudhuri ve Raychaudhuri 2009). İpek maymunlarda gerçekleştirilen in vivo bir çalışmada, Villosloda ve ark. NGF'nin anti-enflamatuar sitokin IL-10'u artırırken pro-enflamatuar sitokin IFN- γ 'yı azaltarak, Th1/

Th2 dengesini Th2 yönünde değiştirdiğini göstermişlerdir (2000). Bir rat feokromositoma hücre serisinde (PC12) NGF'nin IL-1- α 'nın mRNA'sını indüklediği gösterilmiştir (Alheim ve ark. 1991). Fare makrofajlarında NGF TNF- α ve K252a sekresyonunu artırır. TrkA inhibitörü NGF indükte TNF- α sekresyonunu inhibe edebilir (Barouch ve ark. 2001). Jiang ve ark., son yaptıkları bir çalışmada, monosit kökenli dendritik hücre serisinde, NGF'nin LPS ile birlikte IL-1 β , IL6 ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin sekresyonunu indüklediğini göstermişlerdir (2007).

18.4 NGF'nin Farklı Enflamatuar Hastalıklardaki Rolü

NGF/TrkA'nın, nörol ve nörol olmayan orjinli farklı enflamatuar hastalıklardaki rolü iyi araştırılmıştır (Tablo 18.2).

18.4.1 Multiple Skleroz

Multiple sklerozlu (MS) hastalarda, beyin parankimi T hücre ve monosit gibi immün hücrelerce infiltrate olarak myelin yıkımı gerçekleşir (Hauser ve ark. 1986). Bu hücreler deneysel alerjik ensefalomyelitte (EAE) önemli role sahiptir (Sobel ve ark. 1984). MS plaklarında mast hücreleri de mevcuttur (Bracci-Laudiero ve ark. 1992). NGF mast hücrelerince üretilir (Tam ve ark. 1997) ve mast hücrelerinin proliferasyonunu (Aloe ve Levi-Montalcini 1977) ve degranülasyonunu (Bruni ve ark. 1982) indükler. Ayrıca T hücreleri ve monositler de NGF'ye yanıt vererek enflamatuar kaskadın indüklenmesine neden olurlar (Raychaudhuri ve ark. 2011). Bu çalışmalar NGF'nin MS'in patofizyolojisinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bunun tersine, Villoslada ve ark., ipek maymun EAE modelinde NGF'nin, infiltrate eden T hücrelerden IFN- γ üretimini downregüle edip glial hücrelerde IL-10 üretimini upregüle ederek koruyucu bir rol oynadığını göstermişlerdir (2000). Daha sonra EAE'de NGF'nin koruyucu rolü farelerde gösterilmiştir (Parvaneh Tafreshi 2006). Yapılan son bir çalışmada, tekrarlayan ataklı (relapsing-remitting) MS'te, NGF'nin mRNA ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu, sağlıklı kontrollerde monositler T hücrelerden daha fazla NGF üretirken,

Tablo 18.2
Farklı Enflamatuar Hastalıklarda NGF Konsantrasyon Artışı

Enflamatuar hastalık	Doku
Multiple skleroz	Serebrospinal sıvı ¹
Romatoid artrit	Sinovyal sıvı ²
Psöryazis	Psöryazis plakları ³
Psöryatik artrit	Sinovyal sıvı ⁴
Osteoartrit	Sinovyal sıvı ⁵
Sistemik lupus eritematozus	Serum ⁶
Vaskülitik sendrom	Serum ⁷
Solunum yolunun alerjik enflamatuar hastalığı	Serum ⁸ , nazal yıkama sıvısı ⁹
Enflamatuar barsak hastalığı	Intestinal doku ¹⁰

¹Bracci-Laudiero ve ark., 1992; ²Raychaudhuri ve ark., 2011; ³Fantini ve ark., 1995; ⁴Raychaudhuri ve ark., 2009; ⁵Aloe ve ark., 1992a; ⁶Bracci-Laudiero ve ark., 1993; ⁷Falcini ve ark., 1996; ⁸Bonini ve ark., 1996; ⁹Sanico ve ark., 2000; ¹⁰Barada ve ark., 2007

hastalık durumunda T hücrelerinde daha fazla üretildiği gösterilmiştir. NGF'nin MS'teki tam görevi henüz belirlenmemiştir.

18.4.2 Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) proenflamatuar stokinlerin artışı ve pannus oluşumuna sebep olan fibroblast benzeri sinovisitlerin çoğalması ile kıkırdak ve kemik dokuda tahribat oluşması olarak tanımlanır. Karajenarla indüklenmiş artrit modelinde (CIA), NGF 'nin kontrol modele kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Aloe ve ark. 1992b). Osteoartrit gibi enflamatuar olmayan artritli hastalarla karşılaştırıldığında, romatoid artritli hastaların sinovyal sıvısında NGF miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (OA; Raychaudhuri ve ark. 2011). Bununla tersine, yapılan çalışmalar RA ve OA hastaları arasında NGF seviyesinde fark olmadığını göstermektedir (Rihl ve ark. 2005) ve 6 aylık anti-TNF terapisi, tedavi öncesi ile kıyaslandığında değişen NGF seviyeleri birbirinden çok değiştirmemiştir (Del porta ve ark. 2006). RA hastalarında, sinovyal dokuda mRNA 'nın NGF ve reseptörü TrkA 'ya ekspresyonu, OA hastalarındaki mRNA ekspresyonuna kıyasla daha fazladır (Barthel ve ark. 2009). Raychaudhuri ve ark. 'in bir çalışması göstermiştir ki; fibroblast benzeri sinovisitler (FLS), TNF- α /IL-1 β ile uyarıldığında daha fazla NGF üretmektedirler bununla beraber TrkA miktarında artış gerçekleşmiştir (Raychaudhuri ve ark. 2009). Dahası RA hastalarında NGF; reseptörü TrkA aracılığıyla FLS'nin belirgin şekilde çoğalmasına ve pannus oluşumuna sebep olmuştur. Bu da romatoid artrit için patognomoniktir (Raychaudhuri ve Raychaudhuri 2009, Raychaudhuri ve ark. 2011). RA hastalarında, sinovyal sıvıda, aktive edilmiş T hücreleri TrkA ile eksprese ederken, OA hastalarında TrkA+ T hücresi ekspresyonu tespit edilememiştir (Raychaudhuri ve ark. 2011). RA hastalarının anti-TNF ile tedavisi NGF üzerinde kayda değer bir etkiye sahip değildir, bundan dolayı TNF- α ve NGF'nin aynı düzenleyici yolağı paylaşmadıkları öne sürülmektedir (Del porto ve ark. 2006)

18.4.3 Psöryazis

Psöryazis; hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, anjiyogenez, nötrofilik mikroabseler ve lenfomonükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (Farber and Raychoudhuri 1999). Psöryazisin patogeneğinde nörojenik enflamasyonun rolü birçok gözlemle kanıtlanmıştır; stres altında psöryazisin şiddetlenmesi (Farber ve ark. 1986), psöryatik lezyonlarda işaretli sinir uçlarının çoğalması, P maddesi ve kalsitoninin genle ilişkili peptit (Farber ve ark. 1990; Naukkarinen ve ark. 1989) gibi nöropeptitlerin büyüme oranında artış ve psöryatik plakların kapsaisin gibi maddelere verdiği yanıt (Bernstein ve ark. 1986) gözlenen etkilerdir. NGF, P maddesi ve kalsitoninin gen ilişkili peptit gibi nöropeptitleri düzenlemede önemli bir rol oynar (Lindsay ve Harmor 1989). Sağlıklı ciltle kıyaslandığında, NGF transplante edilen psöryatik ciltte duyuşal sinir liflerinin rejenerasyonunu desteklemektedir (Raychoudhuri ve ark. 2008) ve NGF 'nin keratinositler için mitojenik olduğu rapor edilmiştir (Pincelli ve ark. 1994). NGF, psöryazisteki lezyonun gelişiminin erken evre hadiseleri olan, mast hücrelerinin toplanmasını sağlar ve degranüle olmalarını destekler (Aloe ve Levi Montalcini Thomson 1986). Buna ek olarak NGF T lenfositlerini aktive eder, enflamatuar hücre infiltrasyonuna neden olur (Thorpe ve ark. 1987; Lambiase ve ark. 1997). NGF, endotelial hücreler için mitojeniktir, endotelial hücrelerde ICAM 'ı indükler (Raychaudhuri ve ark. 2001), ve tüm bunlar lezyon bölgesinde enflamatuar hücrelerin toplanmasına neden olur. Dahası, NGF'nin psöryatik hastalarda yüksek oranda eksprese edildiği (Fantini ve ark. 1995) ve psöryatik lezyonlarda TrkA reseptörünün de kutanöz sinir uçlarında upregüle olduğu gözlemlenmiştir (Raychaudhuri ve ark. 2000). NGF 'nin psöryatik hastalarda Köbner fenomeninden sonra upregüle olduğu ve psöryatik belirtilerin ortaya çıkması için gereken sürenin NGF'nin pik seviyesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (Raychaudhuri ve ark. 2008). SCID mouse modelinde, NGF ile uyarılmış otolog periferik mononükleer kan hücrelerinin, nakledilen greftte psöryazisin özelliklerini indükler (Raychaudhuri ve ark. 2001a). Dahası SCID psöryazis ksenograft modelinde, K252a ve NGF antikor gibi NGF-R düzenleyici maddeler psöryazis geliştirmiştir, bu da NGF'nin psöryazis üzerindeki etkisini kanıtlar niteliktedir (Raychaudhuri ve ark. 2004).

18.4.4 Psöryatik Artrit

Psöryatik artrit (PsA) hastalarının sinovyal sıvılarında, farklı çalışmalarda artmış NGF konsantrasyonu gözlenmiştir ve NGF FLS proliferasyonunu belirgin olarak indükleyerek (Raychaudhuri 2009; Raychaudhuri ve ark. 2011) pannus oluşumuna katkıda bulunur. PsA hastalarının FLS'lerinde fonksiyonel NGF reseptörü, TrkA bulunur ve TNF- α /IL-1 β verildiğinde upregüle olurlar (Raychaudhuri ve Raychaudhuri 2009). Ayrıca PsA hastalarındaki bu NGF ile indüklenmiş FLS proliferasyonu, NGF nötrealize edici monoklonal antikor ve bir TrkA reseptör blokörü olan K252a tarafından inhibe edilebilir, bu da NGF'nin proliferatif etkisinin TrkA tarafından düzenlendiğini gösterir (Raychaudhuri ve ark. 2011). Bu çalışmalar NGF'nin PsA'da önemli bir patolojik rol oynadığını düşündürmektedir; ancak bunu teyit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

18.4.5 Osteoartrit

Osteoartrit (OA), eklem kartilaj ve sunkondral kemiğin doku homeostazının bozulmasıyla karakterizedir. OA'nın patofizyolojisinde, kondrositler ile ECM arasındaki etkileşimler majör rol oynar. IL-1 β ve TNF- α OA için önemli pro-katabolik sitokinlerdir (van de Loo ve ark. 1995). OA hastalarının sinovyal sıvılarında, NGF seviyesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak yükselmiştir (Aloe ve ark. 1992a) ve kondroistler NGF salgılar ve TrkA eksprese ederler (Iannone ve ark. 2002).

18.4.6 Progresif Sistemik Sklerozis

Progresif sistemik sklerozis (SSc) immün sistem aktivasyonu (White, 1994) birlikte deride fibrozise neden olan ekstrasellüler matriks depolanması ve endotelial hücre hasarı (Matucci-Cerinic ve ark. 1995) ile karakterizedir. Mast hücreleri (MC) hastalığın erken evrelerinde artar ancak hastalık progresyonu süresince azalır (Hawkins ve ark. 1985). Fibroblastlar, MClerin proliferasyonu, hipertrofisini ve degranülasyonunu indükleyen NGF salgılar (Davies ve ark. 1987; Pearce ve Thompson 1986). Mast hücreleri de NGF sentezleyip salgılayabilir (Leon ve ark. 1994). Tuveri ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, hastalığın erken evresinde NGF pozitif hücrelerin ve mast hücrelerinin SSc hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tuveri ve ark. 1993). Deriye ek olarak, NGF pulmoner epitel hücrelerinde de etki gösterir, pulmoner epitel hücrelerinin permeabilitesini artırarak pulmoner fibrozise neden olabilir (Piga ve ark. 2000).

18.4.7 Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), B hücre hiperaktivitesi ve, aşırı miktarda patojenik oto-antikor ve immün kompleksler ile kontrolsüz bir immün sistem ile karakterize immün sistem hastalığıdır. SLE'li hastaların serumlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış NGF seviyeleri bulunmuştur (Bracci-Laudiero ve ark. 1993) ve NGF hastalığın şiddeti ile paraleldir (Aalto ve ark. 2002).

18.4.8 Vaskülitik Sendromlar

Farklı vaskülitik sendromlar arasında NGF'nin Kawasaki hastalığı (Falcini ve ark. 1996) ve Churg-Strauss sendromunda (Yamamoto ve ark. 2001) arttığı gösterilmiştir.

18.4.9 Solunum Yolunun Alerjik Enflamatuvar Hastalığı

Alerjik solunum yolu hastalıkları enflamasyon ve farklı uyaranlara aşırı cevap verme ile karakterizedir. Bu aşırı cevap verme artmış nöral aktiviteye bağlanabilir (Nockher ve ark. 2006; Sanico ve ark. 1998). Alerjik bronşial astım solunum yolu enflamasyonu, alerjen inhalasyonuna yanıt olarak geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu ve non-spesifik uyaranlara artmış bronkokonstrüksiyon (Braun ve ark. 2000) ile karakterizedir. Fare alerjik enflamasyon modellerinde ve NGF transjenik farelerde,

nörotrofinlerin sensöryal inervasyonları artırdığı, nöropeptid üretimini çoğalttığı ve solunum yolu aşırı cevabını indüklediği gösterilmiştir (Hoyle ve ark. 1998; Braun ve ark. 1998). Guinea domuzlarında, dışarıdan verilen NGF histamine karşı solunum yolu aşırı cevabı oluşturur (Vries ve ark. 1999). Ayrıca, alerjik rinitli deneklerin histamin ile nazal provokasyona aşırı cevap geliştirdiği bulunmuştur (Mulins ve ark. 1989). Alerjik astımlı hastalarda, non-alerjik astımlı veya sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum NGF seviyeleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır (Bonini ve ark. 1996). Braun ve ark., astımda görülen bronşial hiperreaktivitenin, IL-4, IL-5, IgG1 ve IgE üretiminde artış ile sonuçlanan lokal Th2 artışına neden olan NGF yükselmesi olduğunu göstermişlerdir (1998).

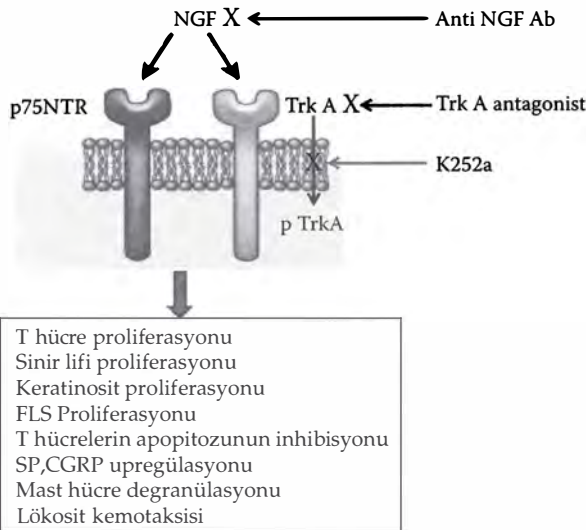
Alerjik rinitli hastaların nazal lavaj sıvılarındaki NGF seviyesi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (Sanico ve ark. 2000).

18.4.10 Enflamatuar Barsak Hastalığı

Enflamatuar barsak hastalığı (IBD) iki hastalık durumunu tanımlar: ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD). İntestinal enflamasyon durumunda enterik sinir sisteminin katılımı farklı hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (Fiocchi 1997). Bir çalışmada Stead ve ark., barsağın lamina propriasında bulunan mast hücrelerinin, enterik sinir sistemine, sinir sistemi ve enflamatuar sistemler arasında bir bağlantı olduğunu gösterecek şekilde, yakın temasta olduklarını göstermiştir (1989). Bir rat kolit modelinde, NGF'nin intestinal dokuda kontrol ratlarına göre artmış olduğu gösterilmiştir (Barada ve ark. 2007). CD ve UC hastalarında, NGF mRNA'sı ve TrkA'nın, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı bulunmuştur (di Mola ve ark. 2000).

18.4.11 NGF/Trk A Etkileşimi: Potansiyel Yeni İlaç

NGF'nin ve reseptör sisteminin enflamasyon ve enflamatuar hastalıkların patofizyolojisindeki önemli rolü, enflamatuar hastalıklar için yeni bir sınıf terapötik ajanın geliştirilme fırsatı sağlamıştır. NGF/NGF-R etkileşimi ve aşağı doğru sinyal kaskadı muhtemel ilaç hedefi sunmaktadır (Şekil 18.1). Bu NGF nötralizan ajanlar, TrkA reseptör antagonistleri ve TrkA aktivasyonunu önleyen mo-



Şekil 18.1 NGF/TrkA, Otoimmün hastalıkların tedavisinde yeni tedavi hedefi

leküllerle sağlanabilir. Ekibimiz, diğer ekipler gibi, psöryatik keratinositlerin normal kişilere göre daha fazla fonksiyonel aktif NGF ürettiklerini göstermiştir (Raychaudhuri ve ark. 2000; Fantini ve ark. 1995). NGF'nin psöryazisin patofizyolojisindeki önemli rolü ekibimizi, NGF/TrkA etkileşimini ve ondan sonra oluşan sinyal transdükiyon olaylarını manipüle ederek psöryazis için tedavi stratejileri geliştirmeye yöneltti. Ekibimiz, SCID fare ksenograft modelinde, psöryazis patogenezindeki NGF/NGF-R sisteminin önemini doğrulamak için yüksek afiniteli NGF reseptör (TrkA) inhibitörü, K252a ve NGF-nötralizan antikoru kullandı (Raychaudhuri ve ark. 2004). K252a ve NGF-nötralizan antikorun psöryaziste etkisini, rete peg kalınlığında azalma, azalmış infiltrat, ve stratum corneum normalizasyonu kanıtlarıyla göstermiş, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda iyileşme olmamıştır (Raychaudhuri ve ark. 2004). Bu çalışma, beşerî hastalıkların patolojisinde NGF/NGF-R'nin rolüne dair direk kanıt sunmakta ve NGF/TrkA etkileşiminin manipülasyonunun psöryazisin tedavisi olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok araştırmacı ve farmasötik şirket halen, enflamatuar hastalıklar için anti-NGF tedavileri araştırmaktadır. Orta-ciddi şiddette psöryazis vulgaris tedavisi için, topikal K252a ile yapılan bir faz II çalışma henüz tamamlanmıştır (U.S. NIH 2011a). Rinat Neuroscience Corporation'dan (daha sonra Phizer Inc. tarafından alınmıştır) Shelton ve ark., ant-NGF tedavisinin ratlarda otoimmün artritte etkili olduğunu bildirmişlerdir (2005). Anti-NGF tedavisinin, infüzyondan 24 saat sonra hiperalejiyi büyük ölçüde tersine döndürdüğünü ve bu etkinin günlük 3mg/kg indometazin dozuna denk olduğunu, kilo kaybının da tersine dönüğünü bulmuşlardır. Ağrıyı geçirme ve kilo kaybı üzerine olan bu etkiler bu modeldeki artritin gelişiminde ve ilerlemesinde belirgin değişiklikler olmadan başarılmıştır. Bu sonuçlar, Pfizer'i çalışmalarını osteoartrit (OA) gibi kronik ağrılı insan hastalıklarına genişletmeye teşvik etmiştir. Bir faz III klinik çalışmada, humanize anti-NGF antikoru olan Tanezumab (RN624), diz veya kalça OA'ı olan deneklerde güvenilirlik ve etkinlik için araştırılmış, ancak güvenlik sorunları nedeniyle FDA bu çalışmayı klinik olarak durdurmuştur (U.S. NIH 2010). Başka bir farmasötik şirket olan Abbott, diz eklemi OA'nde kendi anti-NGF monoklonal antikoru ile bir faz I klinik çalışmasını Ocak 2011'de tamamlamıştır (U.S. NIF 2011b). Anti-NGF monoklonal antikorunun farklı enflamatuar hastalıklarda etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

18.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Farklı nörotrofinler arasında, NGF ve onun fonksiyonel reseptörü TrkA immün sistemin homestazının sağlanmasında önemli bir rol oynar. NGF enflamasyonun farklı aşamalarını etkileyerek enflamatuar süreci sürdürür: (1) T hücreleri/B hücreleri/mast hücreleri/sinir lifleri/keratinositler/FLS proliferasyonunun indüksiyonu; (2) mast hücrelerinden histamin salınımı; (3) lökositlerin kemotaksisinin desteklenmesi; ve (4) T hücre apoptozunun inhibisyonu. Nöral olduğu kadar ekstra-nöral kaynaklı farklı enflamatuar hastalıklarda, NGF düzeyi yüksek seyrederek ve hastalığın patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Enflamatuar hastalıklar arasında, NGF'nin rolünün en iyi tanımlandığı hastalık psöryazistir. NGF/TrkA etkileşimine müdahale edilmesi potansiyel bir ilaç hedefi olabilir. Farklı hastalık koşullarında, anti-NGF monoklonal antikorları, TrkA antagonisti ve bir tirozin fosforilasyon inhibitörü olan K252a ile yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Sinir sistemindeki biyolojik etkisine ek olarak, NGF ve reseptör sistemi diğer farklı organlarda da regülatör bir role sahiptir.
- NGF-indükte sinyaller, yüksek afiniteli reseptör, tirozin reseptör kinaz A (TrkA) ve düşük afiniteli reseptör, p75 üzerinden kontrol edilmektedir.
- Enflamatuar hastalıklarda sayısı her gün artan çalışmalarda, enflamatuar durumun NGF sentezinin upregülasyonu ile karakterize olduğu gösterilmiştir.

- NGF'nin yeni bir fonksiyonunu öğrendik: NGF noziseptif nöronları sensitize etmekte ve ağrı sinyallerinin işlenmesini ve iletimini etkilemektedir.
- NGF, nöropeptitleri, anjiyogenezi, hücre alış-veril moleküllerini ve T hücre aktivasyonunu regüle ederek enflamatuar reaksiyonu etkiler. NGF'nin tüm bu fonksiyonları, birçok enflamatuar hastalıktaki kritik biyolojik olayların başlatılması veya sürdürülmesiyle yakından ilişkilidir.
- NGF ve reseptör sisteminin patolojik rolünün anlaşılması, enflamatuar hastalıkların ve kronik ağrı sendromlarının tedavisi için yeni bir sınıf terapötik geliştirilmesine ilgi çekici bir fırsat sağlamıştır.
- Halen anti-NGF farmakolojik ajanları gelişim aşamasındadır. Başta kas iskelet sisteminin enflamatuar hastalıkları ve kronik ağrı sendromlarında romatologlar tarafından olmak üzere, tıbbın farklı alanlarında NGF-tabanlı tedavilerin kullanılması çok muhtemeldir.

REFERANSLAR

1. Aalto, K., Korhonen, L., Lahdenne, P., Pelkonen, P., Lindholm, D. 2002. Nerve growth factor in serum of children with systemic lupus erythematosus is correlated with disease activity. *Cytokine* 20:136-9.
2. Alheim, K., Andersson, C., Tingsborg, S., Ziolkowska, M., Schultzberg, M., Bartfai, T. 1991. Interleukin 1 expression is inducible by nerve growth factor in PC12 pheochromocytoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9302-6.
3. Aloe, L. and R. Levi-Montalcini. 1977. Mast cells increase in tissues of neonatal rats injected with nerve growth factor. *Brain Res* 133:358-66.
4. Aloe, L. 1988. The effect of nerve growth factor and its antibody on mast cells in vivo. *J Neuroimmunol* 18:1-12.
5. Aloe, L., Tuveri, M.A., Carcassi, U., Levi-Montalcini, R. 1992a. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 35:351-5.
6. Aloe, L., Tuveri, M.A., Levi-Montalcini, R. 1992b. Studies on carrageenan-induced arthritis in adult rats: Presence of nerve growth factor and role of sympathetic innervation. *Rheumatol Int* 12:213-6.
7. Barada, K.A., Mourad, F.H., Sawah, S.I., Khoury, C., et al. 2007. Up-regulation of nerve growth factor and interleukin-10 in inflamed and non-inflamed intestinal segments in rats with experimental colitis. *Cytokine* 37:236-45.
8. Barouch, R., Kazimirsky, G., Appel, E., Brodie, C. 2001. Nerve growth factor regulates TNF-alpha production in mouse macrophages via MAP kinase activation. *J Leukoc Biol* 69:1019-26.
9. Barthel, C., Yeremenko, N., Jacobs, R., et al. 2009. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 11:R82.
10. Bernstein, J.E., Parish, L.C., Rapaport, M., Rosenbaum, M.M., Roenigk, H.H., 1986. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 15:504-7.
11. Bischoff, S.C. and C.A. Dahinden. 1992. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood* 79:2662-9.
12. Böhm, A., Aloe, L., Levi-Montalcini, R. 1986. Nerve growth factor enhances precocious differentiation and numerical increase in mast cells in cultures of rat splenocytes. *Accad Naz Lincei* 80:1-6.
13. Bonini, S., Lambiase, A., Bonini, S., et al. 1996. Circulating nerve growth factor levels are increased in humans with allergic diseases and asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:10955-60.
14. Bothwell, M. 1995. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* 18:223-53.
15. Boyle, M.D.P., Lawman, M.J.P., Gee, A.P., Young, M. 1985. Nerve growth factor: A chemotactic factor for polymorphonuclear leukocytes in vivo. *J Immunol* 134:564-8.
16. Bracci-Laudiero, L., Aloe, L., Levi-Montalcini, R., et al. 1992. Multiple sclerosis patients express increased levels of beta-nerve growth factor in cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett* 147:9-12.
17. Bracci-Laudiero, L., Aloe, L., Levi-Montalcini, R., et al. 1993. Increased levels of NGF in sera of systemic lupus erythematosus patients. *Neuroreport* 4:563-5.
18. Braun, A., Appel, E., Baruch, R., et al. 1998. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol* 28:3240-51.
19. Braun, A., Lommatzsch, M., Renz, H., 2000. The role of neurotrophins in allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 30:178-86.

20. Brodie, C. and E.W. Gelfand. 1992. Functional nerve growth factor receptors on human B lymphocytes: Interaction with IL 2. *J Immunol* 148:171–8.
21. Bruni, A., Bigon, E., Boarato, E., Mietto, L., Leon, A., Toffano, G. 1982. Interaction between nerve growth factor and lysophosphatidylserine on rat peritoneal mast cells. *FEBS Lett* 138:190–2.
22. Burgi, B., Otten, U. H., Ochensberger, B., et al. 1996. Basophil priming by neurotrophic factors. Activation through the trk receptor. *J Immunol* 157:5582–8.
23. Carlson, S.L., Albers, K.M., Beiting, D.J., Parish, M., Conner, J.M., Davis, B.M. 1995. NGF modulates sym- pathetic innervation of lymphoid tissues. *J Neurosci* 15:5892–9.
24. Caroleo, M.C., Costa, N., Bracci-Laudiero, L., Aloe, L. 2001. Human monocyte/macrophages activated by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors. *J Neuroimmunol* 113:193–201.
25. Ciriaco, E., Dall'Aglia, C., Hannestad, J., et al. 1996. Localization of Trk neurotrophin receptor-like proteins in avian primary lymphoid organs (thymus and bursa of Fabricius). *J Neuroimmunol* 69:73–83.
26. Davies, A.M., Bandtlow, C., Heumann, R., Korsching, S., Rohrer, H., Thoenen, H. 1987. Timing and site of nerve growth factor synthesis in developing skin in relation to innervation and expression of the receptor. *Nature* 326:353–8.
27. de Vries, A., Dessing, M., Engels, F., Henricks, P., Nijkamp, F. 1999. Nerve growth factor induces a neu- rokinin-1 receptor-mediated airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1541–4.
28. Dean, D.H., Hiramoto, R.N., Ghanta, V.K. 1987. Modulation of immune response. A possible role for murine salivary epidermal and nerve growth factors. *J Periodontol* 58:498–500.
29. Del Porto, F., Aloe, L., Lagana, B., Triaca, V., Nofroni, I., D'Amelio, R. 2006. Nerve growth factor and brain- derived neurotrophic factor levels in patients with rheumatic arthritis treated with TNF-alpha blockers. *Ann NY Acad Sci* 1069:438–43.
30. di Mola, F.F., Friess, H., Zhu, Z.W., et al. 2000. Nerve growth factor and Trk high affinity receptor (TrkA) gene expression in inflammatory bowel disease. *Gut* 46:670–9.
31. Ehrhard, P.B., Erb, P., Graumann, U., Otten, U. 1993. Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD4-positive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10984–8.
32. Ehrhard, P.B., Ganter, U., Bauer, J., Otten, U. 1993a Expression of functional trk protooncogene in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5423–7.
33. Fahnstock, M., Yu, G., Coughlin, M.D. 2004. ProNGF: A neurotrophic or an apoptotic molecule? *Prog Brain Res* 146:101–10.
34. Falcini, F., Matucci Cerinic, M., Ermini, M., et al. 1996. Nerve growth factor circulating levels are increased in Kawasaki disease: Correlation with disease activity and reduced angiotensin converting enzyme levels. *J Rheumatol* 23:1798–802.
35. Fantini, F., Magnoni, C., Brauci-Laudeis, L., Pincelli, C. 1995. Nerve growth factor is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 105:854–5.
36. Farber, E.M., Nickoloff, B.J., Recht, B., Fraki, J.E. 1986. Stress, symmetry, and psoriasis: Possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 14:305–11.
37. Farber, E.M., Lanigan, S.W., Boer, J. 1990. The role of cutaneous sensory nerves in the maintenance of psoria- sis. *Int J Dermatol* 6:418–20.
38. Farber, E.M., Raychaudhuri, S.P., 1999. Is psoriasis a neuroimmunologic disease? *Int J Dermatol* 38:12–5. Felten, D.L., et al. 1985. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 135:755–65. Fiocchi, C. 1997. Intestinal inflammation: A complex interplay of immune and nonimmune cell interaction. *Am J Physiol* 273:G769–75.
39. Garcia-Suarez, O., Germana, A., Hannestad, J., et al. 2000. TrkA is necessary for the normal development of the murine thymus. *J Neuroimmunol* 108:11–21.
40. Gee, A.P., Boyle, M.D., Munger, K.L., Lawman, M.J., Young, M. 1983. Nerve growth factor: Stimulation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:7215–8.
41. Hallböök, F. 1999. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Current Opinion Neurobiol* 9:616–21.
42. Hamada, A., Watanabe, N., Ohtomo, H., Matsuda H. 1996. Nerve growth factor enhances survival and cyto- toxic activity of human eosinophils. *Br J Haematol* 93:299–302.
43. Hannestad, J., García-Suárez, O., Huerta, J.J., Esteban, I., Naves, F.J., Vega, J.A. 1997. TrkA neutrophin recep- tor protein in the rat and human thymus. *Anat Rec* 249:373–9.
44. Hauser, S.I.L., Bhan, A.K., Gilles, F., Kemp, M., Kerr, C., Weiner, H.L. 1986. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 19:578–87.

45. Hawkins, R.A., Claman, H.N., Clark, R.A.F., Steigerwald, J.C. 1985. Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis: A link in chronic fibrosis? *Ann Inter Med* 102:182–6.
46. Horigome, K., Pryor, J.C., Bullock, E.D., Johnson, E.M.Jr. 1993. Mediator release from mast cells by nerve growth factor. Neurotrophin specificity and receptor mediation. *J Biol Chem* 268:14881–7.
47. Horigome, K., Bullock, E.D., Johnson, E.M.Jr. 1994. Effects of nerve growth factor on rat peritoneal mast cells.
48. Survival promotion and immediate-early gene induction. *J Biol Chem* 269:2695–702.
49. Hoyle, G.W., Graham, R.M., Finkelstein, J.B., Nguyen, K.P.T., Gozal, D., Friedman, M. 1998. Hyperinnervation of the airways in transgenic mice overexpressing nerve growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18:149–57.
50. Iannone, F., De Bari, C., Dell’Accio, F., et al. 2002. Increased expression of nerve growth factor (NGF) and high affinity NGF receptor (p140 TrkA) in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology* 41:1413–8.
51. Jiang, Y., Chen, G., Zhang, Y., Lu, L., Liu, S., Cao, X. 2007. Nerve growth factor promotes TLR4 signaling-induced maturation of human dendritic cells in vitro through inducible p75NTR 1. *J Immunol* 179:6297–304.
52. Kannan, Y.H., Ushuo, H., Koyama, H., et al. 1991. 25S Nerve growth factor enhances the survival, phagocytosis, and superoxide production of murine neutrophils. *Blood* 77:1320–5.
53. Kimata, H., Yoshida, A., Ishioka, C., Kusunoki, T., Hosoi, S., Mikawa, H. 1991a. Nerve growth factor specifically induces human IgG4 production. *Eur J Immunol* 21:137–41.
54. Kimata, H., Yoshida, A., Ishioka, C., Mikawa, H. 1991b. Stimulation of Ig production and growth of human lymphoblastoid B-cell lines by nerve growth factor. *Immunology* 72:451–2.
55. Kulka, M., Sheen, C.H., Tancowny, B.P., et al. 2008. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology* 123:398–410.
56. la Sala, A., Corinti, S., Federici, M., Saragovi, H.U., Girolomoni, G. 2000. Ligand activation of nerve growth factor receptor TrkA protects monocytes from apoptosis. *J Leukoc Biol* 68:104–10.
57. Lambiase, A., Bracci-Laudiero, L., Bonini, S., et al. 1997. Human CD4+ T cell clones produce and release nerve growth factor and express high affinity nerve growth factor receptors. *J Allergy Clin Immunol* 100:408–14.
58. Lambiase, A., Micera, A., Sgrulletta, R., Bonini, S., Bonini S. 2004. Nerve growth factor and the immune system: Old and new concepts in the cross-talk between immune and resident cells during pathophysiological conditions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:425–30.
59. Leon, A., Buriani, A., Dal Toso, R., et al. 1994. Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3739–43.
60. Levi-Montalcini, R. 1952. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann New York Acad Sci* 55:330–43.
61. Levi-Montalcini, R. 1987. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 237:1154–62.
62. Lindsay, R.M. and A.J. Harmar. 1989. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptides genes in adult sensory neurons. *Nature* 337:362–4.
63. Liuzzo, J.P., Petanceska, S.S., Devi, L.A. 1999. Neurotrophic factors regulate cathepsin S in macrophages and microglia: A role in the degradation of myelin basic protein and amyloid beta peptide. *Mol Med* 5:334–43.
64. Manni, L., Lundeberg, T., Fiorito, S., Bonini, S., Vigneti, E., Aloe, L. 2003. Nerve growth factor release by human synovial fibroblasts prior to and following exposure to tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta and cholecystokinin-8: The possible role of NGF in the inflammatory response. *Clin Exp Rheumatol* 21:617–24.
65. Manning, P.T., Russell, J.H., Simmons, B., Johnson, E.M., Jr. 1985. Protection from guanethidine-induced neuronal destruction by nerve growth factor: Effect of NGF on immune function. *Brain Res* 340:61–9.
66. Marshall, J.S., Stead, R.H., McSharry, C., Nielsen, L., Bienenstock, J. 1990. The role of mast cell degranulation products in mast cell hyperplasia. I. Mechanism of action of nerve growth factor. *J Immunol* 144:1886–92.
67. Marshall, J.S., Gomi, K., Blennerhassett, M.G., Bienenstock, J. 1999. Nerve growth factor modifies the expression of inflammatory cytokines by mast cells via a prostanoid-dependent mechanism. *J Immunol* 162:4271–6.
68. Matsuda, H., Coughlin, M.D., Bienenstock, J., Denburg, J.A. 1988. Nerve growth factor promotes human hemopoietic colony growth and differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6508–12.
69. Matsuda, H., Switzer, J., Coughlin, M.D., Bienenstock, J., Denburg, J.A. 1988a. Human basophilic cell differentiation promoted by 25S nerve growth factor. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 86:453–7.

70. Matucci-Cerinic, M., Kahaleh, B.M., LeRoy, E.C. 1995. The vascular involvement in systemic sclerosis. *Systemic Sclerosis*. Philadelphia (PA): Lea and Febiger, p. 513–74.
71. Micera, A., Vigneti, E., Pappo, O., et al. 2001. Nerve growth factor displays stimulatory effects on human skin and lung fibroblasts demonstrating a direct role for this factor in tissue repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6162–7.
72. Micera, A., Puxeddu, I., Aloe, L., Levi-Schaffer, F. 2003. New Insight on the involvement of nerve growth factor in allergic inflammation and fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 14:369–74.
73. Mosimann, B.L., White, M.V., Hohman, R.J., et al. 1993. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 92:95–104.
74. Mullins, R.J., Olson, L.G., Sutherland, D.C. 1989. Nasal histamine challenges in symptomatic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 83:955–9.
75. Naukkarinen, A., Nickoloff, B.J., Farber, E.M. 1989. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. *J Invest Dermatol* 92:126–9.
76. Nockher, W.A. and H. Renz. 2006. Neurotrophins and asthma: Novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol* 117:67–71.
77. Olsson, Y. 1974. Mast cells in plaques of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 50:611–8.
78. Otten, U., Baumann, J.B., Girard, J. 1984. Nerve growth factor induces plasma extravasation in rat skin. *Eur J Pharmacol* 106:199–201.
79. Otten, U., Ehrhard, P., Peck, R. 1989. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:10059–63.
80. Otten, U., Scully, J.L., Ehrhard, P.B., Gadiant, R.A. 1994. Neurotrophins: Signals between the nervous and immune systems. *Prog Brain Res* 103:293–305.
81. Parvaneh Tafreshi, A. 2006. Nerve growth factor prevents demyelination, cell death and progression of the disease in experimental allergic encephalomyelitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 5:177–81.
82. Patterson, J.C. and G.V. Childs. 1994. Nerve growth factor and its receptor in the anterior pituitary. *Endocrinology* 135:1689–96.
83. Pearce, F.L. and H.L. Thompson. 1986. Some characteristics of histamine secretion from rat peritoneal mast cells stimulated with nerve growth factor. *J Physiol* 372:379–93.
84. Piga, M., Passiu, G., Carta, P., et al. 2000. Increased pulmonary epithelial permeability in systemic sclerosis is associated with enhanced cutaneous nerve growth factor expression. *Eur J Int Med* 11:156–60.
85. Pincelli, C., Sevigani, C., Manfredini, R., et al. 1994. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 103:13–18.
86. Raychaudhuri, S.P., Farber, E.M. 1993. Are sensory nerves essential for the development of psoriasis lesions? *J Am Acad Dermatol* 28:488–9.
87. Raychaudhuri, S.P., Jiang, W.Y., Farber, E.M. 1998. Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 78:84–6.
88. Raychaudhuri, S.P., Jiang, W.Y., Smoller, B.R., Farber, E.M. 2000. Nerve growth factor and its receptor system in psoriasis. *Br J Dermatol* 143:198–200.
89. Raychaudhuri, S.P., Farber, E.M., Raychaudhuri, S.K. 2000a. Role of nerve growth factor in RANTES expression in keratinocytes. *Acta Derm Venereol* 80:247–50.
90. Raychaudhuri, S.K., Raychaudhuri, S.P., Weltman, H., Farber, E.M. 2001. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: Proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 293:291–5.
91. Raychaudhuri, S.P., Dutt, S., Raychaudhuri, S.K., Sanyal, M., Farber, E.M. 2001a. Severe combined immunodeficiency mouse-human skin chimeras: A unique animal model for the study of psoriasis and cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 144:931–9.
92. Raychaudhuri, S.P., Sanyal, M., Weltman, H., Raychaudhuri, S.K. 2004. K252a, a high affinity NGF receptor blocker improves psoriasis: An in vivo study using the SCID mouse-human skin model. *J Invest Dermatol* 122:812–9.
93. Raychaudhuri, S.P., Jiang, W.Y., Raychaudhuri, S.K. 2008. Revisiting the Koebner phenomenon: Role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 172:961–71.
94. Raychaudhuri, S.P. and S.K. Raychaudhuri. 2009. The regulatory role of nerve growth factor and its receptor system in fibroblast-like synovial cells. *Scand J Rheumatol* 38:207–15.
95. Raychaudhuri, S.P., Raychaudhuri, S.K., Atkuri, K.R., Herzenberg, L.A., Herzenberg, L.A. 2011. Nerve growth factor: A key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print].

96. Richard, A., McColl, S.R., Pelletier, G. 1992. Interleukin-4 and nerve growth factor can act as cofactors for interleukin-3-induced histamine production in human umbilical cord blood in serum-free culture. *Br J Haematol* 81:6–11.
97. Richardson, J.D. and M.R. Vasko. 2002. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 302:839–45.
98. Rihl, M., Kruithof, E., Barthel, C., et al. 2005. Involvement of neurotrophins and their receptors in spondyloarthritis synovitis: Relation to inflammation and response to treatment. *Ann Rheum Dis* 64:1542–9.
99. Sanico, A.M., Philip, G., Proud, D., Naclerio, R., Togias, A. 1998. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in nonallergic and allergic rhinitis: Effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 28:92–100.
100. Sanico, A.M., Stanisiz, A.M., Gleeson, T.D., et al. 2000. Nerve growth factor expression and release in allergic inflammatory disease of the upper airways. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1631–5.
101. Santambrogio, L., Benedetti, M., Chao, M.V., et al. 1994. Nerve growth factor production by lymphocytes. *J Immunol* 153:4488–95.
102. Sawada, J., Itakura, A., Tanaka, A., Furusaka, T., Matsuda, H. 2000. Nerve growth factor functions as a chemotactant for mast cells through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. *Blood* 95:2052–8.
103. Shelton, D.L., Zeller, J., Ho, W.H., Pons, J., Rosenthal, A. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* 116:8–16.
104. Sobel, R.A., Blanchette, B.W., Bhan, A.K., Colvin, R.B. 1984. The immunopathology of experimental allergic encephalomyelitis: Quantitative analysis of inflammatory cells in situ. *J Immunol* 132:2392–401.
105. Sofroniew, M.V., Howe, C.L., Mobley, W.C. 2001. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 24:1217–81.
106. Solomon, A., Aloe, L., Pe'er, J., Frucht-Pery, J., Bonini, S., Bonini, S., et al. Nerve growth factor is preformed in and activates human peripheral blood eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 102:454–60.
107. Stead, R.H., Dixon, M.F., Bramwell, N.H., et al. 1989. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 97:575–85.
108. Strehlow, D. and J.H. Korn. 1998. Biology of the scleroderma fibroblast. *Curr Opin Rheumatol* 10:572–8.
109. Susaki, Y., Shimizu, S., Katakura, K., et al. 1996. Functional properties of murine macrophages promoted by nerve growth factor. *Blood* 88:4630–7.
110. Tam, S.Y., Tsai, M., Yamaguchi, M., et al. 1997. Expression of functional TrkA receptor tyrosine kinase in the HMC-1 human mast cell line and in human mast cells. *Blood* 90:1807–20.
111. Thorpe, L.W., Werrbach-Perez, K., Perez-Polo, J.R. 1987. Effects of nerve growth factor expression on interleukin-2 receptors on cultured human lymphocytes. *Ann NY Acad Sci USA* 496:310–1.
112. Torcia, M., Bracci-Laudiero, L., Lusibello, M., et al. 1996. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B lymphocytes. *Cell* 85:345–56.
113. Tuveri, M.A., Passiu, G., Mathieu, A., Aloe, L. 1993. Nerve growth factor and mast cell distribution in the skin of patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 11:319–22.
114. Urshansky, N., Mausner-Fainberg, K., Auriel, E., Regev, K., Farhum, F., Karni, A. 2010. Dysregulated neurotrophin mRNA production by immune cells of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 295:31–7.
115. U.S. National Institutes of Health. 2010. Tanezumab in osteoarthritis of the hip or knee. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00985621?term=RN624%2C+OA&rank=5>.
116. U.S. National Institutes of Health. 2011a. CT 327 in the treatment of psoriasis vulgaris. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995969?term=k252a%2C+psoriasis&rank=1>.
117. U.S. National Institutes of Health. 2011b. Safety and tolerability of PG110 in patients with knee osteoarthritis pain. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941746?term=Anti+NGF&rank=3>.
118. van de Loo, F.A., Joosten, L.A., van Lent, P.L., Arntz, O.J., van den Berg, W.B. 1995. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction. Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 38:164–72.
119. Vega, J.A., Garcia-Suarez, O., Hannestad, J., Perez-Perez, M., Germana, A. 2003. Neurotrophins and the immune system. *J Anat* 203:1–19.
120. Villoslada, P., Hauser, S.L., Bartke, I., et al. 2000. Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the central nervous system. *J Exp Med* 191:1799–806.
121. Wagner, U., Bredenbrocker, D., Storm, B., et al. 1998. Effects of VIP and related peptides on airway mucus secretion from isolated rat trachea. *Peptides* 19:241–5.

122. Welker, P., Grabbe, J., Gibbs, B., Zuberbier, T., Henz, B.M. 2000. Nerve growth factor- β induces mastcell marker expression during *in vitro* culture of human umbilical cord blood cells. *Immunology* 99:418–26.
123. White, B. 1994. Immune abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 12:349–59.
124. Yamamoto, M., Ito, Y., Mitsuma, N., Li, M., Hattori, N., Sobue, G. 2001. Pathology-related differential expression regulation of NGF, GDNF, CNTF, and IL-6 mRNAs in human vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 24:830–3.
125. Yan, Q., Settle, S.L., Wilkins, M.R. 1991. Hypotension induced by intravascular administration of nerve growth factor in the rat. *Clin Sci* 80:565–9.

Bölüm III

*Beslenme & Enflamatuvar Hastalıklar İçin
Terapötikler*

19 Enflamasyon, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

*Naveen Kaushal, Vivek Narayan,
Ujjawal H. Gandhi, Shakira M. Nelson,
Anil Kumar Kotha, and K. Sandeep Prabhu*
Pennsylvania Eyalet Üniversitesi
University Park, Pennsylvania, ABD

Çeviri: Prof. Dr. Yasemin AKÇAY
Dr. Meltem KOCAMANOĞLU

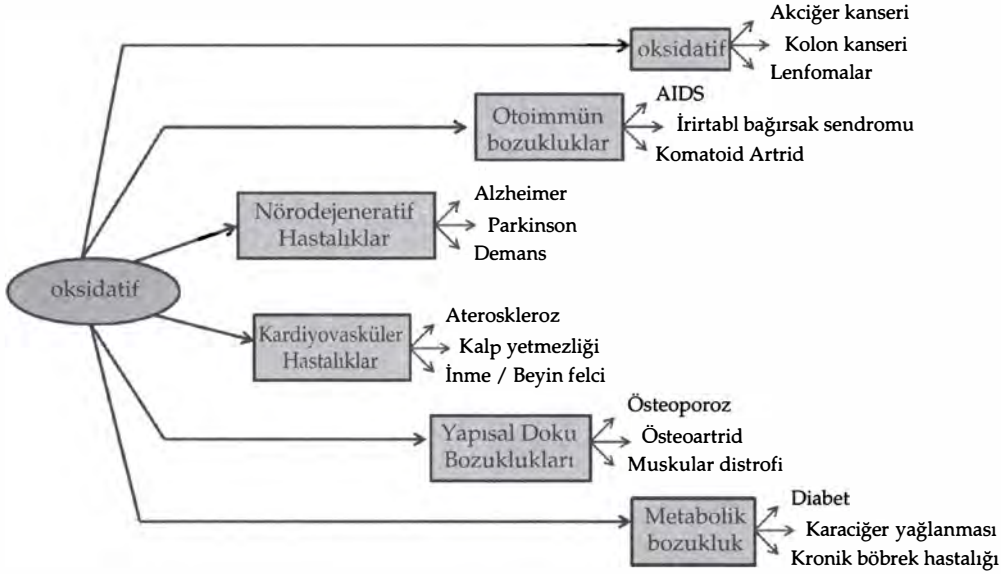
İÇİNDEKİLER

19.1 Giriş	259
19.2 Enflamasyon Kaynağı Olarak ROS Aracılı Oksidatif Stres	261
19.3 Anti-enflamatuvar olarak Antioksidanlar	263
19.4 Antioksidanlar Olarak İz Elementler	265
19.4.1 Selenyum	265
19.4.1.1 Se ve Enflamasyondaki Rolü: Enflamasyonun Anahtar Düzenleyicisi Olarak Lipid Metabolitlerinin Düzenlenmesi	266
19.4.2 Çinko	267
19.4.3 Bakır	268
19.5 Geleceğe İlişkin Öneriler	268
Teşekkür	270
Çıkarılacak Mesajlar	270
Referanslar	271

19.1 Giriş

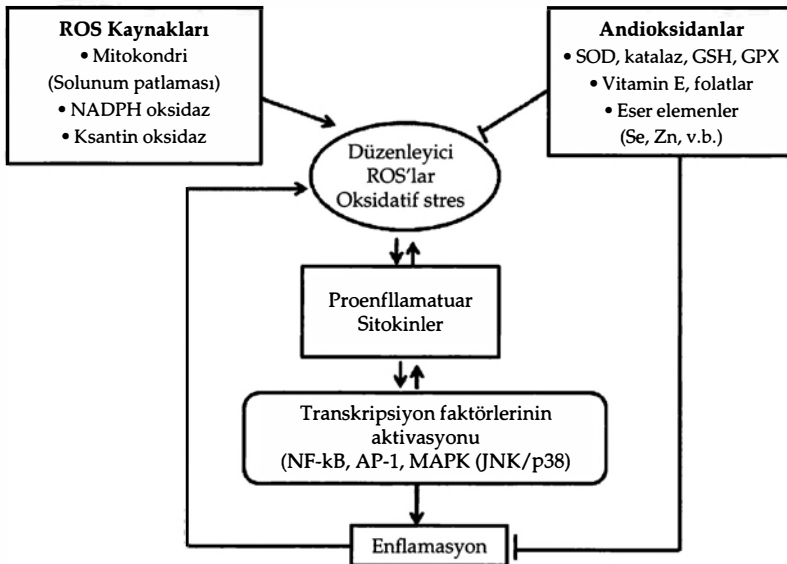
Enflamasyon (inflammare (L.): alevlendirmek), enfeksiyon, travma, patojenik invazyonlar, oto-antikorlar, iyonize edici radyasyon ve fiziksel, kimyasal, termal stres formundaki zararlı uyaranlara vücudun verdiği koruyucu tepki ve temel bir fizyolojik prosestir. Genel olarak, akut ve kronik olmak üzere iki enflamasyon aşaması vardır [1]. Doğuştan gelen immün yanıtın bir parçası olarak, akut enflamasyon konakçı için faydalıdır ve immün sistemin aktivasyonu ile aracılıdır. Diğer taraftan, kronik enflamasyon konakçıyı çeşitli hastalıklara ve kanser, nörodejeneratif hastalıklar, HIV/AIDS, gastrointestinal, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıkların temelinde yatan formlara yatkınlaştırabilir [2]. (Şekil 19.1).

Bunun anlaşılması, bu kompleks prosesi düzenleyen kaynak ve mekanizmaların belirlenmesinin önemini belirten, enflamasyonu azaltmaya yönelik alternatif tedavilerin gelişimine neden olmuştur. Enflamasyonun mikrobiyal enfeksiyonlardan viral enfeksiyonlara, obeziteye, otoimmün hastalıklara, alkol tüketimine, yüksek kalorili diyet, sigara kullanımına kadar değişen çeşitli kaynakları olabilir [3]. Bu kaynaklar farklı gibi görünmektedir, ancak moleküler seviyede oksidatif strese işaret eden, enflamatuvar mediyatörlerin şiddetli bir şekilde üretimine yol açan karmaşık bir hücrel sinyal yolu ağında birleşmektedirler. Ortaya çıkan yeni kanıtlar, reaktif oksijen ve azot türlerinin (RONS) aşırı



ŞEKİL 19.1 Patojenezde ana rol oynayan enflamasyon sahasında ROS'ların indüklediği hastalıklar=1BD, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik böbrek hastalığı)

üretilmesinin oksidatif stresle sonuçlandığını ve enflamasyonun temel mekanizma olarak yer aldığı çeşitli hastalık durumlarında önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir. RONS, özellikle de H_2O_2 ve ONOO-, enflamasyon yolları üzerinden, çoğu hücrel lipit ve proteinle etkileşime girme yeteneğine sahiptir [4]. Aktifleşen sitotoksik ve sitosidal mekanizmaların dışında, RONS da nükleer faktör-kB (NF-kB)'nin transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna öncülük eden, hücre içi ikincil haberci oluşturan yolları düzenleyebilir. Ek olarak, kinaz yollarının STAT-3, p38, JNK ve Akt'ı içeren üst basamaklarının düzenlenmesi, enflamatuvar yanıtın şekillendirilmesine katkıda bulunmaktadır [5].



ŞEKİL 19.2 Enflamasyon ve ROS indükdanter (ROS kaynakları) arasındaki dengenin şematik görünümü

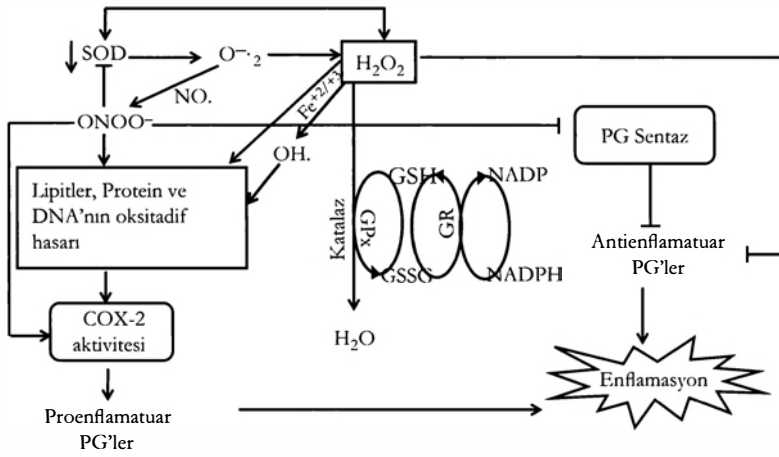
(Şekil 19.2). O yüzden bu mekanizmalarla ilgili bilgi birikimi, enflamasyonun moleküler temelini ve düzenleyici sistemlerinin anlaşılmasının önemini artmıştır.

Enflamasyon ve patogeneze oksidatif stresin kritik rolü göz önünde bulundurulduğunda, kronik hastalıkların yönetimine antioksidanları dahil eden çeşitli önleyici ve terapötik stratejiler geliştirilmiştir. Birincil düzeyde, biyolojik sistemler, enflamatuvar stresi azaltmaya yardımcı olmak ve enflamatuvar stresle savaşmak için çeşitli antioksidan bazlı anti-enflamatuvar stratejiler geliştirmiştir. Böyle ayrıntılı bir antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler ve indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi küçük peptitler içermektedir. İlginç bir şekilde, doğal yollarla oluşan birçok besin takviyesi ve besinin, spesifik mekanizmalar tarafından düşük dereceli enflamasyonu hafiflettiği gösterilmiştir [6]. Bu antioksidanlar, H_2O_2 , lipid ve fosfolipid hidroperoksitleri içeren reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonu enflamasyonu azaltmaktadır. ROS'taki bu tür değişiklikler, ayrı ayrı prostaglandinler (PG), tromboksanlar, prostasiklinler ve okside yağ asitleri şeklinde lipid mediyatörleri üreten siklooksijenazlar ve lipoksijenazlar gibi anahtar enzimlerin gen ekspresyonunu etkiler. O yüzden bu mekanizmalarla ilgili bilgi birikimi sadece enflamasyon kontrolünün moleküler temelini anlamayı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda optimal antioksidan beslenmenin önemini vurgulayarak tedaviye yönelik diyetlerin gelişimini de büyük ölçüde etkileyebilir.

19.2 Enflamasyon Kaynağı Olarak ROS Aracılı Oksidatif Stres

Biyokimyasal reaksiyonların bir sonucu olarak ortaya çıkan serbest radikaller, patolojik durumların pek çoğunun kontrolünü elinde tutan "günah keçisi" olarak kabul edilir. Tanım olarak, serbest radikaller, redoks homeostazındaki değişiklikler nedeniyle oluşan bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren molekülleri oluşturmaktadır. Hücrelerdeki antioksidan savunma sistemi ile yok edici pro-oksidan türler arasındaki dengesizliğin, "oksidatif stres" olarak adlandırılan serbest radikal birikimine yol açtığı düşünülmektedir. Oksidatif stres, ROS ile birlikte RONS olarak adlandırılan, reaktif azot türlerinin (RNS) oluşmasına neden olur. Bu mediyatörler, aerobik metabolizmanın bir sonucu olarak normal koşullar altında sürekli olarak üretilirken, katekolaminin oto-oksidasyonu, NO sentaz (NOS) ve ksantin oksidaz (XO), NAD(P)H oksidaz ve sitokrom P450'nin ayrışması gibi çeşitli enzimatik reaksiyonlar RONS'un üretimine öncülük edebilmektedir [7]. RONS, enflamasyonu teşvik ederek oksidatif stresi şiddetlendiren, reaktifliği oldukça yüksek ürünlerdir. Kronik enflamasyon ve kanser arasında bir bağlantı olarak RONS, normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşmesine yol açan hücre içi sinyal yollarını aktive etmektedir [1]. Tümör promotörleri, RONS'u uyarmak ve üretmek üzere tümör bölgesine enflamatuvar hücrelerin toplanmasına, böylece kanser gelişiminde çeşitli aşamaları teşvik eden yolları kolaylaştırmak için tümör mikroçevresinde bir değişikliğe neden olur. Kısır bir döngü oluşturan ve sürekliliği devam eden bu tip bir enflamatuvar/oksidatif çevre, tümör oluşumun temel nedenini teşkil etmektedir.

Enflamasyon boyunca, lökositler hasar bölgesine toplanmaktadır ve "solunum patlaması" na neden olarak hasar bölgesinde ROS salımının ve birikiminin artmasına neden olmaktadır [8]. H_2O_2 , enflamasyonla ilgili diğer hücresel bileşenler tarafından da üretilen, kısa ömürlü fakat oldukça toksik bir ROS'tur. Örneğin hem çözünür immünoglobülinler hem de çözünmüş T-hücre antijen reseptör heterodimeri, H_2O_2 üretebilmektedir [9]. İmmünoglobulinlerin, H_2O_2 oluşturmak üzere, suyu yükseltgeyen singlet oksijeni ($^1O_2$) kullandıkları öne sürülmektedir [9]. Önemli bir H_2O_2 kaynağı işlevi gören immünoglobulinler, B hücresinin plazma membranında bulunan yardımcı uyarıcı moleküllerle iletişim içerisinde bulunarak B hücre reseptörlerini (BCR) oluşturmaktadır. Yine de plazma membranında BCR'ye fiziksel olarak ya da fonksiyonel olarak bağlı NADPH oksidaz, immünoglobulin molekülünden daha çok H_2O_2 kaynağı işlevi göstermektedir. İndüklenebilir NOS'un (iNOS) enflamasyondaki kritik rolü iyi bilinmektedir, iNOS büyük miktarlarda NO üretmektedir ve çeşitli mekanizmaların uyarımı sonrasında immün hücrelerde, özellikle de makrofajlarda eksprese edilmektedir. Bununla birlikte endotelial NOS (eNOS) hakkında benzer bir değerlendirme ancak son zamanlarda yapılmıştır (Şekil 19.3). Mekanik uyarım ve enflamatuvar mediyatörler eNOS'un regü-



ŞEKİL 19.3 Serbest radikallerin enflamasyondaki özel-belirleyici rollerinin şeması. Hüresel stimülasyon, serbest radikaller tarafından okside edilen.

lasyonunu artırmaktadır [2]. eNOS'tan türevlenen NO 'nun bulunmamasının enflamatuvar yolun regülasyonunu artırdığı gösterilmiştir [2]. Böylece, eNOS'tan türevlenen NO 'nun enflamasyonu azaltmadaki iki yönlü rolü (enflamatuvar hücreler ile lökositler arasında hücre etkileşimini azaltabilmesi) ve enflamasyonu artırabilme yeteneğinin (plazma membran geçirgenliğini değiştirerek anjiyogenezi kolaylaştırabilen bir formda bulunması) olduğu belirtilmiştir [10].

H_2O_2 ve NO 'nun yanı sıra, enflamatuvar hücreler aynı zamanda, sitokinler ve kemokinler ile birlikte enflamatuvar hücreleri hasar alanına toplayan, araşidonik asidin metabolitlerini içeren yükseltgenmiş lipid mediyatörlerini de üretmektedir. Araşidonik asidin sitozolik fosfolipaz A2 (PLA2) yolu boyunca mobilizasyonu, siklooksijenaz ve lipoksijenaz tarafından metabolik dönüşüm sırasında oksidan türler üretmektedir. İlginç bir şekilde, bu yolun TNF reseptörü I (TNF1) veya FAS reseptörü ile uyarılan hücrelerde ROS oluşumundan sorumlu olabilmesi, TNF veya FAS ligandı (FASL)-bağımlı hücre ölümünde oksijen radikalleri formundaki oksidan stresin kritik bir rolü bulunduğu fikrini desteklemektedir.

Serbest radikallere bağlı enflamasyonun şiddetlenmesindeki mekanizmalardan biri, bu yüksek oranda reaktif metabolitlerin hüresel lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri yükseltgeme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır [4]. Aslında, ROS hücre hasarına ve ölüme neden olmak için doğrudan biyomoleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Örneğin, süperoksit ve hidroksil radikalleri, otokatalitik lipid peroksidasyonu işlemini başlatmaktadır. Yükseltgenmiş lipidler, ayrıca oksidatif hasarı başlatabilmektedir. Lipid peroksidasyonunun yol açtığı enflamasyon, sadece hüresel homeostazı bozmakla kalmaz, aynı zamanda, insanda DNA hasarının sık görüldüğü kronik premalign hastalıkların patogenezinde de önemli bir rol oynamaktadır [11]. Bu pro-oksidanlar hidroksil radikali (OH) ve singlet oksijen radikali ($^1O_2$) üretimi ile DNA hasarı oluşturmaktadır. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilen RONS, DNA'nın mutajenezine, DNA ipliği kopmaları, pürin bazlarının oksidasyonu ve DNA-protein çapraz bağlarının oluşması ile katkıda bulunabilmektedir. Biyomoleküller üzerindeki bu gibi etkilerin bir sonucu olarak, aşırı miktardaki ROS, kromatin yapısındaki değişikliklere aracılık ederek gen ekspresyonunu düzenleyebilmektedir [12]. Bu yolla, kronik enflamasyon, alkilasyon, deaminasyon, oksidasyon, nükleobazların nitrasyonu ve tek ve çift iplik kopmalarıyla DNA'ya zarar veren, peroksinitrat gibi yüksek oranda reaktif nitrik oksit ara ürünlerinin oluşumunu artırmaktadır [13]. Ayrıca, DNA'nın kendiliğinden hasara uğraması, hücre canlılığı için hayati önem taşıyan diğer bazı hedeflere saldırabilen ROS oluşumuna neden olabilmektedir [14]. Ek olarak, lipid peroksidasyon reaksiyonlarında üretilen elektrofiller ile DNA'ya eklentilerin gerçekleşmesi ayrıca hastalık patogenezinin altında yatan ek bir moleküler mekanizma da oluşturmaktadır. Örneğin, lipid

peroksidasyonunun ürünü olan 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE), malondialdehit, akrolein ve krotonaldehit gibi reaktif aldehytler doğrudan DNA bazları ile reaksiyona girerek veya ekzosiklik DNA eklenmeleri oluşturan iki fonksiyonlu ara ürünler üretmektedir [15]. Daha önemlisi, en çok hedeflenen baz olan DNA'daki guanin, enflamasyon makrofajları tarafından yaralanma bölgesinde üretilen RONS tarafından 8-nitroguanine yükseltgenmektedir.

Mitokondriye ek olarak oksidanların diğer bir kaynağı NADPH sitokrom p450 redüktazdan elektronların bağlanmasıyla O_2^- 'nin üretildiği endoplazmik retikulumdur (ER). ER de bulunan proteinlerde meydana gelen oksidatif hasar, enflamasyon ve yaşlanmayı tetikleyen faktörlerden biri olarak da işlev görebilmektedir. Proteinlerin oksidatif hasara duyarlılığı proteindeki oksidasyona duyarlı amino asit kalıntılarına, metal bağlama bölgelerinin varlığına, yapısal bozulmalara, proteinin hücre içi lokalizasyonuna ve yenilenmesine bağlıdır. Proteinlerin enflamasyon araçları tarafından modifikasyona uğraması, proteinleri işlevsiz hale getiren denatürasyona neden olma potansiyeli taşıyabilmektedir. Örneğin, lizinin karbonilasyonu, sinyalizasyon sırasında protein fonksiyonlarını etkilemektedir. Yıkılmamış formdaki karbonillenmiş proteinler hücre canlılığını etkileyen toksik agregatların oluşumuna neden olmaktadır. Bu modifiye olmuş proteinler genellikle Parkinson, Alzheimer ve kanser hastalarında gözlenmektedir. Benzer şekilde, bazı proteinlerin (p300/CBP) yağ asidi metabolitleri tarafından alkilasyonu, bu proteinlerin proteozom tarafından yıkılmasını takiben ubiquitinasyona uğramasına neden olabilmektedir. Protein fonksiyonunu etkilemenin yanı sıra, hafif oksidatif stres ayrıca mRNA translasyonunu da etkilemekte, böylece protein sentezini düzenleyebilmektedir [16].

Oksidatif stresin enflamasyonla ilişkisi, belirli ROS'un enflamasyon sinyallerini yaymak için haberci moleküller olarak işlev görmesi gerçeğiyle eş sayılmaya başlanmıştır. Oksidanların, enflamasyonun merkezi olan hücresel sinyalleşme yolları üzerindeki en önemli etkileri, MAPK/AP-1 ve NF- κ B yollarının aktivasyonunu içermektedir (Şekil 19.2) [5]. ROS, redoks duyarlı transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonunda rol oynayan ikinci haberci olarak sorumlu tutulmaktadır [17]. NF- κ B ayrıca bir dizi pro-enflamatuvar sitokin, kemokin, arazidionik asit kaskadı enzimlerinin ve hücre transformasyonu, proliferasyonu ve anjiyogenezinde rol alan genlerin transkripsiyonunu da kontrol etmektedir [18]. NF- κ B'ye ek olarak, ROS'un sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3), hipoksiyle-indüklenebilen faktör (HIF)-1 α , aktivatör protein-1 (AP-1), aktifleşmiş T hücresi nükleer faktörü (NFAT) ve NF-E2 ilişkili faktör-2 (Nrf-2) gibi hücre stres yanıtına aracılık etmede kritik rol oynayan transkripsiyon faktörlerini aktifleştirdiği bilinmektedir [1].

Siklooksijenaz (COX)-2 ve iNOS'un indüklenmesinin, enflamatuvar sitokinlerin (TNF α , IL-1 β , IL-6) ve kemokin reseptörü 4'ün (CXCR4) anormal ekspresyonunun yanı sıra spesifik miRNA'ların ekspresyonundaki değişikliklerin de oksidatif stres kaynaklı enflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir [19].

Oksidanlar ve serbest radikaller, enflamasyona neden olan yolların karmaşık bir ağını aktifleştirirken, bu oksidatif saldırının baskılanması için bir dizi hücresel savunma mekanizması gelişmiştir. Vücudun çoğu hücresinde bulunan SOD, katalaz, glutatyon peroksidazlar (GPx), glutatyon redüktaz ve glutatyon-S-transferazlar (GST'ler) gibi enzimleri içeren antioksidan savunma sistemi (ASS) bu stratejik bir cephaneyi meydana getirmektedir. Bu iyi tanımlanmış savunma mekanizmasına ek olarak, belirli metaller, vitaminler ve diyet takviyeleri de ROS seviyelerini ve homeostatik ayar noktalarını korumak için gereklidir.

19.3 Antioksidan Olarak Anti-Enflamatuvar Ajanlar

ROS, konak savunma sisteminde önemli bir rol oynamasına rağmen, çok fazla üretimi, NF- κ B gibi stres ve redoks duyarlı sinyal yollarının indüklenmesine yol açarak çok daha zararlı olmaktadır [20]. Telafi edici bir mekanizma olarak hücreler, ROS'u metabolize eden antioksidan enzimlerden oluşan ayrıntılı bir "ASS" geliştirmiştir. ASS'nin bir parçası olarak, katalaz, etkili bir antioksidan enzim ve enflamasyonu azaltmada önemli bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Katalaz, hücrelerin peroksizomunda bulunan hem içeren bir proteindir [21, 22]. Başlıca etkileri H_2O_2 'yi su ve moleküler oksijene iki aşamalı indirgemesi yoluyla görülür [22]. Özel durumlarda, katalaz vücudu spesifik immün hü-

relerde enflamatuvar genlerin indüklenmesine yol açabilecek yüksek seviyelerde ekzojen H_2O_2 'ye karşı korur [21]. Ek olarak, katalaz çok yüksek bir devir hızına sahiptir ve dakikada 60 milyon H_2O_2 molekülünü dönüştürmektedir [22]. Çalışmalar, katalazdaki bir bozukluğun diyabet gelişimine katkıda bulunan bir faktör olduğunu göstermiştir [21].

Süperoksit dismutazlar, süperoksitin H_2O_2 'ye dönüşümünü katalizler ve bu nedenle pro-oksidan süperoksidi suya ve moleküler oksijene indirgemek için enzimatik olarak katalaz ile birleşmektedir. Aktif bölgesinde bir geçiş metal iyonu (Cu-Zn, Fe, Mn, Ni gibi) bulunduran redoks reaksiyonunun indirgeme mekanizması "ping-pong" tipi bir mekanizmayı taklit etmektedir [21, 22]. Metal kofaktörüne (Cu / Zn, Mn / Fe ve Ni) göre üç ana SOD ailesi vardır. Her izoformun farklı fonksiyonları ve özellikleri olsa da hepsi pro-oksidanları indirgemedi görev almaktadır. Literatürdeki bilginin zenginliği, SOD'ların yaşlanma ve nöral tüp gelişimi (disrafik anomaliler) gibi mekanizmalarda önemini desteklemekte ve ASS'nin normal fizyolojideki önemini göstermektedir [21, 22].

Glutasyon peroksidaz, selenyum bağımlı bir form (GPx) ve selenyumdan bağımsız bir form (GST ile ilişkili peroksidaz aktivitesi) olmak üzere iki formda bulunmaktadır ve GPx en çok çalışılan formdur [22]. Adından da anlaşılacağı gibi GPx, hidrojen peroksitten su ve okside olmuş formdaki bir glutasyon oluşturarak peroksitlere karşı koruma sağlamaktadır [22]. Çalışmalar, lipid peroksidasyonu ve diğer yollarla kontrolsüz peroksid üretiminin, enflamasyonun regülasyonunu bozabileceğini ve ardından enflamatuvar hastalıklara yol açabileceğini göstermiştir [23]. GPx ve katalaz bir substrat olarak H_2O_2 için birbirleriyle rekabet ederken, eski enzim katalazdan farklı olarak H_2O_2 'ye ek olarak her iki lipid hidroperoksit üzerinde de etki eder [22]. GPx ve katalaz bir substrat olarak H_2O_2 için birbirleriyle rekabet ederken, GPx enzimi katalazdan farklı olarak H_2O_2 'nin yanında lipid hidroperoksit üzerine de etki eder [22]. Hem proteini olmasının yanı sıra katalaz ayrıca, katalitik döngüsü sırasında yan ürünler olarak serbest radikalleri üretmektedir, GPx'de bu durum geçerli değildir.

Katalaz, SOD ve GPx vücutta üretilen tüm antioksidan enzim sistemlerini oluştursa da gıdalarda da çok sayıda küçük moleküler antioksidan bulunmaktadır. Bu antioksidanlar, ASS'yi tamamlayan vitaminler, mineraller ve iz elementler formundadır.

Homeostatik ortamın devamlılığını sağlamak için yeterli vitamin ve mineral alımı gerekmektedir, öyle ki vitamin ve mineral eksikliği immün fonksiyonların yetersiz kalmasına veya gelişmemesine neden olabilmektedir. Daha önce tartışıldığı gibi, ROS üretimi immün yanıtın bir parçasıdır. Vücudun ROS'taki artışa yanıt kabiliyetindeki bir azalma, enflamasyon ve oksidatif strese karşı savunmasızlık ile sonuçlanmaktadır [24]. Folat, E vitamini, B6 vitamini, C vitamini, D vitamini ve A vitamini, oksidatif strese bağlı enflamasyonun azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.

Enfeksiyon sırasında acilen kullanıldığında, C vitamini oksidatif stresi azaltmaktadır [24]. Aslında, C vitamininin temel etkilerinden biri, enflamatuvar bir cevap sırasında hücrelerde düşük bir oksidatif stres yaratarak, vücudun olası bir "kronikleşen enflamasyon" gelişimi olmadan bu enfeksiyona cevap vermesini sağlamaktır. Serbest oksijen radikallerine C vitamini ile aynı oranda etki eden B6 vitamini son zamanlarda etkili bir biyolojik antioksidan olarak tanımlanmıştır [25]. Ateroskleroz ve kronik enflamasyonun ilerlemesini baskılamada büyük rol oynayan B6 vitamini, aktif oksijen metabolitlerine direncin gelişmesiyle yakından ilişkilidir [25]. Bu vitaminlere ek olarak, folat da bir antioksidan olarak tanımlanmıştır. Folatın C vitamini ve B6 vitaminine göre serbest radikaller üzerindeki etkisi farklı olmakla birlikte, bu radikallerin bulunma oranını birçok antioksidan gibi folat da düşürmektedir [25].

Suda çözünen vitaminler gibi, yağda çözünen vitaminlerin (E vitamini, D vitamini ve A vitamini) de antioksidan görevi gördüğü bilinmektedir. Araştırmalarda hem A hem de D vitamininin antioksidan olarak rol oynadıkları bulunmuşsa da en yüksek antioksidan etkiye sahip olan E vitamindir. Lipid peroksidlerinin üretimi, hücresel yolların fonksiyonlarını değiştirmektedir ve membran lipidlerinde oksidatif ve geri dönüşümü olmayan hasara neden olmaktadır [24, 26]. E Vitamini serbest radikal söndürücü işleviyle bu hasara karşı koruma sağlamaktadır. Astımda ROS, vasküler kaçak ve pulmoner doku hasarına neden olan bronkokonstrüksiyonu artırabilmektedir [26]. E vitamininin bu süreçleri düzenlediği, akciğerleri ROS'tan koruduğu, enflamasyonu azalttığı ve oluşan hasarı önlediği gösterilmiştir. Bazı durumlarda, E vitamininin, bir serbest radikal söndürücü rolü ile immün yanıtı optimize ettiği ve arttırdığı da gösterilmiştir [24].

Hem suda hem de yağda çözünen vitaminler, diğer antioksidanlar ve iz elementlerle birlikte oksidatif reaktiflerin üretimiyle mücadelede büyük rol oynamaktadır. E vitamini, selenyum (selenoprotein tioredoksin redüktaz formunda) ve dehidroaskorbik asit kombinasyonu hücrelerde serbest radikalleri azaltmak için etkili ve antioksidan sistemi yenileyici olarak işlev görmektedir.

19.4 Antioksidanlar Olarak İz Elementler

Daha önce tanımlanmış çeşitli antioksidanların yanı sıra, selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu) ve demir (Fe) gibi bazı besinsel metaller de oksidatif strese karşı korumayı kolaylaştırmaktadır. Proteinlerin aktif bölgelerine dahil olarak ya da protein kofaktörü olarak başlıca antioksidan fonksiyonlarını göstermektedirler. Bu bölümde, eser düzeydeki bu besin maddelerinin bazılarının antioksidan olarak rolünü ve etki mekanizmasını açıklayacağız.

19.4.1 Selenyum

21. aminoasit olarak kabul edilen selenosistein (Sec) şeklindeki esansiyel mikronutrient Se'nin çeşitli faydalı fizyolojik özelliklere sahip olduğu, selenoproteinleri oluşturabilen hücre içi proteinlerin belli bir sınıfına bağlanabilmesine dayandırılmıştır. Memeli sistemlerinde iyi karakterize edilebilmiş GPx, TR, deiyodinazları ve hali hazırda çalışılan P, K, W, R selenoproteinlerini içeren yaklaşık 30 farklı selenoprotein bulunmaktadır. Glutasyon peroksidaz (GPx) ve tioredoksin redüktaz (TR) selenoenzim aileleri, antioksidan sistemlerin yenilenmesinde, hücre içi redoks halinin ve hücre zarı bütünlüğünün korunmasında, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasının redoks kontrolü ile gen regülasyonunda rol oynamaktadır [27]. Epidemiyolojik kanıtlar, yetersiz Se seviyelerinin ve buna bağlı RONS üretiminin, kardiyovasküler hastalıkların insidansı ile, enflamasyonun patogenezerinde önemli rol oynadığı HIV/AIDS, Alzheimer hastalığı ve infertiliteyi içeren viral enfeksiyonların gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Se'nin yüksek besinsel dozlarının antikarsinojenik özellikleri, tümör hücresi metabolizmasının bozulması, apoptozun indüklenmesi ve anjiyogenezin inhibe edilmesi gibi mekanizmalar vasıtasıyla gösterilmiştir ki bu da Se'nin anti-enflamatuvar ve antiproliferatif etkileri arasında belirli bir örtüşme olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, Se takviyesinin septik şok, otoimmün tiroidit, pankreatit, astım ve romatoid artrit gibi enflamasyon durumlarından yakınan hastaların sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

En iyi çalışılan selenoproteinlerden biri olan Glutasyon peroksidazlar, hidrojen peroksidi, organik hidroperoksitleri ve fosfolipid hidroperoksitlerini reaktifliği daha düşük olan alkollere indirgeyerek oksidatif hasara karşı koruma sağlamaktadır. Sec içeren GPx'lerin insanlarda bilinen beş farklı izoenzimi (GPx1-4 ve 6) bulunmaktadır, her birinin belirli substrat spesifiklikleri ve dokuya özgü dağılımı vardır [29]. Enzimatik reaksiyon, aktif bölgedeki selenosisteini ve ayrıca kofaktör olarak iki glutasyon (GSH) molekülünü içermektedir. Araştırmalar, GPx aktivitesinin Se eksikliği olan kişilerde büyük ölçüde azaldığını, bu gibi bireylerde Se takviyesinin GPx aktivitesini arttırdığını göstermiştir.

Bir başka selenoprotein ailesi olan TR'ler ayrıca, birçok proteinin redoks durumunu düzenleyerek, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerini azaltarak oksidatif stresi hafifletebilmektedir. İnsan TR'sinin üç izoenziminin (TR1-3), C-terminalinde, aktivite için önemli olduğu gösterilmiş bir selenosistein kalıntısı içermektedir [29]. TR'nin antioksidan aktivitesi, elektronların FAD aracılığıyla NADPH'den bir alt üniteye disülfide ve diğer alt üniteye selenilsülfide transferini içeren karmaşık bir reaksiyon kaskadı ile gerçekleşmektedir [30]. Reaksiyon ayrıca kofaktör olarak tioredoksin (Trx) içermektedir. TR'ler ayrıca, Trx'i indirgenmiş bir durumda tutarak oksidatif strese karşı koruma sağlamaktadır, çünkü indirgenmiş Trx, hidroperoksitlerin ve peroksinitritlerin parçalanmasında rol oynayan yükseltgenmiş peroksiredoksinlerin enzimatik aktivitesini geri kazandıran birçok redoks reaksiyonunda ana bir elektron vericisidir [31].

Başka bir ROS detoksifiye edici selenoprotein ise, çoğunlukla hepatositler tarafından salgılanan selenoprotein P'dir (SePP). Her ne kadar başlıca rolü Se'nin ekstrahepatik dokulara taşınması olsa da (C-terminalinde 10'a varan Sec kalıntısına sahiptir), muhtemelen N-terminalinde Sec bulundurması

nedeniyle sıçanlarda antioksidan kapasitesi gösterilmiştir [32]. SePP'nin, kosubstrat olarak GSH veya Trx kullanarak fosfolipid hidroperoksitleri indirgediği gösterilmiştir. SePP ayrıca plazma proteinlerini peroksinitritler tarafından oluşturulan oksidasyona ve nitrasyona karşı koruyabilmektedir ve ayrıca düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL'ler) peroksidasyonunu önleyebilmektedir [33].

Selenoproteinlerin yanı sıra, ROS süpürme aktivitesine sahip birçok organik seleno-bileşik keşfedilmiştir. Selenometiyonin ve ebselen'in (GPx benzeri işlev gören Se içeren küçük bir molekül) ONOO'-yu temizleyebileceği bildirilmiştir [34]. Selenokarbamat ve selenoüre bileşikler, süperoksit temizleme aktivitesi açısından test edilmiştir ve sonuçlar bunların oksidatif stres ve süperoksit radikalleriyle ilişkili hastalıkların tedavisinde önemli olabileceğini göstermiştir [35].

19.4.1.1 Se ve Enflamasyondaki Rolü: Enflamasyonun Anahtar Düzenleyicisi Olarak Lipid Metabolitlerinin Düzenlenmesi

Patolojik olarak enflamasyon, vazodilatasyon ve plazmanın damar dışına sızması, enflamasyonda gelişen tüm olayların ortaya çıkmasından sorumlu nötrofil ve makrofaj gibi immün sistem hücreleri tarafından etkilenmiş dokuda infiltrasyon şeklinde gelişen hücresel olaylar ile karakterizedir. Makrofajlar, enflamatuvar cevabı uygun bir şekilde sürdürmede ve zamanında bir çözüm getirmede rol oynamaktadır. Bu nedenle, makrofaj fonksiyonunun sıkı bir şekilde düzenlenmesi, koruyucu, fizyolojik, akut bir enflamatuvar tepkinin yıkıcı, patolojik, kronik enflamatuvar bir duruma ilerlemesini önlemek için kritiktir. Böyle bir kronik enflamasyon, ateroskleroz, romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, bronşiyal astım, kronik pankreatit, sistemik vaskülitler, periodontal hastalık, sarkoidoz, Alzheimer hastalığı, kronik glomerülonefrit içeren geniş prevalanslı ve çok çeşitli malign hastalıkların temelini oluşturur.

Oksidatif "solunum" patlamasının yanı sıra, "klasik" makrofaj aktivasyonu, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi protein mediyatörlerinin yanı sıra, araşidonik asit (AA) türevi eikosanoidler -PGE2, PGD2, tromboksan (TX) A2 ve 15d-PGJ2- gibi lipid mediyatörlerinin üretimini içermektedir. Vasküler endotel hücreleri, TXA2'nin etkilerini önleyerek vasküler olaylarda enflamasyonda rol oynayan PGI2'yi (prostasiklin) üretir. Hücre zarından türevlenen 20-karbonlu yağ asidi, AA, hızlı bir şekilde enflamatuvar uyarıcılar tarafından indüklenen bir enzim olan COX-2 tarafından aktifleştirilir. Enflamasyonun durumuna göre, elde edilen ürün, PGH₂, prostaglandin sentaz enzimleri olan mikrozomal PGE sentaz (mPGES-1), hematopoetik PGD sentaz (H-PGDS), TXA sentaz (TXAS) ve prostasiklin sentaz (PGIS) tarafından katalizlenen reaksiyonlar yoluyla çeşitli prostaglandinlere dönüştürülebilir. Kapoor ve ark. normal yara onarımı modelini kullanarak, AA türevli lipid mediyatörlerinin, proenflamatuvar PGE2'den anti-enflamatuvar PGD2'ye ve metaboliti 15d-PGJ2'ye geçerek akut enflamasyonun başlatılmasında ve çözülmesinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir [36]. Enflamasyonun çözülmesi üzerine yaptıkları geniş bir araştırmada Serhan ve ark. sadece AA'dan değil, aynı zamanda eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asitten (DHA) türetilmiş resolvin ve protektin isimli lipid mediyatörlerinin varlığını ortaya koymuştur, bunlar sırasıyla yüksek anti-enflamatuvar ve pro-çözücü özelliklere sahiptir [37]. Lipid mediyatörlerinin enflamasyonda ikili bir rol oynayabileceğini öngören araştırmacılar, enflamasyon yolları üzerinde kontrol sağlayan ve besinlerden köken alan bileşiklerin keşfi de dahil olmak üzere enflamasyonun düzenlenmesi üzerine çalışmaya odaklanmışlardır.

Se'nin anti-enflamatuvar mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte, daha önce tarif edildiği gibi Se'nin enflamasyon olaylarında önemli bir rol oynayan AA-yolu metabolizmasının düzenlenmesindeki rolüne odaklanan çalışmalar artmıştır. Se'nin, lipid oksidasyon yollarının (enzimatik ve nonenzimatik) birçoğunun, hücresel redoks durumundaki değişikliklere duyarlı olduğu göz önüne alındığında, metabolomu değiştirebileceği gittikçe belirginleşmiştir.

Plazma GPx'inin yağ asidi hidroperoksidlerini indirgeyici özellikler taşıdığının kanıtlanması ve bu indirgemeye hidroperoksidlerin, koruyucu AA yolunun düzenleyicisi olan prostasiklin sentaz üzerindeki zararlı inhibitör etkilerinin önlenmesiyle lipid türevli serbest radikallerle Se arasındaki bağlantı çok ince bir şekilde aydınlatılmış olmuştur. Se'nin yetersiz olduğu diyetle maruz bırakılan sıçanlardan elde edilen akciğer nötrofilleri ve alveolar makrofajlar üzerinde yapılan birbirinden ba-

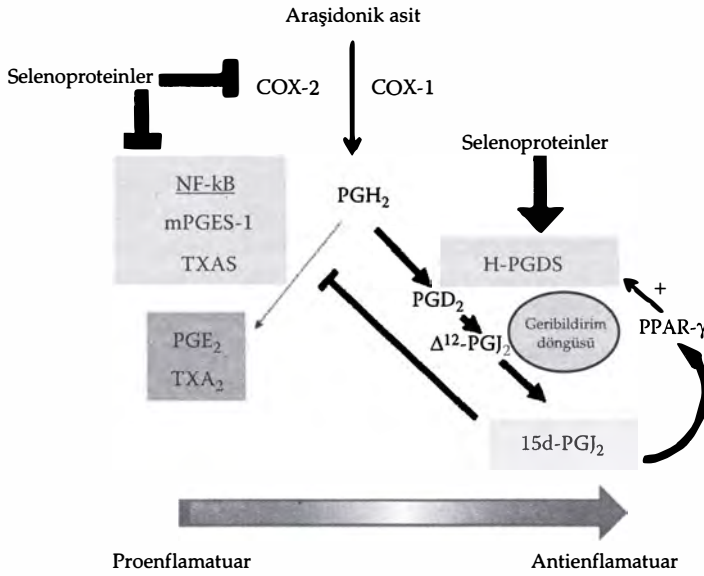
ğimsız araştırmalar PGE2 ve TXA2 üretiminin artmış olduğunu göstermiştir, bu etki hücrel hidrojen peroksit düzeylerindeki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [39]. Deneysel bir miyokard iskemisi modelini içeren bir çalışma, düşük düzeyde Se içeren toprakta yetişen tahıllarla beslenen sıçanlarda, daha yüksek fosfolipaz A2 (PLA2), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi ve daha yüksek seviyelerde AA, TXA2, lökatrien C4 (LTC4) ve lipid hidroperoksitleri bulunduğunu göstermiştir. Ancak, PGI2 seviyeleri, sıçanlardaki koroner damarların ligasyonundan 48 saat sonra azalmıştır. Besinsel Se veya E vitamini takviyesi yukarıda belirtilen etkileri tersine çevirmiştir, ancak en iyi sonuçlar Se ve E vitamini kombinasyonu uygulandığında alınmıştır [40]. Eisenmann ve ark.'nın insan plasenta dokularını kullanarak yaptıkları araştırmada, Se'nin farklı formlarının, preeklampitik gebeliklerin ana belirleyicisi olan TXB2/6-keto-PGF1 α 'nın oranını etkilediğini göstermiştir [41]. Ayrıca, Cao ve ark. Se-eksikliği olan sığırın meme endotel hücrelerinin (BMEC) damar fonksiyon bozukluğuna yol açan daha yüksek miktarlarda 15-hidroperoksieikozatetraenoik asit (15-HPETE) ve TXA2 ve daha düşük PGI2 miktarları ürettiğini kanıtlamışlardır [42]. Bu çalışmalar, AA yolunun redoks duyarlı olduğunu ve Se'nin özellikle enflamasyondaki vasküler olaylarda yer alan ve AA yolunun alt basamaklarında açığa çıkan metabolitlerinin seviyelerini değiştirebildiğini göstermektedir.

Se düzeyi ile hücrel COX-2 ve iNOS arasındaki ters ilişki, transkripsiyon faktörlerinin NF- κ B ailesinin nedensel olarak ters düzenlemesine ve hücrel Se statüsüne dayalı bir murin makrofaj modeli kullanılarak gösterilmiştir. Vunta ve ark. Se takviyesinin makrofajlar üzerindeki anti-enflamatuvar etkilerinin siklopentenon eikosanoid mediyatör 15d-PGJ2 üretiminin artmasından kaynaklandığını göstermiştir [43]. Çalışmalarda ayrıca 15d-PGJ2'nin Se'ye bağlı hücrel üretiminin, NF- κ B'nin aktivasyonunu da üst basamaklardaki önemli kinaz olan IKK- β 'nin kritik bir sistein tiyolünün redoks durumunun düzenlenmesi yoluyla inhibe ettiğini göstermiştir. Ek olarak, Se'nin geniş aralıktaki birçok anti-enflamatuvar gen ile birlikte nükleer reseptörü ve transkripsiyon faktörünü, ligand-bağımlı yol içinde NF- κ B hedef genini transreprese ettiği bilinen peroksizom proliferatör-aktive reseptör gammayı (PPAR γ) aktifleştirdiği gösterilmiştir [43]. Son zamanlarda, Gandhi ve ark. selenoproteinlerin oluşumuna katkıda bulunan ve biyoyararlanımı olan Se formlarının AA yolu metabolizmasını düzenlediğini göstermişlerdir. Bu düzenleme molekülün çeşitli PG sentaz enzim seviyelerini farklı bir şekilde ayarlaması sonucunda, akışın PGE2 ve TXA2 gibi pro-enflamatuvar mediyatörlerin üretiminden, PGD2'nin anti-enflamatuvar alt basamak ürünleri olan Δ 12-PGJ2 ve 15d-PGJ2 üretimine kaydırılmasıyla olur [44].

Ayrıca, Nelson ve ark [45]., PG metabolizmasındaki böylesi bir şantın, "klasik" (M1) olarak aktifleştirilmiş makrofajların (pro-enflamatuvar) polarizasyonundan, enflamasyonun çözülmesine yardımcı olan "alternatif" (M2) aktivasyon durumuna doğru desteklediğini göstermiştir (Şekil 19.5). Hepsi birlikte ele alındığında bu son çalışmalar, selenoproteinler şeklinde alınan besinsel Se'nin enflamasyon kontrolünde önemli bir rol oynadığı yeni bir mekanizmaya işaret etmektedir. Belirli selenoproteinleri tanımlamak ve bunların enflamasyonu hafifletme ve/veya enflamasyon çözülmesini arttırmadaki rollerini ele almak için daha fazla çalışmanın yapılacağı bildirilmektedir.

19.4.2 Çinko

Çinko (Zn), antioksidan özelliklerini, diğer Zn bağlayıcı proteinlerden farklı olarak, metalotiyoninler (MT) olarak adlandırılan bir grup düşük molekül ağırlıklı metal bağlama proteinleri vasıtasıyla göstermektedir. Uzun süreli Zn alımı, ROS'u temizleme ve dokuları ROS kaynaklı oksidatif hasara karşı koruma yeteneğine sahip MT'lerin ekspresyonunu uyarmaktadır [46]. Cys bakımından zengin proteinler olan MT'ler, hidroksil radikallerinin neden olduğu DNA hasarına karşı koruma sağlamak için tiyol donörleri olarak işlev görmektedir [47]. MT'ler, SOD1 -/- farelerde Cu ve Zn süperoksit dismutazın (SOD1) yerine geçebilmektedir. Ayrıca MT'lerin yapısındaki Cys kalıntılarının tiyol grubu aracılığıyla Zn, Cu ile diğer fizyolojik ve toksik ağır metalleri taşıma fonksiyonu da bulunmaktadır [48]. ROS ile reaksiyona girdikten sonra, MT'lerdeki Cys kalıntıları sisteine yükseltgenerek MT'lere bağlı metallerin salınımına neden olmaktadır [49]. Bu şekilde salınan Zn, daha sonra metal transkripsiyon faktörlerine bağlanarak MT'lerin ekspresyonunu artırabilmektedir, çünkü metal transkripsiyon faktörleri de MT genlerindeki metal response elementlerine (MRE'ler) bağlanmaktadır [50]. Çinko'nun,



ŞEKİL 19.4 Makrofajlardaki Selenoproteinler tarafından araşidonik asit metabolizmasının şantının şematik gösterimi. Selenyum varlığındaki Kültür makrofalarında H-PGDS'nin ve ürününün PGD2 ve 15d-PGJ2'sinin eksprese edilmesine ve pro-enflamatuar PGE2 ve TXA2'nin eksprese edilmesine yol açar. m-PGES-1 ve TXAS ürünleri sırasıyla azalır. NF-κB'nin inhibisyonu ve PPAR-γ'nın aktivasyonu bu hücrelerde selenoproteinler tarafından etkilenen ve şant yollarını modüle eden iki ana yoldur. PPAR-γ aktivasyonunun artırılması, H-PGDS'nin pozitif geri besleme düzenlemesini artırarak, CyPG'lerin seviyelerinin yükselmesine neden olur. COX, siklooksijenaz; mPGES-1, mikrozomal PGE2 sentaz; H-PGDS, hematopoetik PGD2 sentaz; PPAR-γ, peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörü-γ.

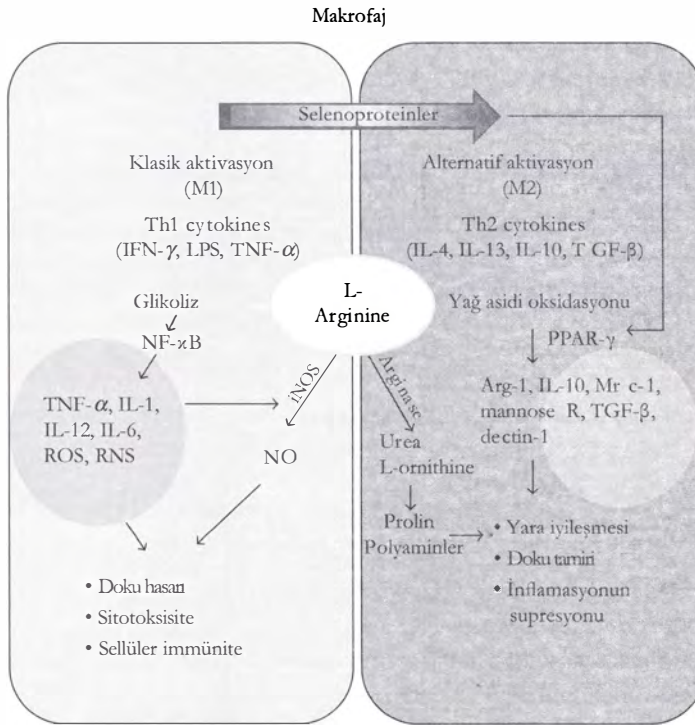
α-tokoferol ve epikateşin gibi yağda ve suda çözünür antioksidanlarla sinerjik etki yaratarak hücre membranlarında demire (Fe²⁺) bağlı lipid oksidasyonuna karşı koruduğu da bilinmektedir [51]. Çinko aynı zamanda Fe²⁺ ve Cu⁺ gibi okside edici metal iyonlarının bağlanmasını önleme yeteneğine de sahiptir [51]. Bu durum, oksidatif hasara yol açabilecek bu metallerin bulundukları yerde redoks döngülerine katılmasını önlemektedir. Zn'nin MT'den bağımsız diğer bir antioksidan aktivitesi, yüksek alkol seviyelerine yanıt olarak karaciğerde ROS (CYP4502E1) oluşumunu inhibe etmektedir [52]. Zn ayrıca SOD'ların konformasyonunun korunmasında görev alarak oksidatif stresten korunmada dolaylı yoldan katkı sağlamaktadır [53].

