

Editör

Doç. Dr. Serçin Özlem ÇALIŞKAN

gece
kitaplığı

**Biyofizik Alanında
Uluslararası
Araştırmalar ve
Değerlendirmeler**

**Ekim
2025**

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2025

ISBN • 978-625-388-790-2

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Kitaplığı

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 0312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 42488

BİYOFİZİK
ALANINDA
ULUSLARARASI
ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖR

DOÇ. DR. SERÇİN ÖZLEM ÇALIŞKAN

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Majör Depresif Bozukluk: Biyofiziksel İçgörüler ve Yenilikçi Müdahaleler

Melisa MIZRAK, Berkan KARACA, Çağatay Han TÜRKSEVEN—1

Bölüm 2

Prediyabet ve Oksidatif Stres

Suat ÇAKINA—17

Bölüm 3

Obezite ve Diyabette TRPM2'nin Rolü

Suat ÇAKINA—33

Bölüm 4

Ultrases ve Kemoteröpatik Ajanların Kanserde Kullanımı

Simge ÜNAY, Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN—51

Bölüm 1

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK: BİYOFİZİKSEL İÇGÖRÜLER VE YENİLİKÇİ MÜDAHALELER

*Melisa MIZRAK¹, Berkan KARACA²,
Çağatay Han TÜRKSEVEN³*

1 Mersin Üniversitesi, İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Mersin, Türkiye.

e-mail: melisaamizrak@gmail.com.

2 Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mersin, Türkiye. e-mail: berkankaraca35@gmail.com.

3 Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye, Mersin, Turkey.

e-mail: cagatayhanturkseven1923@gmail.com; turkseven@mersin.edu.tr. <https://orcid.org/0000-0002-0584-0661>.

Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB), kalıcı düşük ruh hali, anhedoni (zevk alamama), bilişsel bozulma ve yaşam kalitesini ile işlevselliği ciddi biçimde zedeleyen çok sayıda somatik belirtiliyle karakterize, oldukça yaygın ve yıpratıcı bir ruhsal bozukluktur (Marx ve ark., 2023; Otte ve ark., 2016; Gutiérrez-Rojas ve ark., 2020). Yaşam boyu prevalans oranları dünya genelinde yaklaşık %2 ile %21 arasında değişmekte olup, kadınlarda ve belirli bölgelerde daha yüksek görülmektedir. Bu farklılıklar, risk faktörlerinin çeşitliliğini ve tanı koymadaki farklılıkları yansıtır. Çocukluk çağı travmaları, partner şiddeti, tıbbi ve psikiyatrik komorbiditeler, riski artıran temel etkenler arasında sürekli olarak vurgulanmaktadır (Otte ve ark., 2016; Gutiérrez-Rojas ve ark., 2020). DSM-5 tanı sınıflamasına göre, iki haftalık bir dönem içinde en az beş belirtinin bulunması ve bunlardan birinin depresif duyudurum veya anhedoni olması gereklidir. Ancak giderek artan kanıtlar, depresif olguların kategorik sınırların ötesinde, süreklilik gösteren bir spektrumda yer aldığını ortaya koymaktadır. Belirti kümeleri (örneğin somatik ve somatik olmayan) ve özgül belirleyiciler (örneğin anksiyeteli sıkıntı, karma özellikler) hem prognostik hem de terapötik açıdan önem taşımakta ve özellikle ileri yaşta semptomların daha somatik ağırlıklı seyretmesi nedeniyle mevcut sınıflandırma sistemlerinin sınırlılıklarını gözler önüne sermektedir (Uher ve ark., 2014; Tolentino & Schmidt, 2018; Bergua ve ark., 2023; Kendler, 2016; Nussbaum, 2020).

Tarihsel olarak monoamin hipotezine dayanan anlayış, MDB'yi serotonin, noradrenalin ve dopamin düzeylerindeki yetersizlik durumu olarak tanımlamış olsa da, günümüzde bu yaklaşımın terapötik etkinin gecikmesi, kısmi yanıt veya tedavi direnci gibi olguları tam olarak açıklayamadığı kabul edilmektedir (Lacerda, 2020; Perez-Caballero ve ark., 2019; Jiang ve ark., 2022; Boku ve ark., 2017; Pastis ve ark., 2024; Liu ve ark., 2017; Alawie ve ark., 2021). Güncel modeller, MDB'yi genetik yatkınlık, epigenetik programlama, nöroendokrin stres fizyolojisi, nöroenflamatuvar süreçler ve sinaptik ile devresel plastisite bozukluklarının kesişiminden kaynaklanan sistem düzeyinde bir hastalık olarak kavramsallaştırmaktadır (Marx ve ark., 2023; Otte ve ark., 2016; Fries ve ark., 2022; Filatova ve ark., 2021; Cui ve ark., 2024). Kalıtlabilirlik oranı orta düzeydedir (~%30–40) ve birçok risk lokusu tanımlanmış olsa da her biri küçük bireysel etkilere sahiptir. Ayrıca, erken yaşam stresinin ve kronik stresin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla stres yanıtı ve nöroplastisiteyi düzenleyen genlerin ekspresyonunu kalıcı olarak değiştirdiği yönünde artan kanıtlar bulunmaktadır (Otte ve ark., 2016; Flint, 2023; Park ve ark., 2019; Penner-Goeke & Binder, 2019; Yuan ve ark., 2023; Saavedra ve ark., 2016; Shadrina ve ark., 2018).

Epigenetik değişiklikler—DNA metilasyonu, histon kuyruk modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar dahil—NR3C1, FKBP5, SLC6A4 ve BDNF gibi genlerin deneyime bağlı düzenlenmesini sağlayarak psikososyal stres, beslenme, toksin maruziyeti ve oksidatif stres gibi çevresel faktörlerle nöral devre işlevlerinde kalıcı transkripsiyonel değişiklikler oluşturur (Uchida ve ark., 2018; Park ve ark., 2019; Li ve ark., 2021; Yuan ve ark., 2023; Alshaya, 2022; Shaikh & Doshi, 2024). Hassas gelişim dönemlerinde oluşan bazı epigenetik işaretler “epigenetik hafıza” olarak kalıcı olabilirken, birçok epigenetik durumun geri dönüşebilir olması onları cazip terapötik hedefler hâline getirmekte ve kişiselleştirilmiş müdahalelere kavramsal bir köprü sunmaktadır (Vineis ve ark., 2017; Klibaner-Schiff ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2024; Bogan & Yi, 2024; Aljabali ve ark., 2024).

Klinik, görüntüleme ve deneysel bulguların kesişimi, nöroplastisite temelli modelleri desteklemektedir: stres ve depresyon, özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste dendritik gerileme, sinaptik kayıp ve azalmış erişkin nörojenезle ilişkilidir; etkili tedaviler ise bu plastisiteyi normalleştirme veya artırma eğilimindedir (Duman ve ark., 2019; Deyama & Duman, 2019; Colucci-D'Amato ve ark., 2020; Correia ve ark., 2023). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), bu süreçte merkezi bir araçtır: periferik BDNF düzeyleri MDB'de genellikle düşüktür ve başarılı tedavilerle artış gösterir. Hızlı etkili ajanlar (örneğin ketamin) BDNF sinyalleşmesine bağlı hızlı sinaptogenezik etkiler oluşturur ve BDNF yüklü eksozomlar gibi yenilikçi yaklaşımlar ön klinik olarak umut vadetmektedir (Lee & Kim, 2010; Rana ve ark., 2020; Mosiolek ve ark., 2021; Deyama & Kaneda, 2022; Liu ve ark., 2024).

Paralel olarak, nöroenflamasyon ve oksidatif stres patofizyolojinin ön saflarına taşınmıştır. Depresif hasta gruplarında proinflamatuvar sitokinler (örneğin IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18) artmış olup, mikrogial ve astrositik aktivasyon; monoaminerjik ve glutamaterjik sinyalleşmeyi bozarak nöroplastisiteyi ve nörojenезi engeller, ayrıca HPA eksenini düzensizliği ve glukokortikoid reseptör direnciyle etkileşime girer (Beurel ve ark., 2020; Troubat ve ark., 2020; Kouba ve ark., 2024; Petralia ve ark., 2020; Krishnadas & Cavanagh, 2012; Wohleb ve ark., 2016). Kynurenin yolu aracılığıyla gerçekleşen immün-metabolik etkileşim, triptofan metabolizmasını serotonin sentezinden uzaklaştırarak nöroaktif metabolitlerin (örneğin kinolinik asit) üretimini artırır; bu durum eksitotoksik ve devre düzeyinde bozulmalara yol açar. Bağırsak-beyin eksenindeki bozulmalar ve artmış intestinal geçirgenlik ise duyarlı bireylerde düşük düzeyli inflamasyonu sürdürebilir (Rudzi & Maes, 2020; Inserra ve ark., 2018; Kouba ve ark., 2024). Multi-omik ve nörogörüntüleme çalışmaları, belirgin inflamatuvar veya genetik imzalara sahip biyolojik alt tipleri tanımla-

arak “tek tip depresyon” anlayışının ötesine geçen hassas tıp yaklaşımlarını desteklemektedir (Tang ve ark., 2025; Malik ve ark., 2021; Milić ve ark., 2025; Fries ve ark., 2022). Örneğin, tüm ekzom dizilemesi ile yapısal nörogörüntüleme verilerinin birleştirildiği analizler, beyaz madde bütünlüğü ile ilişkili genlerde nadir varyantlar ve kopya sayısı değişimlerinin MDB’de rol oynadığını göstermektedir (Oh ve ark., 2024).

Tedavi kılavuzları, ilk basamakta psikoterapi, farmakoterapi (en sık seçici serotonin geri alım inhibitörleri, SSRI’lar) veya ikisinin kombinasyonunu önermektedir. Daha şiddetli ya da eş tanıli olgularda SNRI’ler tercih edilebilmekle birlikte, gerçek yaşam verileri sonuçların değişken olduğunu ve başlangıç ilaç seçiminde yönlendirici biyobelirteç bulunmadığını göstermektedir (Kraus ve ark., 2019; Fugger ve ark., 2022; Jha, 2019; Bartova ve ark., 2023; De Deus ve ark., 2025). Yanıt alınamayan olgularda ilaç değiştirme veya ikinci kuşak antipsikotiklerle güçlendirme stratejileri yaygındır; ancak yüksek bırakma oranları ve kalıcı semptomlar, mekanizma odaklı tedavi yaklaşımlarına olan ihtiyacı vurgulamaktadır (Gauthier ve ark., 2017; Kraus ve ark., 2019). Glutamaterjik modülatörler (örneğin esketamin, deksstrometorfan–bupropion) ve nöromodülasyon yöntemleri (örneğin rTMS) gibi hızlı etkili ve monoaminerjik olmayan yaklaşımlar, tedavi ufkunu genişletmekte ve seçilmiş hastalarda daha erken dönemde uygulanabilir seçenekler hâline gelmektedir (McIntyre & Jain, 2024; O’Sullivan ve ark., 2024; Lacerda, 2020; Becker-Sadzio ve ark., 2025). Tüm bu ilerlemelere rağmen MDB, küresel hastalık yükünün ve ekonomik maliyetlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmekte; bu da önleyici stratejiler ve hassas terapilerin geliştirilmesini acil bir gereklilik hâline getirmektedir (Proudman ve ark., 2021; Marx ve ark., 2023).

Özetle, MDB; genetik yatkınlık, epigenetik programlama, nöroendokrin stres biyolojisi, immün-inflamatuvar ton ve sinaptik/devresel plastisitenin kesişiminden doğan bir ağ düzeyi bozukluğu olarak anlaşılmalıdır. Bu bütüncül bakış açısı, bu bölümün sonraki kısımlarında (i) immün, nörotrofik ve sinaptik alanlardaki klinik alt tipler ve aday biyobelirteçlerin tanımlanması; (ii) multi-omik ve nörogörüntüleme verilerinin biyolojik tabakalaşma açısından sentezlenmesi ve (iii) monoamin ötesi mekanizmaları hedefleyen yenilikçi müdahalelerin değerlendirilmesi için temel oluşturacaktır (Fries ve ark., 2022; Yuan ve ark., 2023; Tang ve ark., 2025; Marx ve ark., 2023).

Sonuç olarak, semptom düzeyinde bir tanımlamadan mekanizma temelli bir çerçeveye geçebilmek için bu bölüm öncelikle MDB’ye yatkınlığı belirleyen genetik, epigenetik ve moleküler temelleri ele almakta; ardından bu sinyalleri nöroplastisite, nöroenflamasyon ve nöroendokrin

süreçlerle bütünleştirerek devre düzeyinde disfonksiyona yol açan biyofiziksel mekanizmaları açıklamaktadır. Son olarak, biyolojinin hassas bakıma dönüştürülmesini amaçlayan yükselen biyobelirteçler ve yenilikçi müdahaleler incelenmektedir. Böylece, multi-omik ve sistem nörobilimi temelli ağ merkezli bir yaklaşımın, MDB’de klinik olarak uygulanabilir sınıflandırma ve tedavi sonuçlarını iyileştirmenin en açık yolunu sunduğu öne sürülmektedir.

Majör Depresif Bozuklukta Genetik, Epigenetik ve Moleküler Mekanizmalar

Majör depresif bozukluğun (MDB) genetik yapısı, orta düzeyde kalıtılabilirlik (yaklaşık %30–40) göstermekte olup, poligenik ve heterojen bir risk dağılımı ile karakterizedir. Bu dağılımda, bireysel gen varyantları küçük fakat kümülatif etkiler oluşturur (Otte ve ark., 2016; Flint, 2023; Shadrina ve ark., 2018; Singh ve ark., 2023). Son yıllarda yapılan geniş ölçekli genetik çalışmalar, yaygın varyantların ötesinde nadir varyantların ve kopya sayısı değişimlerinin (CNV) de duyarlılığa katkıda bulunduğunu, bazı genetik sinyallerin ise yapısal bağlantısallık ve beyaz madde bütünlüğüyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Oh ve ark., 2024). Bu bulgular, MDB’nin, küçük etkili çok sayıda gen bölgesinin (lokus) beyin gelişimi ve devre organizasyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerinin keşimiyle ortaya çıkan bir ağ bozukluğu olarak yeniden tanımlanmasını desteklemektedir (Fries ve ark., 2022; Filatova ve ark., 2021; Marx ve ark., 2023; Cui ve ark., 2024).

Gen-çevre etkileşimi, MDB’ye yatkınlığın merkezinde yer alır. Erken yaşam zorlukları ve kronik stres, stres yanıtı, nöroplastisite ve nörotransmisyonla ilişkili genlerin transkripsiyonel düzenini epigenetik programlama yoluyla kalıcı biçimde yeniden şekillendirebilir (Park ve ark., 2019; Penner-Goeke & Binder, 2019; Yuan ve ark., 2023; Saavedra ve ark., 2016; Alshaya, 2022). DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA’lar (non-coding RNA’lar), NR3C1, FKBP5, SLC6A4 ve BDNF gibi temel genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayarak çevresel maruziyetlerin “epigenetik hafızasını” oluşturur (Vineis ve ark., 2017; Klibaner-Schiff ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2024; Bogan & Yi, 2024). Ayrıca redoks dalgalanmaları ve oksidatif stres, histonların post-translasyonel modifikasyonlarını ve kromatin erişilebilirliğini değiştirerek epigenomu şekillendirmektedir (García-Giménez ve ark., 2021; Correia ve ark., 2023). Bu bağlamda, epigenetik işaretlerin önemli bir kısmının geri dönüşebilir olması, farmakoepigenetik stratejiler, yaşam tarzı düzenlemeleri ve çevresel müdahalelerin kişiselleştirilmiş tıp kapsamında umut verici hedefler olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Li ve ark., 2021; Aljabali ve ark., 2024; Yuan ve ark., 2023).

Moleküler düzeyde, MDB'nin etiyolojik yolları sinapsta kesişir; bu durum hastalığın biyofiziksel özünü temsil eder. Monoaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik iletimin bozulması; dendritik mimarideki değişiklikler, sinaptik yoğunlukta azalma ve uzun süreli potansiyasyon/depresyon süreçlerindeki düzensizlikler, nöral devre kararlılığını zayıflatır (Fries ve ark., 2022; Filatova ve ark., 2021). Bu çok katmanlı birleşme, genetik ve epigenetik sinyallerin hücrel stres yanıtları, nörotrofik destek ve nöroimmün etkileşimler aracılığıyla ortak bir işlevsel bozulma yoluna aktarıldığını göstermektedir (Marx ve ark., 2023; Cui ve ark., 2024). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, MDB'nin genom, epigenom, sinaps, nöral devreler ve davranış arasında çok katmanlı etkileşimlerden doğan ağ düzeyinde bir biyofiziksel bozukluk olarak anlaşılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bütüncül anlayış, biyobelirteç keşfi ve hedefe yönelik tedavi geliştirme süreçleri açısından doğrudan önem taşımaktadır (Yuan ve ark., 2023; Li ve ark., 2021; Aljabali ve ark., 2024).

Nöroplastisite, Nöroenflamasyon ve Nöroendokrin Düzensizlik

Nöroplastisite ve nöroenez hipotezleri, kronik stres ve depresyonun hipokampus ve prefrontal kortekste dendritik gerileme, sinaptik kayıp ve azalmış nöroenez ile ilişkili olduğunu; buna karşılık, etkili tedavilerin plastisiteyi kademeli olarak yeniden tesis ettiğini öne sürmektedir (Duman ve ark., 2019; Deyama & Duman, 2019; Colucci-D'Amato ve ark., 2020; Correia ve ark., 2023). Bu çerçevede beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) merkezi bir role sahiptir: hem hayvan modellerinde hem de klinik çalışmalarda depresyonla birlikte BDNF düzeylerinin azaldığı, başarılı tedavi sonrasında ise arttığı tutarlı biçimde gösterilmiştir. Ketamin gibi hızlı etkili ajanlar, BDNF'ye bağımlı mekanizmalar aracılığıyla sinaptogenez ve devre onarımına katkı sağlar (Lee & Kim, 2010; Rana ve ark., 2020; Mosiolek ve ark., 2021; Deyama & Kaneda, 2022). Ayrıca, BDNF yüklü mühendislik ürünü eksozomların hedefe yönelik taşınmasına ilişkin ön klinik bulgular, nöroenez ve davranışsal iyileşmeyi güçlendirme potansiyeli açısından umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Liu ve ark., 2024). Bununla birlikte, periferik BDNF düzeylerinin tek başına bir tanısal biyobelirteç olarak kullanımı sınırlıdır; bu da çoklu belirteç panelleri ve devre düzeyinde ölçümlerle bütünleşik yaklaşımların gerekliliğini vurgulamaktadır (Carniel & Rocha, 2020).

Nöroenflamasyon, MDB patofizyolojisinin bir diğer temel eksenini oluşturur. IL-6, TNF- α , IL-1 β ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile mikrogial ve astrositik aktivasyon; glutamaterjik ve monoaminerjik iletimi bozar, nöroenez azaltır ve sinaptik bütünlüğü zedeler (Beurel ve ark., 2020; Troubat ve ark., 2020; Kouba ve ark., 2024; Petralia ve ark., 2020; Krishnadas & Cavanagh, 2012; Wohleb ve ark., 2016). Kynurenin yolu, triptofan metabolizmasını serotonin sentezinden uzak-

laştıracak kinolinik asit gibi nöroaktif metabolitlerin üretimine yönlendirir; bu durum eksitotoksisiteyi artırır ve plastisite kaybına yol açar. Bu metabolik kayma, özellikle immün aktivasyonu belirgin alt gruplarda daha belirgindir (Rudzki & Maes, 2020; Insera ve ark., 2018; Nayem ve ark., 2023; Ma ve ark., 2016; Debnath ve ark., 2021). Mikrobiyota-bağırsak-immün-glia eksenini, periferik ve santral sistemler arasında çift yönlü iletişimi sağlayan düşük düzeyli inflamasyonun ana aracısı olarak öne çıkmakta ve bağışıklık düzensizliğini sürdürmektedir (Rudzki & Maes, 2020; Beurel ve ark., 2020). Bu inflamatuvar süreçler oksidatif stres ile yakından ilişkilidir; reaktif oksijen türleri (ROS), lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve sinaptik protein modifikasyonlarını tetikleyerek epigenetik programlamayla etkileşime girer ve gen ekspresyonunda kalıcı değişikliklere neden olur (Bhatt ve ark., 2020; Correia ve ark., 2023; García-Giménez ve ark., 2021; Jembrek ve ark., 2023).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) ekseninin düzensizliği de MDB patofizyolojisine önemli katkıda bulunur. Kronik stres, HHA ekseninin hiperaktivasyonuna yol açarak kortizol düzeylerinde artış, glukokortikoid reseptör direnci ve hipokampal hacim kaybı ile sonuçlanır; bu değişiklikler bilişsel işlevler ve duygudurum düzenlemesi üzerinde aşağı yönlü etkiler yaratır (Otte ve ark., 2016; Marx ve ark., 2023; Li ve ark., 2021).

