

FEN BİLİMLERİ & MATEMATİKTE

GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

MART 2023

Editör

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Publisher • Yaşar Hız
Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel
Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı
Editörler / Editors • Prof. Dr. Hasan AKGÜL
Birinci Basım / First Edition • © Mart 2023
ISBN • 978-625-430-712-6

© 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 Publishing

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

Ümit Apt. No: 22/A Çankaya / Ankara / TR

Telefon / Phone: +90 312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com



Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

Fen Bilimleri & Matematikte Güncel Araştırmalar

Mart 2023

Editör

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

KANSERE KARŞI GELİŞTİRİLEN TERAPÖTİK AŞILAR

Ezgi DAĞ TAŞKESENLIĞIL.....1

Yağmur ÜNVER.....1

Bölüm 2

FAZ DEĞİŞİM MALZEMELERİ, ÇEŞİTLERİ VE KULLANIM
ALANLARI

Ruhan ALTUN ANAYURT..... 21

Bölüm 3

PROTEİN OKSİDASYON SÜRECİNDE BAZI METAL
İYONLARININ ETKİSİ

Ahmet BAKIR.....39

Bölüm 1

KANSERE KARŞI GELİŞTİRİLEN TERAPÖTİK AŞILAR

Ezgi Dağ Taşkesenligil¹, Yağmur Ünver²

1 Doktora Öğr., Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye, e-mail: aezgidag@gmail.com, Orcid no: 0000-0002-5184-8031

2 Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 25240, Erzurum, Türkiye, e-mail: yunver@atauni.edu.tr, Orcid no: 0000-0003-1497-081X

1. Giriş

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyerek vücudun diğer bölgelerine yayıldığı bir hastalıktır. Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunun hemen her yerinde başlayabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün bir raporuna göre, 2018'de kanser, dünya çapında tahmini 9,6 milyon ölümden sorumludur. Yeni geliştirilen immünoterapi ile birlikte cerrahi, kemoterapi ve radyasyon tedavisini içeren geleneksel tedaviler, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak veya çoğalmalarını engellemek için uygulanmıştır. Bu tedavilerden sonra kanser hastalarının hayatta kalma süreleri uzamasına rağmen, hastaların büyük bir kısmı nüks yaşamakta ve uzun süreli bir sağ kalım elde edilememektedir. Bu nedenle, başlangıçtan metastaz ve nüksetmeye kadar kanseri iyi bir şekilde anlamak önemlidir (Yin et al., 2021).

Son 20 yılda, kanser araştırmacıları yavaş yavaş ilgi alanlarını geleneksel tedavi yöntemlerinden ziyade alternatif bir tedavi yöntemi olarak umut verici olan kanser aşılara kaydırmıştır.

Bulaşıcı hastalıkları önlemeyi amaçlayan aşılar, 20. yüzyılın en büyük tıbbi gelişmeleri arasındadır, ancak aşılamanın altında yatan kavramlar kanseri önlemenin de ötesine geçmektedir. Enfeksiyonları tedavi etmek için tasarlanan terapötik aşılar, daha güçlü aşı formülasyonunu mümkün kılan temel immünolojinin umut verici sonuçlarıyla klinik deneylere taşınmıştır (Kosinska et al., 2019). Ayrıca yerleşik maligniteyi aşılarda tedavi etmenin izleri, 1910'larda William Coley'nin tümörlere öldürülmüş *Streptococcus* ve *Serratia* enjeksiyonuna (DeMaria & Bilusic, 2019) ve Lloyd Old'un 1950'lerde Bacillus Calmette–Guérin (BCG) ile benzer yaklaşımına kadar uzanmaktadır (OLD et al., 1959).

Büyük tümörlerin sistemik olarak gerilemesini ve hayatta kalma süresinin uzamasını sağlayan bazı yeni aşı örnekleri, katı ve hematolojik maligniteleri olan hastalar için yeni umutlar doğurmaktadır (Brody et al., 2010; Hammerich et al., 2019). Kanser aşılarının, şu anda sınırlı klinik ilerleme gösterebildikleri, ancak daha fazla geliştirme için iyi klinik öncesi veriler sunabildikleri göz önüne alındığında, benzer şekilde nihai başarı için hazır olduklarını görmekteyiz (Yu et al., 2022).

Bu bölümde kanser aşısı antijenleri ve şimdiye kadar çeşitli kanser türlerine karşı geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan terapötik (tedavi edici) kanser aşısı türlerinden bahsedilmektedir.

2. Terapötik Aşılar

Terapötik kanser aşılarının çoğu anormal derecede eksprese edilen ve kendi antijenleri olan tümörle ilişkili antijenleri (TAA'lar) hedef almaktadır. Kanserli bireyin kendi antijenlerini tanıyan yüksek afiniteli T hücre-

leri, bağışıklık sisteminin merkezi ve çevresel tolerans mekanizmaları tarafından yok edilmektedir. TAA'ya yönelik kanser aşıları ise geride kalan düşük afiniteli T hücrelerini aktive etme zorluğuyla karşı karşıya kalmaktadır. Terapötik olarak kullanılacak bir aşı, bağışıklık yanıtını uyarak milyonlarca hatta milyarlarca kanser hücrelerini öldürebilme potansiyeline sahip olmalıdır. Ayrıca son on yılda yapılan araştırmalarla kanserin ilerlemesi sırasında gelişen birçok güçlü immüno-supresif mekanizma ortaya çıkarılmıştır. Bu mekanizmalar, normal koşullar altında bir yara iyileştikten sonra veya bir patojen temizlendikten sonra doğal bir bağışıklık yanıtının baskılanmasında rol oynayan baskılayıcıların anormal aktivasyonuna dayanmaktadır. Ayrıca birçok kanser hastasının bağışıklık sistemi, kanser tedavilerinin yan etkileri, yaşlanma veya bağışıklık hücrelerinin tükenmesi gibi nedenlerden dolayı oldukça zayıflamaktadır. Terapötik kanser aşısı çalışmalarında bu gibi sorunların üstesinden gelebilmek için yapılan çalışmalarla yeni bilgilere ulaşılmıştır. Bu yeni bilgilerin çoğu, kanser hücrelerinin T hücre kontrol noktası mekanizmalarından nasıl kaçtığını da açıklamaktadır. Ayrıca elde edilen bu yeni bilgilerle anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti-CTLA-4 antikoları olan kontrol noktası inhibitörlerinin (CPI) nasıl geliştirileceği ve kullanılacağı da anlaşılmaktadır (Sharma & Allison, 2015). Kanser hastaları için umut verici bir gelişme olan bu tedavilerin etkinliği, en iyi ilerlemiş kanser hastalarında gözlenirse bile birçok hastada yine de tümör nüks etmektedir. Bu yüzden CPI'lardan yeterince veya hiç fayda görmeyen hastalarda ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Terapötik kanser aşısı teknolojisini geliştirmeye odaklanan son çalışmalar umut vericidir. Ek olarak, etkili kanser aşısı hedeflerine yönelik yoğun araştırmalar, daha immünojenik olan tümörle ilişkili öz antijenlerin yanı sıra tümöre özgü mutasyonları barındıran neoantijenler de dahil olmak üzere antijen seçimini iyileştirmeye yardımcı olmaktadır (T. K. Kim et al., 2018; Restifo et al., 2016).