19.4.3 Bakır

Bakır (Cu), demirin uygun şekilde kullanılmasında gerekli olduğundan ve SOD ile sitokrom c oksidaz gibi önemli biyomoleküllerin üretiminde rol aldığından esansiyel bir besindir [53]. İnsanlardaki üç SOD'den, SOD1 (sitozolik) ve Cu/Zn SOD olarak adlandırılan SOD3 (hücre dışı) aktif bölgelerinde bakır Cu²⁺ olarak bulundurmaktadır [54]. Cu/Zn SOD, süperoksit radikalinin (O₂⁻) enzimin aktif bölgesindeki bakırın dönüşümlü olarak indirgenme ve yükseltgenmesi ile moleküler oksijene (O₂) ve H₂O₂'ye ayrışmasını katalize etmektedir. Bu enzimler dışında Cu, seruloplazmin (Cp) üretiminde de önemlidir. Cp, dokularda "bastırılmış" bir yükseltgeyici ortam sağlamak için serbest Fe²⁺ ve Cu⁺'yı yükseltgeyen ve antioksidan özellikler gösteren çoklu bakır içeren bir oksidazdır (MCO) [55].

19.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

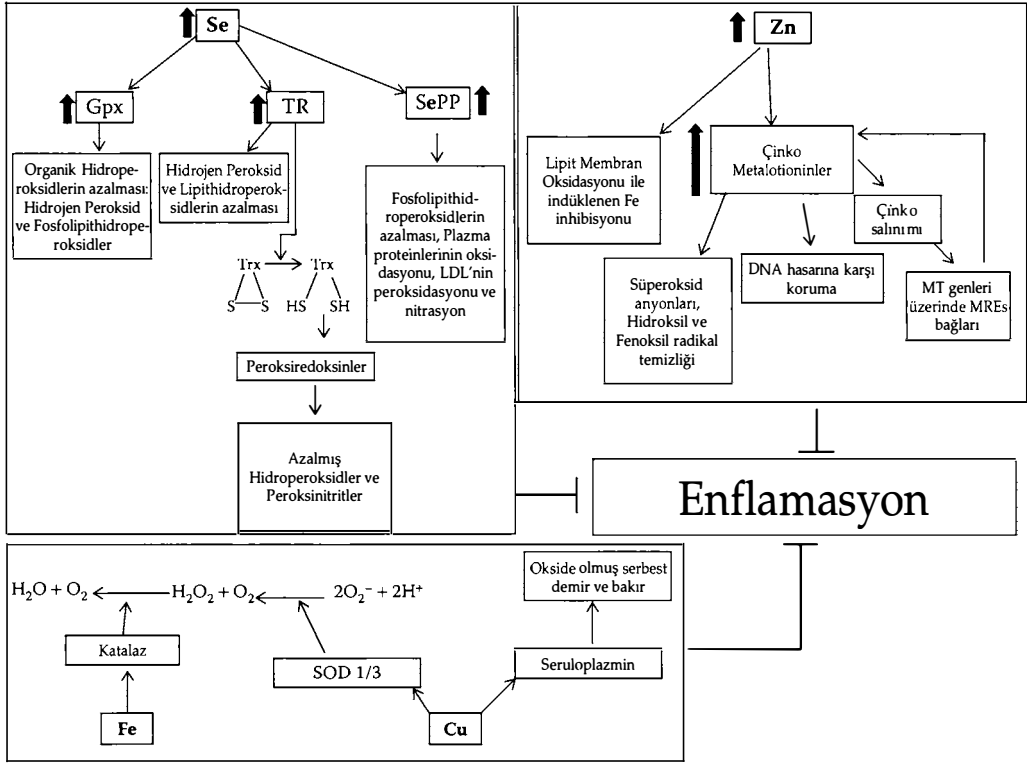
RONS'ların çok fazla üretimi oksidatif stresle sonuçlanarak başlıca sebebi enflamasyon olan kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, artrit, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve AIDS'i içeren çeşitli hastalıklarda belirgin bir rol oynamaktadır. ROS ve RNS oluşumunu azaltmaya dayanan mü-



ŞEKİL 19.4 Selenyum bağımlı eikosanoid şantının makrofaj fenotip değişimi ile anti-enflamasyon yollarına etkisi. Selenoproteinler, M2 (anti-enflamatuvar) makrofajların hücresel markırlarının düzenlenmesi için gereklidir. Selenoproteinler, RONS üretimini etkili bir şekilde azaltır, böylece araşidonik asit metabolizmasını CyPG'lere doğru kaydırır; Proenflamatuvar (M1) makrofajlar içindeki gen ekspresyonundaki değişiklikler, pro-çözünürlük yollarını aktive etmek için antienflamatuvar (M2) makrofajlara geçişlerini kolaylaştırır.

dahalelerin, enflamasyon tedavisinde faydalı olduğu bulunmuştur. Çalışmalar, Cu / Zn SOD, GPx ve diyetle alınan E vitamini ve Se gibi diğer antioksidanların, bu hastalıkların bazılarının önlenmesinde ve/veya tedavisinde yararlı etkilerinin bulunduğunu yansıtmaktadır. Bu etkiler enflamatuvar sinyal yollarının kompleks sinyal ağının bir parçası olan endojen ve ekzojen antioksidanlar aracılığıyla hafifletilmesi ve hücresel ara metabolizmanın regülasyonu ile açığa çıkmaktadır (Şekil 19.6).

Bununla birlikte, bireysel varyasyonlara dayanan antioksidan tedavilerin anlaşılması, klinik tıpta bağımsız tedaviler olarak kullanılmalarına ciddi kısıtlamalar getirmektedir. Bireysel seviyedeki bu değişiklikler, enflamasyonu belirleyen klinik biyobelirteçleri belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, belirli bir birey için uygun olabilecek antioksidan takviyenin türünü tahmin edebilen oksidatif stres için hassas, kolay ve kesin testler bulunmamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, ROS ve RNS metabolizmasında ve bunların hücre sinyal yolu üzerindeki etkilerini içeren çoklu hücre dışı ve hücre içi yolların anlaşılmasına bağlıdır. Hücrelerin ve dokuların oksidan durumundaki değişikliklerin korelasyonunda karşılaşılan en önemli kısıtlamalardan biri oksidatif stres- bağılı biyobelirteçlerin ve kişinin mevcut sağlık koşullarındaki antioksidan durumunun ölçümü ve bu değişikliklerle ilişkisinin kantitatif olarak ilişkilendirilmesidir. Bu nedenle, oksidatif biyobelirteçleri geleneksel klinik ölçütlerle birlikte değerlendirmek için ayrıntılı ve derinlemesine bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöndeki araştırmalar, oksidatif stres ve antioksidan terapötikler üzerinde durulan yeni bir moleküler tip disiplinde etkili olacaktır.



ŞEKİL 19.6 Se, Zn, Fe ve Cu gibi çeşitli eser elementlerin antioksidanlar olarak rolünü gösteren şema. Bu eser elementler iltihaplanmayı temel olarak serbest radikal kaynaklı oksidatif stresi majör antioksidan enzim savunma sistemlerinin bir parçası olarak ortadan kaldırır.

TEŞEKKÜR

KSP, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Amerikan Kanseri Araştırma Enstitüsü'ne fon sağladıkları için müteşekkirdir. Tejo P. Nagaraja'ya önerileri ve editöryal yardımları için teşekkür ederiz.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Reaktif oksijen ve azot türleri (RONS) kaynaklı oksidatif stres, bazı hastalık durumlarında belirgin bir rol oynayan enflamasyonda merkezi bir role sahiptir.
- Oksidatif stresin enflamasyon ve patogenezdaki kritik rolü göz önünde bulundurulduğunda, kronik hastalıkların yönetimine gerçekçi bir şekilde antioksidanları dahil eden birçok önleyici ve terapötik strateji geliştirilmiştir.
- Enflamasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, enflamasyonu azaltmak için bu karmaşık süreci düzenleyen kaynakların ve mekanizmaların tanımlanmasının üzerinde duran alternatif tedaviler düşünmemize neden olmuştur.
- Vücuttaki gelişmiş bir antioksidan savunma sisteminin yanı sıra, vitaminler, folatlar ve bazı önemli eser elementler (mikro besinler) gibi çeşitli besinsel antioksidanlar da oksidatif strese karşı korumayı kolaylaştırmaktadır.
- Antioksidanların moleküler etki mekanizmalarının tam olarak anlaşılması ve bireysel değişkenliklerin karmaşık bir birlikteliği, antioksidan tedavilerin klinik tıbbın içine girmesine ciddi kısıtlamalar getirmektedir.

- Antioksidan tedavileri yeni bir disiplinde kullanmak üzere, oksidatif biyobelirteçleri geleneksel klinik ölçütlerle birlikte değerlendirmeye acil ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB: Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010, 49:1603–1616.
2. Di Virgilio F: New pathways for reactive oxygen species generation in inflammation and potential novel pharmacological targets, *Curr Pharm Des* 2004, 10:1647–1652.
3. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B: Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe, *Clin Cancer Res* 2009, 15:425–430.
4. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M: Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis, *Free Radic Biol Med* 2009, 47:891–905.
5. Muller JM, Cahill MA, Rupec RA, Baeuerle PA, Nordheim A: Antioxidants as well as oxidants activate c-fos via Ras-dependent activation of extracellular-signal-regulated kinase 2 and Elk-1, *Eur J Biochem* 1997, 244:45–52.
6. Chen J, Berry MJ: Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases, *J Neurochem* 2003, 86:1–12.
7. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS: Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure, *J Mol Cell Cardiol* 2002, 34:379–388.
8. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC: Radical causes of cancer, *Nat Rev Cancer* 2003, 3:276–285.
9. Reth M: Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation, *Nat Immunol* 2002, 3:1129–1134.
10. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, et al.: Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:2604–2609.
11. Rosin MP, Saad el Din Zaki S, Ward AJ, Anwar WA: Involvement of inflammatory reactions and elevated cell proliferation in the development of bladder cancer in schistosomiasis patients, *Mutat Res* 1994, 305:283–292.
12. Rahman I: Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases, *J Biochem Mol Biol* 2003, 36:95–109.
13. Friedenson B: BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian, *Med Gen Med* 2005, 7:60.
14. Salmon TB, Evert BA, Song B, Doetsch PW: Biological consequences of oxidative stress-induced DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*, *Nucleic Acids Res* 2004, 32:3712–3723.
15. Wang G, Hong Y, Johnson MK, Maier RJ: Lipid peroxidation as a source of oxidative damage in *Helicobacter pylori*: Protective roles of peroxiredoxins, *Biochim Biophys Acta* 2006, 1760:1596–1603.
16. Avery SV: Molecular targets of oxidative stress, *Biochem J* 434:201–210.
17. Schulze-Osthoff K, Ferrari D, Los M, Wesselborg S, Peter ME: Apoptosis signaling by death receptors, *Eur J Biochem* 1998, 254:439–459.
18. Baldwin AS, Jr.: The NF-kappa B and I kappa B proteins: New discoveries and insights, *Annu Rev Immunol* 1996, 14:649–683.
19. Hussain SP, Harris CC: Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials, *Int J Cancer* 2007, 121:2373–2380.
20. Finkel T, Holbrook NJ: Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, *Nature* 2000, 408:239–247.
21. Goyal MM, Basak A: Human catalase: Looking for complete identity, *Protein Cell* 1:888–897.
22. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, *Chem Biol Interact* 2006, 160:1–40.
23. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR: Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction, *Br Med Bull* 1993, 49:506–522.
24. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH: Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function, *Ann Nutr Metab* 2007, 51:301–323.
25. Endo N, Nishiyama K, Otsuka A, Kanouchi H, Taga M, Oka T: Antioxidant activity of vitamin B6 delays homocysteine-induced atherosclerosis in rats, *Br J Nutr* 2006, 95:1088–1093.
26. Riccioni G, Barbara M, Bucciarelli T, di Ilio C, D'Orazio N: Antioxidant vitamin supplementation in asthma, *Ann Clin Lab Sci* 2007, 37:96–101.
27. Rayman MP: The importance of selenium to human health, *Lancet* 2000, 356:233–241.

28. Jackson MI, Combs GF, Jr.: Selenium and anticarcinogenesis: Underlying mechanisms, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008, 11:718–726.
29. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK: From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health, *Antioxid Redox Signal* 2007, 9:775–806.
30. Zhong L, Arner ES, Holmgren A: Structure and mechanism of mammalian thioredoxin reductase: The active site is a redox-active selenolthiol/selenenylsulfide formed from the conserved cysteine-selenocysteine sequence, *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:5854–5859.
31. Rhee SG, Chae HZ, Kim K: Peroxiredoxins: A historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling, *Free Radic Biol Med* 2005, 38:1543–1552.
32. Saito Y, Sato N, Hirashima M, Takebe G, Nagasawa S, Takahashi K: Domain structure of bi-functional selenoprotein P, *Biochem J* 2004, 381:841–846.
33. Traulsen H, Steinbrenner H, Buchczyk DP, Klotz LO, Sies H: Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation, *Free Radic Res* 2004, 38:123–128.
34. Klotz LO, Sies H: Defenses against peroxynitrite: Selenocompounds and flavonoids, *Toxicol Lett* 2003, 140–141:125–132.
35. Takahashi H, Nishina A, Fukumoto RH, Kimura H, Koketsu M, Ishihara H: Selenoureas and thioureas are effective superoxide radical scavengers in vitro, *Life Sci* 2005, 76:2185–2192.
36. Kapoor M, Kojima F, Yang L, Crofford LJ: Sequential induction of pro- and anti-inflammatory prostaglandins and peroxisome proliferators-activated receptor-gamma during normal wound healing: A time course study, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007, 76:103–112.
37. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE: Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators, *Nat Rev Immunol* 2008, 8:349–361.
38. Maddipati KR, Marnett LJ: Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase, *J Biol Chem* 1987, 262:17398–17403.
39. Eskew ML, Zarkower A, Scheuchenzuber WJ, Hildenbrandt GR, Scholz RW, Reddy CC: Increased thromboxane A2 synthesis by rat lung neutrophils during selenium deficiency, *Prostaglandins* 1993, 46:319–329.
40. Liu W, Li G, Zhang X: Effects of selenium and vitamin E on arachidonic acid metabolism in experimental myocardial ischaemia, *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1995, 29:279–282.
41. Eisenmann CJ, Miller RK: The effect of selenium compounds (selenite, selenate, ebselen) on the production of thromboxane and prostacyclin by the human term placenta in vitro, *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 135:18–24.
42. Cao YZ, Reddy CC, Sordillo LM: Altered eicosanoid biosynthesis in selenium-deficient endothelial cells, *Free Radic Biol Med* 2000, 28:381–389.
43. Vunta H, Davis F, Palempalli UD, Bhat D, Arner RJ, Thompson JT, et al.: The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages, *J Biol Chem* 2007, 282:17964–17973.
44. Gandhi UH, Kaushal N, Ravindra KC, Hegde S, Nelson SM, Narayan V, et al.: Selenoprotein-dependent upregulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)[gamma], *J Biol Chem* 2011, 286:27471–27482.
45. Nelson SM, Lei X, Prabhu KS: Selenium levels affect the IL-4 induced expression of alternative activation markers in murine macrophages, *J Nutr* 2011, 141:1754–1761.
46. Formigari A, Irato P, Santon A: Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated- apoptosis: Biochemical and cytochemical aspects, *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2007, 146:443–459.
47. Abel J, de Ruiter N: Inhibition of hydroxyl-radical-generated DNA degradation by metallothionein, *Toxicol Lett* 1989, 47:191–196.
48. Ghoshal K, Majumder S, Li Z, Bray TM, Jacob ST: Transcriptional induction of metallothionein-I and -II genes in the livers of Cu,Zn-superoxide dismutase knockout mice, *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 264:735–742.
49. Kumari MV, Hiramatsu M, Ebadi M: Free radical scavenging actions of metallothionein isoforms I and II, *Free Radic Res* 1998, 29:93–101.
50. Pedersen MO, Jensen R, Pedersen DS, Skjolding AD, Hempel C, Maretty L, et al.: Metallothionein-I+II in neuroprotection, *Biofactors* 2009, 35:315–325.
51. Zago MP, Oteiza PI: The antioxidant properties of zinc: Interactions with iron and antioxidants, *Free Radic Biol Med* 2001, 31:266–274.

52. Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ: Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress, *Am J Pathol* 2005, 166:1681–1690.
53. Johnson F, Giulivi C: Superoxide dismutases and their impact upon human health, *Mol Aspects Med* 2005, 26:340–352.
54. Antonyuk SV, Strange RW, Marklund SL, Hasnain SS: The structure of human extracellular copper-zinc superoxide dismutase at 1.7 Å resolution: Insights into heparin and collagen binding, *J Mol Biol* 2009, 388:310–326.
55. Texel SJ, Xu X, Harris ZL: Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases, *Biochem Soc Trans* 2008, 36:1277–1281.

20 Enflamasyonun Lipid Biyobelirteçleri

Ginger L. Milne
Vanderbilt Üniversitesi
Nashville, Tennessee

Çeviri: Prof. Dr. Yasemin AKÇAY
Dr. Meltem KOCAMANOĞLU

İÇİNDEKİLER

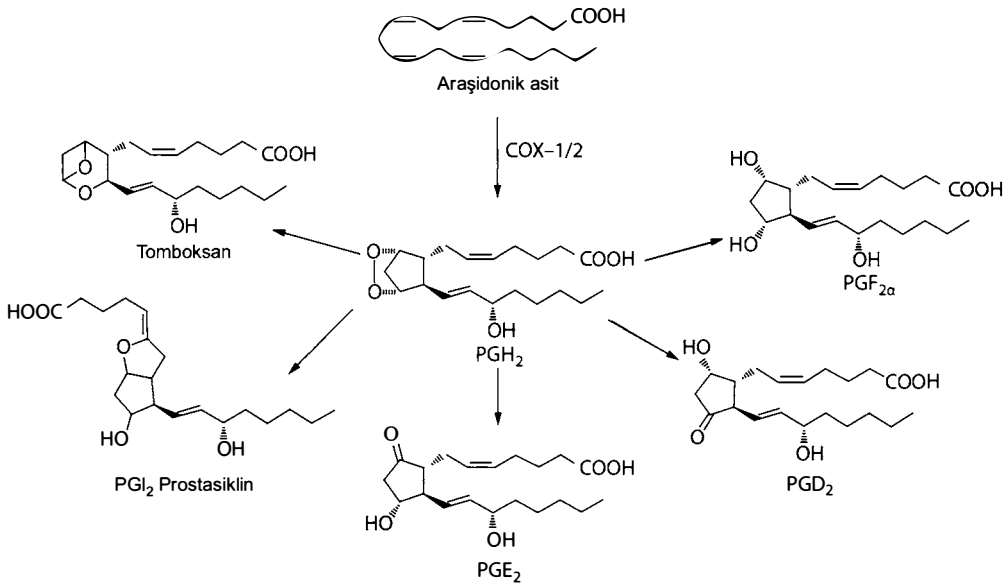
20.1 Giriş	275
20.2 Prostaglandinler ve Enflamasyon	275
20.2.1 PGE ₂	276
20.2.1.1 İnsanlarda PGE ₂ 'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	276
20.2.2 PGD ₂	278
20.2.2.1 İnsanlarda PGD ₂ 'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler.....	278
20.3 Lökotrienler ve Enflamasyon.....	280
20.3.1 İnsanlarda LT'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	280
20.4 Non-enzimatik Lipid Peroksidasyonu: İzoprostanlar	282
20.4.1 İnsanlarda F2-İzoprostanların in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler	282
20.5 Geleceğe İlişkin Öneriler	283
Çıkarılacak Mesajlar	283
Referanslar	283

20.1 Giriş

Eikozanoid, araşidonik asidin oksijenlenmiş türevlerinin tanımını tek bir şemsiye altında toplayan tanımlayıcı bir terimdir (eikozatetraenoik asit, C20:4, ω -6). Bu moleküller, siklooksijenazların (COX) ve lipoksijenazların (LO) etkisiyle enzimatik olarak veya serbest radikal kaynaklı lipid peroksidasyonu yoluyla enzimatik olmayan yolla in vivo olarak üretilmektedir. Çoğu eikozanoid insan fizyolojisi ve patofizyolojisinin önemli mediyatörlerindendir. Bu bölüm, enflamasyonda eikozanoidlerin oluşmasına ve insanlarda bu moleküllerin oluşumunu izlemek için biyobelirteç olarak idrar metabolitlerinin ölçülmesine odaklanmaktadır.

20.2 Prostaglandinler ve Enflamasyon

Prostaglandinler (PG'ler), COX enzimlerinin etkisiyle araşidonik asitten üretilmektedir. Sıklıkla COX olarak adlandırılan COX-1 ve ekspresyonu çeşitli enflamatuvar uyarılara cevap olarak belirgin şekilde artan indüklenebilir COX olarak da bilinen COX-2 olmak üzere iki COX enzimi vardır. Temel prostaglandinler (Şekil 20.1) -PGE₂, PGD₂, PGI₂, PGF₂ α ve tromboksan A₂- terminal prostaglandin sentazlarının etkisi ile endoperoksit ara PGH₂'den sentezlenmektedir.



ŞEKİL 20.1 Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) tarafından araşidonik asidin oksidasyonu yoluyla üretilen beş ana prostaglandin.

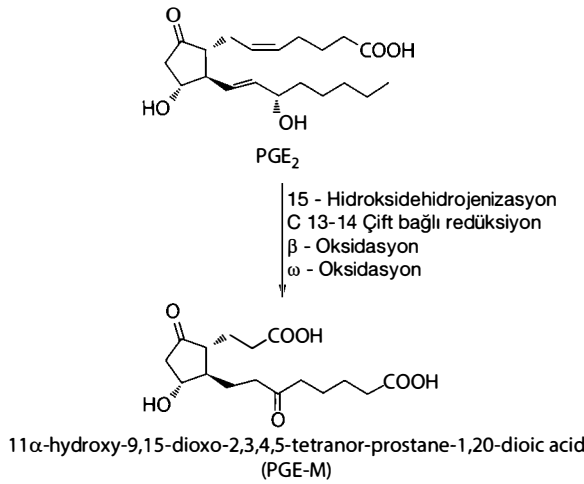
20.2.1 PGE₂

Ana PG'ler arasında, en çok dikkat çeken, PGE₂'dir. PGE₂'nin hücre ve dokularda çeşitli fizyolojik tepkiler verdiği gösterilmiştir. Örneğin, bazı dokularda lokal vasküler tonusu ayarlama, böbrek tarafından sodyum ve su atılımını düzenleme ve normal mide homeostazını koruma gibi görevleri bulunmaktadır. PGE₂ ayrıca enflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır; PGE₂ uygulaması ateşi tetikleyip, ağrıya aşırı duyarlılığı artırabilmektedir. Fonksiyonel çalışmalar, artrit ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok enflamatuvar hastalığın patofizyolojisine PGE₂'yi de dahil etmiştir. Kanserde PGE₂'nin, özellikle hücre büyüme ve malign transformasyon alanlarındaki rolü ilgi odağı olmuştur. PGE₂'nin ilk olarak kolorektal karsinom hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazivliğini arttırdığı gösterilmiştir [1]. PGE₂'nin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) [2], baş ve boyun kanserleri [3], meme kanseri [4], ve prostat kanseri [5]. 'nin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı belirtilmiştir.

PGE₂, PGE sentazlar adı verilen izomerazların etkisiyle COX ürünü olan PGH₂'den sentezlenmektedir. İnsan hücrelerinde ikisi mikrozomal ve biri sitozolik olmak üzere üç PGE sentazı vardır. Mikrozomal PGE sentaz-1'in (mPGES-1), COX-2'ye benzer şekilde pro-enflamatuvar uyarılar tarafından indüklenebilmesi ve enflamasyon sırasında primer PGE₂ kaynağı olarak kabul edilmesi önemli noktalardan biridir [6]. PGE₂'nin, büyük ölçüde G-protein-bağlı hücre yüzey membranı reseptörleri olan dört ayrı PGE₂ reseptörü (EP1, EP2, EP3 ve EP4) ile etkileşimi PGE₂'nin etkilerinin açığa çıkmasına aracılık etmektedir. Aspirin ve seçici COX-2 inhibitörleri gibi geleneksel nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) dahil olmak üzere COX inhibitörleri ve halen geliştirilmekte olan mPGES-1 inhibitörleri [7], PGE₂ sentezini ve sonuçta ortaya çıkan zararlı etkilerini bloke etmek için kullanılmaktadır.

20.2.1.1 İnsanlarda PGE₂'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler

PG üretimi, immünoassay ve kütle spektrometresi (MS) dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar kullanılarak hücre kültüründe kolaylıkla ölçülebilmektedir. Bununla birlikte, hayvanlarda ve insanlarda endojen PG üretiminin ölçümü daha zordur. Artefakt olarak ya da trombositlerin ve eikozanoidleri yüksek miktarlarda sentezleyebilen diğer hücrelerin aktivasyonuna neden olan kan alımında olduğu gibi PG'lerin ex vivo üretimi söz konusudur bu nedenle biyolojik sıvılarda ana PG'lerin ölçümü sık-



ŞEKİL 20.2 Prostaglandin E2 nin Metabolizması.

lıkla karışıklık yaratır ve gerçekten farklı düzeyde ölçümlerle karşılaşılır. Sistemik eikozanoid üretiminin idrarda ölçümü, endojen PG üretimiyle ilişkili çeşitli hastalıkların ve müdahalelerin sonuçlarını incelemek için önemlidir. Ancak yapılan çalışmalar, idrardaki PGE₂'nin temel kaynağının bölgesel olarak böbrekteki üretimden kaynaklanabileceğini ve bu nedenle sistemik biyosentezi tam olarak yansıtmadığını göstermiştir [8]. Bu nedenle, genel olarak insanlarda endojen eikozanoid üretiminin en doğru ölçütü idrara salgılanan metabolitlerinin belirlenmesi olduğu kabul edilir [9].

2004 yılında Murphey ve ark. PGE₂'nin idrardaki temel metaboliti olan 11α-hidroksi-9,15-diokso 2,3,4,5-tetranor-prostan-1,20-dioik asidin (PGE-M; Şekil 20.2) ölçümünü kolay ve güvenilir bir yöntem olan sıvı kromatografisi-MS ile yaptıklarını ilk olarak açıklamışlardır. Bu metabolitin basit ve doğru bir şekilde ölçülmesi, insanlarda çoğu durumda ve hastalıkta PGE₂'nin doğrudan miktar tayinine olanak sağlamıştır. Aşağıda da açıklandığı gibi bu biyobelirtecin, özellikle kanser ve kanserle ilişkili yaşam tarzı faktörlerinin araştırılmasında faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin, sigara içen insanlarda idrar PGE-M düzeyleri artmış olarak bulunur; sigara içen ve sigarayı bırakmış kişilerde hiç sigara içmeyenlerden daha yüksek seviyelere sahiptir [10]. Ek olarak, kolorektal kanserli [11]., baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu [12]. ve NSCLC'li [2]. hastalarda PGE-M seviyeleri artmıştır; endojen PGE₂'deki bu artışın büyük bir kısmı COX-2'den kaynaklanmaktadır.

İdrardaki PGE-M, kanser tedavisi ve kanser ön tanısının takibinde biyobelirteç olarak önemli bir potansiyel taşımaktadır. Örneğin, ileriye dönük bir çalışmada, Cai ve ark., yüksek idrar PGE-M düzeylerinin artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [13]. Ayrıca, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu gibi hastalıkların takibinde PGE-M düzeyi prognostiktir [12]. Hastalık düzeyinde ilerleme bulunan kişilerin, bazal PGE-M seviyeleri, hastalığı ilerlemeyen kişilere kıyasla artmıştır. Bu nedenle yazarlar, tanı sırasında bazal PGE-M seviyeleri yüksek olan bireylerin bir COX inhibitörü ile tedaviden fayda görebileceklerini iddia etmişlerdir. Sonuç olarak, şimdiye kadar yapılan çalışmalar gözönüne alındığında, klinik ile en uyumlu çalışma tasarımı, tekrarlayan NSCLC olgularında, celecoxib veya apricoxib'in de Cox-2 inhibitörü olarak kullanıldığı ve kemoterapi ile kombine edildiği tedavi modülleri veya başka tedavi modüllerine olumlu yanıt veren hastaları seçen, prediktif bir biyobelirteç olarak PGE-M kullanılmıştır [14, 15]. Bu çalışmalarda hastaların idrarındaki PGE-M düzeyi başlangıçta ve 5-7 gün boyunca coxib ile tedavi sonrası ölçülmüştür; COX-2 inhibitörü ile tedaviden öncelikli olarak en fazla yarar sağlayanlar PGE-M düzeyinde en fazla düşüş görülen hastalardır. PGE-M'nin bu şekilde bir biyobelirteç olarak kullanımının doğrulanmasına ilişkin celecoxib ve apricoxib ile yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

Kanser tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin kullanımıyla yarar sağlanmasına rağmen, bu ilaçlarla ilişkili ciddi kardiyovasküler yan etkiler bulunması nedeniyle bu moleküllerin etkinliği sınırlıdır. Bu kardiyovasküler toksisitenin, kısmen, COX-1 inhibisyonundan değil COX-2 inhibisyonundan kay-

naklanan prostasiklin-tromboksan oranındaki bir değişiklikten ileri geldiği düşünülmektedir [16, 17]. Son zamanlarda, Chan ve ark., yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hsCRP) plazma seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeyi sağlayabileceğini bildirmiştir [18]. Adenomadan korunmada celecoxib ile yapılan çalışmada, hsCRP>3 mg/L olan hastaların günde iki defa 200 mg veya 400 mg celecoxib kullandıklarında hsCRP<3 mg/L olan hastalara kıyasla tedavi boyunca 2-3 kat daha fazla kardiyovasküler yan etkiyle karşılaşmıştır. Sonuç olarak, hsCRP seviyelerinin düşük olduğu hastalarda, kardiyovasküler risklere rağmen COX-2 ile tedaviden elde edilecek yararlar ağır basmaktadır. Kardiyovasküler toksisitenin öngörüsünde hsCRP gibi potansiyel bir biyobelirteç bulunması, enflamasyon, ağrı ve muhtemelen kanser tedavisi için COX-2 inhibitörlerinin kullanımına tekrar bir kapı aralayabilecektir. Ayrıca, COX-2 inhibitörleri ile ilişkili yan etkilere cevaben, enflamatuvar olayların tedavisi için mPGES-1 inhibitörleri geliştirilmektedir [7]. Bu nedenle, idrarda PGE-M düzeylerinin, endojen PGE₂ üretimi ve regülasyonunun biyobelirteçi olarak kullanımı giderek önem kazanacaktır.

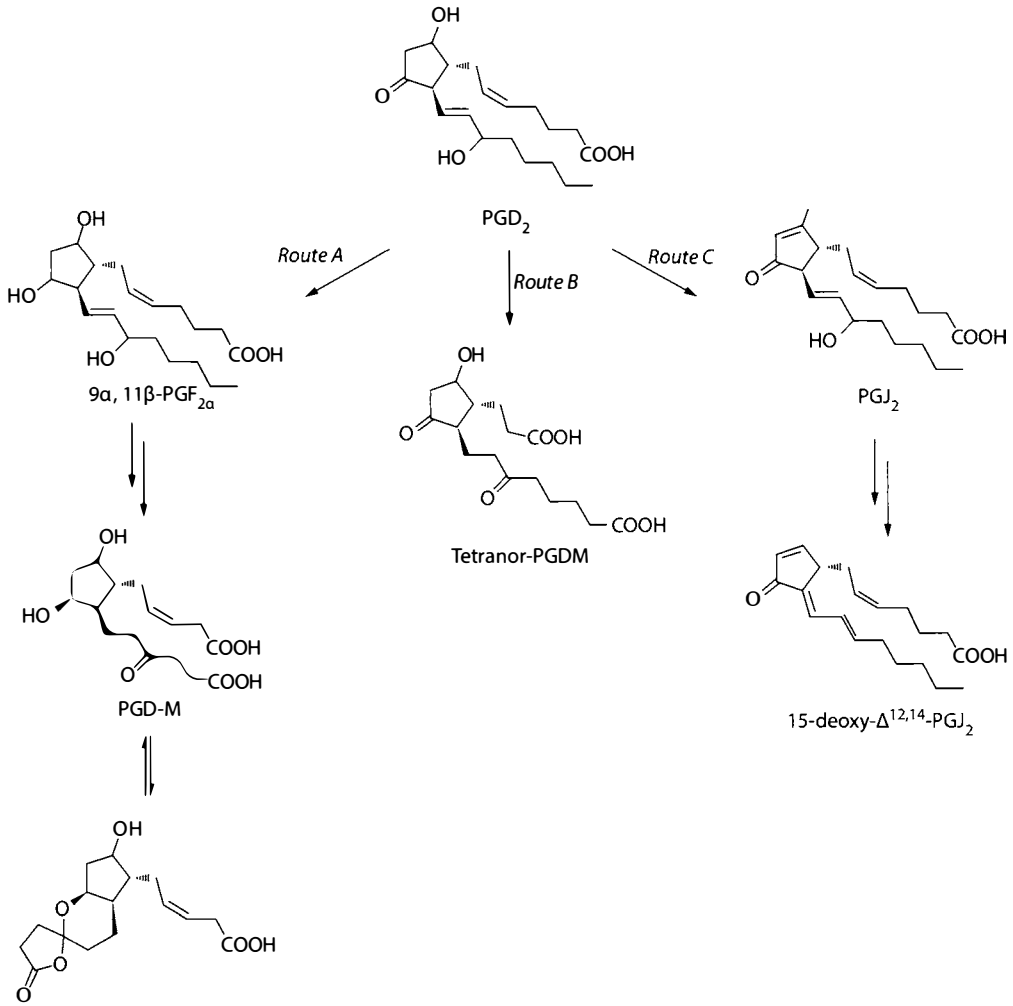
20.2.2. PGD₂

PGD₂, PGE₂'ye benzer şekilde PGH₂'den, terminal PGD sentazlarının etkisiyle sentezlenmektedir. PGD₂, anafilaksi sırasında salgılanan mast hücrelerinin ana ürünüdür ve ayrıca makrofajlar, dendritik hücreler, eozinofiller, Th2 hücreleri ve endotel hücreleri tarafından da üretilmektedir. PGE₂ gibi, PGD₂ de biyolojik etkilerini büyük ölçüde G-protein-bağlı hücre membran yüzey reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. PGD₂ için iki farklı reseptör bulunmaktadır- D-tipi prostanoid reseptör-1 (DP1) ve Th2 hücrelerinde eksprese edilen kemoatraktan reseptör-homolog molekülü (CRTH2 veya DP2). PGD₂, düz kas kasılması, uyku ve trombosit agregasyonu gibi etkilerini bu reseptörler üzerinden göstermektedir. Ek olarak, PGD₂ enflamasyon ve alerjik yanıtın önemli bir mediyatörüdür ve anafilaksi sırasında salınan mast hücrelerinin ana ürünüdür. İlginçtir ki, serum kolesterolünü düşürmek amacıyla farmakolojik niasin dozlarının uygulanmasından sonra ciltte gözlenen kızarma şeklindeki yan etkilerden PGD₂ sorumludur [19].

20.2.2.1 İnsanlarda PGD₂'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler

Daha önce tartışıldığı gibi, insanlarda endojen eikozanoid üretiminin en doğru ölçütü, idrarla atılan metabolitlerinin ölçümüdür. Bununla birlikte, PGD₂'nin metabolik profili, PGE₂ veya diğer PG'lerin metabolik profilinden çok daha karmaşıktır. PGD₂'nin metabolizmasının bir özeti, Şekil 20.3'te gösterilmiştir. Bu molekülün üç ana metabolizma yolu bulunmaktadır. A yolunda, PGD₂, Şekil 20.3'te gösterildiği gibi F-halkalı yapılaraya sahip bir dizi metabolite dönüştürülmektedir. İlk olarak, PGD₂ stereospesifik olarak 11-ketoredüktazın etkisiyle 9α,11β-PGF₂'ye dönüştürülür. Bu molekül daha sonra, terminal metabolit 9α,11β-dihidroksi-15-okso-2,3,18,19-tetranorpost-5en-1,20-dioik aside (PGD-M) dönüştürülmektedir [30]. Bu metabolit, gösterilen siklik yapısal izomer ile denge halinde oluşturulmaktadır. B yolu, PGE₂'ye benzer bir mekanizma yoluyla PGD₂'nin, tetranor-PGD₂ olarak adlandırılan bir metabolite dönüştürülebileceğini Şekil 20.3'te gösterilmiştir. Son olarak, C yolunda gösterildiği gibi, PGD₂, siklopentenon molekülü olan PGJ₂'yi vermek üzere 9. karbonundan dehidrasyona maruz kalabilmektedir. Daha sonra PGJ₂, 15-deoksi-12,14-PGJ₂ (15-d-PGJ₂) oluşturacak şekilde 15. karbonunda yeniden düzenleme ve ardından dehidrasyona tabi tutulabilmektedir. İlginç bir şekilde, 15-d-PGJ₂'nin, anti-enflamatuvar peroksizom proliferatör-aktive reseptör-gammanın (PPARγ) aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli güçlü biyolojik aktiviteleri olduğu gösterilmiştir [50].

PGD₂'nin metabolizmasının kompleks yapısından dolayı, idrardaki metabolitlerinin ölçülmesi kolay değildir. 1985 yılında ilk olarak PGD-M, PGD₂'nin primer idrar metaboliti olarak bildirilmiştir [20]. 1988'de de bu metabolit ve izotopik olarak etiketlenmiş bir internal standardı sentezlenmiştir [21]. Üç yıl sonra, Morrow ve ark., bu metabolitin miktar tayini için valide bir gaz kromatografi-kütle spektrometrik (GC/MS) analizi olduğunu bildirmiştir [22]. Bu metabolitin insanlarda normal seviyeleri 1.03 ± 0.36 ng/mg kreatinin olarak tanımlanmıştır. PGD₂ üretim seviyelerindeki değişikliklerin



ŞEKİL 20.3 Prostaglandin D₂ Metabolizması.

mastositoz ve primer pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli klinik semptomlar üzerindeki etkilerini belirlemek üzere PGD-M'nin ölçümü kullanılmıştır [23, 24]. Bununla birlikte, bu metabolitin ölçülmesi, ticari olarak temin edilebilen bir internal standardın bulunamamasından dolayı sınırlıdır.

Daha yakın bir zamanda, Song ve ark. insanlarda PGD-M'ye benzer seviyelerde oluşan tetranor-PGDM'yi PGD₂'nin idrardaki temel metaboliti olarak bildirmiştir [25]. Bu metabolit ayrıca, fare idrarında tespit edilen PGD₂'nin de temel metabolitidir. Farelerde lipokalin-tip PGD veya hemato-poetik PGD sentazlarının bulunmaması, bu metabolitin seviyesini azaltmaktadır. İnsanlarda niasin uygulamasını takiben, tetranor-PGDM seviyeleri, PGD-M'ye benzer şekilde derideki kızarma tepkisi ile orantılı olarak artmıştır [25]. Tetranor PGDM düzeyleri halihazırda insanlarda yapılan son birkaç klinik çalışmada ölçülmüştür. Ancak son zamanlarda, Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir analitik çalışmada hem PGE-M hem de tetranor-PGDM'yi ölçmek için online olarak kullanılabilen bir katı faz ekstraksiyon-LC/MS metodolojisi geliştirmişlerdir [26]. Bu yazarlar bu metodolojiyi kullanarak, hem sigara içen/sigara içmeyen sağlıklı, hem de kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunan insanların metabolitlerini incelemişlerdir. Hem PGE-M hem de tetranor-PGDM, KOAH'lı kişilerde sağlıklı ve sigara içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede yükselmiştir. Sağlıklı ve sigara içen insanlardaki bu bileşiklerin seviyeleri KOAH hastası kişilerdeki seviyelerle karşılaştırılmıştır. Bu iki çalışma birlikte, tetranor-PGDM'nin, endojen PGD₂ üretiminin iyi bir biyobelirteci olabileceğini öne sürmüştür.

Kimyasal reaktiviteleri nedeniyle PGJ2 ve 15-d-PGJ2'nin düzeylerinin ölçümü, PGD₂'nin diğer metabolitlerinin ölçümü kadar kolay değildir. 2003 yılında, Bell-Parikh ve arkadaşları, 15-d-PGJ2'nin, idrarda mg kreatinin başına çok düşük pikogramdaki konsantrasyonlarda bulunduğunu bildirmişlerdir, bu durum PGJ2 konsantrasyonları için geçerli değildir [27]. Bununla birlikte hem PGJ2 hem de 15-d-PGJ2, elektrofilik yapıda α , β -doymamış karbonil gruplarına sahiptir ve bu moleküller böylece glutatyon gibi küçük peptidler ve proteinler de dahil olmak üzere endojen nükleofillerin sistein kalıntıları ile Michael katılma reaksiyonlarına girebilir hale gelmektedir. Bu amaçla, Brunoldi ve ark., 15-d PGJ2'nin insan karaciğer hücre hattında (HepG2 hücreleri) glutatyon ile konjugasyon yoluyla da metabolize edilebileceğini göstermişlerdir, bu nedenle idrarda metabolize edilmemiş 15-d-PGJ2 ölçümünün PGD₂'nin endojen seviyelerinin gerçek düzeyini yansıtmayabileceğini öne sürmektedirler [28]. Bu nedenle, 15-d-PGJ2'nin idrar metabolitlerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. İlginç şekilde, Hardy ve ark. 15-d-PGJ2 ve izomerik bileşiklerin sadece COX-1/-2'den değil, aynı zamanda oksidatif stres ortamlarında serbest radikallerin katalizlediği araşidonik asit peroksidasyonu ile de üretilebileceğini göstermiştir [29]. Bu nedenle, 15-d-PGJ2 oluşumuna yönelik bir idrar biyobelirtecini belirlenmesi, insanlarda bu aktif lipid mediyatörünün kaynaklarını tanımlamakta faydalı olacaktır.

PGD₂'nin metabolizması inanılmaz derecede karmaşık olduğu ve başlıca üç metabolik yoldan ilerlediği için, değişik klinik durumlarda metabolizmada farklılıkların mevcut olup olmadığını belirlemek için aynı anda bu üç yolun metabolitlerini ölçmeye yönelik ilgi oluşabilecektir.

20.3 Lökotrienler ve Enflamasyon

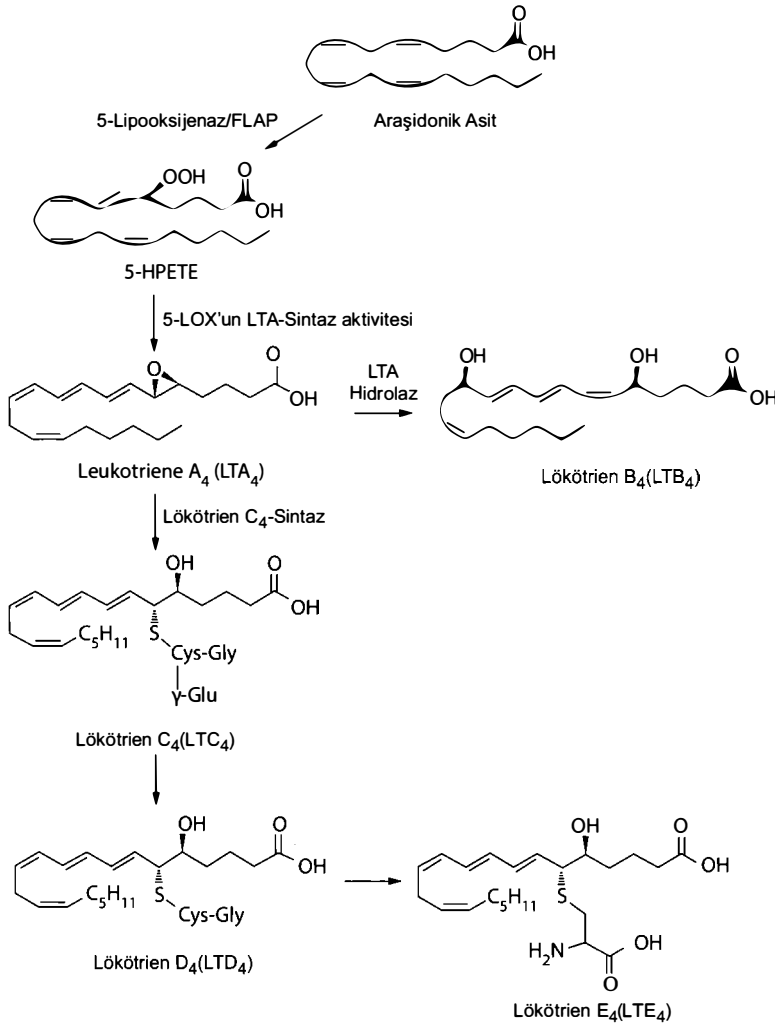
Lökotrienler (LT'ler), 5-lipoksijenaz (5-LO) enzimi aracılığıyla araşidonik asidin oksidasyonundan oluşmaktadır. Bu enzim, 5-LO aktive edici protein (FLAP) ile birlikte, araşidonik asidin 5,6-epoksid bölümünden kararsız ara bir bileşik olan lökotrien A₄'e (LTA₄) dönüşümünü katalize eder (Şekil 20.4) [30]. Araşidonik asit LTA₄'ü oluşturmak için, başlangıçta kararsız bir ara bileşik olan 5-hidroperoksieikozatetraenoik aside (5 HPETE) yükseltgenmektedir. 5-HPETE, 5-LO'nun LTA₄ sentaz aktivitesi yoluyla LTA₄'e dönüştürülmektedir. LTA₄ daha sonra LTB₄'ü oluşturmak üzere LTA₄ hidrolaz için bir substrat olarak işlev görmektedir veya LTC₄ oluşturmak için LTC₄ sentaz etkisi sonucu glutatyon ile konjuge edilmektedir. LTC₄, sırasıyla LTD₄ ve LTE₄'ü vermek üzere önce glutamatin daha sonra glisin kopması yoluyla metabolize edilebilir. LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ toplu olarak sisteinil LT'ler (cysLT'ler) olarak adlandırılmaktadır.

LT'ler biyolojik aktivitelerini PG'lere benzer bir şekilde, G-proteinine bağlı hücre yüzeyi membran reseptörleri vasıtasıyla göstermektedir. İki reseptör LTB₄, BLT1 ve BLT₂'yi bağlarken, diğer iki reseptör de LTC₄ ve LTD₄, cystLT₁ ve cystLT₂'yi bağlamaktadır. Hem LTB₄ hem de sisteinil LT'ler, enflamasyonun güçlü mediyatörleridir. CysLT'lerin solunum yolu fonksiyonu ve enflamasyonu üzerinde büyük etkileri olduğu ve alerjik astımda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [31, 32]. Güçlü bir kemoatraktan olan LTB₄, pulmoner ve kardiyovasküler enflamasyonda da önemlidir. Alerjik astım ve diğer akciğer hastalıklarını tedavi etmek için güçlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle, 5-LO inhibitörleri, cysLT reseptör antagonistleri ve en son olarak FLAP inhibitörlerini içeren çeşitli farmakolojik anti-LT ajanları geliştirilmiştir.

20.3.1 İnsanlarda LT'nin in vivo Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler

İnsanlarda in vivo 5-LO aktivitesini ve LT üretimini değerlendirmek için, güvenilir ve invaziv olmayan bir metodolojinin bulunması gerekmektedir. LTB₄, birkaç tane glukuronik asit konjugatı da dahil olmak üzere bir dizi metabolit elde etmek için in vivo olarak metabolize edilmektedir [33]. Son zamanlarda, Mita ve ark., ilk kez, HPLC'yi bir immünoassay ile birleştirerek normal insan idrarındaki LTB₄ glukuronidlerini ölçmek için bir metodoloji geliştirmiştir [34]. Bununla birlikte, bu yazarlar, bu metabolitlerde alerjen inhalasyonundan sonra hafif astımlı hastalarda anlamlı artışlar saptayamamışlardır ancak aspirin intoleranslı astımı olan insanlarda aspirin kullanımından sonra artış olduğunu göstermişlerdir.

LTB₄'ün kompleks metabolizmasının aksine, cysLTs -LTC₄ ve LTD₄- 5-LO yolağının idrarla atılan son ürünü olan LTE₄'e metabolize edilir. Hem radyoimmünoassay hem de kütle spektrometrik yak-



ŞEKİL 20.4 5-lipoksijenaz aktive edici proteinin (FLAP) okside olmuş araşidonik asidi, lökotrien adı verilen bir dizi bileşiğe dönüştürmesi.

laşımolar dahil olmak üzere, idrardaki LTE₄'ü ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, radyoimmünoassaylar spesifiklik açısından yetersiz kaldığı için güvenilir değildir ve miktar tayininden önce ayrı kromatografik saflaştırmalar gerektirebilmektedir [35]. İdrardaki LTE₄'ün, astım [36, 37]., kardiyak iskemi [38]., atopik dermatit [39]., enflamatuvar bağırsak hastalığı [40]., tip 1 diyabet [41]. ve diğerleri de dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar durumlarda ve hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.

Duffield-Lillico ve ark. 2009 yılında, kalp ve damar hastalıkları ve kanser gibi enflamatuvar hastalıkların gelişimine yönelik risk altındaki bir popülasyonda sigara içenlerin idrarında hem LTE₄ hem de PGE-M'nin arttığını belirlemiştir [42]. Deneklerin tedavisinde 5-7 gün boyunca günde iki defa 200 mg celecoxib uygulandığında, beklendiği gibi bütün deneklerde, PGE-M'de belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bazal PGE-M seviyelerinin en yüksek olduğu bireyler, celecoxib tedavisi sonrası PGE-M'deki en büyük düşüşü göstermiştir ve bu popülasyonda COX-2 aktivitesinin artmış olduğu kanıtlanmıştır. İlginç bir şekilde, bu denek grubunda, celecoxib ile tedavi, düşük bazal PGE-M'li bireylerde görülmeyen bir etki olarak, idrar LTE₄'te bir artışa yol açmıştır. Bu etkinin, araşidonik asit yolağının COX yolundan 5-LO yoluna kaymasının bir sonucu olup olmadığını veya varsa altında yatan sinyal mekanizmalarını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca, bu bulgu, PG'lerin ve LT'lerin biyosentezi arasında yüksek ihtimalle önemli bir etkileşim bulunduğunu

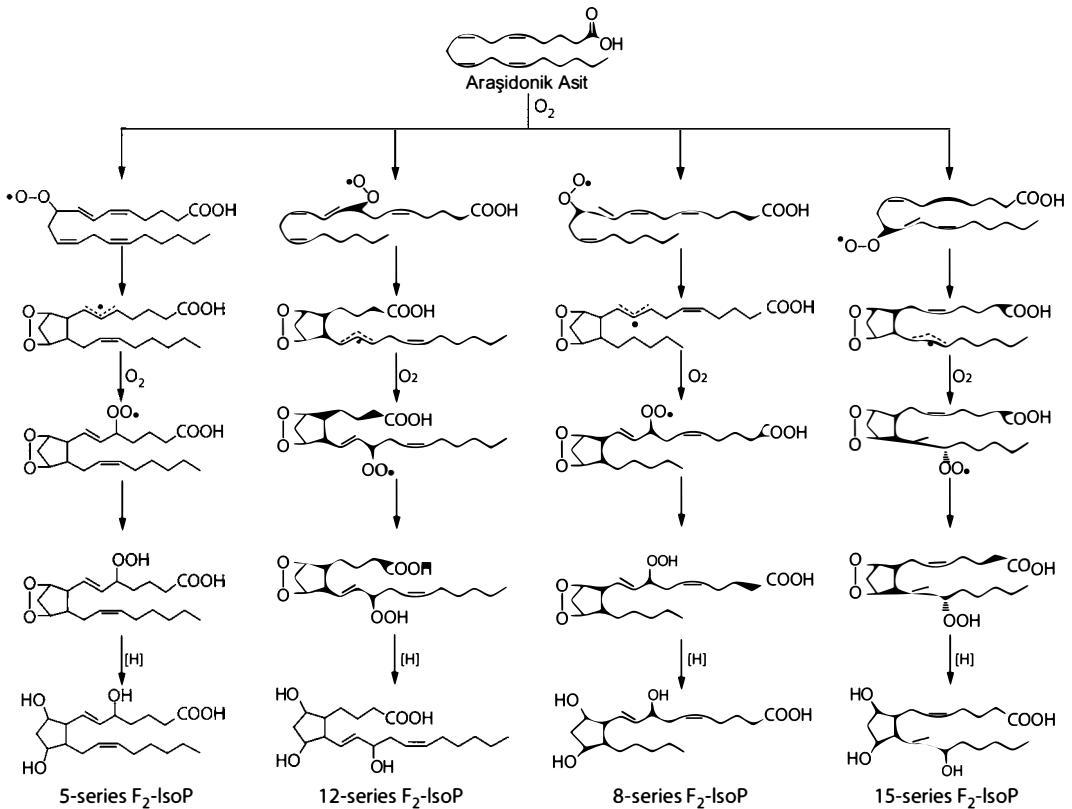
vurgulamaktadır ve lipid mediyatörlerinin endojen üretimi üzerine terapötiklerin etkisini incelemek için biyobelirteçleri kullanmanın öneminin altını çizmektedir.

20.4 Non-enzimatik Lipid Peroksidasyonu: İzoprostanlar

İzoprostanlar (IsoP'ler), araşidonik asidin, serbest radikallerle katalizlenen nonenzimatik peroksidasyonu yoluyla *in vivo* olarak oluşturulmuş eşsiz bir prostaglandin benzeri bileşik grubudur. Bu bileşikler 1990'da Morrow ve Roberts tarafından keşfedilmiştir [43]. Geçtiğimiz 20 yıl boyunca, birçok çalışma IsoP'lerin oluşumu ve metabolizmasının temel kimyasını ve biyokimyasını tanımlamıştır. Belirli bir IsoP sınıfına ait olan F₂-IsoP (oluşum mekanizması Şekil 20.5'te gösterilmiştir), oksidatif stres kaynaklı endojen lipid peroksidasyonunun "altın standart" olarak kabul edilen bir biyobelirteçi olarak bilinmektedir. Kimyasal olarak stabil oldukları için ve analiz edilen tüm biyolojik matrislerde tanımlandıkları için mükemmel birer biyobelirteçtir. Aslında çok sayıda araştırmacının Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü (NIEHS) tarafından desteklendiği, Oksidatif Stresin Biyobelirteçleri (BOSS) Çalışması'nda, endojen oksidatif stresin değerlendirilmesinde plazma veya idrardaki F₂-IsoP'lerinin kütle spektrometresi ile ölçülmesinin en doğru yöntem olduğu bulunmuştur [44].

20.4.1 İnsanlarda F₂-İzoprostanların *in vivo* Üretiminin Ölçümü: Klinik Perspektifler

Sağlıklı insanlarda F₂-IsoP'nin normal seviyeleri tanımlanmıştır. Plazmadaki normal seviyeler 35 ± 6 pg/mL iken, idrardaki normal seviyeler $1,6 \pm 0,6$ ng/mg kreatinindir [45]. Bu seviyelerin tanım-



ŞEKİL 20.5 Araşidonik asit, izoprostanlar olarak adlandırılan bir dizi prostaglandin benzeri molekül elde etmek üzere serbest radikallerin etkisi ile nonenzimatik olarak oksitlenir. F₂-izoprostanlar kimyasal olarak stabil oksidatif stres biyobelirteçleridir.

lanması, çeşitli enflamatuvar hastalıklarda oksidatif stresin ve uygulanan terapötik müdahalelerin oksidatif stres üzerine etkisinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Örneğin, aterosklerozda ve sigara kullanımı ve obezite gibi ateroskleroz ile ilişkili faktörlerin bulunması durumunda, iskemi/reperfüzyon hasarı, astım, romatizmal hastalıklar, bazı kanser türleri ve nörodejenerasyonda F2-IsoP seviyeleri artmaktadır. Ayrıca, antioksidan takviyesinin yanı sıra yaşam tarzı değişikliklerinin (yani sigara içmenin kesilmesi veya kilo verme) F2-IsoP seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. (Özel referanslar ve daha fazla bilgi için lütfen IsoP'ler hakkındaki bu kapsamlı derlemeleri inceleyiniz [46, 47].) Eikozapentaenoik asit (EPA, C20:5, ω -3) ve dokozaheksaenoik asit (DHA, C22:6, ω -3) bakımından zengin deniz balığı yağının tüketimi in vivo olarak idrar ve plazmadaki F2-IsoP seviyelerini azaltmaktadır [48, 49]. Oksidatif stres ile ilişkili kesin bir etiyoloji veya fenotip bulunmamaktadır ve oksidatif stresi spesifik bir enzim veya reseptörü bloke ederek ortadan kaldıracak belli bir ilaç veya tedavi yoktur. Buna rağmen, F2-IsoP'ler, oksidatif stres kaynaklı nonenzimatik lipid oksidasyonunu incelemek için etkili bir biyobelirteç ve araç olarak hayvan ve insan hastalık modellerinde araştırılmaya devam etmektedir.

20.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

PG'ler, LT'ler ve IsoP'ler de dahil olmak üzere eikozanoidler, insan fizyolojisi ve patofizyolojisinde ve özellikle de enflamasyon bakımından önemli lipid mediyatörleridir. Bu bileşiklerin idrar metabolitlerini ölçmek için güvenilir, hassas ve spesifik kütle spektrometrik metodolojilerin geliştirilmesi hem sağlık hem de hastalık durumlarında ve terapötik uygulamalardan sonra insanlarda bu bileşiklerin endojen seviyelerinin doğru değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. PG sentaz inhibitörleri, FLAP inhibitörleri, reseptör antagonistleri ve yeni antioksidan tedaviler gibi güncel ve geliştirilmeye devam eden tedaviler, bu biyobelirteçlere klinik kullanımda olan ihtiyacı artıracaktır. Gelecekteki çalışmalar, Duffield-Lillico ve meslektaşlarının çalışmalarında yaptıkları gibi, bu lipid mediyatörlerinin biyosentezindeki önemli ve potansiyel yeni etkileşimleri değerlendirmek için farklı enzimatik ve nonenzimatik yollardan üretilen eikozanoidleri ölçmeye özen göstermelidir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Eikozanoidler araşidonik asidin yükseltgenmiş türevleridir.
- Prostaglandinler (PG'ler), siklooksijenaz enzimleri olan COX-1 ve COX-2'nin ürünleridir.
- Lökotrienler (LT'ler) 5 lipoksijenazın (5-LO) ürünleridir.
- İzoprostanlar (IsoP) serbest radikallerin katıldığı mekanizmalar yoluyla nonenzimatik şekilde üretilen PG benzeri bileşiklerdir.
- İdrardaki metabolitlerin ölçümü, endojen eikozanoid üretimini ölçmenin en doğru yoludur.
- PGE₂, insan vücudunda üretilen ve en bol bulunan PG'dir ve özellikle kanserde artmaktadır.
- PGE₂'nin idrar metaboliti (PGE-M), COX-2 inhibitörü ile tedaviden fayda görme olasılığı olan kanser hastalarını belirlemede yararlı bir biyobelirteçtir.
- PGD₂, anafilaksi ve alerjik cevap sırasında artmaktadır. PGD₂'nin metabolizması PGE₂'den daha karmaşıktır ve mevcut internal standartların eksikliği nedeniyle biyobelirteç olarak kullanımı sınırlıdır.
- İdrardaki LTE₄'ün ölçülmesi, bir dizi enflamatuvar hastalıkta 5-LO'nin yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir. LTB₄ üretimine yönelik daha iyi biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.
- F2-IsoP'ler, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin sağlam ve kimyasal olarak stabil belirteçleridir.

REFERANSLAR

1. Sheng, H.; Shao, J.; Washington, M. K.; DuBois, R. N. 2001. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 276:18075.

2. Murphey, L. J.; Williams, M. K.; Sanchez, S. C.; Byrne, L. M.; Csiki, I.; Oates, J. A.; et al. 2004. Quantification of the major urinary metabolite of PGE₂ by a liquid chromatographic/mass spectrometric assay: Determination of cyclooxygenase-specific PGE₂ synthesis in healthy humans and those with lung cancer. *Anal Biochem* 334:266.
3. Camacho, M.; Leon, X.; Fernandez-Figueras, M. T.; Quer, M.; Vila, L. 2008. Prostaglandin E(2) pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 30:1175.
4. Subbaramaiah, K.; Hudis, C.; Chang, S. H.; Hla, T.; Dannenberg, A. J. 2008. EP2 and EP4 receptors regulate aromatase expression in human adipocytes and breast cancer cells. Evidence of a BRCA1 and p300 exchange. *J Biol Chem* 283:3433.
5. Jain, S.; Chakraborty, G.; Raja, R.; Kale, S.; Kundu, G. C. 2008. Prostaglandin E2 regulates tumor angiogenesis in prostate cancer. *Cancer Res* 68:7750.
6. Kudo, I.; Murakami, M. 2005. Prostaglandin E synthase, a terminal enzyme for prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biochem Mol Biol* 38:633.
7. Iyer, J. P.; Srivastava, P. K.; Dev, R.; Dastidar, S. G.; Ray, A. 2009. Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 13:849.
8. Frolich, J. C.; Wilson, T. W.; Sweetman, B. J.; Smigel, M.; Nies, A. S.; Carr, K.; et al. 1975. Urinary prostaglandins. Identification and origin. *J Clin Invest* 55:763.
9. Catella, F.; Nowak, J.; Fitzgerald, G. A. 1986. Measurement of renal and non-renal eicosanoid synthesis. *Am J Med* 81:23.
10. Gross, N. D.; Boyle, J. O.; Morrow, J. D.; Williams, M. K.; Moskowitz, C. S.; Subbaramaiah, K.; et al. 2005. Levels of prostaglandin E metabolite, the major urinary metabolite of prostaglandin E2, are increased in smokers. *Clin Cancer Res* 11:6087.
11. Johnson, J. C.; Schmidt, C. R.; Shrubsole, M. J.; Billheimer, D. D.; Joshi, P. R.; Morrow, J. D.; et al. 2006. Urine PGE-M: A metabolite of prostaglandin E2 as a potential biomarker of advanced colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:1358.
12. Kekatpure, V. D.; Boyle, J. O.; Zhou, X. K.; Duffield-Lillico, A. J.; Gross, N. D.; Lee, N. Y.; et al. 2009. Elevated levels of urinary prostaglandin E metabolite indicate a poor prognosis in ever smoker head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cancer Prev Res* 2:957.
13. Cai, Q.; Gao, Y. T.; Chow, W. H.; Shu, X. O.; Yang, G.; Ji, B. T.; et al. 2006. Prospective study of urinary prostaglandin E2 metabolite and colorectal cancer risk. *J Clin Oncol* 24:5010.
14. Reckamp, K.; Gitlitz, B.; Chen, L. C.; Patel, R.; Milne, G.; Syto, M.; et al. Biomarker-based phase I dose-escalation, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of oral apicorixib in combination with erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 117:809.
15. Csiki, I.; Morrow, J. D.; Sandler, A.; Shyr, Y.; Oates, J.; Williams, M. K.; et al. 2005. Targeting cyclooxygenase-2 in recurrent non-small cell lung cancer: A phase II trial of celecoxib and docetaxel. *Clin Cancer Res* 11:6634.
16. Fitzgerald, G. A. 2004. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 351:1709.
17. Funk, C. D.; FitzGerald, G. A. 2007. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 50:470.
18. Chan, A. T.; Sima, C. S.; Zauber, A. G.; Ridker, P. M.; Hawk, E. T.; Bertagnolli, M. M. C-reactive protein and risk of colorectal adenoma according to celecoxib treatment. *Cancer Prev Res (Phila)* 4:1172.
19. Morrow, J. D.; Awad, J. A.; Oates, J. A.; Roberts, L. J., 2nd. 1992. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J Invest Dermatol* 98:812.
20. Liston, T. E.; Roberts, L. J., 2nd. 1985. Metabolic fate of radiolabeled prostaglandin D2 in a normal human male volunteer. *J Biol Chem* 260:13172.
21. Prakash, C.; Roberts, L. J., 2nd; Saleh, S.; Taber, D. F.; Blair, I. A. 1987. Synthesis of putative prostaglandin D2 metabolites. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 17B:781.
22. Morrow, J. D.; Prakash, C.; Duckworth, T. A.; Zackert, W. E.; Blair, I. A.; Oates, J. A.; et al. 1991. A stable isotope dilution mass spectrometric assay for the major urinary metabolite of PGD₂. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 21A:315.
23. Awad, J. A.; Morrow, J. D.; Roberts, L. J., 2nd. 1994. Detection of the major urinary metabolite of prostaglandin D2 in the circulation: Demonstration of elevated levels in patients with disorders of systemic mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 93:817.
24. Robbins, I. M.; Barst, R. J.; Rubin, L. J.; Gaine, S. P.; Price, P. V.; Morrow, J. D.; et al. 2001. Increased levels of prostaglandin D(2) suggest macrophage activation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 120:1639.

25. Song, W. L.; Wang, M.; Ricciotti, E.; Fries, S.; Yu, Y.; Grosser, T.; et al. 2008. Tetranor PGDM, an abundant urinary metabolite reflects biosynthesis of prostaglandin D2 in mice and humans. *J Biol Chem* 283:1179.
26. Zhang, Y.; Zhang, G.; Clarke, P. A.; Huang, J. T.; Takahashi, E.; Muirhead, D.; et al. Simultaneous and high-throughput quantitation of urinary tetranor PGDM and tetranor PGEM by online SPE-LC-MS/MS as inflammatory biomarkers. *J Mass Spectrom* 46:705.
27. Bell-Parikh, L. C.; Ide, T.; Lawson, J. A.; McNamara, P.; Reilly, M.; FitzGerald, G. A. 2003. Biosynthesis of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and the ligation of PPARgamma. *J Clin Invest* 112:945.
28. Brunoldi, E. M.; Zanoni, G.; Vidari, G.; Sasi, S.; Freeman, M. L.; Milne, G. L.; et al. 2007. Cyclopentenone prostaglandin, 15-deoxy-Delta12,14-PGJ2, is metabolized by HepG2 cells via conjugation with glutathione. *Chem Res Toxicol* 20:1528.
29. Hardy, K. D.; Cox, B. E.; Milne, G. L.; Yin, H.; Roberts, L. J., 2nd. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J-like compounds (deoxy-J-isoprostanes) in vivo. *J Lipid Res* 52:113.
30. Silverman, E. S.; Drazen, J. M. 1999. The biology of 5-lipoxygenase: function, structure, and regulatory mechanisms. *Proc Assoc Am Physicians* 111:525.
31. Busse, W. W. 1998. Leukotrienes and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 157:S210.
32. Lewis, R. A.; Austen, K. F.; Soberman, R. J. 1990. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 323:645.
33. Berry, K. A.; Borgeat, P.; Gosselin, J.; Flamand, L.; Murphy, R. C. 2003. Urinary metabolites of leukotriene B4 in the human subject. *J Biol Chem* 278:24449.
34. Mita, H.; Turikisawa, N.; Yamada, T.; Taniguchi, M. 2007. Quantification of leukotriene B4 glucuronide in human urine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 83:42.
35. Rabinovitch, N. 2007. Urinary leukotriene e(4). *Immunol Allergy Clin North Am* 27:651.
36. Bochenek, G.; Nizankowska, E.; Gielicz, A.; Swierczynska, M.; Szczeklik, A. 2004. Plasma 9alpha,11beta-PGF2, a PGD2 metabolite, as a sensitive marker of mast cell activation by allergen in bronchial asthma. *Thorax* 59:459.
37. Kikawa, Y.; Miyanome, T.; Inoue, Y.; Saito, M.; Nakai, A.; Shigematsu, Y.; et al. 1992. Urinary leukotriene E4 after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89:1111.
38. Carry, M.; Korley, V.; Willerson, J. T.; Weigelt, L.; Ford-Hutchinson, A. W.; Tagari, P. 1992. Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia. In vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation* 85:230.
39. Hishinuma, T.; Suzuki, N.; Aiba, S.; Tagami, H.; Mizugaki, M. 2001. Increased urinary leukotriene E4 excretion in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 144:19.
40. Stanke-Labesque, F.; Pofelski, J.; Moreau-Gaudry, A.; Bessard, G.; Bonaz, B. 2008. Urinary leukotriene E4 excretion: A biomarker of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 14:769.
41. Hardy, G.; Boizel, R.; Bessard, J.; Cracowski, J. L.; Bessard, G.; Halimi, S.; et al. 2005. Urinary leukotriene E4 excretion is increased in type 1 diabetic patients: A quantification by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 78:291.
42. Duffield-Lillico, A. J.; Boyle, J. O.; Zhou, X. K.; Ghosh, A.; Butala, G. S.; Subbaramaiah, K.; et al. 2009. Levels of prostaglandin E metabolite and leukotriene E(4) are increased in the urine of smokers: Evidence that celecoxib shunts arachidonic acid into the 5-lipoxygenase pathway. *Cancer Prev Res (Phila)* 2:322.
43. Morrow, J. D.; Hill, K. E.; Burk, R. F.; Nammour, T. M.; Badr, K. F.; Roberts, L. J., 2nd. 1990. A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9383.
44. Kadiiska, M. B.; Gladen, B. C.; Baird, D. D.; Germolec, D.; Graham, L. B.; Parker, C. E.; et al. 2005. Biomarkers of oxidative stress study II: Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? *Free Radic Biol Med* 38:698.
45. Morrow, J. D.; Roberts, L. J., 2nd. 1999. Mass spectrometric quantification of F2-isoprostanes in biological fluids and tissues as measure of oxidant stress. *Methods Enzymol* 300:3.
46. Milne, G. L.; Sanchez, S. C.; Musiek, E. S.; Morrow, J. D. 2007. Quantification of F2-isoprostanes as a biomarker of oxidative stress. *Nat Protoc* 2:221.
47. Milne, G. L.; Yin, H.; Hardy, K. D.; Davies, S. S.; Roberts, L. J. 2011. Isoprostane generation and function. *Chem Rev* 10:5973.
48. Gao, L.; Yin, H.; Milne, G. L.; Porter, N. A.; Morrow, J. D. 2006. Formation of F-ring isoprostane-like compounds (F3-isoprostanes) in vivo from eicosapentaenoic acid. *J Biol Chem* 281:14092.

49. Mas, E.; Woodman, R. J.; Burke, V.; Puddey, I. B.; Beilin, L. J.; Durand, T.; et al. The omega-3 fatty acids EPA and DHA decrease plasma F(2)-isoprostanes: Results from two placebo-controlled interventions. *Free Radic Res* 44:983.
50. Surh, Y. J.; Na, H. K.; Park, J. M.; Lee, H. N.; Kim, W.; Yoon, I. S.; Kim, D. D. 2011. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, an electrophilic lipid mediator of anti-inflammatory and pro-resolving signaling. *Biochem Pharmacol* 82:1335.

21 Fiziksel Aktivite Ve Enflamasyon

*Edite Teixeira de Lemos**

Coimbra Üniversitesi

Coimbra, Portugal

ESAV, Polytechnic Institute of Viseu

Viseu, Portugal

*Flávio Reis**

Coimbra Üniversitesi

Coimbra, Portugal

Çeviri: Yrd. Doç. Dr. Sadi KAYIRAN

İÇİNDEKİLER

21.1	Düşük Dereceli Enflamasyon Durumu-Sağlıktaki Önemi.....	287
21.1.1	Enflamatuar Cevap ve Mekanizmaları.....	287
21.1.2	Kronik Hastalık Nedeni Olarak Enflamasyon.....	289
21.2	Fiziksel Aktivitenin Anti-Enflamatuar Özelliği.....	290
21.2.1	Fiziksel Aktivite ve Miyokinler.....	290
21.2.2	Yağ Dokusu (Doğuştan) Bağışıklık Sistemi Hipotezi.....	292
21.2.3	Egzersiz Tip ve Yoğunluğuna Karşı Anti ya da Pro-Enflamatuar Cevap.....	293
21.3	Egzersizle İndüklenen Enflamasyon.....	294
21.3.1	Egzersizle İndüklenen Kas Hasarı ve Enflamasyon.....	294
21.3.2	Fiziksel Aktivite ve Enflamasyonda IL-6 Paradoksu.....	295
21.4	Kardiyometabolik Bozukluklardaki Düşük Dereceli Enflamasyonun Tedavisinde Fiziksel Aktivite: Tip 2 Diyabetes Mellitusa Odaklanma.....	295
21.4.1	Fiziksel Egzersizin Tip 2 Diyabetteki Etkileri.....	296
21.4.2	T2DM'de Fiziksel Aktivitenin Anti-Enflamatuar Etkisinin Ötesi: Düzenli Egzersizin Pleiotropik Etkileri.....	298
21.5	Geleceğe İlişkin Öneriler.....	299
	Çıkarılacak Mesajlar.....	299
	Referanslar.....	300

21.1 DÜŞÜK DERECELİ ENFLAMASON DURUMU-SAĞLIKTAKİ ÖNEMİ

21.1.1. ENFLAMATUAR CEVAP VE MEKANİZMALARI

Enflamatuar süreç; enflamasyona neden olan patojenlerin vücuda girmesinin ötesinde, vücutta bulunan sistemlere karşı gelişen kimyasal, termal ve mekanik stresler gibi farklı mekanizmalarla da tetiklenebilmektedir. Başlatıcı faktörler dikkate alınmaksızın, enflamasyona eşlik eden olaylar bir-

* Bölüme eşit olarak katkıda bulunmuştur.

birine benzerdir. Enfeksiyonlara ya da doku hasarına karşı gelişen lokal cevap, enflamasyon bölgesinde salınan sitokin üretimini kapsamaktadır. Sitokinler, başlangıçta immunoregülatuar görevleri olduğu tespit edilen küçük polipeptitlerdir (Majno ve Joris 2014). Bu sitokinlerin bazıları lenfositlerin, nötrofillerin, monositlerin ve diğer hücrelerin enflamasyon bölgesine yönelimini kolaylaştırır. Lokal enflamatuar cevaba akut-faz cevabı olarak bilinen sistemik cevap da eşlik eder (Tablo 21.1). Bu cevap; hepatositler tarafından üretilen C-reaktif protein (CRP) gibi birçok sayıda akut faz proteinlerinin salınımını içerir ve benzer durum tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlekin (IL) 1- β ya da IL-6 gibi sitokinlerin deney hayvanları ve insanlara enjeksiyonuyla da taklit edilebilmektedir (Majno and Joris 2004; Pedersen 2006; Edwards ve ark. 2007). Sitokin kaskatındaki ilk sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve çözünebilir TNF- α reseptörleridir (sTNF-R). IL-1ra, IL-1 sinyal iletimini engeller ve sTNF-R ise TNF- α 'nın doğal oluşumlu inhibitörüdür (Majno and Joris 2004; Luster ve ark. 2005). Akut enfeksiyon ya da travmaya cevap olarak sitokinler ve inhibitörleri birkaç kat artabilirler ve enfeksiyon ya da travma iyileştiğinde azalabilirler. Ek olarak, bu akut faz reaktanları akut hastalık durumunda metabolizma üzerinde hiperglisemi, insülin direnci ve artmış glukogenezis gibi önemli etkilere yol açarlar (Jenkins and Ross 1999). Bu belirtilerlerdeki artış; kendine özgü biyolojik etkileri olan diğer enflamatuar kaskat üyelerinin upregulasyonunu sağlar ve ilave olarak proteoliz (Hasselgren 1999), kemik rezorpsiyon (Smith ve ark. 2002) ve dislipidemide de (Marik 2006) artışa neden olur (Tablo 21.1).

TABLO 21.1

İnflamatuar Prosese Aracılık Eden Farklı Sitokinler/Maddeler, Onları Üreten Hücreler ve Onların Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Sitokin	Üreten Hücre	Görevi
İnterlökin-1	Makrofajlar	Çeşitli hücrelerin stimülasyonu, örneğin T hücreleri, enflamasyonu başlatır, hipotalamusun vücut ısını artırmasını indükler.
İnterlökin-2	T hücreleri	Aktif T ve B hücrelerinin proliferasyonuna neden olur, antikor sentezini indükler.
İnterlökin-3	T hücreleri	Kemik iliğindeki immün sistem hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını indükler
İnterlökin-4	T hücreleri	B hücre büyümesini ve farklılaşmasını destekler
İnterlökin-5	T hücreleri	B hücrelerin farklılaşmasını indükler ve bazı makrofajları aktive eder
İnterlökin-6	T hücreleri, makrofajlar	T hücrelerinin ko-stimülatörü, B hücrelerinin büyümesini indükler
İnterlökin-10	T hücreleri	B hücrelerini aktive eder ve makrofaj fonksiyonunu ihibe eder
İnterlökin-12	Makrofajlar	T hücrelerini ve NK hücrelerini aktive eder
İnterlökin-13	T hücreleri	B hücrelerinin proliferasyonunu ve T hücrelerinin farklılaşmasını indükler
Gama-interferon	T hücreleri, NK hücreleri	Makrofajları aktive eder
Tümör nekrozis faktör	Makrofajlar	Bazı makrofajların aktivasyonuna neden olur. Enflamasyonu ve ateşi indükler. Kas ve yağ katabolizmasını indükler ve böylelikle kaşeksiye (bedensel tükenme) neden olur
Transforme edici büyüme faktörü	T hücreleri, makrofajlar	T hücre büyümesini ve makrofaj aktivasyonunu inhibe eder
Lenfotoksin	T hücreleri	TNF'e benzer şekilde makrofajları aktive eder
Histamin	Mast hücreleri	Bir sitokin değildir, ancak kan damarlarında dilatasyonu indükleyen ve hücre duvarı geçirgenliğini artıran önemli bir kimyasal mediatördür

21.1.2 KRONİK HASTALIK NEDENİ OLARAK ENFLAMASYON

Enflamasyon; vücudun hasar ya da enfeksiyona karşı cevabındaki proseste anahtar fonksiyondur. Enflamasyonun akut fazı normalde enfeksiyondan kurtularak iyileşmeye ve birkaç günde normal değerlere dönmeye yol açar. Bununla beraber eğer cevap uygun olarak düzenlenmezse, bu süreç patolojik durumlar altında farklı hastalıkları tetikleyebilecek kronik düşük-dereceli enflamataur duruma dönüşebilir (Hotamisligil 2006; Kahn ve ark. 2006).

Enflamatuar reaksiyonun birçok parametresi plazmada ölçülebilir. Kronik düşük-dereceli sistemik enflamasyon; pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin sistemik konsantrasyonları, sitokinlerin doğal olarak oluşan antagonistleri ve akut faz reaktanı (CRP) seviyelerinde iki ila üç kat artış ile karakterizedir (Zeyda ve ark. 2007). Sitokin üretimini tetikleyen uyaranlar bilinmemektedir fakat kronik düşük-dereceli enflamasyondaki TNF- α 'nın kaynağının temel olarak yağ dokusu olduğu varsayılmaktadır (Gil ve ark. 2007; Bullo ve ark. 2003). Obezite ya da metabolik sendromla ilişkili enflamatuar belirteçler; akut faz proteinleri, pro-enflamatuar sitokinler, adhezyon molekülleri ve adipokinlerdir (yağ dokusu tarafından salınan proteinler). Birçok çalışmada IL-6 (Bennet ve ark. 2003) ve TNF- α plazma konsantrasyonlarının miyokardiyal enfarktüs riskini tahmin etmekle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Reilly ve ark. 2007); bilhassa CRP'nin, düşük-yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerine kıyasla kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini belirlemede daha güçlü bağımsız bir risk faktör olduğu saptanmıştır (Hansson 2005; Pearson ve ark. 2003; Ridker ve ark. 2001 ve 2003). Artmış CRP seviyeleri, KVH'ye ek olarak birçok diğer hastalıkla da ilişkili bulunmuştur. Birçok çalışmada CRP enflamasyonun tek belirteci olarak kullanılmıştır, ancak geniş spektrumlu enflamasyon belirteçlerinin seçilmesi spesifik mekanizmaların resmini bize daha ayrıntılı olarak verebilir. Sıklıkla kullanılan diğer akut faz reaktanları kompleman faktörleri olan C3 ile C4, serum amiloid A ve seruloplazmindir. IL-6, IL- β , TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler enflamatuar belirteç panelinde sıklıkla yer alırlar ve bu belirteçler obezite ve metabolik sendromun bileşenleriyle ilişkilidirler. Arteriyel duvardaki enflamatuar hücrelerin infiltrasyon belirteçleri; vasküler adhezyon molekülleri (VCAM), intrasellüler adhezyon molekül (ICAM) ve E-selektin gibi moleküllerin endotelial ekspresyonlarıdır. Enflamatuar mediatörlerin aralarındaki ilişki güçlü bir şekilde kurulmuş ve dolaşımda bulunan seviyeleri net bir şekilde düzenlenmiştir. Dahası, enflamatuar mediatörlerin seviyeleri; kronik morbiditedeki fibrinojen, albümin, kolesterol, arteriyel kan basıncı ve vücut kitle indeksi (VKİ) seviyeleri gibi diğer risk faktörleriyle de ilişkilidir.

Enflamasyonda akut-faz reaktanlarındaki artış akut enfeksiyonlara kıyasla çok daha az olmasına karşın, düşük dereceli enflamasyonun kronikleşmesi artan yaş, yaşam tarzı faktörleri (örneğin sigara ve obezite), artmış KVH riski ve tip 2 diyabet (T2DM) ile güçlü olarak ilişkilidir. Birçok hastalıkta farklı temeller ve semptomlar olmasına rağmen, bazal ve istirahatte TNF- α ve IL-6 sitokinlerin dolaşımda artması tüm sistemik kronik enflamasyon durumlarında ortak özellik olarak görülmektedir (Higashimoto ve ark. 2008; Mohamed-Ali ve ark. 2001; White ve ark. 2006). Aslında, bu enflamatuar belirteçlerin (örneğin TNF- α) kaynağı hastalığa göre değişir. T2DM'deki TNF- α 'nın aşırı üretiminin kaynağı adiposittir, fakat otoimmün komponenti olan hastalıklardaki aşırı üretimin kaynağı ise makrofajlar ve T hücrelerdir (Abbas 2007).

Toplanan kanıtlar TNF- α 'nın metabolik sendromda direkt rol oynadığını göstermektedir (Pedersen and Febbraio 2008) ve insülin direncini vasküler hastalık ile ilişkilendirmektedir (Plomgaard ve ark. 2005). Aktif immün hücreler, özellikle ateroskleroz etiyolojisinde olmak üzere KVH'de temel rolü oynarlar (Matter and Handschin 2007). Birçok mediatör ile sinyal yolları enflamatuar ve metabolik sinyaller arasında karışıklığa yol açmaktadır (Plomgaard ve ark. 2005). IL-6 ile ilişkili olarak, onun insülin direncindeki rolü oldukça tartışmalıdır. Buna rağmen, diyabetik hastalara rhIL-6-infüzyonu verildiğinde; plazma insülin konsantrasyonları yaş ve VKİ eşlenmiş sağlıklı kontrol gruplarındaki seviyelere düşmüş ve bu durum IL-6'nın insülin sensitivitesini arttırabileceğini göstermiştir. Pedersen ve Febbraio (2008) IL-6' nın; hipertrigliserolemiye neden olmadan AMPK'nın aktivasyonu yoluyla lipolizi ve yağ oksidasyonunu arttırdığını gösteren birçok çalışmayı gözden geçirmişlerdir.

TNF- α ve IL-6'nın farklı biyolojik özellikleri dikkate alındığında TNF- α , IL-6 salınımını tetikleyebilir; bir teoride enflamasyonla –indüklenmiş insülin direnci ve aterosklerozun arkasındaki ana “sürücü” nün yağ dokusundan salınan TNF- α olduğu belirtilmiştir.

Kronik enflamatuar durumla ilişkili hiperinsülinemide artmış insülin ve IGF-1 seviyeleri kalın barsak hücrelerinde proliferasyonu artırarak transforme hücrelerin hayatta kalmasını kolaylaştırır, nihayetinde kolorektal kansere yol açarlar (Berster ve Goke 2008). Ek olarak, bazı nörodejeneratif bozukluklar beyindeki lokal enflamatuar cevapla (nöroenflamasyon) ilişkilidirler, örneğin; Alzheimer hastalığının etyolojisinde IL-1 β , TNF- ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) ve diğer sitokinlerin rol aldığı öne sürülmüştür (Zipp ve Aktas 2006). Ayrıca, birçok nörodejeneratif bozukluklarda görülen nöroenflamasyona ek olarak; sistemik enflamasyon da nörodejenerasyonun progresyonunu daha da artırabilir (Perry ve ark. 2007).

Obezite, dolaşımdaki artmış TNF- α seviyeleri ve visseral yağ ile güçlü ilişki gösterir; bu ilişki endotelial disfonksiyon ve C-reaktif protein seviyeleriyle koreledir; bu da visseral yağ dokusunun (VAT) yan etkilerindeki enflamatuar komponenti temsil eder. Obez bireylerdeki yağ dokusu makrofaj birikimini gösterir ve bu birikim eşzamanlı artmış TNF- α protein lokal ekspresyonunun ana hücresel kaynağını oluşturur (Preis ve ark. 2010). Daha doğrusu; lokal TNF- α , enflamatuar kaskattaki IL-6 üretimi ve sonraki mediatörlerin üretimini stimüle edebilir. Ayrıca, tümör başlangıcı, promosyonu ve progresyonu pro-enflamatuar sitokinlerin sistemik artışı ile stimüle edilir (Lin ve Karin 2007).

Pedersen (2007); “fiziksel inaktivite hastalıkları” (s. 413) adıyla burada bahsedilen tüm hastalıkları analiz etmiş ve tüm bu hastalıklarda birbirinden oldukça farklı fenotipik prezentasyonlar olmasına karşın, önemli ortak patojenetik mekanizmalar olduğunu belirtmiştir. Onun görüşüne göre; obeziteden bağımsız olarak fiziksel inaktivite kronik sistemik enflamasyonla ilişkilidir, dahası fiziksel inaktivite visseral yağ dokusunda artışa ve sonuç olarak da insülin direnci, ateroskleroz, nörodejenerasyon, tümör gelişimi tetikleyerek “fiziksel inaktivite hastalıkları” grubuna dâhil olan hastalıkların ortaya çıkmasını sağlayan hipotezi oluşturulmuştur. Bu hipotez, fiziksel inaktivitenin olduğu hem hayvan modellerinde hem de insanlarda Laye ve ark. (2007) ile Olsen ve ark. (2008) tarafından da doğrulanmıştır. Böylelikle; inaktivite ve visseral yağ oluşumu, sistemik enflamasyon ve kronik hastalıklardan önce ortaya çıkmaktadır.

21.2 FİZİKSEL AKTİVİTENİN ANTİ-ENFLAMATUAR ÖZELLİĞİ

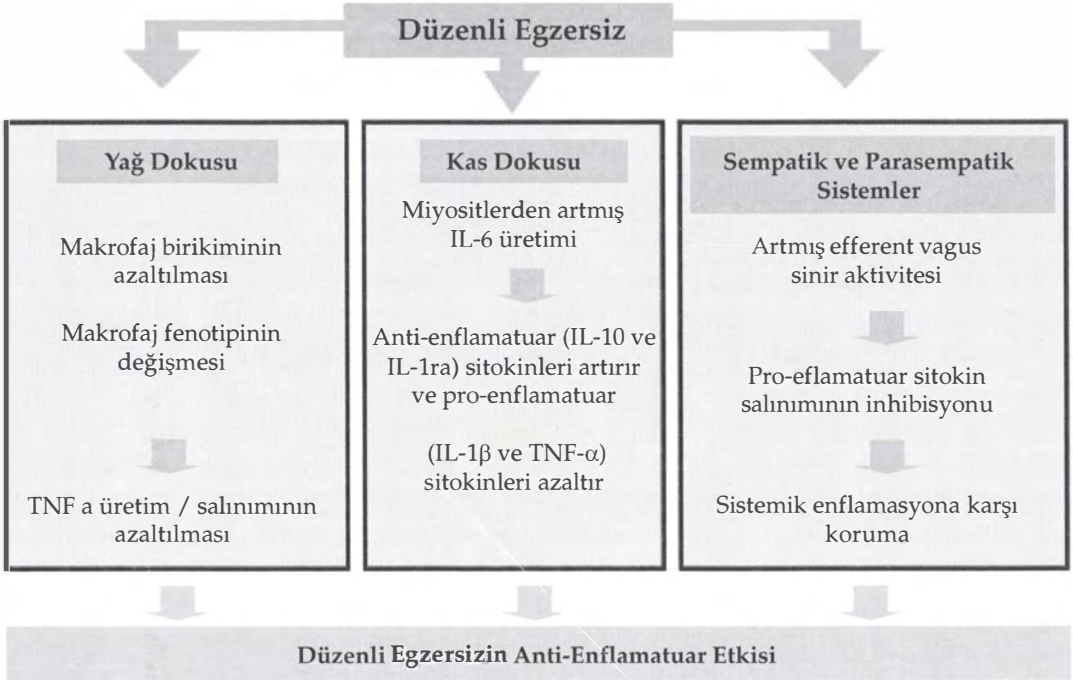
Fiziksel inaktivite, enflamasyon ve immünite ilginç ve karmaşık bir yolla birbiriyle sıkı ilişkidirler (Febbraio 2007). Düzenli ve orta dereceli fiziksel aktivite sistemik enflamasyonu düşürür fakat bu yararlı etkinin mediatörleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Bununla beraber, birkaç aday mekanizma tespit edilmiştir. Egzersiz; epinefrin, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin ve immünomedülator etkileri olan diğer faktörlerin salınımını artırır (Nieman 2003). Ayrıca, egzersiz monositlerdeki Toll-like reseptörlerin ekspresyonunu azaltarak tüm vücuttaki enflamasyonda rol alır. Yağ ve kas dokusuyla beraber doğuştan (innat) immün cevaptan salınan faktörleri içeren diğer mediatör ve mekanizmalar da öne sürülmüştür.

21.2.1 FİZİKSEL AKTİVİTE VE MİYOKİNLER

Yağ dokusunda üretilen “adipokinler” e eşdeğer olarak iskelet kasında üretilen ve salınan sitokinlerin “miyokinler” son zamanlardaki keşfiyle beraber; egzersiz ve enflamasyon arasındaki çift etkili ilişki aydınlatılmıştır (Febbraio 2007). İlk tanımlanan miyokin interlökin-6’dır (IL-6); kas fibrillerinin kontraksiyonu ile sentezlenen ve salınan benzer faktörler IL-8 ve IL-15’dir (Pedersen 2011). Kas kaynaklı bu sitokinlere ek olarak, egzersizden sonra dolaşımda artmış IL-1 reseptör antagonist (IL-1ra), IL-10 ve TNF- α seviyeleri bulunmuştur. Egzersizle oluşan sitokin cevabı ciddi enfeksiyonlara karşı gelişen cevaptan farklıdır. Klasik pro-enflamatuar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β genellikle egzersizle yükselmezler, bu da egzersizle indüklenen sitokin kaskatının enfeksiyonla indüklenen kaskattan belirgin olarak farklı olduğunu gösterir. Bununla beraber; aşırı yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite ile siste-

mik TNF- α yükselmesi, uzamış ve yoğun egzersizde gelişen artmış enflamatuvar durumun sorumlusu olabilir. Bu miyokinler, yağ metabolizması üzerinde direkt etki gösterebilirler ve böylelikle indirekt anti-enflamatuvar etkilere yol açabilirler. Kasılan iskelet kaslarından salınan miyokinlerin; visseral yağ ve diğer ektopik yağ depoları üzerine spesifik endokrin etkiler göstererek hormon benzeri etkiyle çalıştıkları öne sürülmüştür. Diğer miyokinler, kas içinde lokal olarak parakrin mekanizmayla etki gösterirler ve etkilerini yağ oksidasyonundaki sinyal yolları üzerinden de ortaya koyarlar.

IL-6'nın anti ve pro-enflamatuvar etkileriyle ilgili devam eden bir tartışma vardır. Yağ dokusundan kronik olarak salınan enflamatuvar IL-6'ya karşın, miyositlerden salınan IL-6 anti-enflamatuvardır. Kas tarafından salınan IL-6; IL-10 ve IL-1ra (Brandt ve Pedersen 2010) gibi anti-enflamatuvar sitokinleri artırır ve egzersizle beraber IL-1 β ve TNF- α 'yı inhibe eder (Mathur ve Pedersen 2008). Tüm bu çalışmalar, egzersize cevap olarak miyositlerden salınan IL-6'nın anti-enflamatuvar rolünü destekler (Şekil 21.1). Pedersen grubu, hasar ya da enflamasyon bulguları olmadan da çalışan kasta IL-6 üretildiğini kanıtlamışlardır. Onlar, IL-6'nın TNF- α ve IL-1 üretimini inhibe ederek (örneğin LPS-stimüle edilmiş monositler yoluyla) anti-enflamatuvar sitokin olarak etki ettiğini belirttiler. Ek olarak; IL-6 ayrıca IL-1ra ve IL-10 üretimini stimüle eder, IL-6 anti-enflamatuvar özellikleri de olan CRP'nin temel indükleyicilerinden bir tanesidir. Tüm bu bilgiler egzersizin anti-enflamatuvar etkilerini destekler. Dahası, IL-6'nın enerji sensörü olarak etki edebileceği belirtilmiştir; egzersiz sırasında glukoz alımıyla beraber iskelet kasındaki kontraksiyonla oluşan IL-6 salınımında azalma ve hatta tam inhibisyon oluşabilir (Pedersen ve Febbraio 2008).



Şekil 21.1 Düzenli egzersizin anti-enflamatuvar özelliği: Egzersizin anti-enflamatuvar etkisiyle ilgili birçok potansiyel mekanizma öne sürülmüştür; yağ dokusu-doğuştan (innat) immün sistem aksında egzersiz vücut yağını düşürebilir, bu durum yağ dokusunda makrofaj birikimini ve makrofaj fenotipinin daha fazla değişimine yol açar; artmış kas üretimi IL-6 anti-enflamatuvar etkileri uyarır. “Kolinergik anti-enflamatuvar yolak hipotezinde” ise egzersiz, sistemik enflamasyona karşı koruyuculukta sorumlu tutulan sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki dengesizliği artırır.

IL-15 son zamanlarda keşfedilen diğer bir anabolik miyokindir ve kas yağ tartışmalarına olası ilave katılım sağlamıştır (Nielsen ve ark. 2007). Bazı çalışmalar, endokrin mekanizma yoluyla visseral yağ kitlesinin, kas dokusundan salınan IL-15 ile modüle edilebileceği düşüncesini desteklemiştir (Quinn 2008; Nielsen ve ark. 2008). Riechman ve ark. (2004), akut dirençli egzersiz çalışması sonrasında IL-15'de artışı raporlamışlardır ve böylelikle düzenli egzersizin sonucu olarak kas içinde IL-15'in birikebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu arada, Nielsen ve Pedersen'in (2007) çalışmalarına göre 2,5 saatlik koşu bandı çalışması sonrasında IL-15 seviyeleri değişmemiştir. Ama kas kontraksiyonunun IL-15 regülasyonu üzerindeki rolünün belirgin olarak aydınlatılamadığı görülmektedir.

Bir diğer miyokin olan IL-8'in plazma konsantrasyonunun, ekzantrik kas kontraksiyonunu (koşu) içeren yoğun egzersizlere cevap olarak arttığı görülmüştür fakat konsantrik egzersizlerle bu farklılık görülmemiştir. Akerstrom ve ark. (2005)'a göre; kasılan kasta yüksek lokal IL-8 ekspresyonu görülür ancak yalnızca küçük ve geçici net bir salınım oluşur, bu durum kas kaynaklı IL-8'in lokal olarak etki ettiğini ve etkilerini otokrin ve parakrin yolla gerçekleştiğini gösterir (Akerstrom ve ark. 2005). IL-8 uyarımı; endotelial hücrelerde anjiyogenik cevabı uyarır, endotelial ve kanser hücrelerinin sağ kalımını ve proliferasyonunu artırır, kanser hücrelerinin, endotelial hücrelerin, infiltre eden nötrofillerin tümör bölgesine göçlerini potansiyelize eder. Bu nedenle, IL-8 ekspresyonu; anjiyonez, tümörjenisite, xenograft ve ortotopik in vivo modellerdeki birçok tümör metastazıyla ilişkilidir (Waugh ve Wilson 2008).