Sonuç olarak, plastisite kayıpları, immün-inflamatuvar değişiklikler ve nöroendokrin stres biyolojisinin bütünleşik etkileri, MDB'nin biyofiziksel heterojenliğini ortaya koymaktadır. Kanıtlar, bazı olguların inflamatuvar imzalarla, diğerlerinin genetik/epigenetik özelliklerle veya devre düzeyinde plastisite bozukluklarıyla karakterize edilen biyolojik alt tiplere sahip olduğunu göstermektedir (Tang ve ark., 2025; Malik ve ark., 2021; Milić ve ark., 2025; Fries ve ark., 2022). Multi-omik yaklaşımların nörogörüntüleme teknikleriyle entegrasyonu, bu farklı alt tiplerin giderek daha net biçimde tanımlanmasını sağlamakta; bu da mekanizma temelli sınıflandırma ve hedefe yönelik müdahaleler için sağlam bir temel oluşturmaktadır (Oh ve ark., 2024; Tang ve ark., 2025).

Yükselen Biyobelirteçler ve Yenilikçi Tedavi Stratejileri

Klinik uygulamada psikoterapi ve farmakoterapi—çoğunlukla seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar)-birinci basamak müdahaleler olarak önerilmektedir. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ise genellikle daha şiddetli olgularda veya komorbiditelerin eşlik ettiği durumlarda reçete edilir. Ancak gerçek yaşam verileri, tedavi sonuçlarının oldukça heterojen olduğunu ve başlangıç tedavisi seçiminde yol gösterici güvenilir biyobelirteçlerin eksikliğini ortaya koymaktadır (Kraus ve ark., 2019; Fugger ve ark., 2022; Bartova ve ark., 2023; Jha, 2019). Yanıt alınamayan olgularda tedavi değişikliği ve güçlendirme

stratejileri sık uygulanmakta, ancak yüksek bırakma oranları ve kalıcı rezidüel semptomlar, mekanizmaya dayalı kişiselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini açık biçimde göstermektedir (Gauthier ve ark., 2017; Kraus ve ark., 2019). Monoamin sistemlerinin ötesine geçen farmakolojik yenilikler-özellikle esketamin ve deksstrometorfan-bupropion gibi glutamaterjik modülatörler-hızlı etki başlangıçları ve sinaptogenez potansiyelleri nedeniyle tedavi paradigmasında önemli bir dönüşüm yaratmaktadır (McIntyre & Jain, 2024; Lacerda, 2020; Perez-Caballero ve ark., 2019; Jiang ve ark., 2022; Cui ve ark., 2024). Müdahale temelli tedaviler arasında ise tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) giderek daha erken evrelerde değerlendirilmektedir; protokol temelli artan kanıtlar bu yaklaşımı desteklemekte, elektrokonvülsif tedavi (EKT) ise tedaviye dirençli depresyonda hâlâ yüksek etkinlik göstermektedir (O'Sullivan ve ark., 2024; Becker-Sadzio ve ark., 2025; Otte ve ark., 2016).

Biyobelirteç alanı ise çok boyutlu yaklaşımlara doğru kaymaktadır. Periferik sitokin panelleri (örneğin IL-6, TNF- α), BDNF düzeyleri, kinurenin metabolit oranları, nörogörüntüleme ölçümleri ve elektoretinografi (ERG) gibi elektrofizyolojik araçlar, hastaları alt tiplerine göre sınıflandırma ve tedavi yanıtını öngörme potansiyelleri açısından araştırılmaktadır (Malik ve ark., 2021; De Deus ve ark., 2025; Tang ve ark., 2025; Oh ve ark., 2024; Milić ve ark., 2025). Ancak tekil biyobelirteçlerin değişkenliği ve sınırlı özgüllüğü, dijital fenotipleme ve pasif sensör verileri ile bütünleştirilen çoklu belirteç panellerinin vaat ettiği potansiyeli öne çıkarmaktadır (Fries ve ark., 2022; Marx ve ark., 2023). İnflamasyon baskın alt gruplar, immünomodülatör stratejilerden (örneğin anti-sitokin ajanlar, yaşam tarzı veya beslenme müdahaleleri) daha fazla fayda görebilirken; nörotrofik eksiklik gösteren profiller, plastisiteyi artırıcı müdahalelere daha duyarlı olabilir (Beurel ve ark., 2020; Kouba ve ark., 2024; Carniel & Rocha, 2020). Bu gelişen çerçeve, “herkese aynı tedavi” anlayışından biyolojik olarak tabakalanmış ve sonuç odaklı hassas psikiyatriye geçişi desteklemektedir (Tang ve ark., 2025; Milić ve ark., 2025).

Özetle, yenilikçi tedavi yaklaşımları ve gelişmekte olan biyobelirteçler, MDB'nin karmaşık biyolojisi ile klinik karar süreçleri arasındaki köprüyü kurma potansiyeline sahiptir. Kısa vadede öncelik, inflamatuvar, nörotrofik ve sinaptik göstergeleri klinik fenotipler ve hasta tercihleriyle birleştiren bütünleşik algoritmaların geliştirilmesidir; uzun vadede ise multi-omik ve nörogörüntüleme yöntemleriyle biyolojik alt tiplerin doğrulanması, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş müdahalelerin standart tedavi yaklaşımı hâline gelmesini sağlayacaktır (Fries ve ark., 2022; Marx ve ark., 2023; Tang ve ark., 2025; McIntyre & Jain, 2024).

Sonuçlar

Majör depresif bozukluk (MDB), genetik, epigenetik, nöroplastik, immün ve nöroendokrin yollar arasındaki dinamik etkileşimleri içeren çok faktörlü bir ağ bozukluğu olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Genetik ve epigenetik alanındaki gelişmeler, erken yaşam zorluklarının ve çevresel stresörlerin kalıcı etkilerini ortaya koyarken; moleküler ve nöroplastisite araştırmaları, sinaptik işlev bozukluğunu ortak bir kesişim noktası olarak vurgulamaktadır. İmmün düzensizlik, oksidatif stres ve HHA eksenli anormallikleri ise bozukluğun biyolojik heterojenliğini daha derin biçimde anlamamıza katkı sağlamaktadır.

Etkili tedavilerin mevcut olmasına rağmen, tam remisyon oranları halen yetersizdir ve klinik olarak doğrulanmış biyobelirteçlerin eksikliği kişiselleştirilmiş tedavi olanaklarını sınırlamaktadır. Monoamin sistemlerinin ötesine geçen yeni farmakolojik ajanlar, yenilikçi nöromodülasyon stratejileri ve bütünlük biyobelirteç panelleri, bireye özgü müdahalelerin geliştirilmesi için yeni umutlar sunmaktadır.

MDB araştırma ve tedavisinin geleceği, hassas psikiyatri (precision psychiatry) yaklaşımında yatmaktadır: multi-omik verilere dayalı biyolojik alt tiplerin geliştirilmesi, güvenilir biyobelirteçlerin doğrulanması ve mekanizmaya dayalı, hasta merkezli terapötik stratejilerin tasarlanması bu dönüşümün temelini oluşturacaktır. Moleküler içgörülerini klinik uygulamayla birleştirmek, psikiyatrinin daha etkili, kişiselleştirilmiş ve bütüncül bir bakım anlayışına ilerlemesini sağlayacaktır.

REFERENCES

- Alawie, H., Hu, J., & McLeod, A. (2021). What are the recurring theories regarding the pathogenesis of major depressive disorder? Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.26685/URNCSST.215>
- Aljabali, A., Alkaraki, A., Gammoh, O., Tambuwala, M., Mishra, V., Mishra, Y., Hassan, S., & El-Tanani, M. (2024). Deciphering depression: Epigenetic mechanisms and treatment strategies. *Biology*, 13(8), 806. <https://doi.org/10.3390/biology13080638>
- Alshaya, D. (2022). Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(10), 103311. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103311>
- Bartova, L., Fugger, G., Dold, M., Kautzky, A., Fanelli, G., Zanardi, R., Albani, D., Weidenauer, A., Rujescu, D., Souery, D., Mendlewicz, J., Montgomery, S., Zohar, J., Fabbri, C., Serretti, A., & Kasper, S. (2023). Real-world characteristics of European patients receiving SNRIs as first-line treatment for major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 332, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.068>
- Becker-Sadzio, J., Brendel, B., Weller, S., Bornheimer, E., Mehlig, U., Padberg, F., Vogelmann, U., Kammer, T., Strube, W., Martus, P., Fallgatter, A., & Plewnia, C. (2025). Effectiveness of rTMS compared to SSRI as early treatment of depression—Study protocol of a randomized controlled trial (Early-TMS). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 275(3), 425–437. <https://doi.org/10.1007/s00406-025-01975-4>
- Bergua, V., Blanchard, C., & Amieva, H. (2023). Depression in Older Adults: Do Current DSM Diagnostic Criteria Really Fit?. *Clinical gerontologist*, 1-38. <https://doi.org/10.1080/07317115.2023.2274053>
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. (2020). The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Bhatt, S., Nagappa, A., & Patil, C. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug Discovery Today*, 25(7), 1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>
- Bogan, S., & Yi, S. (2024). Potential role of DNA methylation as a driver of plastic responses to the environment across cells, organisms, and populations. *Genome Biology and Evolution*, 16(1), evae022. <https://doi.org/10.1093/gbe/evae022>
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2017). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Carniel, B., & Rocha, N. P. (2020). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 108, 110151. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110151>

- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Correia, A., Cardoso, A., & Vale, N. (2023). Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*, 12(2), 470. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>
- Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 210. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>
- Debnath, M., Berk, M., & Maes, M. (2021). Translational evidence for the inflammatory response system/compensatory immune response system and neuroprogression theory of major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 111, 110343. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110343>
- De Deus, M., Petit, C., Moulard, M., Cosker, E., Bendimred, N., Albuissou, É., Maruani, J., Geoffroy, P. A., & Schwitzer, T. (2025). Exploring the electroretinography as a biomarker for predicting and monitoring therapeutic response to antidepressants in major depressive disorder: Study protocol for the MESANTIDEP trial. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1501166. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1501166>
- Deyama, S., & Duman, R. S. (2019). Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 188, 172837. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
- Deyama, S., & Kaneda, K. (2022). Role of neurotrophic and growth factors in the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*, 224, 109335. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109335>
- Duman, R. S., Deyama, S., & Fogaça, M. V. (2019). Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 126–139. <https://doi.org/10.1111/ejn.14630>
- Filatova, E., Shadrina, M., & Slominsky, P. (2021). Major depression: One brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells*, 10(6), 1283. <https://doi.org/10.3390/cells10061283>
- Flint, J. (2023). The genetic basis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 28(6), 2254–2265. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01957-9>
- Fries, G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J., & Rein, T. (2022). Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Molecular Psychiatry*, 28(1), 284–297. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
- Fugger, G., Bartova, L., Fabbri, C., Fanelli, G., Dold, M., Swoboda, M., Kautzky, A., Zohar, J., Souery, D., Mendlewicz, J., Montgomery, S., Rujescu, D., Serretti, A., & Kasper, S. (2022). The sociodemographic and clinical

profile of patients with major depressive disorder receiving SSRIs as first-line antidepressant treatment in European countries. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 272(5), 715–727. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01368-3>

García-Giménez, J. L., Garcés, C., Romá-Mateo, C., & Pallardó, F. V. (2021). Oxidative stress-mediated alterations in histone post-translational modifications. *Free Radical Biology & Medicine*, 170, 48–64. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.027>

Gauthier, G., Guerin, A., Zhdanova, M., Jacobson, W., Nomikos, G., Merikle, E., François, C., & Perez, V. (2017). Treatment patterns, healthcare resource utilization, and costs following first-line antidepressant treatment in major depressive disorder: A retrospective US claims database analysis. *BMC Psychiatry*, 17, 222. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1385-0>

Gutiérrez-Rojas, L., Porras-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 42(6), 657–672. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>

Insera, A., Mastronardi, C. A., Rogers, G., Licinio, J., & Wong, M. L. (2019). Neuroimmunomodulation in Major Depressive Disorder: Focus on Caspase 1, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Interferon-Gamma. *Molecular neurobiology*, 56(6), 4288–4305. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1359-3>

Jembrek, M. J., Oršolić, N., Karlović, D., & Peitl, V. (2023). Flavonols in action: Targeting oxidative stress and neuroinflammation in major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 6888. <https://doi.org/10.3390/ijms24086888>

Jha, M. K. (2019). First-line and combination therapeutics for major depressive disorder. In *Depression* (pp. 1–17). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190929565.003.0011>

Jiang, Y., Zou, D., Li, Y., Gu, S., Dong, J., Xu, X., Wang, F., & Huang, J. (2022). Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1232. <https://doi.org/10.3390/ph15101203>

Kendler, K. S. (2016). The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 771–780. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15121509>

Klibaner-Schiff, E., Simonin, E., Akdis, C., Cheong, A., Johnson, M., Karagas, M., Kirsh, S., Kline, O., Mazumdar, M., Oken, E., Sampath, V., Vogler, N., Wang, X., & Nadeau, K. C. (2024). Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. *Clinical Epigenetics*, 16(1), 11762. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01762-3>

Kouba, B., De Araujo Borba, L., De Souza, P., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2024). Role of inflammatory mechanisms in major depressive

- disorder: From etiology to potential pharmacological targets. *Cells*, 13(5), 504. <https://doi.org/10.3390/cells13050423>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., Jr., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression: A review. *Translational Psychiatry*, 9, 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Krishnadas, R., & Cavanagh, J. (2012). Depression: An inflammatory illness? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(5), 495–502. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301779>
- Lacerda, A. L. T. (2020). Esketamine/ketamine for treatment-resistant depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(6), 579–580. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0996>
- Lee, B.-H., & Kim, Y.-K. (2010). The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investigation*, 7(4), 231–235. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.231>
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: Advances in neuroscience research and translational applications. *Neuroscience Bulletin*, 37(6), 863–880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
- Liu, B., Liu, J., Wang, M., Zhang, Y., & Li, L. (2017). From serotonin to neuroplasticity: Evolvement of theories for major depressive disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 305. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00305>
- Liu, S., Chen, L., Guo, M., Li, Y., Liu, Q., & Cheng, Y. (2024). Targeted delivery of engineered RVG-BDNF-exosomes: A novel neurobiological approach for ameliorating depression and regulating neurogenesis. *Research*, 7, 402. <https://doi.org/10.34133/research.0402>
- Ma, K., Zhang, H., & Baloch, Z. (2016). Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 733. <https://doi.org/10.3390/ijms17050733>
- Malik, S., Singh, R., Arora, G., Dangol, A., & Goyal, S. (2021). Biomarkers of major depressive disorder: Knowing is half the battle. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 19(1), 12–25. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.1.12>
- Marx, W., Penninx, B., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 9, 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>
- McIntyre, R. S., & Jain, R. (2024). Glutamatergic modulators for major depression: From theory to clinical use. *CNS Drugs*, 38(10), 869–890. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01114-y>
- Milić, J., Jovic, S., & Sapic, R. (2025). Advancing depression management through biomarker discovery with a focus on genetic and epigenetic aspects: A comprehensive study on neurobiological, neuroendocrine, metabolic,

- and inflammatory pathways. *Genes*, 16(5), 487. <https://doi.org/10.3390/genes16050487>
- Mosiółek, A., Mosiółek, J., Jakima, S., Pięta, A., & Szulc, A. (2021). Effects of antidepressant treatment on neurotrophic factors (BDNF and IGF-1) in patients with major depressive disorder (MDD). *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3377. <https://doi.org/10.3390/jcm10153377>
- Nayem, J., Sarker, R., Roknuzzaman, A., Qusar, M., Raihan, S., Islam, M., & Mahmud, Z. (2023). Altered serum TNF- α and MCP-4 levels are associated with the pathophysiology of major depressive disorder: A case-control study results. *PLOS ONE*, 18(12), e0294288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294288>
- Nussbaum, A. M. (2020). Questionable agreement: The experience of depression and DSM-5 major depressive disorder criteria. *Journal of Medicine and Philosophy*, 45(6), 701–719. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhaa025>
- Oh, E., Han, K., Kim, A., Kang, Y., Tae, W. S., Han, M., & Ham, B.-J. (2024). Integration of whole-exome sequencing and structural neuroimaging analysis in major depressive disorder: A joint study. *Translational Psychiatry*, 14, 73. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02849-4>
- O’Sullivan, S., Buchanan, D. M., Batai, J., & Williams, N. R. (2024). Should rTMS be considered a first-line treatment for major depressive episodes in adults? *Clinical Neurophysiology*, 165(1), 76–87. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.06.004>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., Zuckerman, H., Kalantarova, A., & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 139–152. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.010>
- Pastis, I., Santos, M., & Paruchuri, A. (2024). Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: Beyond the monoamine hypothesis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1282242. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242>
- Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression^[SEP]. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(4), 397–405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>
- Perez-Caballero, L., Torres-Sánchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Micó, J. A., & Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 107–113. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
- Petralia, M. C., Mazzon, E., Fagone, P., Basile, M. S., Lenzo, V., Quattropiani, M. C., Di Nuovo, S., Bendtzen, K., & Nicoletti, F. (2020). The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder: Close to translation? *Autoimmunity Reviews*, 19(7), 102504. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102504>

- Proudman, D., Greenberg, P., & Nellesen, D. (2021). The growing burden of major depressive disorders (MDD): Implications for researchers and policy makers. *Pharmacoeconomics*, 39(6), 619–625. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01040-7>
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A., Srivastava, P., & Bungău, S. (2020). Unfolding the role of BDNF as a biomarker for treatment of depression. *Journal of Molecular Neuroscience*, 71(10), 2008–2021. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01754-x>
- Rudzki, L., & Maes, M. (2020). The microbiota–gut–immune–glia (MGIG) axis in major depression. *Molecular Neurobiology*, 57(9), 4269–4295. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01961-y>
- Saavedra, K., Molina-Márquez, A., Saavedra, N., Zambrano, T., & Salazar, L. A. (2016). Epigenetic modifications of major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1279. <https://doi.org/10.3390/ijms17081279>
- Shaikh, M., & Doshi, G. (2024). Epigenetic aging in major depressive disorder: Clocks, mechanisms and therapeutic perspectives. *European Journal of Pharmacology*, 176757. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176757>
- Shadrina, M., Bondarenko, E., & Slominsky, P. (2018). Genetic factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 334. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00334>
- Singh, M. K., Gorelik, A., Stave, C., & Gotlib, I. H. (2023). Genetics, epigenetics, and neurobiology of childhood-onset depression: An umbrella review. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02347-x>
- Tang, L., Tang, R., Zheng, J., Zhao, P., Zhu, R., Tang, Y., Zhang, X., Gong, X., & Wang, F. (2025). Dissecting biological heterogeneity in major depressive disorder based on neuroimaging subtypes with multi-omics data. *Translational Psychiatry*, 15, 86. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03286-7>
- Tolentino, J. C., & Schmidt, S. L. (2018). DSM-5 criteria and depression severity: Implications for clinical practice. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 450. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00450>
- Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., Atanasova, B., Brizard, B., Hage, E., Surget, A., Belzung, C., & Camus, V. (2020). Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 151–171. <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
- Uchida, S., Yamagata, H., Seki, T., & Watanabe, Y. (2018). Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(4), 212–227. <https://doi.org/10.1111/pcn.12621>
- Uher, R., Payne, J. L., Pavlova, B., & Perlis, R. H. (2014). Major depressive disorder in DSM-5: Implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depression and Anxiety*, 31(6), 459–471. <https://doi.org/10.1002/da.22217>

- Vineis, P., Chatziioannou, A., Cunliffe, V. T., Flanagan, J. M., Hanson, M., Kirsch-Volders, M., & Kyrtopoulos, S. (2017). Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(6), 2241–2251. <https://doi.org/10.1096/fj.201601059RR>
- Wohleb, E. S., Franklin, T., Iwata, M., & Duman, R. S. (2016). Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 497–511. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69>
- Yuan, M., Yang, B., Rothschild, G., Mann, J. J., Sanford, L. D., Tang, X., Huang, C., Wang, C., & Zhang, W. (2023). Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: Molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 238. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>
- Zhang, M., Hu, T., Huang, T., & Wang, Y. (2024). Epigenetics and environmental health. *Frontiers of Medicine*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11684-023-1038-2>

//

Bölüm 2

PREDİYABET VE OKSİDATİF STRES

Suat ÇAKINA¹

¹ Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale, Türkiye. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. Giriş

Prediyabet, kan şekeri seviyesinin yükseldiği, ancak diyabet tanısı için eşik değerin altında olan, ancak diyabet gelişimi riskinin yüksek olduğu bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glikozu (IFG) genellikle prediyabeti tanımlamak için kullanılır (Rooney et al., 2023). 2021 yılında, küresel istatistiklere göre prediyabet prevalansı %10,6 olarak tahmin edilmektedir (Yesupatham & Saraswathy, 2025). Yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, 2023 yılına kadar Hindistan'da prediyabetin genel sıklığı yaklaşık %15.3 olacaktır (Anjana et al., 2023). 2030 yılına kadar, dünya çapında 472 milyondan fazla prediyabet vakası olacağı ve bu vakaların %70,0'inin diyabete ilerleyeceği bildirilmektedir. Prediyabet, diyabet gelişimi için mevcut bir tehdit oluşturan önemli bir metabolik durum olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Prediyabet, yüksek kalorili diyetler, sigara kullanımı, alkol tüketimi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve karın şişkinliği gibi çeşitli risk faktörlerinden kaynaklanır. Prediyabetli bireylerin sağlıklı bir yaşam ve diyet izleyerek diabetes mellitus gelişimi riskini en aza indirebilecekleri öne sürülmektedir (Karimi-Nazari et al., 2019; Saghir, Ibrahim, Amom, Othman, & Sciences, 2023).