3. Kanser Aşısı Antijenleri

Kanser aşısı tasarımının en önemli bileşeni, antijen seçimidir. Kanser aşılarında kullanılabilecek ideal antijen, spesifik olarak sadece kanser hücreleri tarafından eksprese edilmelidir. Aynı zamanda tüm kanser hücrelerinde bulunmalı, kanser hücrelerinin hayatta kalması için gerekli olmalı ve yüksek oranda immünojenik olmalıdır. Bu kriterlerin tümünü karşılayan çok az sayıda antijen bulunmaktadır. Kanser aşılarında kullanılan birkaç antijen sınıfı vardır. Bunlar; tümörle ilişkili antijenler, onkojenik viral antijenler ve neoantijenlerdir.

3.1. Tümörle ilişkili antijenler

Bugüne kadar çoğu kanser aşısı, kanser hücreleri tarafından anormal şekilde eksprese edilen kendi öz proteinleri olan TAA'ları hedef almıştır. TAA'lar şunları içermektedir: (i) normalde yalnızca ve NY-ESO-1, MA-

GE-A1 ve MAGE-A3 gibi immün ayrıcalıklı germ hücrelerinde eksprese edilen kanser/germline antijenleri (kansere veya CT antijenleri olarak da bilinir) (Gnjatic et al., 2010; Hofmann et al., 2008; Ramlogan-Steel et al., 2014), (ii) normalde yetişkin dokusunda eksprese edilmeyen farklılaşma antijenleri (örneğin, MART-1, tirozinaz, prostata özgü antijen (PSA), prostat asit fosfataz (PAP) ve gp100) (Bakker et al., 1994; Correale et al., 1997; Prickett et al., 2016; Walunas et al., 1994) ve (iii) kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen antijenler (örn., hTERT, HER2, mezotelin ve MUC-1)(K. Chang & Pastan, 1996; Disis et al., 2009; Finn et al., 2011; Vonderheide et al., 1999). Aşı geliştirilirken TAA'ların kullanımına ilişkin çeşitli engeller vardır. Bunlardan ilki; bu antijenlerin (kansere hücrelerinin kendi öz antijenleri olduğundan) B ve T lenfositleri tarafından güçlü bir şekilde tanınmaması ve dolayısıyla kanser hücrelerinin öldürülmemesi için merkezi ve çevresel tolerans mekanizmalarıyla bu lenfositlerin bağışıklık repertuarından çıkarılmasıdır. Bu nedenle kansere karşı geliştirilen bir aşı, tolerans mekanizmalarından kaçan aktif veya düşük afiniteli T hücrelerini uyarak bu toleransı kırmalıdır (Pedersen et al., 2013). Bu öz antijenlere karşı T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını indüklemek için yardımcı uyarıcılar, güçlü adjuvanlar ve yeniden aşılama kullanılmaktadır (Overwijk, 2017). Bu yöntemlerin kullanılması, özellikle düşük afiniteli T hücreleri için önemlidir. Bu tür geliştirmelerle birlikte TAA'ları kullanımını içeren aşılarda klinik sonuçları iyi olsa bile önemli bir etki elde etmek için yeterince güçlü görülmemektedir. Bu tür aşılarda, genellikle %5'ten daha fazla antijene özgü spesifik CD8⁺T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını artıran etkili antiviral aşılarda karşılaştırıldığında, antijene özgü spesifik CD8⁺T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını %1'den daha az artırmaktadır. Örneğin, Dryvax® çiçek ve YF-Vax® sarı humma aşılıları spesifik antiviral CD8⁺T hücrelerinin çoğalmasını sırasıyla; %40 ve %12,5 oranında artırırken, PSA (prostat spesifik antijen) kaynaklı antijeni hedefleyen metastatik prostat kanseri aşısı olan PROSTVAC-VF spesifik T hücre sayısını yaklaşık %0,03 oranında artırmıştır (Miller et al., 2008). Dolayısıyla, PROSTVAC-VF aşısının istenilen etkiyi göstermesi üzerine aşı çalışması faz III evresinde durdurulmuştur (Madan et al., 2012). Aşıların etkinliğini kandaki antijene özgü T hücre sayımları gösterse de tümörü kuşatan T hücrelerinin (TIL'ler) sayısı ve kalitesi daha uygun bir ölçü olmaktadır. Günümüzde kanser aşısı geliştirmede hastaların TIL analizinin yapılması daha da yaygınlaşmaktadır. Ancak hem antijene özgü T hücrelerinin hem de tümörü kuşatan T hücrelerinin sayımı sonucunda etkinlik için gerekli olan spesifik T hücre sayıları net olarak bilinmemektedir. Bu durum, antijen tipi, T hücre reseptör afinitesi ve tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir (Parkhurst et al., 2011).

Aşı geliştirilirken TAA'ların kullanımına ilişkin ikinci bir zorluk, TAA'lar tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilseler de normal hücre içe-

risindeki ekspresyonlarının istenmeyen hasara yol açmasıdır. Şimdiye kadar kanser aşılı kabul edilebilir olsa da birçok durumda TAA'ların kullanıldığı aşılardan etkinliği yeterince iyi olmamıştır. Ancak kanser hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilecek daha güçlü terapötik kanser aşılı, etkin bir şekilde kullanılabilir (Parkhurst et al., 2011).

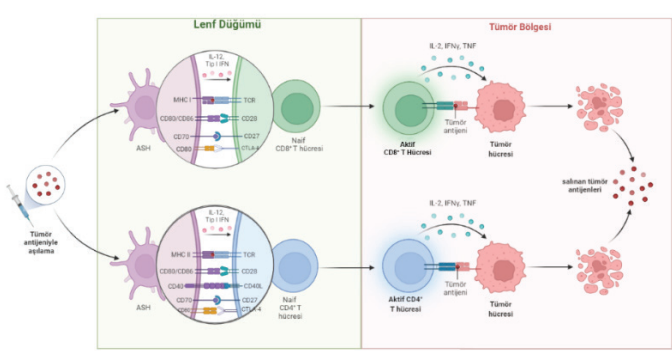
3.2. Onkojenik viral antijenler

Viral enfeksiyonlar, görülen kanserlerin yaklaşık %10'una neden olmaktadır. Viral enfeksiyona neden olan antijenler yüksek oranda immünojenik olabilmektedirler. Enfeksiyonun ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi hastalıkların önlenmesinde yüzey antijenlerinden oluşan aşılardan etkili olduğu gösterilmiştir. HCC'ye neden olan HBV enfeksiyonu için Tayvan'da 1984 yılında ulusal bir bağışıklama programı başlatılmış ve HCC'de önemli bir azalma görülmüştür (M. H. Chang et al., 2009). HPV16 ve HPV18 gibi onkojenik HPV alt tipleri rahim ağzı kanserine ve HPV enfeksiyonuna neden olmaktadır. Yine aynı şekilde HPV benzeri partikülleri içeren aşılardan kanser öncesi lezyonlara ve HPV enfeksiyonuna karşı koruma sağlamaktadır. Bu profilaktik antiviral aşılardan sayesinde üretilen nötralize edici antikörlerle konakçı hücrelere viral giriş ve virüs aracılı neoplazi önlenmektedir. Fakat bu profilaktik aşılardan, var olan kanserin tedavisinde etkili olmamıştır. Çünkü muhtemelen hümmoral bağışıklık, hümmesel bağışıklık gibi çok sayıda virüsle enfekte kanser hümmesini verimli bir şekilde yok edememektedir (Alvarez et al., 2016). Bir başka çalışmada ise T hümmelerini hedefleyen viral E6 ve E7 onkoproteinleri ile yapılan HPV aşılardan klinik deneylerde test edilmiştir. Bu onkoproteinler, enfekte olmuş hümmeler içinde eksprese edilir, işlenir ve sitotoksik T hümmelerini uyarmak için sunulur. Bu E6 ve E7 aşısı, servikal displazi (CIN), baş ve boyun kanseri ve rahim ağzı kanseri hastalarında denenmiştir. CIN'deki erken klinik sonuçlar antijene spesifik güçlü T hümmere yanıtını ortaya koymuştur (Trimble et al., 2015).