Pedersen (2011), kasın ve miyokininin metabolik cevapları ve çevresel adaptasyonlarının incelendiği yeni bir revizyonda; hem miyokininin etkilerine hem de egzersizle salınan beyin kaynaklı nörotropik faktör (nörobiyolojik ve metabolizma üzerinde etkili rolü olan, hem santral hem de kas kaynaklı) ve fibroblast büyüme faktör-21 (insülin stimülasyonuna cevap olarak insan iskelet kasında eksprese olur) gibi diğer faktörlere odaklanmıştır. Sitokin üretimi; stres hormonları, asidoz, oksidatif stres ve ısı gibi egzersizden etkilenen fizyolojik faktörlerle de değişebilir (Radom-Aizik ve ark. 2007). Ek olarak, sitokin cevabı egzersiz tipine, yoğunluğuna, süresine, egzersizler arası süreye ve çalışma durumuna göre de değişebilir (Miles 2008).

21.2.2 YAĞ DOKUSU (DOĞUŞTAN) İMMÜN SİSTEM HİPOTEZİ

Aktif makrofajlar; kemokinlerin, sitokinlerin, diğer proteinlerin salınımı aracılığıyla innat immün sistemde temel rolü oynarlar ve enflamatuar cevaplardaki anahtar oyuncular. Geleneksel olarak makrofajlar; pro-enflamatuar salgılayıcılar olarak kabul edilmelerine karşın, onların mikro çevreden etkilenen aktivasyon durumuna bağlı olarak farklı cevaplar da gösterebildikleri bilinmektedir. Anti-enflamatuar cevap alternatif olarak ortaya çıkabilmektedir ve bu durumun fiziksel egzersiz aktivitesiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Woods ve ark. 2009). Egzersizin, organizmanın enfeksiyon ve enflamasyon varlığına karşı cevabını TNF- α üretimi yoluyla modüle edebileceği görülmüştür. Akut enflamasyon, hem insanlar hem de hayvan modellerinde egzersizle azaltılabilir. Orta yoğunluklu egzersiz; ovalbümin (yumurta akı albümini) sensitif pulmoner enflamasyonu olan fare modelinde lökosit infiltrasyon modülasyonu ve nükleer faktör κB aktivasyonu yoluyla enflamatuar cevabı düşürebilmektedir (Pastva ve ark. 2005). Yazarlara göre, anti-enflamatuar aksiyonun nedeni egzersizle salınan glukokortikoidlerdir. Bagby ve ark. (1994), aşırı yoğun egzersiz yaptırılan sıçanları kullanarak, LPS'ye cevap olarak TNF- α üretiminde 6 saate kadar süren düşüşü göstermiştir ve bu durum egzersizle indüklenmiş makrofaj fonksiyonundaki süpresyonunun artmış kortikosteron nedeniyle olduğunu göstermektedir.

Starkie ve ark. (2003) LPS etkisinin istirahat halindeki genç erkeklerde, aşırı yoğun egzersiz yapılanlarda ya da IL-6 verilenlerle kıyaslandığı bir çalışmada benzer bir anti-enflamatuar etki bildirmişlerdir. Elde edilen sonuçlarda, istirahat halindeki bireylere kıyasla hem egzersiz hem de IL-6 gruplarındaki bireylerde TNF- α plazma seviyelerinde düşüş görülmüştür. Yazarlar; TNF- α üretimini süprese ederek anti-enflamatuar sitokin olarak etki eden IL-6'nın üretiminin, egzersizle indüklene-

bileceğini öne sürmüşlerdir (Şekil 21.1). Woods ve ark. (2009) tarafından egzersizin kronik enflamasyondaki anti-enflamatuar özelliği ve egzersizin makrofaj/inat immün cevap ilişkisi, hem kesitsel hem de longitudinal çalışmalarda gözden geçirilmiştir. Yapılan tüm longitudinal çalışmaların analizinde; kalp hastalığı, metabolik sendrom gibi kronik hastalığı olan bireylerde ve aşırı kilolu bireylerde egzersizin anti-enflamatuar etkisi gösterilmiştir. Dahası, egzersiz süresinin anti-enflamatuar etkiyi değiştirebileceği, kısa süreli çalışmalarda daha düşük aktivite görülmesiyle saptanmıştır.

Düzenli egzersizin anti-enflamatuar etkisinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamasına karşın, potansiyel birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan bir tanesi, yağ dokusu-innat immün sistem aksının varlığının temel rol aldığı hipotezdir. Bu olasılığa göre, egzersiz vücut yağını ve yağ dokusundaki makrofaj birikimini azaltabilir, hatta yağ dokusundaki makrofaj fenotipini değiştirebilir (Woods ve ark. 2009). Ayrıca, daha önce belirtildiği gibi egzersiz; kassal IL-6 üretimini uyarır ve/veya Pavlove ve Tracey (2005) tarafından “kolinerjik anti-enflamatuar yolak hipotezinde” öne sürüldüğü gibi sempatik ve parasempatik sinir sistemi dengesini değiştirir (Şekil 21.1). Bu mekanizmalar beraberce, egzersizin anti-enflamatuar etkisinin altta yatan nedenini ve adiposit-makrofaj-immün sistem hipotezinin temelini oluşturabilir. Innat immünite, enflamatuar sürecin ana aktörüdür. Düzenli egzersizin innat immünite (yağ dokusu ve makrofajlar) üzerindeki etkisinin daha iyi tanımlanması, egzersizin anti-enflamatuar özelliği ve altta yatan mekanizmaların açıklanmasıyla daha belirleyici olacaktır.

21.2.3 EGZERSİZ TİP VE YOĞUNLUĞUNA KARŞI ANTI YA DA PRO-ENFLAMATUAR CEVAP

Fiziksel egzersiz, koruyucu hekimlikte kardiyovasküler (CV) ve metabolik hastalıklara bağlı komplikasyonları önlemekte tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Bassuk ve Manson 2005; Moore 2004). Düzenli egzersiz; dolaşımdaki lipit ve lipoprotein içeriğini pozitif olarak etkileyerek kan lipit seviyesini iyileştirir, kan basıncını (BP) düşürür, insülin sensitivitesini artırır, arteriyel ve kalp fonksiyonlarıyla beraber enflamasyonu iyileştirir. Dahası, egzersiz vücut yağını düşürerek kilo kontrolünü sağlar, kanıtlanmış etkileriyle beraber diyabet ve metabolik sendrom hastalarında iyileşme sağlar (Tanasescu ve ark 2003). Bununla beraber, yüksek yoğunluklu egzersiz ya da bireysel adaptasyon eksikliği “egzersiz paradoksu” olarak bilinen çift etkili zarara yol açabilir. Daha önce belirtildiği gibi egzersizin son etkisi; egzersizin yoğunluğu, çalışma performansı ile beraber uygulanan egzersiz protokol tipine bağlıdır (Selamoglu ve ark. 2000; Miyazaki ve ark. 2001; Kemi ve ark. 2005, Baptista ve ark. 2008).

Geniş popülasyonlu kohort çalışmalarından elde edilen gözlemsel veriler, fiziksel aktivite ve enflamasyon arasında sürekli ilişki gösterir. Egzersizin etkileri; egzersizin yoğunluğu, yaş ve eşlik eden hastalıklara bağlıdır. Beavers ve ark. (2010), sistemik enflamasyon belirteçleri ve aerobik egzersiz arasındaki ilişkiyi inceleyen 26 gözlemsel çalışmanın bulgularını gözden geçirdi. Fiziksel aktivite ve fitnessin genel yetişkin toplumdaki (Autenrieth ve ark. 2009), atletlerdeki (Tomaszewski ve ark. 2003), çocuk ve adolesanlardaki (Zahner ve ark. 2006; Wamberg ve ark. 2007) düşük dereceli enflamasyon üzerine etkilerini araştıran hem epidemiyolojik hem de klinik birçok ilginç çalışma yayınlanmıştır. CRP en sık kullanılan enflamatuar belirteç olmasına karşın, fibrinojen, sitokinler ve lökositler gibi geniş aralıklı enflamatuar belirteçler de ölçülmüş ve fiziksel aktivite ile kıyaslanmışlardır.

Bizim grubumuz, 12 hafta boyunca yüzme protokolü (günde 1 saat ve haftada 3 gün) uygulanan diyabetik olmayan zayıf ZDF sıçanlarda; IL-6 ve TNF- α seviyelerinde belirgin modifikasyon göstermemiştir. Buna rağmen; kendi yaş grubu sedanter grup sıçanlara kıyasla, serum CRP seviyeleri belirgin olarak düşme göstermiştir (Teixeira de Lamos ve ark. 2009). Bizim sonuçlarımız, düzenli egzersizin tek seans egzersizin etkilerini azaltabileceği ya da köreltebileceğini doğrulamıştır. Böylece, fiziksel egzersiz düzenli ve orta şiddetli yapıldığında anti-enflamatuar etkiler gösterebilirken, yoğun egzersiz hem egzersiz sırasında hem de sonrasında enflamatuar belirteçlerin seviyelerini olumsuz olarak etkiler.

Egzersiz bazı faydalı etkileri innat ve/veya enflamatuar cevabın uyarılması ve enfeksiyona karşı organizmayı korumayı içermesine rağmen, günümüzde birçok araştırmacı egzersizin faydalı etkilerinin anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle olduğu kavramını desteklemektedirler. Bu gerçek, egzersizin enflamatuar hastalığı olan hastalarda “teröpatik yardım” olarak kullanılmasında önemli hale gelir. Bununla beraber, egzersizin pro-enflamatuar etkisinin varlığı yaygın olarak tartışılmaktadır. Böylece düzenli, orta şiddetli egzersizin kronik enflamasyonu azaltmasına karşın; yüksek yoğunluklu egzersiz artmış sistemik enfeksiyon ve artmış enfeksiyon riskine neden olur. Aslında, bu tip yoğun egzersizler sonrasında atletler geçici immünodepresyon gösterirler (Gleeson ve ark. 2004).

21.3 EGZERSİZLE İNDÜKLENEN ENFLAMASYON

21.3.1 EGZERSİZLE İNDÜKLENEN KAS HASARI VE ENFLAMASYON

Yoğun egzersiz; sepsistekine eşdeğer şekilde enflamasyonla tetiklenen sitokin kaskatını aktive ederek yaygın doku hasarına neden olur. Daha önce birçok yazar tarafından yorumlandığı gibi, IL-6’nın bifazik kinetiği egzersizin varsayılan dual etkisini açıklayabilir. Egzersizin CRP ve diğer enflamatuar belirteçler üzerine etkilerinin araştırıldığı sistematik bir derlemeye dayanarak, Kasapis ve Thompson (2005); egzersizin kısa süreli enflamatuar cevap oluşturduğunu, fakat egzersiz aktivitesine dayanan kesitsel karşılaştırmalar ve longitudinal çalışmalarla uzun dönem anti-enflamatuar etkiler gösterip bu anti-enflamatuar cevapların düzenli fiziksel aktiviteye katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar, düzenli egzersizin anti-enflamatuar süreci değiştirerek CRP seviyelerini düşürdüğü iddiasını destekler şekilde bu duruma bağlı anti-enflamatuar cevabının temel olarak dolaşımdaki CRP konsantrasyonlarıyla aydınlatılabileceğini vurgulamaktadırlar (Kasapis ve Thompson 2005; Beavers ve ark. 2010).

Diğer yazarlar, akut uzamış ve yoğun egzersiz sırasında ve hemen sonrasında lökosit hücre sayısı ile serum IL-6 seviyelerinde dramatik artış olduğunu; egzersizden saatlar sonrasında ise anti-enflamatuar sitokin IL-10’da artış olduğunu belirlemişlerdir (Philippou ve ark. 2009; Fallon ve ark. 2001). Dahası, akut uzamış egzersizin lenfositlerdeki oksidan-responsif anti-enflamatuar gen olan HO-1’in ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Urakawa ve ark. 2003). Bizim grubumuz, 20 haftalık zayıf ZDF sıçanlarını tükeninceye kadar yüzmeye zorlayıp kurban edilen çalışmamızda egzersiz yaptırılmayan sıçanlara kıyasla TNF- α (%27.8) ve CRP (%5)’de istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir (yayınlanmamış veri). Giraldo ve ark. (2008)’nın sağlıklı insanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda tek seans hem orta hem yoğun şiddetli egzersiz sonrasında dolaşımdaki pro-enflamatuar sitokinler olan IL-1 β ile IFN- δ seviyelerinde artış göstermiştir ve kemirgenlerde akut egzersiz ve çalışma sonrası peritoneal makrofajlar da stimüle edilmişlerdir (Ortega 2003).

Akut egzersiz sırasında, kasların IL-6 salınımı yaptığı kabul edilmektedir; CRP, hem pro- hem de anti-enflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-1ra, IL-10 ve sTNF-r) ile birlikte lökosit alt tipleri örneğin nötrofiller, lenfositler (T,B ve NK hücreleri içeren alttipler dahil) ve monositler değişken büyüklüklerde artar. Yoğun egzersizin sonlanmasını takiben iyileşme döneminde de nötrofiller ve monositler artmaya devam eder. Bu period boyunca yukarıda belirtilen sitokinler birkaç saat daha artmış olarak kalmasına rağmen, diğer lökosit alt tipleri sayıca azalır. Yorucu ve ekzantrik egzersiz, en belirgin değişiklikleri immün parametreler üzerinde göstermektedir (Malm 2004; Pedersen ve Hoffman 2000). Böylelikle, akut egzersiz sürelerinin immün sistem üzerinde farklı etkiler gösterdiği ve bu etkilerin geçici olduğu açıktır. Kronik enflamatuar hastalığı olan hastalarda bu değişikliklerin ne ölçüde gerçekleştiği ve enflamasyonun artırılmadan egzersizlerin güvenli bir şekilde bu hastalarda yapıyor olması önemlidir.

21.3.2 FİZİKSEL AKTİVİTE VE ENFLAMASYONDA IL-6 PARADOKSU

Sitokinler, yalnızca mononkleer hücrelerden değil aynı zamanda kas hücrelerinden salınır. Starkie ve ark. (2003) insanlarda, fiziksel egzersizin endotoksinle indüklenmiş TNF- α üretimini özellikle egzersiz yapan kastan salınan IL-6 yoluyla direkt olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Starkie ve ark.

2003). Tipik olarak dolaşımda egzersiz pratiğinden sonra ilk varolan sitokin IL-6'dır ve onu IL-1ra ve IL-10'daki artış izler (Pedersen ve Febbraio 2008). IL-6'nın yaygın rolü ve egzersizle indüklenmiş anti-enflamatuar IL-6 salınımı hipotezi öne sürülmüştür (Pedersen 2007; Fisman ve Tenenbaum 2010). Böylelikle multifaktöryel sitokin olan IL-6; hücrel ve humoral immün cevapları düzenler, enflamasyonda önemli rol oynar, T2DM'nin ve düşük dereceli enflamasyonun belirteci bağımsız erken prediktör olarak birçok patolojik durumla ilişkilidir (Pedersen 2007; Fisman ve Tenenbaum 2010). Bununla beraber Fisman ve Tenenbaum (2010)'un yakın zamanda yorumladığına göre IL-6 ile ilgili daha ilginç olan; egzersiz sırasında insülin duyarlılığıyla belirginleşen anti-enflamatuar faktör olarak oynadığı varsayılan faydalarıdır. Böylelikle, kas hasarı olmadan, egzersizden sonra ortaya çıkan dolaşımdaki artmış IL-6 seviyeleri bilinen bir bulgudur. IL-6'nın plazmadaki artış miktarı; egzersizin süresine, eforun yoğunluğuna, mekanik işe katılan kas kütesine ve endurans kapasitesine göre değişir (Febbraio ve Pedersen 2002). Egzersizden sonra humoral faktörün kas tarafından dolaşıma salınması, muhtemelen AMPK yoluyla olmaktadır (Fisman ve Tenenbaum 2010). IL-6; egzersizden sonra salınan en güçlü aday humoral faktör olarak bilinir, hormon benzeri olarak etki eder, kas tarafından salınır ve şimdilerde diğer organları etkileyen endokrin organ olarak görülür (Fisman and Tetenbaum 2010). Bu hipotez daha ileri açıklamalara ihtiyaç duysa da, Fisman ve Tenenbaum (2010) tarafından yorumlandığı gibi IL-6'nın şartlara bağlı olarak değişen hem "iyi" hem de "kötü" rolü interlökinlerin etki mekanizması (özellikle egzersizin insülin direnci ve diyabet üzerindeki etkilerinin incelendiği) hakkında yeni ufuklar açar. Bu anti-enflamatuar çevrede hayvan çalışmalarıyla kanıtlandığı üzere, IL-6, TNF- α 'yı inhibe eder (Matthys ve ark. 2002). Ayrıca, IL-6 için egzersize yönlendirilen nakavt farelerinde gösterildiği gibi egzersiz; TNF- α sekresyonunu IL-6 yolağından bağımsız olarak da baskılar (Keller ve ark. 2004). Düzenli egzersizin anti-enflamatuar özelliği düşmüş kardiyovasküler hastalık (KVH) ile ilişkilidir; düzenli egzersiz özellikle egzersizle uyarılan vasküler duvardaki artmış antioksidan ve anti-enflamatuar mediatör ekspresyonu nedeniyle direkt olarak ateroskleroz gelişimini inhibe edebilir (Wilund 2007).

21.4 KARDİYOMETABOLİK BOZUKLUKLARDAKİ DÜŞÜK DERECELİ ENFLAMASYONUN TEDAVİSİNDE FİZİKSEL AKTİVİTE: TİP 2 DİYABETES MELLİTUSA ODAKLANMA

Fiziksel inaktivite, KVH gelişimi ve progresyonuna neden olan majör risk faktörlerinden bir tanesidir. Sedantar yaşam tarzı tüm mortalite nedenlerini artırır, KVH, diyabet ve obezite riskini ikiye katlar; kolon kanseri, yüksek kan basıncı, osteoporoz, depresyon ve anksiyete riskini belirgin olarak artırır. Şimdilerde deneysel kanıtlar düşük dereceli enflamasyonu birçok vücut sistemi ve dokularla ilişkilendirir, örneğin dolaşım (ateroskleroz, kalp yetmezliği), endokrin (insülin direnci, metabolik sendrom, tip 1 ve tip 2 diyabet, obezite), iskelet (sarkopeni, artrit, osteoporoz), pulmoner (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve nörolojik (demans, depresyon) sistemler (Niklas ve Brinkley 2009). Ayrıca, yaşlanma da artmış fakat subklinik enflamasyon durumuna katkıda bulunan faktördür. Kesitsel çalışma verileri yaşlılarda dolaşımdaki sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının ve de hücrel sitokinlerin üretimleri ortalama 2 ila 4 kat artar (Niklas ve Brinkley 2009). İnsanlar daha uzun süre yaşamaya başladığından, yaşla ilişkili yetersizliklerin ve sağlıkla ilgili masrafların toplum sağlığı açısından yükü önemli bir sorun haline gelmiştir. En önemli hastalıklardan bir tanesi de ciddi birçok komplikasyonlarla ilişkili olduğundan dolayı tip 2 diyabetes mellitustur. Koruyucu hekimlikte; kardiyovasküler (KV) ve T2DM gibi metabolik hastalıkların komplikasyonlarını önlemede fiziksel egzersiz teröpatik yöntem olarak önerilmektedir (Bassuk ve Manson 2005; Moore 2004). Düzenli egzersiz/aktivite; dolaşımdaki lipit ve lipoprotein içeriği üzerinde pozitif etki sağlayarak lipit profilinde iyileşme sağlar, kan basıncını (BP) düşürür, insülin sensitivitesini artırır, arteriyel ve kalp fonksiyonlarını iyileştirir, enflamasyonu azaltır, kanıtlanmış faydasıyla beraber diyabet ve metabolik sendromlu hastalarda önerilir (Tanasescu ve ark. 2003). Bu bölüm; fiziksel (in)aktivite, enflamasyon ve T2DM'yle ilişkili anahtar konuların incelendiği hem hayvan hem de insan çalışmalarına odaklanan gözden geçirmedir.

21.4.1 FİZİKSEL EGZERSİZİN TİP 2 DİYABETTEKİ ETKİLERİ

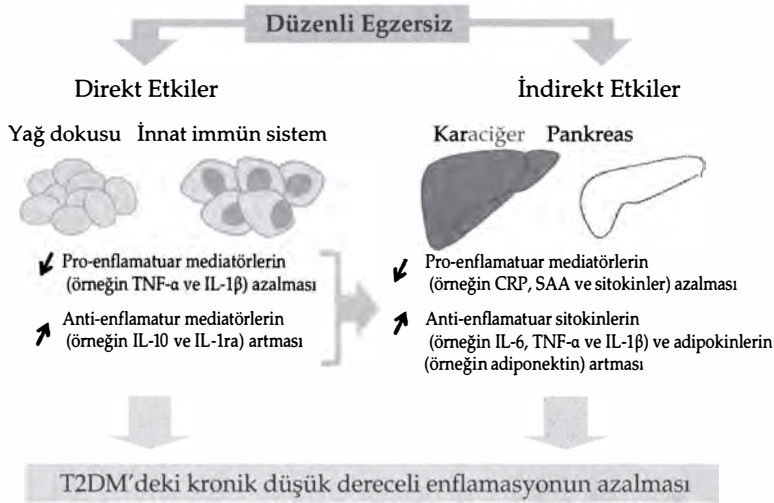
Daha önce elde edilen verilerin ışığında, egzersizin faydalı etkileri enflamatuvar sitokinleri azaltması ve/veya anti-enflamatuvar olanları artırmasıyla ilişkilidir ve bu durum T2DM gibi patolojik durumlar için de doğrudur.

Egzersiz; diyabetik sıçanlarda pro-enflamatuvar sitokinlerin ve CRP'nin artışını engelleyebilmiştir. Martin-Cordero ve ark. (2009), metabolik sendrom modeli olan obez Zucker sıçanlarında düzenli fiziksel aktivite ile iyileştirilebilecek şekilde makrofajlardan salınan pro-enflamatuvar sitokinlerde (TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IFN- δ) bozulma bulmuşlardır (Martin-Cordero ve ark. 2009; Martin-Cordero ve ark. 2011). Daha öncesinde, bizim grubumuz (Teixeira de Lemos ve ark. 2007b ve 2009) tarafından T2DM modeli obez ZDF sıçanlarında yüzme egzersizi çalışmalarının anti-enflamatuvar kapasitesi belirgin olarak gösterilmiştir. Dahası bizim tarafımızdan; egzersiz yaptırılan obez diyabetik ZDF (fa/fa) sıçanlarda serum adiponektin seviyelerindeki artış, kontrol grubu zayıf sıçanlardakine yakın seviyelerde bulunmuştur (Teixeira de Lemos ve ark. 2009). Adiponektinin anti-enflamatuvar etkileri kardiyometabolik profildeki iyileşmeyle ilişkilidir, ayrıca kısmen TNF- α , IL-6 ve CRP seviyeleri üzerindeki düzenleyici etkilerinden dolayı da bu etkiler oluşabilir; bu etki bizim çalışmamızda düzenli yüzme egzersizi yaptırılan ZDF sıçanları üzerinde de gösterilmiştir (Teixeira de Lemos ve ark. 2007b). Tüm ölçümler son egzersizden 48 saat sonra yapıldığından dolayı, sonuçlar tek seans egzersizden sonra ortaya çıkan anti-enflamatuvar etkinin uzantısı olarak düşünülebilir.

Tip 2 diyabetli hastaların pankreatik adacıklarında enflamatuvar cevapla ilişkili olan amiloid depozitler, fibroz ve artmış hücre ölümü görülür (Hull ve ark. 2004). T2DM ayrıca; in vivo ortamda artmış adacık enflamasyonunda kritik olan hiperglisemi, dislipidemi, dolaşımda artmış enflamatuvar faktörler ve hücrel stresle karakterizedir. Adacık kaynaklı enflamatuvar faktörlerin ve adacık enflamasyonunun; β hücre fonksiyonu ve kütlesi üzerine etkisi faydalı ve/veya zararlı olabilir. Pankreatik β hücrelerin fonksiyonundaki düzenleyici rollerine bağlı olarak, bazı sitokinler koruyucu diğerleri zararlı olabilir. Aslında, adacıkların IL-1 β , IFN- δ , TNF- α ve resistine kronik maruziyeti insülin sekresyonunu inhibe eder, β hücre apoptozunu indükler. Adiponektin ve visfatin gibi diğer sitokinler pankreatik β hücre fonksiyonu üzerinde koruyucu etki gösterir. Dolaşımdaki sitokinlere ek olarak; fizyolojik ve patolojik uyaranlara cevap amacıyla adacıklar da lokal sitokinler üretirler, lokal üretilen bu sitokinler de pankreatik β hücre fonksiyonu üzerinde önemli rol oynarlar (Donath ve ark. 2010). Normal pankreatik β hücre fonksiyonunu sağlamak için zararlı ve koruyucu sitokinler dengelenmelidirler. Adacıklardaki ve plazmadaki sitokin profilinin anormal kontrolü, pankreatik β hücre disfonksiyonu ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir (Donath ve ark. 2010). Ortaya çıkan tüm kanıtlar, adacık enflamasyonun; β hücre fonksiyonunun kontrolü ve T2DM'den korunmada etkili olduğu paradigmasını destekler. Düzenli egzersiz pratiğinin tek başına pankreas üzerindeki varsayılan faydalı etkileri daha önceleri birkaç çalışmada raporlanmıştır. Otsuka LONG Evans Tokushima Fatty (OLETF), Goto-Kakizaki (GK), Zucker Fatty (ZF), ZDF ve F344 sıçanları gibi farklı sıçan grupları üzerinde yapılan çalışmalar; egzersiz aktivitesi ile tüm vücut insülin sensitivitesinde ve β hücre kütlesinin korunmasında iyileşmeler göstermiştir (Minato ve ark. 2002; Shima ve ark. 1997). İnsülin sensitivitesinde egzersizle oluşan iyileşmeler, insülin ihtiyacını azaltarak ve β hücre tükenmesini minimize ederek β hücreler üzerinde indirekt etki sunabilir; aynı zamanda hiperglisemiyi minimize etmek β hücre fonksiyon kaybını dengeler (Dela ve ark. 2004), fakat pankreatik fonksiyon üzerindeki direkt etki dışlanamaz. Hemen hemen tüm çalışmalar egzersizle β hücre kütlesinin korunduğunu göstermesine karşın, bu çalışmaların hiç biri enflamasyon üzerine odaklanmaz. T2DM patogenezinde adacık enflamasyonunun anahtar rolü oynadığı aydınlatıldıktan sonra pankreatik adacıkların ve endokrin fonksiyonun korunması kavramı ortaya çıktı. Böylelikle, endokrin pankreas ve plazmada normal sitokin profilini sağlamanın daha etkili β hücre disfonksiyonu tedavisi ve T2DM yönetimiyle ilgili umut verdi. Teixeira de Lemos ve ark. (2009), daha önce bahsedilen hayvan modeli obez T2DM'lerde (ZDF sıçanları);

yüzme egzersizinin, pro-enflamatuar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) endokrin pankreastaki birikimini engelleyebileceğini gösterdiler. Her iki sitokin azalması pankreas immün boyamasında gösterildi ve bu da düzenli fiziksel egzersizin lokal enflamasyona karşı koruyucu olduğunu öne sürüyordu. Şekil 21.2; düzenli egzersizin; yağ dokusu ve innat immün sistem üzerindeki direkt etkileriyle beraber, karaciğer ve pankreas beta hücresi üzerindeki indirekt katkıları olmak üzere bazı anti-enflamatuar özelliklerini özetlemektedir.

Küçük müdahalelerin yapıldığı insan temelli çalışma verileri, düzenli egzersizin enflamasyon üzerine faydalı etkilerini göstermektedir. Örneğin, 43 katılımcının 6 ay boyunca haftada 2,5 saat bireyselleştirilmiş egzersiz yaptırıldığı “öncesi-sonrası” çalışmada; mononükleer hücrelerden aterojenik sitokinlerin üretimi %58 düşerken CRP’de %35 düşme görülmüştür, bununla beraber atheroprotektif sitokinler %36 artmıştır (Smith ve ark. 1999). Metabolik sendromlu hasta popülasyonlarından elde edilen gözlemsel veriler, fiziksel aktivite ve enflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. ATTICA çalışmasında; metabolik sendromlu fiziksel aktif bireylerde sedanter bireylere kıyasla %30 daha düşük IL-6, %15 daha düşük TNF α , %19 daha düşük serum amiloid A (SAA) ve %15 daha düşük lökosit (WBC) sayıları bulundu (Pitsavos ve ark. 2005). Sonuçlardaki bazı uyumsuzluklara katkıda bulunan kısıtlamalara rağmen girişimsel çalışmalarda; regüler/kronik egzersizin, dolaşımdaki enflamatuar belirteçlerin bazal seviyelerinin düşüşüne yol açtığı gösterilmiştir (Kadoglou ve ark. 2007; Balducci ve ark. 2010). Diğer kardiyometabolik risk faktörlerinde görüldüğü gibi, enflamatuar durumdaki fiziksel aktiviteyle indüklenmiş gelişmeler; yalnızca başlangıçta yüksek enflamatuar



ŞEKİL 21.2 Düzenli egzersizin T2DM'deki direkt ve indirekt anti-enflamatuar etkileri. Düzenli egzersiz yağ dokusunu ve innat immün sistem pro-enflamatuar durumu (TNF- α ve IL-1 β dahil olmak üzere pro-enflamatuar mediatörlerin düşmesi nedeniyle) azaltır ve anti-enflamatuar durumu (IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti, IL-1ra, dahil olmak üzere anti-enflamatuar mediatörlerdeki artış nedeniyle) destekler. Bu etkiler; C-reaktif protein (CRP), serum amiloid protein (SAA) ve sitokinler gibi pro-enflamatuar mediatörlerin azalmış üretimiyle karaciğer üzerinde pozitif etkilerin artırılmasıyla gerçekleşir. Bağlantılı olarak, T2DM'deki kronik düşük dereceli enflamasyondaki azalmaya direkt ve indirekt mekanizmalarla katkıda bulunurlar.

belirteç seviyeleri olan bireylere özgü olabilir (Lakka ve ark. 2005). Toplam olarak, kanıtlar; yeterli yoğunluktaki düzenli egzersizin anti-enflamatuar özelliği olduğu tartışmasını desteklemektedir (Das 2004).

Buna rağmen, kronik egzersizle enflamasyonun azaltılmasının dikkate alındığı sonuçlar; kilo kaybı, cinsiyet ve yaş, egzersizin yoğunluk ve frekansı ile beraber eşlik eden ilaç kullanımı dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Faydalı egzersizin; T2DM ile ilişkili altta yatan enflamasyonu artırmadan fitness ve kas gücünü iyileştirmesi gerektiği dikkate alınmalıdır. Böylelikle, kronik enflamatuar hastalığı olan bireylere egzersiz programı reçete ederken kullanılan kanıta dayalı tıp yaklaşımında; güvenli ve efektif egzersiz arasındaki ilişkinin dengesinin anlaşılması gerekmektedir.

21.4.2 T2DM'DE FİZİKSEL AKTİVİTENİN ANTI-ENFLAMATUAR ETKİSİNİN ÖTESİ: DÜZENLİ EGZERSİZİN PLEİOTROPİK ETKİLERİ

Bu bölüm; fiziksel aktivitenin (egzersiz) enflamasyon üzerine etkilerine odaklanmasına rağmen, fiziksel aktivitenin (egzersiz) T2DM dahil olmak üzere kardiyometabolik bozukluklarda, faydalı anti-enflamatuar etkinliği dışında da etkileri vardır. Bizim grubumuzun (Teixeira de Lemos ve ark. 2007a, 2007b ve 2009) obez T2DM'li hayvan modellerinde yaptığı çalışmalar; düzenli ve orta yoğunluklu yüzme protokolü (egzersiz) pratiğinin, pro-enflamatuar profilde azalmayı ve anti-enflamatuar belirteçlerde artışı desteklediğini aşikar olarak göstermiştir. Bununla beraber; faydalı anti-enflamatuar etkiler ötesinde, diğer bazı önemli etkiler de bulduk. Egzersiz, pankreatik lezyonları tam olarak tersine çeviremez de diyabetik dismetabolizmanın kötüleşmesini önlemektedir ve/veya geciktirmektedir. Elde edilen sonuçlar; arteriyel vasküler komplians ve kan basıncında iyileşme, disglisemi ve dislipideminin düzeltilmesi, antioksidan savunmaların artırılarak oksidatif saldırganlığın azaltılmasının desteklenmesi, ilerlemiş evre T2DM özelliği olan Langerhans adacıklarında azalmış pankreatik disfonksiyon sonucu hücre yetmezliği ve insülin direnciyle beraber rölatif insülin yetmezliği gibi birçok özellikle ortaya çıkan egzersiz çalışmasının pleiotropik etkisini aydınlatmıştır. Hayvan modeli ve insanlarla yapılan diğer çalışmalarla doğrulandığı gibi, bizim grubumuz tarafından ortaya konulan pleiotropik etkiler göz önüne alındığında; T2DM'de egzersiz çalışmasının kardiyometabolik koruyucu rolü daha açık hale gelir, daha önce detaylı olarak tartışıldığı üzere; diyabetik azalmış miyokardial β -adrenerjik cevap temel olarak koruyucu etkisi olabilecek β -2 adrenoseptör ekspresyonundaki azalmadan kaynaklanır (Lahaye ve ark. 2010), kronik böbrek hastalığı (CKD) olan obez diyabetik hastalarda azalmış kardiyovasküler komplikasyonu destekleyen istirahat kan basıncı ve 24-saatlik proteinüriyi azaltır (Leehey ve ark. 2009), IGT hastalarında endotelial disfonksiyonun iyileşmesini gösteren plazma endothelin 1 (ET-1) ve NO içeriğinde azalmayla birlikte antropometrik ölçümler ve plazma oksidan stres belirteçlerindeki faydalı etkiler (Kasımay ve ark. 2010), obez metabolik sendromlu sıçan modelinde noninfiltre peritoneal makrofajlar yoluyla TNF- α ve IL-6 salınımının bozulmasında iyileşme sağlar (Martin-Cordero ve ark. 2009 ve 2011). Bu etkiler diyabet evrimini ve komplikasyonlarını önleme ya da azaltmaya tartışmasız katkıda bulunan önemli bulgulardır.

Tip 2 diyabetli hastalar; T2DM'nin diğer komplikasyonlarını önlemek için antidiyabetik ilaçlar dışında lipit düşürücü ilaçlar (statinler, ezetimib, fibratlar ve kombinasyonları), antihipertansif ilaçlar (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör Antagonistleri [ARA], beta blokörler, diüretikler, kalsiyum giriş blokörleri), antiplatelet ilaçlar (asetilsalisilik asit [ASA], klopidoğrel, triflusal, ya da benzerleri) gibi ilaçlara da ihtiyaç duyarlar.

Kronik egzersiz ve varsayılan antidiyabetik çoklu ilaç kullanımı arasındaki benzerlikler aydınlatılmayı hakeder; egzersiz; ek avantaj olarak düzenli ve orta yoğunlukta yapılırsa yan etkiye yol açmaz ve hipotetik antidiyabetik çoklu ilaç kullanımına kıyasla daha fazla metabolik etkinlik gösterir.

Bununla beraber; farklı T2DM hasta alt gruplarında egzersizin faydalarını ve burada anlatılan anti-enflamatuar özelliklerini maksimize etmek amacıyla; tercih edilecek egzersiz tip, süre ve yoğunlukları hakkında insanlar üzerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu fark etmeliyiz.

21.5 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Güncel çalışmalar, egzersizin düşük dereceli sistemik enflamasyonla ilişkili hastalıklara karşı etkili olduğunu göstermektedir. Egzersizin anti-enflamatuar etkisi için birkaç potansiyel mekanizma öne sürülmüştür, yağ dokusu-innat immün sistem aksı; egzersiz vücut yağını, yağ dokusundaki makrofajların birikimini, makrofaj fenotipindeki değişimleri azaltır; egzersizin kaslar üzerindeki etkileri sitokinler/miyokinlerin salınımıyla varsayılan faydalı sağlık etkilerine aracılık eder. Bu aksiyonlar birlikte hareket ederek tip 2 diabetes mellitus, kanser, diğerleri gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları içeren kronik hastalıklara karşı korunmada önemli rol oynar. Özellikle, egzersizin uzun dönem etkisi; akut egzersizle oluşan kas kaynaklı IL-6 ve diğer anti-enflamatuar sitokinlerle gerçekleşen anti-enflamatuar cevaba atfedilir. Bununla beraber, pro- ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki denge akut yoğun egzersizle bozulduğu zaman; enflamatuar durumun kötüleşmesi olur. Zararlı sonuçlar, immün sinyallerin egzersizle stimülasyonunun patolojik kombinasyonunu oluşturur. Bu içerikte, akut egzersizi immünizasyon olarak düşünülebilir ve egzersizin hastalığa neden olmadan immüniteyi uyaran aşı gibi etki ettiğini hipotez olarak sunabiliriz. Düzenli egzersizle birlikte akut egzersizin anti-enflamatuar etkileri kronik sistemik düşük dereceli enfamasyona karşı koruyucudur; böylelikle T2DM gelişimi ve insülin direncine karşı koruyuculuk sunar. T2D (erkek Zucker Diyabetik Yağlı sıçanlar)'li hayvan modellerinde bizim tarafımızdan elde edilen sonuçlar bu hipotezi doğrular ve hatta egzersiz çalışmalar pankreatik adacık dejenerasyonundan sorumlu enflamasyon üzerinde pozitif etki gösterir.

Egzersizin koruyucu, anti-enflamatuar etkilerinin altında yatan mekanizmalarını tam olarak anlayabilmek için; bizim, birçok hastalığı kronik enflamasyonun etkilerini etkin şekilde azaltabilecek egzersiz özelliğine odaklanmamız gerekmektedir. Ek olarak, regüler/kronik egzersiz; T2DM'nin alta yatan patolojik evriminin diğer yönlerini engelleyerek/azaltarak pleiotropik kardiyoprotektif eylemlere gücü yeter. Böylelikle, düzenli egzersizin doğru kullanımı; hipotetik antidiyabetik ilaç kullanımına kıyasla eşdeğer ya da hatta daha fazla metabolik etkinlik sağlayabilir. Bununla beraber, egzersizin; T2DM hastalarında yalnızca hastalığın önlenmesi değil aynı zamanda tedavisindeki faydalarını çoğaltmak için; egzersizin tercih edilen tipi, süresi ve yoğunluğu hakkında insanlar üzerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunun farkında olmalıyız.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Sedanter yaşam ya da fiziksel inaktivite; kronik hastalık gelişiminin güçlü prediktörü olarak düşünülebilir, erken morbidite ve mortaliteye katkısı olduğu bilinmelidir.
- Düşük dereceli kronik enflamasyon; dolaşımsal (ateroskleroz, kalp yetmezliği), endokrin/metabolik (insülin direnci, metabolik sendrom, tip 1 ve tip 2 diyabet, obezite), iskeletsel (sarkopeni, artrit, osteoporoz), pulmoner (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve nörolojik (demans, depresyon) gibi birçok hastalıkla ilişkilidir.
- Düzenli egzersiz; anti-enflamatuar aktivitesinden dolayı kronik hastalıklara karşı koruyucudur ve nonfarmakolojik teröpatik opsiyon olarak görülebilir.
- Düzenli egzersizin anti-enflamatuar özelliğinin altında yatan mekanizmalar; yağ dokusu ve innat immün sistem üzerindeki direkt etkilerini içerir, aynı zamanda, karaciğer üzerindeki indirekt etkileri ve anti-enflamatuar mediatörlerin artmış üretimiyle beraber azalmış pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını içerir.
- Akut ve ağır egzersiz artmış sistemik enflamasyona neden olabilirken, regüler egzersiz enflamatuar belirteçlerin seviyelerinde düşüşe neden olur.
- T2DM hastalarında, regüler egzersiz; anti-enflamatuar etki dahil olmak üzere metabolik profile iyileşmeye yol açar, kardiyovasküler ve metabolik riskin azalmasına katkıda bulunur.
- Egzersiz programları; maksimum faydalı etkileri elde etmek için, yaş, cinsiyet ve sağlık durumu gibi temel faktörlere dayanan bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, and Pillai S. 2007. *Cellular and Molecular Immunology*, 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders.
2. Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. 2005. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol*. 563 (Pt 2):507–16.
3. Autenrieth C, Schneider A, Döring A, Meisinger C, Herder C, Koenig W, et al. 2009. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc*. 41 (9):1706–13.
4. Bagby GJ, Sawaya DE, Crouch LD, Shepherd RE. 1994. Prior exercise suppresses the plasma tumor necrosis factor response to bacterial lipopolysaccharide. *J Appl Physiol*. 77 (3):1542–7.
5. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. 2010. Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. 170 (20):1794–803.
6. Baptista S, Piloto N, Reis F, Teixeira-de-Lemos E, Garrido AP, Dias A, et al. 2008. Treadmill running and swimming imposes distinct cardiovascular physiological adaptations in the rat: Focus on serotonergic and sympathetic nervous systems modulation. *Acta Physiol Hung*. 95 (4):365–81.
7. Bassuk SS, Manson JE. 2005. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 99:1193–1204.
8. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. 2010. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*. 411 (11-12):785–93.
9. Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, Lyrenäs L, Huang Y, Wiman B, et al. 2003. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 171 (2):359–67.
10. Berster JM, Göke B. 2008. Type 2 diabetes mellitus as risk factor for colorectal cancer. *Arch Physiol Biochem*. 114 (1):84–98.
11. Brandt C, Pedersen BK. 2010. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2010:520258.
12. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. 2003. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*. 11 (4):525–31.
13. Das UN. Anti-inflammatory nature of exercise. 2004. *Nutrition*. 20:323–36.
14. Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, Galbo H. 2004. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 287 (5):E1024–31.
15. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. 2010. Cytokine production by islets in health and diabetes: Cellular origin, regulation and function. *Trends in Endocrinol Metab*. 21 (5):261–7.
16. Edwards KM, Burns VE, Carroll D, Drayson M, Ring C. 2007. The acute stress-induced immunoenhancement hypothesis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 35 (3):150–5.
17. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. 2001. The acute phase response and exercise: Court and field sports. *Br J Sports Med*. 35, 170–3.
18. Febbraio MA, Pedersen BK. 2002. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 16 (11):1335–47.
19. Febbraio MA. 2007. Exercise and inflammation. *J Appl Physiol*. 103 (1):376–7.
20. Fisman EZ, Tenenbaum A. 2010. The ubiquitous interleukin-6: A time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 9:62.
21. Gil A, María Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R. 2007. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 98 (supplement 1):S121–6.
22. Giraldo E, Hinchado MD, García JJ, Ortera E. 2008. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors. *Mol Cell Biochem*. 313:147–53.
23. Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. 2004. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci*. 22 (1):115–25.
24. Hansson GK. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 352:1685–95. Hasselgren PO. 1999. Role of ubiquitin-proteasome pathway in sepsis-induced muscle catabolism. *Mol Biol Rep*. 26 (1-2):71–6.

25. Higashimoto Y, Yamagata Y, Taya S, Iwata T, Okada M, Ishiguchi T, et al. 2008. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Similarities and differences. *Respirology* 13:128–33.
26. Hotamisligil, GS. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444:860–7.
27. Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, Kahn SE. 2004. Islet amyloid: A critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:3629–43.
28. Jenkins RC, Ross RJM. 1999. *The endocrine response to acute illness*. Front Horm Res. Basel, Karger. vol 24, p. 13.
29. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. 2007. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 14:837–43.
30. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 444, 840–6.
31. Kaspis C, Thompson PD. 2005. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 45:1563–9.
32. Kasımay O, Ergen N, Bilsel S, Kaçar O, Deyneli O, Gogas D, et al. 2010. Diet-supported aerobic exercise reduces blood endothelin-1 and nitric oxide levels in individuals with impaired glucose tolerance. *J Clin Lipidol.* 4 (5):427–34.
33. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo J, Pedersen BK. 2004. Exercise normalises overexpression of TNF- α in knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 321 (1):179–182.
34. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisloff U, et al. 2005. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res.* 67:161–72.
35. Lahaye SD, Gratas-Delamarche A, Malardé L, Vincent S, Zguira MS, Morel SL, et al. 2010. Intense exercise training induces adaptation in expression and responsiveness of cardiac β -adrenoceptors in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 9:72.
36. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. 2005. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: The HERITAGE Family Study. *Eur Heart J* 26:2018–25.
37. Laye MJ, Thyfault JP, Stump CS, Booth FW. 2007. Inactivity induces increases in abdominal fat. *J Appl Physiol.* 102:1341–7.
38. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, Cooper C, et al. 2009. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: A randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 8:62.
39. Lin WW, Karin M. 2007. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest.* 117 (5):1175–83.
40. Luster AD, Alon R, von Andrian UH. 2005. Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets. *Nat Immunol.* 6:1182–90.
41. Majno G, Joris I. 2004. *Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology*. 2nd ed. Oxford, UK: Oxford University Press.
42. Malm C. 2004. Exercise immunology: The current state of man and mouse. *Sports Med.* 34 (9):555–66.
- Marik PE. 2006. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin.* 22 (1):151–9.
43. Martín-Cordero L, García JJ, Giraldo E, De la Fuente M, Manso R, Ortega E. 2009. Influence of exercise on the circulating levels and macrophage production of IL-1 β and IFN γ affected by metabolic syndrome: An obese Zucker rat experimental animal model. *Eur J Appl Physiol.* 107 (5):535–43.
44. Martín-Cordero L, García JJ, Hinchado MD, Bote E, Manso R, Ortega E. Habitual physical exercise improves macrophage IL-6 and TNF- α deregulated release in the obese Zucker rat model of the metabolic syndrome. *Neuroimmunomodulation* 18 (2):123–30.
45. Mathur N, Pedersen BK. 2008. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 109502: Epub.
46. Matter CM, Handschin C. 2007. RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 115 (8):946–8.

47. Matthys P, Mitera T, Heremans H, Van Damme J, Billiau A. 2002. Anti-gamma interferon and anti-interleukin-6 antibodies affect staphylococcal enterotoxin B-induced weight loss, hypoglycemia, and cytokine release in D- physique anxiety in older adults: Fitness and efficacy influences. *Aging Ment Health*. 6 (3):222–30.
48. Miles MP. 2008. How do we solve the puzzle of unintended consequences of inflammation? Systematically. *J Appl Physiol*. 105: 1023–5.
49. Minato K, Shiroya Y, Nakae Y, Kondo T. 2002. The effect of chronic exercise on the rat pancreas. *Int J Pancreatol*. 27 (2):151–6.
50. Miyazaki H, Oh-Ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, et al. 2001. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol*. 84:1–6.
51. Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH. 2001. Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 250: 415–21. Moore GE. 2004. The role of exercise prescription in chronic disease. *J Sports Med*. 38:6–7.
52. Nicklas BJ, Brinkley TE. 2009. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev*. 37 (4):165–70.
53. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. 2008. Association between interleukin-15 and obesity: Interleukin-15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 93 (11):4486–93.
54. Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschnieder T, et al. 2007. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol*. 584 (Pt 1):305–12.
55. Nielsen AR, Pedersen BK. 2007. The biological roles of exercise induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab*. 32:833–9.
56. Nieman DC. 2003. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep*. 2 (5):239–42.
57. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. 2008. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA*. 299:1261–63.
58. Ortega E. 2003. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: Physiological implications. *Exerc Immunol Rev*. 9:70–94.
59. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Schwiebert LM. 2005. RU486 blocks the anti-inflammatory effects of exercise in a murine model of allergen-induced pulmonary inflammation. *Brain Behav Immun*. 19 (5):413–22.
60. Pavlov VA, Tracey KJ. 2005. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*. 19:493–99.
- Pearson, TA, Mensah, GA, Alexander, RW, et al. 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 107:499–511.
61. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. 2000. Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. 80:1055–81.
62. Pedersen BK, Febbraio MA. 2008. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*. 88 (4):1379–406.
63. Pedersen BK. 2011. Muscles and their myokines. *J Exp Biol*. 214 (Pt 2):337–46.
64. Pedersen BK. 2006. The anti-inflammatory effect of exercise: Its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays in Biochemistry*. 42:105–17.
65. Pedersen BK. 2009. The diseasome of physical inactivity—and the role of myokines in muscle—fat cross talk. *J Physiol*. 587:5559–68.
66. Pedersen BK. 2007. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochemical Society Transactions* 35:1295–97.
- Pedersen BK. 2011. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun*. 25 (5):811–6.
67. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. 2007. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 7 (2):161–7.
68. Philippou A, Bogdanis G, Maridaki M, Halapas A, Sourla A, Koutsilieris M. 2009. Systemic cytokine response following exercise-induced muscle damage in humans. *Clin Chem Lab Med*. 47:777–82.
69. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohooou C, Kavouras S, Stefanadis C. 2005. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: The ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 12:151–8.

70. Plomgaard P, Penkowa M, Pedersen BK. 2005. Fiber type specific expression of TNF-alpha, IL-6 and IL-18 in human skeletal muscles. *Exerc Immunol Rev.* 11:53–6.
71. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. 2010. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring).* 18 (11):2191–8.
72. Quinn LS. 2008. Interleukin-15: A muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J Anim Sci.* 86 (14 Suppl):E75–E83.
73. Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Wolden-Hanson T. 2010. Serum and muscle interleukin-15 levels decrease in aging mice: Correlation with declines in soluble interleukin-15 receptor alpha expression. *Exp Gerontol.* 45 (2):106–12.
74. Radom-Aizik S, Leu SY, Cooper DM, Zaldivar F Jr. 2007. Serum from exercising humans suppresses t-cell cytokine production. *Cytokine.* 40:75–81.
75. Ravin KR, Kamari Y, Navni I, Grossman E, Sharabi Y. 2005. Adiponectin: Linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 3:465–71.
76. Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, Wolfe ML, Pinto SC, Rhodes T, Girman C, et al. 2007. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *Journal of Investigative Medicine.* 55 (1):26–35.
77. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. 2003. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391–7.
78. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 285:2481–5.
79. Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, Ferrell RE. 2004. Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *J Appl Physiol.* 97:2214–9.
80. Selamoglu S, Turgay F, Kayatekin BM, Gunenc S, Yslegen C. 2000. Aerobic and anaerobic training effects on the antioxidant enzymes of the blood. *Acta Physiol Hung.* 87:267–73.
81. Shima K, Zhu M, Noma Y, Mizuno A, Murakami T, Sano T, et al. 1997. Exercise training in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus: Effects on the B-cell mass, insulin content and fibrosis in the pancreas. *Diabetes Res Clin Pract.* 35 (1):11–19.
82. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. 1999. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 281:1722–27.
83. Smith LM, Cuthbertson B, Harvie J, Webster N, Robins S, Ralston SH. 2002. Increased bone resorption in the critically ill: Association with sepsis and increased nitric oxide production. *Crit Care Med.* 4:837–40.
84. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. 2003. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J.* 17:884–6.
85. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. 2003. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 7:2435–9.
86. Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, Garrido AP, Pinto R, Sepodes B, et al. 2007a. Efeitos do exercício físico aeróbio no perfil metabólico e oxidativo de ratos diabéticos tipo 2. *Bull SPHM.* (1):16–28.
87. Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. 2007b. Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Med Sci Monit.* 13 (8):BR168–174.
88. Teixeira de Lemos E, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. 2009. Exercise training decreases proinflammatory profile in Zucker diabetic (type 2) fatty rats. *Nutrition.* 25 (3):330–9.
89. Tomaszewski M, Charchar FJ, Przybycin M, Crawford L, Wallace AM, Gosek K, et al. 2003. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultramarathon runners independent of markers of adiposity: How low can you go? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23:1640–4.
90. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. 2003. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (10):4673–6.
91. Wärnberg J, Nova E, Romeo J, Moreno LA, Sjöström M, Marcos A. 2007. Lifestyle-related determinants of inflammation in adolescence. *Br J Nutr.* 98:S116–S120.
92. Waugh DJJ, Wilson C. 2008. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 14: 6735–41.

93. White LJ, Castellano V, McCoy SC. 2006. Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis. *J Sports Sci.* 24: 911–14.
94. Wilund KR. 2007. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)*. 112 (11):543–55.
95. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. 2009. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 29 (2):381–93.
96. Zahner L, Puder JJ, Roth R, Schmid M, Guldemann R, Pühse U, et al. 2006. A school-based physical activity program to improve health and fitness in children aged 6–13 years (“Kinder-Sportstudie KISS”): Study design of a randomized controlled trial [ISRCTN15360785]. *BMC Public Health* 6:147.
97. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. 2007. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *International Journal of Obesity* 31 (9):1420–8.
98. Zipp F, Aktas O. 2006. The brain as a target of inflammation: Common pathways link inflammatory and neuro- degenerative diseases. *Trends Neurosci.* 29 (9):518–27.

22 Omega-6 Ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri ve Enflamatuvar Durumlar

Philip C. Calder

Southampton Üniversitesi

Southampton, United Kingdom

Çeviri: Prof. Dr. Mehtap ÇINAR

Dr. Gizem BAŞARAN - Dr. Özge DERELİ ŞAHBAZ

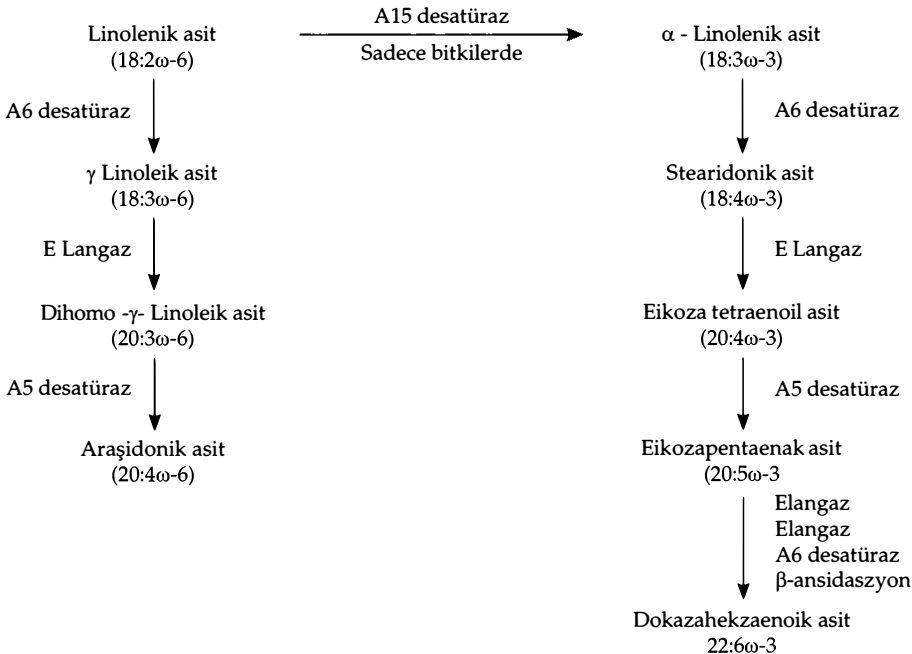
İÇİNDEKİLER

22.1	Omega-6 Ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri- İsimlendirmeleri, Biyosentezi, Kaynakları Ve Alımı	306
22.2	Omega-6 Ve Enflamasyon Hücrelerinde Omega-6 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	307
22.3	Araşidonik Asit, Enflamasyona Katılan Eikosanoid Mediyatörlerinin Öncülüdür	308
22.4	Omega-3 Yağ Asitleri Ve Lipid Mediyatörleri	309
22.4.1	Omega-3 Yağ Asitleri Araşidonik Asitten Eikozanoidlerin Üretimini Azaltır	309
22.4.2	Epa, Alternatif Eikozanoidlerin Oluşmasına Yol Açar	310
22.4.3	Epa Ve Dha, Antienflamatuvar Ve Enflamasyon Çözücü Resolvinleri Ve Protektinleri Artırıyor	310
22.5	Omega-3 Yağ Asitleri Nfkb İlişkili Enflamasyonun Azalmasına Neden Olurlar	311
22.5.1	Nfkb Sistemi	311
22.5.2	Epa Ve Dha, Nfkb Aktivasyonunu Ve Nfkb Hedeflerinin Uyarılmasını İnhibe Eder ..	311
22.5.3	Epa Ve Dha, Ppar- γ Ve Nfkb Arasında Bir Antienflamatuvar Etkileşim Geliştirebilir	311
22.5.4	Epa Ve Dha, Nfkb Aktivasyonunu İnhibe Eden Bir Hücre Yüzey Reseptörü Üzerinden Etki Gösteriyor Olabilir	312
22.6	Epa Ve Dha'nın T Hücrelerine Etkisi	312
22.7	Kronik Enflamasyonda Tedavi Seçeneği Olarak Omega-3 Yağ Asitleri	312
22.7.1	Genel Bilgiler	312
22.7.2	Romatoid Artrit	313
22.7.2.1	Giriş	313
22.7.2.2	Omega-3 Pufa'lar Ve Ra Hayvan Modelleri	313
22.7.2.3	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Klinik Çalışmaları	313
22.7.2.4	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Çalışmalarının Meta-Analizleri	314
22.7.3	Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	314
22.7.3.1	Giriş	314
22.7.3.2	Omega-3 Pufa'lar Ve İbh Hayvan Modelleri	314
22.7.3.3	İbh'de Ω -3 Pufa'ların Klinik Çalışmaları	315
22.7.3.4	Ra'da Ω -3 Pufa'ların Çalışmalarının Meta-Analizleri	315
22.8	Geleceğe İlişkin Öneriler	315
	Çıkarılacak Mesajlar	316
	Referanslar	317

22.1 OMEGA-6 VE OMEGA-3 ÇOKLU DOYMAMIS YAĞ ASİTLERİ-İSİMLENDİRMELERİ, BİYOSENTEZİ, KAYNAKLARI VE ALIMI

Bu bölümde iki çoklu doymamış yağ asidi ailesi (PUFA), omega-6 (ω -6) ailesi ve omega-3 (ω -3) ailesi ele alınacaktır. Omega-6 ve ω -3 PUFA'ların her biri karakteristik olarak farklı yapısal özelliklere, besinsel kaynaklara ve biyolojik özelliklere sahiptir. PUFA'lar, yağ asil hidrokarbon zinciri içinde iki veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitleridir. İnsan diyetinin doymuş veya tekli doymamış yağ asitlerinden daha küçük bir kısmını oluştururlar. PUFA'lar, hidrokarbon zincirinde iki veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitleridir. İnsan diyetinde doymuş veya tekli doymamış yağ asitlerine göre daha az yer kaplarlar. " ω -6" ve " ω -3" terimleri, bu yağ asitlerinin karakteristik, ayırt edici yapısal özelliklerini ifade eder: sayı (yani, 6 veya 3), terminal metil karbonun bir numaralı karbon olarak tanımlandığı durumlarda hidrokarbon zincirindeki ilk çift bağın olduğu karbon atomunu belirtir. En basit ω -6 PUFA, 18:2 ω -6 olarak tanımlanan ve hidrokarbon zincirinde iki çift bağ olan 18 karbonlu yağ asidi linoleik asittir. En basit ω -3 PUFA ise, 18:3 ω -3 olarak tanımlanan ve hidrokarbon zincirinde üç çift bağ olan 18 karbonlu yağ asidi α -linolenik asittir. Linoleik asit ve α -linolenik asit hayvanlarda sentezlenemez. Ancak bitkiler sentezleyebilir. Ayrıca, hayvanlar ω -6 ve ω -3 PUFA'ları birbirine dönüştüremez, ancak bitkiler bunu yapabilir. Hayvanlarda, linoleik ve α -linolenik asitler diğer yağ asitlerine dönüştürülebilmektedir (Şekil 22.1). Bu dönüşüm sırasında, metil-terminal çift bağının pozisyonu, linoleik asidin diğer ω -6 PUFA'ların ve α -linolenik asidin diğer ω -3 PUFA'ların bir öncüsü olacak şekilde korunur (Şekil 22.1). Linoleik ve α -linolenik asitlerinin diğer yağ asitlerine dönüşmesi doymamışlık adı verilen bir süreçle ilave çift bağların hidrokarbon zincirine eklenmesi ve hidrokarbon zincirinin uzaması yoluyla gerçekleşir. Bu yolla, linoleik asit araşidonik aside (20:4 ω -6; ARA; Şekil 22.1) ve α -linolenik asit eikosapentaenoik aside (20:5 ω -3; EPA; Şekil 22.1) dönüştürülebilir. Araşidonik asit ve EPA metabolize edilebilir, EPA sonuçta dokosaheksaenoik asit dönüşür (22:6 ω -3; DHA; Şekil 22.1).

Linoleik asit bitkilerde sentezlendiğinden, tohumlarda ve sert kabuklu yemişlerde, yaygın olarak kullanılan birçok bitkisel yağda (örneğin mısır, ayçiçeği ve soya fasulyesi yağları) ve bitkisel yağlardan yapılan margarin gibi ürünlerde önemli miktarlarda bulunması şaşırtıcı değildir. α -lino-



Şekil 22.1

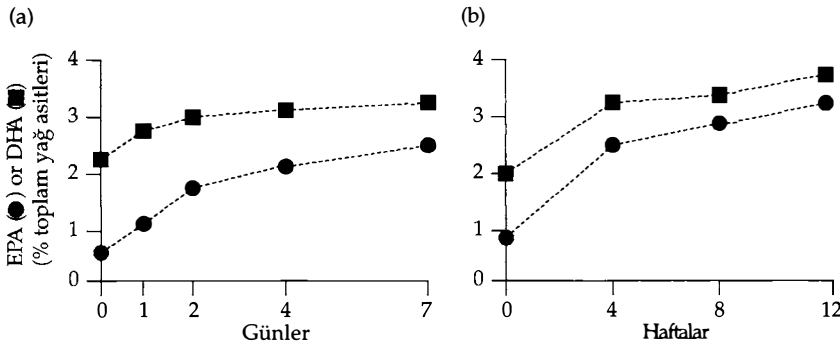
çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi. ARA, araşidonik asit; DHA, dokozaheksaenoik asit; EPA, eikozapentaenoik asit.

lenik asit yeşil bitkilerde, bazı bitkisel yağlarda (örneğin soya fasulyesi ve kolza tohumu yağı), bazı sert kabuklu yemişlerde (örneğin ceviz), keten tohumunda ve keten tohumu yağında bulunur. Batı tipi beslenmede diyetle alınan PUFA'nın %95'inden fazlasını ve genellikle %98'ini linoleik ve α -linolenik asit oluşturur, diğer PUFA'lar genellikle düşük miktarlarda tüketilir. Diyetle linoleik asit alımı miktar olarak α -linolenik asit alımından oldukça fazladır. Tipik batılı bir yetişkinin linoleik asit ve α -linolenik asit alımı yaklaşık sırasıyla 10 ve 1 g/gün olacaktır. ARA, EPA ve DHA diyetle alımı linoleik ve α -linolenik asitten daha azdır. ARA et, yumurta ve sakatatta (örneğin karaciğer) bulunur ve günde yaklaşık birkaç yüz mg tüketilir. EPA ve DHA, deniz ürünlerinde, özellikle ton balığı, somon, uskumru, ringa balığı ve sardalye gibi "yağlı" balık olarak adlandırılan balıklarda bulunur. Ayrıca az miktarda yumurta ve ette bulunurlar. Bir yağlı balık öğünü, balık türüne bağlı olarak 1-3,5 g n-3 PUFA sağlayabilir. Beyaz balık öğünü (örneğin, morina balığı) ise, bu miktarın yaklaşık onda birini sağlar. İnsanların yağlı balıkları çok az tüketmesi veya hiç yememesi nedeni ile, EPA ve DHA alımları birkaç 10-100 mg/gündür (British Nutrition Foundation 1999; Meyer ve ark. 2003). Balık yağı takviyeleri EPA ve DHA içerir. Standart bir takviyede EPA ve DHA, mevcut yağ asitlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur, yani 1 g'lık bir kapsülde yaklaşık 300 mg EPA + DHA mevcuttur.

22.2 OMEGA-6 VE ENFLAMASYON HÜCRELERİNDE OMEGA-6 ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ

PUFA'lar, hücre membranındaki fosfolipidlerin temel yapısal ve fonksiyonel bileşenleridir. Standart beslenen laboratuvar fare veya sıçanlarından alınan makrofaj, nötrofil ve lenfositlerin fosfolipidleri genellikle yüksek ARA içeriğine sahiptir; ARA mevcut yağ asitlerinin %15-20 kadarına katkıda bulunur; ayrıca, çok az EPA veya DHA içerirler (Calder ve diğ. 1990, 1994). Bununla birlikte, bileşimdeki bu oranlar diyet manipülasyonları ile değiştirilebilir. Örneğin, sıçanlara ARA içerikli diyet uygulanırsa, lenfositlerin ARA miktarları artacaktır (Peterson ve ark. 1998) ve benzer şekilde farelere veya sıçanlara balık yağı içeren diyet uygulanırsa, makrofajların, nötrofillerin ve lenfositlerin EPA ve DHA miktarları artacaktır (Peterson ve ark. 1998; Wallace ve ark. 2001). Balık yağı ile beslenilmesi EPA ve DHA'nın enflamatuvar hücre fosfolipitleri içine dahil olmasına ve mevcut ARA miktarında bir azalmaya neden olur (Peterson ve ark. 1998; Wallace ve ark. 2001).

Benzer gözlemler insanlarda da mevcuttur. Batı tipi beslenen insanlardan alınan kan örneklerinde; monositlerin, nötrofillerin ve lenfositlerin fosfolipitlerinde, yağ asitlerinin yaklaşık %10-20'si ARA, %0,5-1'i EPA ve % 1,5-3'ü DHA olduğu saptanmıştır (Lee ve arkadaşları 1985; Endres ve arkadaşları 1989; Sperling ve arkadaşları 1993; Caughey ve arkadaşları 1996; Yaqoob ve arkadaşları 2000; Healy ve arkadaşları 2000). Bununla birlikte, fosfolipid grupları arasında yağ asidi içerikleri açısından farklılıklar vardır (Sperling ve ark. 1993). ARA, EPA ve DHA'nın diyetle farklı miktarlarda alımı, hayvan çalışmalarında olduğu gibi, insan enflamatuvar hücrelerinin yağ asidi bileşimini değiştirebilir. Artmış miktarda ARA alan yaşlı insanlarda, kan mononükleer hücrelerinde, lenfosit ve monositlerin karışımında, daha yüksek oranda ARA olduğu saptanmıştır (Thies ve ark. 2001). Genellikle balık yağı takviyeleriyle artan EPA+DHA alımının, mononükleer hücre ve nötrofillerde EPA ve DHA oranının artmasına neden olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Lee ve ark. 1985; Endres ve ark. 1989; Sperling ve ark. 1993; Caughey ve ark. 1996; Yaqoob ve ark. 2000; Healy ve ark. 2000; Thies ve ark. 2001; Kew ve ark. 2003, 2004; Rees ve ark. 2006). Artan EPA ve DHA içeriği, ω -6 PUFA'larında, özellikle ARA'nın azalması ile ilişkilidir. İnsan enflamatuvar hücreleri içine EPA ve DHA'nın dahil edilmesinin birkaç gün içinde başladığı ve birkaç hafta içinde tepe noktasına ulaştığı gösterilmiştir (Yaqoob ve ark. 2000; Healy ve ark. 2000; Thies ve ark. 2001; Kew ve ark. 2004; Rees ve ark. 2006; Faber ve ark. 2011). Yapılan iki çalışmanın sonucunda, hemen hemen aynı dozda kullanılan EPA ve DHA'nın insan mononükleer hücrelerine dahil edilme süreci Şekil 22.2, gösterilmektedir. Farklı dozlarda kullanılan balık yağı ile yapılan çalışmalarla, EPA ve DHA'nın bu dahil edilme sürecinin doza bağımlı olarak gerçekleştiği saptanmıştır (Healy ve ark. 2000; Rees ve ark. 2006; Calder 2008a).



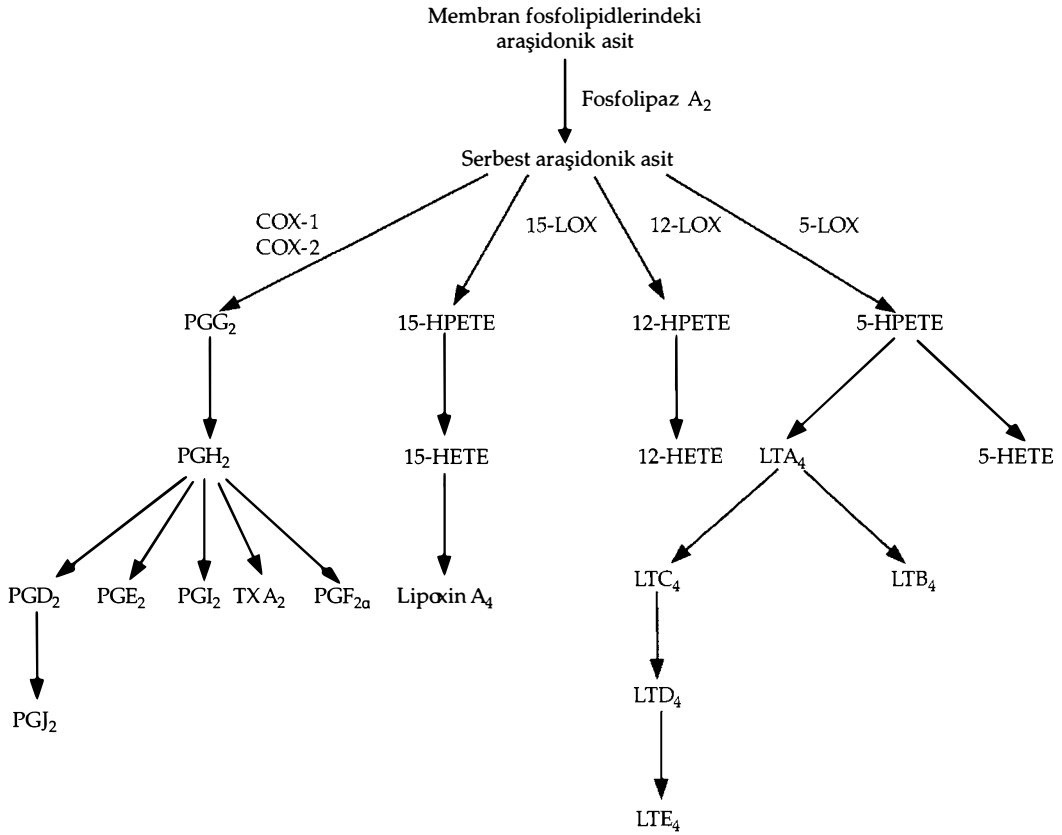
ŞEKİL 22.2 EPA ve DHA'nın insanlarda kan enflamatuvar hücrelerine dahil edilme süresi. (a) Sağlıklı erkek gönüllüler bir hafta boyunca günde 2,4 g EPA ve 1,3 g DHA tüketmiş ve 0, 1, 2, 4 ve 7 günlerinde kan örnekleri toplanmıştır ve lökositlerde yağ asidi bileşimi ölçülmüştür. Veriler 12 deneğin ortalamasıdır ve Faber ve ark. (2011). (b) Sağlıklı erkek ve kadın gönüllüler 12 hafta boyunca günde 2,1 g EPA ve 1,1 g DHA tüketmiş ve 0, 4, 8 ve 12. haftalarda kan örnekleri toplanmıştır. Kan mononükleer hücrelerinin yağ asidi bileşimi ölçülmüştür. Veriler 8 deneğin ortalamasıdır Yaqoob ve ark. (2000) çalışmasından alınmıştır.

22.3 ARAŞİDONİK ASİT, ENFLAMASYONA KATILAN EİKOZANOİD MEDİYATÖRLERİNİN ÖNCÜLÜDÜR.

Eikozanoidler, 20 karbonlu PUFA'lerden sentezlenirler. Önemli enflamasyon mediyatör ve regülatörleri olan prostaglandinleri (PG'ler), tromboksanları ve lökotrienleri (LT'ler) içerirler (Lewis ve ark. 1990; Tilley ve ark. 2001). ARA membran fosfolipidlerindeki yüksek içeriği nedeniyle, eikozanoid sentezi için olağan öncüdür (Şekil 22.3). ARA, fosfolipidlerden, inflamatuvar uyarılarla aktive olan fosfolipaz A2 enziminin etkisiyle serbestleşir. Serbest ARA, siklooksijenaz (COX) veya lipoksijenaz (LOX) enzimleri için substrat görevi görür. COX enzimleriyle PG'ler ve tromboksanlar oluşur; LOX enzimleriyle LT'ler oluşur. Eikozanoid mediyatörleri enflamasyonda çeşitli rollere sahiptir. Örneğin, PGE2, vasküler geçirgenliği artırır; vazodilasyona, kan akımında artışa ve lokal pireksiye, diğer ajanların neden olduğu ağrının potansiyalizasyonu gibi birçok proenflamatuvar etkilere neden olur. Ayrıca lokal doku hasarı ve yıkımına neden olabilecek bazı matriks metaloproteinazların üretimini de destekler (örneğin, romatoid artrit [RA], kemiğe etki). Antienflamatuvar olarak kullanılan bazı farmasötik ajanlar, COX yolunu hedef alır. LTB4 vasküler permeabilityi, lokal kan akımını, reaktif oksijen türlerinin ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır, lizozomal enzimlerin salınımını uyarır ve lökositler için güçlü bir kemotaktik ajandır.

COX ekspresyonu RA hastalarının sinovyumunda (Sano ve ark. 1992; Feldmann ve Maini 1999) ve sıçan artrit modellerinin eklem dokularında artmıştır (Sano ve ark. 1992). Aktif RA hastalarının sinovyal sıvısında PGE2, LTB4 ve 5-hidroksieikozatetraenoik asit bulunur (Sperling 1995). Nötrofil, monosit ve sinoviyosit gibi infiltratif lökositler RA'da önemli eikozanoid kaynaklarıdır (Sperling 1995). Non-steroid antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) RA'da COX aktivitesini inhibe etmesi hastalığın patofizyolojisinde bu yolun önemini göstermektedir.

Laboratuvar hayvanlarında kolitin uyarılması, kolon mukozasında PGE2 ve LTB4 gibi inflamatuvar eikozanoidlerin ortaya çıkmasına neden olur (Hirata ve ark. 2001; Nieto ve ark. 2002). İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) bağırsak mukozası LTB4 gibi yüksek düzeyde inflamatuvar eikozanoid seviyeleri içerir (Sharon ve Stenson 1984). Asetik aside bağlı sıçan kolitinde, bir LT biyosentez inhibitörünün mukozal hasar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Empey ve ark. 1991). Bu etki azalmış kolonik LTB4 konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, PGE2'nin İBH'deki rolü kesinleştirilememiştir.



ŞEKİL 22.3

Araşidonik asitten eikozanoid sentezi yolunun ana hatları. COX, siklooksijenaz; HETE, hidroksieikosa-tetraenoik asit; HPETE, hidroperoksieikosa-tetraenoik asit; LOX, lipoksijenaz; LT, lökotrien; PG, prostaglandin; TX, tromboksan. (Calder, P.C., Am. J. Clin. Nutr. 83, 2006'dan izinle çoğaltılmıştır.)

Genellikle ARA'dan türetilen eikozanoidlerin proenflamatuvar etkinliği olduğu düşünülmekle birlikte, bu aşırı basitleştirilmiş bir tanımlamadır (Calder 2009). Örneğin, PGE2 proenflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve interleukin (IL)-1'in monositler ve makrofajlar tarafından üretilmesini inhibe eder (Calder 2009). Ayrıca, son yıllarda PGE2'nin 5-LOX'i inhibe ettiği ve böylece enflamatuvar 4 serisi LT'lerin üretimini azalttığı (Levy ve ark. 2001) ve 15-LOX'u indüklediği (Levy et al. 2001; Vachier et al. 2002) ve böylece antienflamatuvar etkilere sahip olduğu bulunan lipoksinlerin oluşumunu teşvik ettiği keşfedilmiştir (Gewirtz et al. 2002). Bu bulgular PGE2'nin hem proenflamatuvar hem de antienflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermektedir. PGE2'nin başlangıçtaki proenflamatuvar rolü geçici olabilir, proenflamatuvar etkiyi takiben 5-LOX'un inhibisyonu ve lipoksin üretiminin indüksiyonu olur ve enflamasyonun rezolüsyonuna yardımcı olur.

22.4 OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ VE LİPİD MEDİYATÖRLERİ

22.4.1 OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ ARAŞIDONİK ASİTTEN EİKOZANOİDLERİN ÜRETİMİNİ AZALTIR

Hayvan çalışmaları, PGE2 gibi ARA türevli eikozanoidlerin üretiminin EPA veya DHA ile beslenmeyle azaldığını göstermiştir (Chapkin ve ark. 1991; Yaqoob ve Calder 1995; Peterson ve ark. 1998).

Sağlıklı insan gönüllüleriyle yapılan çok sayıda çalışmada, haftalarca veya aylarca kullanılan balık yağı takviyesinin enflamatuvar hücrelerde PGE2 ve 4 seri-LT üretimini azalttığı açıklanmıştır (Lee ve ark. 1985; Endres ve ark. 1989; Meydani ve ark.). Benzer etkiler kronik enflamatuvar hastalıkları olan hastalarda da görülür. Örneğin, balık yağı takviyesinin RA'li hastalarda, nötrofillerin (Kremer ve ark. 1995, 1987; Cleland ve ark. 1988) ve monositlerin (Cleland ve ark. 1988; Tullekan ve ark. 1990) LTB4 üretimini azalttığı ve mononükleer hücrelerin PGE2 üretimini azalttığı saptanmıştır (Cleland ve ark. 2006). İBH olan hastalarda balık yağının, nötrofilde (McCall ve ark. 1989; Hawthorne ve ark. 1992; Shimizu ve ark. 2003) ve kolonik mukozada (Stenson ve ark. 1992; Shimizu ve ark. 2003) LTB4 üretimini azalttığı, kolonik mukozada PGE2 ve tromboksan B2 (McCall ve ark. 1989) üretimini azalttığı ve kan mononükleer hücrelerinde PGE2 (Trebbles ve ark. 2004) üretimini azalttığı saptanmıştır.

Oral ω -3 PUFA'ların, ARA'dan türetilmiş eikozanoidlerin üretimini azalttığını gösteren insan çalışmalarında, genellikle günde birkaç gram şeklinde yüksek dozda ω -3 PUFA'lar kullanılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir doz yanıt çalışması, 3 ay boyunca 1,35 g/gün EPA alımının, endotoksin ile uyarılmış mononükleer hücrelerde ex vivo PGE2 üretimini etkilemek için yeterli olmadığını, 2,7 g/gün EPA alımının PGE2 üretimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Rees ve ark. 2006).

22.4.2 EPA, ALTERNATİF EİKOZANOİDLERİN OLUŞMASINA YOL AÇAR

EPA eikozanoid üreten COX ve LOX enzimlerinin bir substratıdır, ancak üretilen mediyatörler, ARA'dan üretilenlerden farklı bir yapıya sahiptir. Balık yağı ile beslenen farelerin makrofajları (Chapkin ve ark. 1991) ve birkaç hafta balık yağı takviyesi alan insanların nötrofilleri kullanılarak 5 serisi LT'lerin arttığı gösterilmiştir (Lee ve ark. 1985; Endres ve ark. 1989; Sperling ve ark. 1993). Transgenik ("fat-1") farelerin taşıdıkları *C. elegans* " ω -3 desaturaz" geni sayesinde, ω -6'yı ω -3 PUFA'larına dönüştürebildiği ve sonuçta dokularda büyük ölçüde ω -3 PUFA içeriği oluşturduğu ve kolonik enflamasyonun kimyasal indüklenmesinden sonra kolon dokusunda büyük miktarlarda PGE3 üretilmesine neden olduğu gösterilmiştir. (Hudert ve ark. 2006). EPA'dan eikozanoid oluşumunun fonksiyonel önemi, EPA türevi mediyatörlerin, ARA'dan üretilenlerden genellikle biyolojik olarak daha az aktif olmalarıdır (Goldman ve ark. 1983; Lee ve ark. 1984; Bagga ve ark. 2003; Wada ve ark. 2007). Böylece, EPA, ARA'dan güçlü eikozanoidlerin üretiminin azalmasına ve zayıf eikozanoidlerin üretiminin artmasına neden olur.

22.4.3 EPA VE DHA, ANTİENFLAMATUVAR VE İNFLAMASYON ÇÖZÜCÜ RESOLVİNLERİ VE PROTEKTİNLERİ ARTIRIYOR

Son 10 yılda, ω -3 PUFA ilişkili lipit mediatörlerinin yeni aileleri keşfedildi. Bunlar, resolvinler (EPA'dan E serisi ve DHA'dan D serisi) ve protektinler (nöral dokuda üretildiğinde nöroprotektinler) olarak adlandırılır. Resolvinlerin ve protektinlerin sentezi, aspirinin varlığında ve yokluğunda üretilen farklı epimerler ile COX ve LOX yollarını içerir (Serhan ve ark. 2000a, b). Resolvin sentezi, balık yağından zengin diyetle beslenen laboratuvar kemirgenlerinde artmıştır (Hong ve ark. 2003) ve kolitin indüklendiği fat-1 farelerinde de meydana geldiği gösterilmiştir (Hudert ve ark. 2006). Resolvinlerin ve protektinlerin biyolojik etkileri, hücre kültüründe ve enflamasyon hayvan modellerinde incelenmiştir. Bu modellerle antienflamatuvar ve enflamasyon çözücü etkileri gösterilmiştir (Serhan ve ark. 2002). Resolvin E1, resolvin D1, protektin D1'in nötrofillerde transendotelyal migrasyonu inhibe ederek, nötrofillerin enflamasyon bölgesine infiltrasyonunu önlediği; resolvin D1'in IL-1 β üretimini inhibe ettiği ve protektin D1'in TNF- α ve IL-1 β üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Serhan ve ark. 2000a, b, 2002, 2008). Resolvin E1, farelerde kimyasal olarak indüklenen kolite karşı

koruyucudur ve bu etkinin, granülositlerin kolonik dokuya infiltrasyon yeteneğinin azalması ve ilgili dokuda birkaç enflamatuvar genin (TNF-a, IL-12p40, COX-2, indüklenabilir nitrik oksit sentaz) azalmış ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Arita ve ark. 2005).

22.5 OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ NFκB İLİŞKİLİ ENFLAMASYONUN AZALMASINA NEDEN OLURLAR

22.5.1 NFκB SİSTEMİ

Nükleer faktör kappa B (NFκB), enflamatuvar yanıtlarda anahtar bir transkripsiyon faktörüdür, enflamatuvar sitokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve COX-2 genlerinin upregülasyonunda görev alır (Kumar ve ark. 2004; Sigal 2006). NFκB, ekstrasellüler enflamatuvar bir uyararla tetiklenen bir sinyal yolağının sonucu olarak ve inhibitör bir alt ünitenin (NFκB [IB]. inhibitör alt birimi) fosforilasyonu ile aktiflenir, böylece NFκB dimerinin nükleusa taşınması sağlanır (Perkins 2007). Bu da enflamatuvar ekspresyonunun upregüle olmasını sağlar. NFκB, enflamasyonun kontrolü için tanımlanmış bir hedeftir.

22.5.2 EPA ve DHA, NFκB AKTİVASYONUNU VE NFκB HEDEFLERİNİN UYARILMASINI İNHİBE EDER

EPA ve DHA, insan endotelial hücre kültürlerinde endotoksin ile uyarılan IL-6 ve IL-8 üretimini inhibe eder (de Caterina ve ark. 1994; Khalfoun ve ark. 1997) ve EPA veya balık yağı monosit kültürlerinde endotoksin ilişkili TNF-α üretimini inhibe eder (Lo ve ark. 1999; Babcock ve ark. 2002; Novak ve ark. 2003; Zhao ve ark. 2004). EPA veya balık yağının insan monositlerinde (Lo ve ark. 1999; Novak ve ark. 2003; Zhao ve ark. 2004) endotoksin kaynaklı NFκB aktivasyonunu azalttığı ve bunun azalmış İκB fosforilasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Novak ve ark. 2003; Zhao ve ark. al. 2004). Bu gözlemler, ω-3 PUFA'ların, NFκB transkripsiyon faktörü aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla enflamatuvar gen ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkilerini göstermektedir. Hücre kültüründe ω-3 PUFA'ların NFκB aktivasyonu ve enflamatuvar sitokin üretimi üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan gözlemler, balık yağı ile beslenen hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir. Örneğin, balık yağı ile beslenen farelerde endotoksin ile aktive edilmiş dalak lenfositlerinde NFκB aktivasyonu t

22.5.3 EPA VE DHA, PPAR-γ VE NFκB ARASINDA BİR ANTİENFLAMATUVAR ETKİLEŞİM GELİŞTİREBİLİR

İnflamasyonun regülasyonunda rol oynayan ikinci bir transkripsiyon faktörü, antienflamatuvar etkinlik gösterdiği düşünülen peroksizom proliferatör aktif reseptördür (PPAR) -γ (Szanto ve Nagy 2008). PPAR-γ knockdown farelerde, kimyasal olarak indüklenmiş kolite karşı duyarlılığın arttığı (Desreumaux ve ark. 2001) ve PPAR- γ agonistlerinin fare modellerinde kolitleri azalttığı saptanmıştır (Su ve ark. 1999; Desreumaux ve ark. 2001). Bu nedenle, PPAR-γ'nun upregülasyonu enflamasyonu kontrol etmek için muhtemel bir hedefdir (Dubuquoy ve ark. 2006). PPAR-γ, enflamatuvar gen ekspresyonunu doğrudan düzenlerken, NFκB'nin çekirdeğe translokasyonuna da müdahale eder (van den Berghe ve ark. 2003). PPAR-γ, ω-3 PUFA'lar ve çeşitli eikozanoidler tarafından aktive edilebilir (Forman ve ark. 1995, 1997; Kleiwer ve ark. 1995, 1997; Gottlicher ve ark. 1992). Dendritik hücrelerde DHA, PPAR-γ (Kong ve ark., 2010) ve bilinen bir dizi PPAR-γ hedef genini indüklemiştir (Zapata-Gonzalez ve ark., 2008). Bu etkiler, endotoksin stimülasyonu ile oluşan enflamatuvar sitokinler TNF-α ve IL-6'nın azalan üretimiyle bağlantılı olarak değerlendirilmiştir (Kong ve ark. 2010). Böylece, PPAR-γ aktivasyonu, ω-3 PUFA'ların antienflamatuvar etki mekanizmalarından biri olabilir ve bu daha önce tarif edilen NFκB aktivasyonunun inhibisyonuna bağlanabilir.

22.5.4 EPA VE DHA, NFkB AKTİVASYONUNU İNHİBE EDEN BİR HÜCRE YÜZEY RESEPTÖRÜ ÜZERİNDEN ETKİ GÖSTERİYOR OLABİLİR

G-proteini kenetli hücre membran reseptörlerinin bazıları, bazı yağ asitlerini bağlayabilir. Örneğin, GPR40 ve GPR120'nin her ikisi de uzun zincirli yağ asitlerini bağlayabilir ve bu GPR'lerin her ikisi de hücre içi sinyal yollarını aktive eder. GPR120, enflamatuvar makrofajlarda yüksek oranda eksprese edilirken, GPR40 eksprese edilmez (Oh ve ark. 2010). Bir GPR120 agonistinin, EPA ve DHA etkilerine benzer şekilde, makrofajların endotoksine yanıtını inhibe etmiştir, bu etkinin oluşmasında sitozolik I κ B devamlılığının sağlanması ve TNF- α ve IL-6 üretiminin azalması (Oh ve ark. 2010) rol oynamaktadır. Bu gözlemler, GPR120'nin antienflamatuvar sinyal iletiminde yer aldığını göstermektedir. GPR120 aracılı gen aktivasyonunun EPA ve DHA tarafından artırıldığı ve GPR120 knockdown DHA'nın, makrofajların endotoksine yanıt vermesini inhibe etme yeteneği bozulmuştur. Bu bulgular, DHA'nın (ve muhtemelen EPA'nın) NF κ B üzerindeki inhibe edici etkisinin GPR120 yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir. Böylece, ω -3 PUFA'ların NF κ B aktivasyonunu en az iki şekilde inhibe ettiği görülmektedir, bunlardan biri GPR120'yi ve diğeri PPAR- γ 'yı içermektedir, ancak bu iki mekanizma birbiriyile bağlantılı olabilir.

22.6 EPA VE DHA'NIN T HÜCRELERİNE ETKİSİ

Hücre kültürü çalışmaları, ω -3 PUFA'lar dahil, çeşitli yağ asitlerinin T hücresi üzerindeki fonksiyonel cevap ve sinyalleri üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin doza bağımlı olduğunu (Calder ve ark. 1991), bu etkilerin lenfosit fosfolipidlerinin yağ asidi bileşimindeki değişikliklerle ilgili olabileceğini göstermiştir (Calder ve ark. 1994). Hücre kültürlerinde hem EPA hem de DHA'nın, T hücre proliferasyonunu (Calder ve ark. 1991, 1994; Calder ve Newsholme 1992a, b) ve IL-2 üretimini inhibe ettiği saptanmıştır (Calder ve Newsholme 1992a, b; Wallace ve ark. 2001). Oldukça yüksek miktarda balık yağı veya EPA/DHA içeriği ile beslenen hayvan çalışmaları da T hücresi proliferasyonunun azaldığını bildirmiştir (Yaqoob ve ark. 1994; Jolly ve ark. 1997; Wallace ve ark. 2001). Olası mekanizmalar arasında, plazma membranının fiziksel durumundaki değişiklikler (Calder ve ark. 1994), T hücre fonksiyonunu etkileyen eikozanoid mediyatör profilinin modifikasyonu (Calder ve ark. 1992; Miles ve ark. 2003) ve transkripsiyon faktörü aktivasyonu üzerindeki direkt etkileri bulunmaktadır (Miles ve Calder 1998). Son yıllarda, ω -3 PUFA'ların T hücre fonksiyonlarını lipit yığınları üzerinden etki edip etmediğine odaklanılmıştır (Stulnig ve ark. 1998, 2001; Stulnig ve Zeyda 2004; Zeyda ve ark. 2006), çünkü lipit yığınları T lenfosit aktivasyon yanıtlarında rol oynuyor görünmektedir (Katagiri ve ark. 2001; Razzaq ve ark. 2004; Harder 2004). T hücrelerinin ω -3 PUFA'lara hücre kültüründe veya hayvan besleme çalışmalarında artmış maruziyetinin, T hücrelerindeki raftların kimyasal yapısını ve fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (Fan ve ark. 2003, 2004; Zeyda ve ark. 2002, 2003). ω -3 PUFA'ların T hücreleri üzerindeki etkisiyle ilgili in vitro ve hayvan çalışmalardan elde edilen tutarlı tabloya ve olası mekanizmanın artarak anlaşılmasına rağmen, insan verileri tutarsızdır; Bazı çalışmalar balık yağından artmış ω -3 PUFA alımının insan T hücresi proliferasyonunu (Meydani ve ark. 1991; Thies ve ark. 2001) ve IL-2 üretimini azalttığını gösterse de (Meydani ve ark. 1991), bazı çalışmalarda bu etki gözlenmemiştir. Bunun bir nedeni, bazı çalışmalarda yetersiz n-3 PUFA dozu verilmesi olabilir, yine de bu tutarsızlığı açıklamamaktadır.

22.7 KRONİK ENFLAMASYONDA TEDAVİ SEÇENEĞİ OLARAK OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ

22.7.1 GENEL BİLGİLER

ω -6 and ω -3 PUFA'ların enflamatuvar yanıtı düzenlemedeki genellikle birbirine zıt olan etkileri, bu yağ asitlerinin dengesinin enflamatuvar hastalıkların gelişimi ve şiddetini belirlemede önemli olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, ω -6 PUFA'ların fazla miktarda alınması, özellikle ARA'da enflamatuvar sürece katkıda bulunur ve böylece enflamatuvar hastalıklara yatkınlık yaratabilir ya da tabloyu şiddetlendirebilir. Tersine, ω -3 PUFA'ların antienflamatuvar etkilerinin olduğu bilinme-

ktedir ve enflamatuvar hastalığı olan kişilerde alımının arttırılması,örneğin diyetle takviye edilmesi, klinik yarar sağlayabilir. Bu bölümde, ω -3 PUFA'ların iki kronik hastalıkta, RA ve İBS'de kullanımı ile ilgili çalışmalar tartışılacaktır.

22.7.2 ROMATOİD ARTRİT

22.7.2.1 GİRİŞ

RA, kemik ve eklemlerin kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalığıdır (Firestein 2003). Eklem enflamasyonu şişlik, ağrı, fonksiyonel yetersizlik, sabah katılığı, osteoporoz ve kas kaybı ile kendini gösterir. Kemik erozyonu genellikle el ve ayak eklemlerinde olur. Eklem lezyonlarında, enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve ürettikleri kimyasal mediyatörlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunması karakteristiktir (Feldman ve Maini 1999). RA'daki enflamasyon için bir tedavi seçeneği NSAİİ'lerin kullanılmasıdır, NSAİİ'ler COX enzimleri üzerinden ω -6 PUFA ARA'nın metabolizmasını hedef alırlar, bu da eikozanoid mediyatörlerin RA patolojisinde önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir. Daha önce belirtildiği gibi, yağlı balıklardaki ω -3 PUFA'lar ve balık yağları ARA'nın kullanılabilirliği ve metabolizmasını hedeflerler ve aynı zamanda RA'da gözlenen birçok enflamatuvar cevabı da etkilerler. Cleland ve ark. (2006), balık yağı takviyesi kullanan RA hastalarının NSAİİ kullanımının azaldığını ve balık yağı kullanmayan hastalara göre daha uzun süre remisyonda kaldıklarını göstermiştir.

22.7.2.2 OMEGA-3 PUFA'LAR VE RA HAYVAN MODELLERİ

Bir çalışmada kollajen ile artritin indüklendiği bir fare modelinde, bitkisel yağ ve balık yağlarının etkilerini karşılaştırılmıştır (Leslie ve ark.,1985). Balık yağının artrit başlangıcını geciktirdiği (ortalama 34 güne karşı 25 gün), insidansını düşürdüğü (%69'a karşı %93) ve şiddetini azalttığı (ortalama pik şiddet skoru 6.7'ye karşı 9.8; Leslie ve ark. 1985) görülmüştür. Streptokok hücre duvarları ile artritin indüklendiği sıçanlarda, hem EPA hem DHA artriti baskılamış, EPA daha etkili bulunmuştur (Volker ve ark. 2000). Kollajen ile artritin indüklendiği DBA/1 duyarlı fare suşunda yakın zamanda yapılan bir çalışma da, diyetle alınan ω -3 PUFA'ların artrit başlangıcını geciktirdiği, şiddetini azalttığı, pençe şişliğini azalttığı ve diz eklem patolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir (Ierna ve ark 2010).

22.7.2.3 RA'DA ω -3 PUFA'LARIN KLİNİK ÇALIŞMALARI

RA'da balık yağı kullanımının araştırıldığı randomize, plasebo-kontrollü, çift kör çalışmaların klinik sonuçları bildirilmiştir; bu çalışmaların karakteristikleri ve bulguları başka bir çalışmada özetlenmiş olup (Calder 2008b), tablo 22.1'de özetlenmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan ω -3 PUFA'ların dozları tipik olarak yüksektir, ortalama 3.5 gr/gün olmak üzere 1.6 ile 7.1 gr/gün arasında değişmiştir (Tablo 22.1). Bu dozları diyetle sağlamak zor olabilir ancak takviyelerin veya sıvı yağın kullanımı ile bu değerlere ulaşılabilir. Birçok klinik çalışma pozitif sonuçlar bildirmiş, neredeyse tüm çalışmalar

TABLO 22.1

ω -3 PUFA'ların Romatoid Artritte ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kullanımı ile ilgili Randomize Kontrollü Çalışmaların (RCT) Özeti

	Romatoid Artrit	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
RCT sayısı	19	14
Yayınlandığı yıllar	1985-2008	1989-2008
EPA + DHA dozu (gr/gün)	1.6-7.1	2.7-5.6
Süre (hafta)	12-52	12-104
ω -3 PUFA'ların pozitif etkisini bildiren RCT sayısı	17	7

Not: Daha fazla detay Calder 2008b, c'de bulunabilir.

balık yağının bazı yararlarını göstermiştir (Tablo 22.1). Klinik faydalar sabah katılığı süresinde azalma, hassas veya şiş eklem sayısında azalma, eklem ağrısında azalma, bitkinlik süresinde azalma, kavrama gücünde artma ve NSAİİ'lerin kullanımında azalmayı içeriyordu (Tablo 22.1). Adam ve ark. (2003) çalışmalarında ω -3 PUFA'ların alımının arttırılmasının yanında ARA alımı azaltıldığında klinik faydanın çok daha fazla olacağını göstermişlerdir.