Enflamasyon ve oksidatif stres, hiperlipidemi, yüksek tansiyon ve glikoz intoleransı gibi metabolik komorbiditelerin gelişimini önemli ölçüde etkiler ve bunların birçoğu metabolik disfonksiyona yol açar (Yesupatham & Saraswathy, 2025). Diyabet, hipertansiyon, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi birçok komorbidite, şişmanlıkla ilişkilidir. Bu durumlar oksidatif stres yükünü artırabilir, ancak çoğu zaman birlikte ortaya çıkarlar. Böyle bir durumun örneği, insülin direnci, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile karakterize edilen ve yetişkin ABD vatandaşlarında sıklıkla görülen metabolik bir modeldir (Holguin & Fitzpatrick, 2009). İnsülin direnci, diyabet gelişme riski yüksek bir durum olan prediyabet ile ilişkilendirilmiştir. Prediyabetiklerin yüksek oksidatif strese sahip olduğu bilinmektedir, bu da onları dislipidemi ve kardiyovasküler sorunlara duyarlı hale getirir. Oksidatif stres, doğal sistemin reaktif sonuçlarını ortadan kaldırma yeteneği ile hücrelerdeki oksijenle reaktif türlerin üretimi arasındaki çatışma tarafından tetiklenir. Reaktif oksijen türleri (ROS), genellikle oksijen metabolizmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan hücre sinyalleşmesi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevler görür (Luc, Schramm-Luc, Guzik, Mikolajczyk, & Pharmacology, 2019; Gabriele Pizzino et al., 2017; Saghir et al., 2023).

Oksidatif stres veya dengesiz redoks dengesi, hücre sinyalinde farklılıklara neden olur ve bu da hücrelerin yaşlanmasını, programlanmış hücre ölümünü ve hayati hücre fonksiyonlarının kaybını etkiler. Oksidatif

stres, yani vücuttaki antioksidanlar ile serbest radikaller arasındaki dengesizlik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı faktörlerinden önemli ölçüde etkilenebilir. Yaşlanma, egzersiz, kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalık ve durumun oksidatif stres tarafından engellendiği bilinmektedir. Özellikle, egzersizin redoks dengesi üzerindeki etkisi oldukça karmaşıktır ve yaş, cinsiyet, egzersiz yoğunluğu ve süresine göre değişiklik gösterir (Holguin & Fitzpatrick, 2009; Yesupatham & Saraswathy, 2025).

Prediyabetin bir belirtisi olan insülin direnci, diyabet gelişme riskini önemli ölçüde artırır. Prediyabetli bireyler, yüksek oksidatif stres durumlarını sürdürürler, bu da etkili tedavi stratejilerinin gerekliliğinin önemini vurgular (Henriksen, Diamond-Stanic, & Marchionne, 2011). Bununla birlikte, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar gibi epigenetik değişiklikler, beta hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığında gen ekspresyonunun düzenlenmesiyle bağlantılıdır. Bu epigenetik yolları anlamak, genetik ve çevresel faktörlerin metabolik hastalıkları nasıl tetiklediğini daha iyi kavramamıza yardımcı olabilir (Bure, Nemtsova, & Kuznetsova, 2022). Terapötik gelişmeler, oksidatif stresi hedef alarak hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, oksidatif stresi insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilendiren moleküler mekanizmalar hakkında benzersiz bilgiler ortaya koymuş ve prediyabetin Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)'ye ilerlemesini önlemek için olası tedavi hedeflerini göstermiştir. Oksidatif stres ve prediyabet ile ilişkili çeşitli faktörler arasındaki etkileşimi anlamak, şikayetlerin erken aşamada ilerlemesini önlemek için çok önemlidir (Eguchi, Vaziri, Dafoe, & Ichii, 2021). Bu çalışmanın amacı, oksidatif stres ile prediyabet arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. Serbest radikaller

Dış kabuklarında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan serbest radikaller adı verilen moleküller vardır. Bu moleküller kararsızdır, ancak radikal olmayan türlerden daha güçlü reaksiyon gösterirler. Redoks reaksiyonları, elektronlar arasındaki kimyasal bağı kırarak ve bir elektronu ayırarak başka bir elektronu vererek serbest radikaller oluşturur. Bu nedenle, kararsız molekül elektronunu kaybeder ve serbest radikal duruma dönüşür, bu da canlı hücreye zarar verir (Pham-Huy, He, & Pham-Huy, 2008; Phaniendra, Jestadi, & Periyasamy, 2015). Serbest radikallerin iki üretim kaynağı vardır: endojen ve ekzojen. Serbest radikallerin üretiminde rol oynayan çeşitli faktörler arasında yaş, yoğun egzersiz, zihinsel stres, iltihaplanma, iskemi, enfeksiyon, malignite ve bağışıklık hücresi aktivasyonu bulunur. Ekzojen faktörler ise ağır metaller (Cd, Hg, Pb, Fe

ve As), belirli ilaçlar (siklosporin, takrolimus, gentamisin ve bleomisin), kimyasal incelticiler, pişirme şekli (tütsülenmiş et, kullanılmış yağ ve katı yağ), alkol, sigara ve radyasyon gibi kirleticilere maruz kalmayı içerir. Serbest radikallerin aşırı üretimi, vücudun oksidatif stres üretmesine neden olur ve bu durum kanser, diyabet, otoimmün hastalıklar, yaşlanma, katarakt ve kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere birçok dejeneratif ve kronik durumun ortaya çıkmasında önemli bir faktör olabilir. Sonuç olarak, serbest radikaller proteinlere, yağlara ve DNA'ya zarar verir ve insanlarda çeşitli hastalıklara neden olur (Pham-Huy et al., 2008; G. Pizzino et al., 2017).

Protein kinaz C (PKC) yolu, aldoz redüktaz yolu ve İleri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu yolu olmak üzere üç farklı yol aracılığıyla, serbest radikaller diyabetin gelişimi ve ilerlemesi için çok önemlidir. Yeterli aldoz redüktaz aktivitesi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı olan sorbitolün fruktoza sürekli oksidasyonunu kullanarak glikozu sorbitole dönüştürür. Diyabetteki kronik hiperglisemi, bu mekanizmayı erken aşamada doyurur ve poliöl yolunun, glikozun %30'undan fazlasının metabolizması için birincil yol olmasını sağlar (Caturano et al., 2023a).

2.1.Reaktif oksijen türleri (ROS) ve mekanizması

ROS, eşleşmemiş elektronlara sahip, diğer kimyasal bileşiklerle hızlı bir şekilde etkileşime girerek yapılarını ve işlevlerini değiştirebilen, yüksek reaktivliğe sahip moleküllerdir. Reaktif oksijen türleri şu şekilde sınıflandırılır: Hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$), süperoksit radikali anyonu ($\text{O}_2\bullet^-$), peroksil radikali ($\text{ROO}\bullet$), alkoksil radikali ($\text{RO}\bullet$), hidrojen peroksit (H_2O_2), perhidroksil radikali ($\text{HOO}\bullet$), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) (Tangvarasittichai, 2015). Ancak, ROS üretimi normal metabolizmanın gerekli bir parçasıdır ve normal fizyolojiyi sürdürmek için belirli düzeyde ROS oluşumu gereklidir. Hücre mekanizmasının içinde biriken oksidatif stresin başlıca nedeni reaktif oksijen türleridir. ROS'un aşırı üretimi, oksijen tüketimi ihtiyacını azaltarak hücresel solunum üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu da anormal metabolik hastalık durumlarına neden olur (Checa & Aran, 2020).

Oksidatif süreçten kaynaklanan ROS'un temel nedenlerinden biri mitokondridir. Süperoksit dismutaz (SOD) olarak bilinen enzim, mitokondri içinde ve her hücrenin hücre dışı matriksinde meydana gelen dismutasyon reaksiyonunda önemli bir rol oynar ve süperoksit iyonlarını hidrojen peroksite dönüştürür. Bu serbest radikaller, hücre dışı matrikste peroksidaz ve peroksizomda katalaz tarafından stabilize edilir. Hidrojen peroksiti (H_2O_2) oksijen ve su moleküllerine dönüştürebilirler. Hidrojen peroksitin

(H₂O₂) parçalanması, hem NADP⁺ oksidasyonu hem de glutatyon (GSH) indirgenmesi ile desteklenir (Bhatti et al., 2022).

Antioksidanlar, ROS üretimi ile oksidatif hasardan korunma arasında oldukça karmaşık bir denge sağlar. Bu denge, enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi) ve enzimatik olmayan (diyet antioksidanları, vitaminler ve tiyoller gibi) mekanizmaları içerir. Oksidan üreten enzimler, antioksidan seviyesinin bozulmuş aktivitesi nedeniyle proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin geri dönüşümsüz bir şekilde oksitlenmesine neden olur. Bu oksidatif stres veya dengesiz redoks, hücrede yaşlanmaya, hücre ölümüne ve hayati hücresel fonksiyonların kaybına yol açan değişikliklere neden olur (Holguin & Fitzpatrick, 2009). Artan ROS seviyeleri ayrıca MAPK yolu dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarını aktive eder ve insülin sinyal yolunu bloke eder. Normal hücre metabolizmasından doğal olarak ortaya çıkan yan ürünler, serbest radikaller ve diğer yüksek reaktif kimyasallardan oluşan ROS'u içerir (Chaitanya et al., 2010). Daha sonra, düz endoplazmik retikulumdaki (SER) sitokrom P450 enzimleri ve sitoplazmadaki ksantin oksidaz (XOD) gibi ek oksidaz enzimleri de farklı hücre bölmelerinde β -hücre O₂^{·-} üretilebilir. Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, aralıklı yüksek glikozun sonunda INS-1 β -hücre hattının XOD aktivitesini ve O₂^{·-}'sini artırdığı görülmüştür. Bunun ek etkileri arasında, hücre döngüsü sırasında canlılığın azalması ve büyüme aşamasındaki hücrelerin birikmesi yer almaktadır. Glikoz konsantrasyonundaki önemli dalgalanmaların, sürekli yüksek seviyelerden daha fazla β -hücre fonksiyonuna zarar verdiği keşfedilmiştir (Zhang et al., 2014).

O₂^{·-} ve diğer ROS üretimini doğrudan teşvik etmenin yanı sıra, bu enzimlerin aktivitesi, işlenmiş veya tütsülenmiş etler gibi zararlı kaynaklardan sıklıkla elde edilen nitrozaminler gibi zararlı maddelerin biyoaktivasyonuna da yardımcı olabilir. O₂, diğer reaktif oksijen türleri ve nitrozaminler sıklıkla sitokrom P450 enzimleri tarafından üretilir. Ayrıca, BRIN-BD11 β -hücrelerinde DNA hasarına neden oldukları ve yüksek reaktif nitrojen türleri (RNS) üretebildikleri gösterilmiştir (Murdoch, Barnett, & Barnett, 2004). Önemli bir hız belirleyici enzim olan glukokinaz, uygun bir glikolitik akışın yanı sıra insülin salınımı için gerekli olan yüksek ATP/ADP oranının üretimi için gereklidir. İlginçtir ki, iki NO donörü olan 3-morfoliyidonimin ve hidroksilamin de INS-1 hücrelerinde insülin salınımını teşvik etmiştir. INS-1 β hücrelerinde ve sıçan adacıklarında, glikoz ve Ca²⁺ akışı altında hücre içi $\cdot$ NO düzeylerinin yükseldiği, $\cdot$ NO'nun temizlenmesinin ise insülin üretimini inhibe ettiği bulunmuştur. Sonuç olarak, fizyolojik sinyal iletimi düşük seviyelerden etkilenirken, β -hücre aktivitesi daha yüksek seviyelerden olumsuz etkilenir (Smukler, Tang, Wheeler, & Salapatek, 2002). Ayrıca, diyabetik

durumda β -hücreleri uzun süreli glikoz aşırı yüküne maruz kalabilir ve bu da Ca^{2+} salınımlarının artmasına, trikarboksilik asit döngüsü aktivitesinin artmasına ve glikolitik akışın ve glikoz oksidasyonunun yükselmesine neden olabilir. Ancak, bu indirgeme tam olarak gerçekleşmez ve sonuç olarak su yerine süperoksit anyonu kalırsa, ROS oluşur. Tersine, bir elektron, elektron taşıma sürecinden kaçtığı anda, oksijenin tek elektron indirgemesi süperoksit anyonu oluşturur. ROS oluşumunun, mitokondri kaynaklarının belgelenmiş kaynaklarından daha fazla kaynağı vardır (Bhatti et al., 2022; Gerber & Rutter, 2016).

Öte yandan, vücut bu moleküllerden daha fazlasını ürettiğinde oksidatif stres meydana gelir ve antioksidan savunmalar bu durumu sürdürebilir hale getirebilir. Hiperglisemi ve aşırı ROS üretimi, vücudun oksidatif strese karşı doğal savunmasını olumsuz etkiler ve bu da hücre hasarına ve diyabet komplikasyonlarının başlamasına yol açabilir. Vazokonstriksiyon, endotel disfonksiyonu ve artan tuz emilimi, böbrekteki yüksek ROS seviyeleri tarafından tetiklenmektedir (Ansari et al., 2020; Dworzański et al., 2020; Forman & Zhang, 2021).

Kan şekerindeki artış, çeşitli metabolik süreçler aracılığıyla aşırı serbest radikal üreterek oksidatif strese sebep olur. Diyabet ile ilişkili çeşitli faktörler, azalmış insülin duyarlılığı ve beta hücre aktivitesi dahil olmak üzere bu oksidatif stresten olumsuz etkilenir ve bu durum zayıf glikoz regülasyonuna yol açar (Caturano et al., 2023b). Oksidatif stres, bir hastalık tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir ve inflamasyon ile fibrojenin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca, yüksek kan şekeri seviyeleri ROS üretiminde artışa yol açmakta ve bu da prooksidan durumun yükselmesine neden olmaktadır. Bu süreç, oksidatif stresin etkilerinin erkek kısırlığı gibi patolojik durumlara yol açabileceğini göstermektedir. Araştırmacılar, oksidatif stresin öncelikle anormal erkek kısırlığına neden olduğunu öne sürmektedir. ABD'deki kısır erkeklerin %30-40'ının seminal plazmasında yüksek ROS seviyeleri bulunduğu tespit edilmiştir. Hem endojen hem de dış faktörler insan seminal plazmasında ROS üretimine katkıda bulunabilir (Bardaweel et al., 2018). Bu durum, yalnızca aşırı alkol tüketimi ve sigara içme değil, aynı zamanda radyoaktif etkiler ve çeşitli toksinler gibi çevresel koşullarla da ilişkilidir. Seminal plazmadaki yüksek ROS seviyeleri sperm hasarına yol açabilmektedir. Çok sayıda çalışma, anormal derecede yüksek ROS, IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörünün azalmış sperm fonksiyonuyla ilişkilendirildiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, alkol tüketimi seminal plazmada ROS seviyelerinin artmasına ve sperm kalitesinin bozulmasına neden olabilir (Agarwal & Prabakaran, 2005).

2.2. ROS ve insülin direnci

Oksidatif stres, insülin direncinin temel bir moleküler mekanizması olarak kabul edilmektedir. Hiperglisemiye bağlı ROS aşırı üretimi, insülin sinyallemesini bozarak insülin direncine yol açabilmektedir. İnsülin sinyalleme mekanizmasının bozulması ve T2DM ilerlemesi, IRS yoksunluğuyla bağlantılı olan c-Jun N-terminal kinaz (JNK), MAPK ve NF- κ B gibi çok sayıda sinyal yolunun aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Araştırmalar, ROS türlerine bağlı hasarın, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların ilerlemesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Hurrell & Hsu, 2017).

ROS, insülin reseptörü sinyal yolunun farklı aşamalarını değiştirerek hücre zarındaki GLUT-4 taşıyıcısının ekspresyonunda azalmaya ve periferik dokularda insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır. En kapsamlı olarak araştırılan yol, inflamasyon ve apoptoza yol açan hücresel yanıtlar için önemli olduğu kabul edilen NF- κ B yoludur. Kemia tarafından tetiklenen aşırı ROS üretimine yanıt olarak ek yolların aktivasyonu, bu sinyalleme kaskadının başlatılmasıyla gerçekleşmektedir (Evans, Goldfine, Maddux, & Grodsky, 2003).

Çalışmalar, stresle aktive olan kinazların, IRS veya insülin reseptörü (IR) gibi insülin sinyallemesinin temel mekanizmalarının serin fosforilasyonunu artırarak IRS bozulmasına ve neticesinde insülin sinyalleme yolunun kesintiye uğramasına yol açtığını ortaya koymuştur. Ayrıca, IRS'nin fosforilasyonu, insülin reseptörü ve PI3K dahil, Src homoloji 2 (SH2) alanlarını içeren proteinlerle etkileşime girme yeteneğini artırmaktadır. Bu stres kaynaklı yollar, aktivasyonlarının değişen insülin sinyallemesiyle ilişkili olması nedeniyle ROS kaynaklı insülin direncinde önemli bir rol oynamaktadır (Draznin, 2006). Bir çalışmada, yüksek seviyelerde ROS kazein kinaz 2'nin (CK-2) aktive olmasına ve bunun da retromer aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur. Bu süreç, trans-Golgi ağını aktive ederek GLUT-4'ün plazma membranı yerine lizozomlara taşınmasını kolaylaştırmaktadır. Dokulardaki hiperglisemi ve hiperinsülinemi sorunu, periferik dokuların insüline direncine yol açan GLUT-4 seviyelerindeki bu düşüşle daha da kötüleşmektedir (Han, 2016). İnsülin direnci ve sistemik inflamasyon, hem makrofajlar hem de yağ hücreleri tarafından üretilen inflamatuvar maddelerden kaynaklanmaktadır. Yağ hücrelerinde, bazı doymuş serbest yağ asitleri (DYA'lar), laurat, miristat ve palmitat, inflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Nükleer faktör κ B (NF- κ B) transaktivasyonu ve ROS üretimi bu süreçlerle ilişkilidir. Son dönemlerde, obeziteyle ilişkili patofizyolojinin nihayetinde kronik ROS üretiminden etkilendiği öne sürülmüştür. ROS, yağ hücresi farklılaşması için fizyolojik olarak gereklidir. İnsülin sinyali, bu fizyolojik maddeler-

in kısa yarı ömrünü düzenlemektedir. Hem genetik hem de diyetle obez hale getirilen farelerde, visceral yağ dokusunda önemli ölçüde yüksek ROS seviyeleri gözlemlenmiştir. Çalışmalar, antioksidanların obez farelerde insülin direncini azaltabileceği ve insülin sinyallesini eski haline getirebileceği yönündeki kanıtların arttığını ortaya koymaktadır. Örneğin, genetik ve diyabetik farelerde insülin duyarlılığını iyileştirmek üzere antioksidan manganiz tetrakis porfirin ve hücreye geçirgen küçük peptit antioksidan SS31 (D-Arg-2',6'-dimetiltirozin-Lys-Phe-NH₂) uygulanmaktadır ve bu uygulama vücut ağırlığını etkilememektedir. Araştırmalar, artan oksidatif stres seviyeleri ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yesupatham & Saraswathy, 2025).

2.3 ROS ve beta hücreleri

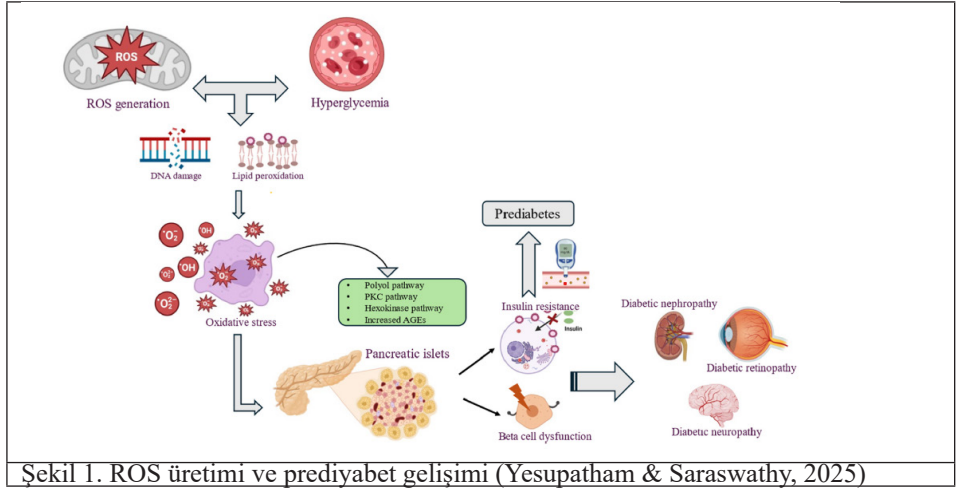
ROS, oksijen kaynaklı reaktif moleküller ve serbest radikallerdir. O₂, çoğu form için öncü görevi görür. ROS'un ana kaynaklarından biri, oksidatif fosforilasyonun tüketilen oksijeni %4'e kadar O₂'ye dönüştürdüğü mitokondriyal elektron taşıma zinciridir. İnsülinin sentezi, depolanması ve salınımı pankreas β hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Beta hücreleri, glikoz sensörü görevi görür ve bu hücreler, glikoz uyarımına yanıt olarak insülin salınımı için gereklidir. Hiperglisemi veya hiperlipidemik durumlarda aşırı ROS üretimi, pankreas adacıklarının insülini boyutlandırmasını ve salgılamasını engelleyen β hücresi yetmezliğine yol açar. β hücrelerindeki yüksek glikoz metabolizması, mitokondrilerde sıklıkla ROS üretir ve bu da insülin salgılama yolunun işlevini bozar. Bu nedenle, ROS genellikle β hücrelerindeki yüksek glikoz metabolizması nedeniyle mitokondrilerde üretilir (Martens et al., 2005).