3.3. Neoantijenler

Mutasyonların neden olduğu ve sadece kanser hümmelerinde bulunan neoantijenler, terapötik kanser aşılardan elde etmede oldukça kullanışlıdır. Viral onkoproteinler gibi neoantijenler de bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanmaktadır. Dolayısıyla, neoantijenlere karşı spesifik olarak gelişen bağışıklık hümmeleri, tolerans mekanizmaları tarafından elimine edilememektedir. Neoantijenleri içeren kanser aşılardan bağışıklık sistemini hedeflemesinden dolayı terapötik aşılardan son derece ilgi odağı haline gelmektedir (T. J. Kim et al., 2014). Özellikle hasta bireylerde bireye özgü bulunan bu neoantijenlere karşı bir aşının ümmetilmesi kişisel bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşımla; hastanın tümör genomu sekmanslanır, mutasyonlar tanımlanır ve neoantijenler bilgisayar algoritmaları aracılığıyla tahmin edilir. Daha sonra neoantijenin eksprese edildiğı ve

majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından bağlandığı deneysel olarak doğrulanır. Ardından tahmin edilen neoantijenleri eksprese eden bir aşı oluşturulur ve hastaya verilir. Bu yaklaşımın uygulanabilirliği ve etkinliği farelerde test edilmiştir (Castle et al., 2012). Örneğin, Kreiter ve ark. sentetik uzun peptit (SLP) neoantijenleri içeren aşı ile aşılana farelerde güçlü antitümör aktivitesi oluştuğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Martin ve ark. neoantijen içeren aşılarla aşılana farelerde efektör T hücresi yanıtının indüklendiğini, ancak farenin hayatta kalma süresinde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Fakat beklenmedik bir şekilde her iki çalışmada da aşının $CD8^+T$ hücrelerinden çok $CD4^+T$ hücrelerini uyardığı görülmüştür. Ayrıca yine bu iki çalışmada da aşılana tüm tümörlü farelerde çoklu neoantijenlere spesifik $CD4^+T$ ve $CD8^+T$ hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonu tespit edilmiştir (Kreiter et al., 2015; Martin et al., 2016). Bu sonuçlar kişiselleştirilmiş neoantijen aşılarının maliyetini azaltmak ve karmaşıklığını optimize etmek adına oldukça umut vericidir. Ayrıca çoğu hasta bireyde görülen aynı mutasyon sonucu oluşan benzer neoantijenleri içeren hazır aşıların yaygın olarak kullanılabilir olması da neoantijenlere olan ilgiyi artırmaktadır (Hollingsworth & Jansen, 2019).



Şekil 1: Terapötik kanser aşılarının $CD8^+T$ ve $CD4^+T$ hücrelerini indüklemesi sonucu tümör hücrelerinin yok edilmesi. Çeşitli aşı yapıları anti-kanser tedavi için her durumda B veya T lenfositlerinin çoğalmasını, aktivasyonunu, olgunlaşmasını uyarmak için antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından tümörle ilişkili peptitleri sunmak üzere tasarlanmaktadır. Genellikle hücre içi proteinler olan tümör antijenleri, MHC molekülleri tarafından T hücrelerini uyardıkları için güçlü anti-tümör immün yanıtını oluşturmaktadır (Bijker et al., 2008; Kumai et al., 2017).

Dipnot: Şekil BioRender uygulaması aracılığı ile oluşturulmuştur.

Terapötik kanser aşıları; hüresel, peptit, viral vektör ve moleküler (DNA ve RNA) kanser aşıları olmak üzere dörde ayrılmaktadır. Bu aşı platformlarının hepsinin birbirine göre avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

a) Hücresel Aşılar

Öldürülmüş kanser hücrelerini veya kanser antijenleriyle yüklü otolog antijen sunan hücreleri (ASH) kullanan aşılar geliştirilmiştir. Hem hastadan türetilen otolog tümör hücreleri hem de daha sonra hücre bölünmesini önlemek için ışınla muamele edilen tümör hücre hattından türetilen allojenik hücreler, klinik öncesi ve klinik deneylerde test edilmiştir (Hege et al., 2006). Örneğin; GVAX (GM-CSF geni ile transfekte edilen tümör aşısı) aşılarındaki genetik olarak modifiye edilmiş tüm tümör hücreleri, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör'ün (GM-CSF) salgılanmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda modifiye edilmiş bu tümör hücreleri, antijen sunumunu, T hücre aktivasyonunu ve DH'lerin hayatta kalmasını destekleyen ve immün sistemi güçlü bir şekilde uyaran sitokin salgılamaktadır. Bu tür aşılar, fare tümör modellerinde bağışıklık yanıtını oluşturmayı ve tümör gerilemesini sağlamaktadır. Ancak bu tür aşıların akciğer kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri ve melanomadaki klinik deney sonuçlarına göre hastalarda bağışıklık yanıtlarını uyarmasına rağmen güçlü bir etkisi olmamaktadır (Dranoff et al., 1993; Dunussi-Joannopoulos et al., 1998; Hege et al., 2006; Laheru et al., 2010).

Hastalardan elde edilen otolog DH'ler, peptit antijeni ya da antijen genleri ile transfekte edildikten sonra DH aşıları olarak kullanılabilirler. FDA onaylı ilk kanser aşısı olan sipuleucel-T (Provenge), metastatik ve dirençli prostat kanseri (mCRPC) için kullanılmaktadır. Bu aşı hastalardan elde edilen DH'lerin lökaferez yoluyla zenginleştirilmesi ve bu hücrelerin *ex vivo* olarak GM-CSF proteini ile PAP antijenine kaynaştırılmasıyla oluşturulur (Bubenik, 1999). Örneğin, bir faz III klinik çalışmasında mCRPC hastaları sipuleucel-T aşısı veya plasebo ile rastgele aşılanmıştır. Buna göre; sipuleucel-T aşısı ile aşılanan hastaların yaşam sürelerinin 21.7 aydan 25.8 aya kadar uzadığı belirlenmiştir. Aşılama sonucu hastalardaki yan etkiler ise geçici grip benzeri semptomlar ve ateş olmuştur. Ancak tüm bunlara rağmen sipuleucel-T aşısının üretiminin karmaşıklığı ve pahalı olması, yaygın olarak kullanılmasına engel olsa da bu aşı otolog DH aşılarının işe yaradığını göstermektedir (Sobol et al., 2015).