22.7.2.4 RA'DA ω -3 PUFA'LARIN ÇALIŞMALARININ META-ANALİZLERİ

Meta-analizler birkaç çalışmadan elde edilen verileri bir araya getirir ve birleştirilmiş verileri yeniden analiz ederler. RA'da ω -3 PUFA'ların kullanımının araştırıldığı 1985 ile 1992 yılları arasında yayınlanan 9 çalışmanın verilerini ve yayınlanmamış bir çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında 3 ay boyunca balık yağının diyetle takviye edilmesinin hassas eklem sayısını (ortalama fark -2.9; $P=0.001$) ve sabah katılığını (ortalama fark -25.9 dakika; $P=0.001$) anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir (Fortin ve ark. 1995). Daha yakın zamanda, 1985 ve 2002 yılları arasında yayınlanmış çalışmaların verilerini içeren bir meta-analiz yapılmıştır (MacLean ve ark. 2004), ancak bu meta-analiz keten tohumu ile yapılan bir çalışmayı, balık yağı için kontrol grubu kullanmayan bir çalışmayı ve ω -3 PUFA'ların oral yolla değil, ultrasonla transdermal olarak uygulandığı bir çalışmayı da içermektedir. Bu meta-analiz balık yağı takviyesinin hastanın belirttiği ağrı, şiş eklem sayısı, hastalık aktivitesi veya hastanın genel değerlendirmesinin üzerinde bir etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır. Ancak bu sonuç, çalışmaların birleştirilmesindeki uygunsuz yaklaşım ve kullanılan çalışma tasarımlarının çok iyi anlaşılma-
maması nedeniyle hatalı olabilir. Örneğin meta-analiz, bazı tasarımlarda olduğu gibi hastaların NSAİİ kullanımı ihtiyaçlarını azaltabilmiş olmaları veya NSAİİ kullanımını bırakabilmiş olmalarının, ω -3 PUFA'ların kullanımı ile ağrıda bir azalmayı gösterdiğini belirtmede yetersiz kalmıştır. ω -3 PUFA'ların anti enflamatuvar ilaç veya kortikosteroid gereksinimi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı, yedi çalışmanın kalitatif analizinin yapıldığı bir meta-analiz çalışmasında, altı çalışmanın bu ilaçlar için olan gerekliliğin azaldığını göstermiş ve ω -3 PUFA'ların kortikosteroid ihtiyacını azaltabileceği sonucuna varmıştır. Bu meta-analizde, ω -3 PUFA'ların hassas eklem sayısı üzerine olan etkileri değerlendirilmemiş, ω -3 PUFA'ların hassas eklem sayısını azalttığını belirten daha eski bir meta-analizin (Fortin ve ark. 1995) bulguları yeniden belirtilmiştir. ω -3 PUFA'ların ve RA'daki klinik sonuçlarının en yeni yapılan meta-analizi 2007 yılında yayınlanmıştır (Goldberg ve Katz 2007); bu meta-analiz 17 klinik çalışmadan alınan verileri içermektedir, bu çalışmaların arasında RA'da keten tohumu kullanımı ile ilgili bir çalışma ve RA hastası olmayan ama eklem ağrısı olduğunu bildiren hastalarda balık yağı kullanımı ile ilgili iki çalışma da vardır. 6 çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Bu analiz balık yağının, hastanın değerlendirdiği eklem ağrısını (%26 azalma; $P=0.03$), sabah katılığının süresini (%57 azalma; $P=0.003$), hassas ve/veya ağrılı eklem sayısını (%71 azalma; $P=0.003$) ve NSAİİ tüketimini (%60 azalma; $P=0.01$) azalttığını göstermiştir. Bu meta-analiz ω -3 PUFA'ların RA'daki etkililikleri için sağlam bir kanıt sunmaktadır.

22.7.3 ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

22.7.3.1 Giriş

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) İBH'nin 2 ana formudur. CH gastrointestinal traktusun herhangi bir bölümünü tutabilirken, ÜK primer olarak kolonu etkiler (Shanahan 2002; Farrell ve Peppercorn 2002). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları hem genetik hem çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel hastalıklardır, nihai sonuç zayıf bağırsak epitel bariyerine sahip kişilerde normal kommensal mikrobiyotaya anormal immün yanıt vermesidir (Macfarlane ve ark. 2004). İBH'nin her iki formunda da, aktive NF κ B artmış enflamatuvar sitokinler ve diğer mediyatörlerle enflame dokuda enflamatuvar hücrelerden oluşan geniş infiltratlar bulunur.

22.7.3.2 OMEGA-3 PUFA'LAR VE İBH HAYVAN MODELLERİ

Hayvan çalışmaları, ω -6 PUFA'dan zengin diyet ile karşılaştırıldığında diyetle alınan balık yağının kimyasallarla tetiklenen kolon hasarı ve enflamasyonu azalttığını bildirmişlerdir (Calder 2008c'ye

bakınız). Hastalığın şiddetine olan etkiler, tüm vakalarda ARA türevi eikozanoidlerin üretiminde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, fat-1 farelerinde dekstran sodyum sülfat ilişkili koliti araştırmıştır (Hudert ve ark. 2006). Bu farelerde, yabani tip farelere göre daha az kolon hasarı ve enflamasyonu görülmüştür, bu durum kolon dokusunda mevcut olan enflamatuvar mediyatörlerin paterninde belirgin bir değişiklik ile ilişkilendirilmiştir. Spontan olarak kolit gelişimi olan IL-10 knockout farelerde yapılan bir çalışma, ω -6 PUFA'dan zengin mısır yağı ile beslenen farelerle karşılaştırıldığında, balık yağı ile beslenen farelerde kolon enflamasyonunun anlamlı derecede azalmış olduğunu göstermiştir (Chapkin ve ark. 2007).

22.7.3.3 İBH'DE ω -3 PUFA'LARIN KLİNİK ÇALIŞMALARI

Diyet takviyesi olarak balık yağı kullanan İBH hastalarında omega-3 PUFA'lar bağırsak mukoza dokusu ile birleşmektedir ve bu durum azalmış enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Calder 2008c). İBH'de balık yağı kullanımı ile ilgili bir dizi randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışma mevcuttur, bu çalışmaların karakteristikleri ve bulguları başka yerde anlatılmaktadır (Calder 2008c) ve tablo 22.1'de özetlenmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan ω -3 PUFA'ların dozu 2.7 ve 5.6 gr/gün arasında değişen ve ortalama 4.5 gr/gün olmak üzere tipik olarak yüksektir. Bu çalışmalardan bazıları balık yağının klinik skor, bağırsak mukoza histolojisi, sigmoidoskopik skorda düzelmeye; relaps oranı ve kortikosteroid kullanımında azalma gibi faydaları olduğunu göstermiştir (Tablo 22.1). Ancak, birkaç çalışmada ise bu faydalar gözlenmemiştir (Tablo 22.1). Bir çalışmada enterik kaplı balık yağı alan CH hastalarının 12 ay boyunca relaps oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiş olmakla birlikte (Belluzzi ve ark. 1996), son yıllarda yapılmış benzer tasarımlı, benzer balık yağı preparatı ve ω -3 PUFA'ların dozunun kullanıldığı iki çalışma bu bulguları tekrarlayamamıştır (Feagan ve ark. 2008).

22.7.3.4 RA'DA Ω -3 PUFA'LARIN ÇALIŞMALARININ META-ANALİZLERİ

Bir meta-analiz İBH'de (hem ÜK hem CH'de) balık yağı takviyesi ile ilgili 13 çalışma bildirmiştir, bu çalışmalar klinik skor, sigmoidoskop skoru, bağırsak mukozal histoloji skoru, remisyon indüksiyonu ve relaps açısından klinik sonuçları bildirmişlerdir ancak yazarlar yalnızca relaps ve yalnızca ÜK için meta-analiz yapmaya yeterli verinin olduğuna karar vermişlerdir (MacLean ve ark. 2004). Bu çalışmalara göre, ω -3 PUFA'lar kullanıldığında plaseboya göre relaps riski 1.13 idi (%95 CI: 0.91, 1.57), ω -3 yağ asitlerinin kullanımında ülseratif kolitte rölatif relaps riski üzerine herhangi bir etkisi yoktu ve iki çalışmada ω -3 yağ asitlerinin kullanımında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde kortikosteroid ihtiyacında azalma vardı. Son birkaç yılda bu konu hakkında bir dizi meta-analiz yayınlanmıştır (Turner ve ark. 2007, 2009; De Ley ve ark. 2007). Bunlardan biri CH'de remisyonun sürdürülmesi ile ilgilidir ve yalnızca özet olarak yayınlanmış olan bir çalışma ve pediatrik hastalarda yapılmış olan bir çalışma da dahil olmak üzere altı çalışmayı içermektedir (Turner ve ark. 2009). Yazarlar ω -3 PUFA'ların remisyonun sürdürülmesinde anlamlı oranda yararlı olduğunu belirlemiştir (rölatif risk 0.77; %95 CI:0.61, 0.98), fakat çalışmalar arasında heterojenite olması ve dahil edilen iki en büyük çalışmanın etkisizliği nedeniyle genel sonuç ω -3 PUFA'ların Crohn Hastalığı'nda remisyonun sürdürülmesinde olasılıkla etkisiz olduğudur. Diğer iki meta-analiz ÜK'de remisyonun sürdürülebilirliğini değerlendirmiştir (Turner ve ark. 2007; De Ley ve ark. 2007). Bunlardan ilki 3 çalışmayı içermekteydi ve ω -3 PUFA'ların ÜK'de remisyonu sürdürmede etkili olmadığı sonucuna varmıştı (Turner ve ark. 2007); rölatif risk 1.02 idi (%95 CI:0.51, 2.03). İkincisi ise iki tanesi sadece özet olarak yayınlanmış olan 6 çalışma içermekteydi ve bir sonuca ulaşmak için yetersiz bilgi olduğunu belirtmiştir (De Ley ve ark. 2007). Bu nedenle, bazı olumlu çalışma sonuçlarına rağmen (Tablo 22.1), şu anda genel görüş insanlarda İBH'de ω -3 PUFA'ların kullanımının klinik yararlanımı açısından yalnızca zayıf kanıtlar bulunmaktadır.

22.8 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Yağ asitleri enflamasyonu hücre yüzeyi yoluyla, enflamatuvar hücre sinyal yolağını kontrol eden intrasellüler reseptör/sensörlerle ve gen ekspresyon paternleriyle olmak üzere çok çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir. Yağ asitlerinin enflamatuvar hücreler üzerindeki bazı etkilerinin hücre mem-

branlarında yağ asidi kompozisyonunun değişikliği ile tetiklendiği ya da en azından ilişkili olduğu görülmüştür. Yağ asit kompozisyonundaki değişiklikler membran akışkanlığını, lipid yığın formunu, değişmiş gen ekspresyonuna yol açan hücre sinyal yolağını ve lipid ve peptid mediyatör üretim paternini modifiye edebilir. İnflamatuvar yanıtta rol oynayan hücreler tipik olarak ω -6 yağ asidi ARA'dan zengindir, ancak ARA'nın ve ω -3 yağ asitleri EPA ve DHA'nın içerikleri EPA ve DHA'nın oral yolla uygulanması yoluyla değiştirilebilir. ARA'dan üretilen eikozanoidler her zaman proenflamatuvar olmamakla birlikte enflamasyonda rol oynamaktadır. EPA da eikozanoidlerin oluşmasına neden olur bu eikozanoidler ARA-türevi analoglardan daha farklı özellikler gösterebilirler. EPA ve DHA resolvinlerin, DHA ise protektinlerin oluşumuna neden olur, bu maddeler antienflamatuvar ve enflamasyon çözücü maddelerdir. Membran içeriğinde artmış EPA ve DHA (ve azalmış ARA içeriği) eikozanoid ve resolvinlerin üretim paterninde değişikliğe neden olur. Bu nedenle, enflamatuvar hücrelerin yağ asidine maruziyeti ve yağ asit kompozisyonları fonksiyonlarını etkiler; ARA, EPA ve DHA içerikleri özellikle önemli görünmektedir. Antienflamatuvar etkilerinin sonucu olarak, ω -3 PUFA'lar enflamatuvar hastalıklarda terapötik olarak etkili olabilir. RA hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar balık yağının etkinliğini göstermişlerdir. RA hastalarında balık yağı kullanımıyla ilgili bir dizi klinik çalışma vardır. Çalışmaların çoğu balık yağı kullanımı ile klinik gelişim (örneğin, iyileşmiş hastanın değerlendirdiği ağrı, azalmış sabah katılığı, daha az sayıda ağrılı ya da hassas eklem, azalmış NSAİİ kullanımı) olduğunu belirtmiştir ve bu çalışmalar meta-analiz için toplandığında balık yağının istatistiksel olarak anlamlı klinik yarar sağladığı görülmüştür. Bu nedenle, RA'da ω -3 PUFA'ların etkinliği ile ilgili güçlü kanıtlar mevcuttur. Diyete takviye olarak alınan balık yağının kimyasallar veya IL-10 geninin knockotu ile tetiklenen hayvan kolit modellerinde yararlı etkileri vardır. EPA ve DHA, diyet takviyesi olarak balık yağı kullanan İBH hastalarında bağırsak mukozal dokusuna dahil olmaktadır ve bu durumu antienflamatuvar etkileri ile ilişkilendiren raporlar mevcuttur. Hem ÜK hem CH'de balık yağı kullanımı ile ilgili birkaç klinik çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmı klinik skor, bağırsak mukoza histolojisi ve sigmoidoskopik skorda düzelme; relaps oranı ve kortikosteroid kullanımında azalma gibi klinik yararlar elde edildiğini belirtmekle birlikte, bir kısmı bunun gibi yararlar belirtmemiştir. Meta-analizler İBH hastalarında ω -3 yağ asitlerinin etkinliği ile ilgili kesin bir kanıt olmadığı sonucuna varmışlardır. Balık yağı tedavisi ardından gözlemlenen antienflamatuvar etkilerin neden İBH'de klinikte iyileşmeye yol açmadığı tam olarak bilinmemektedir ve bu konunun daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- İnflamatuvar yanıtta rol oynayan hücreler tipik olarak enflamatuvar eikozanoidlerin öncüsü olan ω -6 yağ asidi araşidonik asitten zengindir.
- Balık yağındaki omega-3 yağ asitleri enflamatuvar hücrelerle kolayca birleşmektedir.
- İnflamatuvar hücrelerin yağ asidi kompozisyonu membran akışkanlığı, lipid yığın formasyonu, değişmiş gen ekspresyonuna yol açan hücre sinyal yolağı sürecini ve lipid ile peptid mediyatör üretimini etkilemektedir.
- Yağ asitleri hücre yüzeyi üzerinden ve enflamatuvar sinyal yolağını etkileyen sitozolik reseptörler üzerinden de etki gösterebilir.
- Eikozapentaenoik asit (EPA) türevi eikozanoidler genellikle araşidonik asitten üretilenlere göre daha zayıf aktiviteye sahiptir.
- EPA ve dokosaheksaenoik asit (DHA) resolvinlerin, DHA protektinlerin oluşumuna neden olur, bu maddeler antienflamatuvar ve enflamasyon çözücü etkinliklere sahiptir.
- İnflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını yağ asidi maruziyeti ve yağ asit kompozisyonları etkiler: araşidonik asit, EPA ve DHA içeriklerinin özellikle önemli olduğu görülmektedir.
- Antienflamatuvar etkilerinin bir sonucu olarak ω -3 yağ asitlerinin enflamatuvar hastalıklarda terapötik etkileri olabilir.
- Romatoid artrit çalışmalarından elde edilen kanıtlar ω -3 yağ asitlerinin klinik yararı olduğunu göstermektedir.
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları çalışmalarından elde edilen veriler birbirleriyle uyumlu değildir ve klinik yarar ile ilgili net bir sonuca varılmasına izin vermemektedir.

REFERANSLAR

- Adam, O., Beringer, C., Kless, T., et al. 2003. Antiinflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 23:27–36.
- Arita, M., Yoshida, M., Hong, S., et al. 2005. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *PNAS* 102:7621–6.
- Babcock, T.A., Novak, T., Ong, E., et al. 2002. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor- α production by ω -3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J. Surg. Res.* 107:135–9.
- Bagga, D., Wang, L., Farias-Eisner, R., Glaspy, J.A., and Reddy, S.T. 2003. Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *PNAS* 100:1751–6.
- Belluzzi, A., Brignola, C., Campieri, M., Pera, A., Boschi, S., and Miglioli, M. 1996. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 334:1557–60.
- Billiar, T., Bankey, P., Svingen, B., et al. 1988. Fatty acid uptake and Kupffer cell function: Fish oil alters eicosanoid and monokine production to endotoxin stimulation. *Surgery* 104:343–9.
- British Nutrition Foundation. 1999. Briefing Paper: n-3 Fatty acids and health. London: British Nutrition Foundation.
- Calder, P.C. 2006. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 83:1505S–19S.
- Calder, P.C. 2008a. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostagland. Leukotr. Essent. Fatty Acids* 79:101–8.
- Calder, P.C. 2008b. PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proc. Nutr. Soc.* 67:409–18.
- Calder, P.C. 2008c. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 52:885–97.
- Calder, P.C., 2009. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 91:791–5.
- Calder, P.C., Bevan, S.J., and Newsholme, E.A. 1992. The inhibition of T-lymphocyte proliferation by fatty acids is via an eicosanoid-independent mechanism. *Immunol.* 75:108–15.
- Calder, P.C., Bond, J.A., Bevan, S.J., Hunt, S.V., and Newsholme, E.A. 1991. Effect of fatty acids on the proliferation of concanavalin A-stimulated rat lymph node lymphocytes. *Int. J. Biochem.* 23:579–88.
- Calder, P.C., Bond, J.A., Harvey, D.J., Gordon, S., and Newsholme, E.A. 1990. Uptake and incorporation of saturated and unsaturated fatty acids into macrophage lipids and their effect upon macrophage adhesion and phagocytosis. *Biochem. J.* 269:807–14.
- Calder, P.C. and Newsholme, E.A. 1992a. Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin-2 production. *Clin. Sci.* 82:695–700.
- Calder, P.C. and Newsholme, E.A. 1992b. Unsaturated fatty acids suppress interleukin-2 production and transferrin receptor expression by concanavalin A-stimulated rat lymphocytes. *Mediat. Inflamm.* 1:107–15.
- Calder, P.C., Yaqoob, P., Harvey, D.J., Watts, A., and Newsholme, E.A. 1994. The incorporation of fatty acids by lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. *Biochem. J.* 300:509–18.
- Caughey, G.E., Mantzioris, E., Gibson, R.A., Cleland, L.G., and James, M.J. 1996. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.* 63:116–22.
- Chapkin, R.S., Akoh, C.C., and Miller, C.C. 1991. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J. Lipid Res.* 32:1205–13.
- Chapkin, R.S., Davidson, L.A., Ly, L., Weeks, B.R., Lupton, J.R., and McMurray, D.N. 2007. Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: Putative link to inflammation and colon cancer. *J. Nutr.* 137:200S–4S.
- Cleland, L.G., Caughey, G.E., James, M.J., and Proudman, S.M. 2006. Reduction of cardiovascular risk factors with longterm fish oil treatment in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 33:1973–9.
- Cleland, L.G., French, J.K., Betts, W.H., Murphy, G.A., and Elliot, M.J. 1988. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J. Rheumat.* 15:1471–5.
- De Caterina, R., Cybulsky, M.I., Clinton, S.K., Gimbrone, M.A., and Libby, P. 1994. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb.* 14:1829–36.

27. De Ley, M., de Vos, R., Hommes, D.W., and Stokkers, P. 2007. Fish oil for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Systemat. Rev.* 17:CD005986.
28. Desreumaux, P., Dubuquoy, L., Nutton, S., et al. 2001. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies. *J. Exp. Med.* 193:827–38.
29. Dubuquoy, L., Rousseaux, C., Thuru, X., et al. 2006. PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 55:1341–9.
30. Empey, L.R., Jewell, L.D., Garg, M.L., Thomson, A.B., Clandinin, M.T., and Fedorak, R.N. 1991. Indomethacin worsens and a leukotriene biosynthesis inhibitor accelerates mucosal healing in rat colitis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69:480–7.
31. Endres, S., Ghorbani, R., Kelley, V.E., et al. 1989. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med.* 320:265–71.
32. Esperson, G.T., Grunnet, N., Lervang, H.H., et al. (1992). Decreased interleukin-1 beta levels in plasma from rheumatoid arthritis patients after dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin. Rheumatol.* 11:393–5.
33. Faber, J., Berkhout, M., Vos, A.P., et al. 2011. Supplementation with a fish oil-enriched, high-protein medical food leads to rapid incorporation of EPA into white blood cells and modulates immune responses within one week in healthy men and women. *J. Nutr.* 141:964–70.
34. Fan, Y.Y., Ly, L.H., Barhoumi, R., McMurray, D.N., and Chapkin, R.S. 2004. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase C θ lipid raft recruitment and IL-2 production. *J. Immunol.* 173:6151–60.
35. Fan, Y.Y., McMurray, D.N., Ly, L.H., and Chapkin, R.S. 2003. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids remodel mouse T-cell lipid rafts. *J. Nutr.* 133:1913–20.
36. Farrell, R.J. and Peppercorn, M.A. 2002. Ulcerative colitis. *Lancet* 359:331–40.
37. Feagan, B.G., Sandborn, W.J., Mittmann, U., et al. 2008. Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* 299:1690–7.
38. Feldmann, M. and Maini, R.N. 1999. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 38 (Suppl. 2):3–7.
39. Firestein, G.S. 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423:356–61.
40. Forman, B.M., Chen, J., and Evans, R.M. 1997. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ . *PNAS* 94:4312–7.
41. Forman, B.M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R.P., Spiegelman, B.M., and Evans, R.M. 1995. 15-Deoxy-D12,14 prostaglandin J₂ is a ligand for adipocyte determination factor PPAR γ . *Cell* 83:803–12.
42. Fortin, P.R., Lew, R.A., Liang, M.H., et al. 1995. Validation of a metaanalysis: The effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Epidemiol.* 48:1379–90.
43. Gewirtz, A.T., Collier-Hyams, L.S., Young, A.N., et al. 2002. Lipoxin A4 analogs attenuate induction of intestinal epithelial proinflammatory gene expression and reduce the severity of dextran sodium sulfate-induced colitis. *J. Immunol.* 168:5260–7.
44. Goldberg, R.J. and Katz, J. 2007. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 129:210–33.
45. Goldman, D.W., Pickett, W.C., and Goetzl, E.J. 1983. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B₅ (LTB₅) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 117:282–8.
46. Gottlicher, M., Widmaek, E., Li, Q., and Gustafsson, J.-A. 1992. Fatty acids activate a chimera of the clofibrate acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *PNAS* 89:4653–7.
47. Harder, T. 2004. Lipid raft domains and protein networks in T-cell receptor signal transduction. *Curr. Opin. Immunol.* 16:353–9.
48. Hawthorne, A.B., Daneshmand, T.K., Hawkey, C.J., et al. 1992. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: A prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 33:922–8.
49. Healy, D.A., Wallace, F.A., Miles, E.A., Calder, P.C., and Newsholme, P. 2000. The effect of low to moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids* 35:763–8.
50. Hirata, I., Murano, M., Nitta, M., et al. 2001. Estimation of mucosal inflammatory mediators in rat DSS-induced colitis—possible role of PGE₂ in protection against mucosal damage. *Digestion* 63 (Suppl. 1):73–80.
51. Hong, S., Gronert, K., Devchand, P., Moussignac, R.-L., and Serhan, C.N. 2003. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: Autocoids in anti-inflammation. *J. Biol. Chem.* 278:14677–87.
52. Hudert, C.A., Weylandt, K.H., et al. 2006. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *PNAS* 103:11276–81.

54. Ierna, M., Kerr, A., Scales, H., Berge, K., and Griinari, M. 2010. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskel. Disord.* 11:136.
55. Jolly, C.A., Jiang, Y.H., Chapkin, R.S., and McMurray, D.N. 1997. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J. Nutr.* 127:37–43.
56. Katagiri, Y.U., Kiyokawa, N., and Fujimoto, J. 2001. A role for lipid rafts in immune cell signaling. *Microbiol. Immunol.* 45:1–8.
57. Kew, S., Mesa, M.D., Tricon, S., et al. 2004. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 79:674–81.
58. Kew, S., Wells, S., Thies, F., et al. 2003. The effect of eicosapentaenoic acid on rat lymphocyte proliferation depends upon its position in dietary triacylglycerols. *J. Nutr.* 133:4230–8.
59. Khalfoun, B., Thibault, F., Watier, H., et al. 1997. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv. Exp. Biol. Med.* 400:589–97.
60. Kleiwer, S.A., Lenhard, J.M., Willson, T.M., Patel, I., Morris, D.C., and Lehman, J.M. 1995. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 83:813–9.
61. Kliewer, S.A., Sundseth, S.S., Jones, S.A., et al. 1997. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ . *PNAS* 94:4318–23.
62. Kolahi, S., Ghorbanihaghjo, A., Alizadeh, S., et al. 2010. Fish oil supplementation decreases serum soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Biochem.* 43:576–80.
63. Kong, W., Yen, J.H., Vassiliou, E., Adhikary, S., Toscano, M.G., and Ganea, D. 2010. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis.* 9:12.
64. Kremer, J.M., Jubiz, W., Michalek, A., et al. 1987. Fish-oil supplementation in active rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 106:497–503.
65. Kremer, J.M., Lawrence, D.A., Jubiz, W., DiGiacomo, R., Rynes, R., Bartholomew, L.E., and Sherman, M. 1990. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis: Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum.* 33:810–20.
66. Kremer, J.M., Lawrence, D.A., Petrillo, G.F., et al. 1995. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Clinical and immune correlates. *Arth. Rheum.* 38:1107–14.
67. Kumar, A., Takada, Y., Boriek, A.M., and Aggarwal, B.B. 2004. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease. *J. Mol. Med.* 82:434–48.
68. Lee, T.H., Hoover, R.L., Williams, J.D., et al. 1985. Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N. Engl. J. Med.* 312:1217–24.
69. Lee, T.H., Mencia-Huerta, J.M., Shih, C., et al. 1984. Characterization and biologic properties of 5,12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leukotriene-B5 and the double lipooxygenase product. *J. Biol. Chem.* 259:2383–9.
70. Leslie, C.A., Gonnerman, W.A., Ullman, M.D., et al. 1985. Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decreases arthritis susceptibility in mice. *J. Exp. Med.* 162:1336–9.
71. Levy, B.D., Clish, C.B., Schmidt, B., Gronert, K., and Serhan, C.N. 2001. Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution. *Nature Immunol.* 2:612–9.
72. Lewis, R.A., Austen, K.F., and Soberman, R.J. 1990. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N. Engl. J. Med.* 323:645–55.
73. Lo, C.J., Chiu, K.C., Fu, M., Lo, R., and Helton, S. 1999. Fish oil decreases macrophage tumor necrosis factor gene transcription by altering the NF kappa B activity. *J. Surg. Res.* 82:216–21.
74. Macfarlane, S., Furrie, E., Kennedy, A., Cummings, J.H., and Macfarlane, G.T. 2004. Mucosal bacteria in ulcerative colitis. *Brit. J. Nutr.* 93:S67–72.
75. MacLean, C.H., Mojica, W.A., Morton, S.C., et al. 2004. Effects of omega-3 fatty acids on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis, Evidence Report/Technical Assessment no. 89. AHRQ Publication no. 04-E012-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; available at <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/o3lipidtp.htm>
76. McCall, T.B., O'Leary, D., Bloomfield, J., and O'Morain, C.A. 1989. Therapeutic potential of fish oil in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Therapeut.* 3:415–24.
77. Meydani, S.N., Endres, S., Woods, M.M., et al. 1991. Gorbach. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: Comparison between young and older women. *J. Nutr.* 121:547–55.

79. Meyer, B.J., Mann, N.J., Lewis, J.L., Milligan, G.C., Sinclair, A.J., and Howe, P.R. 2003. Dietary intakes and food sources of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 38:391–8.
80. Miles, E.A., Aston, L., and Calder, P.C. 2003. In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon fatty acids on T helper type 1 and T helper type 2 cytokine production in human whole-blood cultures. *Clin. Exp. Allergy* 33:624–32.
81. Miles, E.A. and Calder, P.C. 1998. Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proc. Nutr. Soc.* 57:277–92.
82. Nieto, N., Torres, M.I., Rios, A., and Gil, A. 2002. Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J. Nutr.* 132:11–9.
83. Novak, T.E., Babcock, T.A., Jho, D.H., Helton, W.S., and Espat, N.J. 2003. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am. J. Physiol.* 284:L84–9.
84. Oh, D.Y., Talukdar, S., Bae, E.J., et al. 2010. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 142:687–98.
85. Perkins, N.D. 2007. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 8:49–62.
86. Peterson, L.D., Jeffery, N.M., Thies, F., et al. 1998. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E₂ production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. *Lipids* 33:171–80.
87. Razzaq, T.M., Ozegebe, P., Jury, E.C., et al. (2004). Regulation of T-cell receptor signaling by membrane micro-domains. *Immunol.* 113:413–26.
88. Rees, D., Miles, E.A., Banerjee, T., et al. 2006. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: A comparison of young and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 83:331–42.
89. Renier, G., Skamene, E., de Sanctis, J., and Radzioch, D. 1993. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice: Modulation of macrophage secretory activities. *Arterioscler. Thomb.* 13:1515–24.
90. Sadeghi, S., Wallace, F.A., and Calder, P.C. 1999. Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. *Immunol.* 96:404–10.
91. Sano, H., Hla, T., Maier, J.A.M., et al. 1992. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J. Clin. Invest.* 89:97–108.
92. Serhan, C.N., Chiang, N., and van Dyke, T.E. 2008. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Rev. Immunol.* 8:349–61.
93. Serhan, C.N., Clish, C.B., Brannon, J., et al. 2000a. Anti-inflammatory lipid signals generated from dietary n-3 fatty acids via cyclooxygenase-2 and transcellular processing: A novel mechanism for NSAID and n-3 PUFA therapeutic actions. *J. Physiol. Pharmacol.* 4:643–54.
94. Serhan, C.N., Clish, C.B., Brannon, J., et al. 2000b. Novel functional sets of lipid-derived mediators with anti-inflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal anti-inflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.* 192:1197–1204.
95. Serhan, C.N., Hong, S., Gronert, K., et al. 2002. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med.* 196:1025–37.
96. Shanahan, F. 2002. Crohn's disease. *Lancet* 359:62–9.
97. Sharon, P. and Stenson, W.F. 1984. Enhanced synthesis of leukotriene B₄ by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 86:453–60.
98. Shimizu, T., Fujii, T., Suzuki, R., Igarashi, J., Ohtsuka, Y., Nagata, S., et al., 2003. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid on erythrocyte fatty acid composition and leukocyte and colonic mucosa leukotriene B₄ production in children with ulcerative colitis. *Pediat. Gastroenterol. Nutr.* 37:581–5.
99. Sigal, L.H. 2006. Basic science for the clinician 39: NF-kappaB-function, activation, control, and consequences. *J. Clin. Rheumatol.* 12:207–11.
100. Sperling, R.I. 1995. Eicosanoids in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 21:741–58.
101. Sperling, R.I., Benincaso, A.I., Knoell, C.T., et al. 1993. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J. Clin. Invest.* 91:651–60.
102. Stenson, W.F., Cort, D., Rodgers, J., et al. 1992. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann. Intern. Med.* 116:609–14.
103. Stulnig, T., Berger, M., Sigmund, T., et al. 1998. Polyunsaturated fatty acids inhibit T cell signal transduction by modification of detergent-soluble membrane domains. *J. Cell Biol.* 143:637–44.
104. Stulnig, T.M., Huber, J., Leitinger, N., et al. 2001. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces proteins from membrane rafts by altering raft lipid composition. *J. Biol. Chem.* 276:37335–40.

106. Stulnig, T.M. and Zeyda, M. 2004. Immunomodulation by polyunsaturated fatty acids: Impact on T-cell signaling. *Lipids* 39:1171–5.
107. Su, G.G., Wen, X., Bailey, S.T., et al. 1999. A novel therapy for colitis utilizing PPARgamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J. Clin. Invest.* 104:383–9.
108. Szanto, A. and Nagy, L. 2008. The many faces of PPARgamma: Anti-inflammatory by any means? *Immunobiol.* 213:789–803.
109. Thies, F., Nebe-von-Caron, G., Powell, J.R., et al. 2001. Dietary supplementation with γ -linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. *J. Nutr.* 131:1918–27.
110. Tilley, S.L., Coffman, T.M., and Koller, B.H. 2001. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J. Clin. Invest.* 108:15–23.
111. Trebble, T., Arden, N.K., Stroud, M.A., et al. 2003. Inhibition of tumour necrosis factor- α and interleukin-6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Brit. J. Nutr.* 90:405–12.
112. Trebble, T.M., Arden, N.K., Wootton, S.A., et al. 2004. Fish oil and antioxidants alter the composition and function of circulating mononuclear cells in Crohn's disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 80:1137–44.
113. Tullekan, J.E., Limburg, P.C., Muskiet, F.A.J., and van Rijswijk, M.H. 1990. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.* 33:1416–9.
114. Turner, D., Steinhart, T.H., and Griffiths, A.M. 2007. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Systemat. Rev.* 18:CD006443.
115. Turner, D., Zlotkin, S.H., Shah, P.S., and Griffiths, A.M. 2009. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Systemat. Rev.* 21:CD006320.
116. Vachier, I., Chanez, P., Bonnans, C., Godard, P., Bousquet, J., and Chavis, C. 2002. Endogenous anti-inflammatory mediators from arachidonate in human neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290:219–24.
117. Van den Berghe, W., Vermeulen, L., Delerive, P., et al. 2003. A paradigm for gene regulation: Inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv. Exp. Med. Biol.* 544:181–96.
118. Volker, D.H., FitzGerald, P.E.B., and Garg, M.L. 2000. The eicosapentaenoic to docosahexaenoic acid ratio of diets affects the pathogenesis of arthritis in Lew/SSN rats. *J. Nutr.* 130:559–65.
119. Von Schacky, C., Kiefl, R., Jendraschak, E., and Kaminski, W.E. 1993. N-3 fatty acids and cysteinyl-leukotriene formation in humans in vitro, ex vivo and in vivo. *J. Lab. Clin. Med.* 121:302–9.
120. Wada, M., DeLong, C.J., Hong, Y.H., et al. 2007. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J. Biol. Chem.* 282:22254–66.
121. Wallace, F.A., Miles, E.A., Evans, C., et al. 2001. Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines. *J. Leuk. Biol.* 69:449–57.
122. Xi, S., Cohen, D., Barve, S., and Chen, L.H. 2001. Fish oil suppressed cytokines and nuclear factor kappaB induced by murine AIDS virus infection. *Nutr. Res.* 21:865–78.
123. Yaqoob, P. and Calder, P.C. 1995. Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell. Immunol.* 163:120–8.
124. Yaqoob, P., Newsholme, E.A., and Calder, P.C. 1994. The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunol.* 82:603–10.
125. Yaqoob, P., Pala, H.S., Cortina-Borja, M., Newsholme, E.A., and Calder, P.C. 2000. Encapsulated fish oil enriched in α -tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur. J. Clin. Invest.* 30:260–74.
126. Zapata-Gonzalez, F., Rueda, F., Petriz, J., et al. 2008. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR(gamma): RXR heterodimers: Comparison with other polyunsaturated fatty acids. *J. Leuk. Biol.* 84:1172–82.
127. Zeyda, M., Staffler, G., Horejsi, V., and Waldhausl, W. 2002. LAT displacement from lipid rafts as a molecular mechanism for the inhibition of T cell signalling by polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem.* 277:28418–23.
128. Zeyda, M. and Stulnig, T.M. 2006. Lipid Rafts & Co.: An integrated model of membrane organization in T cell activation. *Prog. Lipid Res.* 45:187–202.
129. Zeyda, M., Szekeres, A.B., Saemann, M.D., et al. 2003. Suppression of T cell signaling by polyunsaturated fatty acids: Selectivity in inhibition of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor activation. *J. Immunol.* 170:6033–9.
130. Zhao, Y., Joshi-Barve, S., Barve, S., and Chen, L.H. 2004. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF- α expression by preventing NF-kappaB activation. *J. Am. Coll. Nutr.* 23:71–8.

23 Anti-Enflamatuar Fitokimyasallar, Obezite ve Diyabet *Genel Bakış*

Srujana Rayalam, MaryAnne Della-Fera, and Clifton A. Baile
University of Georgia
Athens, Georgia

Çeviri: Prof. Dr. Mehtap ÇINAR
Dr. Melis AKBAŞ

İÇİNDEKİLER

23.1 Giriş	323
23.2 Önemli Halk Sağlığı Sorunu Olarak Obezite Ve Diyabet	324
23.3 Bir Sekretuar Organ Olarak Adipoz Doku	324
23.4 Obezite, Diyabet Ve Enflamasyon Arasındaki İlişki	325
23.5 Obezite Ve Diyabetin Komplikasyonları	326
23.6 Obezite Ve Diyabette Fitokimyasallar	326
23.6.1 Kurkumin	327
23.6.1.1 Kemirgen Çalışmaları	327
23.6.1.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	328
23.6.2 Resveratrol	328
23.6.2.1 Kemirgen Çalışmaları	329
23.6.2.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	329
23.6.3 Epigallocateşin-3-Gallat	329
23.6.3.1 Kemirgen Çalışmaları	330
23.6.3.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	330
23.6.4 Genistein	330
23.6.4.1 Kemirgen Çalışmaları	331
23.6.4.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar	331
23.7 Perspektifler	331
23.8 Geleceğe İlişkin Öneriler	332
Çıkarılacak Mesajlar	332
Referanslar	333

23.1 GİRİŞ

Yağ dokusu, enflamatuar yanıtın klasik mediatörü olan proteinleri üretir. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitörü-1, interlökin-1 β (IL-1 β), C-reaktif protein ve IL-6 gibi proenflamatuar sitokinlerin adipositler tarafından salgılanması obez kişilerde bu sitokinlerin sistemik seviyelerinde artışla sonuçlanır [1]. Bu gözlemler obezite, insülin direnci ve diyabet gibi metabolik durumlar arasındaki ilk bağlantıyı sağlamıştır. Obezite ve diyabet o zamandan itibaren en-

flamatuvar durumlar olarak değerlendirilmiştir ve obezite ile diyabetteki enflamasyonun patogenezi gelişmekte olan bir araştırma alanıdır.

23.2 ÖNEMLİ HALK SAĞLIĞI SORUNU OLARAK OBEZİTE VE DİYABET

İnsanların diyet ve yaşam tarzındaki değişiklikler, insan genomunun değişen çevreye uygun düzenleme yapma yeteneğini aşmıştır ve bunun sonucu olarak dünya çapında milyarlarca insan artık aşırı kiloludur. Dünya Sağlık Örgütü, 2003 yılında obeziteyi küresel epidemi olarak ilan etmiş ve Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ndeki (National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES) en son verilerde 2008'de ABD'de genel obezite prevalansının yetişkin erkeklerde %32,2 ve yetişkin kadınlarda %35,5 olduğu belirtilmiştir [2]. Ayrıca, 2040 yılında yetişkinlerin tamamının fazla kilolu veya obez olacağı tahmin edilmektedir [3]. Aşırı kilo ve obezite prevalansının artması nedeniyle, ekonomik etki önemli hale gelmiştir. 1995'ten beri, doğrudan maliyetler istikrarlı bir şekilde artmış, aşırı kilo ile obezitenin maliyeti 2006'da 167 milyar dolar olarak hesaplanmış [4]. ve ek olarak Medicare, Medicaid ve özel sigortacıların obezite nedeniyle yaptıkları harcamalar 1998'de %6,5 iken 2006 yılında %9,1'e yükselmiştir.

Koroner kalp hastalığı dışında obezitenin önemli sonuçlarından biri insüline bağımlı olmayan diyabet (non insulin dependent diabetes mellitus-NIDDM) ve metabolik sendromdur. Tüm dünyada diyabet prevalansı obezitedeki artışla bağlantılı olarak hızla artmaktadır. Obez adolesanların yaklaşık %30'unun metabolik sendroma sahip olmasıyla birlikte, diyabetle ilişkili komplikasyonların kişisel ve finansal maliyeti çok büyük olabilir [5]. Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü'ne (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases-NIDDK) göre diyabet; böbrek yetmezliği, kalp hastalığı ve inmenin başlıca nedenidir ve ABD'de nüfusun yaklaşık %8,3'ünün etkilendiği, yedinci sırada önde gelen ölüm sebebidir. 2007 yılında diyabetle ilgili tahmini toplam maliyetler 174 milyar dolardı ve diyabetli kişilerin sağlık harcamaları diyabeti olmayanlara göre iki kat daha fazlaydı.

23.3 BİR SEKRETUAR ORGAN OLARAK ADİPOZ DOKU

Obezite sıklıkla yağ dokusu kütleindeki artış ile ilişkilidir ve yağ dokusu kütlelerinin genel düzenlenmesi endokrin, parakrin ve otokrin sistemler arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Yağ dokusu patofizyolojisinin anlaşılmasındaki son gelişmeler, yağ dokusunun artık sadece bir enerji depolama birimi olarak düşünülmediğini ve biyolojik aktif bir endokrin organ olarak kabul edildiğini göstermektedir.

İki tür yağ dokusu vardır: beyaz yağ dokusu (BYD) ve kahverengi yağ dokusu (KYD). Bilim adamları BYD'yi kapsamlı olarak araştırmıştır fakat son on yıla kadar insanlardaki KYD hakkında daha az şey biliniyordu. BYD ve KYD arasındaki en büyük fark, BYD esas olarak bir enerji depolama dokusu gibi davranırken KYD'nin ise termojenik bir doku olmasıdır. Termogenezi kolaylaştırmak için KYD'deki mitokondri sayısı ve büyüklüğü BYD'dekinden çok daha fazladır. KYD insanlarda bebeklik döneminde toplu kitleler halinde bulunur fakat yetişkinlikte vücudun çeşitli bölgelerine dağılır, buna rağmen hala önemli bazı roller oynayabilir. BYD, çoğu doğada proenflamatuvar olan adipokinler olarak bilinen çeşitli peptidleri salgılar. Bu adipokinlerin ve reseptörlerin bazıları adiposit büyümesine ve gelişmesine katkıda bulunur.

1990'ların sonuna kadar, adiposit sayısının kişinin ömrü boyunca değişmediğine inanılıyordu. Bununla birlikte, adipositlerin artıp azalabileceğinin bulunması, adipositlerin biyokimyasını anlamada yeni kapılar açtı ve adipositler için yaşam döngüsü önermesine yol açtı. Adipositlerin yaşam döngüsü üzerine yapılan çalışmalar, adiposit yaşam döngüsünün çeşitli evrelerinde meydana gelen moleküler değişikliklerin diyet faktörleri tarafından kontrol edilebileceğini [6]. ve yağ dokusu kütlelerinde net bir etkiye neden olduğunu göstermiştir. Adipositler aynı zamanda osteoblastlar için de öncül hücreler olan mezenkimal kök hücrelerden (mesenchymal stem cells-MSCs) türetilir. Adipositin yaşam döngüsü; büyüme aşaması, bunu takiben büyümenin durması, klonal genişleme ve gen ekspresyonunda karmaşık bir dizi değişiklik içerir; bu değişiklikler lipid depolanmasına ve

son olarak hücre ölümüne yol açar [7]. Uygun çevresel ve gen ekspresyonuna dair işaretler, preadipositlerin matür adipositlere dönüşümünü kolaylaştıracaktır. Ayrıca adipokinler, transkripsiyon faktörleri, hormonlar ve diyetel faktörler arasındaki koordineli bir etkileşim adipogenez ve lipogenez süreçlerini etkiler. Bu faktörlerin modülasyonu, adipositlerin hiperplazisi veya hipertrofinine ve lipidlerin depolanması veya mobilizasyonuna neden olur. Bu bölümde adipogenez etkileyen tüm faktörler tartışılmayıp yalnızca adiposit yaşam döngüsünü etkileyen önemli faktörler ve kısaca adipoz doku kütlesi tartışılacaktır.

Adipogenezin moleküler kontrolü bir dizi transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyon faktörleri sonuç olarak adiposit fonksiyonu ve lipogenez için gerekli olan lipo-protein lipaz, glukoz transportör-4 (GLUT4) ve asetil CoA karboksilaz gibi genleri upregüle eder. Adipositlerin diferansiyasyonunda rol oynayan başlıca transkripsiyon faktörleri peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR γ), CCAAT/bağlanmayı artırıcı protein (C/EBP) ailesi ve steroid düzenleyici element bağlayıcı protein 1'dir (SREBP1). PPAR γ , adipogenezin ana düzenleyicisi olarak kabul edilir ve hem PPAR hem de C/EBP aileleri, adiposit diferansiyasyonunu gerçekleştirmek için adiposit genlerinin transaktivasyonunda iş birliği içinde çalışmalıdır [7]. İnsülin, leptin, glukokortikoidler ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi hormonlar da adipoziteyi önemli ölçüde etkiler. Leptin, adipositler tarafından üretilir ve gıda alımı ile iştahın düzenlenmesine katılır. İnsülin, GLUT4'ü upregüle ederek ve lipojenik enzimleri aktive ederek adiposit diferansiyasyonunu destekler. Preadipositlerdeki diferansiyasyonu başlatmak için glukokortikoidler ve IGF-1 gereklidir [7].

23.4 OBEZİTE, DİYABET VE ENFLAMASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Obezite immün sistemin aktivasyonu ile sonuçlanan yağ dokusunun düşük dereceli enflamasyonu ile ilişkilidir ve zamanla insülin direnci ve diyabete yol açar. Daha önce tartışıldığı gibi yağ dokusu basit bir enerji depolama organı değildir; öncelikle leptin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 (PAI-1) ve adiponektin gibi adipositokinlere ilaveten TNF, IL-6 ve IL-1'in salınmasıyla gerçekleştirilen önemli immün fonksiyonlar ortaya koyar. Bu sitokinler, obezite durumunda kronik enflamasyondan ciddi derecede sorumludur.

TNF α genel olarak obezite ve insülin direncine yol açan enflamasyonun ana mediatörü olarak kabul edilir. Genetik olarak obez farelerin TNF α 'yı aşırı eksprese ettiği bilinir ve obez kişilerde adipositlerde TNF α ekspresyonu artar, kilo kaybından sonra ise azalır. Ayrıca TNF α 'dan yoksun fareler obezite ve insülin direncinden korunmaktadır, bu da TNF α 'nın doğrudan obezite ile bağlantılı olduğunu gösterir; bu nedenle bu yolağın hedeflenmesi metabolik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde büyük potansiyele sahip olabilir. NF-kB, TNF α gibi, enflamasyonu kontrol eden genlerin çoğunun ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ayrıca obezite ve insülin direnciyle yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. TNF α 'nın kendisi, NF-kB'nin güçlü bir aktivatörüdür ve TNF α ekspresyonu da NF-kB tarafından düzenlenir. Ayrıca, antidiyabetik ilaçlar NF-kB aktivasyonunu baskılamak için bir NF-kB inhibitörünü upregüle eder, bu da NF-kB'nin diyabette bir hedef olabileceğini gösterir. Ek olarak, adiponektin ve insülin de NF-kB aktivasyonunu inhibe eder.

Mikroorganizmalara cevaben pro-enflamatuar sinyal yollarını aktive ederek doğal immün sistemde kritik rol oynayan bir patern tanıma reseptörü ailesi olan Toll benzeri reseptörlerin (TLR) diğer bir yandan obez kişilerde insülin direncinin gelişiminde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Son çalışmalar, TLR4 eksikliği olan farelerin diyetle indüklenen obezite, NF-kB aktivasyonu aracılığıyla enflamasyon ve insülin direnci gelişimine karşı korunduğunu göstermektedir [8]. NF-kB sırasıyla PAI-1, IL-6 ve diğer bazı pro-enflamatuar sinyal moleküllerini düzenler. Bu moleküller, son zamanlarda metaflamasyon olarak adlandırılan obezite ile ilişkili düşük dereceli enflamasyonda önemli rol oynarlar ve bu nedenle obezite ve diyabetin yönetiminde önemli diğer hedeflerden biri olabilirler.

Obezite durumunda BYD'nin makrofajlar tarafından infiltre edildiği ve lokal olarak mevcut olan bu makrofajların lokal olarak üretilen pro-enflamatuar sitokinlerin büyük bir kısmından sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Yüksek glukoz alımı, infiltre makrofajlar tarafından reaktif oksijen türlerinin üretilmesine neden olabilir, bu da NF-kB'nin aktivasyonuna yol açar. TNF α ayrıca insülin reseptör

substrat-1 proteinini fosforile ederek insülin direnci ve diyabetin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar, dolayısıyla insülin reseptör beta alt birimi ile etkileşmesini önler ve insülin sinyal yolağını inhibe eder. Benzer şekilde, IL-6 ve diğer interlökinlerin çoğunun reseptörleri insülin sinyal yolağı ile etkileşime girerek insülinin biyolojik etkisinin bozulmasına neden olur. Böylece, obezite ile dolaşımdaki sitokin seviyelerinde kronik bir artış görülür ve bu durum insülin direncine katkıda bulunur ([9]. ve [10].’da gözden geçirilmiştir).

23.5 OBEZİTE VE DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Obezite ve osteoporoz ortak progenitor hücre (mezenkimal kök hücre) dahil birçok özelliği paylaşır. Bir zamanlar vücut kütle indeksi ve kemik kütlesi arasında pozitif korelasyon olduğuna inanılıyordu, bu da yağ kütlesinin kemik üzerinde faydalı etkileri olabileceği yönündeki önermenin ortaya çıkmasına yol açmıştı [11]. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar adipozitenin kemik kütlesindeki azalmaya karşı koruma sağlamadığını ve gerçekte kemik kütlesinin azalmasına katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır [12]. Örneğin; fazla kilolu çocukların, yaşa göre vücut kitle indeksi persentilinde normal değerlere sahip çocuklara kıyasla lomber omurga ile toplam vücut kemik mineral içeriği ve kiloya göre kemik alanlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir [12]. Ayrıca kemik iliğindeki adipositler, osteoklastogenezi destekleyebilen ve kültürde osteoblast aktivitesini inhibe edebilen IL-6’yı salgırlarlar [13]., ve belli bir kemik iliği adipozitesine ulaşıldığında, şartlar doğrultusunda osteogenez pahasına daha fazla adipogenez teşvik edilecektir. Ayrıca çevresel faktörler ve tıbbi müdahalelerden elde edilen ek kanıtlar, yağ kütlesi ve kemik kütlesi arasındaki ters korelasyonu desteklemektedir.

Bununla birlikte, diyabetik koşullar altında hiperglisemi ve hiperlipidemi, oksidatif stres ile ilişkilidir. Yağ asitleri ve modifiye lipoproteinlerin artmış seviyeleri, enflamatuvar immün yanıtları ve oksidatif stres reaksiyonlarını indükleyerek, obezite ile tip 2 diyabette kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortaliteden sorumlu serbest radikallerin oluşmasına yol açmaktadır [14]. Dolayısıyla, enflamasyonun kontrol altına alınması; obezite, diyabet, osteoporoz ve diğer ilişkili hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde birden çok yararlı etkiye sahip olabilir.

23.6 OBEZİTE VE DİYABETTE FİTOKİMYASALLAR

Fitokimyasallar ve bitki ekstraktları hem kemirgenlerde hem de insanlardaki klinik çalışmalarda kanıtlandığı üzere insülin duyarlılığı ve metabolik sağlıkla ilgili diğer parametreler üzerinde çok sayıda yararlı etkiye sahiptir [15, 16]. Fitokimyasallar arasında; meyveler, sebzeler, üzümü meyveler ve içeceklerdeki polifenoller, dengesiz lipid ve glukoz homeostazını modifiye ederler, böylece metabolik sendrom ve tip 2 diyabet komplikasyonlarının riskini azaltırlar. Meyve ve sebzelerden oluşan vejeteryan diyetin, metabolik risk faktörleri açısından daha olumlu bir profil ve düşük metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [17]. Araştırmalar vejeteryan diyetle bağlı kalan kişilerin metabolik sendrom geliştirme konusunda vejeteryan olmayanlara göre %56 daha düşük risk altında olduğunu ve vejeteryanlarda trigliseritler, kan glukozu, bel çevresi ile vücut kitle indeksinin vejeteryan olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmektedir [17].

Her ne kadar polifenollerin çoğunluğunun etki gösterdikleri spesifik mekanizmalar açık olmasa da fitokimyasalların büyük bölümünün birden çok hedefe etki ettiği ve çok sayıda sinyal yolağına sahip olduğu ve bu durumun metabolik sendrom ve kanserde multifokal sinyal modülasyon terapisi için onları ideal kıldığı anlaşılmaktadır. İnflamasyon hem obezite hem de diyabette altta yatan faktör olduğundan, anti-enflamatuvar fitokimyasallar, obezite ve diyabet tedavisi için kapsamlı olarak araştırılmıştır.

İn vitro deneylerde, fitokimyasalların adipositlerdeki anti-enflamatuvar etkilerini incelemek için çoğunlukla 3T3-L1 adipositleri kullanılır. Bu hücre hattı, adiposit diferansiyasyonunu in vitro incelemek için iyi yapılandırılmış bir hücre modeli olarak kabul edilir. İnsülin ve glukokortikoidler gibi pro-adipojenik ajanlar ile uyarılması üzerine, büyüme duraklamasında olan 3T3-L1 fibroblastlar, C/EBP β ve C/EBP δ indüksiyonunu takiben artmış C/EBP α ve PPAR γ ekspresyonu eşliğinde bir ya da iki kere bölünme geçirir. Adipositler olgunlaştıkça sferik hale gelirler ve yağ damlacıkları birikmeye

başlar. Daha sonra matür adipositler apoptoz veya apoptoz ardından lipoliz geçirir. Fitokimyasalların birkaçı adipogenezin in vitro azaltma potansiyeline sahiptir ([18].’de gözden geçirilmiştir). İncelenen fitokimyasallar arasında kurkumin, resveratrol, epigallocateşin-3-gallat (EGCG) ve genistein oldukça dikkat çekmektedir.

23.6.1 KURKUMİN

Kurkumin, zerdeçal baharatından elde edilen ve Asya’da çok popüler olan sarı bir pigmenttir. Kurkumin 3T3-L1 hücrelerinde adiposit diferansiyasyonunu baskılamış ve apoptozu indüklemiştir [19]. Kurkumin, obezite ve insülin direnciyle ilişkili çok sayıda hedefi modüle ettiğinden multifokal sinyal modülasyon terapisi için en iyi örnek olarak nitelendirilir. Kurkumin adipositler, pankreas hücreleri, hepatositler, miyositler ve hatta makrofajlar dahil çok çeşitli hücrelerle etkileşime girer. Kurkumin’in başlıca anti-enflamatuar etkileri, çeşitli dokularda ve adipositler dahil hücre hatlarında TNF α ve NF-kB’nin downregülasyonunu içerir. Kurkumin ilk olarak sitozolde NF-kB’yi inaktif durumda tutan bir inhibitör protein olan I κ B α ’nın degradasyonunu önleyerek NF-kB’nin aktivasyonunu baskılar. İkinci olarak kurkumin; I κ B α ’yı fosforile eden, proteozom tarafından degradasyona sebep olan bir enzim olan I κ B kinazın aktivasyonunu inhibe eder ve sonuçta NF-kB’nin aktivasyonuna neden olur. Üçüncüsü, kurkumin, neredeyse sadece adipoz dokuda üretilen bir protein olan adiponektinin indüksiyonu yoluyla NF-kB aktivasyonunu baskılar. IL-1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi diğer pro-enflamatuar sitokinler, çok sayıda hücre hattında kurkumin ile baskılanmıştır [10].

Kurkumin adipositlerde Wnt/ β -catenin sinyal yolağını inhibe ederek adiposit diferansiyasyonunu azaltır. Kurkumin ayrıca adipositlerdeki yağ asidi sentaz ve adipositlere spesifik transkripsiyon faktörlerinin (C/EBP’ler, PPAR γ , SREBP-1c) ekspresyonunu da inhibe eder. Yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve glikoz alımı dahil birçok intraselüler işlemi düzenleyen AMP-aktif protein kinaz’ın (AMPK) adipositlerde kurkumin ile aktive olması yağ asidi oksidasyonuna ve PPAR α ’nın downregülasyonuna neden olur, böylece adiposit diferansiyasyonunu önler. Adiposit diferansiyasyonunun kurkumin tarafından inhibe edilmesine ayrıca ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, c-Jun NH2 terminal kinaz (JNK) ve p38 fosforilasyonunun inhibisyonu da eşlik eder. JNK inhibitörleri TNF-alfa upregülasyonunu bloke ettiğinden dolayı, kurkuminin adipositlerdeki anti-enflamatuar etkilerinin JNK sinyalinin inhibisyonu aracılığıyla sağlanıyor olması mümkündür [10].

Kurkumin’in pankreas beta hücreleri üzerindeki doğrudan etkileri, antidiyabetik etkilerine katkıda bulunur. Kurkumin, beta hücrelerinden artmış insülin salınımına neden olur, ayrıca beta hücre volümünü azaltır. Kurkumin hepatik hücrelerde AMPK aktivasyonunu artırır ve glukoneojenik genleri azaltır. Glukoneogenezin AMPK aracılı supresyonu, kurkuminin glukoz düşürücü etkilerine aracılık eden potansiyel bir mekanizma da olabilir [19]. Ayrıca kurkuminin hepatositlerdeki glukoz-6-fosfataz aktivitesini azaltması, hepatik glukoz üretiminin azalmasına katkıda bulunur. Son olarak kurkumin, pankreas adacıklarını streptozotosin ile indüklenmiş oksidatif stresten koruyucu etkileri tarafından kanıtlandığı gibi serbest radikal temizleyici olarak da rol oynar.

23.6.1.1 Kemirgen Çalışmaları

Kurkumin intraperitoneal olarak uygulandığında, streptozotosin ile indüklenen diyabetin progresyonunu önlemiştir, buna serumda TNF α ve IL-1 gibi enflamatuar sitokinlerin baskılanması eşlik etmiştir. Kurkumin ayrıca diyabetik sıçanlarda rölatif olarak karaciğer ağırlığını azaltmış, ayrıca serum ve karaciğer kolesterol seviyelerini düşürmüştür. Yüksek yağlı ve yüksek kolesterolü diyet ile beslenen hamsterlerde, kurkumin serumdaki serbest yağ asidi ile trigliserit seviyelerini düşürmüş ayrıca insülin direncini baskılamıştır. Leptin eksikliği bulunan ob/ob farelerde bile, kurkumin diyabeti iyileştirmiştir.

BYD’nin makrofajlarla infiltrasyonunun enflamatuar sitokin üretiminin artmasına neden olduğu açıktır. Kurkumin, BYD’nin makrofajla infiltrasyonunu azaltır ve NF-kB aktivasyonunu inhibe eden yağ dokusu adiponektinini artırır. İn vitro çalışmalardaki etkilerine benzer şekilde, kurkumin takviyesi kemirgenlerde TNF α , IL-6 ve MCP-1 üretimini azaltmıştır.

23.6.1.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar

Kurkuminin tarihi M.Ö 3000lere kadar uzanır ve Ayurveda'da obezite dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumlar için kullanılmıştır. Kurkumin'in antienflamatuvar, antiobesite ve antidiyabetik etkileri hem in vitro hem de in vivo kemirgen modelleri kullanılarak gösterilmesine rağmen, şu ana kadar obezite ve diyabet üzerindeki etkilerini incelemek için insan deneklerle yapılan sadece pilot çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, kurkuminin diyabetik hastalarda kan şekeri seviyesini azalttığını doğrulamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde kurkumin serum lipid peroksidlerini ve serum kolesterolünü düşürmüştür.

ClinicalTrials.gov'da yapılan bir araştırma, halihazırda kurkumin kullanılan yaklaşık altmış insan çalışmasını ortaya koymaktadır, bunların çoğunluğu kanserdeki kemopreventif veya kemoterapötik potansiyelini araştırırken, üçü ise diyabetik hastalarda kurkumin tedavisini araştırmaktadır. Bilim adamları, kemirgenler ve insan deneklerin kullanıldığı pilot çalışmalardan elde edilen ilk verilerin umut vaat ettiğine ve obezite ile diyabete yönelik terapötik bir ajan olarak kurkumine olan ilginin artmaya devam edeceğine inanmaktadır [20].

23.6.2 RESVERATROL

Son zamanlarda, bütün fitokimyasallar içinde resveratrol muazzam ilgi görmüştür. Resveratrol, stilbenler adı verilen bir polifenolik bileşik sınıfına aittir ve ilk başlarda üzüm kabuğunda enfeksiyon veya mekanik hasara yanıt olarak yüksek miktarlarda üretilen bir fitoaleksinin olarak bilinirdi. Resveratrol sonradan kırmızı şarapta bulunduğu popüler oldu. Fransızların doymuş yağlardan nispeten zengin bir diyetleri olmasına rağmen, düşük koroner kalp hastalığı insidansına sahip olmalarının başlıca nedeninin yüksek kırmızı şarap tüketimleri olduğu gözlemine Fransız Paradoksu denildi. Bazıları kırmızı şarabın olumlu etkilerini resveratrol'e bağlamıştır. Bununla birlikte, resveratrolün insanlarda özellikle bir-iki bardak kırmızı şarapta bulunan miktarlarıyla birlikte, kardiyoprotektif etkilerinin olduğuna dair kanıt yoktur. Aslında resveratrol, kırmızı şaraptaki 0.2 ila 7,7 mg/L civarı konsantrasyonlarına nazaran taze üzüm kabuğunda gram başına 50-100 mg'dan yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir.

Resveratrolün, tümör hücre hatları da dahil olmak üzere çeşitli hücre hatlarında anti-enflamatuvar, antiproliferatif, apoptotik ve antioksidan etkileri bildirilmektedir. Resveratrol'ün adipositlerde özellikle de anti-enflamatuvar etkilerine katkıda bulunan spesifik etkileri olduğu gösterilmiştir. Lipid sentezini azaltmasının yanı sıra resveratrol fare adipositlerinde pro-enflamatuvar mediatörlerden TNF α , IL-6 ve COX-2 seviyelerini düşürmüştür [22, 23]. Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitör-1, IL-6 ve adiponektinin TNF α ile indüklenen sekresyonları ve mRNA ekspresyonları resveratrol ile azalır [24]. Kurkumin gibi resveratrol de adiposit diferansiyasyonunu indirekt olarak etkileyen güçlü bir NF- κ B aktivasyon inhibitörüdür [25].

Reaktif oksijen türleri, yüksek derecede reaktif oksitleyici ajanlar olan serbest radikaller ailesine aittir. Diğer moleküllerle paylaşılmaya hazır eşlenmemiş elektronlarının varlığı serbest radikalleri aşırı reaktif hale getirir. Resveratrol gibi polifenoller, enflamasyonunun baskılanmasına katkıda bulunan oksidatif stresi azaltan güçlü ROS temizleyicileridir. Özellikle tümör hücrelerinde, resveratrolün antioksidan etkileri tümörögenezi baskılar. Ayrıca resveratrol, ROS'un neden olduğu DNA hasarına ve hücre membranlarındaki lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etki gösterir. Resveratrolün adipositlerdeki antioksidan aktivitesi, membran potansiyelinde azalmaya neden olmuş ve kaspaz-3 aktivitesinin artması ile Bcl2 proteinlerinin downregülasyonuna bağlı olarak artmış sayıda apoptotik hücre ile sonuçlanmıştır [26].

SIRT-1, AMPK, PGC1- α ve SREBP-1c çeşitli araştırmalarda resveratrolün hedefi olarak bildirilmiştir. Adipositlerde adipogenezdeki azalma, adiposit spesifik transkripsiyon faktörleri PPAR γ , C/EBP α ve SREBP-1c'deki azalma ile ilişkilidir. SIRT1'in resveratrol ile aktivasyonu, in vitro şartlarda lipidlerin adipositlerden mobilizasyonu ile sonuçlanır. Resveratrol ayrıca çeşitli hücre hatlarında lipoliz için çok önemli olan cAMP seviyelerini arttırmıştır. Resveratrol insan adipositlerinde, bazal ve insülinle uyarılmış glukoz alımını arttırmıştır. Resveratrolün anti-adipojenik etkilerinin, mitokon-

driyal biyogenez üzerindeki etkilerinden de etkilendiğine dikkat edilmelidir. Uncoupling protein 1(UCP-1), mitofusin ve PGC-1 α gibi mitokondriyal fonksiyonu modüle eden genler resveratrol ile upregüle edilir. Son olarak, resveratrol ayrıca osteoblast diferansiyasyonunu destekler ve in vitro alkalin fosfataz aktivitesini artırır ([27].’de gözden geçirilmiştir).

23.6.2.1 Kemirgen Çalışmaları

Resveratrol ile yapılan hayvan çalışmalarının çoğu, kanserin önlenmesine odaklanmıştır. Resveratrolün antiobezite ve antidiyabetik etkilerini inceleyen nispeten az sayıda kemirgen çalışması vardır. Farelere yüksek yağlı diyetler ile birlikte verilen 400 mg/kg/gün resveratrol takviyesi, besin alımını değiştirmeden toplam vücut yağ içeriğinde düşüşe neden olarak obeziteye karşı direnci arttırmıştır [28]. Resveratrol tedavisi ile UCP1 ve PGC-1 α gibi mitokondriyal genlerin upregüle edilmesiyle birlikte belirgin olarak artan enerji tüketimi, büyük ihtimalle kilo alımına karşı dirence katkıda bulunmuştur. Buna karşılık, farelerde yüksek yağlı diyetle birlikte düşük doz 22.4 mg/kg/gün resveratrol, kilo alımını değiştirmemiş ancak insülin duyarlılığını geliştirmiş ve sağkalım oranını arttırmıştır [29]. Birbirine bağlı olan SIRT1 ve AMPK yolları bu çalışmalarda resveratrolün ana hedefi olarak tanımlanmaktadır [30]. SIRT1 ve AMPK’nın aktivasyonu, PGC-1 α , FOXO ve SREB-1c gibi aynı yönde hareket eden birçok faktörün upregüle edilmesine yol açmakta, bu da lipogenezin azalmasına, enerji tüketiminin artmasına ve kilo alımına karşı dirence katkıda bulunmaktadır. Son zamanlarda intraserebroventriküler resveratrol infüzyonunun, diyetle bağlı obez olan ve diyabetik farelerde hiperglisemiye normalleştirdiği bildirilmiştir [31].

23.6.2.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar

İnsanlarda resveratrolün obezite ve diyabet üzerindeki yararlı etkilerini araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamasına rağmen, halihazırda mevcut olan çalışmalar resveratrolün güvenliğini ve biyoyararlanımını çeşitli yönleriyle tanımlamış; resveratrol’ün toksik yan etkiler olmadan iyi tolere edildiğini ancak biyoyararlanımının düşük olduğunu göstermiştir [32]. Üzüm suyundaki resveratrolün, biyolojik olarak aktif ve ateroskleroz riskini azaltması muhtemel miktarlarda emildiği bildirilmektedir [33]. ClinicalTrials.gov’a göre, insanlarda resveratrol ile ilgili tamamlanmış veya halen devam etmekte olan yaklaşık 35 çalışma vardır. Bu çalışmalardan 7 ya da 8’i resveratrolün obezite, diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci durumundaki yararlı etkilerini araştırmaktadır. Bu çalışmalara istinaden hem in vitro hem de in vivo olarak, resveratrol’ün obezite, diyabet ve metabolik sendromun diğer komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinde büyük potansiyele sahip olduğu açıktır.

23.6.3 EPİGALLOKATEŞİN-3-GALLAT

Yeşil çay, yaygın olarak tüketilen bir içecektir ve 2000 yılından bu yana yeşil çayın sağlığı destekleyici etkilerine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Yeşil çay kateşinleri polifenolik flavonoidlerdir ve yeşil çayın sağlığa yararları temel olarak epigallokateşin-3-gallat (EGCG) ile ilişkilidir. EGCG’nin in vitro ve in vivo kanser insidansını azalttığına dair birçok rapor vardır. EGCG reseptörü 67-kDa laminin reseptörünün (LR) tanımlanması, bilim adamlarının EGCG’nin çok sayıda biyolojik etkisini açıklamasına yardımcı olmuştur. Başlangıçta 67-kDa LR, kanser hücrelerinde bulunmuş, ancak daha sonra normal hücrelerde bile birkaç izoformda var olduğu bulunmuştur. EGCG reseptörü, diğer reseptör tiplerinin lipid yığınları ile bağlantılıdır ve lipid yığınlarının, proteinleri fosforile ederek ikinci habercilerin üretimine olanak veren spesifik kinazlar içerdiği bilinmektedir, bu da EGCG’nin kinaz aktivitesi ve sonradan ortaya çıkan downstream proteinlerinin selektif fosforilasyonu üzerindeki belirgin etkilerini açıklar. EGCG, 67-kDa LR reseptörüne ek olarak IGF-1, FGF, insülin, TLR-4, östrojen ve VEGF reseptörlerinin de aktivitesini azaltır [34]. İn vitro şartlarda EGCG’nin anti-enflamatuar etkileri, esas olarak NF- κ B aktivasyonu üzerindeki inhibe edici etkileriyle birlikte AKT, mTOR ve MAPK’lar gibi diğer yaşamsal yolların baskılanmasına bağlanmıştır [35].

Obezite ile ilişkili yağ dokusu kütlesindeki artış hem adiposit boyutu hem de adiposit sayısının artmasının sonucudur. EGCG, hem lipolizi teşvik edip adiposit boyutunu azaltarak hem de adiposit apoptozisini indükleyip ya da adiposit diferansiyasyonunu inhibe edip adiposit sayısını azaltarak etki eder. EGCG'nin bu etkilerine, özellikle hücre yüzeyi reseptörlerinden ve eksojen uyaranlardan gelen sinyaller iletilirken sinyal transdüksiyon mekanizmasının önemli bir parçası olan MAPK ailesi üzerinde etkili olması aracılık eder. EGCG özellikle diğer MAPK'lar üzerinde değil, ERK 1/2 üzerinde, adipositlerdeki fosforilasyonlarını azaltarak etki eder, bu da EGCG'nin 3T3-L1 preadipositler üzerindeki antimitojenik etkisinin ERK MAPK'ye bağlı olduğunu gösterir. EGCG ayrıca AMPK'yı aktive eder ve ACC, FAS ve GPDH gibi lipojenik enzimleri ve PPAR γ ile C/EBP α gibi transkripsiyon faktörlerini downregüle eder, sonuçta adipogenez azalır ve lipoliz artar. Yeşil çayın termogenez üzerindeki etkilerine EGCG ile kafein arasındaki etkileşimin aracılık ettiğine dikkat edilmelidir. EGCG ve kafein, kemirgenlerde kahverengi yağ dokusunda termogenez uyarlamak için norepinefrin ile sinerjistik olarak etkileşime girer.

23.6.3.1 Kemirgen Çalışmaları

EGCG'nin diyetle bağlı obez olan sıçanlarda diyetle ilavesi vücut ağırlığını ve yağ dokusu kütlesini azaltmıştır. Benzer bir çalışmada EGCG'nin 7 gün boyunca dişi Sprague-Dawley sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanması, sıçanların kontrol ağırlığına göre vücut ağırlıklarının %29'unu kaybetmelerine neden olmuştur. EGCG'nin bu antiobezite etkilerini doğrulayan diğer in vivo veriler, EGCG veya EGCG içeren yeşil çay ekstresinin gıda alımını, lipid absorpsiyonunu ve serum trigliseritleri ile kolesterolü azaltmakla birlikte enerji tüketimini ve yağ oksidasyonunu uyardığını göstermiştir. Resveratrol gibi EGCG de obezite ve tip 2 diyabet tedavisi için yeni bir hedef olarak kabul edilen AMPK'yı aktive etmiştir. Bu nedenle, EGCG'nin diyetel takviyesi hem obezite hem de tip 2 diyabetin önlenmesine ve tedavisine katkıda bulunur.

23.6.3.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar

İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalar, EGCG içeren yeşil çayın vücut ağırlığını ve vücut yağını azalttığını göstermiştir. Ancak, bu sonuçlar her zaman aynı olmamıştır. Çalışmalar, çay tüketimi ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki için kesin kanıtlar sağlamamasına rağmen, çay alımı serum total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, yeşil çay tüketimi HDL kolesterol oranının artması ile de ilişkiliydi. Yakın zamanda, 3 ay boyunca %25 EGCG içeren yeşil çay ekstresi tüketmenin obez hastalarda bel çevresi ve vücut ağırlığını azalttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, insan plazmasındaki EGCG konsantrasyonunun 1 μ mol/L'den yükseğe ulaşmadığının bildirilmesi, fizyolojik seviyeleri elde etmek için tüketilmesi gereken EGCG miktarı ile ilgili endişeleri arttırmıştır. İlginç bir şekilde, EGCG ve kafein içeren yeşil çay ekstraktları, insanlarda 24 saatlik enerji tüketimini ve yağ oksidasyonunu uyardıktan sonra başına kafeinden daha etkilidir. Bilim adamları, EGCG içeren yeşil çayın kısa süreli değil uzun süreli tüketiminin, vücut yağ ve ağırlığını azaltmada yararlı etkilere sahip olabileceğine inanmaktadır [34].

23.6.4 GENİSTEİN

Bir fitoöstrojen olan genistein, başlıca soyada bulunan ve östrojen reseptörü β (ER β) için yüksek afiniteye sahip bir izoflavondur. Memeli üreme sistemi fizyolojisi üzerindeki olası etkisi nedeniyle, genisteine olan ilgi artmaktadır. Genistein yapısal olarak diğer flavonoidler gibi heterosiklik piran veya piron halkası ile birbirine bağlı iki benzen halkasına sahiptir ve güçlü antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklere sahiptir. Genisteinin anti-enflamatuar etkilerine kısmen NF- κ B aktivitesi üzerindeki inhibitör etkileri de aracılık eder. Ayrıca genistein, daha büyük miktarlarda nitrik oksidin (NO) uzun süreli üretiminden sorumlu olan indüklenabilir nitrik oksit sentazın (iNOS) aktivitesini azaltmıştır. Genel olarak, NO üretimi enflamasyonda artar ve proenflamatuar etkileri vardır. Genistein ayrıca, enflamatuar uyarana cevap olarak NO üretiminin azaltan ve iNOS için bir transkripsiyon faktörü olan sinyal iletilici ve transkripsiyon aktivatörü 1'i (STAT-1) azaltır [36].

Genistein in vitro olarak fare ve insan adipositlerinde lipid birikimini ve PPAR γ , C/EBP α , aP2, LPL ve FAS dahil olmak üzere çok çeşitli adiposite spesifik olan genlerin ekspresyonunu azaltmıştır [18]. Sıçan ve insan adipositlerinde lipogenez de baskılanır ve lipoliz genistein ile arttırılır. Adipositlerde genistein ile lipid sentezinin azalması ve lipolizin teşviki, adiposit diferansiasyonunun inhibisyonu ve adiposit apoptozunun indüklenmesiyle ilişkilidir ve hem adiposit sayısının hem de adiposit boyutunun azalmasına neden olur ([18],’de gözden geçirilmiştir). Ek olarak genistein, cAMP/PKA’ya bağımlı ERK1/2 sinyal yolağının aktivasyonu ile doğrudan beta hücre fonksiyonunu modüle eder [37]., bu genisteinin insülininden bağımsız diabetes mellitusu kontrol etmek için yararlı bir diyetel takviye olabileceğini düşündürmektedir.

23.6.4.1 Kemirgen Çalışmaları

Kemirgenlerde yüksek doz genistein vücut ağırlığını ve adipoz doku kütlesini azaltmıştır. Adipoz doku kitlesindeki azalmanın kısmen adipositlerdeki apoptoz indüksiyonuna bağlı olduğu unutulmamalıdır. Ooforektomili dişi farelerde 1500 mg/kg genistein, gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltırken, vücut kompozisyonunu önemli ölçüde etkilememiştir. Parametrial ve inguinal yağ depolarının ağırlığı azalmış, kontrol ile karşılaştırıldığında yağ depo ağırlıklarındaki azalma, apoptozdaki artışla korele bulunmuştur. Bununla birlikte düşük doz genistein kadınlarda ve erkeklerdeki yağ kütlesi artışında etkisizdir [38, 39].

Genistein, diyabetin başlangıcından sonra adacık hücresi kaybını doza bağlı bir şekilde minimize ederek hiperglisemiyi azaltma kapasitesine sahiptir [40]. Streptozotosin ile diyabet modeli geliştirilmiş olan farelere 4 hafta boyunca 6 mg/kg genistein uygulaması; pro-enflamatuar sitokin ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini tersine çevirmiş, diyabetik siyatik sinirdeki sinir büyüme faktörü içeriğini eski haline getirmiş, antioksidan enzim aktivitelerini iyileştirmiş ve diyabet ile ilişkili vasküler defisitleri düzeltmiştir [41].

23.6.4.2 İnsanlardaki Klinik Çalışmalar

Sağlıklı, normal kilolu postmenopozal kadınlarda, yüksek doz izoflavon verildiğinde serum adiponektin düzeylerindeki artışa rağmen, metabolik parametrelerde iyileşme görülmemiştir [42]. Menopozal kadınlarda genistein, daidzein ve diğer flavonoidleri içeren soya izoflavon takviyeleri, kemik rezorpsiyon belirteci olan deoksipiridinolini kısmen azaltmıştır, ancak kemik yapım belirteçleri olan kemik alkali fosfat ve osteokalsini etkilememiştir [43]. Bu nedenle insanlarda yapılan klinik çalışmalar, muhtemelen farklı metabolitlere ve değişken absorpsiyon seviyelerine neden olan bağırsak bakteriyel florasındaki farklılıklar nedeniyle, vücut ağırlığındaki azalmayı genel olarak tespit etmede başarısız olmuştur. Bilim adamları, daha yüksek dozlarda genistein ile daha iyi sonuçların elde edilebileceğine inanmaktadır [39]. Diğer yandan, genisteinin dolaşımdaki konsantrasyonları Japon kadın ve erkeklerinde, Japon popülasyonunun daha fazla soya tüketmesine bağlı olarak, Birleşik Krallık popülasyonu için bildirilenlerden belirgin şekilde daha yüksektir ve bu, Asya popülasyonlarındaki metabolik sendrom insidansının Batı popülasyonlarına kıyasla daha düşük olmasını kısmen açıklayabilir [44].

23.7 PERSPEKTİFLER

Genomik ve proteomik, yaşam bilimlerinde kayda değer bir ilerlemeye yol açmıştır ancak bitkilerin ve doğal ürünlerin rolü ile ilgili sorular cevapsız kalmaktadır. Metabolik hastalıkların tedavisinde antienflamatuar fitokimyasalların kullanıldığı klinik çalışmalarda somut sonuçların olmaması, bir dereceye kadar dozların in vitro çalışmalardan in vivo durumlara dönüştürülmesindeki zorluklarla açıklanabilir. Ayrıca fitokimyasallar, türler arasında ve farklı popülasyon gruplarında farklı şekilde metabolize edilebilir. İn vivo şartlarda spesifik bir etki meydana getirmek için gerekli olan optimal konsantrasyon üzerine daha çok veri oluşturulması gerekmektedir ve fitokimyasalların alınmasının biyolojik etkiye neden olup olmayacağını belirlemek için, meyveler, sebzeler ve diğer besin takviye-

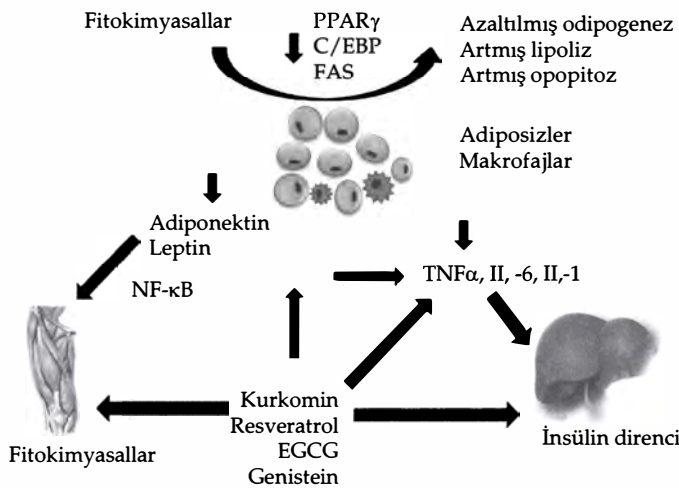
leri ile insan popülasyonunun günlük olarak ne kadar maruz kaldığına dair daha ayrıntılı beslenme öyküsü gerekmektedir.

Buna karşılık, metabolik bozukluklar için multifokal sinyal modülasyon terapisi olarak adlandırılan, sinerjik etki elde etmek için çok daha düşük dozlarda birden çok fitokimyasal kullanarak eşzamanlı olarak birkaç sinyal yolağını hedeflemek oldukça dikkat çekmektedir. Araştırmalar, resveratrol, genistein ve kuersetin gibi fitokimyasalların kombinasyon halinde daha güçlü olduğunu ve in vitro adipogenezi tek başına herhangi bir bileşikten daha sinerjik inhibe ettiğini göstermektedir [45, 46]. Benzer şekilde, fitokimyasalların diğer çeşitli kombinasyonları hem in vitro hem de kemirgen modellerinde incelenmiştir, kilo alımı ile kemik kaybını azaltmada başarılı bulunmuştur. Bu çalışmalarda kullanılan fitokimyasallar, sinyal transdüksiyon yollarındaki bir veya daha fazla hedefi bloke ederek, diğer fitokimyasalların etkilerini kuvvetlendirerek veya diğer kimyasalların biyoyararlanımını veya yarı ömrünü artırarak etkilerini gösterebilirler [47, 48].

23.8 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

İn vitro kemirgen ve insan çalışmalarının çoğunluğu, kurkumin, resveratrol, genistein ve EGCG gibi anti-enflamatuar fitokimyasalların, insülin direnci ve obeziteyle bağlantılı çeşitli biyobelirteçlerin seviyelerini olumlu şekilde değiştirdiğini göstermektedir (Şekil 23.1). Bununla birlikte, özellikle insanlarda fitokimyasallar ile obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar arasındaki bağlantıyı güçlendirmek ve bu metabolik yanıtları modüle etmek için gereken efektif dozu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bugüne kadar metabolik hastalıklar için fitokimyasallarla yapılan klinik çalışmalar küçük örneklem büyüklüğü ve uzun süreli takip eksikliği nedeni ile sınırlıdır.

Obezite ve ilgili metabolik bozukluklar dünyada epidemidir ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne göre, dört Amerikalıdan üçü aşırı kiloludur. ABD nüfusunun %75'inin kilo verme amaçlı ilaç kullanmasını önermek akılcı değildir. Ayrıca, obezite ve tip 2 diyabeti önlemek için oluşturulacak tedavi stratejisi, metabolik bozulmanın kliniğe yansımaları yıllar sürdüğü için zordur. Bu nedenle, kilo alımının azalmasıyla birlikte genel enflamasyonu azaltacak diyetel takviyelerin alımının eşlik ettiği yaşam tarzı değişiklikleri makul bir öneri olabilir. Hipokrat'ın "Gıdalar sizin ilaçlarınız ve ilaçlarınız gıdalarınız olsun." sözünde olduğu gibi fitokimyasallardan zengin meyve ve sebzelerin tüketimi, enflamatuar sinyalleri baskılayarak obeziteyle indüklenmiş enflamatuar



ŞEKİL 23.1 Fitokimyasalların antiobezite ve antidiyabetik etkilerine genel bakış. Fitokimyasallar NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek pro-enflamatuar sitokinlerin azalmasına ve dolaylı olarak insülin direncinin azalmasına neden olur. Fitokimyasallar ayrıca adipogenezin azaltılmasını ve lipolizi teşvik etmek için doğrudan adipositler üzerine etki eder. PPARγ: peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama, C/EBP: CCAAT/bağlanmayı artırıcı protein, FAS: yağ asidi sentaz, TNFα: tümör nekroz faktör alfa, IL: interlökin, NF-κB: nükleer faktör kappa B

yanıtları ve patolojileri iyileştirebilir. Ayrıca fitokimyasalların birden çok hedefe etki etme potansiyeli vardır ve bu yaklaşımın obezite ve tip 2 diyabette kompensatuar mekanizmaların önlenmesine yardımcı olabilecek yeni ve daha güçlü ilaçların sentezlenmesi temelinde daha fazla araştırılması gerekmektedir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Obezite ve metabolik sendrom, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde değil aynı zamanda küresel olarak da büyük halk sağlığı sorunudur.
- Obezite düşük dereceli kronik enflamasyonla ilişkilidir.
- Adipoz doku basit bir enerji depolama alanı değildir, vücut metabolizmasını düzenleyen hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve sinyal moleküllerinin kaynağıdır.
- Başlıca pro-enflamatuar sitokinler, örneğin tümör nekroz faktörü ile interlökin 1 ve 6, adipoz doku tarafından salgılanır.
- Fitokimyasallar, pro-enflamatuar transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa betayı baskılayarak adipositokinlerden tümör nekroz faktörü ve interlökin-6'nın downregülasyonuna ve adiponektin gibi antiobezite faktörlerinin upregülasyonuna neden olur.
- Anti-enflamatuar fitokimyasallar, peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama (PPAR α), CCAAT/bağlanmayı arttırıcı protein (C/EBP) ailesi gibi adiposit spesifik transkripsiyon faktörleri ve yağ asidi sentaz gibi lipogenezle ilişkili genleri downregüle eder ve hormona duyarlı lipaz ile lipoprotein lipaz gibi lipolizle ilişkili genleri upregüle eder.
- Biyoyararlanım, absorpsiyon ve metabolizmadaki değişkenlik ve farklılıklar nedeniyle, in vitro fitokimyasal dozlarının in vivo tedavilere dönüştürülmesi zordur.
- Fitokimyasallar, sinyal transdüksiyon yollarında bir veya daha fazla hedefi bloke ederek etki eder, bu da obezite ve bağlantılı hastalıklarla ilişkili kompensatuar mekanizmaları önlemeye karşı multifokal sinyal modülasyon terapileri için onları ideal kılar.
- Doğal ürün kombinasyonlarının kullanılması, adipogenezde hedeflenen azalma ve adipositler ile hepatositlerde lipolizdeki artma aracılığıyla obezite ve tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisi için daha fazla umut vaat etmektedir.
- Obezite ve insülin direnci gibi yaşlanma ile ilişkili kronik hastalıklara yönelik anti-enflamatuar fitokimyasalların terapötik potansiyelini kanıtlamak için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., Bahouth, S. W., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004, 145, 2273–2282.
2. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., Curtin, L. R., Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010, 303, 235–241.
3. Wang, Y., Beydoun, M. A., Liang, L., Caballero, B., Kumanyika, S. K., Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16, 2323–2330.
4. Cawley, J., Meyerhoefer, C., The medical care costs of obesity: An instrumental variables approach. *National Bureau of Economic Research Working Paper* 2010.
5. Biro, F. M., Wien, M., Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr* 2010, 91, 1499S–1505S.
6. Rayalam, S., Della-Fera, M. A., Baile, C. A., Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. *J Nutr Biochem* 2008, 19, 717–726.
7. Gregoire, F. M., Adipocyte differentiation: From fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001, 226, 997–1002.
8. Tsukumo, D. M., Carvalho-Filho, M. A., Carvalheira, J. B., Prada, P. O., et al., Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007, 56, 1986–1998.
9. Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., et al., Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006, 17, 4–12.

10. Aggarwal, B. B., Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev Nutr* 2010, 30, 173–199.
11. Felson, D. T., Zhang, Y., Hannan, M. T., Anderson, J. J., Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993, 8, 567–573.
12. Janicka, A., Wren, T. A., Sanchez, M. M., Dorey, F., et al., Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92, 143–147.
13. Maurin, A. C., Chavassieux, P. M., Frappart, L., Delmas, P. D., et al., Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures. *Bone* 2000, 26, 485–489.
14. Pickup, J. C., Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27, 813–823.
15. Dembinska-Kiec, A., Mykkanen, O., Kiec-Wilk, B., Mykkanen, H., Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2008, 99 E Suppl 1, ES109–117.
16. Minich, D. M., Bland, J. S., Dietary management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. *Nutr Rev* 2008, 66, 429–444.
17. Rizzo, N. S., Sabate, J., Jaceldo-Siegl, K., Fraser, G. E., Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: The adventist health study 2. *Diabetes Care* 2011, 34, 1225–1227.
18. Andersen, C., Rayalam, S., Della-Fera, M. A., Baile, C. A., Phytochemicals and adipogenesis. *Biofactors* 2010, 36, 415–422.
19. Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., Meydani, M., Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J Nutr* 2009, 139, 919–925.
20. Epstein, J., Sanderson, I. R., Macdonald, T. T., Curcumin as a therapeutic agent: The evidence from in vitro, animal and human studies. *Br J Nutr* 2010, 103, 1545–1557.
21. Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., et al., Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004, 24, 2783–2840.
22. Gonzales, A. M., Orlando, R. A., Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond)* 2008, 5, 17.
23. Picard, F., Kurtev, M., Chung, N., Topark-Ngarm, A., et al., Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 2004, 429, 771–776.
24. Ahn, J., Lee, H., Kim, S., Ha, T., Resveratrol inhibits TNF-alpha-induced changes of adipokines in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 364, 972–977.
25. Kundu, J. K., Surh, Y. J., Molecular basis of chemoprevention by resveratrol: NF-kappaB and AP-1 as potential targets. *Mutat Res* 2004, 555, 65–80.
26. Hsu, C. L., Yen, G. C., Induction of cell apoptosis in 3T3-L1 pre-adipocytes by flavonoids is associated with their antioxidant activity. *Mol Nutr Food Res* 2006.
27. Rayalam, S., Della-Fera, M. A., Baile, C. A., Synergism between resveratrol and other phytochemicals: Implications for obesity and osteoporosis. *Mol Nutr Food Res* 2011.
28. Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., et al., Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006, 127, 1109–1122.
29. Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., et al., Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006, 444, 337–342.
30. Um, J. H., Park, S. J., Kang, H., Yang, S., et al., AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes* 2010, 59, 554–563.
31. Ramadori, G., Gautron, L., Fujikawa, T., Vianna, C. R., et al., Central administration of resveratrol improves diet-induced diabetes. *Endocrinology* 2009, 150, 5326–5333.
32. Smoliga, J. M., Baur, J. A., Hausenblas, H. A., Resveratrol and health—A comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res* 2011.
33. Pace-Asciak, C. R., Rounova, O., Hahn, S. E., Diamandis, E. P., Goldberg, D. M., Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin Chim Acta* 1996, 246, 163–182.
34. Moon, H. S., Lee, H. G., Choi, Y. J., Kim, T. G., Cho, C. S., Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity. *Chem Biol Interact* 2007, 167, 85–98.
35. Syed, D. N., Afaq, F., Kweon, M. H., Hadi, N., et al., Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB activation in normal human bronchial epithelial cells. *Oncogene* 2007, 26, 673–682.
36. Hamalainen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., Moilanen, E., Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-kappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm* 2007, 2007, 45673.

37. Fu, Z., Zhang, W., Zhen, W., Lum, H., et al., Genistein induces pancreatic beta-cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice. *Endocrinology* 2010, 151, 3026–3037.
38. Kim, H. K., Nelson-Dooley, C., Della-Fera, M. A., Yang, J. Y., et al., Genistein decreases food intake, body weight, and fat pad weight and causes adipose tissue apoptosis in ovariectomized female mice. *J Nutr* 2006, 136, 409–414.
39. Penza, M., Montani, C., Romani, A., Vignolini, P., et al., Genistein affects adipose tissue deposition in a dose-dependent and gender-specific manner. *Endocrinology* 2006, 147, 5740–5751.
40. Yang, W., Wang, S., Li, L., Liang, Z., Wang, L., Genistein reduces hyperglycemia and islet cell loss in a high-dosage manner in rats with alloxan-induced pancreatic damage. *Pancreas* 2011, 40, 396–402.
41. Valsecchi, A. E., Franchi, S., Panerai, A. E., Rossi, A., et al., The soy isoflavone genistein reverses oxidative and inflammatory state, neuropathic pain, neurotrophic and vasculature deficits in diabetes mouse model. *Eur J Pharmacol* 2011, 650, 694–702.
42. Charles, C., Yuskavage, J., Carlson, O., John, M., et al., Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009, 16, 395–400.
43. Taku, K., Melby, M. K., Kurzer, M. S., Mizuno, S., et al., Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010, 47, 413–423.
44. Morton, M. S., Arisaka, O., Miyake, N., Morgan, L. D., Evans, B. A., Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 2002, 132, 3168–3171.
45. Rayalam, S., Della-Fera, M. A., Yang, J. Y., Park, H. J., et al., Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr* 2007, 137, 2668–2673.
46. Park, H. J., Yang, J. Y., Ambati, S., Della-Fera, M. A., et al., Combined effects of genistein, quercetin, and resveratrol in human and 3T3-L1 adipocytes. *J Med Food* 2008, 11, 773–783.
47. Rayalam, S., Yang, J. Y., Della-Fera, M. A., Baile, C. A., Novel molecular targets for prevention of obesity and osteoporosis. *J Nutr Biochem* 2011, Epub.
48. Lai, C. Y., Yang, J. Y., Rayalam, S., Della-Fera, M. A., et al., Preventing bone loss and weight gain with combinations of vitamin D and phytochemicals. *J Med Food* 2011, 14, 1352–1362.

24 Metabolik Sendromun Tedavisinde Anti-Enflamatuar Nutrasötikler ve Bitkisel İlaçlar

George Q. Li, Ka H. Wong, Antony Kam, Xian Zhou, Eshaifol A. Omar, Ali Alqahtani ve Kong M. Li
Sidney Üniversitesi,
New South Wales, Avustralya

Valentina Razmovski-Naumovski ve Kelvin Chan
Sidney Üniversitesi,

Batı Sidney Üniversitesi,
New South Wales, Avustralya

Çeviri: Dr. Murat KEKLİKOĞLU

İÇİNDEKİLER

24.1 Giriş	338
24.2 Geleneksel Çin Tıbbında Metabolik Sendromun Tedavisi	338
24.2.1 Obezite.....	340
24.2.2 Prediyabet	340
24.2.3 Hipertansiyon	340
24.2.4 Hiperlipidemi	341
24.3 Metabolik Sendromda Sıcaklık Giderici Çin Tıbbi Bitkileri.....	341
24.3.1 Çin Takkesi [Baical Skullcap].	341
24.3.2 Sırmakök [Goldthread].....	342
24.4 Anti-İnflamatuar Gıdalar ve Çay	343
24.4.1 Nar	343
24.4.2 Yeşil Çay	344
24.5 Metabolik Sendromun Tedavisinde Poliansatüre Yağ Asitlerinin Anti-Enflamatuar Etkileri.....	344
24.6 Tartışma ve Özet.....	345
Geleceğe İlişkin Öneriler.....	346
Teşekkür	347
Referanslar	347

24.1 GİRİŞ

Metabolik sendrom (eski isimleri sendrom X ve insülin direnci sendromu) santral obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren bozukluklar topluluğunu ifade eder. Bu risk faktörleri ile artan kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes mellitus olasılığı arasında bağlantı kurulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre dünyada 2015 yılı itibarıyla yaklaşık 2.3 milyar yetişkinin fazla kilolu ve 700 milyon yetişkinin ise obez olacağı öngörülmüştür (WHO 2006). Ayrıca tip 2 diyabetin global prevalansı 2030 yılında 336 milyona yükselecektir (International Diabetes Foundation 2009).

Obezite ve metabolik sendromun mevcut prevalansı ile ilişkili genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi arasında majör sorumlunun diyet olduğu kabul edilmektedir (Babio et al. 2009a). Metabolik sendromun artan insidansı yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı ve makronütrientlerden fakir gıdaların tüketilmesi, uzun dönemli ve sürekli stres ve kronobiyojinin bozulmasını içeren modern yaşam tarzlarıyla ilişkilidir. Yakın zamana ait bir meta-analiz ve klinik çalışmalar Akdeniz diyetinin (düşük karbonhidratlı ve poliansatüre yağlardan zengin beslenme tarzı) metabolik sendrom prevalansı ve onunla ilişkili kardiyovasküler riskin anlamlı ölçüde düşük olduğunu göstermektedir (Babio et al. 2009b; Esposito et al. 2004; Kastorini et al. 2011; Kastorini ve Panagiotakos 2010; Panagiotakos ve Polychronopoulos 2005).

Eldeki bilimsel kanıtlar düşük dereceli kronik enflamasyonun, metabolik sendrom ve onunla ilişkili patofizyolojik sonuçların indükte olmasındaki esas mekanizmalardan biri olduğunu göstermiştir (Gustafson 2010; Konner ve Bruning 2010). Her ne kadar bir takım farmakolojik müdahaleler mevcut olsa da metabolik sendrom ve komplikasyonlarının yönetimi hala tatmin edici olmaktan uzaktır.