Ayrıca, β hücrelerinde SOD ve Gpx/katalaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu karaciğer değerlerinin sırasıyla yaklaşık %30 ve %5'idir. β hücreleri, antioksidan enzimlerin yetersiz salgılanmasından kaynaklanan oksidatif stres hasarına karşı hassastır. Aşırı glikoz maruziyeti, β hücrelerinde mitokondriyal ROS üretimine neden olsa da, β hücreleri insülin salgılama işlevini tehlikeye atmış olabilir. ROS'un zararlı etkileri, beta hücresi yetmezliğine ve ölümüne yol açarak insülin üretimini ve salınımını etkiler. İnsülin direnci de, insülinin hücrelerin glikoz alımını destekleme yeteneğini azaltan oksidatif stresin bir sonucudur. Bununla birlikte, uzun süreli yüksek glikoz, özellikle pankreas β hücrelerinde ve aynı zamanda insüline duyarlı birçok organda artan glikoz metabolizması ve mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumu nedeniyle hücre içi oksidatif strese neden olabilir (Newsholme, Cruzat, Keane, Carlessi, & de Bittencourt, 2016).

Glikoz metabolizması hücre içi Ca^{2+} düzeylerini artırır, bu da protein kinaz C ve NADPH oksidazı (NOX) aktive eder ve O_2^- üretir. NOX'un inhibe edilmesi hücre içi Ca^{2+} dinamiklerini ve GSIS'yi bozar ve GSIS sırasında ROS üretimine neden olur. NOX2, β hücresi fonksiyonunu veya glikoz kaynaklı oksidatif hasarı etkilemez. O_2^- ve serbest radikal nitrik oksit (NO) tarafından üretilen reaktif bir tür olan peroksinitrit (ONOO-), proinflatuar sitokinlere yanıt olarak β hücrelerine zarar verir. Ancak sitokinler ONOO-ya neden olmak için β hücrelerini aktive etmez. Tioredoksinler ve peroksiredoksinler, H_2O_2 'ye karşı savunmanın ilk hattında aşırı ifade edilir ve redoks sinyalleme için gereklidirler. İnsan adacıklarında glikoza yanıt olarak en yüksek oranda yukarı regüle edilen gen, tioredoksinle etkileşen proteindir (TXNIP). TXNIP, hücrel redoks durumunu değiştiren ve oksidatif strese neden olan tioredoksine bağlanır ve onu inhibe eder (Suarez-Pinzon, Szabó, & Rabinovitch, 1997). NOX'un bağışıklık hücrelerinin işleyişindeki rolü ve NOX izoformlarının β hücresi işlevindeki yeni keşfedilen ikili faydalı rolleri nedeniyle, proinflatuar sitokinler (IL-1 β , TNF- α ve INF- γ gibi) ve glikoz fazlalığı, Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ve T2DM'de NOX düzensizliğine neden olabilir ve bu da hücrel işlev bozukluğuna ve bozulmuş insülin salgılanmasına yol açabilir. Ayrıca, diyabetik durumdaki β hücreleri uzun vadede glikoz aşırı yüklenmesine maruz kalabilir ve bu da artan Ca^{2+} salınımlarına, trikarboksilik asit döngüsü aktivitesine ve yüksek glikolitik akış ve glikoz oksidasyonuna neden olabilir (Gerber & Rutter, 2016).

2.4.ROS üretimi ve prediyabet gelişimi ve diyabet komplikasyonları üzerindeki etkileri

Prediyabet ve T2DM'nin başlangıcı, yaşam tarzı alışkanlıkları, oksidatif stres ve başlangıçlarını ve ilerlemelerini etkileyebilecek genetik yatkınlık gibi birçok faktörden etkilenir (Şekil 1). Hiperglisemiye yanıt olarak artan ROS salgılanması (yukarıda açıklanan ana mekanizmalar aracılığıyla), hücrelerdeki birçok makromoleküle zarar verir, hücre hasarına yol açar ve nihayetinde oksidatif strese neden olur. Artan ROS ve oksidatif stres, insülin salgılanması ve etkisindeki eksikliklerin yanı sıra β hücresi işlev bozukluğu ve insülin direncinin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. T2DM ve komplikasyonları, çeşitli risk faktörlerinden, ayrıca antioksidan yanıtların baskılanmasından ve oksidatif stresin yükselmesinden etkilenir (Tangvarasittichai, 2015; Yesupatham & Saraswathy, 2025).



Şekil 1. ROS üretimi ve prediyabet gelişimi (Yesupatham & Saraswathy, 2025)

3. Oksidatif stres ve prediyabet

3.1. Oksidatif stresin insülin sinyalizasyonu üzerindeki etkisi

T2DM'nin en önemli belirleyicisi olan prediyabet, bozulmuş glikoz toleransı veya açlık glikoz seviyeleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca dislipidemi, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ve bozulmuş fibrinoliz ile de ilişkilendirilmiştir (Koren-Gluzer, Aviram, Meilin, & Hayek, 2011). Obezite, ilerleyen yaş ve yetersiz beslenme, insülin direncini azaltarak veya glikoz toleransını kötüleştirerek insülin duyarlılığını değiştirebilecek oksidatif bir ortama katkıda bulunan en önemli risk faktörleri arasındadır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS), doza ve zamana bağlı etkilerle insülin sinyalizasyonunu bozduğu bulunmuştur. Milimolar ROS konsantrasyonları, NADPH oksidazın dahil olduğu bir süreç aracılığıyla insülin sinyalizasyonunda fizyolojik bir rol oynar. Artan ROS seviyeleri, insülin sinyalizasyon yolunu inhibe ederken MAPK yolu da dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarını da aktive eder. İnsülin uyarımı, H₂O₂ üretimindeki artış yoluyla ROS'a geçici ve düşük dozda maruz kalmaya neden olur. İnsülin direnci çeşitli nedenlerle ilişkilendirilmiştir ve ROS, bu durumun gelişimine önemli bir katkıda bulunan faktör olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar, fare yağ hücresi hücre hattının hidrojen peroksit-ROS ile tedavi edilmesinin insülin direncine yol açtığını bulmuştur (Rudich et al., 1998).

Bu maruziyet, tirozin fosfataz aktivitesini inhibe ederek insülin sinyalleme kaskadını uyarır ve bu da insülin reseptörünün ve substratlarının bazal tirozin fosforilasyonunun artmasına neden olur. Zayıf insülin sinyallesinin en yaygın semptomu, normal insülin seviyelerinin kas, yağ

veya karaciğer hücrelerinin insüline uygun şekilde yanıt vermesine izin vermediği durumlarda ortaya çıkan insülin direncidir. Oksidatif stres, insülin sinyallemesini engelleyerek insülin direncine yol açar (Rains & Jain, 2011). T2DM, β hücrelerinin artan insülin direncinin neden olduğu azalan insülin duyarlılığına uyum sağlayamamasından kaynaklanır. Bu durum pankreas, karaciğer, kemikler ve beynin düzgün çalışma kapasitesini bozar. Çalışmalara göre, hepatik insülin direnci, karaciğer hastalığı olan kişilerde glikoz emilimini ve insülin sinyal yolunu bozarak glikojenezi azaltır ve kan şekeri seviyelerini yükseltir. Artan ROS seviyeleri, insülin sinyal yolunu inhibe ederken, MAPK yolu da dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarını da aktive eder. T2DM ve ilişkili sonuçlar, esas olarak çoklu pro-inflamatuar (TNF- α , NF- κ B), pro-fibrotik (TGF- β) faktörlerin uyarılması, makromoleküler değişiklikler (tipik olarak lipitler ve proteinler), mitokondriyal işlev bozukluğu ve ROS kaynaklı hücresel hasardan kaynaklanır (Yesupatham & Saraswathy, 2025).

3.2. Oksidatif stres ve prediyabet arasındaki ilişki

Ancak, ROS sentezi düzenli metabolizmanın temel bir bileşenidir ve normal fizyolojinin sürdürülmesi bir miktar ROS oluşumunu gerektirir. Vücudun aşırı serbest radikal üretimi oksidatif strese neden olur. Bu durum, kanser, diyabet, otoimmün hastalıklar, yaşlanma, katarakt ve kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli dejeneratif ve kronik rahatsızlıkların başlangıcında önemli bir rol oynayabilir. Obezite, insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi, hipertansiyon ve genetik faktörlerin tümü prediyabetin gelişimine katkıda bulunur. Sonuç olarak, serbest radikaller proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar vererek çok çeşitli insan bozukluklarına neden olur. Bu stres, pankreas beta hücrelerinde çok sayıda işlev bozukluğuna neden olmuş ve karaciğer ile yağ dokularındaki duyarlılığı etkilemiş olabilir. Dolayısıyla, prediyabet insülin salgılanmasının ve yağın bozulmasından kaynaklanır. İran'da yapılan bir çalışma, prediyabetli bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir diyet toplam antioksidan kapasitesine (DTAC) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, prediyabetli bireylerde oksidatif streste serbest radikallerin rolünü vurgulamaktadır (Pham-Huy et al., 2008; Tangvarasittichai, 2015; Yesupatham & Saraswathy, 2025).

Bu nedenle, aşırı serbest radikal üretimi prediyabet patogeneğinde rol oynayabilir. Suudi Arabistan'da yapılan bir başka çalışma, prediyabetli bireylerin dislipidemi, azalmış toplam antioksidan kapasitesi ve obezite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Deneysel araştırmalara göre, oksidatif stres insülin sinyallemesini bozar ve pankreastaki beta hücrelerinden insülin üretimini azaltarak insülin direncinden T2DM geçişi hızlandırır (Yesupatham & Saraswathy, 2025).

4. Sonuç

Prediyabet genellikle insülin direncine ve bozulmuş beta hücre aktivitesine neden olur. Hiperglisemi, ROS oluşumunu artırarak ve kronik inflamasyon göstergelerini yukarı düzenleyerek damar disfonksiyonunu teşvik edebilir. Düşük antioksidan seviyeleri, prediyabette ROS seviyelerinin artmasına neden olur. Bu durum, vücudun lipitlerine, proteinlerine, karbonhidratlarına ve DNA'sına zarar vererek hücre yapısı ve işlevi etkiler. Diyabetin başlangıcını geciktirmek ve diyabetik komplikasyonları önlemek için hiperglisemiyi etkili bir şekilde yönetmek ve yüksek ROS seviyelerini baskılamak esastır. Makalemiz, aşırı ROS üretiminin beta hücre fonksiyonunu etkileyerek başarısızlığa yol açtığını özetlemektedir. Prediyabet gelişiminde oksidatif stresin rolünü ele alan çalışma eksikliği vardır. Bu derleme, prediyabette oksidatif stres biyobelirtecinin patogenezi ve etkisini ele almaktadır. Ayrıca, bu derleme, prediyabetin altta yatan nedenlerinden biri olan oksidatif stresin, erken prediyabet teşhisi ve tedavisinin önünü açarak T2DM ilerlemesini önleyebileceği için önemli bir rol oynadığını da ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Agarwal, A., & Prabakaran, S. A. J. I. j. o. e. b. (2005). Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. 43(11), 963-974.
- Anjana, R. M., Unnikrishnan, R., Deepa, M., Pradeepa, R., Tandon, N., Das, A. K., Endocrinology. (2023). Metabolic non-communicable disease health report of India: the ICMR-INDIAB national cross-sectional study (ICMR-INDIAB-17). 11(7), 474-489.
- Ansari, M. G. A., Sabico, S., Clerici, M., Khattak, M. N. K., Wani, K., Al-Musharaf, S., Al-Daghri, N. M. (2020). Vitamin D Supplementation is Associated with Increased Glutathione Peroxidase-1 Levels in Arab Adults with Prediabetes. 9(2), 118. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/2/118>
- Bardaweel, S. K., Gul, M., Alzweiri, M., Ishaqat, A., HA, A. L., & Bashatwah, R. M. (2018). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian J Med*, 50(3), 193-201. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.17397
- Bhatti, J. S., Sehrawat, A., Mishra, J., Sidhu, I. S., Navik, U., Khullar, N., Reddy, P. H. (2022). Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radical Biology and Medicine*, 184, 114-134. doi:<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
- Bure, I. V., Nemtsova, M. V., & Kuznetsova, E. B. (2022). Histone Modifications and Non-Coding RNAs: Mutual Epigenetic Regulation and Role in Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10). doi:10.3390/ijms23105801
- Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., Sasso, F. C. (2023a). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(8), 6651-6666. doi:10.3390/ cimb 45080420
- Caturano, A., D'Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M. P., Salvatore, T., Sasso, F. C. (2023b). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. 45(8), 6651-6666. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1467-3045/45/ 8/ 420>
- Chaitanya, K. V., Pathan, A., Mazumdar, S. S., Chakravarthi, G., Parine, N., & Bobbarala, V. J. J. o. P. R. (2010). Role of oxidative stress in human health: An overview. 3(6), 1330-1333.
- Checa, J., & Aran, J. M. (2020). Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*, 13, 1057-1073. doi:10.2147/jir. S275595
- Draznin, B. (2006). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 α : The Two Sides of a Coin. *Diabetes*, 55(8), 2392-2397. doi:10.2337/db06-0391

- Dworzański, J., Strycharz-Dudziak, M., Kliszczewska, E., Kiełczykowska, M., Dworzańska, A., Drop, B., & Polz-Dacewicz, M. (2020). Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus. *PLoS One*, 15(3), e0230374. doi:10.1371/journal.pone.0230374
- Eguchi, N., Vaziri, N. D., Dafoe, D. C., & Ichii, H. (2021). The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4). doi:10.3390/ijms22041509
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8. doi:10.2337/diabetes.52.1.1
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689-709. doi:10.1038/s41573-021-00233-1
- Gerber, P. A., & Rutter, G. A. (2016). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(10), 501-518. doi:10.1089/ars.2016.6755
- Han, C. Y. (2016). Roles of Reactive Oxygen Species on Insulin Resistance in Adipose Tissue. *Diabetes Metab J*, 40(4), 272-279. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.272
- Henriksen, E. J., Diamond-Stanic, M. K., & Marchionne, E. M. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 993-999. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005
- Holguin, F., & Fitzpatrick, A. (2009). Obesity, asthma, and oxidative stress. *Journal of Applied Physiology*, 108(3), 754-759. doi:10.1152/jappphysiol.00702.2009
- Hurrle, S., & Hsu, W. H. (2017). The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal*, 40(5), 257-262. doi:https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.06.007
- Karimi-Nazari, E., Nadjarzadeh, A., Masoumi, R., Marzban, A., Mohajeri, S. A., Ramezani-Jolfaie, N., & Salehi-Abargouei, A. (2019). Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on lipid profile, glycemic indices and antioxidant status among overweight/obese prediabetic individuals: A double-blinded, randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 34, 130-136. doi:https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.012
- Koren-Gluzer, M., Aviram, M., Meilin, E., & Hayek, T. (2011). The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates β -cell insulin release. *Atherosclerosis*, 219(2), 510-518. doi:https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.119
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T., Mikołajczyk, T. J. J. o. P., & Pharmacology. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. 70(6).

- Martens, G. A., Cai, Y., Hinke, S., Stangé, G., Van de Casteele, M., & Pipeleers, D. (2005). Glucose Suppresses Superoxide Generation in Metabolically Responsive Pancreatic β Cells*. *Journal of Biological Chemistry*, 280(21), 20389-20396. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M411869200>
- Murdock, D. J. L., Barnett, Y. A., & Barnett, C. R. J. B. p. (2004). DNA damage and cytotoxicity in pancreatic β -cells expressing human CYP2E1. 68(3), 523-530.
- Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N., Carlessi, R., & de Bittencourt, P. I. H. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochemical Journal*, 473(24), 4527-4550. doi:<https://doi.org/10.1042/BCJ20160503C>
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*, 4(2), 89-96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11-26. doi:10.1007/s12291-014-0446-0
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. doi:10.1155/2017/8416763
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., longevity, c. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. 2017(1), 8416763.
- Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5), 567-575. doi:<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006>
- Rooney, M. R., Fang, M., Ogurtsova, K., Ozkan, B., Echouffo-Tcheugui, J. B., Boyko, E. J., Selvin, E. (2023). Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*, 46(7), 1388-1394. doi:10.2337/dc22-2376
- Rudich, A., Tirosh, A., Potashnik, R., Hemi, R., Kanety, H., & Bashan, N. (1998). Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*, 47(10), 1562-1569. doi:10.2337/diabetes.47.10.1562
- Saghir, F. S., Ibrahim, F. S., Amom, Z., Othman, L. J. M. J. o. M., & Sciences, H. (2023). The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Prediabetes: A Review. 19(4).
- Smukler, S. R., Tang, L., Wheeler, M. B., & Salapatek, A. M. F. (2002). Exogenous Nitric Oxide and Endogenous Glucose-Stimulated β -Cell Nitric Oxide Augment Insulin Release. *Diabetes*, 51(12), 3450-3460. doi:10.2337/diabetes.51.12.3450
- Suarez-Pinzon, W. L., Szabó, C., & Rabinovitch, A. (1997). Development of Autoimmune Diabetes in NOD Mice Is Associated With the Formation of Peroxynitrite in Pancreatic Islet β -Cells. *Diabetes*, 46(5), 907-911. doi:10.2337/diab.46.5.907

- Tangvarasittichai, S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 6(3), 456-480. doi:10.4239/wjd.v6.i3.456
- Yesupatham, A., & Saraswathy, R. (2025). Role of oxidative stress in prediabetes development. *Biochem Biophys Rep*, 43, 102069. doi:10.1016/j.bbrep.2025.102069
- Zhang, Z., Li, J., Yang, L., Chen, R., Yang, R., Zhang, H., Chen, H. (2014). The cytotoxic role of intermittent high glucose on apoptosis and cell viability in pancreatic beta cells. *Journal of Diabetes Research*, 2014. doi:10.1155/2014/712781

//

Bölüm 3

OBEZİTE VE DİYABET'TE TRPM2'NİN ROLÜ

Suat ÇAKINA¹

¹ Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale, Türkiye. suatcakina@comu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3990-7641

1. Giriş

Ateroskleroz, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sendromların giderek artan prevalansı, küresel olarak halk sağlığı açısından endişe verici bir durumdur. Bu bozukluklar, öncelikle yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyinde azalma (erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda <50 mg/dL), BMI > 25 , yüksek kan şekeri düzeyleri ve dislipidemi gibi çeşitli metabolik anormalliklerle karakterizedir. 2018'den bu yana metabolik sendromların küresel yaygınlığında 1 milyardan fazla bir artış olmuştur. Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı oranları sırasıyla yıllık %1,5, %0,2 ve %0,83 artış göstermiştir. Ayrıca, obezite ve hiperlipidemi küresel olarak önemli bir yük oluşturmaktadır (Chew et al., 2023; Y. S. Li, Ren, Li, Xing, & Cao, 2025; Petrenko, Sinturel, Riezman, & Dibner, 2023). Metabolik bozuklukların etiyolojisi ve ilerlemesi, oksidatif stres ve inflamasyon ile karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Oksidatif stres, sadece metabolik sendromun bir sonucu değil, aynı zamanda etiyolojisinde de önemli bir faktördür. Normal fizyolojik koşullarda, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve aktivasyonu, ROS seviyelerini normal aralıkta tutmak için başlangıçta artan antioksidan sistemler tarafından dengelenir. Ancak, aşırı ROS üretimi vücudun antioksidan savunmasını aştığında, oksidatif stres ortaya çıkar ve karbonhidratları, lipitleri ve proteinleri bozar. Bu, metabolik sendromun başlangıcını ve bununla ilişkili komplikasyonları teşvik eder (González-Domínguez, Belmonte, & González-Domínguez, 2023; Masenga, Kabwe, Chakulya, & Kirabo, 2023; Ravera & Panfoli, 2023).

Geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, hücre zarı üzerinde bulunan ve çeşitli katyonların transmembran hareketini kolaylaştıran bir grup seçici olmayan katyon kanalıdır. TRP grubu, homolojiye göre yedi alt türe ayrılır: TRPA, TRPC, TRPM, TRPML, TRPN, TRPP ve TRPV. Bunlar arasında TRPM, memelilere özgüdür ve homolojiye göre dört gruba ayrılan sekiz üyeden oluşur: (1) TRPM1 ve TRPM3; (2) TRPM2 ve TRPM8; (3) TRPM4 ve TRPM5; (4) TRPM6 ve TRPM7. Geçici reseptör potansiyeli M2 kanalı olarak da bilinen TRPM2, TRP süper ailesine aittir ve adenosin difosfat riboz (ADPR) ve Ca^{2+} kombinasyonu ile aktive olan, Ca^{2+} geçirgenliğine izin veren, seçici olmayan bir katyon kanalı olarak işlev görür (Huang, Winkler, Sun, Lü, & Du, 2018; X. Yu et al., 2021). Hücre zarındaki integral iyon kanalı proteini olarak TRPM2, ağrı, basınç, görme, sıcaklık ve tat gibi duyuşal uyarınları iletir. Ayrıca, TRPM2 bağışıklık sisteminde belirgin bir şekilde ifade edilir ve insanlarda inflamatuvar yanıtlar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katkıda bulunur. Alzheimer hastalığı ve bipolar bozukluk gibi kimyasal dengesizliklerden kaynaklanan oksidatif stresle ilişkili nörolojik bozuklukları tedavi eden ilaçlar için

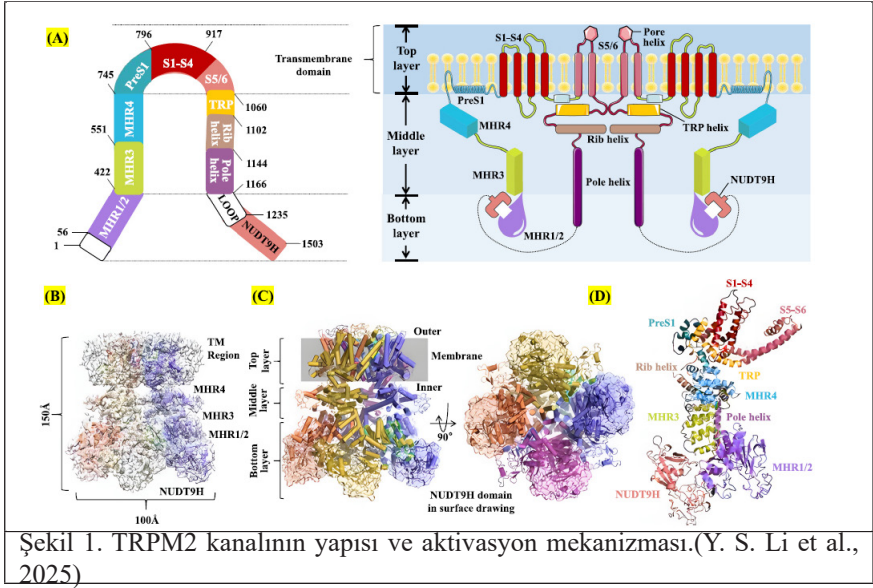
potansiyel bir hedef oluşturur (Bai et al., 2023; Yildirim, Özkaya, & Bal, 2021; Yosipovitch et al., 2024).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, çeşitli metabolik bozukluklarda TRPM2'nin yukarı regülasyonunu doğrulamış ve hastalık şiddeti ile doğrudan bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Oksidatif strese duyarlı bir iyon kanalı olan TRPM2, insülin salgısı, glikoz metabolizması, sitokin üretimi ve oksidatif stresin tetiklediği hücre ölümü gibi patolojik yollarda önemli bir rol oynar. TRPM2 aktivasyonu, sürekli kalsiyum akışı, bağışıklık hücresi göçü, enflamatuvar sitokinlerin salınımı ve endotel hücre disfonksiyonuna neden olur; bunlar topluca enflamasyonu ve doku hasarını şiddetlendirir (Ertuğrul, Özkaya, & Nazıroğlu, 2023; Zhong et al., 2023). Sonuç olarak, ROS'un neden olduğu TRPM2 aktivasyonu, oksidatif stresin artmasına, kalsiyum seviyelerinin yükselmesine ve enflamatuvar yanıtların artmasına yol açar ve TRPM2'nin yukarı regülasyonu ile ilişkili metabolik bozuklukların mekanizmasında ve başlangıcında potansiyel olarak önemli bir rol oynar. Ek olarak, TRPM2, öncelikle iskemi/reperfüzyon sonrası artan ROS'tan kaynaklanan iske-mi/reperfüzyon hasarı (IRI) ile ilişkilidir. IRI, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile karakterize, yaygın bir küresel halk sağlığı sorunudur. Çok sayıda çalışma, metabolik bozukluklar, inflamasyon, oksidatif stres ve artmış apoptoz gibi çeşitli patolojik faktörlerin, inme gibi metabolik hastalıkların ilerlemesiyle yakından ilişkili olan IRI'nin altta yatan mekanizmalarına katkıda bulunduğunu göstermiştir (Koley, 2023; Yang et al., 2022). TRPM2 kanallarının hedeflenmesinin, farelerin beyin, kalp ve böbreklerdeki IRI'yi etkili bir şekilde hafiflettiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hepatik iskemi-reperfüzyon sırasında TRPM2'nin aktive olduğunu ve bunun mitokondriyal kalsiyum iyonlarının birikiminde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu süreç daha sonra, hepatositlerde ferroptosis'i indükleyen bir enzim olan lipoksijenaz ALOX12'nin ekspresyonunu artırarak, lipid peroksidasyonunu artırarak hasarı şiddetlendirir (Yamamoto & Shimizu, 2016; Zhong et al., 2023). Bu derleme, çeşitli metabolik bozukluklarda TRPM2'nin düzenleyici işlevini incelemek ve oksidatif stres, inflamasyon ve metabolik düzensizliği birbirine bağlayan potansiyel bir terapötik hedef olarak TRPM2'ye yeni bakış açıları sunmayı amaçlamaktadır.

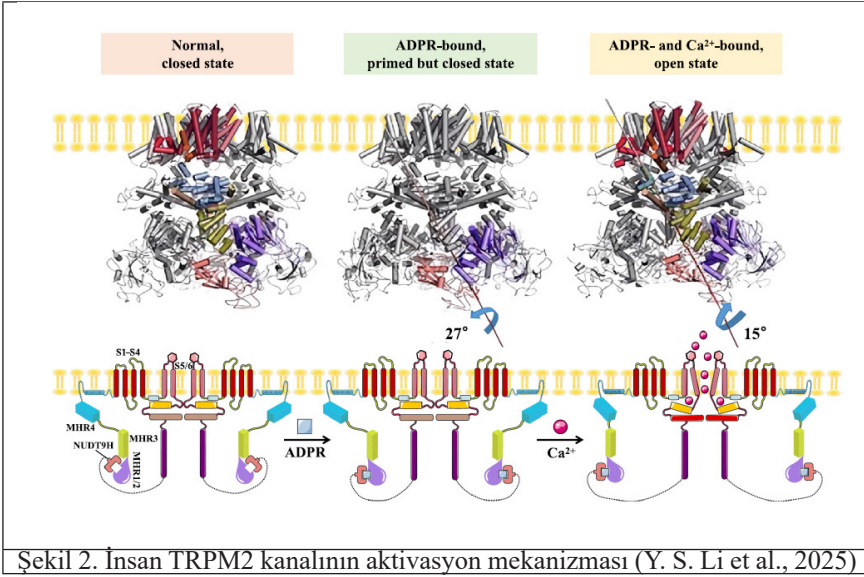
2. TRPM2 kanalının yapısı ve aktivasyon mekanizması

TRPM2, merkezi sinir sistemi, kalp, akciğerler, karaciğer ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur. Nöronlar, mikrogliya, astrositler, makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, megakaryositler, endotel hücreleri, kardiyomyositler ve pankreatik beta hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinin hücre yüzeyinde bulunur (Ji et al.,

2022). İnsan TRPM2 geni, yaklaşık 90 kb'yi kapsayan ve 1503 amino asit kalıntısını kodlayan 21q22.3 kromozomu üzerinde bulunur. Yapısal olarak diğer TRPM ailesi proteinlerine benzeyen TRPM2, omuzda trans-membran alanı ve ağızda uzatılmış nudix-box sekans motifi (NUDT9-H) bulunan çan şeklindeki yapısı ile karakterize edilen tetramerik bir proteindir (Y. S. Li et al., 2025; Wang et al., 2018). Her TRPM2 monomeri, MHR1/2, MHR3 ve MHR4 yapısal alanlarını içeren bir N-terminal TRPM homoloji bölgesi (MHR) kolundan oluşur. Bunu, S1-S4 voltaj sensörü benzeri yapısal alanları (VSLD) ve S5-S6 gözenek yapısını içeren bir trans-membran (TM) bölgesi izler. TRP H1 ve H2 sarmalları, kaburga sarmalı ve kutup sarmalı, TM bölgesinin hemen arkasında yer alır. Bu yapısal alanları, C-terminal ucunda bulunan farklı NUDT9H yapısal alanı yakından takip eder. Tam yapı, üç katmanlı yapısal alanlardan oluşur. Hücre içi katman, MHR1/2/3, kutup sarmalı ve NUDT9H'den oluşur. Ara katman, MHR4 ve kaburga sarmalı tarafından oluşturulur. En üst katman, pre-S1, TM yapısal alanları ve TRP sarmalından oluşur. TM bölgesi, bir alt birimin VSLD'sinin, yapısal alan değişimi şeklinde komşu alt birimlerin S5-S6 gözenek yapısal alanlarıyla etkileşimi ile tanımlanır. Kaburga sarmalı ve kutup sarmalı, kanalı destekleyen bir iskele oluşturur; kutup sarmalı, merkezi omurgaya benzer bir sarmal yapıda iç içe geçmiştir (Şekil 1.). Ayrıca, apo insan TRPM2'nin ayırt edici bir özelliği, C-terminal NUDT9H yapısal alanının substrattan esnek bir şekilde sarkmamasıdır; alt biriminin (cis) ve komşu alt birimlerin (trans) Nterminal MHR kollarıyla kapsamlı etkileşimler oluşturur. Bitişik alt birimin NUDT9H'si ve MHR1/2'nin P-döngüsü tarafından aracılık edilen trans elemanlar arasındaki etkileşim, ligand yokluğunda alt birim hareketini inhibe ederek kanalı inaktif bir konfigürasyonda stabilize ediyor gibi görünmektedir (Y. S. Li et al., 2025; Wang et al., 2018; Xia, Wang, Fu, & Wu, 2019).



TRPM2 aktivasyonu, kanalın C-terminalindeki NUDT9-H domainine ADPR bağlanmasıyla bağlantılıdır. Mitokondriyal oksidatif stres, NAD⁺ hidrolizini başlatarak ADPR üretebilir. Bu bileşik, oksidatif stres ve metabolik sinyallere yanıt olarak TRPM2'nin bağlanmamış NUDT9-H domaini tarafından tespit edilebilir (Chubonov, Köttgen, Touyz, & Guder-mann, 2024; Huang, Roth, Lü, & Du, 2019; Zielińska, Zabrzynski, Gagat, & Grzanka, 2021). İnsan TRPM2'nin apo konformasyonu, ADPR bağlanmasının ardından önemli ölçüde değişir ve bu değişim, MHR1/2'deki yapısal alanların yüksek rotasyonu ile karakterize edilir. NUDT9-H ve MHR1/2 alanları arasında 27°'lik bir rijit gövde rotasyonu meydana gelir, bu da cis etkileşimlerini bozar ve kanalın açılmasını kolaylaştırır. MHR3'te lokalize değişiklikler meydana gelir ve ayrıca alt birimler arası etkileşimler kopar. ADPR'nin etkisi, Ca²⁺ S2, S3 ve TRP H1'e bağlandığında her bir alt birimin sitoplazmik yapısal alanlarının sınırsız dönüşünü kolaylaştırabilir. ADPR ve Ca²⁺'nın TRPM2'ye bağlanması, TRP sarmalının eğilmesine ve S6 sarmalının bükülmesine eşlik eden hücre içi alanların 15° dönmesini tetikler. TRP H1'in eğilmesi, S6-TRP birleşiminde erime ve S4-S5 birleşiminin TRP H1'e yakınlığı, kanal açılma olasılığını artırmak için geçit S6 sarmalının bükülmesinde önemli bir rol oynayabilir. TRP H1, esasen geçit açma amacıyla kanalın çeşitli bölümlerinden yarı kararlı sinyalleri toplar. Kutup sarmalının oluşturduğu sarmal sarmal, başlatma veya açılma ile ilişkili konformasyonel geçişler sırasında stabil kalır ve çevresel hareket için bir sabitleme noktası sağlayan merkezi bir omurga görevi görür (Şekil 2.) (Wang et al., 2018; Xia et al., 2019).



Şekil 2. İnsan TRPM2 kanalının aktivasyon mekanizması (Y. S. Li et al., 2025)

3. TRPM2, oksidatif stres ve metabolik disfonksiyon arasındaki korelasyon

TRPM2, oksidatif stresin aracısı olarak önemli bir rol oynar, bu da obezite, hipertansiyon, diyabet ve AS gibi metabolik bozuklukların başlangıcı ve ilerlemesinde hayati bir faktördür. TRPM2 aktivasyonu, ADPR, Ca^{2+} ve ROS tarafından başlatılabilir ve organizmalarda oksidatif stresle ilişkili fizyolojik ve patolojik süreçleri düzenler. TRPM2, özellikle ROS kaynaklı oksidatif stres tarafından aktive edilir (Piciu, Balas, Badea, & Cucu, 2023; B. Yu et al., 2023). Mitokondriyal oksidatif stresin artması, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) bozunmasını kolaylaştırır ve sonuç olarak ADPR üretilir. Bu molekül, NUDT9-H alanında ADPR hidrolazın enzimatik etkisiyle TRPM2 kanalını aktive eder. Ayrıca, poli (ADP-riboz) polimeraz-1 (PARP-1), hücre çekirdeğindeki hasarlı DNA'ya bağlanarak NAD^+ 'nın nikotinamid ve ADPR'ye hidrolizini katalize ederek oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarına yanıt verir. NAD^+ ve PARP tarafından TRPM2'nin aktivasyonu, mitokondriye aşırı sodyum-kalsiyum akışını tetikleyerek, sonuçta apoptozu kolaylaştırabilir. Mitokondriye aşırı sodyum-kalsiyum akışı, oksidatif strese ve mitokondriyal elektron taşıma zincirinin (ETC) bozulmasına neden olur. Bu işlev, mitokondriyal aşırı füzyona katkıda bulunur ve bu da mitokondriyal geçirgenlik gözeneklerinin açılmasını aktive ederek sonuçta apoptoz yoluyla hücre ölümüne yol açar (Hernansanz-Agustín et al., 2020; Walkon, Strubbe-Rivera, & Bazil, 2022). Ek olarak, kalsiyum aşırı yüklemesi, mitokondriyal ROS üretimini, sitokrom C salınımını

ve Caspase-3 ve GSDME proteinlerinin aktivasyonunu etkili bir şekilde indükleyerek hücresel piroptozise yol açar. Hücresel piroptoz, DNA parçalanması, kromatin yoğunlaşması, hücre şişmesi, şişkinlik ve önemli miktarda enflamatuvar molekül ve hücreli bileşenlerin sızması ile karakterize edilen, programlanmış hücre ölümünün farklı bir şeklidir. Kronik enflamasyon, metabolik hastalıkların altında yatan ve bunları tetikleyen temel bir faktördür (Zheng, Ding, Zhu, Li, & Lin, 2022). TRPM2 veya PARP aktivitesinin ayrı ayrı inhibisyonu hücre ölümünü kısmen azaltmasına rağmen, TRPM2 veya PARP'nin eşzamanlı inhibisyonu, hücreli yapısal hasara ve ölüme karşı tam koruma sağlar. Ayrıca, oksidatif stres, TRPM2-Ca²⁺-CaMKII sinyal yolunu aktive ederek, otofaji engelleyen ve hücre ölümünü teşvik eden bir geri besleme döngüsü yoluyla hücre içi ROS üretimini yoğunlaştırabilir. Monosit makrofajlarda, ROS tarafından aktive edilen TRPM2 aracılığıyla Ca²⁺ girişi, nötrofiller üzerinde güçlü kemotaktik etkileriyle bilinen makrofaj enflamatuvar protein-2 (MIP2) üretimini uyarır (Libby, 2024; Yamamoto & Shimizu, 2016).

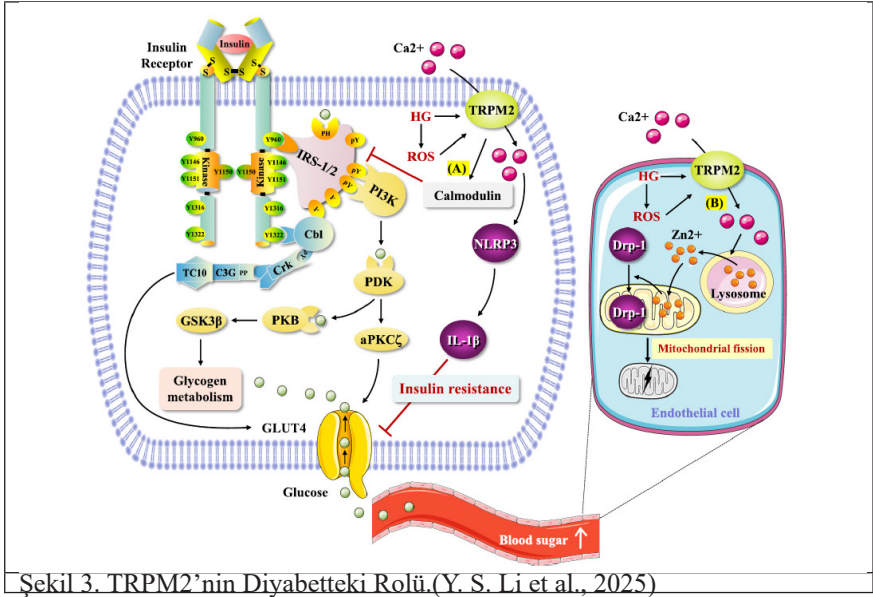
Son araştırmalar, TRPM2 aracılığıyla Ca²⁺ girişinin, in vitro (oksijen ve glikoz yoksunluğu, OGD, ardından reoksijenizasyon) ve in vivo (iskemi-reperfüzyon) Son araştırmalar, TRPM2 aracılığıyla Ca²⁺ akışının, in vitro (oksijen ve glikoz yoksunluğu, OGD, ardından reoksijenizasyon) ve in vivo (geçici orta serebral arter tıkanıklığına bağlı serebral iskemi-reperfüzyon, tMCAO) iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında nöronal hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir (H. Zhang et al., 2021). Ortaya çıkan kanıtlar, TRPM2'nin oksidatif stresle ilişkili metabolik hastalıkların patomekanizmalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. TRPM2 aracılı kalsiyum aşırı yüklemesi ve bağışıklık aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, artmış enflamatuvar yanıtlar ve oksidatif hasar gibi patolojik süreçleri kolaylaştırarak metabolik bozuklukların ilerlemesini şiddetlendirir. Bu nedenle, TRPM2, çeşitli hücre dışı fizyokimyasal faktörleri tespit etmekten sorumlu olan hücre zarındaki önemli bir moleküldür. Hücre zarını düzenleyerek ve hücre içi ve hücre dışı iyon homeostazını koruyarak oksidatif stresi ve bir dizi hücre içi sinyal kaskadını potansiyel olarak başlatabilir (Ertuğrul et al., 2023; Piciu et al., 2023). Oksidatif stres ve metabolik bozukluklar arasında yakın bir etkileşim vardır; hücre içi metabolizmanın düzensizliği tipik olarak oksidatif stres ile ilişkilidir (González-Domínguez et al., 2023). Metabolik bozukluklar oksidatif stresi tetikleyebilir ve sonuç olarak bu bozuklukları şiddetlendirebilir. Metabolik bozukluklar ve oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde sinerjik bir rol oynar (Ertuğrul et al., 2023; González-Domínguez et al., 2023; Piciu et al., 2023). İyon kanallarının metabolik disfonksiyonda oksidatif stresi aracılık ettiği mekanizmaları araştırmak, metabolik bozukluklarda

önemli bir araştırma alanıdır. Ayrıca, iyon kanallarını hedef alan ilaçlar, küresel ilaç araştırma ve geliştirme alanında büyük değer taşımaktadır; GPCR reseptörlerinden sonra en büyük ikinci ilaç hedefi sınıfı olarak sıralanmaktadır. Metabolik disfonksiyonda rol oynayan anahtar iyon kanallarının tanımlanması, klinik uygulama değeri yüksek metabolizma ile ilgili terapötik ilaçların geliştirilmesi için yeni iyon kanalı hedefleri sağlayacaktır (Huang et al., 2019; X. Yu et al., 2021; H. Zhang et al., 2021).

4. TRPM2'nin metabolik bozukluklardaki rolü

4.1. Diyabet

Diyabet, glikoz oksidasyonunda ROS üreten sürekli yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Bu süreç, glikoz ve vücuttaki çeşitli proteinler arasında enzimatik olmayan reaksiyonlar yoluyla ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumuna neden olur. Hücre yüzeylerinde bağlanan AGE (RAGE) reseptörü, ROS üretimine daha da katkıda bulunur. Kandaki yüksek glikoz seviyeleri aşırı mitokondriyal ROS üretimini tetikleyerek oksidatif strese neden olur ve mitokondriyal dinamiklerin işlevlerini bozar. Bu bozulma, hücrel disfonksiyonun temel moleküler mekanizmasıdır ve çok sayıda kardiyovasküler ve ilgili hastalığın patogeneğinde rol oynar (An et al., 2023; Ding, Yin, & Jiang, 2021). Oksidatif stres, diyabetin başlangıcı ve ilerlemesi sırasında ortaya çıkan belirgin bir özelliktir. Diyabet ve diyabetik nefropati gibi diyabetle ilişkili komplikasyonları kolaylaştırma ve şiddetlendirme yeteneğine sahiptir. Yüksek ROS seviyeleri altında TRPM2'nin aktivasyonu, yüksek glikozun neden olduğu endotel hücrelerinin mitokondriyal bölünmesi ve apoptozunda hayati bir rol oynar. TRPM2 nakavt farelerden elde edilen endotel hücreleri, vahşi tip hayvanlara kıyasla yüksek glikozun neden olduğu mitokondriyal parçalanmaya karşı nispeten daha az duyarlılık gösterir. Yüksek glikoz koşullarında ROS üretimi, PARP'ye bağlı TRPM2 kanallarının aktivasyonunu başlatır (Şekil 3.) (Ding et al., 2021; Sözbir & Nazıroğlu, 2016).