Diğer hücresel aşılar ise immün sistemi uyarmak ve/veya tümör antijenlerini iletmek için mikroorganizmaları (bakteri veya maya) kullanmaktadır. Coley ilk defa ısıyla inaktive edilmiş bakteri hücrelerini kullanarak sitokin üretimini aktive etmiş ve bu yolla kanser hastalarında önemli anti-tümör bağışıklık yanıtının üretilmesini başarmıştır (Wood & Paterson, 2014). Daha sonra Bacillus Calmette-Guérin'in geliştirdiği *Mycobacterium bovis*'in atenüe edilmiş canlı bir suşu, mesane kanserinin in situ tedavisinde kullanılmıştır ve hala da kullanılmaya devam edilmektedir. Bu aşının tam mekanizması belirsizliğini korusa da kısmen bir anti-tümör immün yanıtı uyarma işlevi görmektedir (Redelman-Sidi et al.,

2014). *Mycobacterium*'un yanı sıra *Lactococcus*, *Salmonella*, *Listeria* ve *Shigella* gibi diğer bakteri türleri de anti-enfektif ve anti-kanser aşı vektörleri olarak kullanılmaktadır (Bermúdez-Humarán et al., 2005; Toussaint et al., 2013).

b) Peptit Aşılıarı

Peptit aşılıarının klinik denemesi sonucu bağışıklık yanıtlarının uyarıldığı, ancak aşının etkinliğinin düşük olduğu görülmüştür. Genellikle peptit aşılıarında güçlü bağışıklık yanıtlarını uyaramayan tek antijen bazlı kısa peptitler (<15 amino asit) kullanılmaktadır. Kısa peptitler, ASH'ler tarafından işlenmeden, yani parçalanmadan, ASH'lerin yüzeyindeki MHC sınıf I moleküllerine etkili bir şekilde bağlanabilirler. Ancak bu peptitler profesyonel ASH'ler dışındaki hücrelere bağlanır ve bu bağlandıkları hücreler tarafından T hücrelerine sunulursa tolerojenik bir sinyale ve T hücreleri işlev bozukluğuna yol açarlar (Bijker et al., 2008; Hailemichael et al., 2013; Toes et al., 1996). Bunun yanı sıra, kısa peptitler CD4⁺ T hücrelerini aktive edemezler. Peptit aşılıarının gücünü ve kalitesini artırmak için amfifilik peptitler içeren yapıların, güçlü enflamatuvar adjuvanların ve diğer bağışıklık modülatörlerinin peptit aşılıarıyla kombinasyonları denemektedir. Diğer yandan, kısa peptitlerle karşılaştırıldığında çok değerlikli sentetik uzun peptitlerin (SLP'ler) kullanımı hem MHC sınıf I hem de sınıf II epitoplara içerdiğinden CD8⁺ T ve CD4⁺ T hücrelerinin dengeli bir indüksiyonunu sağlayabilmektedir (Rosalia et al., 2013; The et al., 2005; van Duikeren et al., 2012).

c) Viral Vektör Aşılıarı

Kanser aşısı platformları olarak birkaç virüs kullanılmıştır. Virüs temelli aşılıarın avantajı, bağışıklık sisteminin güçlü ve dayanıklı bir yanıt sağlaması için uyum içinde çalışan doğal ve edinsel bağışıklığın virüslere karşı evrimleşebilmesidir. Viral aşı vektörleri arasında en yaygın olarak kullanılan vektörler; poksvirüsler, adenovirüsler ve alfavirüslerden türetilenlerdir. Aynı zamanda canlıda güvenilir bir şekilde kullanılabilmeleri için replikasyonun kusurlu veya zayıflatılmış versiyonları tercih edilmektedir. Viral vektörlerin dezavantajı ise anti-viral bağışıklık yanıtının vektörü nötralize etmesi ve böylece tekrar aşılıamayı sınırlamasıdır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için, bir tümör antijeninin önce bir virüs vektörü ile daha sonra da aynı tümör antijeninin farklı bir viral vektör veya vektör tipi (örn., DNA plazmiti) ile tekrar verilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem heterolog prime-boost stratejisi denmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır (Larocca et al., 2011). PROSTVAC-VF/Tricom aşısı bu stratejinin güzel bir örneğidir. Bu aşı stratejisinde PSA antijenini kodlayan bir aşı virüsü ve ardından PSA'yı kodlayan bir kuş çiçeği virüsünün müteakip altı booster dozu kullanılmaktadır. 125 mCRPC'li hastada yapılan bir faz II çalışmasında, PROSTVAC, GM-CSF ile birlikte uygulandığında

hastaların yaşam süresi kontrol grubu ile kıyaslandığında 10 ay uzamıştır. Ancak faz III denemesinde yaşam süresinin uzadığı tekrar gözlenmediği için aşı denemesi durdurulmuştur. Günümüzde ise PROSTVAC aşısının CPI ile kombinasyonu test edilmektedir. Kanser aşısının gücünü artırmak ve tümör immüno-supresif ortamın üstesinden gelebilmek için PROSTVAC aşısının dışında heterolog bir prime-boost aşısı CPI'lerle birleştiren aşı bazlı bir immünoterapi olan VBIR aşı stratejisi de geliştirilmiştir. Bu aşıda tümör antijeni, replikasyonu kusurlu bir şempanze adenovirüsüne (ChAd68 serotipi) klonlanır ve aşı farelere enjekte edilir. Böylece insana özgü olmayan bir virüsün kullanılmasıyla önceden canlıda virüse karşı oluşabilecek bağışıklık yanıtı ortadan kaldırılır. Daha sonra tekrar dozu için aynı antijenleri kodlayan bir DNA plazmidi, elektroporasyon ile kas içine transfer edilir. CPI olarak PD-1 antagonist antikoru RN888 ve CTLA-4 antagonist antikoru olan tremelimumab, subkutan olarak enjekte edilir. Bu antikolar daha fazla T hücresi sayısını artırmak ve T hücre aktivitesini sağlamak için aşılarla eş zamanlı olarak verilir. Bu şekilde farelere uygulanan VBIR aşı stratejisi, farelerde T hücrelerinin daha güçlü bir şekilde çoğalmasını indüklemekte ve fare kanseri modellerinde tümör inhibisyonunu sağlamaktadır. Prostata özgü membran antijenini (PSMA) ve prostat kök hücre antijenini (PSCA) eksprese eden bir VBIR aşısı şimdilerde [NCT02616185] faz I klinik testinden geçmektedir (Runcie & Dallos, 2021).

d) DNA ve RNA Aşıları

DNA ve RNA aşıları, nispeten ucuz ve basit üretim avantajına sahiptir. Ayrıca belirli STING, TLR'ler, DAI ve AIM2 yolları dahil olmak üzere DH'leri aktive eden nükleik asit sensörlerini de tetikleyebilirler ve bu nedenle adjuvan kullanımına olan ihtiyaçları çok elzem değildir. Bu avantajlarına ek olarak nükleik asit aşılarının tekrar dozları uygulanabilir, çünkü bu aşılar güçlü bir anti-vektör bağışıklığı oluşturmazlar (Jorritsma et al., 2016).

Çıplak DNA ve RNA; monositler, miyositler ve DH'ler gibi çeşitli ASH türleri tarafından alınırlar. Çıplak nükleik asitlerin hücre alımının verimliliği düşüktür, bu nedenle hücre alımını artırmak için çeşitli formülasyonlar ve teknikler geliştirmek araştırmacıların ilgi odağı olmaktadır. Nanopartiküllerin, mikroenjeksiyonun, yerinde elektroporasyonun ve gen tabancasının önemli ölçüde hücre alım verimini artırdığı görülmektedir (Jorritsma et al., 2016). Örneğin, DNA aşılarının elektroporasyonla transfekte edilmesi, doğrudan enjeksiyona göre bağışıklık yanıtını 100 ila 1000 kat artırabilmektedir. Böylece fare modellerinde daha güçlü bağışıklık yanıtı oluşturularak tümör hücreleri daha güçlü bir şekilde yok edilmektedir. Şu anda kanser hastalarında birkaç elektroporasyonla verilen DNA aşısı üzerinde çalışılmaktadır (Yu et al., 2022).