Geçtiğimiz birkaç on yıl içerisinde, geleneksel Çin tıbbi (GÇT) metabolik sendromun tedavisinde artan ölçüde kullanılmakta olup tıbbi bitkilerin, besinlerin ve baharatların metabolik sendrom ve komplikasyonlarının gelişimini hafifletmek için kullanılmasını giderek artan kanıtlarla desteklemektedir (Omar et al. 2010; Xie ve Du 2010; Yin et al. 2008). Anahtar sözcükler olarak inflammation, metabolic syndrome, herb, nutraceutic ve natural product [enflamasyon, metabolik sendrom, şifalı ot, nutrasötik ve doğal ürün]. kullanılarak Web of Science, PubMed ve Medline veri tabanlarında bir literatür araması gerçekleştirilmiştir. Otuzu aşkın tıbbi bitki ve nutrasötik kapsamlı biçimde araştırılmış olup bunların hiperglisemi, anti-enflamasyon, antioksidasyon ve lipid düşürücü etkiler yönünden umut verici klinik uygulamalarının olduğu görülmüştür. Yaygın kullanılan bu bitki ve nutrasötikler aloe (*Aloe vera*), Hint ekinezyası (*Andrographis paniculata*), Geven otu (*Astragalus membranaceus*), Çin takkesi (*Scutellaria baicalensis*), yabanmersini (*Vaccinium myrtillus*), kudret narı (*Momordica charantia*), tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*), karanfil (*Syzygium aromaticum*), çuhaçiçeği yağı (*Oenothera biennis*), çemen otu (*Trigonella foenum graecum*), balık yağı, keten tohumu yağı (*Linum usitatissimum*), sarımsak (*Allium sativum*), zencefil (*Zingiber officinale*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), altın mühür (*Hydrastis canadensis*), üzüm çekirdeği (*Vitis vinifera*), yeşil çay (*Camellia sinensis*), gurmar (*Gymnema monatanum*), alıç (*Crataegus monogyna*), bal, meyan-kökü (*Glycyrrhiza glabra*), yulaf (*Avena sativa*), zeytin (*Olea europaea*), psyllium (karnıyarık otu) (*Plantago ovata*), zerdeçal (*Curcuma longa*), yam (*Dioscorea opposita*), Withania somnifera, kurtüzümü (*Lycium barbarum*), soğan (*Allium cepa*), Gotu kola (*Centella asiatica*), nar (*Punica granatum*), kudzu (*Pueraria lobata*) ve propolistir. Bu listede, metabolik sendromda enflamasyonla mücadelede üç nutrasötik kategorisi ön plana çıkmaktadır: GÇT sıcaklık giderici tıbbi bitkiler (Çin takkesi gibi), besinler (yeşil çay gibi) ve yağ asitleri (çuhaçiçeği yağı ve balıkyaağı gibi). Söz konusu nutrasötikler bu bölümde ayrıntılı olarak değerlendirilecektir (Tablo 24.1).

24.2 GELENEKSEL ÇİN TIBBİNDE METABOLİK SENDROMUN TEDAVİSİ

Geleneksel Çin Tıbbında (GÇT) obezite, prediyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi içeren metabolik sendrom, vücutta biriken "Balgam" (yağ sorunları, balgam, pıhtılaşan kan, safra taşı, dilin üze-

TABLO 24.1**Metabolik Sendromun Tedavisi için Bitkisel İlaçlara ilişkin Bilimsel Kanıtlar**

Yaygın İsim	Doz	Yöntemler	Farmakolojik Etki	Referanslar
Balık yağı			Prostaglandin E2, tromboksan B2, lökotrien B4 ve E4, 5-hidroksiseikosatetraenoik asit üretiminde azalma	(Caughey et al. 1996; Calder 2006)
Keten tohumu yağı	0.4 g/gün	LDL reseptörü bulunmayan fareler	IL-6, mac-3 ve VCAM-1 dâhildâhil enflamatuar belirteçlerin aterosklerotik aort dokusunda ekspresyonlarının etkin biçimde inhibe edilmesi	(Dupasquier et al. 2007)
Nar	50 mL/gün	Çift kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışma	Açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve serum insülin düzeyleri dâhil diyabetik parametrelerde anlamlı etki yoktur ama C-peptidi anlamlı ölçüde azalmıştır.	(Rock et al. 2008; Rosenblat, Hayek, and Aviram 2006)
	40 g/gün	Hiperlipidemili tip 2 diyabet	Serum total kolesterol ve LDL düzeyleri, total kolesterol:HDL ve LDL:HDL oranlarında azalma	(Esmailzadeh et al. 2004, 2006)
	100 ve 300 mg/kg/gün	Diyabetik Wistar ratları	Serum glukozu, üriner glukoz ve üriner protein, serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerinde azalma.	(Mohan, Waghulde, and Kasture 2010)
Yeşil çay		Kesitsel çalışma	Total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit plazma düzeylerinde anlamlı azalma ve HDL artışı.	(Sasazuki et al. 2000)
	50 µL %0.75 yeşil çay polifenoller	SD ratları, adipozitler	Bazal ve insülinle uyarılan glukoz alımını anlamlı ölçüde artırarak insülin duyarlılığının artış sağlanması	(Wu et al. 2004)
	0.5 g/gün liyofilize yeşil çay tozu	SD ratlar	Açlık serum trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerinde azalma.	(Wu et al. 2004)
Çin takkesi		Streptozotocin ile indüklenen diyabetik ratlar	Kan glukozu düzeylerinin azalması, artan vücut ağırlığının ve ratların incelebağırsığında sükröz aktivitesindeki artışın tersine çevrilmesi	(Gu et al. 2009)
		Rat mezenterik arterleri	Büyük kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive olan K^+ (BKCa) kanallarının aktivasyonu ve voltaja bağımlı Ca^{2+} kanallarının (VDCC) inhibisyonuyla, endotelden bağımsız mekanizmalarla rat mezenter arterlerinde relaksasyon.	(Lin et al. 2010)
		Makrofaj köpük hücreleri	ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı-A1'de protein fosfat 2B-bağımlı defosforilasyonu artırarak kolesterolün dışarı doğru akımını teşvikiyle makrofaj köpük hücrelerinde kolesterol birikiminde azalma.	(Chen et al. 2011)
Sırmakök		L6 kas hücresi modeli	Kısmen peroksizom proliferatörüyle aktive olan reseptör- α (PPAR- α) ve yağ asit transferazı/CD36 ekspresyonlarını azaltarak ve ayrıca AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı üzerinden yağ asidi alımını azaltmak suretiyle, serbest yağ asidiyle indüklenen insülin direncinde düzelme olması.	(Chen et al. 2009; Cheng et al. 2006)
		Tip 2 diabetes mellituslu Wistar ratları	Açlık kan glukozunu ve trigliserit düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmenin yanı sıra endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu yukarı akım yönünde ve NADPH oksidazı aşağı akım yönünde regule ederek NO biyoyararlanımını artırarak aortada endotele bağımlı vazorelaksasyonunda düzelme.	(Wang et al. 2009)

rinde yağlı ve kalın bir tabaka oluşması) ile yakından ilişkilidir. (Zhang and Chen 2004). Metabolik sendromla ilgili durumların her birinin patolojisi ve tedavisine ilişkin eksiksiz teoriler mevcuttur.

24.2.1 OBEZİTE

Batı Tıbbına benzer biçimde, GÇT obeziteyi ağır ve yağlı gıdaların aşırı tüketilmesi olarak değerlendirir. GÇT’de yağ veya adipöz doku fazlalığı büyük ölçüde “Balgam” (yağ sorunu) ve “Nemlilik” (ağırılık ve bulanıklıkla ilişkili) kötü faktörlere bağlı olup “Dalağın” (sindirim sistemi ve metabolik sisteme karşılık gelir) işlevindeki bozukluk sonucunda atık sıvıları ve gıdaları ortamdaki uzaklaştırmamasıyla ilişkilidir; bunlar konsolide olarak “Balgama” dönüşmektedir. GÇT vücuttaki altta yatan değişimlere odaklanarak holistik bir yaklaşımda bulunmaktadır. Tedavi ilkesi “Dalağa” odaklanarak vücudu bir bütün olarak güçlendirmek, dengeye sokmak, bulanıklığı ve “Balgamı” etkili biçimde çözümlenerek vücuttan atmasıdır (Li and Wu 2011).

24.2.2 PREDİYABET

Çin tıbbının ders kitabı olan Huang Di Nei Jing’e göre (The Yellow Emperor’s Canon of Medicine, 25–225 c.e.) [Sarı İmparatorun Tıp Kanunu], obezite kardiyovasküler komplikasyonlara neden olur. Obeziteye anksiyete, “Kalbin” (kan ve damarları, yüz görünümü ve beyin), “Dalağın”, “Karaciğerin” (esasen kanı depolayan) ve “Böbreğin” (“Özü” depolayarak insan vücudunun büyümesi ve gelişmesi için temel öneme sahip olan) kademeli olarak hasar görmesi eşlik eder. Bunlar Yin (bütün fenomenlerin negatif ve aktif olmayan yanları) ve Yang (bütün fenomenlerin pozitif ve aktif yanları) arasındaki uyumunun bozulmasına yol açar (Zhang ve Chen 2004). Sonuç olarak, obezite aşırı Yang enerjisi ve Yin enerjisi bozukluğuna neden olarak vücudun Yin sıvılarını tüketerek bitirir (Covington 2001). Vücuttaki “Kuruluk - Sıcaklık” (ortodoks tıpta enflamatuar durumlarla ilişkilidir) prediyabete yol açar. Tedavide, ancak aşırı Yang düzeltildiği zaman, Yin yetmezliği ortadan kalkmaktadır (Li et al. 2004). O nedenle, prediyabetin GÇT tedavisi, eksilmiş olan Yin’in yerine konulmasına (vücutta sıvı üretiminin teşvik edilmesi) ve “Ateş”in (Sıcaklık) vücuttan atılmasına odaklanır (Li et al. 2004; Liu ve Tang 2000).

24.2.3 HİPERTANSİYON

GÇT hipertansiyonu ve onun sonucunda ortaya çıkan tıbbi sorunları beyin ve öteki organlara yetersiz kan akımı olarak değerlendirerek ona göre tedavi eder. Semptomlar baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, düzensiz kalp atımı ve görme ile ilgili problemler olarak kendini belli eder (Ping 1997). Patoloji dört kategoriye ayrılır: “Karaciğer” bozukluğu hiperaktivite, baş ağrısı ve baş dönmesine neden olur; “Kan” ve “Çi” noksanlığı (vücudun, meridyenlerin, gıdaların ve evrenin enerjisi), yetersiz beyin beslenmesine ve baş dönmesine neden olur; “Böbreklerdeki” yetersizlik, beyine giden kan akımının yetersiz olmasına neden olur; ve vücutta “Balgam-Nem” retansiyonu (obezite; Zhang and Chen 2004). Hipertansiyonun tedavisi bağırsak hareketlerinin teşvik edilmesi (stagnasyonun giderilmesi), idrar yapımının teşvik edilmesi (damarlardaki su retansiyonunun giderilmesi), dolaşımın teşvik edilmesi, “Karaciğer”, “Akciğer” ve “Böbrek” organlarının beslenmesidir.

24.2.4 HİPERLİPİDEMİ

Hiperlipidemi kan damarlarında “Nem” ve “Balgam” (kan lipitleri formunda) birikmesi olarak tanımlanır (Zhang et al. 1990). Patolojisi obezitedeki “Karaciğer,” “Dalak” ve “Böbrek” bozukluğu ile yakından ilişkilidir. “Dalak” ve “Böbreğin” zayıflığından ötürü, sıvılar doğru biçimde taşınmadığından “İçsel Balgam” birikimi sonucunda kanda lipit düzeyleri yükselmektedir. Lipitlerin düşürülmesi için TÇM tedavisi Yin’in beslenerek “Böbrek” ve “Dalağın” güçlendirilmesine, “Ateşin” (Sıcaklık) giderilmesine ve “Balgamın” atılmasına odaklanır.

Metabolik sendromdaki bozuklukların ayrıştırılmasına dayalı olarak GÇT'deki tedavi ilkeleri "Balgam" ve "Nemliliğin" giderilmesi, eksilmiş olan Yin'in yerine konulması ve aşırı sıcaklığın vücuttan atılmasıdır. "Balgam" ve "Nemliliğin" giderilmesi için kullanılan tıbbi bitkiler ve baharatlar yeşil çay (*Camellia sinensis*), alıç (*Crataegus monogyna*), zerdeçal (*Curcuma longa*), tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) ve karanfildir (*Syzygium aromaticum*). Sıcaklık gidericidoğal ürünler sırmakök [huanglian]. (*Coptis chinensis*), kudret narı (*Momordica charantia*), Çin takkesi (*Scutellaria baicalensis*), ravent [rhubarb]. (*Rheum officinalis*) ve propolisi içerir.

Özetle, GÇT'nin metabolik sendromun patolojisine ve tedavisine ilişkin benzersiz bir teorisi vardır. Bununla birlikte söz konusu nutrasötiklerin, tıbbi bitkilerin, baharat ve çayların etkililiği, güvenliliği ve kalitesini değerlendirmek için bilimsel kanıtlar gereklidir.

24.3 METABOLİK SENDROMDA SICAKLIK GİDERİCİ ÇİN TIBBİ BİTKİLERİ

GÇT'de "Sıcaklık Giderici Bitkiler" olarak tıbbi bitkilerin birincil işlevi, içsel Sıcaklığın ve Nemliliğin giderilmesi, Kanın soğutulması ve Toksinlerin insan vücudundan atılmasının sağlanmasıdır. Geleneksel olarak bu bitkiler antipiretik, antimikrobiyal ve belirli bir ölçüde antitümör, kanamalı durumlarda hemostatik ve sedatif ajanlar olarak etkili biçimde kullanılmaktadır (Joseph and Jin 2005). Bunun gibi, modern bilim "Sıcak Örüntüsü" olan hastalarda, normal kişilere nazaran yüksek nöroendokrin aktivasyon, termogeneze ve metabolizma düzeyleri bulunduğunu göstermiştir. Bu değişimler sözgelimi hipertansiyon, diyabet, tiroidizm veya şizofreni hastalarında bulunabilir (Jiang 2005). GÇT'de Çin takkesi, sırmakök ve *Phellodendron amurense* [amur mantar ağacı]. topluca (üç sarı) sıcaklığı gideren bitkiler olarak bilinir. Kombine kullanımda terapötik sinerji oluştururlar.

24.3.1 ÇİN TAKKESİ (BAICAL SKULLCAP)

GÇT'de, çin takkesi [baical skullcap]. (*Scutellaria baicalensis*) bitkisi özellikle Akciğerdeki Sıcaklığı ve Kalın Bağırsaktaki Nemli Sıcaklığı giderir. Geleneksel olarak akut bronşit, pnömoni, akut tonsillit gibi alt ve üst solunum yolu hastalıklarının ve bağırsaklardaki enterit, kolit, Crohn hastalığı ve intestinal parazitik hastalıkların tedavisi için kullanılır (Joseph and Jin 2005). Günümüzdeki farmakolojik araştırmalar çin takkesinin belirli enflamatuar kaskatların inhibisyonu yoluyla güçlü anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğunu kanıtlamıştır. Çin takkesi tarafından inhibe edilebilenler arasında lipopolisakkaritle (LPS)-indüklenen nitrik oksit, indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS), sitokinler (örn., interleukin (IL)-1B, IL-2, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α), kemokinler, makrofazlarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimi, nükleer faktör-kappa B (NF-κB), siklooksijenaz (COX)-2 ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları vardır (Kim et al. 2009; Yoon et al. 2009; Kim et al. 2006). Araştırmacılar metabolik sendromun tedavisi için bu tıbbi bitkiye yoğun ilgi göstermektedir.

Streptozosinle indüklenen diyabeti olan ratlarda dört haftalık baikalin (çin takkesindeki esas aktif bileşen) tedavisi kan glukoz düzeylerinde düşüş, azalmış vücut ağırlığında düzelme, ince bağırsaklardaki sükras aktivitesinde artış sağlamıştır. Baikalinin anti-diyabetik etkisinin kısmen, ince bağırsaklarda disakkaritlerin inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir (Gu et al. 2009).

Baikalinin kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, baikalin ratların mezenterik arterlerinde büyük kondüktanslı Ca²⁺ ile aktive olan K⁺ (BKCa) kanallarının aktivasyonu ve voltaja bağımlı Ca²⁺ kanallarının (VDCC) inhibisyonuyla, endotelden bağımsız mekanizmalar üzerinden relaksasyon sağlamıştır (Lin et al. 2010).

Çin takkesi içeren bitkisel bir anti obezite formülasyonu ve yüksek yağlı diyetle obezitenin indüklendiği obez farelerde adipogenez yolağının modülasyonu üzerinden 3T3-L1 adipositlerinde yağ birikimini inhibe etmektedir (Lee, Kang, and Yoon 2010). Çin takkesinde bulunan bir diğer aktif bileşen wogonin, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı-A1'de protein fosfataz 2B-bağımlı defosforilasyonu arttırmak suretiyle kolesterolün akışını teşvik ederek makrofaj köpük hücrelerinde kolesterol birikimini azaltmaktadır (Chen et al. 2011). Tip 2 diyabetik Goto-Kakizaki ratlarında yapılan farklı bir çalışmada

baikalin antioksidan enzim aktivitelerini artırarak hiperglisemiyle indüklenen oksidatif stresi azaltan güçlü bir antioksidan özellik göstermiştir. Metforminle karşılaştırıldığında anti-hipertrigliseridemik, anti-hiperkolesterolemik etkileri de bulunmaktadır (Waisundara et al. 2011).

24.3.2 SIRMAKÖK (GOLDTHREAD)

Tersine, sırmakök [goldthread]. (*Coptis chinensis*) “Kalp ve Mide Meridyenlerine” girmektedir. GÇT’de “Mide” veya “Dalak”tan kaynaklanan huzursuzluk, uykusuzluk, huzursuzluk, susuzluk hissi, ağızda acı tat, hipokondriyak ağrı ve distansiyon, asit regürjitasyonu, iştahsızlık ve bulantı semptomlarını tedavi etmekte kullanılır (Joseph and Jin 2005). Sırmakök ve onun en önemli bileşeni olan berberinin, anti-enflamatuar, immünmodülatör ve antioksidan süreçlerde yaşamsal bir rol oynadığı gösterilmiştir (Yan et al. 2011; Zhang et al. 2011; Hsiang et al. 2005; Song, Chen ve Zhu 1992; Kim et al. 2010; Ko et al. 2007). Çok hedefliolan bu etkiler sırmakökün metabolik sendrom tedavisi için yararlı özelliklerinin olduğunu işaret edebilir. Bir in vivo çalışmaya dayanarak sırmakök içeren Çin kaynaklı bir bitkisel formülasyonun metabolik sendromun tedavisi ve tip 2 diyabetin önlenmesi için yeni bir oral ajan olarak kullanılabileceği önerilmiştir (Tan et al. 2011).

Berberin L6 kas hücresi modelinde, kısmen peroksizom proliferatörüyle aktive olan reseptör- α (PPAR- α) ve yağ asit transferazı/CD36 ekspresyonlarını azaltarak (Chen et al. 2009) ve ayrıca AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı üzerinden yağ asidi alımını azaltmak suretiyle, serbest yağ asidiyle indüklenen insülin direncinde düzelme sağlamaktadır ki bu, söz konusu bileşiğin antihiperglisemik etkilerinden sorumlu olabilir (Cheng et al. 2006). Ayrıca Kong et al. (2009) berberinin insan karaciğer hücresi ve L6 rat iskelet kas hücresi kültürlerinde promotörünün protein kinaz C’ye bağımlı aktivasyonu yoluyla insülin reseptörü mRNA ve protein ekspresyonunu doza ve zamana bağımlı biçimde artırdığını bildirmiştir. Hayvan modellerinde tip 2 diabetes mellitus ratların berberinle tedavisi açlık kan glukozu ve açlık serum insülinini azaltırken karaciğerde insülin duyarlılığını, insülin reseptörü mRNA ve PKC aktivitesini artırmıştır (Kong et al. 2009; Wang et al. 2011).

Tip 2 diabetes mellitusu olan Wistar ratlarında aort disfonksiyonunu araştıran bir in vivo çalışmada berberin açlık kan glukozunu ve trigliserit düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmenin yanı sıra endotelyum-bağımlı nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu yukarı akım yönünde ve NADPH oksidazı aşağı akım yönünde regüle ederek NO biyoyararlanımını artırarak aortada endotele bağımlı vazorelaksasyonunda düzelme sağlamıştır (Wang et al. 2009). Söz konusu bulgu sırmakök bitkisinin endotel disfonksiyonundan kaynaklanan yüksek kan basıncının tedavisinde kullanılmasını destekleyebilir.

Berberinle tedavisini takiben, mRNA ve adipozid farklılaşmasıyla ilgili spesifik genlerin GATA-2 ve GATA-3 protein ekspresyonu düzeylerinde artış olmuş, buna adipogenezin inhibisyonu eşlik etmiştir (Hu and Davies 2009). Berberinle tedavi edilen diyabetik ratların (100 mg/kg) plazma trigliserit düzeylerinin kontrol grubundaki ratlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Wang et al. 2009). Yakın zamana ait kapsamlı bir derlemede, berberinin endotelial fonksiyonu ve kardiyovasküler sistem bağlamında karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerindeki etkileri betimlenmiştir (Affuso et al. 2010).

24.4 ANTİ-ENFLAMATUAR GIDALAR VE ÇAY

24.4.1 NAR

Nar adıyla tanınan *Punica granatum* Linn., (Şekil 24.1) Punicaceae ailesine ait bir bitkidir. Yüksek antioksidan içeriğiyle iyi bilinen bir meyve ve meyve suyu içeceğidir. Yakın zamana ait bir derlemede narın kanser tedavisindeki anti-enflamatuar aktiviteleri vurgulanmıştır (Lansky ve Newman 2007). Bu

nedenle nar metabolik sendromla ilgili durumların tedavisi için büyük potansiyele sahiptir.

Nar suyunun dört hafta süreyle oral yoldan tüketilmesi (100 ve 300 mg/kg/gün) hipertansiyonu olan ve olmayan diyabetik Wistar ratlarında serum glukozu, idrardaki glukoz ve idrardaki protein düzeylerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (Mohan et al. 2010). Nar suyu tüketilmesinin pozitif antihipertansif etkilerinin de olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Nar suyunun oral yoldan 4 hafta süreyle kullanımı (100 ve 300 mg/kg/gün) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeylerini hem diyabetik hem de diyabetik hipertansif ratlarda kontrollere nazaran anlamlı ölçüde düşürmüştür (Mohan et al. 2010). İlâveten nar suyu anjiyotensin II'nin indüklendiği hipertansif diyabetik ratlarda çeşitli katekolamin ilaçlara (adrenalin, noradrenalin, fenilalanin, anjiyotensin II ve 5-hidroksitriptamin) yanıt olarak arteriyel kan basıncında meydana gelen değişimlerde ve ortalama düzeylerde anlamlı bir düşüşe neden olmuştur (Mohan et al. 2010).

Aviram ve Dornfeld (2001) nar suyunun kan basıncı üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için iki klinik çalışma yürütmüştür. Çalışma 2 hafta süreyle günde 50 mL nar suyunun hipertansif hastalarda sistolik kan basıncını %5 düşürürken bunun yanı sıra ACE aktivitelerinde %36 inhibisyon sağladığını göstermiştir (Aviram ve Dornfeld 2001). Başka bir klinik çalışmada asemptomatik karotis arteri stenozlu 19 hastada 1 yıl süreyle nar suyu tüketimi, sistolik kan basıncında %21'lik azalmayla sonuçlanmıştır. Ancak, 3 yıllık tüketimde kan basıncı daha fazla azalmamıştır (Aviram et al. 2004). Konsantre nar suyu (40 g/gün) tüketilmesiyle, hiperlipidemisi olan 22 tip 2 diyabet hastasında serum total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiş, ayrıca total kolesterol:yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve LDL:HDL oranlarında anlamlı düzelme olmuştur (Esmailzadeh et al. 2004, 2006).



ŞEKİL 24.1 Nar bitkisi ve meyvesi. Sırasıyla, 20 ve 30 gönüllünün dâhil olduğu iki klinik çalışmada nar suyunun açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve serum insülin düzeylerini içeren diyabet parametrelerini anlamlı ölçüde değiştirmedeği görülmüş ama serum C-peptit (pro-insülinin bir klivaj ürünü) düzeylerinde diyabetik hastalarda %23'lük anlamlı bir düşme olmuştur (Rock et al. 2008; Rosenblat et al. 2006).

24.4.2 YEŞİL ÇAY

Biyolojik ve klinik kanıtlar yeşil çayın metabolik sendrom tedavisindeki rolünü göstermektedir. Yakın zamana ait bir derleme yeşil çayın anti-enflamatuar aktivitelerini vurgulamıştır (Tipoe et al. 2007).

Yeşil çayın 12 hafta süreyle oral yoldan tüketilmesinin, ratlarda kan glukozu ve insülin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (Wu et al. 2004). Benzer biçimde, oral yoldan 4 haftalık yeşil çay tüketimi yüksek kolesterolle beslenen ratlarda serum glukozunu anlamlı ölçüde düşürmüştür (Ramadan et al. 2009). Yeşil çay adipozitlerde bazal ve insülinle uyarılan glukoz alımını anlamlı ölçüde arttırarak insülin duyarlılığını artırmıştır (Wu et al. 2004).

Yeşil çay özütleri ratlarda anjiyotensin-II'nin neden olduğu kan basıncı artışını anlamlı ölçüde hafifletmiştir (Antonello et al. 2007). On iki hafta süreyle yeşil çay süplementasyonu ratlarda açlık serum trigliseritleri ve serbest yağ asidi düzeylerini düşürmüştür (Wu et al. 2004). Yüksek kolesterol ile beslenen ratlarda 4 haftalık oral yeşil çay tüketimi kontrol grubunanzararan total lipit, trigliserit ve fosfolipit düzeylerini azaltmıştır (Ramadan et al. 2009). Yeşil çay özütünün 4 hafta süreyle oral yoldan uygulanması, yüksek kolesterollü diyetle beslenen ratlarda vücut ağırlığını ve karaciğer/vücut ağırlığı oranını anlamlı ölçüde düşürmüştür (Ramadan et al. 2009).

Yeşil çay özütünün tek bir kez tüketilmesi insanlarda karbonhidrat absorpsiyonunu %25 azaltmış ve oral glukoz tolerans testini takiben plazma glukoz düzeylerindeki artışı hafifletmiştir (Zhong et al. 2006; Tsuneki et al. 2004). Tip 2 diyabetik hastalarda yeşil çayın 30 gün süreyle kronik olarak tüketilmesi plazma glukoz ve insülin düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmüştür (Hosoda et al. 2003). Altı yüz hastayı içeren bir kohort çalışmasında 1 yıl süreyle çay (>120 mL/gün) tüketilmesinin hipertansiyon gelişme riskinde %46'lık azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yang et al. 2004). İki kesitsel çalışma her gün yeşil çay tüketiminin total kolesterol ve trigliseritlerin plazma düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (Imai and Nakachi 1995; Sasazuki et al. 2000). HDL plazma düzeyi de LDL azalması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleriyle birlikte anlamlı ölçüde artmıştır (Sasazuki et al. 2000). Birçok klinik çalışma 12 hafta süreyle yeşil çay tüketiminin fazla kilolu kişilerde vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ve vücut kitle indeksinde anlamlı bir azalmayla birlikte olduğunu bildirmiştir (Nagao et al. 2007; Nagao et al. 2005).

24.5 METABOLİK SENDROMUN TEDAVİSİNDE POLİANSATÜRE YAĞ ASİTLERİNİN ANTI-ENFLAMATUAR ETKİLERİ

Yüksek yağlı diyetlerin zararlı etkisinin diyetle alınan yağ asitlerinin miktar ve tipiyle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Satüre ve trans yağ asitlerinin yüksek alımının metabolik sendrom ve onun kardiyovasküler komplikasyonlarının insidansında artışla ilişkin olmasına karşın poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA'lar) tüketimi düşük kardiyovasküler riskle ilişkilidir. Kardiyovasküler ve metabolik korunmada eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5, n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6, n-3) dâhil bitkisel n-6 PUFA'lar ve deniz n-3 PUFA'ların (örn. Balık yağı) yararlı rolüne ilişkin daha fazla bilimsel kanıt bulunmuştur. Klinik kanıtlar 1.2-2 g/gün poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA'lar) kan basıncında anlamlı azalma, vasküler fonksiyonda düzeltilmeler ve metabolik sendrom semptomları olan hastalarda enflamasyonda azalmayla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (Dangardt et al. 2010; Cicero et al. 2010). Alfa-linolenik asit (ALA, 18:3, n-3), bitkisel kökenli bir n-3 PUFA olup onun biyosentetik formu stearidonik asit bazı bitkisel yağlardaki toplam yağ asitlerinin oldukça yüksek bir oranını temsil etmektedir. Bunlar ketentohumu, soya, çuhaçiçeği, perilla, kanola, üzüm çekirdeği ve ceviz yağlarıdır.

Kardiyovasküler komplikasyonlar üzerinde gözlemlenen yararlı etkiler esasen PUFA'ların plazma triasilgliserollerini düşürmedeki etkisiyle korelasyona sahiptir. Ancak yakın zamandaki çalışmalar PUFA'ların anti-enflamatuar potansiyelinin metabolik sendromun önlenmesi ve tedavisinde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obez diyabetik farelerde n-3 PUFA'nın yüksek yağlı

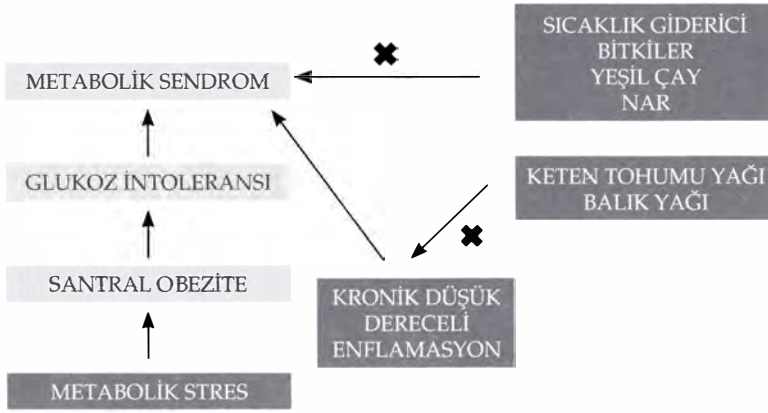
diyetle indüklenen adipöz doku enflamasyonunu önleyerek diyabet ve metabolik komplikasyonların gelişmesi üzerinde yararlı bir etkiye aracılık edebileceği ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (Todoric et al. 2006). Aynı çalışmada, n-3 PUFA'lar makrofaj infiltrasyonu ile bağlantılı enflamatuar gen ekspresyonunu da değiştirmiştir. Ayrıca n-3 PUFA'ların kronik kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda dolaşımdaki enflamatuar belirteçleri anlamlı ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir (Zhao et al. 2009).

n-3 PUFA'ların anti-enflamatuar etkilerinin altında yatan değişik moleküler mekanizmalar betimlenmiştir. İnsan diyetinin balık yağıyla desteklenmesinin prostaglandin E2, tromboksan B2 (Caughey et al. 1996), lökotrien B4, lökotrien E4, 5-hidroksieikosatetraenoik asit ve enflamatuar hücrelerin üretiminde azalmayla sonuçlandığı gösterilmiştir (Calder 2006). Uzun zincirli n-3 PUFA'ların yüksek alımı enflamatuar hücre fosfolipitlerinde bu yağ asitlerinin oranında artışla sonuçlanır (Yaqoob et al. 2000). Yeterince yüksek alındıklarında n-3 PUFA'lar enflamatuar eikosanoidlerin, pro-enflamatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretimini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. Uzun zincirli n-3 PUFA'lar hem doğrudan (örn. Bir eikosanoid substrat olarak araşidonik asidin yerini alarak araşidonik asit metabolizmasının inhibe edilmesiyle) hem dolaylı (örn. Transkripsiyon faktörü aktivasyonu yoluyla enflamatuar genlerin ekspresyonunun değiştirilmesiyle; Calder 2006) etki göstermektedir. İlâveten, yakın zamana ait bir in vivo çalışma stearidonik ve eikosa-pentaenoik asitlerin genetik obez ob/ob farelerinde obeziteyle bağlantılı IL-6 ekspresyonunun inhibe ettiğini göstermiştir (Hsueh et al. 2011). Ayrıca ALA'nın, diyabetik ratların iskemik kalplerinde tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) konsantrasyonlarını ve süper-oksit üretimini ve malonaldehid oluşmasını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Xie et al. 2011).

Keten tohumunun yararlı etkisi, olasılıkla yağ fraksiyonunun omega-3 yağ asidi içeriğine bağlı olup keten tohumu aynı zamanda en zengin ALA (%57) kaynaklarından biridir. Keten tohumu ve bileşenlerinin kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlara karşı koruyucu ve/veya terapötik etkileri olabilir. Bu etkiler çok sayıda mekanizmayla gerçekleşebilir. Bunlar antioksidan etki ve serum total kolesterol, LDL-C, enflamatuar belirteçler, trombosit agregasyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azalmasıdır. Diyetle alınan keten tohumunun (0.4 g/gün) 24 haftalık diyet müdahalesinden sonra LDL reseptörü olmayan farelerin aortik aterosklerotik dokusunda IL-6, Mac-3, ve VCAM-1 dâhil enflamatuar belirteçlerin ekspresyonunu etkili biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir (Dupasquier et al. 2007). İlâveten, metabolik sendrom hayvan modelinde yapılan bir çalışmada keten tohumu yağıyla beslenmenin PPAR- γ aktivasyonu yoluyla hepatik lipit birikmesindeki azalmayla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Chechi et al. 2010).

24.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Metabolik sendrom durağan ve rahatlığa dayalı modern yaşam tarzı nedeniyle bütün yaş gruplarını hedefleyecek olan bir kronik hastalıktır. Glukoz intoleransı, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren disfonksiyonların bir araya toplanmasıyla karakterize olan metabolik sendrom kronik düşük dereceli enflamasyonla ilişkilidir. Çoklu hedefleri olan etkilerinden ötürü, birçok bitki ve nutrasötik bu kompleks hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. GÇT'de sıcaklık gidericibitkiler, çaylar ve yağ asitlerinin anti-enflamatuar özellikleri iyi bilinmekte olup bunların metabolik sendromun semptomlarına karşı etkili ajanlar olduğu klinik olarak gösterilmiştir. Birçok derleme düşük dereceli kronik enflamasyon ve metabolik sendrom arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Ancak bilğimiz dahilinde, potansiyel klinik etki mekanizmalarını gösteren literatürle ilgili eksiklik vardır. O nedenle bu bölüm bize, metabolik sendromun tedavisinde bitkisel ilaçların ve nutrasötiklerin kullanımında enflamasyonu hedeflemeyi değerlendiren bir platform sağlamaktadır. Seçilmiş nutrasötikler ve bitkilerle ilişkin literatür, anti-enflamatuar mekanizmaları metabolik sendromdaki etkileri arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Şekil 24.2).



ŞEKİL 24.2 Metabolik sendromda nutrasötiklerin etkilerine katkıda bulunan anti-enflamatuar yolak. Metabolik sendromun sebebi metabolik stres ve kronik düşük dereceli enflamasyon gibi değişik faktörler olup bunlar belirtilen nutrasötikler ve tıbbi bitkiler tarafından hafifletilebilir. Yeşil çay, nar, keten tohumu yağı, balık yağının yanı sıra GÇT’de kullanılan sırmakök ve çin takkesi gibi sıcaklık giderici bitkilerdir

Burada tartışılmış olan üç kategoriye giren tıbbi bitki ve nutrasötikler bütün dünyada binlerce yıldır kullanılmaktadır. Belgelenmiş geleneksel kullanım, güvenilirlik ve çoklu bileşen profili, terapötik pencereleri dar olan farmasötikler karşısında algılanan üstünlüklerdir.

Nutrasötiklerin ve bitkisel ilaçların kimyasal bileşenlerinin karmaşıklığından ötürü, biyolojik test ve klinik çalışmalarda kullanılan kimyasal karışımın niteliğini tanımlamak için kapsamlı bir platforma gereksinim vardır (Li, et al. 2010a, 2010b; Razmovski-Naumovski et al. 2010). Kanıta dayalı tıbbın gereklerini yerine getirmek ve bunların güvenilirlik, kalite ve etkililiğini kanıtlamak için, yüksek kaliteli prelinik ve klinik çalışmalar yapılması gerekir. Sonuç olarak, özellikle anti-enflamatuar aktivitesi olan nutrasötikler ve bitkisel ilaçlar, metabolik sendromun ve ilgili kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yeni terapötik ajanların gelişiminde ve keşfinde önemli bir potansiyele sahiptir.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Düşük dereceli kronik enflamasyon, metabolik sendromun ve onunla ilgili patofizyolojik komplikasyonların indüksiyonunda temel mekanizmalardan birisidir.
- Büyüyen bir kanıt topluluğu metabolik sendromun gelişmesini hafifletmek için tıbbi bitkilerin ve nutrasötiklerin kullanımını desteklemektedir.
- GÇT’de, metabolik sendrom vücutta biriken “Balgam” ve “Nemlilik” (yağ sorunu, balgam, pıhtılaşan kan, safra taşı, dilin üzerinde yağlı ve kalın bir tabakanın olması) terimleriyle tanımlanır.
- GÇT’de tedavi ilkeleri “Balgam” ve “Nemliliğin” giderilmesi, Yin’in takviye edilmesi ve aşırı Sıcaklığın vücuttan temizlenmesidir.
- Çin takkesi ve sırmakök gibi sıcaklık giderici bitkiler klinikte metabolik sendrom için kullanılmakta olup anti-enflamatuar aktiviteleri prelinik çalışmalarda gösterilmiştir.
- Nar ve yeşil çay ile ilgili prelinik ve klinik çalışmalar ikisinin de metabolik sendromda yararlı olduğunu göstermiştir.
- Keten tohumu, çuhaçiçeği ve balık yağı gibi bitkisel yağlardaki poliansatüre yağ asitlerinin metabolik sendromu ve kardiyovasküler hastalıklardaki yararları bugün iyi bilinmektedir.

- Bitkisel ilaçların, enflamatuar belirtilerinin ekspresyonu ve altta yatan mekanizmalar üzerindeki inhibisyon etkilerinin gösterilmesi için daha çok spesifik çalışma yapılmasına gerek vardır.
- Bitkisel ilaçların metabolik sendrom üzerinde etkililiğinin araştırılması noktasında örneklem boyutu büyük olan, çok merkezli ve çok uluslu klinik çalışmaların eksikliği söz konusudur. Kanıta dayalı tıbbın koşullarını karşılamak için yüksek kaliteli preklin ve klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu proje Avustralya Hükümeti'nin "Backing Australia's Ability" inovasyon tebliği çerçevesinde oluşturulan International Science Linkages ve Avustralya Ulusal Tamamlayıcı Tıp Enstitüsü tarafından desteklenmektedir.

REFERANSLAR

1. Affuso, F., V. Mercurio, V. Fazio, and S. Fazio. 2010. Cardiovascular and metabolic effects of berberine. *World J Cardiol* 2 (4):71–7.
2. Antonello, M., D. Montemurro, M. Bolognesi, M. Di Pascoli, A. Piva, F. Grego, D. Sticchi, L. Giuliani, S. Garbisa, and G. P. Rossi. 2007. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. *Am J Hypertens* 20 (12):1321–8.
3. Aviram, M., and L. Dornfeld. 2001. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 158 (1):195–8.
4. Aviram, M., M. Rosenblat, D. Gaitini, S. Nitecki, A. Hoffman, L. Dornfeld, et al. 2004. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition* 23 (3):423–33.
5. Babio, N., M. Bullo, J. Basora, M. A. Martinez-Gonzalez, J. Fernandez-Ballart, F. Marquez-Sandoval, et al. 2009a. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metabol & Cardiovas Dis* 19 (8):563–70.
6. Babio, N., M. Bullo, and J. Salas-Salvado. 2009b. Mediterranean diet and metabolic syndrome: The evidence. *Public Health Nutrition* 12 (9A):1607–17.
7. Calder, P. C. 2006. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 83 (6 Suppl):1505S–1519S.
8. Caughey, G. E., E. Mantzioris, R. A. Gibson, L. G. Cleland, and M. J. James. 1996. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 63 (1):116–22.
9. Chechi, K., N. Yasui, K. Ikeda, Y. Yamori, and K. Cheema S. 2010. Flax oil-mediated activation of PPAR-gamma correlates with reduction of hepatic lipid accumulation in obese spontaneously hypertensive/NDmcr-cp rats, a model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 104 (9):1313–21.
10. Chen, C. Y., S. K. Shyue, L. C. Ching, K. H. Su, Y. L. Wu, Y. R. Kou, et al. 2011. Wogonin promotes cholesterol efflux by increasing protein phosphatase 2B-dependent dephosphorylation at ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages. *J Nutr Biochem* 22 (11):1015–21.
11. Chen, Y., Y. Li, Y. Wang, Y. Wen, and C. Sun. 2009. Berberine improves free-fatty-acid-induced insulin resistance in L6 myotubes through inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor [gamma]. and fatty acid transferase expressions. *Metabolism* 58 (12):1694–1702.
12. Cheng, Z., T. Pang, M. Gu, A. H. Gao, C. M. Xie, J. Y. Li, et al. 2006. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1760 (11):1682–1689.
13. Cicero, A. F., G. Derosa, V. Di Gregori, M. Bove, A. V. Gaddi, and C. Borghi. 2010. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: A retrospective study. *Clin Exp Hypertens* 32 (2):137–44.
14. Covington, M. B. 2001. Traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes. *Diabetes Spectrum* 14:154–159.

15. Dangardt, F., W. Osika, Y. Chen, U. Nilsson, L. M. Gan, E. Gronowitz, et al. 2010. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis* 212 (2):580–5.
16. Dupasquier, C. M., E. Dibrov, A. L. Kneesh, P. K. Cheung, K. G. Lee, H. K. Alexander, et al. 2007. Dietary flaxseed inhibits atherosclerosis in the LDL receptor-deficient mouse in part through antiproliferative and anti-inflammatory actions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293 (4):H2394–402.
17. Esmailzadeh, A., F. Tahbaz, I. Gaieni, H. Alavi-Majd, and L. Azadbakht. 2004. Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *J Medicinal Food* 7 (3):305–8.
18. Esmailzadeh, A., F. Tahbaz, I. Gaieni, H. Alavi-Majd, and L. Azadbakht. 2006. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Internat J Vitamin & Nutr Res* 76 (3):147–51.
19. Esposito, K., R. Marfella, M. Ciotola, C. Di Palo, F. Giugliano, G. Giugliano, et al. 2004. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA* 292 (12):1440–6.
20. Gu, S. J., L. Liu, Y. W. Liu, X. Y. Jing, X. D. Liu, and L. Xie. 2009. Inhibitory effect of baicalin on disaccharidase in small intestine. *Chinese J Nat Med* 7 (2):129–133.
21. Gustafson, B. 2010. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atherosclerosis & Thrombosis* 17 (4):332–41.
22. Hosoda, K., M. F. Wang, M. L. Liao, C. K. Chuang, M. Iha, B. Clevidence, et al. 2003. Antihyperglycemic effect of oolong tea in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26 (6):1714–8.
23. Hsiang, C. Y., S. L. Wu, S. E. Cheng, and T. Y. Ho. 2005. Acetaldehyde-induced interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α production is inhibited by berberine through nuclear factor- κ B signaling pathway in HepG2 cells. *J Biomed Sci* 12 (5):791–801.
24. Hsueh, H. W., Z. Zhou, J. Whelan, K. G. Allen, N. Moustaid-Moussa, H. Kim, and K. J. Claycombe. 2011. Stearidonic and eicosapentaenoic acids inhibit interleukin-6 expression in ob/ob mouse adipose stem cells via Toll-like receptor-2-mediated pathways. *J Nutr* 141 (7):1260–6.
25. Hu, Y., and G. E. Davies. 2009. Berberine increases expression of GATA-2 and GATA-3 during inhibition of adipocyte differentiation. *Phytomedicine* 16 (9):864–873.
26. Imai, K., and K. Nakachi. 1995. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. *BMJ* 310 (6981):693–6.
27. International Diabetes Foundation. Diabetes and impaired glucose tolerance: Global burden. International Diabetes Federation Atlas. 2009. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
28. Jiang, W. Y. 2005. Therapeutic wisdom in traditional Chinese medicine: A perspective from modern science. *Trends Pharmacol Sci* 26 (11):558–63.
29. Joseph, H., and Y. Jin. 2005. *The healing power of Chinese herbs and medicinal recipes*. New York, NY: Haworth Press Inc.
30. Kastorini, C. M., H. J. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J. A. Goudevenos, and D. B. Panagiotakos. 2011. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Amer Coll Cardiol* 57 (11):1299–313.
31. Kastorini, C. M., and D. B. Panagiotakos. 2010. The role of the Mediterranean diet on the development of the metabolic syndrome. *Frontiers in Bioscience* 2:1320–33.
32. Kim, D. H., H. K. Kim, S. Park, J. Y. Kim, Y. Zou, K. H. Cho, et al. 2006. Short-term feeding of baicalin inhibits age-associated NF- κ B activation. *Mech Ageing Dev* 127 (9):719–25.
33. Kim, E. H., B. Shim, S. Kang, G. Jeong, J. S. Lee, Y. B. Yu, et al. 2009. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules. *J Ethnopharmacol* 126 (2):320–31.
34. Kim, J. M., H. A. Jung, J. S. Choi, B. S. Min, and N. G. Lee. 2010. Comparative analysis of the anti-inflammatory activity of Huang-lian extracts in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 murine macrophage-like cells using oligonucleotide microarrays. *Arch Pharm Res* 33 (8):1149–57.
35. Ko, Y. J., J. S. Lee, B. C. Park, H. M. Shin, and J. A. Kim. 2007. Inhibitory effects of Zoagumhwan water extract and berberine on angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 expression and monocyte adhesion to endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 47 (2-3):189–96.
36. Kong, W. J., H. Zhang, D. Q. Song, R. Xue, W. Zhao, J. Wei, et al. 2009. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism* 58 (1):109–19.
37. Konner, A. C., and J. C. Bruning. 2010. Toll-like receptors: Linking inflammation to metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22 (1):16–23.

38. Lansky, E. P., and R. A. Newman. 2007. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacology* 109 (2):177–206.
39. Lee, H., R. Kang, and Y. Yoon. 2010. SH21B, an anti-obesity herbal composition, inhibits fat accumulation in 3T3-L1 adipocytes and high fat diet-induced obese mice through the modulation of the adipogenesis pathway. *Journal of Ethnopharmacology* 127 (3):709–17.
40. Li, G. Q., V. Razmovski-Naumovski, B. Kimble, V. L. Qiao, W. Tongkao-on, B. L. Lin, et al. 2010a. Quality control methods for herbal medicines. In *Comprehensive Bioactive Natural Products – Quality Control & Standardization*, edited by V. K. Gupta, A. K. Verma, and S. Kaul. Houston, TX: Studium Press.
41. Li, G. Q., V. Razmovski-Naumovski, E. Omar, A. W. Teoh, M.-K. Song, W. Tongkao-on, et al. 2010b. Evaluation of biological activity in quality control of herbal medicines. In *Comprehensive Bioactive Natural Products – Quality Control & Standardization*, edited by V. K. Gupta, A. K. Verma, and S. Kaul. Houston, TX: Studium Press.
42. Li, S. W., and J. Wu. 2011. Clinical observation on simple obesity of spleen deficiency and dampness excess treated by hour-prescription of point. *Zhongguo Zhen Jiu* 31 (2): 125–8.
43. Li, W. L., H. C. Zheng, J. Bukuru, and N. D. Kimpe. 2004. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacology* 92:1–21.
44. Lin, Y. L., Z. K. Dai, R. J. Lin, K. S. Chu, I. J. Chen, J. R. Wu, et al. 2010. Baicalin, a flavonoid from *Scutellaria baicalensis* Georgi, activates large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels via cyclic nucleotide-dependent protein kinases in mesenteric artery. *Phytomedicine* 17 (10):760–70.
45. Liu, T. H., and D. Y. Tang. 2000. Consideration and measurement for diabetes therapy in traditional Chinese medical system. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine* 7:8–9.
46. Mohan, M., H. Wagholde, and S. Kasture. 2010. Effect of pomegranate juice on angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytotherapy Research* 24 (S2):S196–S203.
47. Nagao, T., T. Hase, and I. Tokimitsu. 2007. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity (Silver Spring)* 15 (6):1473–83.
48. Nagao, T., Y. Komine, S. Soga, S. Meguro, T. Hase, Y. Tanaka, and I. Tokimitsu. 2005. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyde-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 81 (1):122–9.
49. Omar, E. A., A. Kam, A. Alqahtani, K. M. Li, V. Razmovski-Naumovski, S. Nammi, et al. 2010. Herbal medicines and nutraceuticals for diabetic vascular complications: Mechanisms of action and bioactive phytochemicals. *Current Pharmaceutical Design* 16 (34):3776–807.
50. Panagiotakos, D. B., and E. Polychronopoulos. 2005. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome: Converting epidemiology to clinical practice. *Lipids in Health & Disease* 4:7.
51. Ping, C., ed. 1997. *Concepts and Theories of Traditional Chinese Medicine*. Edited by L. Yubin and L. Chengcai. Vol. 2. Tokyo: Science Press.
52. Ramadan, G., N. M. El-Beih, and E. A. Abd El-Ghffar. 2009. Modulatory effects of black v. green tea aqueous extract on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and liver dysfunction in diabetic and obese rat models. *Br J Nutr* 102 (11):1611–9.
53. Razmovski-Naumovski, V., W. Tongkao-on, B. Kimble, V. L. Qiao, B.-L. Lin, K. M. Li, et al. 2010. Multiple chromatographic and chemometric methods for quality standardisation of Chinese herbal medicines. *World Sci & Tech* 12 (1):99–106.
54. Rock, W., M. Rosenblat, R. Miller-Lotan, A. P. Levy, M. Elias, and M. Aviram. 2008. Consumption of wonderful variety pomegranate juice and extract by diabetic patients increases paraoxonase 1 association with high-density lipoprotein and stimulates its catalytic activities. *J Agri & Food Chem* 56 (18):8704–8713.
55. Rosenblat, M., T. Hayek, and M. Aviram. 2006. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 187 (2):363–371.
56. Sasazuki, S., H. Kodama, K. Yoshimasu, Y. Liu, M. Washio, K. Tanaka, et al. 2000. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 10 (6):401–8.
57. Song, L. C., K. Z. Chen, and J. Y. Zhu. 1992 [The effect of *Coptis chinensis* on lipid peroxidation and antioxidases activity in rats]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 12 (7):421–3, 390.
58. Tan, Y., M. A. Kamal, Z. Z. Wang, W. Xiao, J. P. Seale, and X. Qu. 2011. Chinese herbal extracts (SK0506) as a potential candidate for the therapy of the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 120 (7):297–305.
59. Tipoe, G. L., T. M. Leung, M. W. Hung, and M. L. Fung. 2007. Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7 (2):135–44.

60. Todoric, J., M. Loffler, J. Huber, M. Bilban, M. Reimers, A. Kadl, et al. 2006. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia* 49 (9):2109–19.
61. Tsuneki, H., M. Ishizuka, M. Terasawa, J. B. Wu, T. Sasaoka, and I. Kimura. 2004. Effect of green tea on blood glucose levels and serum proteomic patterns in diabetic (db/db) mice and on glucose metabolism in healthy humans. *BMC Pharmacol* 4:18.
62. Waisundara, V. Y., S. Y. Siu, A. Hsu, D. Huang, and B. K. H. Tan. 2011. Baicalin upregulates the genetic expression of antioxidant enzymes in type-2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Life Sciences* 88 (23-24):1016–1025.
63. Wang, C., J. Li, X. Lv, M. Zhang, Y. Song, L. Chen, and Y. Liu. 2009. Ameliorative effect of berberine on endothelial dysfunction in diabetic rats induced by high-fat diet and streptozotocin. *Euro J Pharmacol* 620 (1-3):131–137.
64. Wang, Y., T. Campbell, B. Perry, C. Beaupaire, and L. Qin. 2011. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 60 (2):298–305.
65. World Health Organisation. Obesity and overweight. Fact sheet number 311. 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
66. Wu, L.Y., C. C. Juan, L.T. Ho, Y. P. Hsu, and L. S. Hwang. 2004. Effect of green tea supplementation on insulin sensitivity in Sprague-Dawley rats. *J Agric Food Chem* 52 (3):643–8.
67. Xie, N., W. Zhang, J. Li, H. Liang, H. Zhou, W. Duan, et al. 2011. Alpha-linolenic acid intake attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in diabetic but not normal rats. *Arch Med Res* 42 (3):171–81.
68. Xie, W., and L. Du. 2010. Diabetes is an inflammatory disease: Evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 13 (4):289–301.
69. Yan, H., X. Sun, S. Sun, S. Wang, J. Zhang, R. Wang, et al. 2011. Anti-ultraviolet radiation effects of *Coptis chinensis* and *Phellodendron amurense* glycans by immunomodulating and inhibiting oxidative injury. *Int J Biological Macromol* 48 (5):720–25.
70. Yang, Y. C., F. H. Lu, J. S. Wu, C. H. Wu, and C. J. Chang. 2004. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch Intern Med* 164 (14):1534–40.
71. Yaqoob, P., H. S. Pala, M. Cortina-Borja, E. A. Newsholme, and P. C. Calder. 2000. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest* 30 (3):260–74.
72. Yin, J., H. Zhang, and J. Ye. 2008. Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocr, Metabo & Immu Disord Drug Targets* 8 (2):99–111.
73. Yoon, S. B., Y. J. Lee, S. K. Park, H. C. Kim, H. Bae, H. M. Kim, et al. 2009. Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* water extract on LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol* 125 (2):286–90.
74. Zhang, E., J. Zhang, & Z. Liu. 1990. *Clinic of Traditional Chinese Medicine (1)* Edited by Zhang, E. Shanghai, House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine.
75. Zhang, J. C., and K. Y. Chen. 2004. Metabolic syndrome and the treatment by combining of Western and Chinese medicines. *Journal of Zhong Xi Jie He* 24 (11):1029–32.
76. Zhang, Q., X. L. Piao, X. S. Piao, T. Lu, D. Wang, and S. W. Kim. 2011. Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides. *Food and Chemical Toxicology* 49 (1):61–9.
77. Zhao, Y. T., L. Shao, L. L. Teng, B. Hu, Y. Luo, X. Yu, et al. 2009. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid therapy on plasma inflammatory markers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly patients with chronic heart failure. *J Int Med Res* 37 (6):1831–41.
78. Zhong, L., J. K. Furne, and M. D. Levitt. 2006. An extract of black, green, and mulberry teas causes malabsorption of carbohydrate but not of triacylglycerol in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 84 (3):551–5.

25 Kronik Enflamatuvar Akciğer Hastalıklarında Epigenetik Ve Nutriepigenomik Beslenme Ve Terapötik Girişimler

Müdahale ve Yöntemler

Saravanan Rajendrasozhan
Hail Üniversitesi
Hail, Saudi Arabia

Isaac K. Sundar and Irfan Rahman
Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi
Rochester, New York

Çeviri: Dr. Ahmet AYDINALP

İÇİNDEKİLER

25.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Ve Astım, İlerleyici / Kalıcı Akciğer İltihabı İle Karakterize En Yaygın Akciğer Hastalıklarıdır.	352
25.2 Epigenetik/Epigenomik Değişiklikler	352
25.2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Epigenetik Değişiklikler	353
25.2.2 Astımdaki Epigenetik Değişiklikler	354
25.3 Moleküler Epigenomik Hedefler İçin Tedavi Girişimleri	354
25.3.1 Histon Asetiltransferazlar	355
25.3.2 Histon Deasetilazlar	355
25.3.3 Histon Metiltransferazlar	356
25.3.4 Histon Demetilazlar	356
25.3.5 Nf-Kb	357
25.3.6 Mikro Rna'lar	357
25.4 Nutriepigenomik	358
25.4.1 Curcumin	359
25.4.2 Resveratrol	360
25.4.3 Kateşinler	361
25.4.4 Garsinol	361
25.4.5 Anakardik Asit	361
25.5 Perspektifler	361
25.5.1 Klinik	362
25.5.2 Temel Bilimler	362
25.6 Geleceğe İlişkin Öneriler	362
Çıkarılacak Mesajlar	362
Referanslar	362

25.1 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) VE ASTİM, İLERLEYİCİ / KALICI AKCİĞER İLTİHABI İLE KARAKTERİZE EN YAYGIN AKCİĞER HASTALIKLARIDIR.

Enflamatuvar patern her hastalıkta farklıdır; Bununla birlikte, oksidanlar, pro-enflamatuvar gen ekspresyonunu arttırmada ve hastalığın gelişiminde potansiyel bir rol oynar. Zararlı ajanlardan üretilen oksidanlar oksidan strese neden olan oksidan-antioksidan dengesini bozar. Sigara dumanı, alerjenler veya çevresel kirlenmeler gibi inhale zararlı ajanlardan kaynaklanan oksidanlar; oksidatif stresle sonuçlanan oksidan-antioksidan dengesini bozar. Astımlı hastaların akciğerinde ve KOAİ'li hastalarda oksidatif stres/hasar seviyelerinde artış olur ve antioksidan defansta azalma görülür. Oksitleyici ortamlar, çeşitli redoks duyarlı kinazlar aracılığıyla, nükleer faktör-kappaB (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 (AP-1) gibi enflamatuvar moleküllerin, düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin, aktivasyonunu uyarmaktadır. Aktif transkripsiyon faktörleri, çekirdeğe doğru transloke olurlar ve pro-enflamatuvar genlerin transkripsiyonunu başlatmak için DNA spesifik promotör bölgelerine bağlanırlar (Rajendrasozhan ve ark. 2008a).

Fosforilasyon ve asetilasyon gibi transkripsiyon faktörlerinin post-translasyonel modifikasyonları, DNA'nın bağlama yeteneklerini kolaylaştırabilir. DNA, ökaryotik hücrelerde kromatin (DNA histon proteini kompleksi) formunda bulunduğundan, kromatinin yapısı, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya girişi için kritik öneme sahiptir. DNA'nın çekirdek histonlarının etrafına (H2A, H2B, H3 ve H4) sıkıca sarılması, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını engeller ve bu da, gen transkripsiyonu önler (gen susturma). Çözünme DNA'yı doğrusal bir yapıya uzatır ve gerer. Böylece transkripsiyon faktörlerine erişim için gen promotörlerini ortaya çıkarır. Bu olay, transkripsiyon ortak aktivatör formasyonunun oluşumuna ve gen transkripsiyonuna yol açar. Bu nedenle, DNA'nın sarılma ve açılmasının düzenlenmesi, gen ifadesinde çok önemli bir rol oynar. Bu bölümde akciğerlerdeki enflamatuvar durumları ve kromatin yapısını düzenleyen epigenetik değişikliklerin üzerinde durulmuştur (Rajendrasozhan et al. 2008a; Rajendrasozhan et al. 2009). Aynı zamanda, doğal diyet ürünlerinin geniş nutrigenomik kategorisinin alt kategorisinde yer alan nutrie-pigenomiğin bu fenomeni nasıl etkilediğine değinilmiştir.

25.2 EPIGENETİK/EPIGENOMİK DEĞİŞİKLİKLER

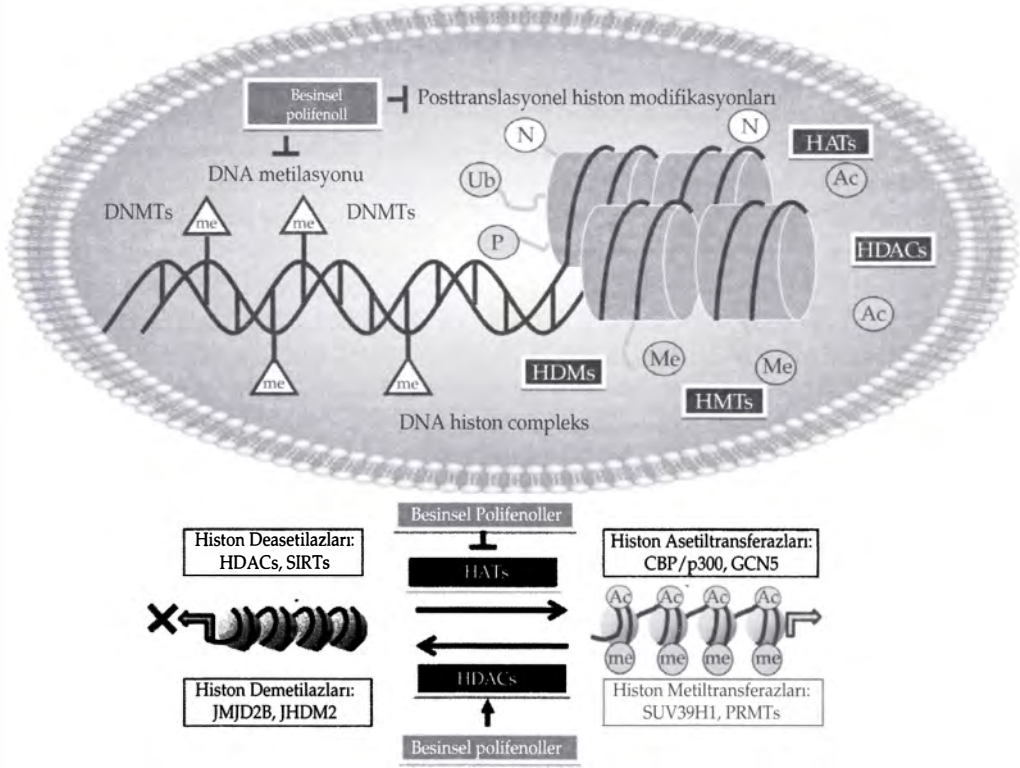
Genetik kodda herhangi bir değişiklik yapmaksızın kromatin yapısında kalıtsal değişikliğin sebep olduğu gen ekspresyonundaki potansiyel geri dönüşümlü modifikasyonlar epigenetik olarak adlandırılır. Epigenetik olaylar kromatinin yapısını; DNA yapısını (DNA metilasyonu yoluyla) veya yüksek korunumlu çekirdek histon proteinlerini modifiye ederek (asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon, SUMOilasyon ve poli-ADP-ribosilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar yoluyla) değiştirebilir.

Histon asetilasyonu ve histon / DNA metilasyonu kronik enflamatuvar akciğer hastalıklarında nispeten daha iyi incelenmiş epigenetik modifikasyonlardır (Rajendrasozhan ve ark. 2009).

Lisin rezidülerinin ϵ -amino gruplarındaki histon kuyruklarının asetilasyonu / deasetilasyonu, transkripsiyonel aktiviteye doğrudan bağlıdır. Asetilasyon, histon kuyruklarının temel yükünü nötralize eder ve böylece histon-histon etkileşimlerinin yanı sıra histon-DNA etkileşimlerini azaltır. Bundan başka, asetillenmiş histonlar (H3 ve H4), kromatinin gevşemesine ve diğer transkripsiyon faktörlerinin toplanmasına izin veren CREB bağlayıcı protein (CBP) / p300, Brg1 ve Brg3 gibi, kromatin yeniden şekillendirme enzimlerinin toplanması için moleküler bir etiket oluşturur. Böylece, histon asetiltransferazlar (HAT) ile histonların asetilasyonu ve gen ekspresyonunu kolaylaştırır.

Histon deasetilazlar (HDAC'ler) tarafından, deasetillenen histonlar, DNA geri sarımını kolaylaştırarak (histonlarda DNA'nın sıkı şekilde sarılmasını sağlayarak) gen ekspresyonunu baskılar.

Histon metiltransferazlar (HMT'ler) ile metillenen histonlar, promotörler üzerinde toplanacak diğer düzenleyici proteinler için bir bağlanma bölgesi veya etkileşim alanı sağlar.



ŞEKİL 25.1 Epigenetik modifikasyon ve gen ifadesinde besinsel polifenolün regülatif rolü. Kromatik modifikasyon enzimleri tarafından gerçekleştirilen epigenetik modifikasyonlar gen ifadesinin regülasyonunda hayati rol oynar. DNA çözülmesi ve geri sarılması, histon asetilasyon/deasetilasyonu ve histon metilasyonu/demetilasyonu gibi epigenetik değişiklikler tarafından regüle edilir. Bunlara sırasıyla, asetil-transferazları (HAT) tarafından gerçekleştirilen histon asetilasyonları, histon deasetilazları (HDAC) tarafından gerçekleştirilen deasetilasyonlar, histon metiltransferazları(HMT) tarafından gerçekleştirilen histon metilasyonu, DNA metiltransferazları(DNMT) tarafından gerçekleştirilen DNA metilasyonu, histon demetilazları(HDM) tarafından gerçekleştirilen histon demetilasyonu ve kinaz ve ubikutin enzimleri tarafından gerçekleştirilen fosforilasyon ve ubikunizasyon dahildir. Bu epigenetik modifikasyonlar, uyarılma faktörleri, kofaktörler ve polimerazlar için DNA erişilebilirliğindeki değişimlere yol açabilecek kromatik yapıda biçim değişikliklerine yol açarak ya gen ifadesine (uyumlama aktivasyonuna) ya da gen baskılanmasına (sessizleşmesine) neden olur. Besinsel polifenoller, bu epigenetik kromatin modifikasyon enzimlerine -özellikle çok sayıda hücrel ve moleküler olayı aktive etmek için- etki edebilir. Ac: Asetilasyon, Me: Metilasyon, Ub: Ubikunizasyon, P: Fosforilasyon

İlginç bir şekilde, metile edilmiş lizin rezidülerine bağlı olarak, histon metilasyonu gen ekspresyonunu veya represyonunu işaret edebilir (Gosden ve Feinberg 2007). DNA'nın CpG adalarının metilasyonu DNA metiltransferazları tarafından düzenlenen epigenetik bir kalıtsal olaydır. DNA methylation represses gene expression by the recruitment of methyl-CpG-binding protein MeCP2, which in turn recruits HDACs (Rajendrasozhan et al. 2009). DNA metilasyonu, sırayla HDAC'leri toplayan metil-CpG bağlayıcı protein MeCP2'nin alınmasıyla gen ekspresyonunu baskılar (Rajendrasozhan ve ark. 2009).

25.2.1 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

KOAH, hastalık olarak; akciğerlerde geri dönüşü olmayan ve progresif enflamatuvar durumla ilişkili hava akımı kısıtlanması olarak bilinir. Hali hazırda sigara içenlerin ve ex-sigara içenlerin KOAH'lı

akciğer dokuları, sigara içmeyenlere göre sırasıyla histon H4 ve H3'te artmış asetilasyon gösterir. Artan H4 asetilasyonu, artan enflamatuar protein ekspresyonu (interlökin 12'nin p40 alt birimi) ile ilişkilidir (Szulakowski ve ark. 2006). KOAH için önemli bir etiyolojik faktör olan sigara dumanına maruz kalma, fare akciğerlerinde artan pro-enflamatuar sitokin / kemokin salınımı ile ilişkili histon H3 fosforilasyonunu (H3S10) ve asetilasyonunu (H3K9 ve H4K12) artırır (Yang ve ark. 2008). Histon asetilasyonundan farklı olarak, KOAH'daki DNA metilasyonu karmaşık ve iyi anlaşılmamıştır. Sigara içiminin DNA metilasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Değişken DNA metilasyon paternleri, KOAH gelişmesine müsait sigara içenleri tanımlamak için kullanışlı olabilir (DeMeo ve ark. 2009). Uluslararası bir KOAH genetik network çalışması, KOAH'lı hastalarda anormal CpG hipermetilasyonunu bildirmiştir. Ayrıca, evre 4 KOAH'lı (GOLD) hastalardan alınan DNA'nın evre 2 ile karşılaştırıldığında büyük olasılıkla daha fazla metillenme görülür (DeMeo ve ark. 2010). KOAH'lı hastalarda, p16 ve Wnt inhibitör faktör 1'i içeren tümör baskılayıcı genlerde CpG bölgelerinin hipometilasyonu görüldü (Suzuki et al. 2010). Bu kalıtsal / baskısız epigenetik değişiklikler, KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinin artmasından sorumlu olabilir. Bu kalıtsal / baskısız imprintable ?? epigenetik değişiklikler, KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinin artmasından sorumlu olabilir.

Enflamatuar süreç astım ve KOAH arasında belirgin şekilde farklıdır, ancak birçok durumda klinik bulgular örtüşmektedir. Astım ve KOAH, küçük hava yollarının sürüntüsünden elde edilen bronş epitel hücrelerindeki DNA metilasyon profillerine bağlı olarak ayırt edilebilir. Her iki hastalık da, matris metaloproteinazlarını (MMP'ler), proenflamatuar sitokinleri ve enflamatuar süreçleri düzenleyen kemokinleri kodlayan genlerde farklı DNA metilasyon profilleri göstermiştir (Vucic ve ark. 2010).

25.2.2 ASTIMDAKİ EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Bronşiyal astım, solunum yolu enflamasyonu ve aşırı duyarlılığa bağlı geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu gibi aberan (normalin dışında) epigenetik düzenleme, astımın gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar. Astımlı akciğerler lenfosit proliferasyonu, lökosit aktivasyonu, sitokin biyosentezi, sitokin sekresyonu, immün cevap, enflamasyon ve immünglobulin bağlanma genlerinde hipometilasyon, oksidoredüktaz aktivite, kalsiyum iyon bağlanma, yara iyileşme, homeostaz ve ektoderm gelişim genlerinde hipermetilasyon gösterir.

Astım hem çocuklarda hem de yetişkinlerde en sık görülen kronik hastalıktır. İlginç bir şekilde, bazı gruplarda, metil donörlerinin maternal diyet takviyesine (folat, kolin, betain bakımından zengin diyetler) veya havadaki kirleticilere maruz kalmanın, epigenetik yeniden programlama yoluyla yavruların fenotipi üzerinde derin bir etkiye sahip olabileceği söylenir (Hollingsworth ve ark. 2008; Perera. ve arkadaşları 2009). Polisiklik aromatik hidrokarbonlara transplasental maruziyet (yüksek trafik bölgelerinde bol miktarda bulunur), çocukluk çağı astımı veya solunum yolu enflamasyonu ile mekanik olarak ilişkili olabilecek açıl-CoA sentetazın dahil olduğu uzun zincirli aile üyesi 3 gende DNA metilasyonunu indükler (Perera ve ark. 2009). Daha önce de bahsedildiği üzere, yüksek metil verici diyetle prenatal maruziyetin, çeşitli promotörlerin hipermetilasyonu yoluyla farelerde hava yolu aşırı duyarlılığını indüklediği gösterilmiştir. Ek olarak, histon asetilasyonu astımlı akciğerlerde (Ito ve ark. 2002) önemli ölçüde artmaktadır ki histon asetilasyonu da astmatiklerde görülen devamlı pro-enflamatuar gen ekspresyonunda önemli bir rol oynar.

25.3 MOLEKÜLER EPIGENOMİK HEDEFLER İÇİN TEDAVİ GİRİŞİMLERİ

Kronik akciğer enflamatuar hastalıklarında epigenetik değişiklikler, hücre bölünmesi yoluyla korunabilir ve genetik kodda bir değişiklik olmamasına rağmen, nesiller boyunca kalıtsal olabilir. Epigenetik değişiklikler ve kromatin modifikasyonları geri dönüşümlüdür ve proeste yer alan spesifik enzimler / proteinler tarafından düzenlenebilir. Astım ve KOAH gibi kronik ve alerjik solunum yolu hastalıklarında ortaya çıkan epigenetik paradigma, akciğerdeki gen ekspresyonunu etkileyen karma-

şık epigenetik mekanizmaları ve akciğerde epigenetik kromatin remodelinginin dinamik biyolojisini kullanan yollar hakkında yeni bilgiler sağlayan epigenetik işaretleri içerir.

Bu epigenetik mekanizmaları / yolları anlamak, kronik akciğer hastalıklarını tedavi etmek ve yönetmek için yeni tanısal ve epigenetik tabanlı terapötik yaklaşımların geliştirilmesine liderlik edebilir (Martino ve Prescott 2011; Yang ve Schwartz 2011).

25.3.1 HİSTON ASETİLTRANSFERAZLAR

Histon asetiltransferazlar (HAT), transkripsiyonel aktivasyona pozitif olarak bağlanmış olan histon amino-terminal alanlarında lisin kalıntılarının asetilasyonunu katalize eder. Histon asetiltransferazlar aynı zamanda, asetilasyonun etkisinin fonksiyonel alana bağımlı olduğu transkripsiyon faktörlerini de içeren bir çok histon dışı proteinleri de asetiller. İntrinsik HAT aktivitesine sahip birçok HAT veya protein tanımlanmıştır. CBP ve p300, her yerde bulunan, yüksek yapısal homolojiye sahip HAT'lardır. CBP ve p300, proenflamatuvar gen transkripsiyonunu düzenlemede anahtar ko-aktivatörler oldukları için önem arz etmektedir. CBP / p300'ün ko-aktivatör fonksiyonu, oksidatif stres koşullarında aktive olan "p38 mitojenle aktifleşmiş protein kinazın" fosforilasyonu ile düzenlenir.

HAT aktivitelerinin enflamatuvar koşullarda etkilendiği gösterilmiştir. Yüksek HAT aktivitesi astımlı kişilerin hava yollarında normal kişilere göre daha fazla bulunur (Ito ve ark. 2002). Farklı olarak, HAT aktivitesi astımlı kişilerin akciğer dokularındaki (bronş biyopsilerinde) protein seviyelerinde veya CBP / p300 ve p300 / CBP ile ilişkili faktörün (PCAF) ekspresyon bölgelerinde herhangi bir değişiklik olmadan artış gösterebilmiştir (Ito ve ark. 2002). Astımlı hastaların aksine, KOAH'lı hastaların akciğerlerindeki HAT aktivitesinde anlamlı bir değişiklik gösterilemedi (Ito ve ark. 2005). Bu gözlemler, astım ve koah'daki artmış histon asetilasyonu ve proenflamatuvar gen ekspresyonuna farklı mekanizmaların aracılık ettiğini göstermektedir.

Kortikosteroidler şiddetli astımlı hastalarda çekirdek seviyesinde HAT aktivitesini azaltır; ancak, pro-enflamatuvar yanıtı azaltmada ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede etkili değildirler (Hew ve ark. 2006). Enflamatuvar yanıtı inhibe etmedeki steroid duyarsızlığı HDAC2 aktivitesindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu gözlem, KOAH ve astım tedavisinde, multipl etki moduna sahip terapötik bir ilacın veya birden fazla ilaç kombinasyonunun (HAT inhibitörleri ve HDAC aktivatörleri) kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır.

25.3.2 HİSTON DEASETİLİZAZLAR

Histon deasetilazlar (HDAC'ler), asetil grubunun, histon çekirdek kuyruklarının lizin rezidülerinden ve transkripsiyon faktörleri gibi non-histon proteinlerinden asetil grubunun kaldırılmasını katalizler. Asetilasyona karşı düzenleyici olan HDAC aracılı deasetilasyon, transkripsiyonel baskılanma/önleme ile (transkripsiyon aşamasını baskılar) bağlantılıdır. Bugüne kadar, insanlarda ve farelerde 18 farklı HDAC tanımlanmıştır. HDAC2 ve sirtuin 1'in (SIRT1) rolü, akciğer iltihaplanma süreçlerinde diğer HDAC'lerden daha yaygın olarak incelenmiştir.

HDAC2 sınıf I HDAC'dir ve gen ekspresyonunu düzenlemek için esas olarak çekirdekte lokalizedir. Kronik enflamatuvar yanıtın ana oyuncularını olan monosit kaynaklı makrofajlar, sigara içenlerde ve KOAH'lı hastalarda sağlıklı içmeyenlere göre azalmış bir HDAC2 düzeyi göstermektedir (Mercado ve ark. 2011). KOAH'lı hastaların periferik akciğer dokularında, hem mRNA hem de HDAC2'nin protein ekspresyonu seviyelerinin düştüğü ve bunu takiben HDAC2 enzim aktivitesinde bir azalmaya neden olduğu görülmüştür.

Astımlıların akciğerleri, hastalık ciddiyetine, hücre tipine ve hastalık fenotipinin heterojenitesine bağlı olarak farklı bir HDAC seviyesi / aktivitesi gösterir. Şiddetli olmayan astımla karşılaştırıldığında şiddetli astımlı hastalardan elde edilen periferik monositlerde HDAC2 aktivitesinde düşüş gözlemlendi (Hew ve ark. 2006). İlginç bir biçimde, hafif intermittant seviyedeki astımlıların, alveolar makrofajlarında ve bronş biyopsilerinde HDAC2 aktivitesinde ve HDAC2 protein ekspresyonunda normal deneklere göre azalma görülmüştür (Ito ve ark. 2002; Cosio ve ark. 2004). Buna karşılık,

hafif astımlı kişilerin akciğerlerinde HDAC2 aktivitesinde anlamlı bir azalma gözlenmedi (Ito ve ark. 2005). Azalan HDAC2 aktivitesi, pro-enflamatuar gen ekspresyonuna yol açan NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinde artışla ve histon proteinlerindeki artmış asetilasyon ile doğrudan ilişkilidir. HDAC2'deki azalma, sigara dumanı ile indüklenir. Bu mekanizma oksidan aracılı serin / treonin kalıntılarının fosforilasyonu, ubikuitin-proteazom bağımlı HDAC2 degradasyonu ile sonuçlanan protein kinaz CK2 aracılı bir mekanizmadır (Adenuga ve diğerleri, 2009).

HDAC2'deki azalma, ciddi astımlılarda ve KOAH'lı hastalarda görülen kortikosteroid duyarsızlığı ile doğrudan ilişkilidir çünkü; kortikosteroidler proenflamatuar gen ekspresyonunu önleyeyip, HDAC2 yi korumaya alır. KOAH'daki azalmış HDAC2 aktivitesi, nükleer faktör eritroid ile ilişkili faktör 2'nin (antioksidan gen ekspresyonunu düzenleyen Nrf2) asetilasyonu ve takiben Nrf2 stabilitesinin kaybı ile ilişkilidir (Mercado ve diğerleri 2011). İlginç bir şekilde, Nrf2 eksikliği, HDAC2 seviyelerinin düşmesine ve akciğerlerde deasetilaz aktivitesinin azalmasına neden olur. HDAC2-Nrf2 balansının bozulması, antioksidant savunmada kayba ve enflamatuar durumu dah da kötüleştiren steroid duyarsızlığına yol açmaktadır (Adenuga ve ark. 2010). HDAC2'nin kortikosteroid duyarlılığını artırmak ve kronik enflamatuar akciğer hastalıklarını yönetmek için HDAC2 potansiyel bir hedef olarak kullanılabilir.

SIRT1 metabolik bir NAD + bağımlı sınıf III HDAC'dir. Stres direnci, iltihaplanma, apoptoz, otofaji ve yaşlanma gibi biyolojik süreçleri histone H3K56, NF- κ B, AP-1, p53, FOXO3, and poly(ADP-ribose)-polymerase-1 (PARP-1) gibi genleri deasetilleyerek düzenler. Sigara içenler ve KOAH'lı hastalar, periferik akciğerlerde içmeyenlere nazaran azalmış çekirdek SIRT1 seviyesini göstermektedir (Rajendrasozhan ve ark. 2008b). Sigara dumanına, oksidanlara veya aldehitlere maruziyet, ubikuitin-proteazom bağımlı degradasyon ve azalan enzimatik aktivite ile sonuçlanan nitrotirozin oluşumunu, aldehit karbonil yaklaşması ve SIRT1'in alkilasyonu gibi post-translasyonel modifikasyonları indükler. SIRT1'in kaybı, NF- κ B'nin RelA / p65 alt biriminin asetilasyonu (K310) ve ardından artmış enflamasyonla ilişkilidir (Rajendrasozhan ve ark. 2008b). SIRT1 eksikliği ayrıca, amfizem ve KOAH gibi sigara dumanı ve yaşla ilişkili hastalıkların patogeneğinde yer alan PARP-1 bağımlı mekanizmayla akciğer hücrelerinde otofajiyi arttırmıştır (Hwang ve ark. 2010). SIRT1'in aşırı ekspresyonunun sigara dumanı maruziyetine karşı anti-enflamatuar etkisi gösterilmiştir (Rajendrasozhan ve ark. 2008b), Bundan dolayı SIRT1 aktivatörlerinin kronik enflamatuar akciğer hastalıklarını tedavi etmek için potansiyel olarak kullanımı önerilir.

25.3.3 HİSTON METİLTRANSFERAZLAR

Histon metiltransferazlar (HMT'ler), hem lizin (lizin metiltransferaz) hem de arginin (arginin metiltransferaz) rezidülerinde histon metilasyonuna neden olan enzimlerdir. HMT'ler birçok kronik akciğer hastalığında deregüle yani kontrol edilemez pozisyonadadır bu yüzden global metilasyon etkilenmiştir. H3 (H3K4, H3K9 ve H3K27) ve H4 (H4K20) H ve H3 (H4K20) tercihen ve sıklıkla mono-, di- veya trimetillenmiş histon H3 ve histon H4 olarak metillenir (Seligson ve ark. 2009). İlginç bir şekilde, histon metilasyonu, histonlarda (H3 ve H4) metillenmiş lizin rezidüsüne bağlı olarak hem gen aktivasyonu hem de baskılanması ile ilişkilidir. Örneğin, H3K4, H3K36 ve H3K79'daki metilasyon, gen aktivasyonuna bağlanırken, H3K9, H3K27 ve H3K20 metilasyonu, genin baskılanmasıyla ilişkilidir (Gosden ve Feinberg 2007). Bununla birlikte, bu modifikasyonların astım ve KOAH'lı hastaların akciğerlerinde sigara dumanına cevaben gelişen pro- ve anti-enflamatuar, pro-ve anti apoptotik, proteaz ve anti-proteaz, antimikrobiyal ve antioksidan gibi genlerde meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. Bundan başka, doğal diyet ürünlerinin anne karnında veya daha sonra yetişkin dönemde ortaya çıkacak olan bu modifikasyonlar üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı da bilinmemektedir.

25.3.4 HİSTON DEMETİLAZLAR

Histon demetilazları (HDM'ler), metil grubunun, histonların arjinin veya lizin rezidülerinden kaldırılmasını katalizler. HDM'ler, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alan, lisine özgü demetilaz 1 (LSD1) ve Jumonji C (JmJC) domain ailesi proteinleri olmak üzere iki tipte sınıflandırılır. Birçok

sayıda HDM'nin tanımlanması, histon metilasyonu da dahil olmak üzere biyolojik süreçlerin düzenlenmesindeki dinamik rollerini desteklemektedir (Lim ve ark. 2010). H3K4 demetilaz JMJD1A'nın tükenmesi, in vivo olarak tümör büyümesini belirgin bir şekilde azaltır, bu da hipoksiye cevap olarak histon metilasyonunun düzenlenmesindeki rolünü gösterir. Hipoksik koşullar altında, insan alveoler A549 ve bronş Beas-2B epitel hücre serilerinde H3K4me3 seviyelerinin artması, demetilasyon işleminin, özellikle de demetilazın (JARID1A) inhibisyonu nedeniyle oluşur. JARID1A'nın düşürülmesi, hem oksijenaz-1 (HMOX1) promotörlerinde H3K4me3'ü ve Beas-2B'deki ayrışma/bozunma hızlandırıcı faktör (DAF) genlerini indükler. Bu nedenle hipoksi (KOA ve kanserli hastaların akciğerlerinde görülür), hem global olarak hem de gene özgü promotörlerde H3K4me3'ü indükleyen JARID1A demetilazı hedefler (Zhou ve ark. 2010). Bu durumun sigara dumanının tetiklediği KOA ve akciğer kanserinin epigenetik hedefi üzerinde etkileri vardır.

25.3.5 NF-κB

NF-κB, enflamatuar ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol alan bir pleiotropik transkripsiyon faktörüdür. NF-κB'nin beş aile üyesi memelilerde bulunur: NF-κB1 (p50 ve p105 prekürsörü), NF-κB2 (p52 ve p100 prekürsörü), RelA (p65), RelB ve hücrelerde hetero veya homo dimer olarak bulunan c-Rel. NF-κB, enflamatuar süreçlerde rol oynayan sitokinlerin, kemokinlerin ve indüklenebilir enzimlerin ekspresyonunu düzenler. NF-κB, fosfo-asetilasyon yoluyla aktive olur ve astımlı akciğerlerde ve KOA'lı hastalarda proenflamatuar bir cevaba neden olur (Edwards ve ark. 2009). NF κB'nin en çok bulunan şekli olan RelA / p65-p50 heterodimeri, inhibitör kappaB'den (IBB), IκB kinaz (IKK) aracılı mekanizma tarafından salınır/serbest bırakılır. Daha sonra RelA / p65, S276 ve S311'de protein kinaz A (PKA), mitojen ve stresle aktive olan protein kinazlar 1 ve 2 (MSK1 ve MSK2) ve protein kinaz C-eta (PKCε) tarafından fosforile edilir. Bu fosforilasyon, K218, K211 ve K310'da RelA / p65'i asetilleyen p300 / CBP ile etkileşimini kolaylaştırır. RelA / p65'in K218 / K221'deki asetilasyonu DNA bağlanmasını arttırırken, K310'daki asetilasyon transaktivasyon potansiyelini arttırır. Bununla birlikte, kromatinin posttranslasyonel modifikasyonları RelA / p65'in DNA'ya bağlanması için kritik öneme sahiptir. Histonların asetilasyonu öncülüğünde DNA'nın çözülmesi, NF-κB'nin pro-enflamatuar gen promoterlerine erişimini arttırır.

Zarar görmüş HAT-HDAC dengesi histon asetilasyonuna ve DNA çözülmesine aracılık eder. Ek olarak, NF-κB, kromatine p300 / CBP de dahil olmak üzere transkripsiyon yardımcı aktivatörleri topladığından histon asetilasyonunda çok önemli bir rol oynar. Dört histon proteininin tümü (H2A, H2B, H3 ve H4), PCAF ile uyumlu nükleozomlardaki p300 / CBP ile asetillenebilir. NF-κB ayrıca intrinsik HAT aktivitesine sahiptir. NF-κB'nin kromatin içinde toplanmasına histon H4 ve H3 asetilasyonunun artması eşlik eder. Bundan başka, NF-κB ile indüklenen asetilasyon K8'deki histon 4 de ve transkripsiyonel aktivasyonun öncülük ettiği K12'deki NF-κB'ye cevap veren düzenleyici elementlerde gerçekleşir. Bu nedenle pro-enflamatuar gen ekspresyonu, transkripsiyon faktörlerinin, ko-aktivatörlerin ve kromatin remodellingin koordinasyonuna ihtiyaç duyar. NF-κB'nin enflamatuar durumlardaki merkezi rolü nedeniyle, NF-κB kronik enflamatuar akciğer hastalıklarının tedavi girişimlerinde birincil hedef olarak kabul edilir.

25.3.6 MİKRO RNA'LAR

MikroRNA'lar (miRNA'lar), mRNA stabilitesini ve / veya translasyonunu düzenleyen küçük kodlayıcı olmayan RNAlardır ve, stres cevapları ve gelişimsel patternden epigenetik kalıtıma kadar çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (Oglesby vd. 2010). MikroRNA'lar mRNA'ların 3' UTR'sindeki hedef bölgelere bağlanır ve post-transkripsiyonel baskılanmaya veya mRNA'nın degradasyonuna neden olur. Schembri ve diğ (2009), mikroRNA-218'in, insan hava yolu epitelinde sigaranın uyardığı gen ekspresyon değişikliklerini modüle ettiğini ve çevresel maruziyetlere konakçı cevabıyla birlikte sigara ile ilişkili akciğer hastalığının patogeneğinde rol oynadığını bulmuştur. Bununla birlikte, hafif astımlılarda anti-enflamatuar kortikosteroid (budesonid) tedavisine yanıt olarak miRNA ekspresyonu değişmez (Schembri ve ark. 2009). Ayrıca, bazı mikroRNA'lar (örneğin, mikroRNA-18 ve mikroRNA-124a), glukokortikoid cevabında mikroRNA sinyalini etkileyen glukokortikoid resep-

tör seviyelerini (Uchida ve ark. 2008; Kotani ve ark. 2009) düşürür. Bununla birlikte, spesifik mikroRNA'nın steroid duyarlılığına etki edebileceği hakkında bilgi yoktur. Steroid direncine sahip ağır derecedeki astımlılarla ilgili ileri çalışmalar miRNA ekspresyonu ile ilişkili değişiklikler gösterebilir. (Schembri ve ark. 2009; Williams ve ark. 2009).

Son araştırmalar ayrıca miRNA ekspresyon seviyelerinin, sigara dumanına maruz bırakılan fareler ve sıçanlarda downregüle (aşağı doğru düzenlenme) olduğunu göstermiştir ki bu da insan hava yolu epiteline gözlenen miRNA ekspresyonu değişiklikleriyle kolere olarak bulunmuştur (Izzotti et al. 2009; Izzotti et al. 2010). Pottelberge ve arkadaşları (2011), halihazırda sigara içicisi olan KOAH hastalarının balgam hücrelerinde, hava akımı direnci/kısıtlanması olmayan sigara içenlere kıyasla daha düşük eksprese edilen let-7c ve miR-125b dahil 8 tane miRNA tanımlamıştır. TNFR1, KOAH'lı halihazırda sigara içen hastaların balgamlarında yükseldiği gösterilmiş olan let-7c mikro-Rna prekürsörünün öngörülebilir bir hedefi olarak tanımlandı (Pottelberge ve ark. 2011). Bundan dolayı, miRNA değişikliklerinin sigaraya bağlı akciğer hastalıkları ve muhtemelen astımın fenotipik karakterinde ve hastalık gelişiminde potansiyel klinik ve biyolojik önemi olabilir (Oglesby ve ark. 2010; Pottelberge ve ark. 2011).

25.4 NUTRIEPIGENOMİK

Gıda ve gıda bileşenleri (fitokimyasallar), öngörülen güvenilirlikleri ve geleneksel kullanımlarından dolayı kronik akciğer hastalıklarının tedavi yönetiminde büyük bir ilgi uyandırmaktadır. Kurkumin,

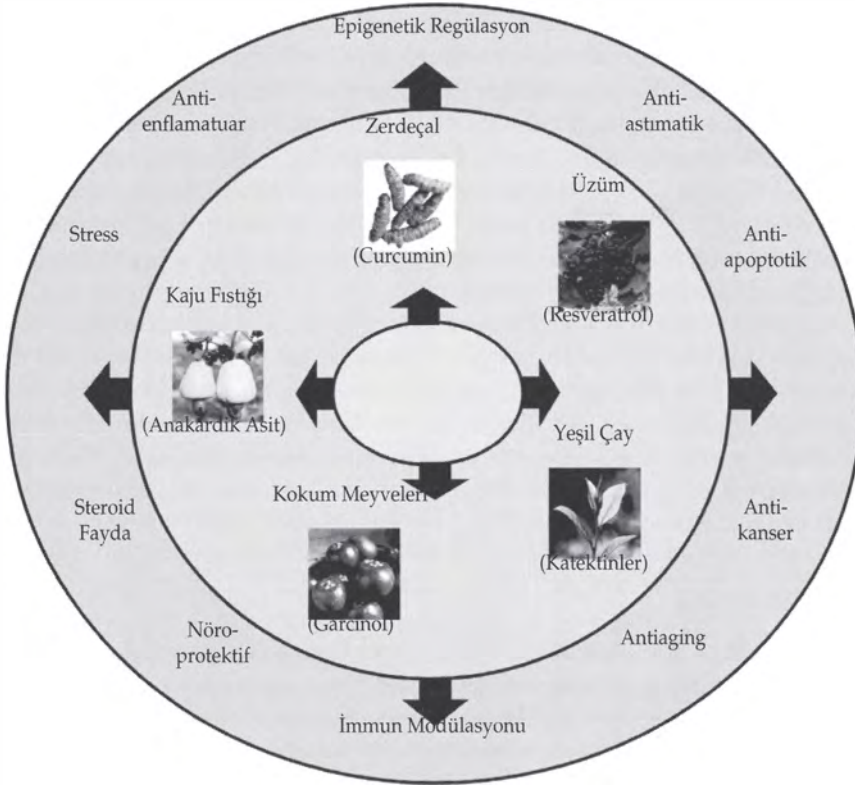


FIGURE 25.2 Farklı bitki kaynaklarından besinsel polifenoller ve onların moleküler nutrieipigenomik fonksiyonları. Bitkilerden elde edilmiş polifenoller, anti-astmatik, anti-kanser ve anti-aging ajan olarak davranmanın yanında anti-enflamatuar, immün modülasyon ve steroid direncini tersine çevirme gibi birçok süreçte de dahil olarak epigenetik değişiklikleri azaltmaktadırlar. Besinsel polifenoller parantez içinde verilmiş bitkilerin her birinden elde edilirler.

resveratrol, kateşinler, garsinol ve anakardik asit gibi doğal ürün içeren bileşikler, nutriepigenomiks denilen epigenetik programlamayı düzenler (Şekil 25.2). Meyve ve E vitamininin diyetle yer alması, KOAH'ın şiddeti ve mortalitenin azalması ile ilişkili bulunmuştur (Walda ve ark. 2002). Çay, elma ve kateşin, flavonol ve flavon içeren diğer gıda ürünlerinin (polifenoller, 58 mg / gün) tüketilmesinin, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür ayrıca kronik öksürük ve nefes darlığı gibi KOAH semptomlarını da azalttığı bildirilmiştir (Tabak ve ark. 2001)). Kuersetin, naringenin ve hesperetin gibi polifenollerin tüketilmesi astım insidansı ile negatif korelasyon göstermektedir (Knekt ve ark. 2002). Bu çalışmalar, doğal ürünlerin, KOAH ve astım hastalığı dahil olmak üzere kronik enflamatuar hastalıkların tedavisinde önemli terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Mathers ve ark. 2010; vel Szic ve ark. 2010). Fitokimyasalların, anti-enflamatuar etkileri ile ilgili ileri araştırmalar; özellikle de gen ekspresyonu / kromatin remodelingi üzerine etkileri kronik akciğer hastalıklarında akciğer enflamasyonunun tedavisi ve yönetimi için potansiyel iyileştirici stratejiler sağlayabilir.

25.4.1 KURKUMİN

Curcumin (diferuloylmehane), zerdeçal ve Hint safranı olarak bilinen *Curcuma longa* köklerindeki ana bileşendir. Gıdalarda baharat veya renklendirici olarak kullanılır ve çeşitli enflamatuar durumları tedavi etmek için uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Toplanan deneysel kanıtlar, kurkuminin, transkripsiyon faktörleri, enflamatuar sitokinler, protein kinazlar ve epigenetik düzenlemede yer alan diğer enzimlerin yanı sıra iltihaplanma ile ilgili sayısız moleküler hedefle etkileşime girebilen yüksek derecede pleiotropik (yani birden fazla molekülle etkileşen) bir molekül olduğunu göstermektedir. Kurkuminin karmaşık olan etki mekanizması iyi çalışılmış olsa da, epigenetik düzeyde kurkumin aracılı anti-enflamatuar etkisi bilimsel olarak daha az çalışılmıştır.

Kurkumin, histon asetilasyon/deasetilasyon dengesini deasetilasyon tarafına doğru kaydırarak pro-enflamatuar genlerin epigenetik olarak susturulmasını düzenler. Kurkumin güçlü bir p300 / CBP'ye özgü HAT inhibitörü olmasına rağmen PCAF ve metiltransferaz aktivitelerini etkilemez. Kurkumin aracılı HAT (histon asetil transferaz) inhibisyonunu, yan zincirde alfa, beta-doymamış karbonil gruplarının varlığı nedeniyle yapabilir ki bu da Michael reaksiyon alıcısı olarak hareket etme kabiliyeti ile yakından ilişkilidir (Marcu ve ark. 2006). Muhtemelen, kurkumin aktif bölge dışında, p300 / CBP'deki konformasyonel değişikliklere yol açan p300 / CBP'deki bazı başka spesifik bölgelere de bağlanır böylece hem histonların hem de asetilCoA'nın enzime bağlanma etkinliği azalır (Balasubramanyam et al. 2004). Histon / histon olmayan proteinlerin ve HAT-bağımlı kromatin transkripsiyonunun asetilasyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilir (Balasubramanyam ve ark. 2004). P300 / CBP'nin inhibisyonuna ek olarak kurkumin ayrıca, pro-enflamatuar sitokin salınımının inhibisyonu ve NF- κ B-DNA bağlanmasını sağlayan HDAC2 seviyelerini de uyarabilir (Yun vd. 2011). HDAC2 protein seviyesi ve aktivitesinde sigara dumanının neden olduğu oksidan aracılı azalma, monosit ve makrofajlarda kurkumin tedavisiyle iyileştirilmiş olması bu durumu destekler (Meja et al. 2008). HDAC2'nin kurkumin aracılı düzenlenmesi sigara dumanına maruz kalmaya yanıt olarak artan kortikosteroid duyarlılığı ile ilişkilidir çünkü; kortikosteroid ilişkili proenflamatuar gen ekspresyonunun baskılanması HDAC2 alımı ile gerçekleşir (Meja et al. 2008).