Şekil 3. TRPM2'nin Diyabetteki Rolü.(Y. S. Li et al., 2025)

Ek olarak, TRPM2, hücre içi oksidatif stresin önemli bir göstergesi olan hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından aktive edilebilir. Dahası, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC) TRPM2'nin hedefli inhibisyonu, H_2O_2 'nin neden olduğu mitokondriyal morfoloji bozulmasını tersine çevirebilir. Özellikle, fare akciğer mikrovasküler endotel hücrelerinde ve aortta yüksek glikoz ortamlarında kültürlenen endotel hücrelerinde gözlenen belirgin mitokondriyal fragmentasyon, TRPM2'nin yokluğunda hafifletilebilir. Güçlü bir antioksidan olan melatonin, H_2O_2 'ye maruz kaldığında Çin hamster yumurtalık (CHO) hücrelerinde TRPM2 kanal aktivitesini inhibe eder. Bu, diyabetle bağlantılı metabolik komplikasyonların ilerlemesinde oksidatif stresin neden olduğu TRPM2 aktivasyonunun potansiyel rolünü gösteren bütün hücre yama kelepçesi deneyleri ile doğrulanmıştır (Çelik & Nazıroğlu, 2012; Sözbir & Nazıroğlu, 2016).

TRPM2 kanalı, on yılı aşkın bir süredir fareler üzerinde yapılan çalışmalarda insülin salgısı ve glikoz homeostazının ana düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. Ad libitum koşullarında, TRPM2 KO fareleri ($118,5 \pm 4,0$ mg/dL) WT farelerine ($103,2 \pm 4,6$ mg/dL) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek kan glikoz seviyeleri sergilemiştir. TRPM2 KO farelerde glikoz ve enteroglukagon kaynaklı insülin salgısı bozulmuş ve glikoz metabolizması anormaldi. Ayrıca, farelerde HFD/STZ kaynaklı tip 2 diyabetik nefropatide, TRPM2 ekspresyonunun baskılanması, TGF-GF/JNK1 yolunun aktivasyonunu inhibe ederek diyabetik nefropatide fibro-

genezi ve inflamatuvar yanıtı iyileştirmiştir. Ayrıca, TRPM2 KO fareleri, TRPM2 nakavt fareleri ile vahşi tip fareler arasında genel görünüm, vücut ağırlığı, gıda alımı, egzersiz ve davranış açısından önemli farklılıklar olmaksızın hayatta kalmış ve üremektedir (Hu, Yu, Lu, & Cheng, 2021; Uchida et al., 2010). Bu nedenle, TRPM2 kanallarının inhibisyonunun yaşamı tehdit eden bir risk oluşturması beklenmemektedir, bu da TRPM2'nin oksidatif stresle ilişkili metabolik hastalıklar için uygulanabilir bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir. Yüksek glikoz ortamlarında (>11 mM), TRPM2 eksikliği olan fareler, iskelet kası ve kalpteki glikoz metabolizmasının artması nedeniyle insülin duyarlılığında artış gösterir. Kalbindin aşırı ekspresyonu, insülinle uyarılan IRS-1 tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine yol açar. TRPM2, diyetle indüklenen kalbindin düzeylerinin yükselmesini teşvik ederek insülin sinyalini bozar ve iskelet kası, kalp ve yağ dokusunda glikoz alımını azaltır (Bartók & Csanády, 2024; Z. Zhang et al., 2012). Diyabet, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir ve aktive olmuş monositler, diyabet komplikasyonlarına katkıda bulunan proinflamatuvar özellikler gösterir (J. Li et al., 2023). IL-1 β olgunlaşmasında rol oynayan bir protein kompleksi olan NLRP3 inflammasomu, tip 2 diyabet (T2DM) 'de β -hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkilidir. Yüksek glikoz seviyeleri, kardiyomiyositler, yağ dokusu ve pankreas hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde NLRP3 inflammasom aktivasyonunu kolaylaştırır. Yüksek glikoz, NADPH oksidaz yoluyla ROS üretimini indükler ve TRPM2 yoluyla kalsiyum akışına yol açar. Yüksek glikoz koşullarında TRPM2 aktivasyonu, p47phox aktivasyonunu uyararak ROS oluşumunu ve TX-NIP aracılı NLRP3 inflammasom aktivasyonunu teşvik eder. TRPM2'yi hedeflemek, enerji harcamasını artırmada, iltihabı azaltmada ve insülin direncini iyileştirmede potansiyel olarak T2DM için geçerli terapötik hedef olarak umut verici sonuçlar göstermiştir (Tseng, Vong, Kwan, Lee, & Hoi, 2016).

4.2. Obezite

ROS tarafından tetiklenen oksidatif stres, obezitede endotel insülin direncinin patogenezinde önemli bir faktördür. 16 haftalık yüksek yağlı diyet (HFD) tüketimi sonrasında, fare aort endotel hücrelerinde TRPM2 ekspresyonunda önemli bir artış gözlenmiştir. Bu artan TRPM2 kanal ekspresyonu, obez farelerin endotel hücrelerinde özellikle belirgindir. Endojen TRPM2 ekspresyonunun artması ve TRPM2 kanallarının aktivasyonu, vasküler endotel hücrelerinde oksidatif stres hasarını şiddetlendirebilir. Yüksek ROS seviyeleri, çekirdekte PARP ve PARG aracılı DNA onarım mekanizmaları yoluyla NAD tarafından ADPR üretimini indükleyebilir; ayrıca mitokondriyal NADaz tarafından ADPR üretimini de aktive edebilir. Sonuç olarak, ADPR plazma membranında veya

lizozomlarda TRPM2 kanallarını aktive ederek sırasıyla Ca^{2+} akışına veya Ca^{2+} salınımına yol açar ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırır (Ding et al., 2021; Mittal et al., 2017). Bu, TRPM2'nin plazma zarı Ca^{2+} geçirgenlik kanalı olarak ifade edildiğini ve aktivasyonunun endotel hücrelerinde ROS kaynaklı hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artmasını kolaylaştırdığını, bunun sonucunda Ca^{2+} bağımlı aşağı akış sinyal yollarını aktive ettiğini, bu da endotel bariyer fonksiyonunu bozduğunu ve mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozu indüklediğini gösterir. Ayrıca, TRPM2 inhibitörü N-(p-amilsinamoil) Antranilik Asit (ACA) ile tedavi, obeziteye bağlı endotel insülin direnci ile ilişkili bir fenomen olan HFD'nin neden olduğu aort gevşemesinin bozulmasını tersine çevirebilir (Ding et al., 2021). Nitrik oksit (NO), endotel bağımlı vasküler gevşemeyi teşvik eden önemli bir sinyal molekülüdür. Dolaşımdaki serbest bir yağ asidi olan palmitat, obezitede önemli ölçüde birikir, NOX aracılı ROS üretimini uyarır ve sonuç olarak insülin kaynaklı endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonunu ve NO sentezini engeller. Birkaç çalışma, palmitatın ROS üretimini teşvik ederek TRPM2 kanalının aktivasyonunu indüklediğini göstermiştir. Palmitata maruz kalmak, Ca^{2+} /kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) aktivasyonunu artırır; bu fenomen, TRPM2 ekspresyonunu engelleyerek engellenebilir veya TRPM2 aşırı ekspresyonu ile artırılabilir (Sun et al., 2019).

Ek olarak, insülin ile tedavi edilen ve palmitata maruz kalan endotel hücreleri, PERK kinazın aktivasyonunu ve ardından ATF4 ve TRB3'ün ekspresyonunun artmasını gösterir (Ding et al., 2021). Bu etkiler, TRPM2 ekspresyonuna müdahale edilerek zayıflatılabilir veya TRPM2'nin aşırı ekspresyonu ile güçlendirilebilir. Bu nedenle, endotel hücrelerindeki TRPM2 kanalı, obeziteye bağlı endotel insülin direncinde önemli bir moleküler mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. Palmitat gibi serbest yağ asitlerinin yüksek seviyeleri, endotel hücrelerinde ROS üretimini indükleyerek TRPM2 aracılı Ca^{2+} sinyalini ve ardından Ca^{2+} bağımlı CaMKII/PERK/ATF4/TRB3 yollarının aktivasyonunu kolaylaştırır. TRB3, Akt'a doğrudan bağlanarak Akt aktivasyonunu ve eNOS fosforilasyonunu bloke eder, sonuç olarak insülin sinyalini bozar ve insülin direncinin neden olduğu endotel disfonksiyonuna yol açar. TRPM2'yi hedeflemek, PERK-ATF4 aktivasyonunu inhibe ederek TRB3'ü aşağı regüle etmek ve insülin duyarlılığını iyileştirmek suretiyle hepatik endoplazmik retikulum stresini hafifletebilir (Sun et al., 2019).

TRPM2 eksikliği olan fareler, HFD tüketiminden sonra vahşi tip farelere kıyasla önemli ölçüde azalmış obezite göstermişlerdir, bu da diyet kaynaklı obeziteye dirençli olduklarını göstermektedir. Kahverengi yağ dokusu (BAT), beyaz yağ dokusunu (WAT) parçalayarak enerji yakan ve büyük miktarda kalori üreten benzersiz bir yağ türüdür. Kahverengi

yağ tespit edilebilen kişilerde yüksek tansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı riski daha düşüktü, bu da obezitenin olumsuz sağlık etkilerini potansiyel olarak hafifletebilir (Becher et al., 2021). WAT'ın BAT'a dönüşümünü teşvik etmek, genellikle “kahverengileşme” olarak bilinen bir süreçtir. HFD koşullarında, adiposit kahverengileşme programı için moleküler bir anahtar görevi gören önemli bir yağ geni olan PGC-1 β , TRPM2 eksikliği olan farelerde önemli ölçüde yukarı doğru düzenlenmiştir. Bu, TRPM2'nin aktivasyonunun yağ dokusunun kahverengileşme etkisini azaltabileceğini göstermektedir. TRPM2, HFD ortamında WAT kahverengileşmesini ve BAT aktivasyonunu inhibe etmede önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca, TRPM2 eksikliği olan farelerde yağ dokusunda mitokondriyal lipid oksidasyon seviyeleri önemli ölçüde yükselmiştir, bu da TRPM2 eksikliğinin obez farelerin yağ dokusunda mitokondriyal fonksiyonları ve metabolik parçalanmayı iyileştirerek enerji harcamasını artırabileceğini göstermektedir. Obezite, öncelikle periferik organlarda insülin sinyalleşmesi ve glikoz metabolizmasında bozulmalarla karakterize edilen insülin direncine katkıda bulunur. HFD ile beslenen TRPM2 eksikliği olan farelerde gözlenen insülin duyarlılığındaki artış, Akt ve GSK-3 β 'nin serin fosforilasyonundaki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizma, Akt aracılı sinyal iletimi yoluyla GSK-3 β 'nin deaktivasyonu yoluyla insülinin glikojen metabolizmasını uyarmasını içerir (Y. S. Li et al., 2025; Wada et al., 2016). TRPM2 eksikliği olan obez farelerde, yağ dokusu ve karaciğerde lokal inflamasyonun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, TRPM2'yi hedeflemek, inflamatuvar yanıtları zayıflatarak ve glikoz metabolizmasını artırarak diyet kaynaklı obeziteyi hafifletebilir (H. Zhang et al., 2021).

5. Sonuç

TRPM2'nin yukarı regülasyonu, AS, insülin direnci, diyabet, obezite, hipertansiyon ve AML gibi metabolik bozukluklarda gösterilmiştir ve bu durumlarda iltihaplanmanın ilerlemesiyle ilişkilidir. İltihaplanma bölgelerinde üretilen ROS, TRPM2'yi aktive ederek endotel disfonksiyonunu tetikler ve bağışıklık eylemlerini yoğunlaştırır. TRPM2, oksidatif stresle artan Ca²⁺ akışını kolaylaştırarak, mitokondriyal bölünme, hücrel apoptoz, fizyolojik fonksiyonlar, oksidan yanıtları ve otofaji ile bağlantılı önemli transkripsiyon faktörlerini ve hedef genleri modüle eder ve bu da hastalıklarda ikincil doku yaşlanmasını şiddetlendirir. Ayrıca, TRPM2'yi hedeflemek, hücrel enerji tüketimi, glikoz metabolizması, inflamasyon, insülin duyarlılığı ve hipoksi ve yetersiz beslenmeden kaynaklanan nöronal metabolik düzensizliklerin iyileştirilmesinde gelişmeler göstermiştir. Sonuç olarak, yüksek TRPM2 seviyeleri, yukarıda belirtilen metabolik bozukluklar için bir gösterge işlevi görebilir. TRPM2'yi hedeflemek, oksidatif stresin neden olduğu metabolik işlev bozukluklarını

hafifletmek ve çeşitli yolları modüle ederek metabolik bozuklukların ilerlemesini yavaşlatmak için umut verici bir tedavi stratejisi sunabilir. Bununla birlikte, metabolik sendromun düzenlenmesinde TRPM2'nin rolü tam olarak aydınlatılmamıştır ve ilaç oluşumu için yüksek oranda aktif ve seçici TRPM2 kanal inhibitörlerinin hedeflenmesi konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- An, Y., Xu, B. T., Wan, S. R., Ma, X. M., Long, Y., Xu, Y., & Jiang, Z. Z. (2023). The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1). doi:10.1186/s12933-023-01965-7
- Bai, Y., Sun, Y., Pei, Y., Zhou, C., Yan, J., & Qin, L. (2023). Transient receptor potential M2 channel in the hypothalamic preoptic area and its impact on thermoregulation during menopause. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 250, 152132. doi:https://doi.org/10.1016/j.aanat.2023.152132
- Bartók, Á., & Csanády, L. (2024). TRPM2 - An adjustable thermostat. *Cell Calcium*, 118, 102850. doi:https://doi.org/10.1016/j.ceca.2024.102850
- Becher, T., Palanisamy, S., Kramer, D. J., Eljalby, M., Marx, S. J., Wibmer, A. G., Cohen, P. (2021). Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nature Medicine*, 27(1), 58-65. doi:10.1038/s41591-020-1126-7
- Chew, N. W. S., Ng, C. H., Tan, D. J. H., Kong, G., Lin, C., Chin, Y. H., Muthiah, M. D. (2023). The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab*, 35(3), 414-428.e413. doi:10.1016/j.cmet.2023.02.003
- Chubanov, V., Köttgen, M., Touyz, R. M., & Gudermann, T. (2024). TRPM channels in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 20(3), 175-187. doi:10.1038/s41581-023-00777-y
- Çelik, Ö., & Nazıroğlu, M. (2012). Melatonin modulates apoptosis and TRPM2 channels in transfected cells activated by oxidative stress. *Physiology & Behavior*, 107(3), 458-465. doi:https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.09.013
- Ding, R., Yin, Y.-L., & Jiang, L.-H. J. A. (2021). Reactive oxygen species-induced TRPM2-mediated Ca²⁺ signalling in endothelial cells. 10(5), 718.
- Ertuğrul, A., Özkaya, D., & Nazıroğlu, M. (2023). Curcumin attenuates hydroxychloroquine-mediated apoptosis and oxidative stress via the inhibition of TRPM2 channel signalling pathways in a retinal pigment epithelium cell line. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 261(10), 2829-2844. doi:10.1007/s00417-023-06082-5
- González-Domínguez, Á., Belmonte, T., & González-Domínguez, R. (2023). Childhood obesity, metabolic syndrome, and oxidative stress: microRNAs go on stage. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 24(6), 1147-1164. doi:10.1007/s11154-023-09834-0
- Hernansanz-Agustín, P., Choya-Foces, C., Carregal-Romero, S., Ramos, E., Oliva, T., Villa-Piña, T., . . . Martínez-Ruiz, A. (2020). Na⁺ controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature*, 586(7828), 287-291. doi:10.1038/s41586-020-2551-y
- Hu, F., Yu, Y., Lu, F., & Cheng, X. (2021). Knockdown of transient receptor potential melastatin 2 reduces renal fibrosis and inflammation by blocking transforming growth factor-β1-activated JNK1 activation in diabetic mice. *Aging (Albany NY)*, 13(22), 24605-24620. doi:10.18632/aging.203694

- Huang, Y., Roth, B., Lü, W., & Du, J. J. e. (2019). Ligand recognition and gating mechanism through three ligand-binding sites of human TRPM2 channel. 8, e50175.
- Huang, Y., Winkler, P. A., Sun, W., Lü, W., & Du, J. (2018). Architecture of the TRPM2 channel and its activation mechanism by ADP-ribose and calcium. *Nature*, 562(7725), 145-149. doi:10.1038/s41586-018-0558-4
- Ji, D., Luo, Z.-w., Ovcjak, A., Alanazi, R., Bao, M.-H., Feng, Z.-P., & Sun, H.-S. (2022). Role of TRPM2 in brain tumours and potential as a drug target. *Acta Pharmacologica Sinica*, 43(4), 759-770. doi:10.1038/s41401-021-00679-4
- Koley, S. (2023). Arsenic calamity in India's West Bengal: a critical review of mitigation scenarios. Paper presented at the Proceedings of the institution of civil engineers-Engineering sustainability.
- Li, J., Niu, Q., Wu, A., Zhang, Y., Hong, L., & Wang, H. (2023). Causal relationship between circulating immune cells and the risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, 14. doi:10.3389/fendo.2023.1210415
- Li, Y. S., Ren, H. C., Li, H., Xing, M., & Cao, J. H. (2025). From oxidative stress to metabolic dysfunction: The role of TRPM2. *Int J Biol Macromol*, 284(Pt 1), 138081. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.138081
- Libby, P. (2024). Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascular Pharmacology*, 154, 107255. doi:https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107255
- Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. J. I. j. o. m. s. (2023). Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. 24(9), 7898.
- Mittal, M., Nepal, S., Tsukasaki, Y., Hecquet, C. M., Soni, D., Rehman, J., Malik, A. B. (2017). Neutrophil Activation of Endothelial Cell-Expressed TRPM2 Mediates Transendothelial Neutrophil Migration and Vascular Injury. *Circulation Research*, 121(9), 1081-1091. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311747
- Petrenko, V., Sinturel, F., Riezman, H., & Dibner, C. (2023). Lipid metabolism around the body clocks. *Progress in Lipid Research*, 91, 101235. doi:https://doi.org/10.1016/j.plipres. 2023. 101235
- Piciu, F., Balas, M., Badea, M. A., & Cucu, D. J. A. (2023). TRP channels in tumoral processes mediated by oxidative stress and inflammation. 12(7), 1327.
- Ravera, S., & Panfoli, I. J. C. (2023). The Liaison between Metabolism and Oxidative Stress in Human Diseases. In (Vol. 12, pp. 2823): MDPI.
- Sözbir, E., & Nazıroğlu, M. (2016). Diabetes enhances oxidative stress-induced TRPM2 channel activity and its control by N-acetylcysteine in rat dorsal root ganglion and brain. *Metabolic Brain Disease*, 31(2), 385-393. doi:10.1007/s11011-015-9769-7
- Sun, L., Liu, Y.-L., Ye, F., Xie, J.-W., Zeng, J.-W., Qin, L., Gao, M. (2019). Free fatty acid-induced H2O2 activates TRPM2 to aggravate endothelial insulin resistance via Ca²⁺-dependent PERK/ATF4/TRB3 cascade in