Kanseri tedavi etmek için DNA aşılara göre RNA aşıları çeşitli avantajlar sağlayabilir (Diken et al., 2017). RNA, her yerde bulunan RNazlar tarafından bozunmaya daha duyarlı olsa da bu durum, aşıda psödoürin gibi modifiye edilmiş nükleositlerin aşıda kullanılması ve kimyasal modifikasyonlar ile hafifletilebilir. RNA, DNA gibi hücre genomuna entegre olamaz ve bu sebeple onkojenik potansiyele sahip değildir (Karikó et al., 2008). Ayrıca DNA aşılarında, DNA'nın önce hücre sitoplazmasına daha sonra çekirdeğe girebilmesi için ek bir bariyer olan nükleer zarını aşması gerekirken, RNA aşılarında, RNA'nın sadece sitoplazmaya ulaşması yeterlidir. Bugüne kadar klinikte test edilen RNA aşılarının çoğunda mRNA kullanmıştır. Günümüzde RNA replikonlarının kullanımı da araştırılmaktadır (Lundstrom, 2016). Replikon RNA, kendi kendini çoğaltabilir ve hücre içerisinde mRNA'dan daha uzun süre parçalanmadan kalabilir. Hücrede daha uzun süre kaldığı için daha fazla eksprese edileceğinden daha az aşılama dozları gerektirmektedir. RNA aşılarının transfeksiyon verimliliğini arttırmak ve parçalanmasını önlemek için yukarıda DNA transfeksiyonu için açıklanan yöntemlere ek olarak farklı transfeksiyon yöntemleri de (nanopartikül, lipozom ve protamin ile kaplama gibi) denenmektedir. Bir RNA aşısı örneği olarak; melanom kanserini tedavi etmek için, dört farklı TAA'yı eksprese eden dört farklı mRNA lipozomla kaplanarak hastalara uygulanmıştır. Hastalarda spesifik T hücre yanıtının oluştuğu ve metastatik lezyonların gerilediği görülmüştür (Kranz et al., 2016).

4. Diğer Terapilerle Kombinasyonları

Kanser hücreleri, anormal hücreleri tanıyıp onları yok edebilen immüno-supresif mekanizmaların varlığına rağmen ortaya çıkmaktadır. CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 antagonistlerin de içinde bulunduğu CPI'lerin geliştirilmesi, kanser alanında immünoterapötik ilerlemeyi hızlandırmakla birlikte terapötik kanser aşılarının etkinliğini de artırmaktadır. Tümöre spesifik T hücre yanıtını indükleyen herhangi bir terapi, CPI'ler ile bir sinerji oluşturmaktadır. Bu durum, özellikle zayıf T hücre yanıtı gösteren hastalar için etkili olabilmektedir. Çok sayıda klinik öncesi çalışmada terapötik aşılama ile CPI'ler arasında sinerji olduğu gösterilmiştir (Hollingsworth & Jansen, 2019). Örneğin; tedavisi olmayan HPV pozitif orofaringeal kanser hastalarında bir HPV E6 ve E7 aşısına PD-1 antagonisti nivolumabın eklenmesini test eden bir faz II denemesi, sadece CPI kullanımına göre ikisinin birlikte kullanılmasıyla hastaların yaşam süresinin iki katına çıktığını göstermiştir. Ancak CPI'ler ve kanser aşıları arasındaki tüm kombinasyonlar iyileştirilmiş yanıtlara sahip değildir (Massarelli et al., 2019). Melanoma hastalarında İpilimumab® (bir CTLA-4 antagonist antikoru) tedavisi sonucunda hastaların yaşam ömrünün uzadığı faz III denemesiyle gösterilmiştir. Ancak bu tedaviye ek olarak hastalara bir gp100 peptit aşısı da uygulandığında peptit aşısının ek bir faydası görülmemiştir. Bu durum,

muhtemelen kısa bir peptit aşısının diğer aşı teknolojilerine kıyasla daha düşük bir etkiye sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Hodi et al., 2010).

Kanser aşılarının etkinliğini adjuvanlar ve sitokinler gibi immüno-stimülatörler artırabilmektedir. Bir antijenin uygun yardımcı uyarıcılar olmadan verilmesi, yetersiz T hücre yanıtıyla sonuçlanmaktadır. Adjuvanlar, sitokin üretimini uyararak ASH'lerin aktivasyonunu ve daha fazla ve daha etkili spesifik T hücre yanıtının oluşmasını indükler. Ayrıca T hücrelerinin güçlü bir şekilde aktive olması, ASH'lerin ve sitokinlerin T hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasına bağlıdır (Hailemichael et al., 2013).

Terapötik kanser aşlarıyla birlikte sitokinleri de kullanan çalışmalardan birinde gp100 peptit aşısına ek olarak yüksek oranda interlökin-2 (IL-2) ve ipilimumab® (anti-CTLA-4 mAb) melanomlu hastalara uygulanmıştır. Bu uygulamanın faz III klinik denemesi, üçlü kombinasyonun tek başına IL-2 ile tedavi edilen hastalara kıyasla hastaların yaşam süresini uzattığını göstermiştir (Schwartzentruber et al., 2011).

Kanser aşıları, kemoterapi ve radyoterapi ile de birleştirilebilir. Birçok kanser için kemo ve radyoterapi standart tedavi olarak uygulanacağından kanser aşılarının bu tedavilerle etkileşimlerini anlamak çok önemlidir. Radyoterapi, T hücrelerine karşı hassasiyeti artırmakta ve bunun sonucu olarak tümör hücrelerinin ölümünü indüklemektedir. Ayrıca bazı prelinik çalışmalarda radyoterapi ve kanser aşılarının etkisinin ortak olduğu gösterilmiştir. Ancak net sonuçlar hâlâ tam olarak belli değildir (Cadena et al., 2018; Ferrara et al., 2009). Son çalışmalara göre, geleneksel kemoterapi ajanlarının doğrudan sitostatik/sitotoksik etkileri içermediği gösterilmiştir. Kemoterapötik ajanların bu sitotoksik etkilerinin, bağışıklık sisteminin modülasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Bir CPI ve kemoterapi kombinasyonu ile akciğer kanseri hastalarında yakın zamanda yapılan bir klinik çalışmada, standart kemoterapiye pembrolizumab®'ın eklenmesi, tek başına kemoterapiye göre hastaların yaşam süresini önemli ölçüde uzatmıştır. Kemoterapi ve kanser aşılarının birlikte kullanımıyla yapılan çalışmalar da diğer kombinasyonlar gibi etkili olmuştur (Galluzzi et al., 2015). Örneğin; ileri rahim ağzı kanseri olan hastalarda ve HPV16 E6/E7-pozitif TC-1 fare tümör modelinde standart kemoterapi ajanları paklitaksel ve karboplatin ile bir HPV16 SLP aşısının etkisi incelenmiştir. Sonuçta aşılamanın güçlü T hücre yanıtı oluşturarak, kemoterapinin ise immünosupresif myeloid hücrelerinin sayısını azaltarak T hücrelerinin aktifleşmesine izin verdiği görülmüştür (De Vos Van Steenwijk et al., 2014). Bu tip çalışmalar, cesaret verici olsa da kanser aşlarıyla bu tür kombinasyonları anlamak ve optimize etmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Alvarez, R. D., Huh, W. K., Bae, S., Lamb, L. S., Conner, M. G., Boyer, J., Wang, C., Hung, C. F., Sauter, E., Paradis, M., Adams, E. A., Hester, S., Jackson, B. E., Wu, T. C., & Trimble, C. L. (2016). A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7(detox) for the treatment of patients with HPV16 + cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecologic Oncology*, *140*(2), 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.026>
- Bakker, B. A. B. H., Schreurs, M. W. J., Boer, A. J. De, Kawakami, Y., Rosenberg, S. A., Adema, G. J., & Figdor, C. G. (1994). *Brief Detinitive Report*. *179*(March).
- Bermúdez-Humarán, L. G., Cortes-Perez, N. G., Lefèvre, F., Guimarães, V., Rabot, S., Alcocer-Gonzalez, J. M., Gratadoux, J.-J., Rodriguez-Padilla, C., Tamez-Guerra, R. S., Corthier, G., Gruss, A., & Langella, P. (2005). A Novel Mucosal Vaccine Based on Live Lactococci Expressing E7 Antigen and IL-12 Induces Systemic and Mucosal Immune Responses and Protects Mice against Human Papillomavirus Type 16-Induced Tumors. *The Journal of Immunology*, *175*(11), 7297–7302. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7297>
- Bijker, M. S., van den Eeden, S. J. F., Franken, K. L., Melief, C. J. M., van der Burg, S. H., & Offringa, R. (2008). Superior induction of anti-tumor CTL immunity by extended peptide vaccines involves prolonged, DC-focused antigen presentation. *European Journal of Immunology*, *38*(4), 1033–1042. <https://doi.org/10.1002/eji.200737995>
- Brody, J. D., Ai, W. Z., Czerwinski, D. K., Torchia, J. A., Levy, M., Advani, R. H., Kim, Y. H., Hoppe, R. T., Knox, S. J., Shin, L. K., Wapnir, I., Tibshirani, R. J., & Levy, R. (2010). In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *28*(28), 4324–4332. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.9793>
- Bubenik, J. (1999). Dendritic cell-based cancer vaccines. *Folia Biologica*, *45*(3), 71–74. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701024>
- Cadena, A., Cushman, T. R., Anderson, C., Barsoumian, H. B., Welsh, J. W., & Cortez, M. A. (2018). Radiation and anti-cancer vaccines: A winning combination. *Vaccines*, *6*(1), 1–8. <https://doi.org/10.3390/vaccines6010009>
- Castle, J. C., Kreiter, S., Diekmann, J., Löwer, M., Van De Roemer, N., De Graaf, J., Selmi, A., Diken, M., Boegel, S., Paret, C., Koslowski, M., Kuhn, A. N., Britten, C. M., Huber, C., Türeci, Ö., & Sahin, U. (2012). Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Research*, *72*(5), 1081–1091. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3722>
- Chang, K., & Pastan, I. (1996). Molecular cloning of mesothelin, a differentiaton antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(1), 136–140. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.1.136>