Kurkumin, mikroRNA ekspresyonunu düzenleme yeteneğine sahiptir, böylece sinyalizasyon yolu ve hücresel fonksiyonu etkiler (Li ve ark. 2010). Bununla birlikte, kurkumin tarafından düzenlenen mikro rna'nın steroid direncini tersine çevirebilme kabiliyetine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Kurkumin ayrıca pro-enflamatuar gen ekspresyonunu azaltmak için transkripsiyon faktörü aktivitesini düzenler. İnhibitör protein κ B'nin parçalanmasında rol oynayan sigara dumanının aktifleştirdiği IKK'nın inhibisyonu sayesinde aktiflenen NF- κ B'yi inhibe eder. Aktivasyonun inhibe edilmesiyle, kurkumin dolaylı olarak NF- κ B-DNA bağlanmasını, kromatin üzerinde ko-aktivatör montajını önler ve böylece NF- κ B aracılı epigenetik değişiklikleri ve pro-enflamatuar gen ekspresyonunu önler. Curcumin, farelerin sigara dumanı kaynaklı akciğerindeki enflamatuar hücre akışını ve KOAH benzeri hava yolu enflamasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Moghaddam ve ark. 2009; Suzuki ve ark. 2009).

Curcumin'in antioksidan aktivitesi, epigenetik enzimler üzerindeki oksidatif modifikasyonları azaltarak epigenetik modifikasyonları düzenlemede tamamlayıcı bir rol oynar. Kurkumin serbest radikalleri bastırarak ve hem oksijenaz-1, glutatyon peroksidaz, glutamil-sisteinil ligaz enziminin modüle edici alt ünitesi, NAD (P)H kinon oksido redüktaz 1 gibi Nrf2 aracılıklı genlerin ekspresyonunu arttırarak baskın bir antioksidan karakter gösterir (Goel and Aggarwal 2010). Fenolik hidroksil grupları kurkuminin antioksidan aktivitesi için önemlidir. Curcumin'in oral verilmesi, farelerde Nrf2 ile düzenlenen antioksidanların ekspresyonunu uyarır ve sigara dumanından kaynaklanan pulmoner enflamasyon ve amfizemi iyileştirir. (Suzuki ve ark. 2009).

İnsan klinik çalışmaları, kurkuminin 12 g / gün dozunda bile güvenli olduğunu göstermiştir. Birkaç klinik çalışma oral kurkumin kullanımının enflamatuar hastalıklarda koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (White ve Judkins 2011). Bununla birlikte, terapötik bir ilaç olarak kullanılan kurkumin için ana engel, düşük biyoyararlanımıdır. Hidrofobik doğası nedeniyle zayıf emilimi, konjugasyon / glukuronidasyon ve hızlı sistemik klirens gibi hızlı metabolizması kurkuminin düşük doku seviyelerine katkıda bulunur. Curcumin'in biyoyararlanımını arttırmak için çeşitli yaklaşımlar deniyor bunlardan biri; piperin gibi bir adjuvan ile uygulanıp metabolik klirensini azaltmak diğeri de lipozom, nanopartikül ve fosfolipid gibi komplekslerle kurkuminin taşınmasını kolaylaştırmak. Kurkuminin biyoyararlanımının arttırılmasıyla, astım ve KOAH'lı hastalardaki klinik çalışmalar şunu göstermiştir ki, kronik akciğer hastalıklarında kurkuminin akciğer enflamasyonu tedavisi için potansiyel iyileştirici olarak adres gösterilmesi olasıdır.

25.4.2 RESVERATROL

Üzümlerde, şarapta, yer fıstığında ve soyada bulunan Resveratrol (bir fitoaleksine), antikanser, anti-enflamatuar, nöroprotektif ve antiaging gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Resveratrolün yararlı etkilerine primer olarak SIRT1 aktivasyonu aracılık eder. Resveratrol, asetillenmiş substrat ve NAD + (ikisini birden) için Km değerini düşürerek SIRT1 aktivitesini arttırır. Resveratrolün sigara maruziyetine karşı antienflamatuar aktivitesi hücre kültürlerinde rapor edilmiştir. Resveratrol, NF- κ B aktivasyonunu ve proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu, K310'da NF- κ B'nin RelA / p65 alt ünitesinin SIRT1 aracılı deasetilasyonu yoluyla inhibe eder, (Yang et al. 2007; Csiszar et al. 2008) bu da pro-enflamatuar genlerin transkripsiyonel olarak baskılanmasına neden olur (Yang et al. 2007) İlginç bir şekilde, resveratrolün anti-enflamatuar aktivitesi, SIRT1'in engellenmesi ile ortadan kalkmıştır; bu da resveratrolün aktivitesini SIRT1 bağımlı mekanizmayla gerçekleştirdiğini desteklemektedir (Csiszar ve ark. 2008). Resveratrol ayrıca SIRT1 ve p300 arasındaki bağlantıyı indükler, bu da NF-B asetilasyonunun inhibisyonuna ve ardından nükleer translokasyona yol açar (Shakibaei ve ark. 2011). Resveratrolün radikal temizleyici ve Nrf2 aktive edici aktiviteleri de önemlidir, çünkü hava yolu enflamasyonunda proenflamatuar sitokinlerin resveratrol ile indüklenmiş down regülasyonunun NF κ B bağımsız mekanizmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kode ve ark. 2008).

Resveratrolün indüklediği SIRT1'in aktivasyonu, KOAH patogeneğinde önemli bir rol oynayan MMP-9 ekspresyonunun azalması ve otofaji ile ilişkilidir (Hwang ve ark. 2010; Lee ve Kim 2011). Resveratrol KOAH hastalarından izole edilen alveolar makrofajlardan steroid dirençli enflamatuar sitokinlerin ve MMP-9'un salınımını azaltır. Resveratrolün antienflamatuar aktivitesi kortikosteroidlerden daha güçlüdür ve bu nedenle resveratrol, KOAH tedavisindeki kortikosteroidlere alternatif olabilir (Knobloch ve ark. 2011). Resveratrolün alerjik astımlı fare modelinde anti-enflamatuar ve anti-astmatik etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark. 2009).

Oral olarak verilen resveratrolün yaklaşık % 75'i vücudumuzdan adsorbe edilir (emilir); bununla birlikte, biyoyararlanım bağırsak ve karaciğerdeki artmış metabolizma nedeniyle oldukça düşüktür. Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için metillenmiş türevler, mikronize resveratrol ve bir adjuvan olarak Tween-80 formlarının kullanılması gibi değişik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Resveratrolle ilgili daha önce belirtilen gözlemler astım ve KOAH tedavisinde resveratrol içeren potansiyel bir terapötik ajanın geliştirilmesi için daha fazla araştırma gerektirdiğini göstermiştir.

25.4.3 KATEŞİNLER

Kateşinler, yeşil çay ekstraktının ana bileşenidir. Kateşin, kateşin gallat (CG), gallokateşin, gallokateşin gallat (GCG), epikateşin, epikateşin gallat (ECG), epigallokateşin ve epigallokateşin gallat (EGCG) içeren birkaç kateşin izomeri vardır. Diyetle kateşin tüketiminin bağımsız olarak akciğer fonksiyonunu iyileştirip, (FEV1 ile ölçümü) kronik öksürük, nefes darlığı ve kronik balgam gibi KOAH semptomlarını azalttığı raporlanmıştır (Tabak ve ark. 2001). Kateşinlerin terapötik bir madde olarak kullanılması potansiyel etki mekanizması nedeniyle büyük ilgi görmüştür. EGCG en etkili kateşin ve HAT aktivitesinin spesifik global inhibitörüdür. Kateşinlerin terapötik bir madde olarak kullanılması potansiyel etki mekanizması nedeniyle büyük ilgi toplamıştır. EGCG (epigallokateşin) en etkili kateşindir ve global spesifik HAT inhibitörüdür.

EGCG, N300-B'nin p300 aracılı asetilasyonunu inhibe eder ve böylece asetilasyon-bağımlı aktivasyonu ve NF-KB'nin nükleer translokasyonunu tamamen durdurur (iptal eder). Ayrıca, artmış HDAC3 alımı ile pro-enflamatuvar gen promotörünün P300'e bağlanmasını inhibe eder, bu da NF-B ile ilişkili enflamatuvar proteinlerin ekspresyonunun down-regülasyonuna neden olur (Choi ve ark. 2009). EGCG, antioksidan aktivitesinden bağımsız olarak NF-κB aktivasyonunu inhibe edip; sigara dumanına maruziyetine karşı güçlü anti-enflamatuvar aktivite göstermiştir (Yang et al. 2001). EGCG, sınırlı emilim ve bağırsak metabolizmasından dolayı düşük oral biyoyararlanım gösterir. Perasetat korumalı EGCG, nano-lipidik EGCG veya piperin ile birlikte uygulama oral biyoyararlanımını arttırmada yararlı yaklaşımlardır.

25.4.4 GARSİNOL

Garsinol (poliizoprenillenmiş benzofenon türevi) kokum (*Garcinia indica*) meyvesinden elde edilir. CBP / p300 ve PCAF HAT'lerin güçlü, spesifik olmayan bir inhibitörüdür. Garsinol, HAT aracılı histon asetilasyonunu in vivo olarak, çekirdek histonları için yarışmalı inhibitör etkisi, asetil-koa için ise yarışmasız inhibitör etkisi aracılığı ile inhibe eder. Garsinoldeki fenolik katekol ve β-diketon grupları, HAT'ın histon ve asetil-CoA bağlanma bölgeleri ile bağlanıp asetil transferaz aktivitesinin inhibe edilmesinde önemli rol oynar (Arif ve ark. 2009). Garsinolün kromatin transkripsiyonunu baskıladığı ve global gen ekspresyonunu downregüle ettiği bildirilmiştir (Balasubramanyam ve ark. 2004). Garsinol, sigara dumanına maruz kalmaya yanıt olarak pro-enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu azalttı. Garsinolün anti-enflamatuvar aktivitesine HAT aktivitesinin inhibisyonu ve muhtemelen HAT ile NF κB arasındaki etkileşimin bozulması aracılık eder (Yang ve ark. 2009).

25.4.5 ANAKARDİK ASİT

Anakardik asit (6-pentadesil salisilik asit), kaju fıstığı ve *Amphipterygium adstringens* ve *Ozoroa insignis* gibi diğer birçok tıbbi bitkiden elde edilir. CBP / p300 ve PCAF'nin HAT aktivitesini inhibe eder (Sung ve ark. 2008). Anakardik asit, NF-κB aktivasyonunu ve asetilasyonu inhibe ederek NF-κB yolağıyla etkileşir ki bu da pro-enflamatuvar gen ürünlerinin ifadesinin downregülasyonu (azaltarak düzenleme) ile sonuçlanır. P300 histon asetiltransferaz geninin RNA etkileşimi ile yok edilmesi, anakardik asidin anti-enflamatuvar etkisini ortadan kaldırır, bu da anakardik asidin, HAT-bağımlı bir mekanizma tarafından NF-κB aracılı gen ekspresyonunu inhibe ettiğini desteklemektedir (Sung vd. 2008). Anakardik asidin astım ve KOAH'a karşı iyileştirici potansiyelini belirlemek için daha ileri araştırmaya ihtiyaç vardır. Uçsuz bucaksız çeşitlikteki fitokimyalardan epigenetik modifikasyonlara kadar dayanan potansiyel terapötik (iyileştirici) ajanların aydınlatılması kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir.

25.5 PERSPEKTİFLER

Hastalığın patogenezinin epigenetik / epigenomik mekanizmaları hem temel bilimler alanında hem de araştırmanın klinik alanlarında etkilidir.

25.5.1 KLİNİK

- Epigenetik / epigenomik değişiklikler, astım, KOAH tanısı ve bu hastalıkların şiddetinin belirlenmesi için tanısal amaçlı olarak kullanılabilir.
- Doğal ürünler ve fitokimyasalları kullanan nutrigenomik/nutrieipigenomik, gibi epigenetik/epigenomik terapiler kronik enflamatuar akciğer hastalıkları için mevcut tedaviye nispeten toksik olmayan ve daha az pahalı alternatifler sağlayabilir.
- Ayrıca, geleneksel ilaçlarla birlikte fitokimyasalların (özellikle HDAC2 ve SIRT1 aktivatörleri) kullanımı, kronik akciğer hastalıklarının yönetiminde iyileştirme potansiyelini arttırmak için kullanışlı olabilir.

25.5.2 TEMEL BİLİMLER

- Fitokimyasal aracılı epigenetik modifikasyonların mekanizmasının anlaşılması, sadece enflamatuar süreçler için yeni bileşiklerin değerlendirilmesi için yararlı olmakla kalmaz, aynı zamanda kronik enflamatuar hastalıklarda da bir etkiye sahiptir.
- Optimize edilmiş doğal ürünlerin analogları, türevleri, nanoparçacıkları veya adjuvanla birlikte uygulanarak hazırlanıp; biyoyararlanımı, emilimi ve biyolojik aktivasyonunun iyileştirilmesi etkili farmakolojik ajanlar geliştirmek adına faydalı olacaktır.
- Antienflamatuar fitokimyasallar ile ilgili yapısal araştırmalar astım ve KOAH tedavisinde etkili sentetik kimyasallar sağlayacaktır.

25.6 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Bu bölümde astım ve KOAH'daki epigenetik değişiklikleri ve ayrıca proenflamatuar gen ekspresyonundaki rollerini tartıştık. Bununla birlikte, astım ve KOAH arasındaki belirgin patolojik farklılıkları anlamak için DNA metilasyonunun yanı sıra histon asetilasyon ve metilasyon paternleri hakkında daha fazla epigenomik araştırma gerekir. Doğal ürünlerin, nutrieipigenomik/ nutrigenomik ajanlar olarak epigenetik modifikasyonlarda potansiyel düzenleyici bir rol aldığı gösterilmiştir. Tartışılan anti-enflamatuar fitokimyasallar içinde, curcumin ve resveratrol, HDAC2 aktivasyonu / HAT inhibisyonu ve NF-κB inaktivasyonun yapabilme kabiliyetleri gibi multipl etkileri nedeniyle umut vaat etmektedir. Bununla birlikte, bu doğal ürünlerin astım ve KOAH'lı hastaların yönetimindeki rolünü belirleyebilmek için daha geniş çaplı çift kör randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Nutrisyonel olarak doğal ürünlerin (bir gıda / diyet takviyesi olarak) vücudumuza alınmasının epigenetik değişikliklere ve astımla KOAH'a karşı nutrieipigenomik / nutrigenomik olarak anti-enflamatuar etkiyle sonuçlanıp sonuçlanmadığını belirlemek için daha fazla bilimsel araştırma yapılmalıdır.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Sigara dumanının ve çevresel kirleticilerin akciğerlerde oksidatif yüke neden olduğu ve böylece pro-enflamatuar sitokinleri / kemokinleri kodlayan genlerin ifadesini düzenleyen redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği bilinmektedir.
- Histon proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonları ve DNA metilasyonu gibi epigenetik değişiklikler, kromatin (DNA-protein kompleksi) yapısını düzenler ve böylece pro-enflamatuar gen ekspresyonunu modüle eder.
- Epigenetik mekanizmalar astım ve KOAH gibi kronik enflamatuar akciğer hastalıklarının patogeneziinde rol almaktadır.
- Tamamen olmasa da kısmen astım ve KOAH'ın patogenezi ve ilerlemesinde etkili olan çevresel faktörler epigenetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır.
- Epigenetik modifikasyonlar için nutrasötiklerin potansiyel moleküler hedefleri histon asetil transferazlar, histon deasetilazlar, histon metil transferazlar, histon demetilazlar, nükleer faktör kappaB ve mikroRNA'lardır.

- Diyet ajanlarının baz alındığı epigenetik tedavi, enflamatuar genlerin ekspresyonunu kapatmak ve dolayısıyla kronik enflamatuar akciğer hastalıklarını yönetmek için faydalı olabilir.
- Kurkumin, resveratrol, kateşinler, garsinol ve anakardik asit gibi doğal ürünler, sigara dumanı / oksidan maruziyetine yanıt olarak akciğerlerde, nutriepigenomik / nutrigenomik olarak bilinen epigenetik programlamayı düzenlerler böylece kronik akciğer iltihabında anti-enflamatuar bir rol oynar (Tablo 25.1).
- Epigenetik düzenlenmenin anlaşılması, astım ve KOAH tedavisinde yeni ve spesifik nutriepigenomik terapilerin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

TABLO 25.1

Fitokimyasalların Moleküler Hedefleri ve Epigenetik Düzenleme ve Enflamasyonda Potansiyel Hücresel ve Fonksiyonel Roller

Fotokimyasallar	Moleküler Hedefler	Hücresel ve Fonksiyonel Roller
Kurkumin	H3K9, H4K8 ve H4K12, HDAC2, RelA / p65'de K218, K221 ve K310'da HAT'ler (CBP / p300), NF-κB'ye bağlı pro-enflamatuar genler, miRNA'lar ve Nrf2-aracılı antioksidan genler	Proenflamatuar genlerin epigenetik olarak susturulmasıyla ilgili düzenleme yapar. Histonların ve histon olmayan proteinlerin asetilasyonunu baskılar. HDAC2 ekspresyonunu uyarır ve NF-κB-DNA bağlanmasını ve pro-enflamatuar gen ekspresyonunu azaltır. HDAC2'yi yeniden düzenler, böylece sigara dumanına yanıt olarak kortikosteroid duyarlılığını artırır. MiRNA ekspresyonunu düzenler, böylece sinyal yolları ve hücresel fonksiyonları etkiler. HO-1, GPx, GCL ve NQO1 gibi Nrf2 ile düzenlenen antioksidan genlerin ekspresyonunu uyarır.
Resveratrol	SIRT1, HAT, H4K8 ve H4K12, NF-κB, Rel3 / K65'te RelA / p65, Nrf2 ve MMP9	SIRT1 aktivasyonu, MMP-9 ve otofaji proteinlerini azaltır. Sigara dumanı maruziyetine karşı in vitro antienflamatuar aktivite. Deneyisel olarak indüklenmiş astımlı farelerde anti-enflamatuar ve anti-astmatik etkiler gösterir. NF-κB aktivasyonunu ve proenflamatuar genlerin ekspresyonunu inhibe eder. Steroidlere dirençli enflamatuar sitokinlerin salınımını azaltır.
Kateşin (egcg)	HAT'lar, NF-κB ve NF-κB'ye bağımlı pro-enflamatuar genler ve HDAC3	Akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve KOAH semptomlarını azaltır. HAT aktivitesinin global inhibitörüdür. NF-κB'nin p300 aracılı asetilasyonunu inhibe eder. HDAC3'ün toparlanmasını artırır, NF-bağımlı pro-enflamatuar genlerin ekspresyonunu azaltır. NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek sigara maruziyetine karşı antienflamatuar aktivite gösterir.
Garsinol	HAT'lar ve NF-κB	Spesifik olmayan CBP / p300 ve PCAF inhibitörüdür (HAT aktivitesini inhibe eder). Kromatin transkripsiyonunu baskılar ve global olarak gen ekspresyonunu düşürür. Anti-enflamatuar aktivitesi, HAT ile NF-κB arasındaki etkileşimin bozulması ve HAT aktivitesinin inhibisyonu sonucu oluşur.
Anakardik asit	HAT'lar ve NF-κB	CBP / p300 ve PCAF'nin HAT aktivitesini inhibe eder. NF-κB aktivasyonunu ve asetilasyonu bloke eder, böylece pro-enflamatuar gen ekspresyonunu azaltır.

CBP, CREB bağlayıcı protein; PCAF, p300 / CBP ile ilişkili faktör; CS, Sigara dumanı; GCL, Glutamil-sistein ligaz; GPx, Glutasyon peroksidaz; HATs, Histon asetil transferazlar; HDAC2, Histon deasetilaz 2; HMT, Histone metiltransferaz; HDM, Histon demetilaz; NF-B, Nükleer faktör-B; HO-1, Hemoksijenaz-1; MMP-9, Matris metaloproteinaz-9; miRNA'lar, MicroRNA'lar; NF-B, Nükleer faktör-kappa B; NQO1, NAD (P) H kinon oksidoredüktaz 1; SIRT1, Sirtuin 1.

TEŞEKKÜR

NIH 1R01HL085613, 1R01HL097751, 1R01HL092842 ve NIEHS Çevre Sağlığı Bilimleri Merkezi Hibe ES-01247 tarafından desteklenmektedir.

REFERANSLAR

1. Adenuga, D., S. Caito, H. Yao, I. K. Sundar, J. W. Hwang, S. Chung, and I. Rahman. 2010. Nrf2 deficiency influences susceptibility to steroid resistance via HDAC2 reduction. *Biochem Biophys Res Commun* 403: 452–6.
2. Adenuga, D., H. Yao, T. H. March, J. Seagrave, and I. Rahman. 2009. Histone deacetylase 2 is phosphorylated, ubiquitinated, and degraded by cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol* 40: 464–73.
3. Arif, M., S. K. Pradhan, G. R. Thanuja, B. M. Vedamurthy, S. Agrawal, D. Dasgupta, et al. 2009. Mechanism of p300 specific histone acetyltransferase inhibition by small molecules. *J Med Chem* 52: 267–77.
4. Balasubramanyam, K., M. Altaf, R. A. Varier, V. Swaminathan, A. Ravindran, P. P. Sadhale, et al. 2004. Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression. *J Biol Chem* 279: 33716–26.
5. Balasubramanyam, K., R. A. Varier, M. Altaf, V. Swaminathan, N. B. Siddappa, U. Ranga, et al. 2004. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *J Biol Chem* 279: 51163–71.
6. Caito, S., S. Rajendrasozhan, S. Cook, S. Chung, H. Yao, A. E. Friedman, et al. 2010. SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress. *FASEB J* 24: 3145–59.
7. Cheong, H. S., S. M. Park, M. O. Kim, J. S. Park, J. Y. Lee, J. Y. Byun, et al. 2011. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy* 66: 637–44.
8. Choi, K. C., M. G. Jung, Y. H. Lee, J. C. Yoon, S. H. Kwon, H. B. Kang, et al. 2009. Epigallocatechin-3-gallate, a histone acetyltransferase inhibitor, inhibits EBV-induced B lymphocyte transformation via suppression of RelA acetylation. *Cancer Res* 69: 583–92.
9. Cosio, B. G., B. Mann, K. Ito, E. Jazrawi, P. J. Barnes, K. F. Chung, et al. 2004. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood mononocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 141–7.
10. Csiszar, A., N. Labinskyy, A. Podlutzky, P. M. Kaminski, M. S. Wolin, C. Zhang, et al. 2008. Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: Attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H2721–35.
11. DeMeo, D. L., N. Boutaoui, B. Klanderman, A. Baccarelli, E. K. Silverman, and M. A. Boston. 2009. Variable DNA methylation patterns may identify smokers susceptible to develop COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 179: A3981.
12. DeMeo, D., N. Boutaoui, B. J. Klanderman, D. Lomas, S. I. Lomas, A. Agusti, et al. 2010. DNA methylation varies by GOLD stage in the international COPD genetics network. *Am J Respir Crit Care Med* 181: A2027.
13. Edwards, M. R., N. W. Bartlett, D. Clarke, M. Birrell, M. Belvisi, and S. L. Johnston. 2009. Targeting the NF-kappaB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 121: 1–13.
14. Goel, A. and B. B. Aggarwal. 2010. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs. *Nutr Cancer* 62: 919–30.
15. Gosden, R. G. and A. P. Feinberg. 2007. Genetics and epigenetics—nature’s pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 356: 731–3.
16. Hew, M., P. Bhavsar, A. Torrego, S. Meah, N. Khorasani, P. J. Barnes, et al. 2006. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 134–41.
17. Hollingsworth, J. W., S. Maruoka, K. Boon, S. Garantziotis, Z. Li, J. Tomfohr, N. Bailey, et al. 2008. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 118: 3462–9.
18. Howitz, K. T., K. J. Bitterman, H. Y. Cohen, D. W. Lamming, S. Lavu, J. G. Wood, et al. 2003. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425: 191–6.
19. Hwang, J. W., S. Chung, I. K. Sundar, H. Yao, G. Arunachalam, M. W. McBurney, et al. 2010. Cigarette smoke-induced autophagy is regulated by SIRT1-PARP-1-dependent mechanism: Implication in pathogenesis of COPD. *Arch Biochem Biophys* 500: 203–9.

19. Ito, K., G. Caramori, S. Lim, T. Oates, K. F. Chung, P. J. Barnes, et al. 2002. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 392–6.
20. Ito, K., M. Ito, W. M. Elliott, B. Cosio, G. Caramori, O. M. Kon, et al. 2005. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 352: 1967–76.
21. Izzotti, A., G. A. Calin, P. Arrigo, V. E. Steele, C. M. Croce, and S. De Flora. 2009. Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke. *FASEB J* 23: 806–12.
22. Izzotti, A., P. Larghero, M. Longobardi, C. Cartiglia, A. Camoirano, V. E. Steele, et al. 2010. Dose- responsiveness and persistence of microRNA expression alterations induced by cigarette smoke in mouse lung. *Mutat Res*. PMID: 21185844.
23. Knekt, P., J. Kumpulainen, R. Jarvinen, H. Rissanen, M. Heliovaara, A. Reunanen, et al. 2002. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 76: 560–8.
24. Knobloch, J., H. Hag, D. Jungck, K. Urban, and A. Koch. 2011. Resveratrol impairs the release of steroid- resistant cytokines from bacterial endotoxin-exposed alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 109: 138–43.
25. Kode, A., S. Rajendrasozhan, S. Caito, S. R. Yang, I. L. Megson, and I. Rahman. 2008. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294: L478–88.
26. Kotani, A., D. Ha, J. Hsieh, P. K. Rao, D. Schotte, M. L. den Boer, et al. 2009. miR-128b is a potent glucocorticoid sensitizer in MLL-AF4 acute lymphocytic leukemia cells and exerts cooperative effects with miR-221. *Blood* 114: 4169–78.
27. Lee, M., S. Kim, O. K. Kwon, S. R. Oh, H. K. Lee, and K. Ahn. 2009. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* 9: 418–24.
28. Lee, S. J. and M. M. Kim. 2011. Resveratrol with antioxidant activity inhibits matrix metalloproteinase via modulation of SIRT1 in human fibrosarcoma cells. *Life Sci* 88: 465–72.
29. Li, Y., D. Kong, Z. Wang, and F. H. Sarkar. 2010. Regulation of microRNAs by natural agents: an emerging field in chemoprevention and chemotherapy research. *Pharm Res* 27: 1027–41.
30. Lim, S., E. Metzger, R. Schule, J. Kirfel, and R. Buettner. 2010. Epigenetic regulation of cancer growth by histone demethylases. *Int J Cancer* 127: 1991–8.
31. Marcu, M. G., Y. J. Jung, S. Lee, E. J. Chung, M. J. Lee, J. Trepel, et al. 2006. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem* 2: 169–74.
32. Martino, D. and S. Prescott. 2011. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 139: 640–7.
33. Mathers, J. C., G. Strathdee, and C. L. Relton. 2010. Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. *Adv Genet* 71: 3–39.
34. Meja, K. K., S. Rajendrasozhan, D. Adenuga, S. K. Biswas, I. K. Sundar, G. Spooner, et al. 2008. Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2. *Am J Respir Cell Mol Biol* 39: 312–23.
35. Mercado, N., R. Thimmulappa, C. M. Thomas, P. S. Fenwick, K. K. Chana, L. E. Donnelly, et al. 2011. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 406: 292–8.
36. Moghaddam, S. J., P. Barta, S. G. Mirabolfathinejad, Z. Ammar-Aouchiche, N. T. Garza, T. T. Vo, et al. 2009. Curcumin inhibits COPD-like airway inflammation and lung cancer progression in mice. *Carcinogenesis* 30: 1949–56.
37. Nadeau, K., C. McDonald-Hyman, E. M. Noth, B. Pratt, S. K. Hammond, J. Balmes, et al. 2010. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126: 845–52e10.
38. Oglesby, I. K., N. G. McElvaney, and C. M. Greene. 2010. MicroRNAs in inflammatory lung disease—master regulators or target practice? *Respir Res* 11: 148.
39. Perera, F., W. Y. Tang, J. Herbstman, D. Tang, L. Levin, R. Miller, et al. 2009. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 4: e4488.
40. Pottelberge, G. R., P. Mestdagh, K. R. Bracke, O. Thas, Y. M. Durme, G. F. Joos, et al. 2011. MicroRNA expression in induced sputum of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 898–906.
41. Rajendrasozhan, S., S. R. Yang, I. Edirisinghe, H. Yao, D. Adenuga, and I. Rahman. 2008a. Deacetylases and NF-kappaB in redox regulation of cigarette smoke-induced lung inflammation: Epigenetics in pathogenesis of COPD. *Antioxid Redox Signal* 10: 799–811.

42. Rajendrasozhan, S., S. R. Yang, V. L. Kinnula, and I. Rahman. 2008b. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 861–70.
43. Rajendrasozhan, S., H. Yao, and I. Rahman. 2009. Current perspectives on role of chromatin modifications and deacetylases in lung inflammation in COPD. *COPD* 6: 291–7.
44. Schembri, F., S. Sridhar, C. Perdomo, A. M. Gustafson, X. Zhang, A. Ergun, et al. 2009. MicroRNAs as modulators of smoking-induced gene expression changes in human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 2319–24.
45. Seligson, D. B., S. Horvath, M. A. McBrien, V. Mah, H. Yu, S. Tze, et al. 2009. Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers. *Am J Pathol* 174: 1619–28.
47. Shakibaei, M., C. Buhrmann, and A. Mobasher. 2011. Resveratrol-mediated SIRT-1 interactions with p300 modulate receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) activation of NF-kappaB signaling and inhibit osteoclastogenesis in bone-derived cells. *J Biol Chem* 286: 11492–505.
48. Sung, B., M. K. Pandey, K. S. Ahn, T. Yi, M. M. Chaturvedi, M. Liu, et al. 2008. Anacardic acid (6-nonadecyl salicylic acid), an inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses expression of nuclear factor-kappaB-regulated gene products involved in cell survival, proliferation, invasion, and inflammation through inhibition of the inhibitory subunit of nuclear factor-kappaBalpha kinase, leading to potentiation of apoptosis. *Blood* 111: 4880–91.
49. Suzuki, M., T. Betsuyaku, Y. Ito, K. Nagai, N. Odajima, C. Moriyama, et al. 2009. Curcumin attenuates elastase- and cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L614–23.
50. Suzuki, M., H. Wada, M. Yoshino, L. Tian, H. Shigematsu, H. Suzuki, et al. 2010. Molecular characterization of chronic obstructive pulmonary disease-related non-small cell lung cancer through aberrant methylation and alterations of EGFR signaling. *Ann Surg Oncol* 17: 878–88.
51. Szulakowski, P., A. J. Crowther, L. A. Jimenez, K. Donaldson, R. Mayer, T. B. Leonard, et al. 2006. The effect of smoking on the transcriptional regulation of lung inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 41–50.
52. Tabak, C., I. C. Arts, H. A. Smit, D. Heederik, and D. Kromhout. 2001. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: The MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 61–4.
53. Uchida, S., A. Nishida, K. Hara, T. Kamemoto, M. Suetsugi, M. Fujimoto, et al. 2008. Characterization of the vulnerability to repeated stress in Fischer 344 rats: Possible involvement of microRNA-mediated down-regulation of the glucocorticoid receptor. *Eur J Neurosci* 27: 2250–61.
54. Vel Szic, K. S., M. N. Ndlovu, G. Haegeman, and W. Vanden Berghe. 2010. Nature or nurture: Let food be your epigenetic medicine in chronic inflammatory disorders. *Biochem Pharmacol* 80: 1816–32.
55. Vucic, E. A., I. M. Wilson, B. P. Coe, D. D. Sin, H. Coxson, W. L. Lam, et al. 2010. Global DNA methylation analysis of bronchial epithelial cells from patients with asthma, COPD with and without lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 181: A6772.
56. Walda, I. C., C. Tabak, H. A. Smit, L. Rasanen, F. Fidanza, A. Menotti, et al. 2002. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 56: 638–43.
57. White, B. and D. Z. Judkins. 2011. Clinical inquiry. Does turmeric relieve inflammatory conditions? *J Fam Pract* 60: 155–6.
58. Williams, A. E., H. Larner-Svensson, M. M. Perry, G. A. Campbell, S. E. Herrick, I. M. Adcock, et al. 2009. MicroRNA expression profiling in mild asthmatic human airways and effect of corticosteroid therapy. *PLoS One* 4: e5889.
59. Yang, C. M., I. T. Lee, C. C. Lin, Y. L. Yang, S. F. Luo, Y. R. Kou, et al. 2009. Cigarette smoke extract induces COX-2 expression via a PKCalpha/c-Src/EGFR, PDGFR/PI3K/Akt/NF-kappaB pathway and p300 in tracheal smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L892–902.
60. Yang, F., H. S. Oz, S. Barve, W. J. de Villiers, C. J. McClain, and G. W. Varilek. 2001. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol* 60: 528–33.
61. Yang, I. V. and D. A. Schwartz. 2011. Epigenetic control of gene expression in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1295–301.
62. Yang, S. R., S. Valvo, H. Yao, A. Kode, S. Rajendrasozhan, I. Edirisinghe, et al. 2008. IKK alpha causes chromatin modification on pro-inflammatory genes by cigarette smoke in mouse lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 38: 689–98.

63. Yang, S. R., J. Wright, M. Bauter, K. Seweryniak, A. Kode, and I. Rahman. 2007. Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: Implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292: L567–76.
64. Yun, J. M., I. Jialal, and S. Devaraj. 2011. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J Nutr Biochem* 22: 450–8.
65. Zhou, X., H. Sun, H. Chen, J. Zavadil, T. Kluz, A. Arita, et al. 2010. Hypoxia induces trimethylated H3 lysine 4 by inhibition of JARID1A demethylase. *Cancer Res* 70: 4214–21.

26 BİYOLOJİ

Moleküler Tıptan Klinik Pratiğe (Hasta Başı Uygulamalara)

Ananya Datta Mitra
California Üniversitesi
Davis Davis, California

Debasis Bagchi
Houston Üniversitesi
Houston, Texas

Siba P. Raychaudhuri and Smriti K. Raychaudhuri
California-Davis Üniversitesi
Davis, California

Çeviri: Prof. Dr. Yasemin AKÇAY
Dr. Sinan Şaban AKKURT

İÇİNDEKİLER

26.1 Giriş	370
26.2 Otoimmün Hastalığın Gelişmesinde İmmün Sistemin Etkileşimi	370
26.1.1 Otoimmünitede T hücreleri	370
26.1.2 Otoimmünitede B Hücreleri	371
26.2.3 Otoimmünitede Sitokinler	371
26.3 Biyoloji İçin Hedefler	372
26.3.1 Anti-Sitokin Tedavisi	373
26.3.1.1 Tümör Nekroz Faktörü- α 'yı Hedefleme	373
26.3.1.2 TNF Karşıtı Ajanlarla İlişkili Yan Etkiler	376
26.3.1.3 IL-1'i Hedefleme	378
26.3.1.4 IL-6'yı hedefleme	378
26.3.1.5 Diğer İnterlökin Antagonistleri	378
26.3.2 T Hücrelerini Hedefleme	379
26.3.3 Sistemik ve Kutanöz Otoimmün Hastalıkların Tedavisinde	
B Hücrelerinin Hedeflenmesi	382
26.3.3.1 Anti-CD20 Tedavileri	382
26.3.3.2 B Hücresi Aktive Edici Faktör ve bir Proliferasyon-İndükleyici	
Ligandın Hedeflenmesi	383
26.3.4 Anjiyogenezis Faktörü	383
26.3.5 Lökosit adhezyonunu İnhibe eden ilaçlar	383
23.3.6 Sinir Büyüme Faktörünü Hedefleme	384
26.4 Geleceğe İlişkin Öneriler	384
Çıkarılacak Mesajlar	384
Referanslar	385

26.1 GİRİŞ

Bilim ve teknolojiadaki son gelişmeler sayesinde, biyolojik ajanların kullanımı otoimmün hastalıkların tedavisinde yeni, etkili ve nispeten hedefe özgü olan bir yaklaşım başlattı. Genellikle biyolojikler olarak adlandırılan bu biyolojik ajanlar, terapötik serum, toksin, antitoksin, aşı, virüs, kan, kan bileşeni veya türevi, alerjenik ürün veya benzeri ürün veya insan hastalıklarının önlenmesi, tedavisi veya destekleme için kullanılan türevlerdir. Bu bölümde, otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojikleri tartışıyoruz.

Biyolojikler, genetik mühendisliği tarafından tasarlanan, immün ve enflamatuar kaskadın spesifik olarak farklı bileşenlerini hedef alan ve hastalığın modülasyonuna yol açan doğal immünolojik aktiviteye sahip proteinlerdir. Bu ajanlar pahalıdır; acil ve gecikmeli aşırı duyarlılık reaksiyonları, immün yetmezlik ve advers reaksiyonların immün dengesizliği kategorileriyle ilişkilidir (Borchers ve ark. 2011), tedavi sırasında sürekli laboratuvar izlemesi gerekir. Maliyetlerine, yan etkilerine ve uygulamadaki güçlüklerine rağmen, hastalar bunları otoimmün hastalıkların tedavisinde yerine getirilmeyen dilekleri için yeni bir umut olarak kabul etmişlerdir.

26.2 OTOİMMÜN HASTALIĞIN GELİŞMESİNDE İMMÜN SİSTEMİNİN İNCELENMESİ

Otoimmün hastalıklar, mononükleer fagositler, otoreaktif T lenfositler ve plazma hücreleri dahil olmak üzere otoantikörlerin ve enflamasyonun varlığı ile karakterize edilir. Otoimmün hastalıklar, otoimmün yanıtın, romatoid artritte sinovyum gibi belirli bir dokuya veya lupus'ta hücre nükleer antijenleri gibi yaygın antijenlere karşı yönlendirilip yönlendirilmediğine bağlı olarak organa özgü veya organa özgü olmayan olarak sınıflandırılabilir.

Otoimmün hastalıkların patogenezi, immün hücrelerin karmaşık bir etkileşimini içerir. Ana infiltrasyon hücreleri arasında doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri ve dendritik hücreler bulunan makrofajlar, nötrofiller, self reaktif CD4 + T yardımcı hücreleri ve CD8 + sitolitik T hücreleri bulunur. Bu bağışıklık hücreleri, hücrelere zarar vererek ya da sitotoksik sitokinleri, prostaglandinler, reaktif azot ya da oksijen ara ürünlerini serbest bırakarak doku yapısını tahrip eder. Doku makrofajları ve monositleri, bir otoimmün tepkiye başlamak için antijen sunan hücrelerin veya daha önceden başlatılmış bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için efektör hücreler olarak rol oynar.

26.2.1 OTOİMMÜNİTEDE T HÜCRELERİ

Timik hücre seçimindeki bir kusur, otoimmün hastalıklarda oto-reaktif CD4 ve CD8 T hücrelerinin klonal genişlemesi ile sonuçlanabilir. Hem CD4 hem de CD8 T hücrelerinin otoimmün işlemlerde yer almasına rağmen, moleküler karmaşıklıklar nedeniyle, CD8 hücrelerinin rolü sadece tip 1 diyabetli hayvan modellerinde, deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) ve romatoid artritte açıklanabilir. (Najafan et al. 2003; Davila et al. 2005). CD4 T hücreleri, en az dört farklı efektör / düzenleyici hücre tipinin progenitörleridir: Th1, Th2, Th17 ve Treg hücreleri. Yerel sitokin ortamı, CD4 T hücrelerini farklı efektör soylarına farklılaştıran alt kümeye entegre eder. IL-12'nin varlığında, saf T hücreleri makrofajları ve sitotoksik T hücrelerini aktive eden ve romatoid artrit, sedef hastalığı, psoriatik artrit, akut allogreft reddi, greft-konakçı hastalığında hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi oluşturan Th1 hücrelerine farklılaşır ve birçok başka otoimmün hastalık meydana getirebilir. Onlar aynı zamanda pro-enflamatuar sitokinleri (TNF-a, IFN- γ , IL-2 ve IL-18) üretirler. Benzer şekilde IL-23, TGF- β ve IL-6 saf T hücrelerinin varlığında, Th17 hücrelerine farklılaşırlar ve doğada pro-enflamatuar olan sitokinleri (IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IL-26) indüklerler. Th17 hücreleri, mükemmel bir enflamatuar cevap veren hücre dışı patojenleri temizleyen adaptif bağışıklık sisteminin bir bölümünü oluşturur. Hayvan çalışmaları, Th17 hücrelerinin ve Th17 ile ilişkili sitokinlerin enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün koşullar, transplantasyon reaksiyonları, alerji ve tümör biyolojisindeki rolünü ortaya koymaktadır. Deneysel kanıtlar, Th17 hücrelerinin insan sedef hastalığında (Krueger ve ark. Biologics 3712007),

romatoid artrit (Kirkham ve ark. 2006), multipl skleroz (Matusevicius ve ark. 1999), enflamatuar barsak hastalığında (Materev ve ark. 1999), astım (Barczyk ve ark. 2003) ve bazı bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda rolü olduğunu göstermektedir. Psoriasiste, psoriatik deri lezyonlarından ekstrakte edilen T hücreleri, ağırlıklı olarak CCL20 / CCR6 sinyalinin, enflamatuar hücrelerin epitelyal dokulara kemo-atraksiyon için önemli bir yol olduğu gözlemine uygun bir Th17 fenotipi (Pene ve ark. 2008) göstermiştir. Benzer şekilde, romatoid artrit hastalarında IL-17'nin sitokin ekspresyonu, eklem hasarının ön habercisi olduğu (Kirkham ve ark. 2006) gösterilmiştir. IL17, kemokinler ve proteazların çok olduğu kondrositlerde ve osteoblastlarda pro-enflamatuar sitokinleri indükler. Ayrıca, Th17 hücrelerinin yüzeyindeki RANKL ekspresyonu osteoklastogenezi indükleyerek (Kotake ve ark. 1999; Miranda-Carus ve ark. 2006), kırıkta ve kemik yıkımını / rezorpsiyonunu teşvik eder (Koenders ve ark. 2006). İmmünsüpresif bir sitokin, enflamatuar yapıdaki T yardımcı hücre hattını indüklediğini bulmak oldukça ilgi çekicidir. Moleküler düzeyde, tolerans ve otoimmünite arasındaki dengeyi korumak için TGF β kaynaklı Treg hücreleri ve Th17 hücrelerinin farklılaşması gerekir. Normalde, TGF- γ , saf T hücresinin düzenleyici bir alt kümesi olan kendi kendine toleransı sürdürmede rol alan Treg'leri indükler. Patolojik tetikleyicilerin varlığında, immün hücreler, Treg'lerin gelişimini önleyen ve immün yanıtın patlamasına yol açan Th17 hücrelerinin gelişimini indükleyen IL-6'yı üretmeye başlar. Romatizmal sinoviyal sıvı ile yapılan çalışmalarda, Treg'lerin sinoviyal sıvıda (Lawson ve diğerleri, 2000) bol miktarda bulunduğunu, ancak bir immün tepkiyi baskılayamadıklarını gösterdi. Buna karşılık, saf T yardımcı hücresi IL-4 ile karşılaştığında, anti-enflamatuar sitokinler IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13'ü salgılayan bir Th2 hücresine farklılaşacaktır. Th2 hücreleri ayrıca, mast hücrelerine, bazofillere ve eozinofillere bağlanan antikorları yapmak için B hücrelerini uyarır.

26.2.2 OTOİMMÜNİTEDE B HÜCRELERİ

B lenfositleri, antijenleri (Ag) tanıyabilen hücre yüzeyi immünoglobulin (Ig) reseptörlerini ifade eder. Bu hücrelerin asıl rolü, spesifik antijenlere cevap olarak antikor salgılayan plazma hücreleri ve hafıza B hücreleri üretmektir. Salgılanan antikorlar, toksinleri ve patojenleri nötralize etmede aktif bir rol alan humoral bağışıklıkta rol oynarlar ve ayrıca fagositoz veya kompleman sistemi proteinleri gibi birkaç efektör mekanizmayı da aktive ederek bunların giderilmesine yardımcı olurlar. B hücreleri aynı zamanda antijen sunan hücreler olarak da işlev görebilir, çünkü bunlar yalnızca bir endositik kofula tutulur ve reseptörleri aracılığıyla sınıf II MHC'ye peptit yüklemesi için optimize edilmişlerdir. MHC-peptid kompleksi, hücre yüzeyine taşınır ve CD4 T hücrelerinin T-hücre reseptörü tarafından tanınır. B-hücresi aktivasyon eşiklerini etkileyen (örneğin, CD19, CD22, lyn, SHP2) veya apoptozisi düzenleyen genetik bozulmalar (örneğin, CD19, CD22, lyn, SHP2) veya apoptozisi düzenleyen (örneğin, bcl-2, bcl-x, Fas / FasL), otoreaktif bir B hücresinin klonal genişlemesini belirler ve otoimmün bir sürecin indüksiyonu görevi görür (Maniati ve ark. 2008). Bu otoreaktif B hücreleri, kendi kendine peptidlere veya hücre yüzeyi reseptörlerine yönelik otoantikorlar salgılar. Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve romatoid artrit (RA) hastalarında, otoantikorlar, böbreklerde ve eklem sinovyumunda biriken ve lokal iltihaplanma ve doku tahribatı ile sonuçlanan, dolaşımdaki oto-Ag'larla bağışıklık kompleksleri oluşturur. Her ne kadar yaygın olarak T hücresine bağlı bir hastalık olarak kabul edilse de, RA'daki monoklonal antikorun (mAb) B hücresi yüzey molekülü CD20'ye karşı terapötik başarısı, otoimmün hastalıklarda B hücrelerinin rolüne odaklanmıştır.

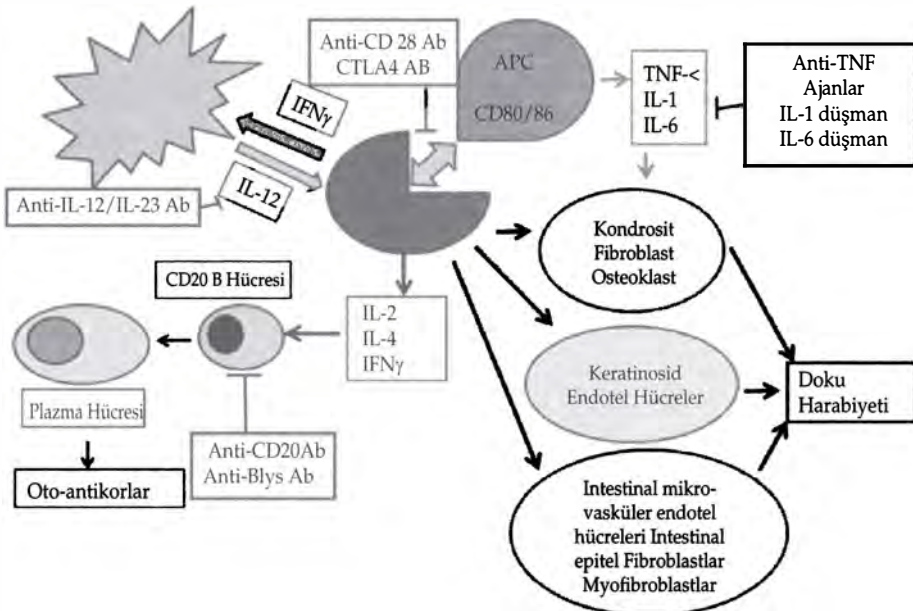
26.2.3 OTOİMMÜNİTEDE SİTOKİNLER

Sitokinler, vücutta çok çeşitli hücreler tarafından üretilen küçük hücrelere sinyal gönderen protein molekülleridir. Temel olarak, enflamatuar hücreleri (T hücreleri, nötrofiller) enflamasyon bölgesine yönlendiren kimyasal haberciler gibi davranırlar. Fizyolojik kondisyonlarda, pro-enflamatuar sitokinler (TNF- α , interlökin (IL) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 gibi) ve ayrıca anti-enflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 gibi) enflamasyon sırasında birlikte işlevlerini sürdürürler. Bu pro-enflamatuar sitokinlerin, otoimmün hastalıklarda doku yıkımındaki rolü iyi bilinmektedir. Th1 hücrelerinin pro-enflamatuar sitokini olan TNF- α , apoptotik hücre ölümü ve enflamasyonu tetikler ve tümör

oluşumunu ve viral replikasyonu inhibe eder. TNF-alfa, enflamatuar sitokinlerin salınımını uyarır (IL-1 beta, IL-6, IL-8, GM-CSF), bir dizi kritik kemokinin protein ekspresyonunu artırır (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1a) ve endotel adezyon moleküllerini aktive eder (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin). TNF- α 'nın bu fonksiyonları, enflamatuar reaksiyonla ilişkili önemli olayların başlatılmasını ve sürdürülmesini düzenler. TNF- α düzeyleri, RA, ankilozan spondilit, sedef hastalığı ve Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda hem lokal hem de sistemik olarak yükselir, bu da daha yüksek TNF- α seviyelerinin doğrudan doku hasarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Braun ve diğerleri, 1996; Feldman ve diğerleri, 1996). Benzer şekilde, IL-1, T hücrelerini aktive ederek ve fibroblastlar ile kondrositlerde matris metaloproteinazlarını (MMP) uyararak otoimmün artrit patogeneğinde rol oynar. Deney hayvanlarında yapılan artrit çalışmalarında, interlökin-1'in eklem hasarlarında kuvvetli şekilde etkili olduğu gösterilmiştir. IL-6, akut faz reaktanlarının üretimini yanı sıra hem B hem de T hücre fonksiyonlarını uyarır (Van Snick 1990). IL-17, pro-enflamatuar sitokinlerin ve siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu kondrositlerde, osteoklast farklılaşma faktörünün ekspresyonunu osteoblastlarda indükleyerek otoimmün artrit gelişmesine neden olur. Benzer şekilde, Th2 hücreleri tarafından üretilen anti-enflamatuar sitokinler, TH1-lenfositlerin, aktive edilmiş makrofajlar ile dendritik hücrelerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder; IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır ve doku hasarını önler. Ayrıca, B hücreleri, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör (CSF), granülosit makrofaj-CSF, IL-10, IL-12, TNF- α , lenfotoksin, TGF- β , kemik morfogenezik protein-6/7, vasküler endotel büyüme faktörü-A, makrofaj enflamatuar proteini-1 α / β , IL-16 ve CXCL13 gibi enflamasyona ve T hücresi aktivasyonuna katılan pek çok sitokini ve kemokini de üretir.

26.3 BİYOLOJİKLER İÇİN HEDEFLER

Terapi için hedeflenen patolojik aparatın önemli bileşenleri arasında sitokinler, lenfositlerin hedef dokulara kemotaksisinden sorumlu kemokinler, hücre dışı matris için sorumlu enzimler ve immün hücreler tarafından vasküler penetrasyon, patojenik hücre popülasyonu (T ve B hücreleri), hücreye bağlı reseptörler ve immün hücreler üzerindeki reseptörler (örn. T hücresi reseptörü), immünoglobulinler ve kompleman bileşenleri bulunur (ŞEKİL 26.1).



ŞEKİL 26-1 Oto-enflamasyon, doku hasarı ve biyolojik ürünlerin potansiyel hedefleri ile ilişkili farklı hücre tipleri.

26.3.1 ANTI-SİTOKİN TEDAVİSİ

Anti-sitokinler, sitokinlerin fonksiyonlarını, membran ile ilişkili sitokin reseptörlerine bağlanmalarını engelleyerek veya sentez ve olgunlaşmalarının farklı aşamalarını bloke ederek modüle eden moleküllerdir (Tartour et al. 1994).

26.3.1.1 Hedeflenen Tümör Nekroz Faktörü- α

TNF- α sistemik enflamasyonla ilişkilidir ve akut faz reaksiyonunu uyaran bir sitokin grubunun üyesidir. İnsan TNF- α molekülü, translasyon sonunda, bir transmembran prekürsör protein molekülü olarak sentezlenir. Daha sonra olgun çözünür TNF- α 'yı serbest bırakmak için ekstraselüler bölgede, matriks metaloproteinazları aracılığı ile proteolitik olarak yıkılır. Hem transmembran prekürsör formu, hem de kesilmiş TNF molekülü, biyolojik olarak aktiftir ve biyolojik aktivite için üç TNF monomerinin trimerizasyonunu ile trimerik TNF oluşumuna ihtiyaç duyar. Bu trimerik yapıdaki TNF molekülü, p55 ve p75 olarak da bilinen TNFR1 veya TNFR2 reseptöründen birine bağlanır. Çoğu dokuda hem membran-bağımlı, hem de çözünür trimerik TNF formları tarafından tamamen aktive edilebilen TNF-R1'in sürekli olarak ekspresyonu gözlenirken, TNF-R2 ekspresyonu sadece immün hücrelerde bulunur ve homotrimer yapıdaki membrana bağlı TNF formuna yanıt verir. Reseptöre bağlanma sonucu, reseptörde bir konformasyonel değişiklik olur bu da inhibitör protein SODD'nin hücre içi ölüm alanından ayrılmasına yol açar, bu durum da adaptör protein TRADD'nin ölüm alanına bağlanmasına olanak verir ve hücre içi sinyal iletimi için uygun bir ortam yaratırken, aynı zamanda NF Kb ve MAPK 'nin aktivasyonu için bir platform -oluşturur. Bu transkripsiyon faktörleri daha sonra çekirdeğe translokasyon yapar ve hücrenin hayatta kalması, proliferasyonu ve enflamatuar yanıt süreçlerinde yer alan çok çeşitli proteinlerin ve anti-apoptotik faktörlerin transkripsiyonuna aracılık eder. Bu nedenle, TNF inhibitörleri enflamatuar kaskada yer alan bu kritik basamakların inhibisyonunu hedefleyen bir strateji sunar. TNF- α bloke edici biyolojik moleküllerin kullanımı ile büyük bir klinik atılım olmuştur. TNF- α blokerleri, sedef hastalığı, psoriatik artrit, Crohn hastalığı, RA ve ankilozan spondilit gibi çeşitli immünolojik hastalıklarda kullanılmaktadır (Tablo 26.1). 2010 yılı itibariyle, milyonlarca hasta enflamatuar hastalıkların tedavisi için TNF- α blokerleri ile tedavi edilmiştir (Taylor ve ark. 2006; Finckh ve ark. 2006; Gall ve Kalb 2008; Gordon ve ark. 2006). Amerikan Gıda ve İlaç Daresi (FDA) şu ana kadar çeşitli enflamatuar hastalıkların tedavisi için beş çeşit TNF- α inhibitörünü onaylamıştır (Tablo 26.2). Uzun bir süre içerisinde etanercept, infliximab ve adalimumab hakkında geniş bir veri toplanmış ve bir dizi yayında bunlar hakkındaki veriler tam olarak gösterilmiştir (Raychaudhuri ve Raychaudhuri 2011). Bu bölümde ağırlıklı olarak golimumab ve certolizumab gibi yeni ajanlara odaklanacağız.

Golimumab (bir insan monoklonal anti-TNF- α antikoru) ve sertolizumab (hümanize edilmiş monoklonal TNF- α antikorunun pegile edilmiş yani Poli Etilen Glikol molekülü ile bağlanmış olan bir Fab fragmanı), anti-TNF protokolüne en son eklenenlerdir. Her iki ilaç da FDA tarafından Romatoid Artrit için 2009'un erken döneminde onaylanmıştır ve olasılıkla çeşitli otoimmün hastalıklar için

TABLO 26.1
TNF- α inhibitörlerinin kullanımı için FDA Onaylı Klinik Endikasyonlar

Endikasyonlar	Tıbbi durumlar
Romatolojik	Orta dereceden ciddi dereceye aktif romatoid artrit (RA) 2 yaş ve üzeri çocuklarda, orta dereceden ciddi dereceye aktif poliartriküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) Ankilozan spondilit Psoriatik artrit
Gastrointestinal	Ortadan şiddetliye Crohn hastalığı (ilerleyen Crohn hastalığı dahil)
Dermatolojik	18 yaş ve üstü erişkinlerde orta düzeyden şiddetli düzeye kronik plak sedef hastalığı

TABLO 26.2
FDA onaylı TNF İnhibitörlerinin Klinik Kullanımı

TNF α inhibitörü	Tanımlaması	Yarılanma ömrü	Uygulama sıklığı	Endikasyonları
Infliximac (Remicade®)	kimerik fare-insan anti-TNF- α monoklonal antikor, düşük immünojenisite riski	8-10 gün	10 hafta içerisindeki ilk 3 doz intravenöz infüzyon ile ve takip eden her 8 haftada bir kez	Crohn hastalığı Ülseratif kolit Ankilozan spondilit PA, şiddetli plak psoriasis ve orta-şiddetli seviyede RA'nın Mtx ile birinci basamak tedavisi
Adalimumab (Humira®)	Tamamen humanize edilmiş anti TNF α mAb, düşük immünojenisite riski	14 gün	Her iki haftada bir derialtı enjeksiyon ile	Psoriasis Psoriatik artrit Romatoid artrit Ankilozan spondilit Crohn's hastalığı
Etanercept (Enbrel®)	İki çözülebilir TNFR2 ve Fc fragmanı füzyonu ile elde edilmiş çözülebilir p75 TNF- α Reseptörü füzyon proteini	4-6 gün	Her 1 yada 2 haftada bir kez derialtı	Plak psoriazis Psoriatik artrit Ankilozan spondilit Romatoid artrit Juvenil romatoid artrit
Golimumab (simponi®)	Tamamen humanize edilmiş anti TNF α mA-b, düşük immünojenisite riski	14 gün	Haftada bir kez derialtı	Orta-Şiddetli romatoid artrit, Aktif psoriatik artrit, Ankilozan spondilit
Certolizumab pegol (cimzia®)	Humanize edilmiş monoklonal TNF α antikorunun pegile edilmiş Fab fragmanı	14 gün	Ayda bir kez derialtı	Crohn's hastalığı Orta-şiddetli romatoid artrit tedavisi

kullanılacaktır. Centocor tarafından pazarlanan Golimumab (Simponi®), ortadan şiddetliye doğru seviyelerde romatoid artrit, aktif psoriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için Nisan 2009'da FDA onayını almıştır ve tamamen insan kaynaklı bir anti-TNF α monoklonal antikordur. İnsan antikor genlerinin farenin antikor genlerinin bastırılmasını ve hedef antijen ile immünize edildiğinde insan anti-TNF antikorlarının üretimini sağlayacak şekilde fare genomuna entegre edilmesi prensibi-ne dayanan, transgenik fareler üzerindeki genetik mühendislik çalışması ile geliştirilmiştir (Ishida ve diğerleri 2002; Shealy ve diğerleri 2007). Golimumab, insan TNF'ine afinitesi yüksek ve stabil kompleksler oluşturur. İnsan TNF'nün hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı formlarını nötralize ederek etki gösterir (Shealy ve diğerleri 2007; FDA 2009b). Subkutan olarak ayda bir kez verilir. Çok merkezli, randomize, çift kör ve kontrollü yapılan birçok çalışmada, golimumab'ın RA'daki etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar GO-AFTER olarak bilinen RA-1, GO-FORWARD olarak bilinen RA-2; ve RA-3 çalışmasıdır (Melmed ve ark. 2008; McCluggage ve ark. 2009). RA-1 çalışması, hiç bir ciddi yan etki olmadan bir ya da daha fazla TNF-blokleri ile daha önce tedavi edilmiş 461 hasta üzerinden değerlendirmiştir (bir önceki tedavi, çalışma ajanı uygulanmasından en az 8 ila 12 hafta öncedir.) RA-2 çalışmasında ise, sabit olarak en az 15 mg / hafta MTX dozuna rağmen aktif RA'sı olan ve daha önce herhangi bir biyolojik TNF blokleri ile tedavi edilmemiş 444 hastayı değerlendirildi. RA-3 çalışmasında MTX kullanmamış ve hiç bir TNF-blokerine maruz kalmamış aktif RA'lı 637 hasta değerlendirildi. RA-1 ve RA-2 çalışmaları elde edilen primer sonuç, 14 haftada ACR 20 (ACR: Amerikan Romatoloji Koleji) yanıtı alan hastaların yüzdesiydi ve çalışma RA-3'ten elde edilen primer sonuç ise, 24. haftada ACR50 yanıtı alan hastaların yüzdesiydi (FDA 2009b; Emery ve ark. 2009; Keystone ve ark. 2009).

Golimumab bu denemelerde plasebo ve metotreksattan (MTX) daha etkili bulunmuştur. Golimumab ve MTX'in kombinasyon tedavisi, sadece MTX ile tedavi edilen hastalara göre 14. haftada (RA-1 ve RA-2 çalışmaları) ve 24. haftada (RA-1, RA-2 ve RA-3 çalışmaları) daha yüksek oranda ACR yanıtları aldı (FDA 2009b). Bununla birlikte, daha düşük golimumab doz grubu (50 mg), daha yüksek golimumab doz grubuyla (100 mg) kıyaslandığında, ACR cevabının daha iyi olduğuna dair kesin bir kanıt elde edilememiştir. RA, psoriatik artrit, sedef hastalığı ve ankilozan spondilitte tedaviye yönelik güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmıştır. Erken başlangıçlı tedavi edilmemiş hastalar da dahil olmak üzere, çalışmaların çoğu RA hastalarında yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan evre III, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, golimumab'ın erken başlangıçlı romatoid artrit için ilk basamak tedavi olarak kabul edilebileceği de bildirilmiştir (Emery ve ark. 2009). Benzer şekilde, golimumabın güvenliği ve etkinliği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada psoriatik artrit (PsA) açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma ortadan şiddetliye değişen formlarda aktif PsA'li olan 405 erişkin hastada yapıldı (≥ 3 şişmiş eklem ve ≥ 3 hassas eklem; Shealy ve ark. 2007; Kavanaugh ve ark. 2009). Ortalama olarak 5.1 yıl süre ile PsA'sı olan ve çapı en az 2 cm, psoriatik cilt lezyonu olan hastaları, randomize olarak seçildi ve bu hastalara 4 haftada bir subkutan olarak plasebo, golimumab 50 mg veya golimumab 100 mg uygulandı. Dahil edilen hastalar metotreksat / oral kortikosteroid / NSAID almış olsalar da, TNF-blokerlerinin kullanımı açısından naif hastalar olarak kabul edilmiştir. Buradan elde edilen primer bulgular, 14. haftada ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesiydi. 14. haftada ACR20 yanıtları üç grup için sırasıyla % 9, % 51 ve % 45 olurken, Sedef Alanı ve şiddet İndeksi (PASI) skorlamasında ise en az %75 gelişme açısından yüzdelere üç grup için sırasıyla % 3%, 40 % ve % 58 oranında gözlendi. Daha düşük golimumab doz grubuna (50 mg) kıyasla, daha yüksek golimumab doz grubuyla (100 mg) ACR cevabında iyileşme olduğuna dair net bir kanıt bulunamamıştır. Başka bir randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, faz III çalışmasında, aktif ankilozan spondilitli 356 erişkin hastada golimumab etkili bulunmuştur (FDA 2009b; Inman ve ark. 2008).

Ayrıca Cimzia® olarak da bilinen Certolizumab pegol, Nisan 2008'de Crohn hastalığının tedavisi için ve 2009'da orta ila şiddetli romatoid artrit tedavisi için onaylandı. Bu ilaç, TNF'ye karşı hümanize bir monoklonal antikorun pegile edilmiş Fab fragmanından oluşur, bir Fc kısmı içermez ve bu nedenle kompleman aktivasyonunu, antikora bağımlı hücrel sitotoksitesiteyi veya apoptozu indüklemeyiz (Melmed ve ark. 2008) Antikorun pegilasyonu, hücre içerisinde eliminasyonu geciktirir ve certolizumab'ın yarı ömrünü uzatır. Sonuç olarak, ilaç deri altından aylık olarak verilebilir. RAPID 1, RAPID 2 ve FAST4WARD olarak adlandırılan bir dizi çalışmadan elde edilen certolizumab'ın RA'da etkinlik

ve güvenlik verileri mevcuttur. Bu çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmalarda orta ila şiddetli aktif RA formları olan 1.821 hastada certolizumab, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Etkinlik ile ilgili sonuçlar, 24. haftada ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi ile belirlendi. FAST4WARD çalışmasında, Cimzia 400 mg, daha önce alınan en az bir hastalık-modifiye edici anti-romatizmal ilaç ile (DMARD) ACR20, ACR50 ve ACR70 değerlendirmesinde başarısız olan RA hastalarında, plaseboya göre anlamlı bir terapötik yanıt göstermiştir. Certolizumabarm açısından hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve fiziksel fonksiyon da daha iyiydi (Fleischmann ve ark. 2009). Hastalar iki tedavi grubuna randomize olarak atanmış ve her 4 haftada bir başlangıçtan 20 haftaya kadar Cimzia 400 mg (n = 111) ve başlangıçtan 20 haftaya kadar her 4 haftada bir plasebo (n = 109) verilecek şeklinde ayrılmıştır. 24. haftadaki ACR 20 cevap oranı primer sonuç olarak tanımlandı; ACR 50 ve ACR 70, bu çalışmanın ikincil çıktıları olarak kabul edildi. RAPID 1, MTX monoterapisine rağmen aktif, kontrolsüz RA'sı olan ve TNF inhibitör kullanımı açısından naif hastalarda, MTX monoterapisi ve MTX/certolizumab kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Birincil etkinlik sonuçları, 24. haftadaki ACR 20 yanıt oranını ve 52. haftadaki toplam modifiye Sharp skorunu içermiştir. 24. haftada, kombinasyon tedavi modülünde daha yüksek sayıda hasta birincil sonuç olan ACR 20 yanıtına ulaşmıştır. 52. Haftada ise MTX monoterapisine kıyasla kombinasyon tedavisi alan hastalarda modifiye toplam Sharp skoru daha az kemik erozyonu ve eklem açıklığında daralma olduğunu göstermektedir. RAPID 2 çalışması, 6 ay ve daha uzun süreli MTX monoterapisi alan ve semptom kontrolü tam olarak sağlamayan, aktif RA'lı hastalarda MTX monoterapisi ile certolizumab/MTX kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Hastalar (n = 619) 2:2:1 olarak randomize edilerek, subkutan certolizumab pegol (sıvı formülasyon) 0, 2 ve 4 haftada 400 mg, ardından 24 hafta boyu her 2 haftada bir 200 mg veya 400 mg ile beraber MTX veya plasebo ile beraber MTX verilerek, tedavi edildi. Sonuçlar, certolizumab pegol 200 mg ve 400 mg alan gruplarda anlamlı derecede daha fazla hastanın, plaseboya karşı ACR 20 yanıtı elde ettiğini gösterdi. Certolizumab pegol 200 ve 400 mg radyografik ilerlemeyi de anlamlı şekilde inhibe etti. Yan etkilerin çoğu ılımlı veya yan etki sebebiyle tedaviden çekilme insidansının düşük seviyede seyrettiği düzeydeydi. Beş hastada tüberküloz gelişti (Smolen, Landewé ve ark. 2009). Crohn hastalığının tedavisinde certolizumab pegolün etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar (PRECiSE1 ve PRECiSE2 olarak da bilinir), orta ila şiddetli Crohn hastalığında, certolizumab pegol ile indüksiyon ve bakım tedavisinin plaseboya kıyasla yanıt oranlarında olumlu bir iyileşme sağladığını göstermiştir (Sandborn ve ark. 2007; Scheiber ve ark. 2007; Allez ve ark. 2009).

Romatoid artrit, psoriasis, psoriatik artrit, ankozilan spondilit ve enflamatuvar bağırsal hastalığı gibi kronik enflamatuvar hastalıkların sitokin modülasyonuna dayalı terapisinden elde edilen deneyimlere dayanarak, TNF-inhibitörlerinin kullanımı, bakış açımızı spesifik olmayan immün modülatör-ajanlardan, belirli bir kronik enflamatuvar hastalığa spesifik, özgün ve hedeflenmiş terapi seçeneklerine çevirmemizi sağladı. Yapılan çalışmalar, aynı zamanda, anti-TNF terapilerin etkinliğinin Behçet hastalığı, piyoderma gangrenosum, kutanöz Chron hastalığı ve subkorneal pustular dermatit gibi enflamatuvar kondisyonlardaki etkisini de göstermiştir (Jacobi et al. 2006).

26.3.1.2 Anti-TNF Ajanlarıyla İlişkili Yan Etkiler

TNF- α hücrenin sağ kalımı ve çoğalması, enflamatuvar yanıt ve anti-apoptotik faktörlerle ilgili geniş bir dizi protein transkripsiyonundan sorumlu olduğu için, özellikle mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı olmak üzere, bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında kritik bir rol oynar. TNF- α 'nın bloke edilmesi, patolojik mikrobiyal ajanların immünolojik gözetimi için gerekli olan bu kritik işlemlere karşı koyacaktır. Bu nedenle, tüm anti-TNF-a ajanlarının çeşitli, ciddi ve rutin fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili olması şaşırtıcı değildir çünkü enflamatuvar yanıtı baskılamaktadırlar. (Raychaudhuri ve ark. 2009) Hem klinik denemeler hem de pazarlama sonrası yapılan denetlemeler, TNF inhibisyonuna bağlı çoklu olumsuz etkilere dair kanıtlar göstermektedir. (Day 2002). Anti-TNF tedavisinin yan etkileri Tablo 26.3'te verilmiştir. TNF- α blokerleri genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen, doktorların anti-TNF ilaçlarının ciddi yan etkilerinin potansiyeli konusunda son derece dikkatli olmaları gerekir ve her hastada anti-TNF ajanlarının endikasyonlarını / kontrendikasyonlarını gözden geçirmeleri gerekir. TNF- α blokerlerinin kullanılmasından önce, detaylı kalp yetmezliği, kronik karaciğer

TABLO 26.3**Anti-TNF Terapisine İlişkin Olumsuz Etkiler****Enfeksiyonlar (Listing ve ark. 2005)**

1. Zatürre dahil olmak üzere üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları (Wolfe ve ark. 2006)
2. Pulmoner TB (Askling 2009; Dixon ve ark. 2008; Favalli ve ark. 2009)
3. Viral enfeksiyonlar
4. Deri ve deri altı doku enfeksiyonları (Dixon ve ark. 2006; Favalli ve diğ. 2009)
5. Menenjit
6. Kemik ve eklem enfeksiyonları
7. Gastrointestinal ve ürogenital sistem enfeksiyonları
8. Sepsis
9. Fırsatçı enfeksiyonlar (Tubach ve ark. 2005):
 - a) Atipik mikobakteri
 - b) Histoplazmoz
 - c) Listeriyoz
 - d) Kondida
 - e) Aspergilloz
 - f) Pnömosistisiz Karini

Enfeksiyöz Olmayan Yan Etkiler

10. Lenfoma / lösemi dahil malignite riski (Tubach ve ark. 2005)
11. Konjestif kalp yetmezliği
12. Otoimmünite ve otoimmün hastalıkların indüksiyonu (örneğin, SLE)
13. Aplastik anemi
14. Bağırsak perforasyonu
15. Diabetes mellitus (etanercept)
16. Vaskülit
17. İnfüzyon ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

TABLO 26.4**TNF- α İnhibitör Alıcılarında Görülebilen Spesifik Enfeksiyonlar İçin Önerilen Tarama Testleri (Crum ve ark. 2005; Winthrop 2006)**

Enfeksiyon	Önerilen Tarama
Tüberküloz (TB)	1. Başlangıçta PPD ve göğüs radyografisi ve her 12 ayda bir PPD 2. Mycobacterium tuberculosis ilişkili risk faktörleri açısından hastaları tarama 3. Bir TB endemik ülkesinde doğum veya ikamet etmekten veya kalabalık bir ortamda ikamet etme geçmişi, pozitif bir PPD, madde bağımlılığı, sağlık hizmetleri veren bir kurumda TBC hastalarına maruz kalma ve göğüs radyografisinde geçirilmiş tüberküloz ile uyumlu bulgular sebebiyle oluşan risk faktörleri 4. Latent tüberküloz enfeksiyonunun tanı ve tedavisi (LTBI) 5. TNF bloke edici ajanlar alan tüm hastalarda TB'yi febril veya solunum yolu enfeksiyonunun potansiyel bir nedeni olarak kabul et
Histoplazmoz	1. Endemik bir bölgede yaşamış ve yaşamakta olan hastalar için Başlangıçta ve her 3-4 ayda bir göğüs grafisi ve idrar histoplazmin antijen testi 2. Başlangıçta histoplazmin cilt testleri Bununla birlikte, HIV ile enfekte kişilerde histoplazmoz için ne deri testi ne de serolojik test önerilmektedir.
Koksidiomikozis	1. Başlangıçta IgM ve IgG ile serolojik testler ve göğüs radyografisi ve endemik bölgelerde yaşamış veya yaşayan hastalar için her 3-4 ayda bir takip testi 2. HIV bulaşmış kişiler için önerilmez
Listeria	1. Yiyecek hazırlama ve güvenliği ile ilgili hasta eğitimi 2. Pastörize edilmemiş süt ürünlerinden, az pişmiş etlerden ve hazır yiyeceklerden uzak durmak

hastalığı, nörolojik bozukluklar ve neoplazi hikayesi alınması zorunludur. TNF- α blokerleri, NYHA sınıf III veya IV kalp yetmezliğinde kontrendikedir ve kronik karaciğer hastalığı, nörolojik bozukluklar veya malignite öyküsü, özellikle lenfoma olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Orta ve şiddetli enfeksiyonlar biyolojik tedaviye başlamadan önce uygun tedaviyi gerektirir çünkü aktif ve sakın enfeksiyonlar tedavi sırasında kötüleşebilir. Bu ajanların kullanımına herhangi bir kontrendikasyonun varlığı (Tablo 26.4), tedavinin başlamasından önce taranmalıdır. Anti-TNF ajanının gelişimi, otoimmün hastalıkları olan hastaların yönetiminde büyük bir başarı olmuştur. Anti-TNF tedavisi ile ilişkili riskler olmasına rağmen, bu ajanların hasta açısından kritik rolü göz ardı edilemez.

26.3.1.3 IL-1'İ Hedefleme

IL-1a, IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), IL-1 protein üst ailesi içerisinde sınıflandırılır. IL-1RA, reseptörleri için rekabet ederek IL-1 a ve IL-1 'in immün aktivasyondaki rolünü bloke eder. IL-1 a ve IL-1 β makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler tarafından üretilir. IL-1 blokerleri RA'nın preklinik hayvan modellerinde etkinlik göstermese de, insanlarda TNF- α kadar etkili değildir. IL-1 inhibisyonuna yaklaşımlar arasında IL-1RA gen terapisi, IL-1 trap ve anakinra bulunur. Bu IL-1 inhibitörleri arasında, sadece anakinra (Kineret®) tedavi için kullanılabilir. Anakinra (insan IL-1 reseptör antagonisinin rekombinant formu), orta ila şiddetli refrakter romatoid artrit MTX ile tedavisi için FDA onaylıdır (Donahue ve ark. 2008). Günde bir kez deri altından verilir. Romatoid artrit ile ilişkili enflamasyon ve kıkırdak degradasyonunu baskılar ve hastalığı taşıyan kişilerde 3 yıla kadar sürekli kullanım açısından güvenli ve iyi tolere edilebilir olarak rapor edilmiştir. Baş ağrısı, bulantı, grip benzeri semptomlar ve lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları yaygındır. Şiddetli advers olaylardan bazıları, enfeksiyon (özellikle zatürree ve üst solunum yolu enfeksiyonları), sinüzit ve diyaredir. Mikobakteriyel enfeksiyon ve histoplazmoz da dahil olmak üzere sepsis ve fırsatçı enfeksiyonlar sıklıkla bildirilmektedir (Fleischmann ve ark. 2006; Donahue ve ark. 2008; Mertens ve Singh 2009; Weisman 2002).

Hem TNF-a hem de IL-1, enflamasyondan sorumlu bir grup akut faz reaktanını temsil etse de, bir anti-TNF ve anti-IL-1 terapisi kombinasyonu potansiyel olarak tehlikeli olabilir. MTX tedavisinin başarısız olduğu Romatoid artritli hastalarda etanersept ve anakinra kombinasyonlarını içeren çalışmalar, bu ilaçların ek yarar sağlamadığı gibi, ciddi enfeksiyon, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ve nötropeni risklerini arttırdığını göstermiştir (Genovese ve ark. 2004). Anti-TNF ajanlarına kıyasla, IL-1 inhibitörleri romatizmal hastalığın tedavisinde anlamlı bir etki yapamamıştır.

26.3.1.4 IL-6'yı Hedefleme

IL-6, sadece immün cevapta değil, aynı zamanda hematopoezde ve merkezi sinir sisteminde de önemli rol oynar. Düzensiz IL-6 üretimi, RA, sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (soJIA), Crohn hastalığı ve SLE gibi kronik enflamatuvar otoimmün hastalıklarda bulunmuştur. IL-6, bu hastalıkların semptomlarını açıklar ve hastalık aktivitesi, IL-6'nın serum seviyeleri ile ilişkilendirilebilir. IL-6, hem çözünür hem de membran bağlı reseptörlere bağlanır ve bu bağlanma, bu kompleksin gp130 ile hücre içi sinyal yolları aracılığıyla etkileşimi üzerinden gen aktivasyonuna ve çok çeşitli biyolojik aktivitelere aracılık eder (Hirano 1998). IL-6, T hücrelerini, B hücrelerini, makrofajları ve osteoklastları aktive etme yeteneğine sahiptir ve hepatik akut faz yanıtının önemli bir aracısıdır. Tocilizumab (Actemra®), hem membranöz hem de çözünür IL-6 reseptörünün aracılık ettiği IL-6 sinyalini baskılayan bir hümanize anti-IL-6 reseptör antikordur. RA'lı hastalarda test edilmiş ve ACR 20'de hastalık aktivitesinde azalma ve doza bağlı iyileşme olduğunu göstermiştir (Nishimoto ve ark. 2004). FDA, diğer onaylı tedavileri başarısız olmuş erişkinlerde orta ila şiddetli romatoid artrit tedavisi için Ocak 2011'de tocilizumab'ı onayladı. Başlıca yan etkileri yüksek karaciğer enzimleri, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), hipertansiyon ve gastrointestinal perforasyonları içerir.

26.3.1.5 Diğer İnterlökin Antagonistleri

Bir insan monoklonal Ig G1 kappa anti-IL-15 antikoru, AMG714, romatoid artrit tedavisi için şu anda faz I ve faz II denemeleri altındadır (McInnes ve ark. 2004). Raporlar, hayvan modellerinde IL-18 antikoruyla kolit şiddetinin azaldığını göstermektedir (Siegmund ve ark. 2001). İnsan anti-IL-18 antikoru veya IL-18 bağlayıcı proteinin klinik deneyleri beklenmektedir (Holmes ve diğ. 2000). Bu tedaviler arasında en umut verici yaklaşım, Th17'nin farklılaşması ve hayatta kalması için gerekli olan IL-23'ü hedeflemektir. IL-23 için defeki olan farelerin, deneysel otoimmün ensefalit, kollajen ile indüklenen artrit (CIA) ve enflamatuvar barsak hastalığına (Cua ve ark. 2003; Murphy ve ark. 2003; Hue ve ark. 2006) karşı dirençli olduğu bulunmuştur. ROR gama transkripsiyon faktörü ve IL-17A ve IL-17F, Th17 hücreleri tarafından eksprese edilir. IL-17, TNF alfa ve IL-6, büyüme faktörü (GM-CSF ve G-CSF) ve kemokinler CXCL8, CXCL1 ve CXCL10 proteinlerinin indüksiyonunda önemli bir

rol oynar. Th17 blokajının CIA dahil birçok hastalığın hayvan modelinde etkili olduğu gösterilmiştir (Nakee ve ark. 2003; Lubberts ve ark. 2001; Lubberts ve ark. 2004) ve bu nedenle sedef hastalığı ve RA için potansiyel bir hedeftir. Ayrıca, IL-23, Th-17 hücrelerinde IL-22'nin üretimini indükler. IL-22 ve reseptörü IL-22R1, RA'daki sinovyal dokularda eksprese edilir. IL-22'nin pro-enflamatuar rolü, MCP-1 ekspresyonunda bir artış ve in vitro fibroblast proliferasyonu ile belirlenmiştir. IL-22, IL-17 ve Th17 hücreleri, psoriasis tedavisinin geliştirilmesinde önemli bir araştırma alanıdır. IL-12 / IL-23 p40 ortak alt ünitesinin hedeflenmesi, güncel araştırmalarda sedef hastalığının tedavisi için etkili bir tedavi olarak ilgi görmektedir. IL-12 / IL-23'e karşı insan monoklonal antikoru olan Ustekinumab (Stelara, Centocor), orta ila şiddetli plak sedef hastalığını tedavi etmek için Kanada, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. Güncel olarak da psoriatik artrit üzerinde test edilmektedir. Faz III plasebo kontrollü çalışmalarda, 12 haftalık bir süre boyunca ustekinumab uygulaması ile PASI 75'e ulaşan hasta sayısı, plaseboya göre daha fazla olmuştur. Östinumabın dozu, 0, 4. haftada ve daha sonra 12 haftalık aralıklarla subkutan enjeksiyonlarla verilen önceki biyolojik farmasötiklere göre daha aralıktır ve bu uygulama şekli, tedaviyi daha uygun hale getirmektedir. Utrinumab'ın ile ilgili en büyük limitasyon, hastalarda kısmi tepkiye (28 hasta sonunda PASI 50'ye ulaşılması ancak PASI 75'e ulaşamaması olarak tanımlanır) yol açan nötralize edici antikorların gelişmesidir.

Başka bir IL-12 / IL-23 hedefli antikor, plak sedef hastalığı tedavisi için faz III denemelerini henüz tamamlamış olan briakinumab (ABT-874, Abbott) 'dır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, etaner-septin, IL-17, IL-22, IL-6, IL-1 ve IL-23 gibi TH-17 ile ilişkili sitokinlerin ve aynı zamanda CCL20'nin ekspresyonunu hızla düşürdüğünü ortaya koymuştur (Zaba ve ark. 2007).

Yakın tarihli bir raporda (Genovese ve ark. 2010), insanlaştırılmış bir anti-IL-17 monoklonal antikoru olan LY2439821'in (Eli Lilly), oral DMARD'larla birlikte, büyük çağta olumsuz yan etkiler olmadan RA belirtilerini ve semptomlarını iyileştirdiğini göstermiştir. ACR20, ACR50 ve ACR70 cevaplarının yüzdeleri, LY2439821 ile tedavi edilen grupta, çoklu zaman noktalarında plasebo kontrollü gruplardan daha yüksekti. Hastalar ayrıca çalışmanın 1. haftası kadar erken bir zamanda 28 eklem hastalığı aktivite skorunda (DAS28) iyileşme göstermiş ve bu iyileşme, en az 16 hafta (son ilaç dozundan 8 hafta sonra) devam etmiştir. Birkaç hafif ila orta dereceli lökopeni ve nötropeni vakası dışında, önemli bir advers olay bildirilmemiş ve bu olaylar, ilaç dozlarının artmasıyla artış göstermemiştir. Faz II klinik denemeleri, LY2439821 ile orta ila şiddetli sedef hastalığında gerçekleştirilmektedir.

Yakın tarihli bir çalışmada (Hueber ve ark. 2010), insan anti-IL-17A monoklonal antikoru olan AIN457'nin (Novartis) sedef hastalığı, RA ve üveit üzerindeki etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmaya 140 hasta dahil edildi (60'ı AIN457 ile tedavi görürken, 44 kişi plasebo ile tedavi görmekteydi). AIN457'nin (3 mg / kg) tekli uygulaması, psoriasis denemesinde PASI skorunda ve araştırmacı global değerlendirme skorunda (IGA) önemli bir düşüşe neden olmuştur. İmmünohistokimyasal değerlendirmede, AIN457 ile tedavi, 4. haftada IL-17A + ve CD3 + T hücreleri tarafından işgal edilen alanda önemli bir azalma göstermiştir. Reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve mikrodizin analizleri, AIN457 tedavisi ile TNF-a'dan ayrı olarak, farklı pro-enflamatuar sitokinlerin gen ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Genel olarak, 12 hafta boyunca yapılan AIN457 tedavisi, tüm zaman noktalarında plaseboya göre daha hızlı ve büyük bir rahatlamaya neden olmuştur. RA denemesi DAS28'de, C reaktif protein (CRP) değerleri AIN457 tedavisi ile azalmıştır. 6. Haftada ACR 20 oranı, AIN457 tedavisi ile plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Günümüzde ise. psoriatik artritle hastalarda AIN457 ile yapılan bir faz II klinik çalışması devam etmektedir.

26.3.2 T Hücreleri Hedefleme

Antijenik uyarının yokluğunda, naif T hücreleri sekonder lenfoid dokularda, kanda ve lenfoid dokuda dolaşım üzerinden hareket ederlerken inaktiftir. Antijen sunan hücreler (APC) tarafından T hücresi aktivasyonu, iki ayrı sinyale bağlıdır. Sinyallerden biri, Antijen sunan hücreden gelen MHC sınıf II molekülü ve antijenik peptid ile bir trimoleküler kompleks oluşturan T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla iletilmektedir. Ancak T hücresinin tam olarak aktivasyonu, ikinci sinyal olarak da bilinen ve T hücre yüzeyindeki kostimulant reseptörler olan sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA4) (CD152) ve CD28 ile ilgili ligandları olan ve antijen sunan hücrelerde bulunan CD80 (B7-1) ve CD86

(B7-2) proteinlerinin interaksyonu sonucu oluşan bir sinyale ihtiyaç duyar. CD28'in CD80 / 86 ile bağlanması, IL2 geninin transkripsiyonu için kritik olan transkripsiyon faktörlerinin (örneğin, NFAT, AP-1 ve NF- κ B) lokalize edilmesine yol açan bir dizi hücre içi sinyal yolunun fosforilasyonuna yol açar. IL-2, IL-2 reseptörü üzerinden aktivite gösteren ve aktif T hücrelerinin parakrin ve otokrin sinyaller yoluyla büyümesini stimüle eden çok işlevli bir sitokindir (Malek ve Castro 2010). IL-2, Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasını destekleyebilir; CD8 + T hücre hafızasının üretilmesi için gereklidir ve çevre bölgedeki Treg hücrelerinin korunmasında ve homeostazında önemli bir rol oynar. Buna karşılık CTLA4-Ig, APC'ler üzerindeki B7-1 ve B7-2 moleküllerine bağlanır ve T hücresi aktivasyonu için kostimulant olan CD28 kaynaklı sinyali bloke eder. Bu nedenle, APC'ler üzerindeki B7 molekül ailesi, CD28 yoluyla uyarıcı sinyalleri ileterek ve CD152 yoluyla inhibe edici sinyalleri ileterek T hücresi aktivasyonunu düzenler. APC yüzeyinde CD40'ı bağlayan ve T hücresi üzerinde bulunan CD40L (CD154) gibi başka ligandlar da vardır. Bu ligandların varlığı, APC'lerin aktivasyonuna ve reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit dahil olmak üzere APC'lerde bulunan potansiyel mikrobik öldürücü maddelerin, indüklenmesiyle yutulan mikrobun yok edilmesine yol açar. CD40L'nin B hücreleri üzerindeki CD40 reseptörüne bağlanması, T hücrelerinden IL-4 salgılanması ile birlikte, inaktif B hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, B hücresi bölünme, antikor izotip değiştirme ve antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşma geçirebilir.

T hücre aktivasyonunun bu eşsiz mekanizması, immün yanıtların terapötik manipülasyonu için birçok hedef molekül sağlamıştır. Bunlar, aşağıdaki mekanizmaları içermektedir:

1. CD23, CTLA4 (bir inhibitör reseptör) gibi T lenfosit kostimulant sistemlerin hedeflenmesi ve Antijen sunan hücrelerde bulunan CD80 veya CD86 hedeflenmesi veya CD40 / CD40 ligand sisteminin hedeflenmesi: CTLA4-Ig ile yapılan kostimülatör sinyal blokajı, greft reddini inhibe etmiş ve farelerde uzun süreli toleransı başlatmıştır (Lenschow ve ark. 1992) ve bu sonuç, sedef hastalığında ve romatoid artritte CTLA4-Ig ile yapılan başarılı klinik denemelere yol açmıştır (Abrams et al. 1999; Kremer ve ark. al. 2003). Hafif ila şiddetli psoriasisli hastalarda intravenöz abatacept (Orencia®) infüzyonu ile yapılan Faz I çalışmaları başarılı olmasına rağmen, ilave etkinlik ve güvenlik verisi eksikliği nedeniyle, bugüne kadar sedef hastalığı için onaylanmamıştır. Çok merkezli açık etiketli bir denemede (Abrams ve ark. 1999), 26 haftalık tedaviden sonra, bazal seviyeler ile karşılaştırıldığında, tedavi edilen hastaların % 46'sının, hastalık aktivitesinde % 50'den daha fazla iyileşme gösterdiği, buna karşılık kontrol hastalarının sadece % 4'ünde iyileşme gösterdiği bulunmuştur. Abatacept, 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, DMARD veya TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt veren erişkin RA hastalarında tedavi için onaylanmıştır. Ocak 2010'da, 6 yaş ve üstü orta ila şiddetli aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan hastalar için Avrupa'da onaylandı. İlaç, Bristol-Myers Squibb tarafından pazarlanmaktadır. Deri altından hastanın kendisi tarafından uygulanır. Yapısal olarak ABT, insan immünoglobulin G1'in modifiye Fc kısmına bağlı insan sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4'ün (CTLA4) ekstraselüler protein bölgesinden oluşur. ABT, tam T hücresi aktivasyonu için gerekli CD80 / CD86: CD28 kostimülatör uyarıcı sinyalini seçici bir şekilde modüle eder, müteakip immün-efektör mekanizmalarını (örneğin, pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi, otoantikorların üretimi) düzenler. ABT'nin modifiye Fc kısmı aktif değildir; bu nedenle, ABT, kompleman veya antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiteden kaynaklanan advers olaylarla (AE'ler) ilişkili değildir. Abatacept, TNF inhibitörleriyle veya interlökin-1 reseptör antagonisti ile aynı anda, ciddi enfeksiyonlara yol açan önemli immünoşüpresyon nedeniyle kullanılmamalıdır. Canlı aşılarda aynı anda veya abatacept'i bıraktıktan sonraki 3 ay içinde verilmemelidir. Son zamanlarda, Fujisawa Pharmaceutical Co, Ltd. (şimdi Astellas Pharmaceuticals Inc., Tokyo, Japonya) tarafından hazırlanan bir monoklonal anti-CD28 antikorunun (FR255734) CD28 / B7 kostimulant etkileşimlerini (Raychaudhuri, Kundu-Raychaudhuri, et al.2008) engelleyerek hücre aktivasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini gösterdik. FR255734, fare anti-insan monoklonal antikorunu TN228'nin komplementer belirleyici bölgeleri (TN228, BALB / c farelerinin insan CD28 ile transfeke edilmiş fare fibroblast L hücreleri ile immünize edilmesi ve immün splenositlerin P3 U1 miyelom hücreleri ile birleştirilmesi ile geliştirilmiştir) ve antikorun

FcyR'ye bağlanmasını ortadan kaldıran insan $\gamma 2$ zinciri içerisinde iki amino asit mutasyonu taşıyan gG2M3 Fc bölgesi bulunduran, insanlaştırılmış IgG2 κ anti-insan CD28 antikorudur. İnsan periferik kan mononükleer hücrelerinden saflaştırılmış aktive edilmiş insan T lenfositleri ile yapılan in vitro çalışmalar, FR255734'ün, anti-CD3 ile uyarılmış insan T hücrelerinin ve P815 / insan CD80+ hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini ve ayrıca konsantrasyona bağlı bir şekilde pro-enflamatuar sitokin üretimini durdurduğunu göstermiştir. Ayrıca, FR255734 ile tedavi edilen grupta, negatif kontrollere kıyasla, epidermal kalınlıkta artış ve enflamatuar infiltratlarda azalma olduğunu fark ettiğimiz, bu bileşiğin in vivo terapötik etkinliğini değerlendirmek için şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) fare-sedef hastalığı ksenograft modelini kullandık. Bu sonuçlar kesinlikle, psoriasis, romatoid artrit ve multipl sklerozda aktif bir rol oynayan, aktif T hücrelerinin kostimülatör molekülleri olan CD28 ve B7 etkileşimini hedefleyen FR255734 gibi yeni terapötik ajanların geliştirilmesi için bir platform oluşturmaktadır.

2. T hücresi reseptörü (TCR) ve MHC-antijen etkileşimlerini kullanarak tedaviler geliştirilebilir. İlk yaklaşım, patojenik T hücrelerinin TCR'sini monoklonal antikorlarla tanımlamak ve hedeflemektir. Diğer bir strateji, hastalık başlangıcından sorumlu antijenik peptidi taklit eden değiştirilmiş bir peptid dizisi kullanarak antijen sunan hücre seviyesinde T hücresi tanınmasını engellemektir. Bu yaklaşım, patojenik T hücreleri tarafından tanınan spesifik antijen (ler) ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle etkisiz kalmaktadır.
3. Efektör hafıza T hücreleri (TEM)'nin hedeflenmesi: Naif ve hafıza hücrelerinin lenfoid ve lenfoid olmayan dokularda seyahat etmek için farklı kapasitelere sahip oldukları iyi bilinmektedir. Son kanıtlar, bellek CD4 + ve CD8 + T hücrelerinin, işlevsel olarak en az iki farklı alt-grup içerdiğini gösterir: (1) nonpolarize "merkezi bellek" T hücreleri (TCM), kemokin reseptörü CCR7 ve CD62 ligandını ifade eder ve ikincil lenfoid organların T hücre alanlarına yerleşir ve (2) CCR7'nin ekspresyonunu yitiren ve lenfoid olmayan dokulara göç etme kapasitesi kazanmış polarize edilmiş "efektör hafıza" T hücreleri (TEM). Psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinin çoğunun TEM fenotipinde olduğu bildirilmiştir. LFA-3 / IgG1 füzyon proteini (alefacept) tercihen TEM hücrelerini hedef alır ve kısmi başarı ile sedef hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (Krueger ve Ellis 2003). Tam etki mekanizması, LFA-3 / CD2 kostimülatör molekülü etkileşimini bloke ederek efektör T hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonunu ve aynı zamanda bellek efektör T lenfositlerinin apoptozunun indüklenmesini içeren karmaşık bir mekanizmadır. Aktive edilmiş T hücreleri, keratinositlerin çoğalmasını uyarak tipik psoriatik semptomlara neden olur. Bu nedenle, bu reaksiyonları körelterek orta ila şiddetli sedef hastalığının klinik olarak iyileşmesine yol açar. FDA, sistemik tedavi veya fototerapi alan orta ila şiddetli kronik plak sedef hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisi için alefacepti onaylamıştır. 12 hafta boyunca haftada 15 mg intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Her hafta veya terapi sırasında her hafta CD4 hücre sayımlarının kontrol edilmesi gerekir ve eğer sayım 250/ μ L'den az ise doz durdurulmalı ve CD4 sayısı 1 ay boyunca 250 / μ L'nin altında kaldığında kesilmelidir. CD4 hücre sayısı üzerindeki etkisi nedeniyle, HIV taşıyan hastalarda kontrendikedir.
4. Bağışıklık sistemindeki K + kanalları: K + kanalları, membran potansiyelini ve hem uyarılabilir hem de uyarılamayan hücrelerde Ca²⁺ + sinyalizasyonunu düzenler. Voltaj-kapılı Kv1.3 ekspresyonu, aktive CD4 + ve CD8 + bellek T hücrelerinde dört ila beş kat artarken, insan naif veya TCM hücreleri, aktif durumda, membran potansiyelini ve Ca²⁺ + sinyalini düzenlemek için kalsiyumla aktive edilen KCa3.1 kanalının ekspresyonunu artırır. APC'nin TCR ile bağlanması, voltajdan bağımsız Ca²⁺ + kanallarından Ca²⁺ + akışını tetikler; sitozolik Ca²⁺ + artışı, NFAT'ın çekirdeğe translokasyonu ve nihayetinde sitokin salgılanması ve T hücresi proliferasyonu ile sonuçlanır. Bu Ca²⁺ + akışının membran potansiyeli, Kv1.3 ve / veya KCa3.1'den K + akışıyla korunur. Bu nedenle doğal T hücresi aracılı akut immün reaksiyonlar için KCa3.1'in ve bellek T hücresi kaynaklı kronik immün reaksiyonlar için Kv1.3'ün hedeflenmesi, yeni terapötik moleküller için potansiyel sunar. Kv1.3 kanalları baskın olarak T hücresinde eksprese edildiğinden Kv1.3 blokerleri, alerjik kontak dermatit ve sedef hastalığı gibi TEM hücresi

aracılı enflamatuvar cilt hastalıklarının tedavisi için umut verici yeni bir ilaç adayını oluşturabilir (Azam et al. 2007). Gilhar ve diğ. (2011) SCID fareleri modelinde bilinen bir Kv1.3 kanal blokörü olan ShK kullanımı ile altı insan greftin üçünde psoriatik özelliklerin gelişiminin baskılandığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda T hücreleri infiltratlarını ve sitokin (IFN- γ ve TNF- α) üretimini azaltmıştır. Ancak, psoriaform greftlerin ShK tedavisi ile eksik iyileşmesi vardı. Bu durum, ShK'dan büyük olasılıkla etkilenmeyen keratinositler, Langerhans hücreleri ve mast hücreleri tarafından TNF-a üretimi nedeniyle olabilir. Yine de, bu ilaç, diğer immünoterapilerden farklı etki mekanizmalarından dolayı, insanlarda daha az yan etkiye sahip oldukça etkili bir anti-psoriatik ajan olma konusunda muazzam bir potansiyele sahiptir.