- obese mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 143, 288-299. doi:<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.018>
- Tseng, H. H. L., Vong, C. T., Kwan, Y. W., Lee, S. M. Y., & Hoi, M. P. M. (2016). TRPM2 regulates TXNIP-mediated NLRP3 inflammasome activation via interaction with p47 phox under high glucose in human monocytic cells. *Scientific Reports*, 6. doi:10.1038/srep35016
- Uchida, K., Dezaki, K., Damdindorj, B., Inada, H., Shiuchi, T., Mori, Y., Tominaga, M. (2010). Lack of TRPM2 Impaired Insulin Secretion and Glucose Metabolisms in Mice. *Diabetes*, 60(1), 119-126. doi:10.2337/db10-0276
- Wada, S., Neinast, M., Jang, C., Ibrahim, Y. H., Lee, G., Babu, A., Arany, Z. (2016). The tumor suppressor FLCN mediates an alternate mTOR pathway to regulate browning of adipose tissue. *Genes Dev*, 30(22), 2551-2564. doi:10.1101/gad.287953.116
- Walkon, L. L., Strubbe-Rivera, J. O., & Bazil, J. N. J. B. (2022). Calcium overload and mitochondrial metabolism. 12(12), 1891.
- Wang, L., Fu, T.-M., Zhou, Y., Xia, S., Greka, A., & Wu, H. J. S. (2018). Structures and gating mechanism of human TRPM2. 362(6421), eaav4809.
- Xia, S., Wang, L., Fu, T.-M., & Wu, H. (2019). Mechanism of TRPM2 channel gating revealed by cryo-EM. *The FEBS Journal*, 286(17), 3333-3339. doi:<https://doi.org/10.1111/febs.14939>
- Yamamoto, S., & Shimizu, S. (2016). Targeting TRPM2 in ROS-Coupled Diseases. *Pharmaceuticals*, 9(3). doi:10.3390/ph9030057
- Yang, H., Qi, C., Su, F., Shan, W., Guo, A., Wu, J., Wang, Q. (2022). Cerebral Ischemia/ Reperfusion Injury and Pharmacologic Preconditioning as a Means to Reduce Stroke-induced Inflammation and Damage. *Neurochemical Research*, 47(12), 3598-3614. doi:10. 1007/s11064-022-03789-5
- Yildirim, C., Özkaya, B., & Bal, R. (2021). KATP and TRPM2-like channels couple metabolic status to resting membrane potential of octopus neurons in the mouse ventral cochlear nucleus. *Brain Research Bulletin*, 170, 115-128. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.009>
- Yosipovitch, G., Kim, B., Luger, T., Lerner, E., Metz, M., Adiri, R., Ständer, S. (2024). Similarities and differences in peripheral itch and pain pathways in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 153(4), 904-912. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.10.034>
- Yu, B., Jin, L., Yao, X., Zhang, Y., Zhang, G., Wang, F., Han, F. (2023). TRPM2 protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction via modulating autophagy. *Theranostics*, 13(13), 4356-4375. doi:10.7150/thno.84655
- Yu, X., Xie, Y., Zhang, X., Ma, C., Liu, L., Zhen, W., Yang, W. (2021). Structural and functional basis of the selectivity filter as a gate in human TRPM2 channel. *Cell Reports*, 37(7), 110025. doi:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110025>

- Zhang, H., Yu, P., Lin, H., Jin, Z., Zhao, S., Zhang, Y., Zhang, L. (2021). The Discovery of Novel ACA Derivatives as Specific TRPM2 Inhibitors that Reduce Ischemic Injury Both In Vitro and In Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(7), 3976-3996. doi:[https://doi.org/ 10.1021 /acs.jmedchem.0c02129](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02129)
- Zhang, Z., Zhang, W., Jung, D. Y., Ko, H. J., Lee, Y., Friedline, R. H., Kim, J. K. (2012). TRPM2 Ca²⁺ channel regulates energy balance and glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 302(7), E807-E816. doi:10.1152/ajpendo. 00239.2011
- Zheng, P., Ding, B., Zhu, G., Li, C., & Lin, J. (2022). Biodegradable Ca²⁺ Nanomodulators Activate Pyroptosis through Mitochondrial Ca²⁺ Overload for Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie - International Edition*, 61(36). doi:10.1002/anie.202204904
- Zhong, C., Yang, J., Zhang, Y., Fan, X., Fan, Y., Hua, N., . . . Chen, P. J. R. (2023). TRPM2 mediates hepatic ischemia–reperfusion injury via Ca²⁺-induced mitochondrial lipid peroxidation through increasing ALOX12 expression. 6, 0159.
- Zielińska, W., Zabrzyński, J., Gagat, M., & Grzanka, A. J. I. j. o. m. s. (2021). The role of TRPM2 in endothelial function and dysfunction. 22(14), 7635.

Bölüm 4

ULTRASES VE KEMOTERÖPATİK AJANLARIN KANSERDE KULLANIMI

Simge ÜNAY¹, Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Uşak, 64100. ORCID: 0000-0002-5582-5574. Email: simge.unay@usak.edu.tr

2 Doç. Dr., Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Uşak, 64100. ORCID: 0000-0001-8464-5487. Email: sercin.caliskan@usak.edu.tr

1. Giriş

1.1. Kanserde Mevcut Tedavi Stratejileri

Günümüzde kanser, artan vaka ve ölüm oranlarının sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaya önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Deo vd., 2022). Her gün 52.900'den fazla kişiye kanser teşhisi konulmakta ve 27.000'den fazla kişi bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmektedir (Sung vd., 2021). 2040 yılına kadar dünya çapında 28 milyon yeni vaka ve 16,2 milyon ölüm olacağı tahmin edilmektedir (WHO, 2015). Kanser ölümlerini kalıcı olarak azaltmanın en etkili yolu, hassas ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının yaygınlaştırılması ve kanser ilacı araştırmalarına daha fazla yatırım yapılmasıdır. Son 170 yılı kapsayan kanser tedavi zaman çizelgesi, bu alandaki tedavi yöntemlerinin evrimini ortaya koyarken, klinik sonuçları iyileştiren ve hasta yaşam kalitesini artıran dönüştürücü gelişmeleri de gözler önüne sermektedir. Cerrahi halen birçok solid tümörde küratif veya palyatif amaçla birincil tedavi olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanında radyocerrahi, ısı/soğuk ablasyonları ve HIFU gibi odaklanmış ultrases yöntemleri, özellikle sınırlandırılmış alanlarda minimal invaziv ve hedefe yönelik doku yıkımı sağlamak için yaygınlaşmaktadır. Cerrahinin yanında kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi geleneksel tedavi yöntemleri de, kanser tedavilerinin temel taşı olmuştur. Kemoterapi ve radyasyon hızla bölünen hücreleri öldürmek için sitotoksik ajanlar veya yüksek enerjili ışınlar kullanır. Çoğu durumda etkili olsa da, bu yaklaşımlar genellikle tümör özgüllüğünün eksikliği, sağlıklı dokular için toksisite ve ilaç direncinin gelişmesi gibi kritik sınırlamalardan muzdariptir. Bu da hastalığın tekrarlamasına, uzun vade de kötü sonuçlara yol açar (Kumari vd., 2021; Tran vd., 2017). Kemoterapi gibi tümörle birlikte sağlıklı hücreleri de ağır şekilde etkileyen tedavi şekli yerine sadece tümörün bulunduğu bölgede etkili olan, ancak radyoterapi gibi radyasyona bağlı yıkıcı etkiler oluşturmeyen ve en önemlisi tümör heterojenitesinden etkilenmeyen tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

1.2. Kemoteröpatik Ajanlar ve Sınırlılıkları

Kemoterapinin etki mekanizması temel olarak kontrol şekilde çoğalan kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve hücre bölünmesini inhibe etmektedir. Bu sayede kanser hücrelerini çevredeki sağlıklı hücrelere kıyasla daha hızlı ve etkin bir şekilde elimine edilmektedir. Kemoterapide kullanılan kemoterapötik ajanlar, kimyasal yapıları, moleküler hedefler, etki mekanizmalarına göre farklı gruplara sınıflandırılabilirler.

1.2.1. Antimetabolitler

Antimetabolitler, pürin ve pirimidin sentezinde yer alan pürin veya pirimidin bazlarının yapısal analogları ya da RNA ve DNA sentezinin inhibisyonundan sorumlu folat kofaktörlerinin yapısal analoglarıdır. Bu ilaç grupları DNA ve RNA sentezinde anormalliklere yol açabilmesinin yanı sıra azotlu bazların üretiminde görev alan enzimlerin fonksiyonlarını da bozabilmektedir. DNA polimeraz, ribonükleotid redüktaz inhibitörleri, DNA metil transferaz inhibitörleri ve non-spesitif etki mekanizmalarına sahip ilaç grupları bulunmaktadır. 5-FU (fluorourasil), azacitidine, kapesitabin, kladribin, klofarabin, sitarabin en yaygın kullanılan antimetabolit ilaçlardır (DeVita et al, 2022).

1.2.2. Vinka Alkaloidler

Vinka alkaloidleri, kanser tedavisinde kullanılan bitki kökenli alkaloid gruplarından biri olarak kabul edilmektedir (Moudi vd., 2013). Vinblastin, vinorelbin, vinkristin ve vindesin dört ana vinka alkaloid grubunda yer almaktadır. Vinka alkaloidleri birinci nesil (vinkristin, vinblastin), ikinci nesil (vinorelbin, vindesin) ve üçüncü nesil (vinflunin) olarak ayrılmaktadır (Chen vd., 2024). Bu ilaç grubunda bulunanlar hemotolojik ve lenfatik neoplazma tedavisinde kullanılmaktadır (Galindo-Solis & Fernández, 2022). Vinka alkaloidlerin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizması temel olarak tübülün ile etkileşimleri ve mikrotübül fonksiyonlarını bozmaktadır.

1.2.3. Platin Bazlı Antineoplastikler

Platin bazlı antineoplastikler, klinikte en yaygın olarak kullanılan ilaç gruplarından biridir. Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin gibi ilaçlar platin bazlı antineoplastikler grubunda yer almaktadır (Calderon vd., 2017; Corte-Rodríguez vd., 2015; Zayed vd., 2011). Meme, yumurtalık ve kolorektal gibi birçok malign üzerinde etkili terapötik etkilere sahiptir (Qi vd., 2019). Platin bazlı bileşikler hücre içine girdiklerinde, sitoplazmada hidrasyon reaksiyonuna uğrarlar — yani klor iyonlarını kaybedip, daha reaktif su molekülleriyle yer değiştirirler. Bu aktif kompleks, DNA'daki guanine bazlarının N7 pozisyonuna bağlanarak intrastrand (aynı zincir içinde) veya interstrand (zincirler arası) çapraz bağlar oluşturur. Bu bağlar DNA'nın normal yapısını bozar, replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini engeller. Hücre DNA hasarını onarmaya çalışsa da hasar belirli bir eşiği aşarsa apoptotik yollar devreye girer. Sisplatin ve benzerleri ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olarak oksidatif stres yaratır; bu da mitokondriyal zar potansiyelini bozar, sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu ile apoptozu hızlandırır (Sahoo vd., 2024; H. Zhang vd., 2012).

1.2.4. Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörleri, kanser hücrelerinin hayatta kalması için kritik olan protein yıkım sistemini hedef alarak etki gösteren antitümör ajanlardır. Bortezomib, karfilzomib, ixazomib ve oprozomib gibi ilaçlar bu grupta yer almaktadır (Manasanch & Orłowski, 2017). Hücrelerde proteazom adı verilen bir kompleks, artık işe yaramayan, yanlış katlanmış ya da hasar görmüş proteinleri parçalayarak hücresel dengeyi (homeostazi) sağlar. Kanser hücreleri ise hızla çoğaldıkları ve stres altında çalıştıkları için bu sistemin düzgün işlemesine özellikle bağımlıdır. Proteazom inhibitörleri bu sistemi bloke ettiğinde, yanlış katlanmış ve işlevsiz proteinler hücre içinde birikmeye başlar. Bu birikim, endoplazmik retikulum stresine ve katlanmamış protein yanıtı (UPR) adı verilen bir savunma mekanizmasının aşırı aktivasyonuna neden olur (Lee & Hong, 2023). Sonuç olarak hücre, bu stresle başa çıkamayarak apoptoza, yani programlı hücre ölümüne gider. Ayrıca proteazom inhibisyonu, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli düzenleyici proteinlerin birikmesine yol açar. Bu da hücre döngüsünün belirli aşamalarda durmasına (örneğin G2/M veya G1 fazında) neden olur. Kanser hücreleri bölünemez hale gelir ve zamanla ölür. Ek olarak, proteazom inhibitörleri antiapoptotik proteinlerin (örneğin NF- κ B gibi) aktivasyonunu da baskılayarak, kanser hücrelerinin ölüm direncini zayıflatır (Hideshima vd., 2009; Hsu vd., 2015).

1.2.5. İmmunomodülatörler

İmmunomodülatörler, bağışıklık sistemini dengeleyen bileşiklerdir. Bu ilaç grubunda alidomid, pomalidomid ve lenalidomid ilaçları bulunmaktadır. Kronik miyeloid lösemi ve farklı seviyelerdeki tiroit kanseri tedavilerinde kullanılmaktadırlar (İbrahim & Busaidy, 2017). İmmunomodülatörlerin etki mekanizması hem hücre düzeyinde hem de immün sistemi düzeyindedir (Kotla vd., 2009). Bu ilaç grubu T lenfositlerin aktivitesini artırır, sitokin üretimini düzenler. Kanser hücrelerinde apoptoza indükleyerek doğrudan antitümör etkisini gösterir (Y. Wu vd., 2022).

1.2.6. Taksanlar

Bitkisel kökenli antineoplastik ajanlar olan taksanlar grubunda paklitaksel ve dosetaksel gibi ilaçlar bulunmaktadır. Kanser hücrelerinde mikrotübül dinamiklerini bozarak antikanser etkisini göstermektedirler (Ashrafizadeh vd., 2020). Taksan ilaç grupları mikrotübül yapısında bulunan β -tubulin'in alt birimine bağlanarak bu dengenin bozulmasına ve mikrotübüllerin aşırı stabil hale gelmesine neden olurlar. Bu durum, hücrenin mitotik iğ ipliklerini düzgün şekilde oluşturamamasına ve mitozun durmasına yol açmaktadır (Gornstein & Schwarz, 2017; Kel-

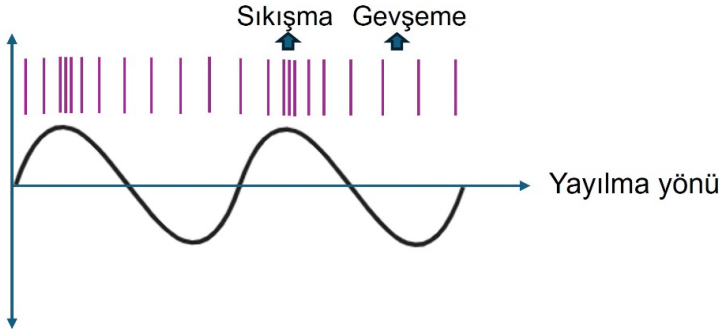
logg vd., 2018). Hücrelerde DNA hasarı meydana gelerek apoptoz sinyali yolaklarını aktif hale getirmektedirler. Ayrıca hücre içi kalsiyum hem mikrotübül düzeneği hem de mitokondriyal fonksiyon için önemli bir modülatör olarak rol oynamaktadır (Boeckel & Ehrlich, 2018).

2.Ultrasenin Temel Mekanizması

2.1.Fiziksel Prensipler

Ultrasen dalgaları, insan kulağının duyabileceği aralığın (>20 kHz) ötesindeki dalga frekanslarını ifade eden bir terimdir.ve mekanik bir dalga olarak bir ortamda iletilir. Ses, titreşen bir nesne içindeki farklı parçacıklarla çarpışarak, onları orijinal konumlarından yer değiştirmeden, farklı malzemeler (vücut içindeki dokular ve sıvılar gibi) içinden yayılabilir (Carovac vd., 2011; Lynn vd., 1942). Ultrasen titreşimleri, yönlendirilmiş bir yol boyunca enerji transferine neden olabilir ve ultrasunun iletimine bağlı olarak değişen basınçlarda salınım yaparak vücutta yayılabilir.

Ultrasen dalgalarının oluşumunun temelinde piezoelektrik etki yer almaktadır. Bu etki, özel kristal yapıların üzerine elektrik enerjisi uygulandığında kristal atomlarının genişleşip büzülmesiyle ortaya çıkar. Kristal yapıda meydana gelen bu hızlı mekanik titreşimler, ultrasen dalgalarının üretilmesini sağlar (Forbes vd., 2011). Ultrasen dalgaları, birbirini izleyen yüksek ve düşük basınç bölgelerinden oluşur. Dalgaların yayıldığı ortamdaki moleküller, bu basınç değişimlerine tepki olarak ileri-geri hareket eder. Moleküllerin birbirine yaklaşması sıkışma, uzaklaşması ise gevşeme olarak tanımlanır (Şekil 1). Bu düzenli titreşim hareketi, sesin mekanik dalga olarak yayılmasının temel nedenidir. Yüksek partikül yoğunluğu içeren alanlar yüksek akustik basınçlı sıkıştırma fazını, düşük yoğunluklu bölgeler ise düşük akustik basınçlı seyrekleşme fazını temsil eder (Leighton, 2007; Peregrine, 1994).

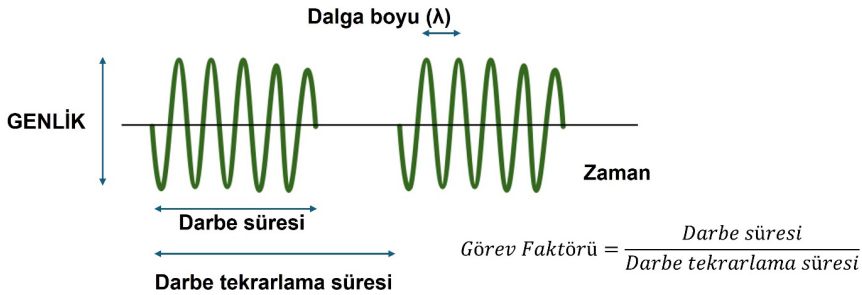


Şekil 1. Boyuna dalganın mesafeye bağlı olarak yer değişimi

Ultrasen dalgaları denince genellikle üç önemli fiziksel özellik ön plana çıkar: frekans, dalga boyu ve hız (Xin vd., 2016). Frekans, bir parçacığın bir saniyede tam bir sıkıştırma ve gevşeme döngüsü yaşadığı zaman sayısıdır. Terapötik ultrason genellikle 1 ile 3 MHz arasındaki frekans aralıklarını kullanır. Tıbbi görüntüleme uygulamaları ise 1-20 MHz frekans aralıklarını kullanır (Pan vd., 2018). Dalga boyu, belirli bir ortamdaki dalga formundaki iki eşdeğer nokta arasındaki mesafedir. Uygulamalara bağlı olarak uygun darbe parametreleri gereklidir. Görev faktörü, bir ultrason darbesinin gerçekten üretildiği zamanın kesridir (Şekil 2). Bir ses dalgasının genliği, denge konumundan ölçülen bir dalga üzerindeki bir noktanın kat ettiği maksimum mesafedir ve yoğunluğunu belirler. W/cm^2 birimiyle ifade edilir. Hız terimi ise ses dalgalarının fiziksel bir ortamda yayılma hızını ifade eder. Frekans “f”, dalga boyu “ λ ” ve boylamsal dalga hızı “v” ise;

$$v = f \times \lambda$$

şeklinde ifade edilir. Ultrasonun sudaki hızı yaklaşık 1500 m/sn’dir ve daha yoğun bir ortamda daha hızlı yayılabilir.



Şekil 2. Ses dalgasının özellikleri

2.2. Termal ve Termal olmayan Etkileri

Ultrasen biyolojik dokularla etkileşimi :termal ve termal olmayan etkiler olmak üzere iki temel mekanizma ile tanımlanmıştır (Baker vd., 2001). Ultrasen dalgaları bir dokuda ilerledikçe, dalga genliği mesafeyle birlikte azalır. Bu azalma, enerjinin emilmesi ve/veya dağılması sonucunda ortaya çıkar. Emilim, dalganın geçtiği dokuda bir kısmının ısı enerjisine dönüşmesi anlamına gelirken; dağılma, dalganın yön değiştirerek yayılmasıdır. Doku, bu enerjiyi ısıya dönüştürebildiği için sıcaklıkta artış meydana gelebilir. Bu artışın düzeyi, üretilen ısının dağılma hızını ne kadar aştığına bağlıdır. Ultrasen giriş yoğunluğu yükseldikçe, dokuda ısı üretme potansiyeli de artar. Akustik yoğunluk, birim alan üzerinden geçen akustik gücü tanımlar; bu nedenle taranan alan ne kadar dar ise,

geçen enerji miktarı o kadar fazla olur ve ısı birikimi artar. Bu durum özellikle yüksek güçlü dönüştürücüler ve odaklanmış ultrases alanları kullanıldığında belirgin hale gelir ve dokuda önemli sıcaklık artışlarına yol açabilir (Fry & Fry, 1954). Ultrasesin dokularda oluşturduğu termal etkiler, birçok tıbbi uygulamada terapötik avantajda sağlayabilmektedir. Ultrases dalgalarının yol açtığı sıcaklık artışı, özellikle tendonlar ve skar dokusu gibi kollajen açısından zengin yapılarda esnekliğin artmasına katkıda bulunur. Bunun sonucunda eklem sertliği azalabilir, ağrı hafifleyebilir, kas spazmları çözülebilir ve kan dolaşımında iyileşmeler görülebilir. Ayrıca bu termal etki, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrases (HIFU) tekniğinde ablasyon tedavisi için de kullanılmaktadır. Böylece ultrases yalnızca fizik tedavi uygulamalarında değil, cerrahi girişimlerde de etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Haar, 2010).

Ultrasesin termal olmayan etkilerinden biri kavitasyon etkisidir. Kaviteasyon, ultrasonik bir ortamda bulunan gaz mikro kabarcıklarının titreşim ve hareket dinamiklerini tanımlayan bir olgudur. Mikro kabarcıklar içeren bir sıvı akustik dalgalara maruz kaldığında, bu kabarcıklar basınç değişimlerine bağlı olarak hacimlerinde salınımlar yaşar. Basıncın azaldığı evrede kabarcıklar genişler, basıncın arttığı evrede ise büzülür. Bu salınımlı hacim değişimi süreci kaviteasyon olarak adlandırılır (Starritt & Duck, 2011). Kaviteasyon iki şekilde gerçekleşir: eylemli kaviteasyon ve eylemsiz kaviteasyon (Dalecki, 2004). Eylemli kaviteasyon mikrobaloncuklarının akustik bir dalga içinde belli bir biçim ve ebatla salındığı ve akustik dalga uygun olmadığında bu baloncukların patladığı durumdur (Rosenthal vd., 2004; Yu vd., 2004). Eylemsiz kaviteasyon ise, mikrobaloncukların doku sıvısında salınıp genişlediği ve şiddetle patladığı süreci tanımlar.