- Chang, M. H., You, S. L., Chen, C. J., Liu, C. J., Lee, C. M., Lin, S. M., Chu, H. C., Wu, T. C., Yang, S. S., Kuo, H. S., & Chen, D. S. (2009). Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*(19), 1348–1355. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp288>
- Correale, P., Walmsley, K., Nieroda, C., Zaremba, S., Zhu, M., Schlom, J., & Tsang, K. Y. (1997). In vitro generation of human cytotoxic T lymphocytes specific for peptides derived from prostate-specific antigen. *Journal of the National Cancer Institute*, *89*(4), 293–300. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.4.293>
- De Vos Van Steenwijk, P. J., Van Poelgeest, M. I. E., Ramwadhoebe, T. H., Löwik, M. J. G., Berends-Van Der Meer, D. M. A., Van Der Minne, C. E., Loof, N. M., Stynenbosch, L. F. M., Fathers, L. M., Valentijn, A. R. P. M., Oostendorp, J., Osse, E. M., Fleuren, G. J., Nooij, L., Kagie, M. J., Hellebrekers, B. W. J., Melief, C. J. M., Welters, M. J. P., Van Der Burg, S. H., & Kenter, G. G. (2014). The long-term immune response after HPV16 peptide vaccination in women with low-grade pre-malignant disorders of the uterine cervix: A placebo-controlled phase II study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *63*(2), 147–160. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1499-2>
- DeMaria, P. J., & Bilusic, M. (2019). Cancer Vaccines. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *33*(2), 199–214. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.12.001>
- Diken, M., Kranz, L. M., Kreiter, S., & Sahin, U. (2017). mRNA: A Versatile Molecule for Cancer Vaccines. *Current Issues in Molecular Biology*, *22*, 113–128. <https://doi.org/10.21775/cimb.022.113>
- Disis, M. L., Wallace, D. R., Gooley, T. A., Dang, Y., Slota, M., Lu, H., Coveler, A. L., Childs, J. S., Higgins, D. M., Fintak, P. A., Dela Rosa, C., Tietje, K., Link, J., Waisman, J., & Salazar, L. G. (2009). Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(28), 4685–4692. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6789>
- Dranoff, G., Jaffee, E., Lazenby, A., Golumbek, P., Levitsky, H., Brose, K., Jackson, V., Hamada, H., Pardoll, D., & Mulligan, R. C. (1993). Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(8), 3539–3543. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3539>
- Dunussi-Joannopoulos, K., Dranoff, G., Weinstein, H. J., Ferrara, J. L. M., Bierer, B. E., & Croop, J. M. (1998). Gene immunotherapy in murine acute myeloid leukemia: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor tumor cell vaccines elicit more potent antitumor immunity compared with B7 family and other cytokine vaccines. *Blood*, *91*(1), 222–230. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.1.222>

- Ferrara, T. A., Hodge, J. W., & Gulley, J. L. (2009). Combining radiation and immunotherapy for synergistic antitumor therapy. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 11(1), 37–42.
- Finn, O. J., Gantt, K. R., Lepisto, A. J., Pejawar-Gaddy, S., Xue, J., & Beatty, P. L. (2011). Importance of MUC1 and spontaneous mouse tumor models for understanding the immunobiology of human adenocarcinomas. *Immunologic Research*, 50(2–3), 261–268. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8214-1>
- Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2015). Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anti-cancer Agents. *Cancer Cell*, 28(6), 690–714. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.10.012>
- Gnjatic, S., Ritter, E., Büchler, M. W., Giese, N. A., Brors, B., Frei, C., Murray, A., Halama, N., Zörnig, I., Chen, Y. T., Andrews, C., Ritter, G., Old, L. J., Odunsi, K., & Jäger, D. (2010). Seromic profiling of ovarian and pancreatic cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(11), 5088–5093. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914213107>
- Hailemichael, Y., Dai, Z., Jaffarzad, N., Ye, Y., Medina, M. A., Huang, X. F., Dorta-Estremera, S. M., Greeley, N. R., Nitti, G., Peng, W., Liu, C., Lou, Y., Wang, Z., Ma, W., Rabinovich, B., Schluns, K. S., Davis, R. E., Hwu, P., & Overwijk, W. W. (2013). Persistent antigen at vaccination sites induces tumor-specific CD8⁺ T cell sequestration, dysfunction and deletion. *Nature Medicine*, 19(4), 465–472. <https://doi.org/10.1038/nm.3105>
- Hammerich, L., Marron, T. U., Upadhyay, R., Svensson-Arvelund, J., Dhainaut, M., Hussein, S., Zhan, Y., Ostrowski, D., Yellin, M., Marsh, H., Salazar, A. M., Rahman, A. H., Brown, B. D., Merad, M., & Brody, J. D. (2019). Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with in situ vaccination. *Nature Medicine*, 25(5), 814–824. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0410-x>
- Hege, K. M., Jooss, K., & Pardoll, D. (2006). GM-CSF gene-modified cancer cell immunotherapies: Of mice and men. *International Reviews of Immunology*, 25(5–6), 321–352. <https://doi.org/10.1080/08830180600992498>
- Hodi, F. S., O’Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J. M., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbé, C., ... Urba, W. J. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>
- Hofmann, O., Caballero, O. L., Stevenson, B. J., Chen, Y., Cohen, T., Chua, R., Maher, C. A., Panji, S., Schaefer, U., Kruger, A., Lehvaslaiho, M., Carninci, P., Hayashizaki, Y., Jongeneel, C. V., Simpson, A. J. G., Old, L. J., &