26.3.3 KUTANÖZ VE SİSTEMİK OLUŞUMLU OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE B HÜCRELERİ NİN HEDEFLENMESİ

B hücreleri bulunmayan otoimmün eğilimli MRL-lpr / lpr fareleri ile yapılan prelinik çalışmalar, otoimmün böbrek hasarı, vaskülit veya otoantikor geliştirmede (Chaudhari ve ark. 2001), fakat yine de antikor üretemeyen B hücrelerine sahip olan MRL-lpr / lpr fareleri otoimmün hastalık geliştirebilir. B hücrelerinin, antijenin T hücrelerine sunulması ve antikor üretimi de dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların patogeneğinde çift rolü vardır. Bu yüzden B hücrelerini hedeflemek, sadece B hücresi antijen sunan hücreleri (APC'ler) çıkarmakla kalmayacak, aynı zamanda otoantikor üreten B hücrelerinden kurtulacak yeni bir yaklaşım olacaktır. Bunu akılda tutarak, CD20, CD22 ve Bly ve APRIL gibi B hücresi büyüme faktörleri gibi çeşitli B hücresi belirteçleri, otoimmün hastalıkların tedavisinde hedeflenmektedir

26.3.3.1 Anti CD20 Terapileri

- Rituximab: Rituximab, CD20 B-lenfosit yüzey antijenine karşı kimerik bir monoklonal IgG1 antikorudur. Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, kompleman bağımlı toksisite, antikora bağlı hücre sitotoksitesi ve apoptozis indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından CD20-pozitif B-hücre lizisini indüklediğine inanılmaktadır. RTX, anti-TNF-a tedavisine yetersiz yanıt veren RA'lı hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. RA için iki doz olarak 2 haftada bir 500 ila 1000 mg intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Rituximab yaklaşık 21 günlük bir yarı ömre sahiptir ve periferik B hücrelerini tek bir tedavi süresinden sonra 9 aya kadar veya daha uzun süre tüketebilir. Daha önce metotreksat veya TNF inhibitörlerine cevap vermeyen RA hastalarında hastalığın belirti ve semptomlarını, fonksiyonel durumunu, yaşam kalitesini ve gecikmeli radyografik ilerlemeyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Rituximab tek başına veya DMARD'larla kombinasyon halinde kullanılabilir de, kombinasyon tedavisi daha iyi klinik sonuç vermiştir. Üstelik, romatoid faktör (RF) için seropozitif olan hastalar, seronegatif hastalardan daha iyi bir klinik tepkiye sahip görünmektedir (Quartuccio ve ark. 2009). Rituximabın kullanımı, SLE hastalıkları, primer Sjögren sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati, multipl skleroz, ve vaskülit (örn, Wegener granülomatozu, nükseden polikondrit) gibi diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde umut verici sonuçlar vermiştir.
- Sık infüzyon reaksiyonları ve rituximab ile ilişkili potansiyel nötralize edici anti-kimerik antikor, birkaç insanlaştırılmış ve tamamen insan anti-CD20 mAb'sinin gelişmesine neden olmuştur. Klinik olarak faz 2 ve faz 3 aşamalarında gelişen ve RA'da CD20'yi hedef alan iki hümanize anti-CD20 monoklonal antikor, ocrelizumab (Genentech, Güney San Francisco, Kaliforniya) ve ofatumab (Genmab, Kopenhag, Danimarka)'tır. Hem ocrelizumab hem de ofatumab intravenöz olarak verilir ve en az bir DMARD ve/veya TNF inhibitörüne cevap vermeyen RA'lı hastalarda umut verici sonuçlar göstermiştir.
- TRU-015: CD20'ye yönlendirilmiş küçük modüler immünofarmasötik protein (SMIP): Bunlar, mAb'lerin yaklaşık yarısı ila üçte biri kadar boyutta, dimerik, tek zincirli polipeptitlerdir. Her

ne kadar SMİPler, antikora bağlı hücre sitotoksitesini ve apoptozu indükleyebilse de, tasarım gereği, kompleman aktivasyonunu zayıflatmış ve müteakip kompleman bağımlı toksisite seviyelerini azaltmışlardır. TRU-015, pre-B ve olgun B hücrelerinde CD20'ye bağlanan ve doza bağımlı bir şekilde B hücrelerinin tükenmesine neden olan bir SMİP'dir. Daha önceki çalışmalar RA'lı hastalar arasında olumlu klinik yanıt ve güvenli bir profil ile umut verici olmuştur (Burge ve ark. 2008; Stromatt ve ark. 2009). RA ve lenfoma tedavisinde uzun vadeli etkinlik ve güvenliği değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir.

26.3.3.2 B-Hücresi Aktive Eden Faktör ve Proliferasyon-Endükleyen Ligandın Hedeflenmesi:

B hücresi aktive edici faktör (BAFF) veya B lenfosit uyarıcısı (BLyS) ve proliferasyon indükleyici ligand (APRIL), TNF sitokin ailesinin üyeleridir ve B hücrelerinin hayatta kalması ve büyümesi için esastır. Belimumab, çözünür BAFF'a bağlanan ve BAFF-R'ye bağlanmasını önleyen tamamen insan bir rekombinant anti-BLyS monoklonal antikordur (LymphoStat-B). SLE'de, faz I, II ve III denemeleri, daha az yan etki ile hastalık aktivitesinin stabilizasyonunu göstermiştir. RA'da, bir faz II çalışmasında, belimumab B hücreleri ve RF seviyelerini düşürmesine rağmen, genel RA hastalığı aktivitesini iyileştirememiştir.

Atacicept, transmembran aktivatörün bir kısmı, kalsiyum-modülatörü ve insan IgG1'in Fc fragmanı ile kaynaşmış bir immünoglobulin zincirinden (TACI-Ig veya atacicept) oluşan rekombinant bir füzyon proteinidir ve B hücresi farklılaşmasının farklı aşamalarında daha geniş bir etkiye sahip olacak şekilde tasarlanmıştır. Atacicept, B hücresinin hayatta kalmasını destekleyen B hücresi yüzeyindeki molekülleri hedefler (BLyS ve APRIL). RA ve SLE hastalarında yapılan birçok erken çalışma, atacicept'in periferik kan B hücrelerini ve serum immünoglobulinini, ilişkili toksisite olmadan azaltılabileceğini göstermiştir (Tak ve ark. 2008). Faz II ve III klinik deneyleri şu anda atacicept'in SLE, RA ve tekrarlayan multipl skleroz tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için devam etmektedir.

26.3.4 ANJİOGENEZİS FAKTÖRÜ

Potansiyel endotel hücre mitojeni ve vasküler permeabilite faktörü olan vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), hücre metabolizması ve bölünmesi için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlamanın yanı sıra, lökosit ve sitokinler, kemoatraktanlar ve büyüme faktörleri gibi sinyal araçları taşıyarak, psoriasis ve RA'da önemli bir rol oynayabilir. Sinoviyum içerisinde yerleşik makrofajlar ve fibroblast benzeri sinoviyal hücrelerin VEGF proteinini eksprese ettiği bulunmuş ve her iki VEGF reseptörünü (Flt-1 ve KDR) şifreleyen mRNA'nın mikrovasküler endotelial hücrelerde olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarının sinovyal sıvısında ve serumunda yükselmiş VEGF seviyeleri tespit edilmiş ve serum VEGF düzeylerinin hastalık şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (Miotia ve ark. 2000; Afuwape ve ark. 2003). VEGF'nin in vivo inhibisyonuna, bozulmuş yara iyileşmesi, kanama ve gastrointestinal perforasyon gibi yan etkiler eşlik eder.

VEGF gibi plasental büyüme faktörü (PlGF), VEGF-R1'e (ve çözünür VEGF-R1'e) bağlanır, ancak VEGF'ye kıyasla, PlGF, VEGF-R2'yi bağlamaz (Autiero ve ark. 2003; Tjwa ve ark. 2003). Preklinik çalışmalarda PlGF, önemli vasküler anormalliklere eşlik etmeden bozulmuş tümör büyümesi ve vaskülarizasyon ile gösterilen patolojik anjiyojenizde daha belirgin bir rol oynayabilir (Oosthuyse ve ark. 2001). Ayrıca, sinovyal sıvıda eksprese edilmemesi ile PlGF, potansiyel olarak önemli bir terapötik hedef haline gelir (Bottomley ve ark. 2000).

26.3.5 LÖKOSİT ADEZYONUNU İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Enflamasyon, lökosit göçünü bloke ederek azaltılabilir. Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1), enflamatuar hücrelerin çoğalmasını kolaylaştıran bir transmembran glikoproteinidir. T hücreleri ve mononükleer fagositler arasındaki iletişime, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 1 (CD11a) ve ICAM-1 (CD54) ile etkileşimleri aracılık eder.

Efalizumab: Çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmalar, CD11a'ya karşı hümanize bir monoklonal antikor olan efalizumab'ın (Raptiva®) psoriasis tedavisinde (46) yararlı olduğunu göstermiştir, ancak Nisan 2009'da, progresif multifokal lökoensefalopati riskleri (FDA 2009a) nedeniyle gönüllü olarak piyasadan geri çekilmiştir.

23.3.6 SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ HEDEFLEME

Sinir büyüme faktörü (NGF) ve reseptör sisteminin (NGF-R) enflamasyon, enflamasyon hastalıkları ve ağrı mekanizmalarının patogeneğinde kritik bir rolü olduğu kabul edildiğinde, enflamatuar hastalıklar ve kronik ağrı sendromları için yeni bir terapötik sınıfının geliştirilmesi için şaşırtıcı ve çekici bir fırsat sağlamıştır. Raychaudhuri ve diğ. (2008), nakledilen psoriatik plaklardaki artmış NGF seviyelerinin, SCID faresinde nakledilen normal insan derisine kıyasla, nakledilen plaklarda nöropeptitlerin up regülasyonu ile, mürin kütanoz sinir liflerinin çoğalmasına yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, yüksek afinteli bir reseptör inhibitörü ve nötralizan NGF antikoruna olan K252a'nın sedef hastalığında terapötik olarak etkili olduğunu göstermiştir (Raychaudhuri, Jiang, vd., 2000). İlginçtir ki, K252a şimdi sedef hastalığı için yeni bir topikal tedavi olarak faz II klinik çalışmasındadır. 2005 yılında Shelton ve ark. anti-NGF antikoruna ile tedavinin, sıçanların otoimmün artritleri için etkili olduğunu bildirmiştir (Shelton ve ark. 2005), ve kilo kaybını tersine çevirdiği ve eklem ağrısını azalttığı ve enflamatuar sitokin seviyelerini azalttığı bildirildi. Bu sonuçlar, Lane ve arkadaşlarının, osteoartritte (OA; Lane ve diğerleri, 2005) RN624 (anti-NGF) ile çalışıldığı, RN624'ün orta dereceli diz OA'sı olan hastalarda ağrı ve fonksiyonu iyileştirdiği bir faz I çalışması yapmasını teşvik etmiştir.

26.4 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Otoimmün hastalıklar için biyolojik etkili moleküllerin geliştirilmesi, RA, sedef hastalığı ve diğer birçok kronik otoimmün hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır. Bu ajanlar, otoimmün hastalıklarda immün ve proenflamatuar yanıtta spesifik adımlara odaklanan yüksek düzeyde "hedefe yönelik immünoterapi" kullanarak, günümüz terapötik yöntemler ve araçlar sistemine bakış açımızı değiştirmiştir. Sedef hastalığı, psoriatik artrit, RA, Crohn ve ankilozan spondilit tedavisi için TNF- α blokerlerin geliştirilmesi, büyük bir gelişmedir. Benzer şekilde, B hücrelerinin depleksiyonuna yönelik terapi yöntemleri, lupus, pemfigus, romatoid artrit ve ANCA ile ilişkili vaskülit hastalarında, özellikle kritik vakalar için çok etkili bir terapötik seçenek sunmuştur.

Biyolojik tedavide en büyük zorluk, ciddi yan etkilerin gelişmesi, yan etkilerin yanı sıra tedavi maliyeti ve tedavinin uzun vadeli etkinliğini azaltan otoantikorların gelişmesidir. Biyolojik tedavilerin klinik olarak bilinmesi halen devam etmekte olan bir süreçtir ve halen bu tedavilerin uzun vadeli güvenliği belirsizdir. Gelecekteki amaç, immünoterapinin etkinliğinin ve güvenliğinin artırılmasını, remisyon oluşturma ile ilgili mevcut durumdan, hastalıklı durumun iyileştirilmesine kadar olan süreçte, olumsuz etkileri ve tedavi maliyetlerini arttırmadan sağlamaktır.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- Sedef hastalığı, psoriatik artrit, RA, Crohn ve ankilozan spondilit tedavisi için TNF- α blokerlerinin gelişimi büyük bir gelişmedir.
- Anti-TNF ajanları mevcut immünomodülatörlere göre önemli avantajlara sahiptir. İmmün aracılı enflamatuar kaskadların çok spesifik bir bileşenini hedef alacak şekilde tasarlanmıştır ve sistemik yan etki riskleri daha düşük olabilir.
- B hücresi depleksiyonuna yönelik tedavi, lupus, pemfigus, romatoid artrit ve ANCA ile ilişkili vaskülitli kritik hastalar için çok etkili bir tedavi seçeneği sunmuştur.
- PML (progresif multifokal lökoensefalopati), immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi olarak ortaya çıkan bir enfeksiyondur. İmmün modülatör monoklonal antikorlar olan rituximab, efalizumab ve natalizumab alan hastalarda beklenmeyen PML vakaları bildirilmiştir.

- IL-23, Th17 hücrelerinde IL-17 ve IL-22 üretimini indükler. IL-23, IL-22, IL-17 ve Th17 hücreleri, otoimmün hastalıkların yeni tedavileri için önemli bir araştırma alanıdır.
- Yüksek maliyet ve biyolojik ajanların potansiyel ciddi yan etkileri, bugünün hekimleri için sosyal ve klinik zorluklardır.

REFERANSLAR

1. Abrams, J.R., Lebowitz, M.G., Guzzo, C.A., Jegasothy, B.V., Goldfarb, M.T., Goffe, B.S., et al. 1999. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 103:1243–1252.
2. Afuwape, A.O., Feldmann, M., Paleolog, E.M. 2003. Adenoviral delivery of soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) abrogates disease activity in murine collagen-induced arthritis. *Gene Ther* 10:1950–1960.
3. Allez, M., Vermeire, S., Mozziconacci, N., Michetti, P., Laharie, D., Louis, E., et al. 2009. Efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF. *Aliment Pharmacol Ther* [Epub ahead of print].
4. Askling, J. 2009. Risk for tuberculosis following treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF therapy: the Swedish experience 1998–2008. *Ann Rheum Dis* 68(suppl3):422.
5. Autiero, M., Lutun, A., Tjwa, M., Carmeliet, P. 2003. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: Novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 1:1356–1370.
6. Azam, P., Sankaranarayanan, A., Homerick, D., Griffey, S., Wulff, H. 2007. Targeting effector memory T cells with the small molecule Kv1.3 blocker PAP-1 suppresses allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 127:1419–1429.
7. Barczyk, A., Pierzchala, W., Sozanska, E. 2003. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyper-responsiveness to methacholine. *Respir Med* 97:726–733.
8. Borchers, A.T., Leibushor, N., Cheema, G.S., Naguwa, S.M., Gershwin, M.E. 2011. Immune-mediated adverse effects of biologicals used in the treatment of rheumatic diseases. *J Autoimmun* doi:10.1016/j.jaut.2011.08.002 [Epub ahead of print].
9. Bottomley, M.J., Webb, N.J., Watson, C.J., Holt, L., Bukhari, M., Denton, J., et al. 2000. Placenta growth factor (PlGF) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion from mononuclear cells and is co-expressed with VEGF in synovial fluid. *Clin Exp Immunol* 119:182–188.
10. Braun, J., Bollow, M., Neure, L., Seipelt, E., Seyrekbasan, F., Herbst, H., et al. 1995. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38:499–505.
11. Burge, D.J., Bookbinder, S.A., Kivitz, A., Fleischmann, R.M., Shu, C., Bannink, J. 2008. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of TRU-015, a CE20-directed small modular immunopharmaceutical protein therapeutic, in patients with rheumatoid arthritis: A phase I, open-label, dose-escalation clinical study. *Clin Ther* 30:1806–1816.
12. Chaudhari, U., Romano, P., Mulcahy, L.D., Dooley, L.T., Baker, D.G., Gottlieb, A.B. 2001. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 357(9271):1842–1847.
13. Crum, N.F., Lederman, E.R., Wallace, M.R. 2005. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine* (Baltimore) 84:291–302.
14. Cua, D.J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C.A., Joyce, B., Seymour, B., et al. 2003. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421:744–748.
15. Davila, E., Kang, Y.M., Park, Y.W., Sawai, H., He, X., Pryshchep, S., et al. 2005. Cell-based immunotherapy with suppressor CD8+ T cells in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 174(11):7292–301.
16. Day, R. 2002. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 359:540–541.
17. Dixon, W.G., Hyrich, K.L., Watson, K.D., Lunt, M. 2008. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the BSR Biologics Register (BSR-BR). American College of Rheumatology 2008 Annual Scientific Meeting: October 24–29, 2008; San Francisco, California. *Arthritis Rheum Abstract* THU0134.

18. Dixon, W.G., Watson, K., Lunt, M., Hyrich, K.L., Silman, A.J., Symmons, D.P. 2006. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 54:2368–2376.
19. Donahue, K.E., Gartlehner, G., Jonas, D.E., Lux, L.J., Thieda, P., Jonas, B.L., et al. 2008. Systemic review: Comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 148:124–134.
20. Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., et al. 2006. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314:1461–1463.
21. Emery, P., Fleischmann, R.M., Moreland, L.W., Hsia, E.C., Strusberg, I., Durez, P., et al. 2009. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60(8):2272–2283.
22. Favalli, E.G., Desiati, F., Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Caporali, R., Pallavicini, F.B., et al. 2009. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 8:266–273.
23. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. 1996. *Annu Rev Immunol* 14:397–440.
24. Finckh, A., Simard, J.F., Duryea, J., Liang, M.H., Huang, J., Daneel, S., et al. 2006. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 54:54–59.
25. Fleischmann, R., Vencovsky, J., van Vollenhoven, R.F., Borenstein, D., Box, J., Coteur, G., et al. 2009. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 68:805–811.
26. Fleischmann, R.M., Tesser, J., Schiff, M.H., Schechtman, J., Burmester, G.R., Bennett, R., et al. 2006. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:1006–1012.
27. Food and Drug Administration. 2009a. US Food and Drug Administration FDA public health advisory: Updated safety information about Raptiva (efalizumab) [online]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm110605.htm>. Food and Drug Administration. 2009b. FDA labelling information. FDA Web site: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125289s000lbl.pdf.
28. Gall, J.S. and Kalb, R.E. 2008. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics* 2(1):115–124.
29. Genovese, M.C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., Newmark, R., et al. 2004. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheumat* 50:1412–1419.
30. Genovese, M.C., Vanden Bosch, F., Roberson S.A., Bojin, S., Biagini, I.M., Ryan, P., et al. 2010. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 62:929–939.
31. Gilhar, A., Bergman, R., Assay, B., Ullmann, Y., Etzioni, A. 2011. The beneficial effect of blocking Kv1.3 in the psoriasisform SCID mouse model. *J Invest Dermatol* 131(1):118–124.
32. Gordon, K.B., Langley, R.G., Leonardi, C., Toth, D., Menter, M.A., Kang, S., et al. 2006. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 55:598.
33. Hirano, T. 1998. Interleukin 6 and its receptor: Ten years later. *Int Rev Immunol* 16:249.
34. Holmes, S., Abrahamson, J.A., Al-Mahdi, N., Abdel-Meguid, S.S., Ho, Y.S. 2000. Characterization of the in vitro and in vivo activity of monoclonal antibodies to human IL-18. *Hybridoma* 19:363.
35. Hue, S., Ahern, P., Buonocore, S., Kullberg, M.C., Cua, D.J., McKenzie, B.S., et al. 2006. Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 203:2473–2483.
36. Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H.; Psoriasis Study Group, Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J.; Rheumatoid Arthritis Study Group, Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D.; Uveitis Study Group, Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. 2010. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis and uveitis. *Sci Transl Med* 2:52ra72.
37. Inman, R.D., Davis, J.C. Jr., Heijde, D., Diekmann, L., Sieper, J., Kim, S.I., et al. 2008. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 58:3402–3412.

38. Ishida, I., Tomizuka, K., Yoshida, H., Tahara, T., Takahashi, N., Ohguma, A., et al. 2002. Production of human monoclonal and polyclonal antibodies in TransChromo animals. *Cloning Stem Cells* 4(1):91–102.
39. Jacobi, A., Mahler, V., Schuler, G., Hertl, M. 2006. Treatment of inflammatory dermatoses by tumour necrosis factor antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 20(10):1171–1187.
40. Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G.G., Gladman, D., Gomez-Reino, J., et al. 2009. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection
41. in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 60:976–986.
42. Keystone, E.C., Genovese, M.C., Klareskog, L., Hsia, E.C., Hall, S.T., Miranda, P.C., et al. 2009. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheu-
43. matoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 68:789–796.
- Kirkham, B.W., Lassere, M.N., Edmonds, J.P., Juhasz, K.M., Bird, P.A., Lee, C.S., et al. 2006. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum* 54:1122–1131.
44. Koenders, M.I., Lubberts, E., van de Loo, F.A., Oppers-Walgreen, B., Van Den Bersselaar, L., Helsen, M.M., et al. 2006. Interleukin-17 acts independently of TNF- α under arthritic conditions. *J Immunol* 176:6262–6269.
45. Kotake, S., Udagawa, N., Takahashi, N., Matsuzaki, K., Itoh, K., Ishiyama, S., et al. 1999. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 103:1345–1352.
46. Kremer, J.M., Westhovens, R., Leon, M., Di Giorgio, E., Alten, R., Steinfeld, S., et al. 2003. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349:1907–1915.
47. Krueger, G.G., Ellis, C.N. 2003. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoria- sis. *Br J Dermatol* 148(4):784–788.
48. Krueger, G.G., Langley, R.G., Leonardi, C., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., et al. 2007. A human interleu- kin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356:580–592.
49. Lane, N., Webster, L., Lu, S., Gray, M., Hefti, F., Walicke, P. 2005. RN624 (Anti-NGF) improves pain and function in subjects with moderate knee osteoarthritis: A phase I study. *Arthritis Rheum* 52(Suppl.):9.
50. Lawson, C.A., Brown, A.K., Bejarano, V., Douglas, S.H., Burgoyne, C.H., Greenstein, A.S., et al. 2006. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)* 45(10):1210–1217.
51. Lenschow, D.J., Zeng, Y., Thistlethwaite, J.R., Montag, A., Brady, W., Gibson, M.G., et al. 1992. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. *Science* 257:789–792.
52. Listing, J., Strangfeld, A., Kary, S., Rau, R., von Hinueber, U., Stoyanova-Scholz, M., et al. 2005. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 52:3403–412.
53. Lubberts, E., Joosten, L.A., Oppers, B., van den Bersselaar, L., Coenende Roo, C.J., Kolls, J.K., et al. 2001. IL-1-independent role of IL-17 in synovial inflammation and joint destruction during collagen-induced arthritis. *J Immunol* 167:1004–1013.
54. Lubberts, E., Koenders, M.I., Oppers-Walgreen, B., van den Bresselaar, L., Coenen-de Roo, C.J., Joosten, L.A., et al. 2004. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction and bone erosion. *Arthritis Rheum* 50:650–659.
55. Malek, T.R., Castro, I. 2010. Interleukin-2 receptor signaling: At the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 33(2):153–165.
56. Maniati, E., Potter, P., Rogers, N.J., Morley, B.J. 2008. Control of apoptosis in autoimmunity. *J Pathol* 214(2):190–198.
57. Matusevicius, D., Kivisakk, P., He, B., Kostulas, N., Ozenci, V., Fredrikson, S., et al. 1999. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 5(2):101–104.
58. McCluggage, L.K., Scholtz, J.M. 2010. Golimumab: A tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 44(1):135–144.
59. McInnes, I., Martin, R., Zimmerman-Gorska, I., Nayiager, S., Sun, G., Patel, A., et al. 2004. Safety and effi- cacy of a human monoclonal antibody to IL-15 (AMG 714) in patients with rheumatoid arthritis (RA): Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumat* 50 (Suppl 9):Abstract 527.
60. Melmed, G.Y., Targan, S.R., Yasothan, U., Hanicq, D., Kirkpatrick, P. 2008. Certolizumab pegol. *Nat Rev Drug Discov* 7(8):641–642.

61. Mertens, M., Singh, J.A. 2009. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005121.
62. Miotla, J., Maciewicz, R., Kendrew, J., Feldmann, M., Paleolog, E. 2000. Treatment with soluble VEGF receptor reduces disease severity in murine collagen-induced arthritis. *Lab Invest* 80:1195–1205.
63. Miranda-Carus, M.E., Benito-Miguel, M., Balsa, A., Cobo-Ibanez, T., Perez de Ayala, C., Pascual-Salcedo, D., et al. 2006. Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. *Arthritis Rheum* 54:1151–1164.
64. Murphy, C.A., Langrish, C.L., Chen, Y., Blumenschein, W., McClanahan, T., Kastelein, R.A., et al. 2003. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 198:1951–1957.
65. Najafian, N., Chitnis, T., Salama, A.D., Zhu, B., Benou, C., Yuan, X., et al. 2003. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model. *J Clin Invest* 112(7):1037–1048.
66. Nakee, S., Nambu, A., Sudo, K., Iwakura, Y. 2003. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17 deficient mice. *J Immunol* 171:6173–6177.
67. Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., et al. 2004. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumat* 50:1761–1769.
68. Oosthuysen, B., Moons, L., Storkebaum, E., Beck, H., Nuyens, D., Brusselmans, K., et al. 2001. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 28:131–138.
69. Pene, J., Chevalier, S., Preisser, L., Venereau, E., Guilleux, M.H., Ghannam, S., et al. 2008. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 180:7423–7430.
70. Quartuccio, L., Fabris, M., Salvin, S., Atzeni, F., Saracco, M., Benucci, M., et al. 2009. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1557–1559.
71. Raychaudhuri, S. P., Jiang, WY, Raychaudhuri, SK. 2008. Revisiting the Koebner phenomenon: Role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 172(4):961–971.
72. Raychaudhuri, S.P. and Raychaudhuri, S.K. 2011. Biologics: Target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases. In: *Arthritis Pathophysiology, Prevention and Therapeutics*, ed. Bagchi, D., Moriyama, H., and Raychaudhuri, S.P., 147–163. Boca Raton: Taylor & Francis, CRC Press.
73. Raychaudhuri, S.P., Kundu-Raychaudhuri, S., Tamura, K., Masunaga, T., Kubo, K., Hanaoka, K., et al. 2008. FR255734, a humanized, Fc-silent, anti-CD28 antibody, improves psoriasis in the SCID mouse-psoriasis xenograft model. *J Invest Dermatol* 128:1969–1976.
74. Raychaudhuri, S.P., Nguyen, C.T., Raychaudhuri, S.K., Gershwin, M.E. 2009. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Rev* 9(2):67–81.
75. Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Stoinov, S., Honiball, P.J., Rutgeerts, P., Mason, D., et al. and the PRECISE 1 Study Investigators. 2007. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 357:228–238.
76. Schreiber, S., Khaliq-Kareemi, M., Lawrance, I.C., Thomsen, O.Ø., Hanauer, S.B., McColm, J., et al. and the PRECISE 2 Study Investigators. 2007. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 357:239–250.
77. Shealy, D., Cai, A., Lacy, E., Nesspor, T., Staquet, K., Johns, L., et al. 2007. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel fully human monoclonal antibody specific for TNF α (EULAR abstract THU0088). *Ann Rheum Dis* 66(Suppl II):151.
78. Shelton, D.L., Zeller, J., Ho, W.H., Pons, J., Rosenthal, A. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain* 116(1-2):8–16.
79. Siegmund, B., Fantuzzi, G., Rieder, F., Gamboni-Robertson, F., Lehr, H.A., Hartmann, G., et al. 2001. Neutralization of interleukin-18 reduces severity in murine colitis and intestinal IFN- γ and TNF- α production. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281:R1264.
80. Smolen, J., Landewé, R.B., Mease, P., Brzezicki, J., Mason, D., Luijckens, K., et al. 2009. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: The RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 68:797–804.
81. Smolen, J.S., Kay, J., Doyle, M.K., Landewé, R., Matteson, E.L., Wollenhaupt, J., et al. 2009. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 374:210–221.
82. Stromatt, S., Chopiak, V., Dvoretzkiy, L., Koshukova, G., Nasonov, E., Povozornyuk, V., et al. 2009. Sustained safety and efficacy of TRU-015 with continued retreatment of rheumatoid arthritis subjects following a phase 2B study [abstract 403]. *Arthritis Rheum* 60(suppl 10):S148–149.

83. Tak, P.P., Thurlings, R.M., Rossier, C., Nestorov, I., Dimic, A., Mircetic, V., et al. 2008. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, phase Ib, double blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum* 58:61–72.
84. Tartour, E., Lee, R.S., Fridman, W.H. 1994. Anti-cytokines: Promising tools for diagnosis and immunotherapy. *Biomed Pharmacother* 48(10):417–424.
85. Taylor, P.C., Steuer, A., Gruber, J., McClinton, C., Cosgrove, D.O., Blomley, M.J., et al. 2006. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:47–53.
86. Tjwa, M., Luttun, A., Autiero, M., Carmeliet, P. 2003. VEGF and PlGF: Two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 314:5–14.
87. Tubach, F., Salmon-Ceron, D., Ravaud, P., Mariette, X. 2005. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF α therapy. *Joint Bone Spine* 72:456–460.
88. Van Snick, J. Interleukin-6: An overview. 1990. *Annu Rev Immunol* 8:253–278.
89. Weisman, M.H. 2002. What are the risks of biological therapy in RA? An update on safety. *J Rheumatol* 65(suppl):33–38.
90. Winthrop, K.L. 2006. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2:602–610.
91. Wolfe, F., Caplan, L., Michaud, K. 2006. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 54:628–634.
92. Zaba, L.C., Cardinale, I., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., et al. 2007. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 204:3183–3194.

27 Hastalık ve Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

Nigil Haroon and Vinod Chandran

Toronto Üniversitesi

Toronto, Ontario, Canada

Çeviri: Prof. Dr. Mehtap ÇINAR
Dr. Özge DERELİ ŞAHBAZ

İÇİNDEKİLER

27.1	Giriş	392
27.2	Metotreksat.....	392
27.2.1	Etki Mekanizması.....	392
27.2.2	Doz	393
27.2.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı.....	393
27.2.4	Metotreksatin Yan Etkileri.....	394
27.3	Leflunomid	395
27.3.1	Etki Mekanizması.....	395
27.3.2	Doz	395
27.3.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı	395
27.3.3.1	Romatoid Artrit.....	395
27.3.3.2	Psöriyatik Artrit	396
27.3.3.3	Diğer Romatolojik Hastalıklar	396
27.3.4	Leflunomidin Yan Etkileri.....	396
27.4	Sülfasalazin.....	397
27.4.1	Etki Mekanizması.....	397
27.4.2	Doz.....	397
27.4.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı.....	397
27.4.4	Yan Etkileri	398
27.5	Antimalaryal İlaçlar	398
27.5.1	Etki Mekanizması.....	398
27.5.2	Doz.....	398
27.5.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı.....	398
27.5.4	Yan Etkileri.....	399
27.6	Azatiyopürin	399
27.6.1	Etki Mekanizması	399
27.6.2	Doz.....	399
27.6.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı.....	400
27.6.4	Yan Etkileri	400
27.7	Siklosporin A.....	400
27.7.1	Etki Mekanizması	401
27.7.2	Doz.....	401
27.7.3	Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı.....	401
27.7.4	Yan Etkileri	402
27.8	Diğer Dmard'lar	402
27.9	Geleceğe İlişkin Öneriler	402
	Çıkarılacak Mesajlar	403
	Referanslar	403

27.1 GİRİŞ

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD), Romatoloji Sonuç Ölçümleri (OMERACT) tarafından yapısal eklem hasarının ilerlemesini geciktiren ilaç olarak tanımlanmaktadır. Bu ilaçlar sadece immün cevabı değil aynı zamanda romatizmal hastalığın gidişatını da modifiye etme kapasitesine sahip olan immünsüpresif ilaçlardır. Romatizmal hastalık terimi genellikle romatoid artrit (RA) tedavisine referans olarak kullanılmaktadır, bu yüzden geleneksel DMARD'lar ankilozan spondilit (AS) gibi hastalıklarda "hastalık modifiye edici" etkiye sahip olmayabilirler. DMARD'lar ile etkinin başlaması oldukça yavaştır, klinik etkinin başlaması haftalar, aylar sürebilir.

Klasik DMARD'lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ), ve leflunomid (LEF) hidroksikolorokindir (HCQ). Siklosporin (Cys) ve azatiopürin (AZA) de DMARD'lar içinde sayılmaktadır. Steroidler ve biyolojik yanıtı düzenleyenler de hastalık modifiye etme kapasitesine sahip olduğu halde, bu kısımda yalnızca klasik DMARD'lar tartışılacaktır.

27.2 METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) çoğu romatolog tarafından RA tedavi yönetiminde temel DMARD olarak kabul edilmektedir. MTX primer olarak bir antineoplastik ajandır ancak daha düşük dozlarda romatizmal hastalıkların tedavisinde immünosupresif olarak da kullanılır. Psöriazis ve bronşiyal astımın da içinde bulunduğu romatizmal olmayan bazı hastalıkların tedavisinde de başarı ile kullanılmıştır.

27.2.1 ETKİ MEKANİZMASI

MTX iyi bilinen bir folat antagonistidir. Folik asit 1-karbon metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. 1-karbon ünitelerinin transferi DNA, RNA, membran lipidleri ve nörotransmitterlerin sentezinde kritik rol oynar. Bu bilinen durum baz alınarak, MTX'in hücre sağkalımını folat kullanılabilirliğini azaltarak etkilediği öne sürülmüştür.

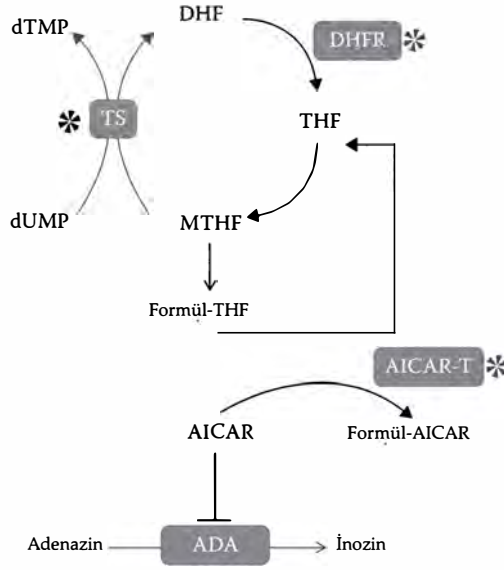
Metilen tetrahidrofolat (MTHF), üridilata (dUMP) bir metil grubu transfer ederek timidilat (dTMP) sentezinde kritik rol oynamaktadır. Bu reaksiyon (şekil 27.1) timidilat sentaz (TS) enzimi ile katalizlenir ve süreç sonunda MTHF dihidrofolata (DHF) dönüştürülür. DHF ise dihidrofolat redüktaz (DHFR) ile tetrahidrofolata (THF) dönüştürülür. MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek, dTMP sentezi için gerekli olan 1-karbon vericisi MTHF'nin tükenmesine yol açar. Hücrenin tek dTMP kaynağının tükenmesiyle, hücre ölümü tetiklenir.

Adenozin birikiminin de MTX'in immünosupresif etkisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. MTX amino imidazol karboksamid ribonükleotid transformilaz (AICAR-T) enzimini inhibe edebilir. Bu enzim AICAR'ı formil-AICAR'a dönüştürmektedir. AICAR birikimi adenozin ve deoksiadenozini inozine metabolize eden enzim olan adenozin deaminazın (ADA) inhibisyonuna yol açar. Adenozin birikiminin proenflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu da dahil olmak üzere immün hücreler üzerinde antienflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir [1,2].

Yukarıda bahsedilen mekanizmaların yanında, MTX'in TS ve amidofosforiboziltransferazın da içinde olduğu başka enzimleri de inhibe ettiği bilinmektedir. MTX'in henüz keşfedilememiş başka antienflamatuvar mekanizmaları da olabileceği düşünülmektedir. MTX'in serumdaki yarı ömrü çok kısa olmasına rağmen haftalık dozda verildiğinde efektiftir. Bu durumun nedeni hücreye girdikten sonra poliglutamatlara çevrilmesi olabilir. MTX poliglutamatları, MTX gibi antienflamatuvar özelliklere sahiptir ve hücre içinde kalarak yarı ömründe uzamaya sebep olmaktadır.

27.2.2. DOZ

MTX haftalık tek doz olarak 7,5 mg-25 mg arasında kullanılmaktadır. RA tedavi yönetiminde klinik olarak etkili minimum dozu 7,5 mg olarak kabul edilmektedir. Haftalık doz 12,5 mg-20 mg olacak şekilde yapılan doz artışının etkinliği arttırdığı gösterilmiş, haftalık 25 mg üzerindeki dozların ise toksisiteyi arttırdığı görülmüştür [3]. Haftalık tek doz yerine günlük bölünmüş dozlarda verildiğinde de toksisite artmaktadır. MTX poliglutamatın yarı ömrünün 3 gün olması nedeniyle, haftada 2 kez



ŞEKİL 27.1 1-karbon siklusu ve metotreksatın rolü (Yıldızla işaretlenen enzimler metotreksat tarafından inhibe edilmektedir.)

verilmesi denenmiş ancak başarısızlıkla sonuçlanmıştır [4]. MTX'in subkutanöz olarak verilmesinin biyoyararlanımını arttırdığı ve daha iyi etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [5].

MTX'in yan etkilerini azaltmak için beraberinde folik asit (FA) alınmalıdır. FA dozu ve alışı şeması hala tartışılmaktadır ancak 3e-girişimi tarafından haftalık en az 5 mg dozda alınması tavsiye edilmektedir. En çok uygulanan 2 dozlama şeması haftada iki kez 5 mg veya haftanın 5 günü 1 mg şeklindedir. Folik asit oral mukozal ve gastrointestinal yan etki insidansını %79 azaltmaktadır [6]. MTX ile birlikte FA kullanımının MTX'in klinik etkinliğini azaltmadığı gösterilmiştir. Folinik asit ise folik asite herhangi bir üstünlük sağlamamakla birlikte MTX'in klinik etkinliğini azaltabilmektedir ve bu nedenle sadece toksisiteyi geri çevirmek için kullanılması tavsiye edilmektedir [7]. Folinik asit DHFR basamağını atlayabilmekte ve tetrahidrofolatın hücresel düzeyini direk olarak yenilemektedir ve bu nedenle MTX toksisitesinde oldukça etkilidir.

27.2.3 ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

MTX, artrit başlangıç dönemleri de dahil olmak üzere RA'da etkilidir ve erozyonların ilerleyişini yavaşlattığı gösterilmiştir. MTX spondiloartritli hastalarda da periferik artrit tedavisinde kullanılmaktadır ancak bu tedavide yararlı olduğunu destekleyen kanıtlar oldukça azdır. Diğer endikasyonlar psöriyatik artrit (PsA), kronik sarkoidoz, dirençli SLE artrit, skleroderma, sınırlanmış yaşamı tehdit etmeyen granülomatöz polianjitis ve kronik veya rekürrent iritistir.

MTX'in uzun vadede güvenilir olduğu kanıtlanmıştır ve RA tedavisinde etkili ve nispeten güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir [8]. MTX'in RA'daki erozyonların ilerleyişini yavaşlattığı bilinmemektedir [9]. Suboptimal yanıt alınması durumunda, diğer DMARD'larla kombine olarak kullanılması etkili olabilir [10]. Ancak yakın zamanda yapılmış bir meta-analiz MTX'in geleneksel DMARD'lar ile kombine kullanılmasının yalnızca ağrıyı azaltmada ve HAQ ile ölçülen fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmede yararlı olduğunu göstermiştir [11]. Sigara kullanımı, kadın olması, genç yaş ve hastalık süresinin daha uzun olması MTX'e düşük yanıt için risk faktörleridir [12].

27.2.4 METOTREKSATIN YAN ETKİLERİ

Düşük doz MTX tedavisi alan hastalarda gastrointestinal yan etkiler yaygın görülmektedir. En sık görülen gastrointestinal yan etkiler; oral ülserler, bulantı, kusma, anoreksiya, abdominal ağrı, diyare

TABLO 27.1

MTX'in Romatizmal Hastalıklarda Kullanımı İçin 3e Girişiminden Çokuluslu Kanıta Dayalı Tavsiyeler

Tavsiyeler	Grade
DMARD başlanmamış olan hastalarda, efikasite/toksosite açısından MTX monoterapisi, geleneksel DMARD'lar ile kombinasyona tercih edilmektedir; MTX tek başına kontrolü sağlayamıyorsa kombinasyon tedavisi için MTX esas ilaç olarak düşünülmelidir.	A
MTX ile haftalık en az 5 mg folik asit alınması kuvvetle önerilmektedir.	A
Oral MTX 10-15 mg/hafta dozda başlanmalıdır, klinik yanıt ve tolerabiliteye göre her 2-4 haftada bir 5 mg arttırılarak 20-30 mg/hafta doza yükseltilebilir; yetersiz klinik yanıt veya intolerans durumunda parenteral uygulama göz önünde bulundurulmalıdır.	B
MTX, dev hücreli arterit ve polimyalji romatikada steroidden koruyucu ajan olarak tavsiye edilmektedir ve sistemik lupus eritematoz veya juvenil dermatomyozit hastalarında da düşünülebilir.	B
MTX elektif ortopedik ameliyat geçiren RA hastalarında perioperatif dönemde güvenle kullanılabilir.	B
Kabul edilebilir güvenlik profili baz alındığında, MTX uzun vadeli kullanım için uygundur.	B
MTX kullanırken gebe kalınmamalı, gebelik planlayan kadın ve erkekler tarafından en az 3 ay önceye kadar kullanımı kesilmiş olmalı, gebelik ve emzirme dönemi boyunca da kullanılmamalıdır.	C
MTX tedavisine başlarken veya doz artışı yapılırken, stabil bir doza erişilene kadar ALT (AST ile ya da tek), kreatinin ve tam kan sayımı 1-1.5 ayda bir bakılmalı, ve sonrasında da 1-3 ayda bir bakılmalı; yan etkiler ve risk faktörleri açısından klinik değerlendirme her kontrolde yapılmalıdır.	C
MTX başlanacak hastalarda toksosite için risk faktörleri (alkol alımı dahil), hastanın eğitim düzeyi değerlendirilmeli; AST, ALT, albümin, tam kan sayımı, kreatinin, göğüs grafisi (önceki yıl içinde çekilmiş), HIV ve hepatit B/C için seroloji, kan açlık glukozu, lipid profili ve gebelik testi istenmelidir.	C
MTX ALT/AST'de normal değerlerin üst sınırından 3 kat daha fazla artış varsa kesilmeli ve değerlerin normale dönmesinin ardından daha düşük bir dozda başlanmalıdır. ALT/AST düzeyleri ısrarla yüksek seyrediyorsa, doz ayarlaması yapılmalıdır. ALT/AST düzeyleri ilaç kesildikten sonra da kalıcı şekilde normalin üst sınırından 3 kat daha yüksek seyrediyorsa tanısal testlerin yapılması düşünülmelidir.	C

Kaynak: Visser, K., Katchamart, W., Loza, E., Martinez-Lopez, J.A., Salliot, C., Trudeau, J., vd. Romatizmal Hastalıklar Annals, 68, 7, 2009. İzin alınmıştır.

ve karaciğer enzimlerinde yükselmez. Gastrointestinal yan etkiler folik asit desteği ile etkili bir şekilde azaltılabilir. Folik asit desteğine yanıt vermeyen hastalarda, dozu azaltmak veya uygulama yolunu subkutanöz olarak değiştirmek faydalı olabilir. MTX kullanan hastalar, yan etki riski özellikle de hepatotoksosite riski artacağı için alkol alımından kaçınmalıdırlar.

Düşük doz MTX kullanan hastalarda hematolojik yan etkiler nadir görülmekle birlikte hayatı tehdit edici nitelikte olabilir. MTX kullanan hastalarda pansitopeni prevalansı %1 olarak tahmin edilmektedir ve genellikle geri çevrilebilirdir [13]. Kemik iliği toksisitesi renal yetmezlik, ileri yaş, alkol kullanımı, folik asit eksikliği ve diğer kemik iliğine toksik ilaçların kombine kullanımı ile artar. MTX bölünmüş çoklu dozda verildiğinde, haftalık tek dozda verilmesine göre daha toksiktir. Bu durum, MTX'in hücrelere yalnızca DNA sentezi fazında (S-faz) iken etki göstermesi ile açıklanabilir; kemik iliği ilaca ne kadar uzun süre maruz kalırsa o kadar fazla sayıda hücreyi S-fazında etkileyebilir. Bu nedenle, kemik iliğinin ilaca maruziyetinin haftada bire azaltılması, kemik iliği baskılanması riskini önemli ölçüde azaltır.

Pulmoner toksite MTX'in iyi bilinen bir komplikasyonudur. En karakteristik tipi akut interstiyel pnömonidir. İsimden de anlaşılacağı gibi, nefes darlığı ve öksürük semptomları ile akut ve

öngörülemeyen şekilde başlar. Ateş yüksekliği gibi sistemik semptomlar da görülür ve incelemede hipoksemi, akciğerde azalmış difüzyon kapasitesi ve radyolojik bilateral yamalı interstisyel opasiteler gözlenir. Histopatoloji lenfositik infiltrasyon ve bazen granülomlarla giden interstisyel pnömoniye gösterir. Görülebilecek diğer pulmoner yan etkiler interstisyel fibrozis, pulmoner nodüller, plörezi ve pulmoner ödemdir.

İyi bilinen bu yan etkiler dışında, MTX tedavisi ile daha nadir görülen yan etkiler MTX tedavisine bağlı hızlanmış subkutanöz nodül gelişimi (MIAN), hiperhomosisteinemi, osteopati ve baş ağrısıdır. MTX FDA'ya göre X kategorisindedir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır. MTX gebelikte kullanıldığında konjenital anomaliler ve fetal ölüme yol açabilir.

27.3 LEFLUNOMİD

Leflunomid (LEF) RA tedavi yönetimi için ilk olarak 1998 yılında kullanılmıştır, o zamandan beri RA yönetiminde kullanılmaktadır ve MTX'e yakın etkinlikte önemli bir DMARD haline gelmiştir.

27.3.1 ETKİ MEKANİZMASI

LEF bağırsak duvarında ve karaciğerde metabolize edilen bir ön ilaçtır ve aktif metaboliti "teriflunomid"tir (A77 1726). LEF'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. A77 1726 terapötik dozlarda dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) enzimini inhibe ederek de novo pirimidin sentezini selektif olarak inhibe eder [14]. Lenfosit havuzları proliferer olurken pirimidin havuzunda neredeyse sekiz kat büyümeye ihtiyaç vardır, bu büyüme de pirimidin sentezinin hem de novo, hem de kurtarılma yollarının aktivasyonu ile gerçekleşir. De novo pirimidin sentezindeki hız kısıtlayıcı basamağın inhibe edilmesiyle lenfosit proliferasyonu kısıtlanır çünkü DNA sentezi için gereken yeterli sayıda pirimidin havuzuna ulaşamamaktadır. Diğer etki mekanizmaları interlökin 1 (IL-1) supresyonu, T lenfosit/monosit aktivasyonu sırasında tümör nekroz faktör α (TNF- α) sekresyonu, NF κ B aktivasyonunun supresyonudur. A77 1726 aynı zamanda adezyon moleküllerinin glikozilasyonunu down-regüle ederek enflamasyon sırasındaki hücre-hücre kontakt aktivasyonu azaltabilir [14].

27.3.2 DOZ

LEF 10 mg, 20 mg ve 100 mg'lık oral tabletler şeklinde bulunmaktadır. Standart önerilen kullanım şekli tedaviye 3 gün günlük 100 mg yükleme dozu ile başlamak ve sonrasında günlük 20 mg idame dozu ile devam etmektir. Ancak, birçok klinisyen yüksek gastrointestinal toksisite nedeniyle yükleme dozundan kaçınmaktadır.

Besin alımı ilaç absorpsiyonunu etkilemez. Dolaşımdaki A77 1726 >%99 plazma proteinlerine bağlanır ve düşük dağılım hacmine sahiptir. A77 1726'nın yarı ömrü yaklaşık 2 haftadır ve günlük dozda alınmasından 7 hafta sonra kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır. Sağlıklı kişilerde, LEF'in %90'ı 28 güne kadar böbrekten atılır fakat bir kısmı daha uzun zaman boyunca vücutta kalabilir. A77 1726'nın yarı ömrü kolestimaminin günde 3 kez 8 gr dozunda oral olarak verilmesiyle 1-2 güne düşürülebilir. Her 6 saatte bir 50 gr aktif kömür verilmesi plazma düzeyini 24 saat içinde %50'ye kadar azaltabilir.

27.3.3. ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

27.3.3.1 Romatoid Artrit

6 aylık, randomize, doz aralığının belirlenmesi için yapılan kontrollü bir çalışmada LEF'in, semptomları iyileştirmede plaseboya göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Mladenovic ve ark. plasebo ile karşılaştırıldığında LEF'in 10 mg ve 25 mg dozlarının güvenli ve etkili iken 5 mg dozunun etkili olmadığını göstermişlerdir [15]. Bu çalışmayı takiben, iki önemli çalışma LEF ile MTX ve SSZ'yi

karşılaştırmıştır. Strand ve ark. LEF'i MTX ve plasebo ile karşılaştırmıştır [16]. LEF alan hastalarda tedavi protokolü LEF'in yükleme dozu (3 gün 100 mg) sonrasında günlük 20 mg'dır. MTX alan hastalar tedaviye günlük 7,5 mg doz ile başlamışlardır. 6. haftada hastalık hala aktifse, MTX dozu 7. ve 9. haftalar arasında 15 mg'a yükseltilmiş ve sonrasında bu şekilde devam edilmiştir. Tüm hastalara folat desteği verilmiştir. Çalışma sonucunda LEF plaseboya göre daha üstün bulunmuş ve LEF ile MTX karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranına yakın bulunmuştur. LEF ve MTX tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında radyografide hasar progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hem LEF hem MTX tedavisi fiziksel işlev ve sağlıkla ilişkili hayat kalitesi ölçümlerini iyileştirmiştir [16]. 24 haftalık, randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ), Smolen ve ark. LEF tedavisini (1-3. günlerde günlük 100 mg, sonrasında günlük 20 mg) sülfasalazin tedavisi (günlük 0.5 gr, artan dozlarda titre edilerek 4. haftada 2 grama çıkılmış) ve plasebo tedavisi ile karşılaştırmıştır [17]. LEF plaseboya göre daha etkili bulunmuş, sülfasalazine benzer etkinlik göstermiştir. Radyolojik hasar progresyonu da LEF ve sülfasalazin ile plaseboya göre anlamlı derecede yavaş bulunmuştur [17]. Bu iki çalışma LEF'in RA yönetimindeki rolünü kanıtlamıştır.

27.3.3.2 Psöriyatik Artrit

LEF'in PsA tedavisindeki etkinliği LEF ile plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir [18]. Bu çalışmada LEF plaseboya göre hem artrit hem de psöriyazis tedavisinde üstün bulunmuştur. Ancak, çalışmada radyografi değerlendirmesi olmadığı için, LEF'in eklem hasarı ilerleyişine olan etkisi çalışılamamıştır.

27.3.3.3 Diğer Romatolojik Hastalıklar

20 hasta ile yapılan küçük, açık etiketli bir çalışmada LEF, AS'de periferik artrit tedavisinde etkili olduğu ancak aksiyel artritte etkili olmadığı bulunmuştur [19]. Sistemik lupus eritematozus için yapılan küçük, çift-kör bir RKÇ'de, 12 hasta LEF veya plasebo almak üzere randomize olarak ayrılmış, hafif-orta hastalık aktivitesi olan hastalarda LEF'in plaseboya göre daha efektif olduğu, güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu bulunmuştur [20]. Tam ve ark. açık etiketli bir çalışmada geleneksel immünespresif tedaviye yanıt vermeyen lupus nefritinde LEF'in etkili olduğunu bulmuşlardır [21]. Granümatöz polianjitisli hastalarda siklofosamid ile remisyona girdikten sonra günde 30 mg oral LEF kullanılmasının remisyonun sürdürülmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.

27.3.3.4 LEFLUNOMİDİN YAN ETKİLERİ

Majör klinik çalışmalarda yan etkilere bağlı çalışmadan çekilme sayısı LEF tedavisi alan hastalarda, plasebo ve MTX tedavisi alanlara göre anlamlı derecede yüksek, ancak sülfasalazin tedavisi alanlar ile benzer bulunmuştur. Diyare tedaviyi kısıtlayan en yaygın yan etkidir; yükleme dozu verilmediyse insidansı daha düşüktür. Diyare genellikle dozun azaltılmasına cevap verir, ancak ilacın kesilmesi de gerekebilmektedir. Karaciğer toksisitesi diğer bir önemli yan etkisidir, bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri takip edilmelidir. Hipertansiyon LEF tedavisi alanlarda plasebo alanlara göre daha sık görülmektedir. Pnömoni ve periferik nöropati bildirilmiştir. Raş, bazen ciddi olabilir, genellikle 2 ve 5. aylar arasında ortaya çıkmaktadır ve ilacın kesilmesini gerektirebilir. Diğer bildirilmiş yan etkiler sitopeni, bulantı, kusma, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır. Önemli yan etkilerin görülmesi durumunda, LEF'in aktif metaboliti günde 3 kez 8 gr kolestimaminin 11 gün verilmesiyle vücuttan temizlenebilir.

Hayvan çalışmalarında küçük dozlarda bile önemli teratojenik etki gözlenmesi nedeniyle LEF FDA'ya göre X kategorisindedir. Bu nedenle, LEF güvenilir doğum kontrol yöntemlerinden birini kullanmayan kadınlarda reçete edilmemelidir. Aynı zamanda emziren annelerin de LEF kullanmaması önerilmektedir. Eğer yakın zamanda LEF tedavisi almış bir kadın gebe kalmayı planlıyorsa, A77 1726 seviyesi ölçülmelidir. 0.02 mg/L üzerindeki değerlerde kolestimamin günde 3 kez 8 gr 11 gün boyunca kullanılarak LEF'in vücuttan aktif eliminasyonu düşünülmelidir. Gebe kalınmadan

önce, en az 14 gün arayla 2 ayrı testte A77 1726 değerinin 0.02 mg/L'den düşük olduğu doğrulanmalı ve üç menstrüel siklus geçmesi beklenmelidir.

LEF bozulmuş karaciğer fonksiyonu, ciddi renal yetmezlik, sitopeni, ciddi immün yetmezlik, ciddi hipoproteinemi ve ilaca karşı bilinen hipersensitivite durumlarında kontrendikedir. Hastalara LEF başlanmadan önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kronik hepatit serolojisi istenmelidir. Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ayda bir tekrarlanmalı, test sonuçlarında anormallik olması halinde doz ayarlanması yapılmalıdır. LEF tedavisi alan hastalarda, canlı aşından sakınılmalıdır.

27.4 SÜLFASALAZİN

Sülfasalazin (SSZ) sülfasalazopiridin olarak da bilinmektedir ve mesalazin veya 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve sülfapiridinden sentezlenir. Bu şekilde sentez edilmesinin nedeni, RA'nın bir enfeksiyonun neden olduğu enflamatuvar bir hastalık olması teorisi, bu teori nedeniyle anti enflamatuvar bir madde ile antibakteriyel bir ajan kombine edilmiştir. SSZ'nin %30'undan azı ince bağırsaklardan absorbe edilir, kalan kısmı kalın bağırsaklarda sülfapiridin ve mesalazin bileşenlerine ayrılır. Sülfapiridin tamamiyle absorbe edilirken, mesalazinin %30'dan daha azı absorbe edilmektedir.

Başlangıçta, SSZ'nin etki mekanizmasının özellikle bağırsaktaki antibakteriyel etkileri üzerinden olduğu düşünülmekteydi. Bu hipotez uzun zaman önce çürütülmüştür ve SSZ şu anda iyi bir immünsupresif ilaç olarak kabul edilmektedir.

27.4.1 ETKİ MEKANİZMASI

SSZ içeriğindeki maddelerin tek başına sahip olduğundan daha fazla immünsupresif etkiye sahiptir. SSZ'nin tam etki mekanizmasının ne olduğu konusu tartışmalıdır. Kemotaksi, degranülasyon ve proteolitik enzim oluşumu ile nötrofil aktivitesini baskıladığı bilinir. Ayrıca proenflamatuvar sitokin ve immünglobulin üretimini azaltarak T, B ve NK hücrelerin aktivasyonunu baskıladığı da bilinmektedir. SSZ endotel hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu direk olarak inhibe edebilir, aynı zamanda osteoklastları ve anjiogenezi de baskılar. Bu etkileri, romatoid sinovit üzerinde hastalığı modifiye edici etkiye yol açmaktadır. Ayrıca, SSZ'nin prostoglandin E2 sentezini, araşidonik asit kaskadını ve fosfolipaz A2'nin ekstrasellüler salınımını da inhibe ettiği bilinmektedir [24]. MTX gibi, SSZ de AICAR-T enzimini inhibe ederek adenozin birikimine neden olmaktadır [25].

27.4.2 DOZ

Sülfasalazin 2 gr/g-3 gr/g arasında değişen dozlarda verilmektedir. Genellikle düşük dozda başlanır ve haftalık olarak doz arttırılır. Bu şekilde verildiğinde özellikle gastrointestinal toksisite açısından ilacın tolere edilebilirliği artmaktadır.

27.4.3 ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

SSZ, RA için iyi bir DMARD'tır. 335 hasta ile yapılan plasebo kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, hastaların eklem tutulumu sayısında ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) anlamlı iyileşme gözlenmiştir [26]. RA'da DMARD'ların etkinliğini karşılaştıran bir meta-analizde, SSZ ile MTX, antimalaryal ilaçlar ve enjektabl altın tedavisinin benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur [27]. SSZ'nin, LEF ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir [17]. SSZ, HCQ ile karşılaştırıldığında daha hızlı başlayan bir etkiye sahiptir [28]. SSZ, RA dışında PsA, reaktif artrit (ReA), artrit ilişkili enflamatuvar bağırsak hastalıkları, AS ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) de başarıyla kullanılmaktadır. Bir meta-analizde SSZ'nin AS'de ESR'yi ve sırt tutukluğunun şiddetini iyileştirdiğini göstermiştir [29]. Meta-analize dahil olan bir çalışmada, hastaların aktif hastalık süresinin görece kısaldığı ve daha

fazla periferel artrite sahip olduğu bulunmuştur [30]. Bu çalışma, sırt ağrısında ve metrolojisinde iyileşme olan tek çalışmaydı. Bu da, SSZ'nin periferel artriti olan erken AS hastalarında etkili olabileceğı kanısına yol açmıştır. Periferel artritte SSZ'nin yararını belirten AS, ReA ve PsA hastaları ile yapılan bir çalışma daha vardır [31]. SSZ'nin klinik yararı yalnızca periferel artriti olan hastalarda gözlenmiştir.

13 RKÇ'yi içeren bir Cochrane değerlendirmesinde, PsA tedavisinde SSZ plaseboya göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur [32]. SSZ ReA'de kullanılmaktadır ve bir çalışmada başlanmasından sonra 4. hafta kadar erken sürelerde etkisinin başladığı bulunmuştur [33]. Bu çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında SSZ'nin tedaviye daha iyi yanıt oranlarının olduğu gösterilmiştir.

27.4.4. YAN ETKİLERİ

SSZ ile en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, dispepsi ve anoreksiya gibi gastrointestinal yan etkilere dir. Diğer sık rastlanan yan etkiler baş ağrısı ve ciltte kızarıklıklardır. Kemik iliğı toksisitesi nadirdir ve erkek infertilitesine yol açan oligospermi geçicidir. Yan etkiler tedavinin erken haftaları ve aylarında sık görülür, sonrasında göreceli olarak sıklığı azalır. Enterik kaplı tabletler pik plazma konsantrasyonuna ulaşma oranını düşürür ve daha az yan etkiye yol açar. Tedaviye 500 mg gibi düşük dozda başlamak ve yavaş yavaş doz yükseltmek intolerans nedeniyle oluşan başarısızlığı azaltmıştır.

27.5 ANTİMALARYAL İLAÇLAR

4-aminokinolin türevi olan klorokin (CHQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) en çok kullanılan antimalaryal ilaçlardır. HCQ, CHQ'den bir hidroksil grubu ile ayrılır ve daha az toksiktir. Antimalaryal ilaçların en kayda değer özellikleri yan etki insidanslarının azlığıdır. Lupusta uluslararası olarak kabul görmüş bir tedavidir ve mümkün oldukça kesilmemelidir. Lupusta sadece terapötik değil koruyucu etkileri de vardır. RA'da HCQ diğer DMARD'larla kombine olarak da kullanılabilir ve kombine verildiğinde daha yüksek etkinlik gösterir. RA'da MTX ile kombine edildiğinde, MIAN'ı önleyebilir veya gidişatını iyileştirebilir [34].

27.5.1 ETKİ MEKANİZMASI

Antimalaryal ilaçların etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lizozomal asidifikasyonu bozduğu ve böylece antijen sunumuna etki ettiği düşünülmektedir [35]. Lizozomal asidifikasyon toll-benzeri reseptörlerin (TLR) inhibisyonuna da yol açabilmektedir [35]. Toll-benzeri reseptörler fagositozu etkiler, enflamatuvar sitokin üretimini baskılar ve T ve B hücre reseptörlerindeki kalsiyum sinyalizasyonunu azaltırlar [36-38]. Antimalaryal ilaçlar DNA'yı bağlar ve stabilize eder. Matriks metalloproteinaz MMP9'u azaltıp, metalloproteinaz doku inhibitörlerini (TIMP) arttırarak metalloproteinaz dengesini etkilerler [39].

Yakın zamanda, HCQ'nün trombozisi engelleme fonksiyonu tanımlanmıştır. Doğal bir antikoagulan olan Annexin 5 fosfolipidlere bağlanarak koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu önler. Antifosfolipid Antikor Sendromu'nda (APLA), antikorlar annexin A5'in etkisini inhibe ederler ve bu durum HCQ ile önlenir [40].

27.5.2 DOZ

Klorokin günde 500 mg, HCQ ise günde 400-600 mg dozlarında kullanılır. Antimalaryal ilaçlar bulantı, doza bağlı olarak görülen geçici görme problemleri ve muhtemel fotosensitiviteyi azaltmak için geceleri tek dozda verilirler.

27.5.3 ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

HCQ'nün klasik olarak kullanıldığı romatolojik endikasyonlar RA ve SLE'dir. Diğer endikasyonlar miyozit, Sjögren's sendromu, palindromik romatizma ve sarkoidozdur. Son zamanlarda trombozisi

önlemek için APLA'da da kullanılmaktadır. Bir meta-analizde HCQ'nün etki başlangıcı yavaş olmasına karşın, MTX ve SSZ kadar etkin bulunmuştur.

27.5.4 YAN ETKİLERİ

Antimalaryal ilaçların yan etkileri nadir görülür ancak dramatik ve bazen özellikle de tanıda gecikildiğinde geri dönüşümsüz olabilirler. Görülebilecek yan etkiler retinopati, miyopati, kardiyomiopati, tinnitus, işitme güçlüğü, ataksi, baş dönmesi, kabuslar ve psikotik davranışlardır. Daha yaygın görülen ve daha az ciddi yan etkiler abdominal ağrı, bulantı, kusma, anoreksiya ve diyaredir. Cilt pigmentasyonu, HCQ tedavisinin çok etkili olmasına rağmen genç hastalar için önemli bir ilacı bırakma nedeni olabilir. Nadiren, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD) olanlarda hemoliz görülebilir.

27.6 AZATİYOPÜRİN

1960'lı yılların başlangıcında "hastalık modifiye edici" bir ajan olarak ilk kullanıldığı zamandan bu yana, AZA enflamatuvar bağırsak hastalığı, SLE, vaskülit ve RA gibi kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır.

27.6.1 ETKİ MEKANİZMASI

AZA DNA, RNA ve bazı koenzimlerin sentezi için esansiyel olan endojen pürinlerin antagonisti olan bir pürin analogu olan 6-merkaptopürinin (6-MP) uzun ömürlü ön ilacıdır. Sitotoksik etkilerini hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enziminin aktivasyonu ile gerçekleştirir. Hem in vitro hem in vivo ortamda, AZA glutatyon ve diğer sülfhidril içeren bileşenlerinin redüksiyonuyla 6-MP'ye metabolize edilir ve sonra enzimatik olarak 6-tioürik asit, 6-metil-MP ve 6-tioguanine (6-TG) dönüştürülür. AZA replike olan DNA ile birleşir ve pürin sentezinin de novo yolağını da bloke eder [41]. Ancak, DNA replikasyonunun blokajı AZA'nın uyardığı immünsupresyonun tüm laboratuvar ve klinik bulgularını açıklamaz. Yakın zamanda Tiede ve ark [42]. AZA ve metabolitlerinin T hücre apoptozunu uyardığını göstermişlerdir. AZA tarafından oluşturulan 6-tioguanin trifosfatın (6-Thio-GTP) GTP yerine Rac1'e bağlanması ile Rac1'in aktivasyonu bloke olur, apoptoz indüksiyonu bu spesifik blokaj aracılığıyla olur ve CD28 ile ko-stimülasyon gerekir. Mitojen ile aktive olan protein kinaz, NF-κ B ve bcl-x (L) gibi Rac1 hedef genlerinin aktivasyonu AZA tarafından baskılanır, bu da mitokondriyal apoptotik yolağın etkinleşmesine yol açar. Böylece AZA, Rac1 aktivitesini modüle ederek ko-stimülatör bir sinyali apoptotik bir sinyale dönüştürür [42].

27.6.2 DOZ

AZA'nın 50 mg'lık tabletleri mevcuttur. AZA'nın doz aralığı 1-2.5 mg/kg'dır. Genellikle günlük 50 mg dozda başlanır ve tam kan sayımı yakın takip edilerek doz titre edilir.

AZA'nın oral biyoyararlanımı %27 ile %83 arasında değişir ve doz ile ters orantılıdır. Absorbsiyondan sonra ön ilaç AZA'nın yaklaşık %90'ı glutatyon veya sistein gibi sülfhidril içeren bileşiklerle nonenzimatik olarak 6-MP'ye dönüştürülür. 6-MP, tiopürin metil transferaz (TPMT) enziminin substratıdır, bu enzim 6-MP'yi 6-metil-MP'ye katabolize eder. 6-MP ksantin oksidaz ile tioksantin ve tioürik aside çevrilir. Ksantin oksidaz inhibitörü allopürinol AZA ile verildiğinde, plazma 6-MP konsantrasyonları 5 katına kadar yükselir ve 6-MP'nin toksisitesi artar [43]. Hastanın TPMT genotipini veya fenotipini belirlemek TPMT enzim aktivitesi çok az olan ya da hiç olmayan ve bu nedenle AZA kullanımının ciddi nötropeniye yol açtığı nadir hastaları (300 kişide 1) tanıyabilmek açısından önemlidir. TPMT düzeyleri orta seviyelerde olan hastalar AZA'yı düşük dozlarda güvenle kullanabilirler ve yakından gözlemlenerek doz artışı yapılabilir [43].

27.6.3 ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

AZA'nın etkili bir immünsüpresan olmasına ve sistemik lupus eritematozus ile sistemik vaskülitlerin ciddi tablolarında tedavide yaygın olarak kullanılmasına rağmen, enflamatuvar artritlerin tedavisinde oldukça küçük bir yeri vardır. En az 6 RKÇ'de AZA'nın RA'daki efikasitesi değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, şişmiş eklem sayısının azalmasında etkili olduğuna dair kanıtlar vardır [44]. Bununla birlikte, MTX'in AZA'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle, MTX ve daha etkin olan diğer ajanlar kullanılabiliriyorsa, AZA RA'nın tedavi yönetiminde nadiren kullanılır ancak diğer ilaçların kontrendike olması, tedavide başarısız olması veya bulunamamaları durumunda bir seçenektir.

Randomize bir çalışma olmamasına karşın, AZA refrakter PsA hastalarında kullanılmaktadır. Gözlemsel bir kohort çalışmasından elde edilen veriler AZA ile tedavi edilen grup ile diğer ajanlarla tedavi edilen kontrol grubu arasında aktif inflame eklemlerin sayısında azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bazı hastaların psöriyazisinde anlamlı derecede iyileşme olmuştur [45].

AZA SLE'nin ciddi tablolarının, özellikle de proliferatif nefritin yönetiminde kullanılmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH) tarafından yürütülen çalışmalarda, siklofosfamid lupus nefritinin başlangıç tedavisi olarak AZA'ya üstün bulunmamıştır. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalar AZA ve siklofosfamidin lupus nefritinin klinik ve histolojik bulgularını benzer ölçüde baskıladığını, fakat siklofosfamidin relaps ve progresyonu önlemede daha etkili olabileceğini göstermiştir. SLE'nin kutanöz hastalık da dahil olmak üzere diğer tablolarında, AZA kortikosteroid koruyucu ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. AZA'nın kortikosteroidlerle kombinasyonu, enflamatuvar miyozit, Behçet Hastalığı ve sistemik vaskülitler dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

27.6.4 YAN ETKİLERİ

Yaygın görülen yan etkileri bulantı, kusma ve abdominal ağrıdır. En ciddi ve erken toksisite nötropenidir. Bu nedenle, tedaviye başladıktan sonra tam kan sayımı yakın takip edilmelidir. TPMT enzim aktivitesi düşük olan veya hiç olmayan ve bu nedenle AZA kullanmaması gereken nadir hastaların (300 kişide 1) tanınması için TPMT testinin yapılması düşünülebilir. Ancak TPMT testi AZA alan hastalarda yapılması gereken tam kan sayımı takibinin yerini tutamaz. Diğer yan etkiler enfeksiyon riskinde artış, enfeksiyon ve ilaca bağlı gelişen hepatit (nadir) riskinde artıştır. Uzun süreli tedavi malignite riskini arttırabilir.

AZA FDA'ya göre D kategorisindedir. Mümkünse hamilelikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak, AZA risk ve sağlayacağı yarar oranı gözetilerek ciddi hastalık tablolarında kullanılabilir. Emziren annelerde kullanılmaması önerilmektedir.

AZA TPMT enzim aktivitesi olmayan hastalarda kontrendikedir, ancak orta enzim aktivitesi olan hastalarda düşük dozlarda ve doz düzenlenmesi dikkatle yapılarak kullanılabilir. AZA'nın inaktivasyon yollarından birinin allopürinol ile inhibe olması nedeniyle, söz konusu iki ilaç birlikte verilmemelidir. İki ilacın birlikte verilmesi gereken nadir klinik durumlarda, AZA dozu dörtte birine düşürülmelidir [42].

27.7 SİKLOSPORİN A

Siklosporin A (CsA) otoimmün hastalıkların tedavisinde ilk kez 1980'lerin sonunda kullanılmaya başlanmıştır. Şu anda uzun süreli tedavilerde oluşabilecek önemli toksisite nedeniyle yalnızca refrakter hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

27.7.1 ETKİ MEKANİZMASI

Siklosporin ilk kez *Tolypocladium inflatum* mantarından izole edilen lipofilik bir endekapeptiddir. Siklosporin lenfosit proliferasyonunu azaltarak interlökin-2 ve diğer sitokinlerin üretimini bozmaktadır. Siklosporin siklofilin adı verilen bir sitozolik bağlayıcı protein (immünofilin) ile kompleks oluşturur. CsA-siklofilin kompleksi bir serin/treonin fosfataz olan kalsinörine bağlanır ve onu inhibe eder. Kalsinörin fosfataz aktivitesinin inhibisyonu, aktive T hücrelerinin sitozolik nükleer faktörünün (NFAT) nükleusa taşınmasını engeller. NFAT'ın taşınması interlökin-2 gibi sitokinlerin transkripsiyonu ve T hücre aktivasyonu için gereklidir. Bu nedenle, taşınmanın inhibisyonu IL-2 üretimini ve T hücre aktivasyonunu engeller.

27.7.2 DOZ

CsA'nın 25 mg ve 100 mg'lık kapsülleri mevcuttur. Genellikle 2,5 mg/kg/gün olarak başlanır ve bölünmüş dozlarda uygulanır. Klinik yanıt 4-8 haftalık bir periyod sonrasında görülür ve 12 hafta veya daha uzun süreli (tedavi sonrası) maksimuma ulaşır. Etkinliği arttırmak için, doz 4-8 haftalık aralarla 0.5 mg/kg/gün arttırılarak maksimum doz olan 4 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. 6 ay içinde klinik yanıt yoksa, CsA tedavisi kesilmelidir.

Daha yeni olan mikroemülsiyon bazlı Neoral formülasyonu, daha eski olan yağ bazlı Sandimmune formülasyonuna göre daha iyi biyoyararlanım ve daha az kişiler arası ve kişisel değişkenliğe sahiptir. Biyoyararlanım %30 civarındadır. CsA lipofiliktir ve dokulara yaygın dağılımı olur. CsA'nın metabolizması CsA'yı hücreden dışarıya pompalayan P-glikoprotein (Pgp) pompasına bağlıdır. Pgp intestinal epitelyal hücreler ve karaciğerde eksprese edilir. CsA, yine karaciğer ve intestinal epitelde aktif olan CYP3A enzim sistemi ile metabolize olur. Bağırsak ve karaciğerde ppg ilaç alımını kısıtlayarak, CYP3A4 ise ilaç metabolizmasını hızlandırarak CsA'nın biyoyararlanımını kısıtlarlar [46]. CsA eliminasyonu renal yetmezlikte değişmez, fakat nefrotoksitesi nedeniyle bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmaktadır. Karaciğer hastalığı, siklosporin metabolitlerinin atılımını bozar.

27.7.3 ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KULLANIMI

CsA, RA'da tek başına da, MTX veya hidrosiklorokin ile kombine olarak da etkilidir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, CsA şiş eklem sayısı, ağrı, disabilite ve ACR20 yanıt kriterlerinde düzelme sağlamaktadır. CsA+ MTX veya LEF kombinasyonu şiş eklem sayısı üzerinde ve ACR50 ile ACR70 yanıtında siklosporin monoterapisinden daha etkili bulunmuş, ancak ağrı, disabilite, radyolojik hasar ve ACR üzerinde daha etkili bulunmamıştır [44].

CsA psöriyazisi kontrol altına almada etkilidir. 3 kollu bir RKÇ'de yalnızca standart tedavi, standart tedaviye 2 gr/gün SSZ eklenen tedavi ve standart tedaviye 3 mg/kg/gün CsA eklenen tedavi karşılaştırılmış, CsA'nın standart tedavi ve SSZ'ye göre daha etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir [47]. En son yayınlanan RKÇ'de, MTX monoterapisine yetersiz yanıt veren PsA hastalarında ek tedavi olarak CsA ve plasebo karşılaştırılmıştır. Şiş eklem sayısı, C-reaktif protein, PASI (psöriyazisi alan şiddet indeksi) ve yüksek çözünürlüklü ultrason ile saptanan sinovit açısından 12. ayda anlamlı düzelme saptanmıştır. Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire) veya ağrı skoru açısından bir düzelme saptanmamıştır [48]. Bu nedenle, CsA'nın PsA yönetiminde kendi başına veya MTX'e ek tedavi olarak rolü vardır. Ancak iyi tolere edilmemektedir. Eklem hasarına olan etkisi değerlendirilmemiştir.

Küçük kontrolsüz çalışmalarda CsA'nın SLE'de hastalık aktivitesini azalttığı, steroid koruyucu etkisinin olduğu ve proteinüri, trombositopeni ve lökopeniyi düzelttiği gösterilmiştir. CsA aynı zamanda ANCA ilişkili vaskülitin idame tedavisinde, makrofaj-aktivasyon sendromunda ve Behçet Hastalığı'nda da kullanılmaktadır.

27.7.4 YAN ETKİLERİ

CsA ile kısa süreli tedavi genellikle iyi tolere edilmektedir. Yaygın yan etkiler dispepsi, hipertrikozis, gingival hiperplazi, tremor, parestezi, meme hassasiyeti, hiperkalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemidir. Özellikle de uzun süreli tedavi ile görülen önemli yan etkiler, hipertansiyon ve renal disfonksiyondur. Transplant hastalarında, CsA kullanımı ile artmış cilt kanseri ve lenfoma riski ilişkili bulunmuştur ancak enflamatuvar artrit nedeniyle tedavi edilen hastalardan elde edilen veri sınırlıdır.

Siklosporin FDA'ya göre C kategorisindedir, gebelikte kullanımı potansiyel yararı fetüse potansiyel riski aşmadığı sürece önerilmemektedir. CsA tedavisi alan hastalarda emzirmeden kaçınılmalıdır.

CsA, Pgp ve CYP3A4 enzimi üzerinden metabolize olduğu için birçok önemli ilaç etkileşimine neden olur. CYP3A4 ve Pgp'yi inhibe eden eritromisin, azol grubu antifungal ilaçlar ve bazı kalsiyum kanal antagonistleri gibi ilaçlar CsA konsantrasyonlarında 2-5 kat yükselmeye ve sonuç olarak artmış toksisiteye neden olabilir. Rifampisin, fenitoin ve fenobarbital gibi hepatik enzim indükleyiciler CsA konsantrasyonunu azaltırlar. Aminoglikozidler, kinolon antibiyotikler, amfoterisin B, NSAİİ ve ACE inhibitörleri renal toksisiteyi artırabilir. CsA statinlerin miyotoksisite riskini artırır.

CsA tedavisi başlanmadan önce, renal fonksiyon ve kan basıncının normal olduğu doğrulanmalıdır. Karaciğer enzimleri, serum potasyum, magnezyum, ürik asit ve lipid düzeyleri CsA ile tedavi öncesinde ve tedavi boyunca ölçülmelidir. Canlı aşılarından sakınılmalıdır.

27.8 DİĞER DMARD'LAR

İntramusküler altın tedavisi RA için yararlıdır ve plaseboyla karşılaştırıldığında şiş eklem sayısı, ağrı ve stabilite bozukluğunda düzelme sağladığı gösterilmiştir. MTX'in (test edilmiş dozlarda) intramusküler altına göre daha etkin olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur [44]. Altın tuzu enjeksiyon tedavisinin erken başlanması eklem erozyonlarının progresyonunu geciktirebilir. PsA tedavisinde eklem hasarının progresyonundan koruyucu etkisinin olduğu gösterilmemesine rağmen altın tedavisi kullanılmaktadır, intramusküler yapıldığında daha etkili olduğu gözlenmiştir [49]. Bilinen faydalarına karşın, altın tuzları romatologlar tarafından ciddi toksisite (sitopeni, proteinüri gibi) nedeniyle titizlikle takip gerektirdiği için ve uygulama ve izlem maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Auranofin ile oral altın tedavisi intramusküler altın tedavisinden farklı ve daha az ciddi toksisiteye sahiptir. Sitopeni ve proteinüri görülmez, ancak diyare sık görülür. Auranofin MTX, enjektabl altın veya SSZ'ye göre daha az etkilidir.

D-penisilamin RA yönetiminde kullanılmıştır. Ancak, plaseboya göre anlamlı herhangi bir avantaj göstermemiştir ve aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, Goodpasture sendromu, myastenia gravis ve membranöz nefrit gibi ciddi yan etkileri vardır ve bu nedenle kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Matriks metalloproteinazlarını inhibe eden, T hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini azaltan geniş spektrumlu tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan minosiklinin, RA'da şiş eklem sayısını azaltmada etkili olduğu, ancak eklem hasarı veya fonksiyonda bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Diğer standart ilaçlara kıyasla, bu ilaç hakkında kısıtlı veri vardır. Yan etkiler sersemlik hissi, vertigo ve karaciğer toksisitesidir. İlaça bağlı gelişen lupus, kronik tedavide görülen önemli bir yan etkisidir.

Daha yeni ve etkili ilaçların bulunuşu ve daha eski DMARD'ların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla bu ilaçlar artık çok nadiren kullanılmaktadır.

27.9 GELECEĞE İLİŞKİN ÖNERİLER

Periferik enflamatuvar artrit tedavi yönetiminde şu anda birçok DMARD kullanılmaktadır, MTX, LEF, SSZ ve HCQ en çok çalışması yapılan ve sağlık çalışanları tarafından en çok kullanılanlarıdır. Bu ilaçlar hastalığın erken dönemlerinde (özellikle RA) tedavinin yönetiminde ilk sıra ilaçlar olarak önemli bir role sahiptir ve aynı zamanda daha yeni biyolojik ajanlarla kombine olarak da kullanıl-

maktadırlar. Bu ilaçlardan bazıları aynı zamanda periferik spondiloartrit yönetiminde de etkilidir. Ancak, aksiyal spondiloartrit yönetiminde etkisiz bulunmuşlardır.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- DMARD'lar enflamasyon ve ağrı gibi semptomları tedavi etmenin yanında hastalığın gidişatını düzenleme yeteneğine sahiptirler ve bu özelliklerinden dolayı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar olarak isimlendirilmişlerdir.
- Bu gruptaki ajanlar azatiyopürin, siklosporin, altın tuzları, hidroksiklorokin, leflunomid, metotreksat, D-penisilamin ve sülfasalazindir.
- MTX çoğu romatolog tarafından RA yönetiminde esas DMARD olarak kabul edilmektedir.
- MTX primer olarak antineoplastik ajan olarak kullanılmaktadır, çok daha düşük dozlarda romatizmal hastalıkların yönetiminde immünosupresif olarak da kullanılır.
- Aynı zamanda sülfasalazin ve leflunomid de romatoid artrit yönetiminde oldukça etkili DMARD'lardır.
- Hastalığın progresyonunu yavaşlatmanın yanında, DMARD'lar kortikosteroid kullanımının azaltılmasına ve böylece kortikosteroid toksisitesinden korunmaya da yardımcı olmaktadır.

REFERANSLAR

1. Bouma MG, Stad RK, van den Wildenberg FA, Buurman WA. Differential regulatory effects of adenosine on cytokine release by activated human monocytes. *Journal of Immunology* 1994 Nov 1; 153(9):4159–4168.
2. Cronstein BN, Naime D, Firestein G. The antiinflammatory effects of an adenosine kinase inhibitor are mediated by adenosine. *Arthritis and Rheumatism* 1995 Aug; 38(8):1040–1045.
3. Furst D, Koehnke R, Burmeister L, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid-arthritis. *Journal of Rheumatology* 1989 Mar; 16(3):313–320.
4. Pandya S, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate twice weekly vs once weekly in rheumatoid arthritis: A pilot double-blind, controlled study. *Rheumatology International* 2002 May; 22(1):1–4.
5. Braun J, Kaestner P, Flaxenberg P, Waehrsch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008 Jan; 58(1):73–81.
6. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2000; (2)(2):CD000951.
7. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991 Dec; 50(12):913–914.
8. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009 Jul; 68(7):1100–1104.
9. Rich E, Moreland LW, Alarcon GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *Journal of Rheumatology* 1999 Feb; 26(2):259–261.
10. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: Results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007 Feb; 66(2):235–241.
11. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2010 Apr 14; (4)(4):CD008495.
12. Saevardottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: Results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011 Mar; 70(3):469–475.

13. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1996 Feb; 39(2):272–276.
14. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: Mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000 Nov; 59(11):841–849.
15. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis and Rheumatism* 1995 Nov; 38(11):1595–1603.
16. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Archives of Internal Medicine* 1999 Nov 22; 159(21):2542–2550.
17. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999 Jan 23; 353(9149):259–266.
18. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 2004 Jun; 50(6):1939–1950.
19. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005 Jan; 64(1):124–126.
20. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(8):601–604.
21. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: An open label trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006 Mar; 65(3):417–418.
22. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* (Oxford, England) 2007 Jul; 46(7):1087–1091.
23. Molin L, Stendahl O. The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis. *Acta Medica Scandinavica* 1979; 206(6):451–457.
24. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65(13):1825–1849.
25. Gadangi P, Longaker M, Naime D, Levin RI, Recht PA, Montesinos MC, et al. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites. *Journal of Immunology* 1996 Mar 1; 156(5):1937–1941.
26. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2000; (2)(2):CD000958.
27. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis and Rheumatism* 1990 Oct; 33(10):1449–1461.
28. Nuvér-Zwart IH, van Riel PL, van de Putte LB, Gribnau FW. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: Evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989 May; 48(5):389–395.
29. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology* 2006 Apr; 33(4):722–731.
30. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 1988 Sep; 31(9):1111–1116.
31. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis and Rheumatism* 1999 Nov; 42(11):2325–2329.
32. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2000; (3)(3):CD000212.
33. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR, Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and Rheumatism* 1996 Dec; 39(12):2021–2027.
34. Combe B, Guttierrez M, Anaya JM, Sany J. Possible efficacy of hydroxychloroquine on accelerated nodulosis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1993 Apr; 20(4):755–756.
35. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2007 Jul-Aug; 20(4):160–174.

36. Nowell J, Quaranta V. Chloroquine affects biosynthesis of Ia molecules by inhibiting dissociation of invariant (γ) chains from α - β dimers in B cells. *Journal of Experimental Medicine* 1985 Oct 1; 162(4):1371–1376.
37. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: Inhibition of interleukin 1 α (IL-1- α) and IL-6 in human monocytes and T cells. *Journal of Rheumatology* 1993 May; 20(5):803–808.
38. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2006; 15(5):268–275.
39. Lesiak A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J, McCauliffe DP, Wozniacka A. Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010 May; 19(6):683–688.
40. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: Evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010 Mar 18; 115(11):2292–2299.
41. Aarbakke J, Janka-Schaub G, Elion GB. Thiopurine biology and pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 1997 Jan; 18(1):3–7.
42. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes. *Journal of Clinical Investigation* 2003 Apr; 111(8):1133–1145.
43. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008 Aug; 64(8):753–767.
44. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010 Jun; 69(6):1004–1009.
45. Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 2001 Jun; 7(3):160–165.
46. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997 Sep; 62(3):248–260.
47. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* 2001 Oct; 28(10):2274–2282.
48. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005 Jun; 64(6):859–864.
49. Carette S, Calin A, McCafferty JP, Wallin BA. A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1989 Feb; 32(2):158–165.
50. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009 Jul; 68(7):1086–1093.

28 Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar

Alakendu Ghosh and Pradyot Sinhamahapatra
Mezuniyet Sonrası Tıbbi Eğitim ve Araştırma Enstitüsü
Kolkata, India

Çeviri: Prof. Dr. Mehtap ÇINAR
Dr. Gizem BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

28.1	Giriş	408
28.2	Tarihçe.....	408
28.3	Etki Mekanizması	408
28.4	Sınıflandırma	409
28.5	Farmakokinetik.....	409
28.6	Farmakodinamik	409
28.7	Nsaii Klinik Kullanımı	410
28.7.1	Osteoartritler	410
28.7.2	Diğer Antienflamatuvar Artropatiler	411
28.7.3	Nsaii Diğer Rollerini	411
28.8	Tedavi Yönetimi	411
28.9	Nsaii Advers Etkileri Ve Toksisiteleri	412
28.10	Nsaii'lerin Seçimi.....	412
28.11	Nsaii Kullanımı İçin Önlemler	412
28.11.1	Anemi	412
28.11.2	Hipersensitif Reaksiyonlar: Astım	412
28.11.3	Gecikmiş Hipersensitivite	413
28.11.4	Gebelikte Kullanımı.....	413
28.11.6	Yaşlılıkta Kullanımı	413
28.11.7	Cerrahide Kullanımı.....	413
28.12	İlaç Etkileşimleri	413
28.13	Özel Durumlar Ve Toksisiteler.....	414
28.13.1	Nsaii İlişkili Gastrointestinal Toksisite	414
28.13.2	Hepatotoksisite.....	415
28.13.3	Nsaii İlişkili Kardiyovasküler Toksisite	415
28.13.3.1	Düşük Doz Aspirin Kullanımı	416
28.13.4	Nsaii İlişkili Renal Toksisite	416
28.13.5	Topikal Nsaii'ler.....	417
28.14	Gastrointestinal Ve Kardiyovasküler Riskli Hastalarda	417
	Tedavi Seçenekleri	417
	Geleceğe İlişkin Öneriler.....	418
	Web Siteleri	418
	Genel Araştırmalar	418
	Çıkarılacak Mesajlar	418
	Referanslar	419

28.1 GİRİŞ

Enflamasyon, yabancı moleküller tarafından başlatılan, vücudun yabancı antijenden kurtulma sürecinde doku hasarına sebep olan prostaglandinler dahil mediyatör kaskadı oluşumuna neden olan vücut savunma mekanizmasıdır. Enflamasyon uygunsuz, atipik veya sürekli olduğunda veya önemli doku hasarına yol açtığında kontrol altına alınmalıdır. Enflamatuvar kaskadı durdurmak için çeşitli yollar mevcuttur, temel mediyatörlerin üretimine neden olan önemli kaskadlardan biri siklooksijenaz yolağıdır.

Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİD) antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip heterojen kimyasal bileşikler grubudur. Bu ilaçlar çoğunlukla organik asitlerdir.

28.2 TARİHÇE

Çok eski zamanlardan beri ağrıya çözüm yolu aranmaktadır. Geçmişte, söğüt (*Willow spp.*) ve diğer salisilat içerikli bitkilerinin, bitkisel ağrı kesici ilaçların kaynağı olduğu belirlendi. 1853 yılında Charles Frédéric Gerhardt, asetil klorürü sodyum salisilat ile reaksiyona sokarak ilk kez asetil salisilik asit üretti. 19. yüzyılın sonunda, o dönemde boya firması olan Bayer firması ticari olarak asetilsalisilik asit üretti ve aspirin olarak markaladı. Günümüzde aspirin ve asetilsalisilik asit, genel isim olarak kullanılmaktadır. Asetaminofen (parasetamol) ve ibuprofen daha sonra keşfedildi. Aspirinin etki mekanizmasını çalışmaları ile açıklayan John Vane Nobel Ödülü almıştır (Vane 1971; Vane 1996).

28.3 ETKİ MEKANİZMASI

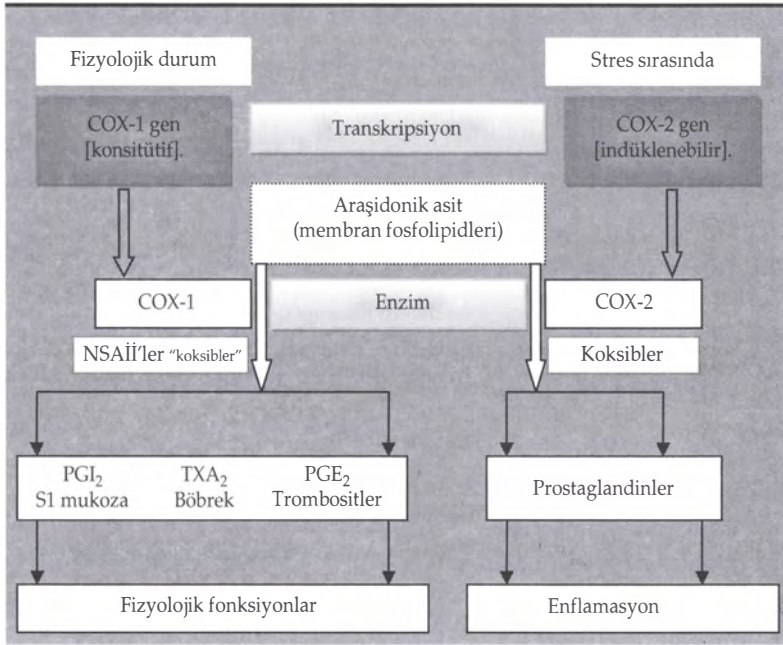
NSAİİ'ler altında sınıflandırılan tüm ilaçlar, araşidonik asidin (fosfolipaz A2 ile hücre zarı fosfolipidinden türetilmiş) prostaglandinlere dönüştürülmesinden sorumlu enzim olan siklooksijenazı (COX) inhibe eder. Tüm ajanlar, enzimi asetilleyen ve geri dönüşü olmayan aspirin hariç, yarışmalı ve geri dönüşümlü COX antagonistleridir. Aspirinin geri dönüşümsüz olması önemlidir, çünkü antitrombotik aktivitesi (trombositin yaşam döngüsü boyunca inaktive edilmiştir) daha uzun süre devam eder.

COX enziminin iki tip izoformu olduğu bilinmektedir (Hawkey 1999): COX-1 ve COX-2. COX-1 daha yaygın bulunan -gastrointestinal sistemde, böbreklerde ve trombositlerde- ve fizyolojik durumlar sırasında homeostatik fonksiyon gerçekleştiren konstitütif ("housekeeping") formudur. COX-1'in inhibisyonu, bir yandan gastrointestinal yan etkilere neden olurken, diğer taraftan yararlı antitrombotik etkilere neden olur. COX-2, enflamasyonla indüklenir ve enflamasyon yanıtı oluşumunu kolaylaştırır. COX-2'nin inhibisyonu, antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik etki ile sonuçlanır (Vane 1971, 1996; Şekil 28.1). COX-1 varyantı olan COX-3, bu enzimin rolü daha az belirgin başka bir türüdür (Timothy 2002). Asetaminofenin etkisinin beyinde COX-3'ün inhibe edilmesine bağlı olduğu öne sürülmüştür (Botting 2005).

Bu ilaçların daha az karakteristik etki mekanizmaları da vardır. Bu ilaçlar interlökin-1 (IL-1) ve serbest radikal üretimini azaltırlar; hücre içi kalsiyum aracılı yollara müdahale eder ve kemotaksisi inhibe ederler (Daniel 2009). Ayrıca, NSAİİ'ler, damarların histamin ve bradikinine duyarlılığını azaltır.

Her iki siklooksijenaz enzimini inhibe eden ajanlar, "seçici olmayan" veya "geleneksel" NSAİİ'ler olarak isimlendirilirken, siklooksijenaz-2'yi bloke edenlere "koksib" olarak isimlendirilir (Lipsky 1998). İlaçlar, in vitro olarak COX-1 ve COX-2 seçicilikleri açısından farklılık gösterir (FitzGerald 2001; Grosser 2006). COX-2 ilaçlarının seçici etkileri nedeni ile gastrointestinal toksisite açısından daha güvenli olduğu düşünülmekteydi, ancak trombositleri inhibe edemedikleri için trombotik kardiyovasküler olayları artırma olasılıkları mevcuttur (plateletlerde sadece COX-1 eksprese edilmektedir; FitzGerald 2003).