Kaviteasyon, ultrason uygulamalarında önemli bir fiziksel olgu olup; frekans, yoğunluk, çözücü ve gaz özellikleri, dış basınç ve sıcaklık gibi bir dizi parametre tarafından belirgin şekilde etkilenir. Uygulanan ultrason frekansı, kaviteasyonun şiddetini doğrudan belirler. Yüksek frekanslarda, gevşeme döngüsünde oluşan negatif basınç kaviteasyon başlatmak için yeterli sürede veya büyüklükte gelişmez. Ayrıca sıkıştırma döngüsü, mikrobalcıkların çökme süresinden daha hızlı gerçekleştiğinden kabarcıklar stabil kalmaz. Bu nedenle yüksek frekans, kaviteasyon etkinliğini azaltır. Buna karşılık, düşük frekansta daha güçlü kaviteasyonlar oluşur ve bu durum daha yüksek lokal sıcaklık ve basınç değerleriyle sonuçlanır (Adewuyi, 2001; Vajnhandl & Majcen Le Marechal, 2005). Ultrason yoğunluğu arttıkça akustik genlik yükselir ve bu durum kabarcık çöküşlerinin daha şiddetli gerçekleşmesine yol açar. Sonuç olarak, daha yüksek yoğunluklar daha güçlü kaviteasyon etkisi oluşturur (Adewuyi, 2001; T. Y. Wu vd., 2012). Çözücünün fizikokimyasal özellikleri kaviteasyon

davranışında belirleyicidir. Yüksek buhar basıncı, düşük viskozite ve düşük yüzey gerilimi kabarcık oluşumunu kolaylaştırır. Ancak buhar basıncının artması, kabarcıklara daha fazla buhar difüzyonu sağlayarak çöküş şiddetini azaltır (Peters, 1996). Çözünür gazların varlığı, kavitasyon çekirdeklerinin sayısını artırarak kabarcık oluşumunu kolaylaştırır. Bununla birlikte, yüksek gaz çözünürlüğü kabarcık içine daha fazla gaz difüzyonuna neden olduğundan çöküşün şiddeti azalır (Vajnhandl & Majcen Le Marechal, 2005). Uygulanan dış basınç, sıvının buhar basıncını etkiler. Dış basıncın sıvı basıncından yüksek olması, buhar basıncını düşürür ve kavitasyon başlatmak için daha yüksek ultrason yoğunluğu gerektirir (Vajnhandl & Majcen Le Marechal, 2005). Sıcaklık da kavitasyon dinamiklerini önemli ölçüde etkiler. Uçucu olmayan sistemlerde sıcaklığın düşürülmesi, buhar basıncını azaltarak kabarcıklara yayılan buhar miktarını sınırlar ve çöküşün daha şiddetli olmasına neden olur. Böylece sonokimyasal reaksiyon hızları artar (Adewuyi, 2001; Y. Wu vd., 2022).

3.Prelinik ve Klinik Çalışmalar

Ultrases dalgalarının kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanımı, kanser tedavisinde geliştirilen yenilikçi ve hibrit yaklaşımlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Bu kombine uygulama, tedavinin tümör dokusuna daha etkili şekilde ulaşmasını sağlarken, sağlıklı dokularda meydana gelen toksik etkileri azaltabilmektedir (Li vd., 2021; Tinkov vd., 2010). Klinik uygulamalarda mikrokabarcık destekli doksorubisin, sisplatin, dosetaksel ve paklitaksel gibi kemoterapi ilaçlarının ultrases ile birlikte kullanılmasına yönelik çeşitli protokoller geliştirilmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bu yöntem, hem ultrasesin mekanik etkilerinden hem de kemoterapötik ajanların sitotoksik özelliklerinden yararlanarak sinerjik bir etki oluşturmaktadır.

Prelinik düzeyde yapılan çalışmalarda, ultrases dalgalarının hücre zarında geçici geçirgenlik yaratarak ilaçların hücre içine girişini kolaylaştırdığı ve bu sayede tedavi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Özellikle ilaç direnç mekanizmalarında rol oynayan P-glikoprotein gibi taşıyıcı proteinlerin aktivitesinin baskılanması, bu etkinin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir. Ultrason uygulaması sonucunda hücre içinde ilaç birikiminin artması, DNA hasarının ve apoptoz oranlarının yükselmesiyle birlikte hücre canlılığında azalma meydana gelmektedir (Deng vd., 2014). Ayrıca, ultrases destekli tedavinin solid tümörlerde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak antitümör etkileri güçlendirdiği ve sistemik toksisiteyi azalttığı rapor edilmiştir (Y. Zhang vd., 2021).

Hayvan modellerinde yapılan in vivo araştırmalar da ultrases uygulamasının kemoterapötik ajanların tümör dokusundaki terapötik etkisini artırabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalar, tümör büyümesinin yavaşlaması ve sağkalım süresinin uzaması gibi olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak mevcut araştırmaların çoğu, tedavi etkinliğini tümör hacmi veya sağkalım gibi genel göstergeler üzerinden değerlendirmekte; ilaçların tümör dokusu içerisindeki birikim ve dağılım özellikleri yeterince ayrıntılı incelenmemektedir. Bununla birlikte bazı deneysel bulgular, ultrases ve mikrokabarcık kombinasyonunun damar geçirgenliğini geçici olarak artırarak ilaçların tümör dokusuna geçişini kolaylaştırdığını ve bu sayede antitümör etkinliği güçlendirdiğini göstermektedir (Tinkov vd., 2010).

Klinik düzeyde yürütülen erken dönem çalışmalarda, bu yöntemin özellikle ileri evre pankreas kanseri gibi tedaviye dirençli tümörlerde uygulanabilirliği araştırılmıştır. Bulgular, ultrason destekli kemoterapi uygulamasının hem tedavi etkinliğini hem de hastaların tedaviye toleransını artırdığını ortaya koymuştur. Ultrasonun damar geçirgenliğini artırıcı etkisi sayesinde kemoterapötik ajanların tümör dokusuna daha etkin biçimde ulaştığı ve tümör büyümesinin baskılanmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Klinik gözlemler, ultrason eşliğinde uygulanan tedavi protokollerinin bazı hastalarda tümör boyutunda azalma veya büyüme hızında yavaşlama sağlayabildiğini göstermiştir (Kotopoulos vd., 2013).

Ayrıca, gastrointestinal tümörler ve pankreas karsinomuna bağlı karaciğer metastazlarında da ultrases destekli mikro kabarcık uygulamalarıyla kemoterapi kombinasyonları üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Bu araştırmaların temel amacı, yöntemin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmekle birlikte, kemoterapötik ajanların tümör dokusuna geçişinde ultrasesin sağlayabileceği avantajları belirlemektir. Söz konusu klinik çalışmalarda pankreas kanseri hastalarına gemcitabin, karaciğer metastazı olan olgulara ise oksaliplatin veya taksan bazlı kemoterapi uygulanmakta; ardından intravenöz mikro kabarcık kontrast ajanları verilerek ultrason tedavisi gerçekleştirilmektedir. Bu yaklaşım, damar geçirgenliğini geçici olarak artırarak kemoterapötik ilacın tümör bölgesine daha etkin ulaşmasını hedeflemektedir. Devam eden araştırmalarda ayrıca ultrasesin güvenli yoğunluk düzeyleri, uygulama süresi, klinik yanıt oranı, hastalığın ilerleme süresi ve genel sağkalım gibi parametreler değerlendirilmektedir (Wang vd., 2018). Bu çalışmalar, ultrason destekli kemoterapinin klinik kullanıma geçişinde önemli bir bilimsel temel oluşturmaktadır.

4.Sonuç

Günümüzde kanser tedavisinde kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi gibi klasik yöntemler, hastalığın seyrini yavaşlatmak ve yaşam süresini uzatmak açısından önemli başarılar sağlamış olsa da, bu yöntemlerin hedef dışı etkileri ve tedaviye direnç sorunları önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır. Son yıllarda geliştirilen ultrases destekli kemoterapi yaklaşımları, bu sorunlara alternatif veya tamamlayıcı çözümler sunma potansiyeline sahiptir. Ultrases, hem termal hem de termal olmayan mekanizmalarıyla tümör dokusuna daha etkin ve seçici ilaç iletimi sağlayarak sistemik toksiteyi azaltabilmekte, tedavi etkinliğini ise artırabilmektedir. Özellikle mikrokabarcık teknolojisi ile birlikte uygulandığında, damar geçirgenliğinin geçici olarak artırılması yoluyla kemoterapötik ajanların tümör bölgesinde yoğunlaşmasını mümkün kılmakta; bu da ilacın biyoyararlanımını artırırken yan etkileri azaltmaktadır. Preklinik çalışmalar, bu yöntemin hücresel düzeyde ilaç alımını artırdığını, apoptotik yanıtları güçlendirdiğini ve tümör büyümesini baskıladığını göstermektedir. Klinik çalışmalarda ise pankreas ve gastrointestinal sistem gibi tedaviye dirençli tümörlerde umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, uygulama protokollerinin standardizasyonu, güvenli doz aralıklarının belirlenmesi ve uzun dönem klinik sonuçların değerlendirilmesi gelecekteki çalışmaların odak noktası olmalıdır. Sonuç olarak, ultrases destekli kemoterapi, kanser tedavisinde hedefe yönelik, daha az toksik ve daha etkili bir strateji olarak dikkat çekmekte ve multidisipliner onkoloji alanında yeni bir dönemin habercisi olmaktadır.

Referanslar

- Adewuyi, Y. G. (2001). Sonochemistry: Environmental Science and Engineering Applications. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 40(22), 4681–4715. <https://doi.org/10.1021/IE010096L>
- Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohamadi, N., Zarrabi, A., Abasi, S., Dehghannoudeh, G., Tamaddondoust, R. N., Khanbabaei, H., Mohammadinejad, R., & Thakur, V. K. (2020). Chitosan-based advanced materials for docetaxel and paclitaxel delivery: Recent advances and future directions in cancer theranostics. *International Journal of Biological Macromolecules*, 145, 282–300. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.145>
- Baker, K. G., Robertson, V. J., & Duck, F. A. (2001). A Review of Therapeutic Ultrasound: Biophysical Effects. *Physical Therapy*, 81(7), 1351–1358. <https://doi.org/10.1093/PTJ/81.7.1351>
- Boeckel, G. R., & Ehrlich, B. E. (2018). NCS-1 is a regulator of calcium signaling in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1865(11), 1660–1667. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.05.005>
- Calderon, L. E., Keeling, J. K., Rollins, J., Black, C. A., Collins, K., Arnold, N., Vance, D. E., & Ndinguri, M. W. (2017). Pt-Mal-LHRH, a Newly Synthesized Compound Attenuating Breast Cancer Tumor Growth and Metastasis by Targeting Overexpression of the LHRH Receptor. *Bioconjugate Chemistry*, 28(2), 461–470. <https://doi.org/10.1021/ACS.BIOCONJCHEM.6B00610>
- Carovac, A., Smajlovic, F., & Junuzovic, D. (2011). Application of ultrasound in medicine. *Acta Informatica Medica : AIM : Journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : Casopis Drustva Za Medicinsku Informatiku BiH*, 19(3), 168. <https://doi.org/10.5455/AIM.2011.19.168-171>
- Chen, R. J., Arora, R. D., & Menezes, R. G. (2024). Vinca Alkaloid Toxicity. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557842/>
- Corte-Rodríguez, M., Espina, M., Sierra, L. M., Blanco, E., Ames, T., Montes-Bayón, M., & Sanz-Medel, A. (2015). Quantitative evaluation of cellular uptake, DNA incorporation and adduct formation in cisplatin sensitive and resistant cell lines: Comparison of different Pt-containing drugs. *Biochemical Pharmacology*, 98(1), 69–77. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2015.08.112>
- Dalecki, D. (2004). Mechanical bioeffects of ultrasound. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 6, 229–248. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOENG.6.040803.140126>
- Deng, Z., Yan, F., Jin, Q., Li, F., Wu, J., Liu, X., & Zheng, H. (2014). Reversal of multidrug resistance phenotype in human breast cancer cells using doxorubicin-liposome-microbubble complexes assisted by ultrasound.

Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society, 174(1), 109–116. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2013.11.018>

Deo, S. V. S., Sharma, J., & Kumar, S. (2022). GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Annals of Surgical Oncology*, 29(11), 6497–6500. <https://doi.org/10.1245/S10434-022-12151-6>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology | Wolters Kluwer. (n.d.). Retrieved October 15, 2025, from <https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology>

Forbes, M. M., Steinberg, R. L., & O'Brien, W. D. (2011). Frequency-dependent evaluation of the role of definity in producing sonoporation of Chinese hamster ovary cells. *Journal of Ultrasound in Medicine : Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 30(1), 61–69. <https://doi.org/10.7863/JUM.2011.30.1.61>

Fry, W. J., & Fry, R. B. (1954). Determination of Absolute Sound Levels and Acoustic Absorption Coefficients by Thermocouple Probes—Theory. *Journal of the Acoustical Society of America*, 26(3), 294–310. <https://doi.org/10.1121/1.1907332>

Galindo-Solís, J. M., & Fernández, F. J. (2022). Endophytic Fungal Terpenoids: Natural Role and Bioactivities. *Microorganisms*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS10020339>

Gornstein, E. L., & Schwarz, T. L. (2017). Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects. *Experimental Neurology*, 288, 153–166. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2016.11.015>

Haar, G. Ter. (2010). Ultrasound bioeffects and safety. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine*, 224(2), 363–373. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM613>

Hideshima, T., Ikeda, H., Chauhan, D., Okawa, Y., Raju, N., Podar, K., Mitsiades, C., Munshi, N. C., Richardson, P. G., Carrasco, R. D., & Anderson, K. C. (2009). Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood*, 114(5), 1046–1052. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-01-199604>

Hsu, S. M., Yang, C. H., Shen, F. H., Chen, S. H., Lin, C. J., & Shieh, C. C. (2015). Proteasome inhibitor bortezomib suppresses nuclear factor-kappa B activation and ameliorates eye inflammation in experimental autoimmune uveitis. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/847373>

Ibrahim, E. Y., & Busaidy, N. L. (2017). Treatment and surveillance of advanced, metastatic iodine-resistant differentiated thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology*, 29(2), 151–158. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000349>

Kellogg, E. H., Hejab, N. M. A., Poepsel, S., Downing, K. H., DiMaio, F., & Nogales, E. (2018). Near-atomic model of microtubule-tau interactions.

- Science (New York, N.Y.)*, 360(6394), 1242–1246. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAT1780>
- Kotla, V., Goel, S., Nischal, S., Heuck, C., Vivek, K., Das, B., & Verma, A. (2009). Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, 2. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-36>
- Kotopoulos, S., Dimcevski, G., Helge Gilja, O., Hoem, D., & Postema, M. (2013). Treatment of human pancreatic cancer using combined ultrasound, microbubbles, and gemcitabine: a clinical case study. *Medical Physics*, 40(7). <https://doi.org/10.1118/1.4808149>
- Kumari, S., Sharma, N., & Sahi, S. V. (2021). Advances in Cancer Therapeutics: Conventional Thermal Therapy to Nanotechnology-Based Photothermal Therapy. *Pharmaceutics*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13081174>
- Lee, Y. H., & Hong, J. Y. (2023). Oral microbiome as a co-mediator of halitosis and periodontitis: a narrative review. *Frontiers in Oral Health*, 4, 1229145. <https://doi.org/10.3389/FROH.2023.1229145>
- Leighton, T. G. (2007). What is ultrasound? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 93(1–3), 3–83. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.026>
- Li, Y., Chen, Z., & Ge, S. (2021). Sonoporation: Underlying Mechanisms and Applications in Cellular Regulation. In *BIO Integration* (Vol. 2, pp. 29–36). Compuscript Ltd. <https://doi.org/10.15212/bioi-2020-0028>
- Lynn, J. G., Zwemer, R. L., Chick, A. J., & Miller, A. E. (1942). A NEW METHOD FOR THE GENERATION AND USE OF FOCUSED ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL BIOLOGY. *The Journal of General Physiology*, 26(2), 179–193. <https://doi.org/10.1085/JGP.26.2.179>
- Manasanch, E. E., & Orlowski, R. Z. (2017). Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 14(7), 417–433. <https://doi.org/10.1038/NRCLINONC.2016.206>
- Moudi, M., Go, R., Yien, C. Y. S., & Nazre, M. (2013). Vinca Alkaloids. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(11), 1231. <https://doi.org/10.2165/00128415-200711380-00080>
- Pan, Y., Yoon, S., Zhu, L., & Wang, Y. (2018). Acoustic mechanogenetics. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 7, 64–70. <https://doi.org/10.1016/J.COBME.2018.10.001>
- Peregrine, D. H. (1994). The Acoustic Bubble. By T. G. Leighton. Academic Press, 1994. 613 pp. £95. ISBN 0-12-441920-8. *Journal of Fluid Mechanics*, 272, 407–408. <https://doi.org/10.1017/S0022112094214519>
- Peters, D. (1996). Ultrasound in materials chemistry. *Journal of Materials Chemistry*, 6(10), 1605–1618. <https://doi.org/10.1039/JM9960601605>
- Qi, L., Luo, Q., Zhang, Y., Jia, F., Zhao, Y., & Wang, F. (2019). Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin. *Chemical Research in Toxicology*, 32(8), 1469–1486. <https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMRESTOX.9B00204>

- Rosenthal, I., Sostaric, J. Z., & Riesz, P. (2004). Sonodynamic therapy: a review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 11(6), 349–363. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2004.03.004>
- Sahoo, D., Deb, P., Basu, T., Bardhan, S., Patra, S., & Sukul, P. K. (2024). Advancements in platinum-based anticancer drug development: A comprehensive review of strategies, discoveries, and future perspectives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 112, 117894–117894. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2024.117894>
- Starritt, H. C., & Duck, F. A. (2011). Safety. *Clinical Ultrasound*, 1–2, 51–60. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3131-1.00004-3>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Tinkov, S., Coester, C., Serba, S., Geis, N. A., Katus, H. A., Winter, G., & Bekeredjian, R. (2010). New doxorubicin-loaded phospholipid microbubbles for targeted tumor therapy: in-vivo characterization. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 148(3), 368–372. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2010.09.004>
- Tran, S., DeGiovanni, P., Piel, B., & Rai, P. (2017). Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S40169-017-0175-0>
- Vajnhandl, S., & Majcen Le Marechal, A. (2005). Ultrasound in textile dyeing and the decolouration/mineralization of textile dyes. *Dyes and Pigments*, 65(2), 89–101. <https://doi.org/10.1016/J.DYEPIG.2004.06.012>
- Wang, Y., Li, Y., Yan, K., Shen, L., Yang, W., Gong, J., & Ding, K. (2018). Clinical study of ultrasound and microbubbles for enhancing chemotherapeutic sensitivity of malignant tumors in digestive system. *Chinese Journal of Cancer Research*, 30(5), 553. <https://doi.org/10.21147/J.ISSN.1000-9604.2018.05.09>
- Worldwide cancer statistics | Cancer Research UK*. (n.d.). Retrieved October 15, 2025, from <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer#worldwide-stats1>
- Wu, T. Y., Guo, N., Teh, C. Y., & Hay, J. X. W. (2012). Theory and Fundamentals of Ultrasound. *SpringerBriefs in Molecular Science*, 5–12. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5533-8_2
- Wu, Y., Yang, Z., Cheng, K., Bi, H., & Chen, J. (2022). Small molecule-based immunomodulators for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 12(12), 4287. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2022.11.007>
- Xin, Z., Lin, G., Lei, H., Lue, T. F., & Guo, Y. (2016). Clinical applications of low-intensity pulsed ultrasound and its potential role in urology. *Translational Andrology and Urology*, 5(2), 255–266. <https://doi.org/10.21037/TAU.2016.02.04>

- Yu, T., Wang, Z., & Mason, T. J. (2004). A review of research into the uses of low level ultrasound in cancer therapy. *Ultrasonics Sonochemistry*, 11(2), 95–103. [https://doi.org/10.1016/S1350-4177\(03\)00157-3](https://doi.org/10.1016/S1350-4177(03)00157-3)
- Zayed, A., Jones, G. D. D., Reid, H. J., Shoeib, T., Taylor, S. E., Thomas, A. L., Wood, J. P., & Sharp, B. L. (2011). Speciation of oxaliplatin adducts with DNA nucleotides. *Metallomics : Integrated Biometal Science*, 3(10), 991–1000. <https://doi.org/10.1039/C1MT00041A>
- Zhang, H., Yoon, S. Y., Zhang, H., & Dougherty, P. M. (2012). Evidence that spinal astrocytes but not microglia contribute to the pathogenesis of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Journal of Pain*, 13, 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.12.002>
- Zhang, Y., Khan, A. R., Yang, X., Shi, Y., Zhao, X., & Zhai, G. (2021). A sonosensitizer-based polymeric nanoplatform for chemo-sonodynamic combination therapy of lung cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S12951-021-00804-9/FIGURES/10>