- Hide, W. (2008). *Genome-wide analysis of cancer / testis gene expression*. 105(51).
- Hollingsworth, R. E., & Jansen, K. (2019). Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *Npj Vaccines*, 4(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0103-y>
- Jorritsma, S. H. T., Gowans, E. J., Grubor-Bauk, B., & Wijesundara, D. K. (2016). Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine*, 34(46), 5488–5494. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.062>
- Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., Sims, R. B., Xu, Y., Frohlich, M. W., & Schellhammer, P. F. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363(5), 411–422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294>
- Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S., & Weissman, D. (2008). Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Molecular Therapy*, 16(11), 1833–1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>
- Kim, T. J., Jin, H. T., Hur, S. Y., Yang, H. G., Seo, Y. B., Hong, S. R., Lee, C. W., Kim, S., Woo, J. W., Park, K. S., Hwang, Y. Y., Park, J., Lee, I. H., Lim, K. T., Lee, K. H., Jeong, M. S., Surh, C. D., Suh, Y. S., Park, J. S., & Sung, Y. C. (2014). Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nature Communications*, 5(May). <https://doi.org/10.1038/ncomms6317>
- Kim, T. K., Herbst, R. S., & Chen, L. (2018). Defining and Understanding Adaptive Resistance in Cancer Immunotherapy. *Trends in Immunology*, 39(8), 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.05.001>
- Kosinska, A. D., Moeed, A., Kallin, N., Festag, J., Su, J., Steiger, K., Michel, M.-L., Protzer, U., & Knolle, P. A. (2019). Synergy of therapeutic heterologous prime-boost hepatitis B vaccination with CpG-application to improve immune control of persistent HBV infection. *Scientific Reports*, 9(1), 10808. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47149-w>
- Kranz, L. M., Diken, M., Haas, H., Kreiter, S., Loquai, C., Reuter, K. C., Meng, M., Fritz, D., Vascotto, F., Hefesha, H., Grunwitz, C., Vormehr, M., Hüse-mann, Y., Selmi, A., Kuhn, A. N., Buck, J., Derhovannessian, E., Rae, R., Attig, S., ... Sahin, U. (2016). Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*, 534(7607), 396–401. <https://doi.org/10.1038/nature18300>
- Kreiter, S., Vormehr, M., Van De Roemer, N., Diken, M., Löwer, M., Diekmann, J., Boegel, S., Schrörs, B., Vascotto, F., Castle, J. C., Tadmor, A. D., Schoenberger, S. P., Huber, C., Türeci, O., & Sahin, U. (2015). Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature*,

520(7549), 692–696. <https://doi.org/10.1038/nature14426>

- Kumai, T., Fan, A., Harabuchi, Y., & Celis, E. (2017). Cancer immunotherapy: moving forward with peptide T cell vaccines. *Current Opinion in Immunology*, *47*, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.003>
- Laheru, D., Lutz, E., Burke, J., Biedrzycki, B., Solt, S., Onners, B., Tartakovsky, I., Nemunaitis, J., Le, D., Sugar, E., Hege, K., & Jaffee, E. (2010). *NIH Public Access*. *14*(5), 1455–1463. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0371.Allogeneic>
- Larocca, C., Bs, P., & Schlom, J. (2011). *Viral Vector Y Based Therapeutic Cancer Vaccines*. *17*(5), 359–371.
- Lundstrom, K. (2016). Replicon RNA viral vectors as vaccines. *Vaccines*, *4*(4). <https://doi.org/10.3390/vaccines4040039>
- Madan, R. A., Mohebtash, M., Arlen, P. M., Vergati, M., Rauckhorst, M., Steinberg, S. M., Tsang, K. Y., Poole, D. J., Parnes, H. L., Wright, J. J., Dahut, W. L., Schlom, J., & Gulley, J. L. (2012). Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet Oncology*, *13*(5). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70006-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70006-2)
- Martin, S. D., Brown, S. D., Wick, D. A., Nielsen, J. S., Kroeger, D. R., Twumasi-Boateng, K., Holt, R. A., & Nelson, B. H. (2016). Low mutation burden in ovarian cancer may limit the utility of neoantigen-targeted vaccines. *PLoS ONE*, *11*(5), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155189>
- Massarelli, E., William, W., Johnson, F., Kies, M., Ferrarotto, R., Guo, M., Feng, L., Lee, J. J., Tran, H., Kim, Y. U., Haymaker, C., Bernatchez, C., Curran, M., Zecchini Barrese, T., Rodriguez Canales, J., Wistuba, I., Li, L., Wang, J., Van Der Burg, S. H., ... Glisson, B. (2019). Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients with Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, *5*(1). <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4051>
- Miller, J. D., van der Most, R. G., Akondy, R. S., Glidewell, J. T., Albott, S., Masopust, D., Murali-Krishna, K., Mahar, P. L., Edupuganti, S., Lalor, S., Germon, S., Del Rio, C., Mulligan, M. J. J., Staprans, S. I., Altman, J. D., Feinberg, M. B., & Ahmed, R. (2008). Human Effector and Memory CD8+ T Cell Responses to Smallpox and Yellow Fever Vaccines. *Immunity*, *28*(5), 710–722. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.020>
- OLD, L. J., CLARKE, D. A., & BENACERRAF, B. (1959). Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature*, *184*(Suppl), 291–292. <https://doi.org/10.1038/184291a0>
- Overwijk, W. W. (2017). Cancer vaccines in the era of checkpoint blockade: the magic is in the adjuvant. *Current Opinion in Immunology*, *47*, 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.015>
- Parkhurst, M. R., Yang, J. C., Langan, R. C., Dudley, M. E., Nathan, D. A. N.,

- Feldman, S. A., Davis, J. L., Morgan, R. A., Merino, M. J., Sherry, R. M., Hughes, M. S., Kammula, U. S., Phan, G. Q., Lim, R. M., Wank, S. A., Restifo, N. P., Robbins, P. F., Laurencot, C. M., & Rosenberg, S. A. (2011). T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Molecular Therapy*, *19*(3), 620–626. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
- Pedersen, S. R., Sørensen, M. R., Buus, S., Christensen, J. P., & Thomsen, A. R. (2013). Comparison of Vaccine-Induced Effector CD8 T Cell Responses Directed against Self- and Non-Self-Tumor Antigens: Implications for Cancer Immunotherapy. *The Journal of Immunology*, *191*(7), 3955–3967. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300555>
- Prickett, T. D., Crystal, J. S., Cohen, C. J., Pasetto, A., Parkhurst, M. R., Gartner, J. J., Yao, X., Wang, R., Gros, A., Li, Y. F., El-Gamil, M., Trebska-McGowan, K., Rosenberg, S. A., & Robbins, P. F. (2016). Durable complete response from metastatic melanoma after transfer of autologous T cells recognizing 10 mutated tumor antigens. *Cancer Immunology Research*, *4*(8), 669–678. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0215>
- Ramlogan-Steel, C. A., Steel, J. C., & Morris, J. C. (2014). Lung cancer vaccines: Current status and future prospects. *Translational Lung Cancer Research*, *3*(1), 46–52. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.01>
- Redelman-Sidi, G., Glickman, M. S., & Bochner, B. H. (2014). The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—A current perspective. *Nature Reviews Urology*, *11*(3), 153–162. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.15>
- Restifo, N. P., Smyth, M. J., & Snyder, A. (2016). Acquired resistance to immunotherapy and future challenges. *Nature Reviews Cancer*, *16*(2), 121–126. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.2>
- Rosalia, R. A., Quakkelaar, E. D., Redeker, A., Khan, S., Camps, M., Drijfhout, J. W., Silva, A. L., Jiskoot, W., van Hall, T., van Veelen, P. A., Janssen, G., Franken, K., Cruz, L. J., Tromp, A., Oostendorp, J., van der Burg, S. H., Ossendorp, F., & Melief, C. J. M. (2013). Dendritic cells process synthetic long peptides better than whole protein, improving antigen presentation and T-cell activation. *European Journal of Immunology*, *43*(10), 2554–2565. <https://doi.org/10.1002/eji.201343324>
- Runcie, K. D., & Dallos, M. C. (2021). Prostate Cancer Immunotherapy—Finally in From the Cold? *Current Oncology Reports*, *23*(8). <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01084-0>
- Schwartzentruber, D. J., Lawson, D. H., Richards, J. M., Conry, R. M., Miller, D. M., Treisman, J., Gailani, F., Riley, L., Conlon, K., Pockaj, B., Kendra, K. L., White, R. L., Gonzalez, R., Kuzel, T. M., Curti, B., Leming, P. D., Whitman, E. D., Balkissoon, J., Reintgen, D. S., ... Hwu, P. (2011). gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, *364*(22), 2119–2127. <https://doi.org/10.1056/nejmoal012863>