Asetaminofen etki mekanizması daha az açıktır. Beyindeki siklooksijenazın inhibe edilmesi ile etki ettiği düşünülmektedir, bu antipiretik etkisini ve daha az belirgin antienflamatuvar etkisini açıklar. Bu nedenle, genellikle NSAİİ'ler grubunda sınıflandırılmamaktadır.



ŞEKİL 28.1 NSAİİ etki mekanizması

28.4 SINIFLANDIRMA

NSAİİ'ler zayıf asitlerdir. İlaçlar kimyasal yapılarına göre sınıflara ayrılırlar: Salisilatlar (aspirin [asetilsalisilik asit].); Propiyonik asit türevleri (ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, oksaprozin); Asetik asit türevleri (indometazin, etodolak, ketorolak, diklofenak, nabumeton, sulindak); Enolik asit (oksikam) türevleri (piroksikam, meloksikam, lornoksikam); Fenamik asit türevleri (mefenamik asit); Sülfonanilidler (nimesulid); Selektif COX-2 inhibitörleri veya koksibler (selekoksib, etorikoksib). Bu sınıflandırma, koksib'lerin ayrı bir sınıf olması dışında, çok az klinik değere sahiptir.

Asetaminofenin (parasetamol), NSAİİ'ler ile aynı grupta olup olmadığı sıkça tartışılmaktadır. Diğer NSAİİ'lerle bazı ortak özellikler paylaşmasına rağmen, sınırlı antienflamatuvar özelliğe sahip farklı bir moleküldür.

28.5 FARMAKOKİNETİK

- Biyoyararlanım: İlaçlar hızlı emilir ve ajanların çoğunun oral biyoyararlanımı, 1 ile 4 saat içinde pik konsantrasyonlarla yüksektir.
- Protein bağlanması: İlaçlar yüksek oranda proteine bağlanır (ortalama %95 ile %99).
- Yarılanma ömürleri: Etki süreleri ve yarı ömürleri bakımından büyük farklılıklar gösterirler (Tablo 28.1).
- Metabolizma ve klirens: İlaçlar karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüştürülerek metabolize edilir ve elimine edilir. Salisilat (aspirin) birinci derece kinetik ile elimine edilir ve doza bağımlı olarak yarı ömrü 0,5-19 saat arasında değişmektedir.

28.6 FARMAKODİNAMİK

NSAİİ'ler zayıf organik asit yapı gösterirler. Bunun tek istisnası asidik olmayan nabumetondur. NSAİİ'ler, daha önce şekilde gösterildiği gibi COX yolunu inhibe ederek etki gösterir. Farklı ajanlar arasında ufak farklılıklar vardır. Aspirinin bir dozu trombositlerde birkaç gün boyunca tromboksan üretimini baskılar. Bu, tromboksan-prostasiklin(TXA2-PGI2) dengesini PGI2 lehine değiştirir. PGI2

Tablo 28.1
NSAİİ ile ilgili kısa bilgiler

İlaç adı	Yarılma Süresi (Saat)	Notlar
Aspirin	4-6	Böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıklarında doz düşürülür.
Selekoksib	11	Sülfonamid alerjisinde kontrendikedir. Gastrointestinal yan etki daha azdır
Diklofenak	2	Transaminaz düzeylerinde artış insidansı, diğer NSAİD'lerden daha yüksektir.
Etodolak	6 - 7	Nispeten daha az GI toksisite
Etorikoksib	22	Şiddetli böbrek veya karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Hafif, orta derecede dikkatli olunmalıdır.
Flurbiprofen	3-4	Nadiren nörotoksisiteye neden olur (ataksi, miyoklonus, tremor, rijidite).
İbuprofen	2	Septik menenjit raporları
İndometazin	2-13	Patent duktus tedavisi için onaylanmıştır.
Ketorolak	4-6	Renal toksisite diğerlerinden daha yaygındır. Çoğunlukla analjezik olarak kullanılır.
Nabumeton	24	Yiyecek doruk konsantrasyonunu arttırır. Nadiren fototoksisiteye, psödo porfiriye neden olur.
Naproksen	12-15	Kardiyovasküler riski artırmaz. Nadiren alerjik vaskülit, psödo porfiriye neden olur.
Oksaprozin	49-60	Hafif ürükozürik. Böbrek yetmezliği ve düşük vücut ağırlığında dozu azaltılır.
Piroksikam	3-86	Hepatik hastalarda dozu azaltılır.
Sulindak	16	Polipoziste kullanılır.
Tolmetin	1-1,5	Nadiren trombotik trombositopenik purpura'ya (TTP) neden olur. Gutta etkisizdir.

vazodilatasyona ve trombositlerin inhibisyonuna yol açarak antitrombotik etkinlik gösterir (David 2005). Asetaminofen sadece COX-2'yi zayıf şekilde inhibe edebilir, bu nedenle antienflamatuvar etkisi çok azdır. Teknik olarak bir NSAİİ olarak kabul edilmez.

Etkinlik açısından karşılaştırıldığında koksibler ve diğer NSAİİ'ler benzerdir (FitzGerald 2001); ancak ilaçların bireysel etkinlikleri değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle hasta bir NSAİİ'ye cevap vermezse farklı bir ajan denenmelidir.

28.7 NSAİİ KLİNİK KULLANIMI

NSAİİ (1) kas-iskelet sistemin ağrısında semptomatik rahatlama sağlamak; (2) ateş, halsizlik, baş ağrısını tedavi etmek; (3) romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıkları tedavi etmek; (4) antitrombositik etkinliğinden faydalanarak iskemik kalp hastalığı ve iskemik inmeyi tedavi etmek (sadece aspirin) için kullanılabilir. Bunun dışında sistemik mastosidoz, Bartter's sendromu ve benzeri diğer durumlarda kullanılabilir.

28.7.1 OSTEOARTRİTLER

LOGİCA çalışması, ağrı kontrolü için NSAİİ alması gereken osteoartrit(OA) hastalarının çoğunun gastrointestinal (Gİ) ve kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermiştir. Hastaların yarısından fazlası yüksek Gİ ve/veya KV risk altındaydı, bu nedenle OA tedavileri reçete edilirken dikkatle değerlendirilmelidir (Lanas 2010).

28.7.2 DİĞER ANTİENFLAMATUVAR ARTROPATİLER

NSAİİ'ler romatoid artrit, spondiloartropati, juvenil idiyopatik artrit gibi hastalıklarda antienflamatuvar ve analjezik etkinlikleri nedeni ile kullanılır. Çoğunlukla kısa süreli olarak kullanılırlar. Ankilozan spondilitte NSAİİ kullanımının 1 yıla kadar uzatılması halinde spinal mobilité ve akut faz reaktanlarında düzelme sağlamıştır ve uzun süreli tedavi radyografik progresyonu geciktirmiştir (Dougados 1999; Wanders 2005).

28.7.3 NSAİİ DİĞER ROLLERİ

NSAİİ bazı hastalıkların gelişimini önleyebilir. NSAİİ kanser kemoprovensiyonu ve Alzheimer hastalığı açısından deneysel olarak değerlendirilmiştir (Thun 2002, McGeer 2000).

28.8 TEDAVİ YÖNETİMİ

Osteoartrit hastalarında reçete içeriklerinin değerlendirildiği bir çalışmada NSAİİ'lerin reçetelendirilmesinde düzenleyici kurumların tavsiyelerine uyulmadığı görülmüştür (Lanas 2011). NSAİİ iki şekilde reçete edilir: lokal yaralanma ve enflamasyonda analjezik etkinliği ve ateş sırasında antipiretik etkinliği için kısa süreli olarak ve romatizmal hastalıklarda antienflamatuvar etkinliği için nispeten sürekli olarak kullanılır.

Klinisyen ilacı reçetelemeden önce hastaya geçmişte bu tür ilaçların kullanımı ile alerji, bronşiyal astımda kötüleşme ve peptik ülser, gastrointestinal kanama öyküsünün olup olmadığını sormalıdır. Ayrıca hasta kardiyovasküler, böbrek ve karaciğer hastalığı açısından sorgulanmalıdır. Uzun süreli tedaviye başlamadan önce bazal hemoglobin seviyelerine bakılmalı, kan sayımı (toplam ve diferansiyel, trombositler) yapılmalı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve serum elektrolitleri kontrol edilmelidir (tablo 28.2). Yukarıda sayılan herhangi bir soruna sahip olan hastalarda ilaçlar kontrendike değilse uygun şekilde uyarlanarak verilmelidir. Bu konu ile ilgili daha detaylı bilgiden kısım 28.13'te bahsedilecektir.

Uzun süreli NSAİİ kullanımı sırasında hastalar düzenli aralıklarla klinik olarak değerlendirilmelidir. Takip protokolü temel risk profiline bağlıdır. Serum kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testlerinin ve kan sayımının periyodik olarak kontrol edilmesi gerekir.

Tablo 28.2
NSAİİ'lerle Tedavide Kontrol Listesi

Kontrol

Başlangıç

- Alerji
- Astım
- Peptik ülser, Gİ kanama
- KAH, kalp yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Tam kan sayımı
- Kreatinin, elektrolitler
- Karaciğer fonksiyon testleri

İzlem

- Tam kan sayımı
- Kreatinin, elektrolitler
- Karaciğer fonksiyon testleri

Tablo 28.3
NSAİİ'lerin advers reaksiyonları

Mukokutanöz	Alerji, ürtiker, anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz, fotosensivite
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı, kusma, diyare, peptik ülser, gastrointestinal kanama
Hepatik	Transaminaz yüksekliği, kolestaz, akut karaciğer hasarı
Böbrek	Akut interstisyel nefrit, papiller nekroz, renal tübüler asidoz, sodyum retansiyonu, hiperkalemi, böbrek yetmezliği
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliğinde kötüleşme
Akciğer	Alerjik astımın alevlenmesi (aspirin duyarlı), vazomotor rinit
Hematolojik	Sitopeni, anemi (gastrointestinal kanamalardan)
Nörolojik	Konfüzyon, uyuşukluk, baş dönmesi, aseptik menenjit, nöbet
Diğer	Reye sendromu

28.9 NSAİİ ADVERS ETKİLERİ VE TOKSİSİTELERİ

İlaçlar bazı ortak advers etkilere sahiptir. Bunlar tablo 28.3'te özetlenmiştir.

28.10 NSAİİ'lerin SEÇİMİ

Farklı NSAİİ'ler etkinlik açısından karşılaştırılabilir; bununla birlikte, moleküllere cevapta bireyler arası farklılıklar gözlenebilir. Belirli bir NSAİİ seçerken dikkat edilmesi gereken faktörler bireysel cevap, toksisite, yarı ömür, maliyet ve doktor veya hasta tercihleridir. Belirli ajanlarla ilgili önemli konular kısaca özetlenmiştir (Tablo 28.1).

28.11 NSAİİ KULLANIMI İÇİN ÖNLEMLER

- Gastrointestinal hastalık: Bölüm 28.13'te tartışıldı
- Kardiyovasküler hastalık: Bölüm 28.13'te tartışıldı
- Böbrek hastalığı: Bölüm 28.13'te tartışılmıştır.
- Eşlik eden ilaçlar: Bölüm 28.12'de tartışıldı.

28.11.1 ANEMİ

Şiddetli anemi varlığında NSAİİ kaynaklı gastrointestinal kanama riski artar. NSAİİ alan hastada anemi özellikle demir eksikliği anemisi saptanırsa belirgin kanama gözlenmese de Gİ kanama açısından değerlendirilmelidir.

27.11.2 HİPERSENSİTİF REAKSIYONLAR: ASTIM

Asprine ve diğer NSAİİ'lere hipersensitiviteye eşlik eden üst solunum yolu (rinosinüzit/nazal polip) ve alt solunum yolu (astım) patolojileri aspirin triadı, astım triadı veya Sampter sendromu olarak bilinir (Sampter 1968). Günümüzde aspirinle indüklenen respiratuvar hastalık (AERD) olarak adlandırılmaktadır, çünkü bu hipersensitivite reaksiyonu değil, altta yatan kronik enflamatuvar solunum yolu hastalığının aspirin ve diğer NSAİİ'ler tarafından indüklenmesidir (Barges-Gieno 2002). Bu duruma lökotrien sentezi dahil olmak üzere enflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olan PGE2'nin NSAİİ kullanımı ile azalmasının neden olduğu öne sürülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalı, yerine asetaminofen ve COX-2 gibi alternatif ilaçlar kullanılmalıdır (Çelik 2005).

28.11.13 GECİKMİŞ HİPERSENSİVİTE

Kutanöz semptomlar, NSAİİ'lere gecikmiş aşırı duyarlılığın en sık belirtileridir. Mortaliteyi azaltmak için ilacın hemen bırakılması önerilmektedir. Semptomatik tedavi sistemik kortikosteroid ve anti-histaminikleri içermektedir (Kowalski 2011). SJS/TEN'li hastalar yoğun bakım ünitelerinde yanık hastaları gibi tedavi edilmelidir. Spesifik farmakolojik bir tedavisi yoktur ve kortikosteroid, plazma-ferez, intravenöz immünglobulin veya imünsupresif tedavilerin kullanımı hala tartışılmalıdır (French 2006).

28.11.4 GEBELİKTE KULLANIMI

Gebelik boyunca NSAİİ kullanımı özellikle 3. trimesterde önerilmez. Fetusta fetal duktus arteriozus'un erken kapanmasına ve böbrek disfonksiyonuna neden olabilir. Ek olarak erken doğumla da ilişkilendirilmektedir (Østensen 2004). Buna rağmen, asetaminofen gebelikte güvenilir ve iyi tolere edilir olarak kabul edilmektedir (Graham 2005). Aspirin antifosfolipid antikorları olan gebelerde kullanılmaktadır (Cervera 2004).

28.11.6 YAŞLIUKTA KULLANIMI

Yaşlılar NSAİİ kullanımı ile oluşabilecek yan etkiler açısından daha yüksek risk grubuna dahildir. Ayrıca yaşlı kişiler komorbid durumlar için başka ilaç kullanıyor olabilir ve bu durum ilaç etkileşimi olasılığında artışa neden olabilir. NSAİİ'ler gerekli durumlarda mümkün olan en düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır. Böyle durumlarda asetaminofen kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

28.11.7 CERRAHİDE KULLANIMI

Trombosit TXA2 üretiminin inhibisyonu nedeni ile cerrahi veya yara bölgesinde kanama gerçekleşebilir. NSAİİ'ler, hemostazı sağlamak için ameliyattan yarı ömürlerinin beş katına eşit süre kadar önce kesilmelidir. Aspirin, ameliyattan 1-2 hafta önce kesilmelidir, çünkü trombositlere etkisi geri dönüşümsüzdür.

28.12 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşiminin tanınması ve önlenmesi, klinisyenler için çok önemlidir. Her yıl birçok yeni ilaç tanıtılmakta ve kullanımlarıyla yeni etkileşimler ortaya çıkmaktadır. Potansiyel etkileşimleri tespit etmek için bir yazılım vardır. Ancak, her etkileşimi önemli olarak değerlendirme eğilimindedir ve reçete yazmayı zorlaştırır. Önemli (klinik olarak anlamlı) etkileşimler ciddiye alınmalıdır. NSAİİ'lerin sıklıkla diğer ilaçlarla birlikte reçete edilmesi gerekir. Örneğin, metotreksat ile tedavi gören romatoid artritli bir hastada ağrının kontrolü için NSAİİ gerekebilir ya da sülfonilüre ile tedavi edilen diabetes mellituslu bir hasta başka bir nedenle NSAİİ alabilir. Bu gibi durumlarda klinisyenin çok dikkatli olması gerekir ve hastaların oluşabilecek ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgilendirilmesi gerekir. Olası ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgiler açıklayıcı ancak ayrıntılı olmayacak şekilde özetlenmiştir (Tablo 28.4). Doktorlar, yazılım tabanlı bir ilaç etkileşimi denetleyicisini (örneğin, PDR Ağı, <http://www.pdr.net/drugpages>; British National Formulary, <http://bnf.org/bnf/index.htm>; Medscape, <http://reference.medscape.com>) ve ürün bilgilendirme broşürleri dahil standart referanslarını incelemelidir.

28.13 ÖZEL DURUMLAR VE TOKSİSİTELER

NSAİİ yazarken en dikkat edilmesi gereken gastrointestinal, kardiyovasküler ve böbrek toksisiteLERİDİR. Birinci basamak sağlık kuruluşuna 100,000 kişilik hasta grubu incelendiğinde (Bandolier 2000), 65 yaşının üstünde olan ve NSAİİ kullanan 3500 kişilik popülasyonda her yıl üst gastrointestinal kanama için 18, akut renal yetmezlik için 10 ve konjestif kalp yetmezliği için 22 kişi hastaneye başvurmıştır.

Buların nedeni aşağıda açıklanmıştır.

Tablo 28.4
Yaygın ilaç etkileşimleri listesi

İlaç kategorisi	İlaçlar	Etki	Mekanizma
Antidiyabetik ilaçlar	Oral hipoglisemik ilaçlar (örneğin, glibenklamid, glipizid, glimipirid)	Artmış hipoglisemi riski	Plazma proteinlerine bağlanmak için yarışma, metabolizmanın inhibisyonu
Antikoagülan ilaçlar	Antikoagülanlar (örneğin, varfarin)	Artmış kanama riski	Plazma proteinlerine bağlanmak için yarışma, metabolizmanın inhibisyonu
Antihipertansif ilaçlar	Tüm antihipertansifler (örneğin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, β -bloker) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokerleri	Hipertansiyonun azalmış kontrolü	NSAİİ'ler tarafından sodyum retansiyonu
Diüretikler	Tüm diüretikler K+ tutucu diüretikler	Renal toksisite Hiperkalemi	Renal prostoglandin blokasyonu aracılı vazodilatasyon ile kan akımı korunur.
Antimikrobiyal ilaçlar	Kinolonlar Aminoglikozidler	Nöbet İlacın plazma seviyesinin artması	Hipovolemi Aldosteron aksının bloklanması
Antiepileptik ilaçlar	Fenitoin, valproat	İlacın plazma seviyesinin artması	Plazma proteinlerine bağlanmak için yarışma, metabolizmanın inhibisyonu
Psikiyatride kullanılan ilaçlar	Lityum Alkol	İlacın plazma seviyesinin artması Gastrointestinal kanama riskinde artış	İlacın böbrek atılımının azalması
İmmunosupresif ilaçlar	Kortikosteroidler, Siklosporin, Metotreksat	Renal toksisitede artış İlacın plazma seviyesinin artması	Aditif etki İlacın böbrek atılımının azalması
Kardiyovasküler ilaçlar	Digoksin	İlacın plazma seviyesinin artması	İlacın böbrek atılımının azalması

28.13.1 NSAİİ İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL TOKSİSİTE

COX-1 yolağından üretilen prostoglandinler mide asit salgılanmasının regülasyonundan (PGE2 ve PGI2 asit salgılanmasını azaltır) ve mukozal savunmanın ve sitoproteksiyonun devamlılığından (PGE2 epitelyal mukus üretimini, bikarbonat sekresyonunu artırır, PGE2 ve PGI2 mukozal kan dolaşımını vazodilatasyon ve epitelyal proliferasyon ile korur) sorumludur. NSAİİ kullanımı ile bu sistemin bloklanması ülserasyonlara neden olabilir (Scheiman 1996; Wolfe 1999). Tüm NSAİİ'ler, profilaktik düşük doz aspirin dahil, GI toksisite ile ilişkilidir (Lanas 2007; Sostres 2011). Koksib'ler ayrıca asemptomatik Gİ ülserlerine neden olabilir ve uzun süreli NSAİİ alan hastaların yaklaşık %30'unda bulunduğu saptanmıştır (Bombardier 2000). 3 ay boyunca düşük doz profilaktik aspirin kullananların asemptomatik ülserlerin prevalansı %7,3'tür (Wilcox 1994). H. pylori enfeksiyonu, bu komplikasyonun riskini artırır ve enfeksiyonun ortadan kaldırılması riski azaltmada avantaj sağlar (Aalykke 1999; Laine 2002; Ghosh 2005). COX-2 inhibitörleri bile, non-selektif NSAİİ'lerden daha düşük olma-

sına rağmen, GI toksisite ile ilişkilidir. CLASS çalışmasında, selekoksib ile oluşan GI toksisite diklofenak ile karşılaştırıldığında daha düşüktü, ancak bu fark bir yıl içinde gözlenmemiştir (Silverstein 2000).

Gastrointestinal toksisite için risk faktörleri, peptik ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü, eş zamanlı ilaç kullanımı (glukokortikoid, varfarin gibi antikoagülanlar), yüksek doz NSAİİ kullanımı, uzun süreli NSAİİ kullanımı, diğer tıbbi sorunların varlığı (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği) ve ileri yaştır (>60 yaş; Wolfe 1999). Hastanın yakın zamanda komplike peptik ülser öyküsü veya en az iki risk faktörü (komplike olmayan ülser öyküsü; yüksek doz NSAİİ kullanımı; eş zamanlı aspirin kullanımı; [düşük doz dahil], antikoagülan veya kortikosteroid kullanımı; >65 yaş) varsa risk maksimum olacaktır (Lanza 2009). Bu tür hastalarda NSAİİ kullanımında COX-2'nin PPI ile birlikte kullanılması, kanama riskini minimize edecektir (Chan 2007). Yapılan büyük çalışmalar (OMNIUM - omeprazol vs. misoprostol; ASTRONAUT - ranitidin vs. omeprazol; MUCOSA — Misoprostol Ülser Komplikasyonları Sonuçlarının Değerlendirilmesi) ve son zamanlarda yapılan bir meta-analizde (Rostom 2007) misoprostol, PPI ve H2RA'ların çift dozlanımının (standart doz değil), endoskopik gastrik ve duodenal NSAİİ kaynaklı ülser riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. H2RA standart dozları bu konuda etkisiz olarak saptanmıştır. Profilaksi açısından, incelenen tek ajan misoprostolun NSAİİ kullanımı ile ilişkili ülser gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, zayıf tolerans ilacın kullanımını sınırlar. İntoleranstan, çoğunlukla ishalden kaçınmak için, daha düşük dozda misoprostol (800 µg yerine 400 µg) kullanılmak istenilmiştir. Her iki doz da diyare ile ilişkilidir ancak misoprostolün düşük dozda etkinliği belirlenememiştir. Bu nedenle, NSAİİ ile ilişkili ülserleri önlemek için düşük dozlu misoprostol kullanımı etkili değildir. COX-2 seçici blokerlerin kullanımıyla ilgili olarak, Selekoksib Uzun Süreli Artrit Güvenlik Çalışması (CLASS), diğerlerine kıyasla selekoksibin daha iyi tolere edildiğini göstermiştir (Silverstein 2000). MEDAL, VIGOR ve diğer çalışmalarda, COX-2 inhibitörlerinin daha düşük GI toksisitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Cannon 2006; Bombardier 2000). NSAİİ'lerin gastrointestinal toksisitelerini önlemenin en iyi yolu, mukozal koruyucu ajan veya proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılsın ya da kullanılsın non-selektif NSAİİ'lerden kaçınmaktır. Bir başka alternatif, çok az gastrik yan etkisi olan asetaminofen kullanmak olabilir (Cryer 1998).

28.13.2 HEPATOTOKSİSİTE

NSAİİ'ler, İlaça Bağlı Karaciğer Hasarının (İBKH) yaygın nedenleridir. İnsidans düşüktür, ancak 0,29/100,000 ile 9/100,000 arasında değişkenlik gösterir NSAİİ'ler, karaciğerde asemptomatik, geçici, hipertransaminazemiden, fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişen düzeylerde geniş spektrumlu hasarlara neden olabilir. Sarılık varlığı prognostik olarak kötüdür, %25 oranında ciddi hastalık gelişir (Bessone 2010). NSAİİ'ler arasında karaciğer toksisitesi açısından en yüksek güvenlik profiline sahip ajan ibuprofendir ve yapılan büyük çalışmalarda ciddi karaciğer hasarı olguları görülmemiştir. Nadi-ren, piroksikam ciddi hepatoselüler hasara neden olabilir. Nimesulid, bazı ülkelerde ciddi karaciğer hasarı nedeniyle pazardan kaldırılmıştır; diğer ülkelerde ise sadece yetişkinlerde kısa süreli kullanım için önerilmektedir. Koksib'lerin neden olduğu karaciğer hasarı, her 100.000 kişiden 1'inde meydana gelen nadir bir olaydır (Boelsterli 2002).

28.13.3 NSAİİ İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER TOKSİSİTE

Endotelial COX-2, vasküler düz kasın dilatasyonuna neden olan ve trombosit agregasyonunu bloke eden PGI₂'yi üretir. Diğer taraftan ise sadece COX-1 ekspresyonu olan trombositler, trombosit agregasyonuna neden olan TXA₂'yi üretir. Streste, COX-2 ekspresyonu COX-1'i baskılar. Bu nedenle, COX-2'nin bloke edilmesi beklenildiği gibi olumsuz kardiyak olaylara neden olabilir (Cheng 2006). Üç önemli çalışma— Selekoksib Uzun Süreli Artrit Güvenlik Çalışması (CLASS), Vioxx Sonuçları Değerlendirme Çalışması (VIGOR) ve Vioxx Adenomatöz Polip Önleme Çalışması (APPROVe) (Silverstein 2000; Bombardier 2000; Bresalier 2005) —kardiyovasküler yan etkilerin tüm koksiblerin doğasında var olan bir "sınıf etkisi"olduğunu göstermiştir. Randomize çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında (31 çalışma; 116.429 hasta, 115.000'den fazla hasta takibi), önceki araştırmaları doğrulayacak şekilde, birçok NSAİİ kullanımı ile kardiyovasküler olay riskinde artış oldu-

ğunu göstermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, miyokard enfarktüsü riskinin en yüksek olduğu (rate ratio /insidans oranı 2.12) NSAİİ rofekoksib (piyasadan çekilmiştir)'dir. İbuprofen en yüksek inme riski ile ilişkilendirilmiştir (3.36, 1.00 ila 11.6), ardından diklofenak gelmektedir (2.86, 1.09 ila 8.36). Etorikoksib (4.07, 1.23 ila 15.7) ve diklofenak (3.98, 1.48 ila 12.7) en yüksek kardiyovasküler ölüm riskiyle (yaklaşık dört kat) ilişkilendirilmiştir (Trelle 2011). Risk hem geleneksel NSAİİ'ler (risk ortalaması 1.19; diklofenak 1.38; Singh 2006) hem de COX-2 selektif NSAİİ'ler için mevcuttur. En düşük KV riskin naproksene ait olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda ibuprofen için doza göre gruplandırmanın önemli olduğu belirtilmiştir, bu çalışmada bu uygulama yapılmadığı için ibuprofen sonuçlarının yorumlanması eksik kalmıştır. Kardiyovasküler güvenlik sorunları rofekoksib gibi bir dizi koksibin geri çekilmesine neden olmuştur. NSAİİ'lerin çoğunda kardiyovasküler risk olduğu ile ilgili somut kanıtlar vardır ve bu veriler klinisyenlere, reçetelerini düzenlemede rehberlik etmelidir.

Kan basıncı, glisemik durum, lipid profili, sigara içme durumu ve ailenin iskemik kalp hastalığı öyküsü gibi Framingham risk faktörlerine dikkat edilmelidir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi, Ulusal Kolesterol Eğitim Girişimi'nin internet sitesi (<http://hp2010.nhlbi.nih.gov/atpiii/calculator.asp>) gibi sitelerin online hesaplayıcıları kullanılarak objektif olarak yapılabilir ve sonuçlara göre tedavi planlanabilir. Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda gastrointestinal risk düşüğe naproksen tercih edilir. Bu hastaların profilaktik düşük doz aspirin de kullanıyor olmaları gerekmektedir, bu da Gİ riski artırır. Bu nedenle, tedaviye bir PPI eklenmelidir (Rostom 2009). Hem GI hem de KV riski olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Amerikan Kalp Birliği, KV riski olan hastalarda NSAİİ'lerin kullanımı ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır (Antman 2007).

28.13.3.1 DÜŞÜK DOZ ASİRİN KULLANIMI

Kardiyak koruma için düşük doz aspirin kullanımı karmaşık bir durumdur. NSAİİ'ler, muhtemelen aspirin ile trombositteki COX-1'in asetilasyon bölgesi için yarışarak, aspirinin (Catella-Lawson 2001) koruyucu etkisini azaltırlar. NSAİİ'ler bu konuda zayıftır (aspirinle kıyaslandığında, geri dönüşümlü inhibitör oldukları için). Klopidoğrel, önemli kardiyovasküler risk faktörleri olan ve kronik NSAİİ kullanması gereken hastalar için düşük doz aspirinin rasyonel bir alternatifi olarak kullanılabilir. Koksib'ler, düşük doz aspirinin trombositler üzerindeki inhibe edici etkilerini engellemez, ancak daha önce açıklandığı gibi kardiyovasküler riski artırır ve düşük doz aspirinin bu artan riske karşı devamlı koruma sağladığına dair kanıt yoktur (FitzGerald 2001; Grosser 2006).

Ayrıca, NSAİİ'ler volüm yüklenmesine ve kan basıncında ılımlı artışa neden olabilir; antihipertansif ilaçların terapötik etkisini azaltabilir ve kalp yetmezliğini kötüleştirir. Etorikoksib kan basıncı kontrolüyle ilgili problemlerle daha sık ilişkilendirilebilir. NSAİİ'lerde supin pozisyonunda kan basıncında yaklaşık 5 mmHg artış beklenebilir (Johnson 2003). Bu durum, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda NSAİİ reçete edilirken dikkate alınmalıdır.

28.13.4 NSAİİ İLİŞKİLİ RENAL TOKSİSİTE

Renal prostaglandinler, dehidrate kalınan durumlarda veya hipovolemi olduğu zaman (örneğin kalp yetmezliği) ayrıca parankimal böbrek hastalığı olan kişilerde böbrek perfüzyonunun korunmasında önemlidir. Bu durumlarda, renin- anjiyotensin-aldosteron sistemi uyarılarak vazokonstriksiyona neden olur. Prostaglandinlerse, damarları genişleterek dengenin yeniden oluşmasını sağlar. Bu nedenle, NSAİİ'ler, COX enzimini bloke eder ve intrarenal hemodinamiyi değiştirerek (renal kan akışını azaltırlar), glomerüler filtrasyonda düşüşe ve sonuçta sodyum ve su tutulumuna neden olurlar (Whelton 2000).

NSAİİ'ler sodyum tutulumu ve ödem, hiperkalemi, akut böbrek yetmezliği ve daha nadir olarak proteinüri, interstisyel nefrit, renal papiller nekroz/kronik interstisyel nefrit gibi yan etkilere neden olabilir (De Broe 2005). Ayrıca subklinik nefrotoksikite vakaları da bildirilmiştir (Calvo-Alen 1994).

Hiperkalemi, potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörü veya miyelom veya kalp yetmezliğinde kullanıldığında ortaya çıkan sıra dışı bir komplikasyondur. Renal papiller nekroz/kronik interstisyel nefrit, NSAİİ'lerin yüksek dozlarda kullanımı ile ortaya çıkar. Akut interstisyel nefrit tedavisi sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir, ancak tipik olarak tedaviden aylar sonra ortaya çıkar.

Tablo 28.5
Risk Sınıflandırmasına Göre NSAİİ'lerle Tedavi Seçenekleri

Risk grubu	Tedavi seçeneği
Düşük GI ve düşük KV risk	NSAİİ
Düşük GI ve yüksek KV risk	Naproxen + mümkünse PPI + klopidoğrel ^a (PPI eklenmiştir çünkü kombinasyonun GI toksisitesi düşük-doz aspirin eklenmiş gibidir)
Yüksek GI ve düşük KV risk	NSAİİ + PPI Koksibler ± PPI (riske bağlı olarak eklenir)
Yüksek GI ve yüksek KV risk	NSAİİ kaçınılmalı, asetaminofen kullanılır

^a Düşük doz aspirin etkinliği, NSAİİ'lerle azaltılabilir.

PPI, omeprazol gibi proton pompası inhibitörleri (Grosser 2006; Wolfe 1999; Bijlsma 2010).

Genellikle tedavinin kesilmesi ile düzelse de, akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedenidir.

NSAİİ'ye bağlı gelişen böbrek yetmezliği predispozisyonu için risk faktörleri ileri yaş; varolan inrensek renal hastalık; hipovolemi (dehidrasyon); diüretiklerin veya anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörünün kullanılması; ve siroz, kalp yetmezliği gibi komorbid durumlardır. NSAİİ'ler (koksib'ler dahil), NSAİİ ile ilişkili hemodinamik nedenli böbrek yetmezliği için risk faktörlerinden bir veya daha fazlası mevcut olduğunda dikkatlice reçetelenmelidir (eğer kesin reçetelenmesi gereken bir durum varsa) ancak kreatinin klirensinin 30 mL/dak. daha düşük olduğu durumlarda kullanılmamalıdır.

28.13.5 Topikal NSAİİ'ler

Klinik bilgi, Tablo 28.5'teki gibi özetlenebilir.

28.14 GASTROİNTESTİNAL VE KARDİYOVASKÜLER RİSKLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

NSAİİ'lerin topikal preparatları (jel, merhem vb.) lokalize kas-iskelet sistemi ağrısı ve burkulma gibi enflamasyon durumlarında kullanılmaktadır. Kas incinmeleri ve burkulmalarda, artritlik durumlarda topikal NSAİİ'lerin etkinliği klinik olarak kanıtlanmıştır (10,160 hastayı içeren 86 randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesi; Moore 1998). Etkin olduğu bulunan ilaçlar ketoprofen (NNT 2.6), felbinak (3.0), ibuprofen (3.5) ve piroksikamdır (4.2). Daha yakın zamanda yayınlanmış bir Cochrane derlemesinde (Massey 2010), topikal diklofenak, ibuprofen, ketoprofen ve piroksikamın benzer etkinliğe sahip olduğu saptanmış ancak indometazin ve benzydaminin plaseboya göre üstünlüğü saptanmamıştır. Lokal cilt reaksiyonları genellikle hafif ve geçici olup, plasebo alanlar ile fark gözlenmemiştir. Topikal uygulamadan sonra plazma konsantrasyonları düşüktür (genellikle % 5'ten az) ve sistemik advers olay çok azdır. Farklı topikal NSAİİ'leri veya bir NSAİİ'nin oral ve topikal formlarını birbirleriyle güvenilir bir şekilde karşılaştırmak için veriler yetersizdir. Topikal NSAİİ'ler hem akut (NNT 3.9 [3.4–4.4].) hem de kronik (NNT 3.1 [2.7–3.8].) koşullarda etkilidir. Topikal NSAİİ'ler daha az gastrointestinal toksisiteye neden olduğu için oral NSAİİ'lerden daha güvenlidir. Bununla birlikte, topikal ajan kullanan yaşlı hastaların önemli bir kısmı sistemik advers reaksiyonlar bildirilmektedir (Makris ve ark. 2010). Ciltte abrazyon, ülserasyon ve benzeri durumlar varsa, topikal müstahzarlar belirgin nedenlerden dolayı kullanılmamalıdır.

Tablo 28.6
Hastalara talimatlar

- Reçete edilmedikçe ilacı almayınız.
- Aspirin ya da herhangi bir analjezik (NSAİİ) için alerji ya da diğer advers reaksiyon öykünüz varsa, ilacı kullanmayın.
- NSAİİ almadan önce gastrointestinal kanama veya ülser öykünüz varsa doktorunuza danışın.
- Hamileyseniz, hamile kalmaya niyetindeyseniz ya da emziriyorsanız doktorunuza söyleyin, çünkü ilaçlar bebeğinize zarar verebilir.
- Diğer nedenlerle başka ilaç kullanıyorsanız, ilaçlar arasında oluşabilecek ilaç etkileşimleri açısından bu durumu doktorunuza söyleyin.
- Herhangi bir kanama veya pıhtılaşma sorunu varsa doktorunuzu bilgilendirin.
- Bazı NSAİİ'ler uyuşukluğa neden olabilir; bu nedenle, araba kullanmak/makine kullanmak gibi dikkat gerektiren işleri yapmadan önce gerekli önlemleri alın.
- NSAİİ'lerin hipertansiyon, kalp problemleri, böbrek problemleri, astım ve diğerleri gibi diğer tıbbi koşulları da etkileyebileceğini unutmayın.
- Düzenli olarak alkol içiyorsanız doktorunuzu bilgilendirin.

ÇIKARILACAK MESAJLAR

- NSAİİ'ler, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik ortak etkilerine sahip heterojen kimyasal bileşiklerdir.
- NSAİİ'lerin çoğu, zayıf organik asitlerdir. NSAİİ'ler, daha önce gösterildiği gibi COX yolunu inhibe ederek etki gösterir.
- NSAİİ kullanan hastada dikkat edilmesi gereken en önemli üç husus gastrointestinal, kardiyovasküler ve böbrek toksisiteleridir.
- NSAİİ, ilaca bağlı karaciğer hasarının (İBKH) sık görülen nedenlerindendir. Ancak, insidansı düşüktür.
- NSAİİ şu durumlarda daha dikkatli reçete edilmelidir: ileri yaş; varolan renal hastalık; dehidrasyon; diüretiklerin veya anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörünün kullanılması; siroz ve kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar.
- Hastalara talimat: NSAİİ reçete edilen hastalar ilaç ve gerekli önlemler hakkında bilgilendirilmelidir (Tablo 28.6).

WEB SİTELERİ

PDR Network, <http://www.pdr.net/drugpages/concisemonographlist.aspx> British National Formulary, <http://bnf.org/bnf/index.htm>
Medscape, <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

GENEL ARAŞTIRMALAR

Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton LL (ed.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2006.
Imboden JB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH (eds.), Current Diagnosis and Treatment in Rheumatology. New York: McGraw Hill, 2007.

REFERANSLAR

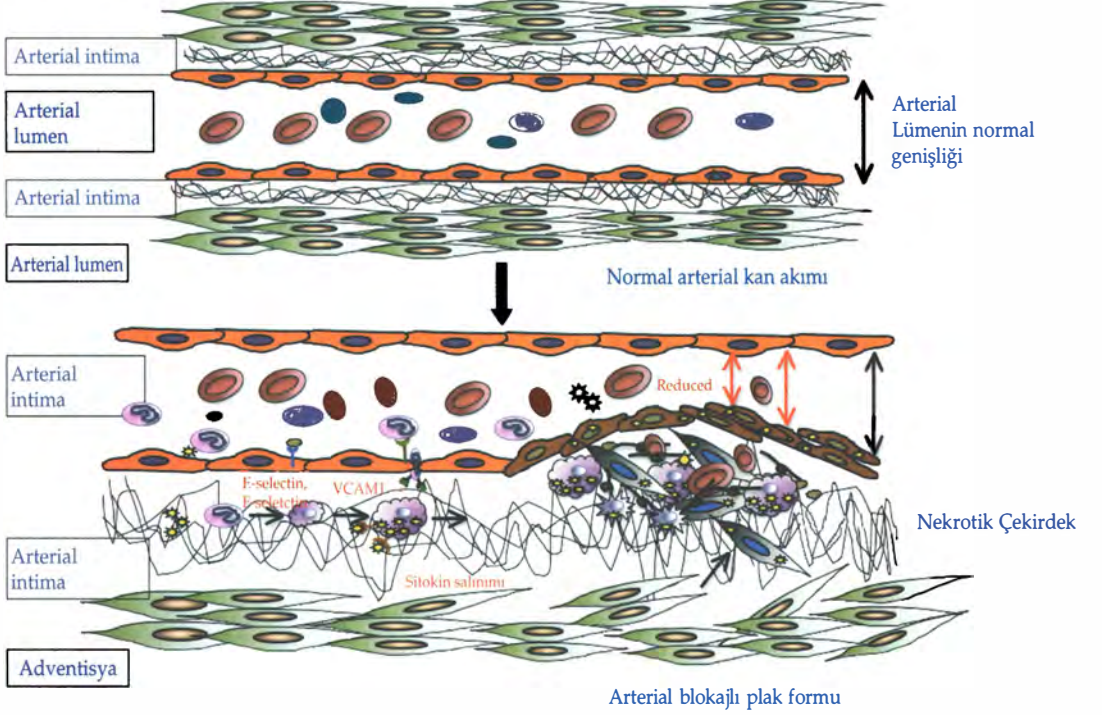
1. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116(6):1305–1309.
2. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA, American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12):1634–1642.
3. Bandolier. More on NSAID adverse effects. 2000. Available at <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band79/b79-6.html#Heading8>.
4. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89:474–478.
5. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16(45):5651–5661.
6. Bijlsma JWJ. Patient benefit risk in arthritis: A rheumatologist's perspective. *Rheumatology* 2010; 49:ii11–ii17.
7. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002; 25: 633–648.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520–1528.
9. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:85–87.
10. Bresalier R, Sandler R, Quan H, et al. Adenomatous polyp prevention on Vioxx: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. APPROVe Trial Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:1092–1102.
11. Calvo-Alen J, Angeles De Cos M, Rodriguez-Valverde V, Escallad R, Florez J, Arias M. Subclinical renal toxicity. *J Rheumatol* 1994; 214:1742–1747.
12. Cannon CP, Curtis SP, Bolognese JA, et al. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) study program: Cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2006; 152:237–245.
13. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809–1817.
14. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005; 42:127–131.
15. Cervera R, Balasch J. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2004; 13(9):683–687.
16. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: A double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369:1621–1626.
17. Cheng Y, Wang M, Yu Y, et al. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest* 2006; 116:1391–1399.
18. Cryer B, Kimmer MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105:20S–30S.
19. De Roee ME. Drug-induced nephropathies. In Davison AMA, Cameron JS, Grunfeld JP et al. (eds.) *Oxford Textbook of Nephrology*, 2581–2598. Oxford: Oxford University Press. 2005
20. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: What is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999; 38:235–244.
21. Dudzinski DM, Serhan CN. Pharmacology of eicosanoids. In David E Golan (ed.) *The Pathologic Basis of Drug Therapy*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; p. 627–643.
22. Einhorn T. Do inhibitors of cyclooxygenase-2 impair bone healing? *J Bone Miner Res* 2002; 17:977. Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Nov; 2(11):879–890.
23. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6):433–442.
24. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:543–549.

25. Furst D, Ulrich RN, Varkey-Altamirano C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, disease modifying anti- rheumatic drugs, nonopioid analgesics, and drugs used in gout. In: Bertram G Katzung (ed.) *Basic and Clinical Pharmacology*. New Delhi: Tata McGraw-Hill Education Private Limited. 2009; p. 621–629.
26. Ghosh B, Ghosh A. Influence of *H. pylori* and omeprazole on celecoxib induced gastroduodenal mucosal injury. *Ind J Gastroenterol* 2005; 24:177.
27. Graham G, Scott K, Day R. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28(3):227–240.
28. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116(1):4–15.
29. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307–314.
30. Johnson DL, Hisel TM, Phillips BB. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother* 2003; 37:442–446.
31. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to non- steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—classification, diagnosis and management: Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66:818–829.
32. Laine L. Review article: The effect of *Helicobacter pylori* infection on nonsteroidal anti-inflammatory drug- induced upper gastrointestinal tract injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl 1):34–39.
33. Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine* 2011; 9:38. doi:10.1186/1741-7015-9-38.
34. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: Epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(1):163–173.
35. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: The LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(8):1453–1458.
36. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3):728–738.
37. Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, Dubois RN, Simon LS, van de Putte LB. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Rheumatology* 1998; 25:2298–2303.
38. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects (AEs) of topical NSAIDs in older adults with osteoarthritis (OA): A systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2010; 37(6):1236–1243.
39. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the risks of chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use in older adults. *Ann Longterm Care* 2010; 18(9):24–27.
40. Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; June 16(6).
41. McGeer PL. Cyclooxygenase-2 inhibitors: Rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000; 17:1–11.
42. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically-applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316:333–338.
43. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* Mar. 2004; 5(3):571–580.
- Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J, Lanas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Review). The Cochrane Library 2007. <http://www.med.upenn.edu/gastro/documents/CochranedatabaseNSAIDSpud.pdf>.
44. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, for the Canadian Association of Gastroenterology Consensus group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009; 29(5):481–496.
45. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975–983.
46. Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:279–298.
47. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284:1247–1255.
48. Singh G, Wu O, Langhorne P, et al. Risk of acute myocardial infarction with non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R153.
49. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 8, 385–394 (July 2011) | doi:10.1038/nrgastro.2011.97.

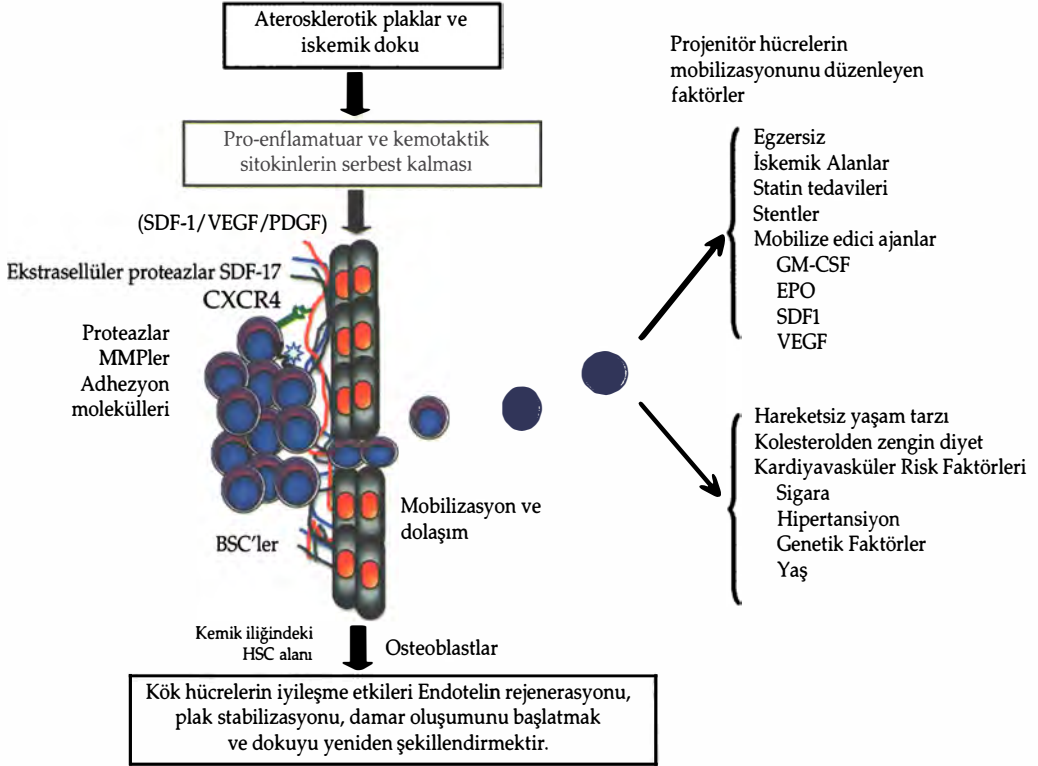
50. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:252–266.
51. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086doi:10.1136/ bmj. c7086.
52. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232–235.
53. Vane JR. Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(Suppl 1):1–3.
54. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and acetaminophen and the effects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79:84–94.
55. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1756–1765.
56. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sciences* 2002; 99:13371–13373.
57. Whelton, A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non- NSAID analgesics. *American Journal of Therapeutics* 2000; 7:63–74.
58. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994; 154:42–46.
59. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:188.

Renkli Görseller

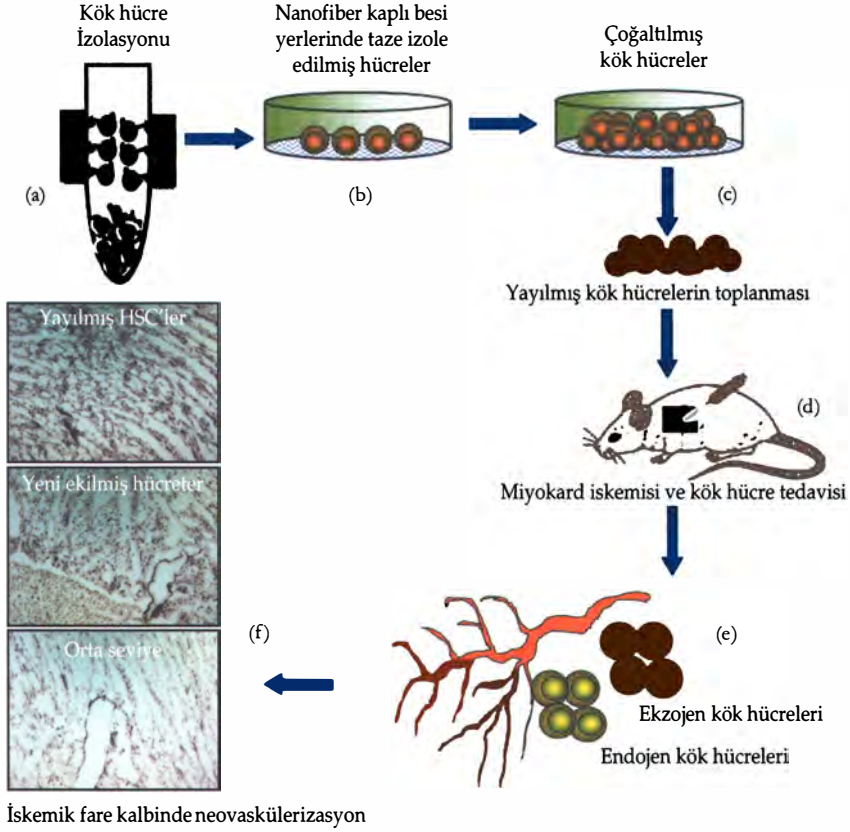
Çeviri: Muhammed İkbâl BAŞ



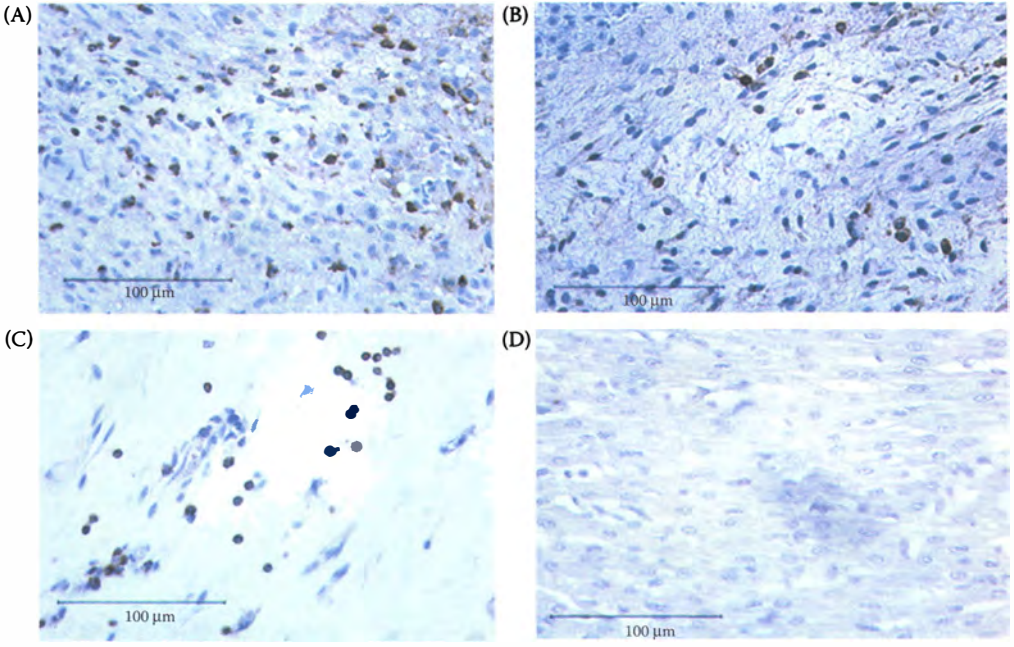
ŞEKİL 6.1 Normal arterin şeması ve aterosklerozun gelişimi. (a) Tıkanıklık olmayan kan akımlarında normal arterin parçalı görünüşü. Arteral intimanın takip ettiği lumen arteri ve adventisanın takip ettiği yumuşak vasküler kas hücreleri. Sirküle olan az sayıda immün ve progenitör hücre ve lumen içinde sirküle olan beyaz kan hücrelerinin beraberinde çok sayıda kırmızı kan hücresi. (b) Ateroskleroz, yüksek kolesterolli diyet ve diğer risk faktörleri sonucunda arterlerde gelişen enflamatuar bir bozukluktur. Okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) benzeri modifiye olmuş lipitler endotelle etkileşirler. Hasar görmüş endotel, kemotaktik proteinleri ve VCAM1, ICAM1 ve selektinler gibi adezyon molekülleri yukarı doğru regüle eder. Bu moleküller, sirküle halde arterial intimaya taşınan lökositleri ve plateletleri kendine çeker. Arterial intimada, ox-LDL, skavenjir reseptörleri açığa çıkaran makrofajlar tarafından fagositoza uğratılır ve köpük hücrelerine dönüştürülür. ySMC'ler ayrıca pro-enflamatuar hale geçer, intimaya taşınır, ekstra selüler matrikse salgılanır ve arterial kan akışını zorlaştırmaya başlayan lipit çekirdekleri oluşturur. Pro-enflamatuar endotel hücreler, plateletler, köpük hücreler ve diğer immün hücreler (B, T, DC, ve mast hücreleri) de bir plak oluştururak lipit-nekrotik çekirdek içinde kısıtlı kalırlar, ki bu koptuğu takdirde ileriki dokularda kan geçişini durdurarak iskemi oluşturacaktır.



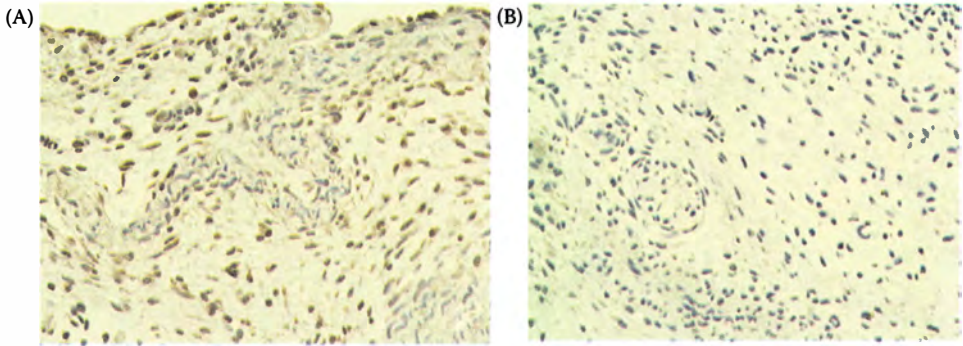
ŞEKİL 6.2 Projenitör hücrelerin mobilizasyonu ve içeri alınması. Hasar görmüş damar ve iskemik bölgeler kemotaktik faktörleri (SDF-1, VEGF, PDGF, vb) kan sirkülasyonuna salmaktadır. Mobilize faktörlerin salınımı, projenitör hücrelerin (HSC, EPC ya da vSMC) kemik iliğinden çıkmasına ve kemik iliğindeki c kit+ HSC'lerin oluşturduğu klevajlara aracılık eden MMP9 gibi proteazların içeri alınmasına sebep olmaktadır. Projenitör hücrelerin mobilizasyonunun pozitif regülatörleri iskemik alanları, eksersiz, mobilize ajanları vs. içerir. Sigara, hipertansiyon, hayat tarzı seçimleri ve belirli kardiyovasküler koşullar, sirkülasyon halindeki projenitör hücrelerin sayısında azalmaya sebep olur. Projenitör hücreler, hasar görmüş endotel hücreleri ile pro-enflamatuar yumuşak kas hücrelerini rejener eder ve onların yerine geçer, ve intimal hiperplaziye öncülük edebilir. İskemik alanlarda, projenitör hücreler neovaskülerizasyona ve dokunun yeniden modellenmesine neden olarak hasarlı dokuların rejenerasyonuna yardım eder.



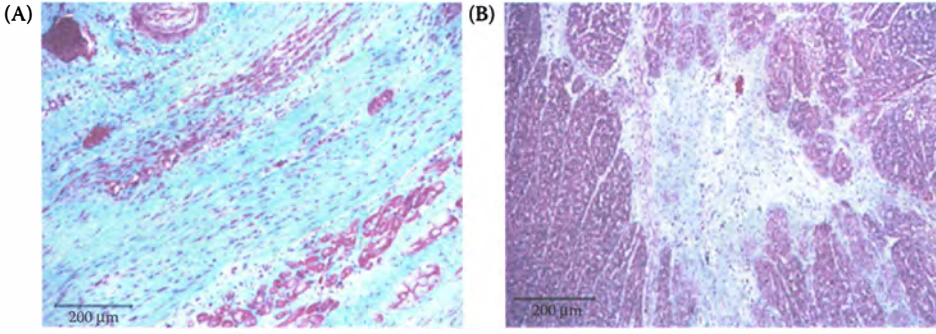
ŞEKİL 6.3 Miyokardiyal iskemide stem hücresi terapisi aracılığıyla gerçekleşen neovaskülerizasyon. (a) autoMACS aracılığı ile gerçekleşen CD133+ hücrelerinin izolasyonu şeması (b) CD133+'den izole edilmiş stem hücrelerinin nanofiber kaplı (polieter sülfon, PES) plakalarda ekilmesi. (c) Sitokin ve büyüme faktörleri eklenmiş serumsuz 10 gün üzerindeki kültür ortamında stem hücrelerinin yayılımı. (d) Gerek taze olarak izole edilmiş stem hücrelerinin gerekse nanofiber ile genişletilmiş stem hücrelerinin kardiuo-ventriküler doğrultuda miyokardial iskeminin bağışıklığı bozulmuş fare modeline enjekte edilmesi. Ortam kontrol amacıyla kullanılmıştır. (e) Parakrin etkisinin yanında, ekzojen ve endojen konaklı stem hücreleri neovaskülerizasyon sürecinde rol oynar. (f) 4 haftalık terapiden sonra, fare hayatını kaybetmiştir ve kardiyak dokular alkali fosfotaza boyama yöntemi kullanılarak kan damarlarının tespit edilmesi için boyanmıştır. Miyokardial iskemi gibi iskemik bir durumda, sirküle haldeki endojen HSC'ler ekzojen HSC'ler kadar uygun hücre tipine yükselir, anjiyogenez arttırır, ve fibrozisi düşürerek kardiyak fonksiyonda iyileşmeye neden olur.



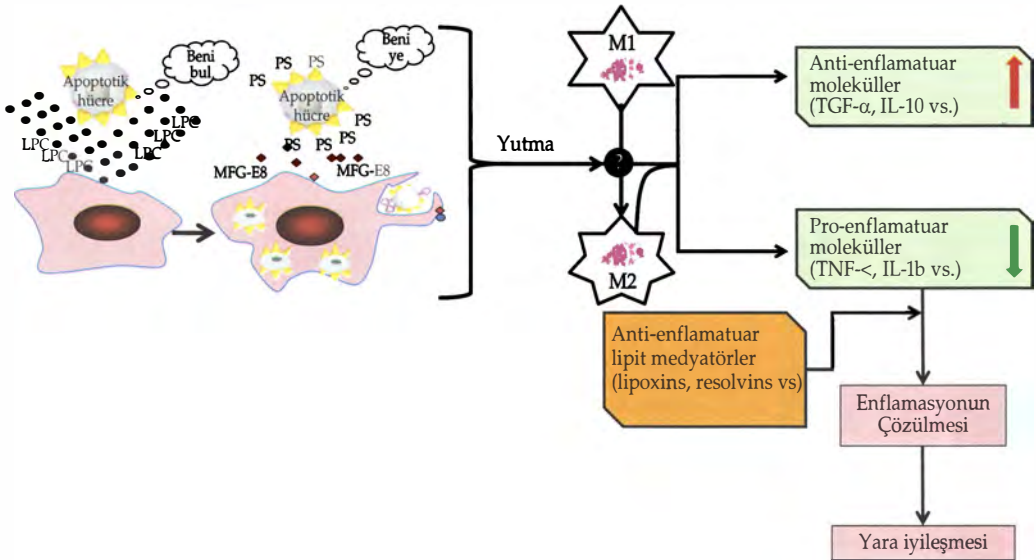
ŞEKİL 7.1 Miyokardial infarksiyonu izleyen CD45 immünohistokimyası, fetüste yetişkin kaLbine kıyasla önemli ölçüde daha az hücresel enflamatuar cevap verdiğini göstermektedir. Miyokardiyal infarksiyondan bir hafta sonra, yetişkin kalbi (A) oldukça yüksek enflamatuar infiltrat gösterirken fetus kalbinde (B) minimal oranda enflamatuar hücre gözlenmiştir. Miyokard infarksiyonu izleyen bir ay içinde, fetus miyokardiyumunda (D) enflamatuar hücre infiltratı düşerken, yetişkin miyokardiyumunda devam etmektedir. (C)



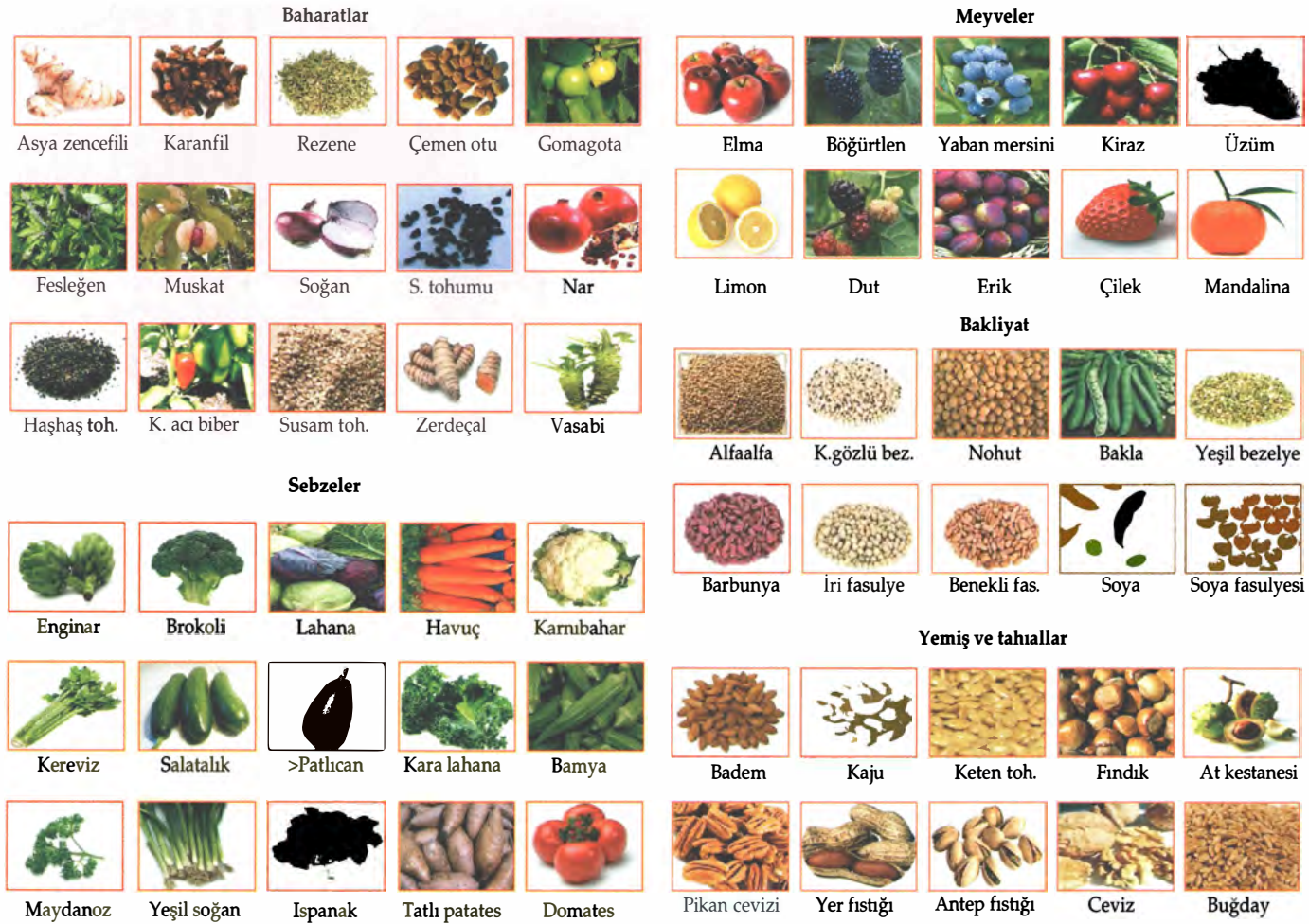
ŞEKİL 7.2 Koyun fetüsünde yaralanmadan 7 gün sonra 8 mm (A) ya da 2 mm (B)'de CD45 için yapılan immünohistokimya boyaması, yaygın lökosit antijen. Not: Büyümüş yara boyutu, yarada ve sonrasında yara izi oluşumunda enflamatuar hücrelerin sayısındaki dramatik artış ile ilişkilendirilmiştir.



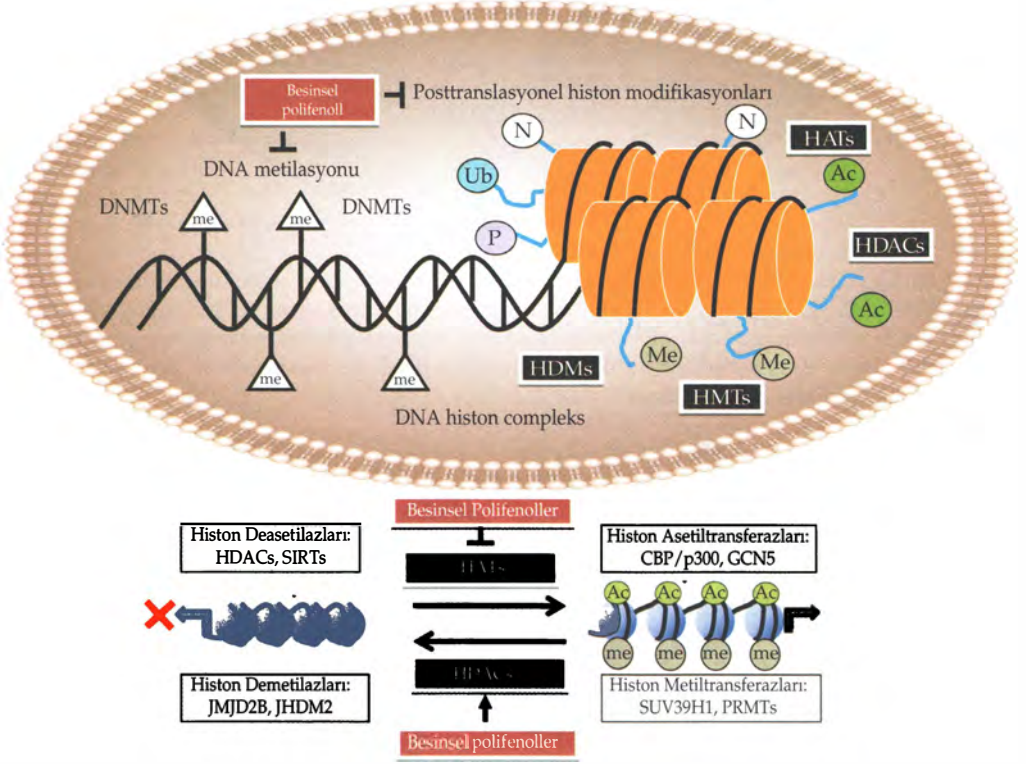
ŞEKİL 7.3 Yetişkin (A) ve fetus (B) miyokardiyumlarındaki trikrom boyaması, miyokardiyal infarktı takip eden 1 ay içindeki kollajen birikimindeki artışı ve yara izi oluşumunu göstermektedir.



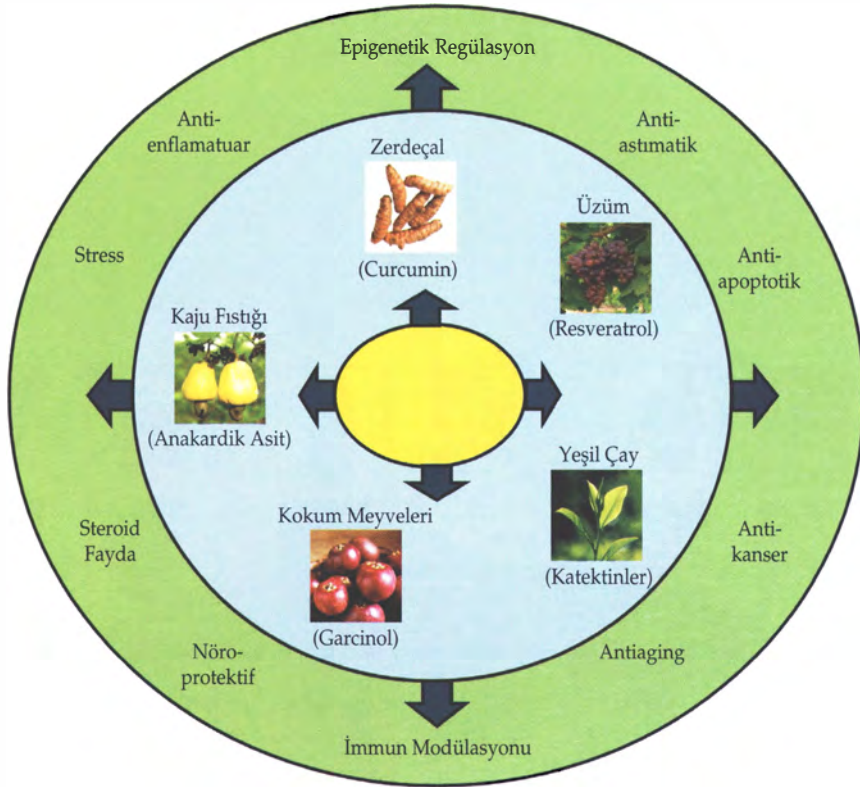
ŞEKİL 9.2 (renkli parçaya dikkat ediniz) Enflamasyon ve gerilemesini regüle eden lipid biyosentez yolları. Pro- ve aynı zamanda anti-enflamatuvar lipid medyatörler yara enflamasyonunun hem başlangıç hem de gerileme fazlarını regüle ederler. Bu lipidler poliansatüre yağ asitlerinden sentezlenirler, örneğin siklooksijenaz (Cox) ve/ya da lipoksijenaz (LO) enzimleri aracılığıyla sentezlenen araşidonic asit (AA), eikozapentaenoik asit (EPA), ve dokozaheksaenoik asit (DHA). AA, siklooksijenaz (COX) yoluyla pro-enflamatuvar tromboksan (TX), prostasiklin (PC), ve prostaglandin (PG) e dönüştürülür. LO yolağında üretilen hidrop-eroksieikozatetraenoik asitler (HPETEs) ise ileride hidroksile formlarına (HETE) enzimatik yolla indirgenirler. LO enzimleri ayrıca AA, EPA ve DHA dan anti-enflamatuvar lipoksinleri (LX), resolvinleri (RvEs ve RvDs), ve protektinleri (PD) üretir. Lipoksin ve resolvinler, AA ve EPA/DHA dan hem LO hem de asetile COX-2 nin



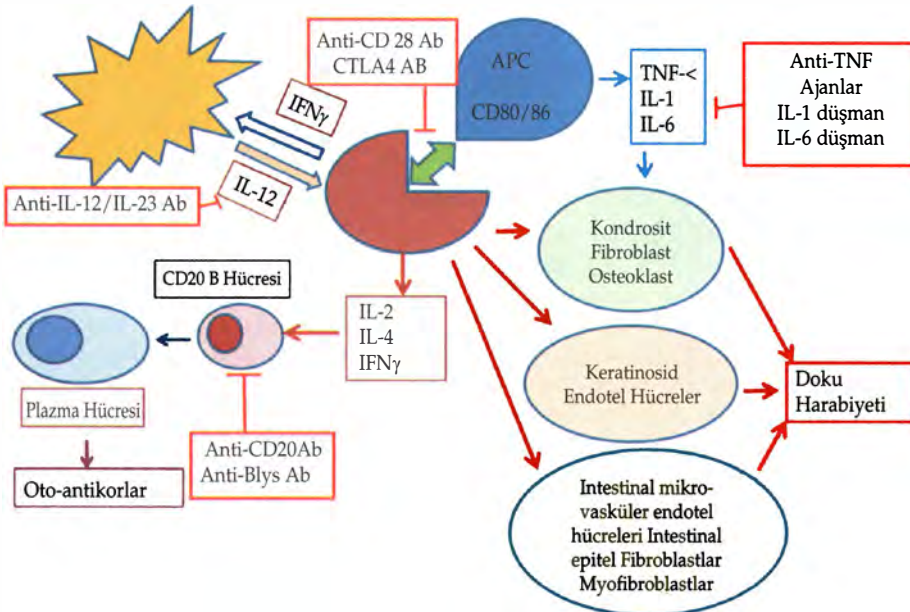
Şekil 12.3 En çok bulunan bitkisel nutrosotik kaynakları. Bu kaynaklar arasında baharatlar, sebzeler, meyveler, baklagiller, kabuklu yemişler ve tahıllar bulunur



ŞEKİL 9.2 Epigenetik modifikasyon ve gen ifadesinde besinsel polifenolün regülatif rolü. Kromatik modifikasyon enzimleri tarafından gerçekleştirilen epigenetik modifikasyonlar gen ifadesinin regülasyonunda hayati rol oynar. DNA çözülmesi ve geri sarılması, histon asetilasyon/deasetilasyonu ve histon metilasyonu/demetilasyonu gibi epigenetik değişiklikler tarafından regüle edilir. Bunlara sırasıyla, asetil-transferazları (HAT) tarafından gerçekleştirilen histon asetilasyonları, histon deasetilazları (HDAC) tarafından gerçekleştirilen deasetilasyonlar, histon metiltransferazları(HMT) tarafından gerçekleştirilen histon metilasyon, DNA metiltransferazları(DNMT) tarafından gerçekleştirilen DNA metilasyonu, histon demetilazları(HDM) tarafından gerçekleştirilen histon demetilasyonu ve kinaz ve ubikutin enzimleri tarafından gerçekleştirilen fosforilasyon ve ubikunizasyon dahildir. Bu epigenetik modifikasyonlar, uyarılma faktörleri, kofaktörler ve polimerazlar için DNA erişilebilirliğindeki değişimlere yol açabilecek kromatik yapıda biçim değişikliklerine yol açarak ya gen ifadesine (uyumlama aktivasyonuna) ya da gen baskılanmasına (sessizleşmesine) neden olur. Besinsel polifenoller, bu epigenetik kromatin modifikasyon enzimlerine -özellikle çok sayıda hücrel ve moleküler olayı aktive etmek için- etki edebilir. Ac: Asetilasyon, Me: Metilasyon, Ub: Ubikunizasyon, P: Fosforilasyon



ŞEKİL 25-2 Farklı bitki kaynaklarından besinsel polifenoller ve onların moleküler nutrie-pigenomik fonksiyonları. Bitkilerden elde edilmiş polifenoller, anti-astmatik, anti-kanser ve anti-aging ajan olarak davranmanın yanında anti-enflamatuar, immün modülasyon ve steroid direncini tersine çevirme gibi birçok sürece de dahil olarak epigenetik değişiklikleri azaltmaktadırlar. Besinsel polifenoller parantez içinde verilmiş bitkilerin her birinden elde edilirler.



ŞEKİL 26-1 Oto-enflamasyon, doku hasarı ve biyolojik ürünlerin potansiyel hedefleri ile ilişkili farklı hücre tipleri.

İndex

A

ABM; bir tür hücresele otomatik uyarılma 5
Adaptif İmmünite 35
Adaptif Bağışıklık 4
Adezyon 142, 144, 213, 214, 216, 221, 232
Adipoz Doku 323
ANGPT-1 23, 61
ANGPT-2 23, 61
Anjiyogenezis Faktörü 369
anjyopoetinler (ANGPT-1, -2, -3 ve -4) 23
Anti-CD20 369
antijen sunan hücrelerdir (APC'ler) 25
ANTİMALARYAL İLAÇLAR 398
Antioksidan 144, 263, 271
Antiromatizmal İlaçlar 391
Aracılar (Medyatörler) 35
Araşidonik Asit 199, 281, 282, 305
araşidonik asit (AA) 70, 123, 266
Arteriyel Ülser 173
Astım 23, 27, 140, 351, 354, 407, 411
Astrositler 93, 96
aterojenezde CD4+ 26
Ateroskleroz 23, 35, 43, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 84,
86, 87, 89, 119, 139, 140, 141, 142, 143, 145, 215,
260, 264, 423
ATP 28, 57, 58, 62, 70, 74, 82, 86, 91, 130, 133, 339,
341, 347
AZATİYOPÜRİN 399

B

bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) 23
Bakır 259, 268
bakteriyel endotoksine (LPS) 7

B Hücrelerin 213, 222
B Lenfositler 51, 59
Bozulan Akım 229
Büyüme Faktörleri 93, 99, 192

C

CCL2 23, 26, 31, 83, 90, 99, 192, 216, 217
CCL3 24, 98, 192, 217
CCL5 24, 98, 216, 217
CCL17 23, 26, 32, 192, 217
CCL18 23, 192, 217
CCR3 24, 192, 216
CD4+ hücreleri 8
CD8+ T hücreleri 8, 28
CD11b 23, 27, 50, 58, 72, 75
CD11c 26, 27, 32, 58
CD11d 27, 58
CD14 17, 22, 27, 31
CD14 (LPS reseptörü) 27
CD16 22, 30, 31
CD25 (IL-2 reseptörü α zinciri) 28
CD34 27, 48, 81, 86, 91
CD40 24, 226, 380
CD45 27, 94, 95, 426
CD80 24, 27, 28, 372, 379, 380, 381, 430
çekal ligasyon fonksiyonu (CLP) 25
Çinko 259, 267, 268, 270
Çin Takkesi 337
CNS 93, 94, 95, 98, 99, 100, 207, 208, 209
CO 129, 130, 131, 132, 133, 134, 271, 404
CXCL1 23, 84, 192, 217, 378
CXCL9 23, 216, 217
CXCL10 23, 102, 192, 216, 217, 378
CXCL11 23, 192
CXCR2 25, 84, 192, 216

D

Damage Associated Molecular Patern -DAMP 5
 DAMP 4, 5, 7, 9, 10, 12, 18
 DC 4, 8, 12, 17, 19, 25, 26, 32, 48, 57, 78, 83, 164,
 165, 166, 217, 220, 223, 236, 237, 238, 300, 301,
 302, 423
 Dendritik Hücreler 21, 25, 51, 56
 Diyabet 140, 323, 324
 Diyabetik Ayak 173
 DNA metiltransferaz inhibitörlerinin (DNMT'ler)
 30
 DNMT 30, 353, 429
 Doğal E Vitamini 199
 Doğuştan 4, 8, 35, 39, 83, 213, 259, 287
 Doğuştan / kalıtsal 4
 Doku Hasarı 213, 218
 Doymamış Yağ Asitleri 305
 düşük yoğunluklu lipoproteinler (oxLDL) 26

E

Eikozanoid 275, 308
 Ekstrasellüler Matriks 93, 100
 ekstrasellüler matriks (ECM) 21
 Endotel Progenitör Hücreler 77, 81
 Enfeksiyon 3, 51, 52, 59, 93, 140, 154, 155, 181, 264,
 377
 Enflamasyon Medyatorları 69, 99
 Enflamasyon Regülasyonu 3
 Enflamatuvar Barsak Hastalığı 154, 241, 249
 eozinofil peroksidazın (EPO) 24
 Epigallokateşin-3-Gallat 323
 epigallokateşin-3-gallat'ın (EGCG) 30
 Epigenetik 68, 351, 352, 353, 354, 358, 362, 363, 429,
 430

F

Fenotipler 35, 36
 FGF 23, 42, 61, 120, 174, 329
 fibroblast 13, 23, 27, 40, 44, 45, 46, 47, 101, 105, 120,
 158, 167, 174, 176, 177, 179, 190, 191, 216, 224,
 226, 227, 247, 254, 255, 292, 333, 379, 380, 383
 fibroblast büyüme faktörünün (FGF) 23
 fibroblastlar 9, 21, 27, 41, 44, 45, 46, 99, 100, 120,
 175, 176, 178, 179, 187, 188, 326, 372
 Fibrositler 21, 27, 192
 Fibroz 35, 44
 Fitokimyasallar 323, 326, 332, 333
 Fiziksel Aktivite 287
 FİZİKSEL AKTİVİTE 290, 294, 295
 Fosfatidik Asit (PA) 67, 70
 Fosfolipaz A2 70, 122, 199, 204
 Foxp3 28, 29, 30, 33, 58, 222
 FOXP3 28, 33

G

Genistein 323, 330, 331, 332, 334, 335
 GM-CSF 22, 25, 70, 74, 85, 144, 192, 372, 378, 424
 G proteinle eşleşmiş reseptör kinaz-2 (GRK2) 25
 granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör
 (GM-CSF) 22
 greft versus host hastalığı (GVHD) 29

H

H₂S 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135
 Hemopoetik Kök Hücreler 77
 Hidrojen Sülfür 129
 HIF 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,
 156, 162, 169, 263
 Hiperlipidemi 337, 340
 Hipertansiyon 85, 140, 143, 337, 396, 412, 424
 Hipoksi 51, 52, 54, 55, 56, 57, 60, 62
 Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 51, 54
 HKH 77, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 89
 HKH Progenitörler 77, 82
 HLA-DR 22, 196
 HMGB1 5, 10, 13, 16, 18
 homeostaz 200, 233, 354

I-İ

ICAM-1 22, 102, 144, 151, 154, 192, 215, 218, 226,
 231, 233, 235, 245, 372, 383
 IFN- γ 11, 23, 27, 44, 98, 142, 218, 222, 245, 246, 370
 IGF 23, 55, 187, 290, 325, 329
 IL-1 11, 14, 22, 24, 25, 37, 39, 48, 60, 67, 84, 99, 104,
 132, 142, 144, 154, 158, 163, 177, 178, 179, 182,
 218, 219, 220, 222, 232, 234, 246, 266, 288, 290,
 291, 294, 297, 325, 327, 369, 371, 372, 378, 379,
 387, 395, 405, 408, 430
 IL-1R2 24
 IL-1RA 24, 378
 IL-1 β 23, 30, 55, 60, 100, 121, 161, 216, 218, 222, 234,
 245, 246, 247, 248, 263, 290, 291, 294, 296, 297,
 310, 323, 378
 IL-6 8, 9, 11, 15, 21, 22, 23, 25, 30, 36, 37, 39, 44, 48,
 60, 68, 84, 85, 97, 98, 99, 103, 132, 135, 154, 158,
 163, 177, 179, 192, 200, 216, 218, 219, 220, 221,
 222, 223, 244, 256, 263, 266, 287, 288, 289, 290,
 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 301,
 302, 303, 311, 312, 317, 323, 325, 326, 327, 328,
 339, 341, 345, 369, 370, 371, 372, 378, 379, 405,
 430
 IL-8 22, 23, 24, 25, 30, 42, 59, 68, 70, 97, 98, 99, 127,
 132, 135, 144, 154, 158, 163, 177, 184, 216, 218,
 219, 231, 238, 290, 292, 302, 311, 371, 372
 IL-12 22, 28, 60, 83, 121, 154, 192, 218, 319, 370, 371,
 372, 379, 388, 430
 IL-17 23, 24, 31, 58, 218, 220, 223, 371, 372, 378, 379,
 385, 387, 388

IL-33 25, 218
 immatür 8, 35
 İmmünkompetan Hücreler 51, 56, 241, 243
 İmmün Kompleks 213
 interferon- α (IFN- α) 8
 interleukin-6 (IL-6) 9
 IP-10 23, 26, 30
 IPEX'de 28
 İskemi 77, 87, 140
 İyon Konsantrasyonunun 93

K

Kanama 3, 6
 Kanser 3, 35, 41, 140, 153, 154, 155, 157, 159, 164, 270, 277
 Kardiyovasküler 27, 81, 86, 87, 260, 278, 344, 407, 410, 412, 414, 416
 Kemokin 85, 86, 217
 Kemokinler 51, 55, 60, 83, 93, 96, 99, 142, 144, 155, 179, 192, 216
 kimaz (MCTC) 36
 Koah 351
 kök hücre faktörünün (SCF) 35
 Kök Hücreler 77, 81
 Kronik Enflamasyon 3, 4, 21, 68, 153
 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) 10, 21, 52, 53, 279
 Kronik Yara 173
 Kurkumin 143, 162, 323, 327, 328, 358, 359, 360, 363

L

LDL 32, 43, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 86, 91, 140, 141, 142, 143, 145, 147, 148, 150, 151, 266, 270, 330, 339, 343, 344, 345, 347, 348, 349, 378, 423
 LEFLUNOMİD 395
 Lenfoid Farklılaşma 77, 80
 Lipid Biyobelirteçleri 275
 Lipid Medyatörler 119
 Lipid Peroksidasyonu 275, 282
 Lipoksinler 119, 123, 124
 lipooksijenaz- (LOX) 70
 lipopolisakkarite (LPS) 25
 Lizofosfatidik Asit (LPA) 67, 71
 Lokal Enflamasyon 213, 216
 lökotrien A4 hidrolaz (LTA4H) 25
 LT 149, 275, 280, 281, 283, 308, 309, 310

M

majör histokompatibilite kompleks II molekülleri 8
 Makrofajlar 10, 21, 22, 23, 30, 51, 56, 80, 83, 93, 98, 121, 122, 126, 175, 176, 179, 181, 241, 244, 266, 288, 332
 Maresinler 119, 124

Mast Hücreleri 35, 51, 59, 93, 97, 241, 243
 Matematiksel Modelleme 3
 Matriks Metaloproteinaz 155
 MCP-1/CCL2 26, 83, 99
 MCTC 36, 42
 Medyatörler 35, 60, 119
 mekanik 4
 metalloproteinazları (MMP'ler) 21
 METOTREKSAT 392
 Migrasyon 213, 215
 Mikroglia 93, 200
 MIP-1 α 23, 24, 26, 30, 70, 100
 MIP-1 β 23, 30
 MIP-2 26, 97, 180, 372
 Miyeloid Farklılaşma 77, 80
 MMP 21, 23, 27, 41, 43, 46, 47, 86, 87, 142, 144, 145, 154, 158, 162, 165, 178, 182, 215, 216, 218, 219, 220, 227, 231, 354, 360, 363, 372, 405
 Monositler 21, 22, 216, 241
 Multiple Skleroz 241, 246

N

Nar 30, 160, 163, 337, 339, 342, 343, 346, 428
 NF κ B 51, 56, 95, 96, 311, 312, 314, 395
 NGF 224, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 384, 387, 388
 NGF/Trk A Etkileşimi 241, 249
 NGF ve Reseptörü 241, 242
 NKG2D 28
 NO 7, 55, 56, 60, 62, 84, 87, 96, 98, 121, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 230, 231, 261, 262, 298, 330, 334, 339, 342
 Nonsteroidal 407, 418, 420, 421
 Nöronlar 93
 Nötrofiller 21, 24, 25, 31, 51, 57, 93, 97, 176, 179, 241, 243, 244, 262
 nötrofillerin nükleotid bağlayan oligomerizasyon alanı protin-1 (NOD1) 24
 nötrofil miyeloperoksidaz (MPO) 24
 NOX 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102
 Nutrasötikler 159, 161, 164, 337
 Nutriepigenomik Beslenme 351

O

Obezite 52, 143, 155, 289, 290, 323, 324, 325, 326, 330, 332, 333, 337, 338
 Oksidatif Stres 139, 141, 259, 261
 Omega-3 305, 318, 348
 Omega-6 155, 305, 306
 Osteoartrit 241, 246, 247, 248, 411
 Osteoartritler 407

P

PDGF 9, 23, 40, 42, 44, 61, 84, 85, 90, 95, 96, 98, 100, 120, 157, 158, 166, 174, 179, 187, 192, 234, 424
 PGD2 36, 124, 178, 266, 267, 268, 275, 278, 279, 280, 283, 284, 285
 PGE2 60, 126, 157, 178, 266, 267, 268, 275, 276, 277, 278, 283, 284, 308, 309, 310, 318, 409, 412, 414
 PGP 25
 PH 14, 47, 74, 93, 167, 195, 201, 203, 205, 234, 235, 238
 Platelet-aktif edici faktör (PAF) 70
 platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) 40
 Plateletler 93, 95
 Ppar- Γ 305
 Prediyabet 337
 Pro-Enflamatuvar Sitokinler 51, 55
 Progresif Sistemik Skleroz 241
 Prostaglandin 157, 277, 279, 283, 284, 339
 Psöriyatik Artrit 391, 396
 Psöriyatik Artrit 241, 248
 Psöriyazis 241, 242, 246, 247
 Pulmoner Vasküler Geçirgenlik 229, 233

R

RANK Yolağı 213, 219
 RANTES 23, 24, 26, 30, 70, 75, 179, 221, 228, 254, 301, 372
 reaktif oksijen türevlerinin (ROS) 21
 Rejeneratif 93, 95, 102
 Resolvin 119
 Resveratrol 168, 323, 328, 329, 330, 332, 334, 335, 351, 358, 360, 363, 365, 366, 430
 Romatoid Artrit 241
 Romatoid Artrit 213, 247, 305, 313, 373, 391, 395
 romatoid artrit (RA) 25

S

Selenyum 163, 259, 265, 268, 269
 Sepsis 4, 15, 17, 24, 26, 31, 51, 60, 377
 Siklopentanon Prostaglandinler 119
 SİKLOSPORİN A 400
 Sikloksijenaz- (COX) 70
 Sistemik Lupus Eritematozis 241
 Sistemik Lupus Eritematozus 213, 248
 Sistemik lupus eritematozus (SLE) 28, 371
 Sitokin 8, 69, 78, 84, 88, 158, 218, 223, 288, 289, 292, 369, 423, 425
 Sitokinler 8, 51, 55, 60, 68, 69, 72, 83, 93, 99, 142, 173, 177, 179, 192, 213, 218, 222, 241, 245, 260, 288, 294, 369, 371
 Sırmakök [Goldthread 337
 Skar 94, 102, 187, 189, 190, 191, 192, 194, 195
 SLE 28, 29, 213, 220, 221, 222, 223, 225, 248, 371, 377, 378, 382, 383, 393, 398, 399, 400, 401
 STAT3 27, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 165, 166, 167, 168, 169, 180, 237, 263

STAT5 27, 29
 SÜLFASALAZİN 397

T

TGF- α 1 9
 TGF- α 1 8, 9, 11
 TGF- β 22, 23, 27, 28, 39, 40, 41, 44, 95, 96, 98, 100, 120, 121, 192, 194, 222, 223, 234, 370, 372
 TH1 8, 26, 218, 372
 TH2 8, 26, 31
 Th17 23, 214, 218, 220, 223, 227, 228, 370, 371, 378, 379, 385, 388, 389
 T hücre alt setidir (Treg) 8
 T Hücreleri 21, 379
 T Lenfositler 51
 TNF- α 4, 8, 9, 10, 11, 158, 289
 TNF- α 4, 6, 8, 10, 11, 22, 23, 25, 55, 56, 59, 60, 68, 69, 71, 84, 96, 97, 98, 100, 95, 124, 142, 144, 154, 156, 157, 158, 162, 204, 214, 218, 220, 232, 244, 245, 246, 247, 248, 266, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 301, 310, 311, 312, 345, 372, 373, 374, 376, 377, 378, 382, 384, 387, 395
 TokotrienolNöroenflamasyon 199
 tolerojenik dendritik hücreler (TolDC) 26
 Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) 25
 Travma 3, 6, 120, 188
 Treg 8, 26, 28, 29, 30, 31, 58, 65, 228, 370, 371, 380
 trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin[PDGF].) 9
 Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) 4

V

vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) 40, 341
 Vasküler Enflamasyon 229
 Vasküler Kök Hücreler 77, 81
 Vaskülitik Sendromlar 241, 248
 VEGF 23, 40, 42, 57, 59, 61, 64, 84, 85, 90, 97, 98, 144, 151, 154, 158, 162, 163, 167, 169, 177, 192, 239, 329, 341, 383, 385, 388, 389, 424
 Venöz Ülser 173

W

Wnt Yolağı 213, 219

Y

Yara İyileşmesi 35, 40, 51, 61
 Yeşil Çay 337, 358, 430

KRONİK ENFLAMASYON

Moleküler Patofizyoloji, Beslenme ve Terapötik Girişimler

Editörler

SASHWATI ROY, DEBASIS BAGCHI, SIBA P. RAYCHAUDHURI

Çeviri Editörü

MURAT BAŞ

Bilimsel tıbbın hızlı gelişimine ve bilgi üretmesine rağmen toplumdaki hastalık yükümüzün yaklaşık yüzde 90'ını MULTİFAKTÖRİYAL KRONİK-KOMPLEKS HASTALIKLAR oluşturmaktadır. Kronik Kompleks hastalıklarda ortak patogeneze KRONİK ENFLAMASYON'dur. Kronik enflamasyonun insanlığın ruhsal ve bedensel sağlığını tehdit ederek verimsiz hasta birey-toplumlarına neden olmaktadır. Sadece dünyadaki Kronik Enflamasyonun maliyeti yaklaşık 300 Milyar dolara ulaşması toplum sağlığı açısından kronik enflamasyonun önemini ortaya koymaktadır.

Maalesef tıbbi eğitimlerimiz de (gerek lisans gerekse lisansüstü ve doktora, uzmanlık) kronik enflamasyonu yeterince öğrenememekteyiz. Etyopatogeneze ve Fizyopatoloji bilgisinin tıbbi tedavide kullanılması KİŞİYE ÖZEL BÜTÜNCÜL TIP YAKLAŞIMININ TEMELİDİR. Kronik enflamasyon histopatolojik ve fonksiyonel dengeyi bozmasıyla tanı ve tedaviyi güçleştirmektedir. Akut enflamasyon; her ne kadar yara iyileşmesinin fizyolojik bir yanıtı olsa da Kronik Enflamasyon günümüzdeki bulaşıcı olmayan ve tedavilere dirençli geniş bir çerçevede ki -Otoimmün Hastalıklar, Diyabet, Obezite ve Ateroskleroz dahil- kronik hastalıklarla doğrudan ilişkilidir.

Kronik enflamasyona maruz kalınma süreci Moleküler Fizyopatoloji, Beslenme / destekleri ve terapötik girişimleri destekleyen üç bölümde ele alınır:

1. Enflamasyonun başlamasını, ilerlemesini ve çözülmesini sağlayan biyolojik sistemleri ve düzenleyici mekanizmalarını anlamamıza,
2. Enflamasyona ilişkin patolojiler, kronik enflamasyonun başrol oynadığı insan sağlığını bozan hastalıkların tedavisinde etkili ve kritik bir stratejisi sağlamamıza,
3. Enflamatuvar hastalıkların beslenme ve tedavisinde kullanılan antioksidanlar, fitokimyasallar, antienflamatuvar diyet, omega-3 yağ asitleri, Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar, hastalığa göre değişen antiromatizmal ilaçlar, yeni ve özgün tedavi protokollerinin koruyucu özelliklerinin detaylarını belirlememize yardımcı olur.

Klinisyenler ve Akademisyenler/Bilim İnsanları için yazılmış olan Kronik Enflamasyon Kitabı, kronik enflamasyonun tedavisi ve regülasyonundaki anahtar noktaların anlaşılmasını sağlar. Bu kitap; kronik enflamasyonun yaygınlığının ötesinde enflamasyonun başlamasını, ilerlemesini ve çözülmesini kontrol eden mekanizmaları anlatmaktadır. Yazarlar; bu kitapta enflamatuvar hastalıklardaki beslenme ve tedaviler ile enflamasyona eşlik eden patolojilere işaret etmektedirler.

...

ÇEVİRİ KURULU

Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT
Uzm. Dr. Pediatrist Ahmet AYDINALP
Dr. Asuman KAPLAN ALGIN
Dr. Ayşe Zehra GÜL
Doç. Dr. Bekir Eren ÇETİN
Uzm. Dr. Beytiye AKAY
Dr. Coşkun AKAY
Dr. Gizem BAŞARAN
Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI
Prof. Dr. Mehtap ÇINAR
Dr. Melis AKBAŞ

Dr. Meltem KOCAMANOĞLU
Uzm. Dr. Murat KEKLİKOĞLU
Dr. Özge Dereli ŞAHBAZ
Doç. Dr. Recep ALP
Yrd. Doç. Dr. Sadi KAYIRAN
Dr. Sinan Şaban AKKURT
Dr. Vildan Betül YENİĞÜN
Prof. Dr. Yasemin AKÇAY
Prof. Dr. Zeynep TARTAN
Muhammed İkbâl BAŞ