- Sharma, P., & Allison, J. P. (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 348(6230), 56–61. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>
- Sobol, I., Thompson, R. H., Dong, H., Krco, C., & Kwon, E. D. (2015). Immunotherapy in Prostate Cancer. In *Current Urology Reports* (Vol. 16, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s11934-015-0509-7>
- The, K. L., Immunol, N., Janssen, E. M., Droin, N. M., & Lemmens, E. E. (2005). memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death. *Nature*, 434(March), 941–943.
- Toes, R. E. M., Offringa, R., Blom, R. J. J., Melief, C. J. M., & Kast, W. M. (1996). Peptide vaccination can lead to enhanced tumor growth through specific T-cell tolerance induction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(15), 7855–7860. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.7855>
- Toussaint, B., Chauchet, X., Wang, Y., Polack, B., & Gouëllec, A. Le. (2013). Live-attenuated bacteria as a cancer vaccine vector. *Expert Review of Vaccines*, 12(10), 1139–1154. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.836914>
- Trimble, C. L., Morrow, M. P., Kraynyak, K. A., Shen, X., Dallas, M., Yan, J., Edwards, L., Parker, R. L., Denny, L., Giffear, M., Brown, A. S., Marcozzi-Pierce, K., Shah, D., Slager, A. M., Sylvester, A. J., Khan, A., Broderick, K. E., Juba, R. J., Herring, T. A., ... Bagarazzi, M. L. (2015). Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 386(10008), 2078–2088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00239-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00239-1)
- van Duikeren, S., Fransen, M. F., Redeker, A., Wieles, B., Platenburg, G., Krebber, W.-J., Ossendorp, F., Melief, C. J. M., & Arens, R. (2012). Vaccine-Induced Effector-Memory CD8 + T Cell Responses Predict Therapeutic Efficacy against Tumors . *The Journal of Immunology*, 189(7), 3397–3403. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201540>
- Vonderheide, R. H., Hahn, W. C., Schultze, J. L., & Nadler, L. M. (1999). and Maintain the Length of Their Telomeres. *Immunity*, 10, 673–679. <http://bimas.dcrn.nih.gov/>
- Walunas, T. L., Lenschow, D. J., Bakker, C. Y., Linsley, P. S., Freeman, G. J., Green, J. M., Thompson, C. B., & Bluestone, J. A. (1994). CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*, 1(5). [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90071-X](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90071-X)
- Wood, L. M., & Paterson, Y. (2014). Attenuated *Listeria monocytogenes*: A powerful and versatile vector for the future of tumor immunotherapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4(MAY), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00051>
- Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y. (2021). Cancer and stem cel-

ls. *Experimental Biology and Medicine*, 246(16), 1791–1801. <https://doi.org/10.1177/15353702211005390>

Yu, J., Sun, H., Cao, W., Song, Y., & Jiang, Z. (2022). Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy. *Experimental Hematology and Oncology*, 11(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00257-2>

Bölüm 2

FAZ DEĞİŞİM MALZEMELERİ, ÇEŞİTLERİ VE KULLANIM ALANLARI

Ruhan ALTUN ANAYURT¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi Ruhan ALTUN ANAYURT, Çankırı Karatekin Üniversitesi, ORCID
ID: 0000-0002-7327-6871

Enerji, tüm dünyada teknolojik gelişme, çevre güvenliği ve ekonomik ilerleme gibi farklı yönlerden toplumun ilerlemesini gözden geçirmek için kritik bir bileşendir. Yenilenemeyen kaynakların sürekli tükenmesi küresel ısınma sorunlarıyla karşı karşıya getirerek, araştırmacıları sürdürülebilir enerji kaynakları gibi daha güvenli ve temiz enerji kullanımına geçmeye yönlendirmiştir (Cunha ve Eames, 2016). Bu yönelme, termal, elektrik ve depolama taleplerini karşılamak için yenilenebilir enerji kaynakları hakkında daha fazla araştırma yapmak için yeni bir pencere açar. Şu anda, yenilenebilir enerji kaynakları birincil enerji tüketimi kaynağıdır ve küresel olarak enerji tüketiminin% 18'inden fazlasını karşılamaktadır (Magendran ve ark., 2019). Enerji kıtlığı ve çevre kirliliği ile karşı karşıya kalan yenilenebilir enerji, enerji tasarrufu ve çevre korumadaki rolü nedeniyle giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Yeni yenilenebilir enerji kaynakları geliştirmek ve enerji kullanım verimliliğini artırmak endüstri için önemli bir konu haline gelmiştir (Huang ve ark., 2017). Yenilenebilir kaynaklardan mevcut enerji üretimi, mevcut küresel enerji arzı talebini karşılamamaktadır ve enerji arzı ile talebi arasındaki boşluğu kapatabilecek daha yenilikçi teknolojilere ihtiyaç duyulmaktadır. Faz değiştiren malzemeler (FDM), enerji depolama açısından en etkili ve devam eden araştırma alanlarından biridir.

Özellikle organik faz değiştiren malzemeler (OFDM), yenilenebilir enerjiyi korumak için termal enerji depolama sistemleriyle birleştirilebilen mükemmel özellikleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir. 1971 yılında yaşanan enerji krizi, alternatif enerji kaynaklarının yanı sıra enerji talebini karşılayabilecek başka enerji tasarruf yollarını aramaya yönlendirmiştir. O zamandan beri faz değiştiren malzemeler (FDM) odak noktası olmuştur. Hissedilir ısıtma sırasında, termal enerji erime işleminin başlangıcına kadar depolanırken, faz değiştirme işlemi sırasında depolanan termal enerji gizli ısı olarak bilinir. Termal enerji, bir malzemenin iç enerjisindeki bir değişiklik olarak duyulur ısı, gizli ısı, termal-kimyasal ısı veya bunların kombinasyonu olarak depolanabilir (Salunkhe ve Shembekar, 2012).

Termal enerji depolama (TED), yüksek veya düşük sıcaklıktaki enerjinin daha sonra kullanılmak üzere geçici olarak depolanmasıdır. Enerji gereksinimleri ve enerji kullanımı arasındaki zaman boşluğunu doldurur (He ve Setterwall, 2002). İlgilenilen çeşitli ısı depolama teknikleri arasında gizli ısı depolama, hemen hemen izotermal koşullarda yüksek bir depolama yoğunluğu sağlama kabiliyeti nedeniyle özellikle çekicidir. Faz değişimli termal enerji depolama sistemleri, depolama ve geri alma döngüleri arasında küçük bir sıcaklık farkı, küçük birim boyutları ve birim depolama kapasitesi başına düşük ağırlık gibi başka avantajlar sunar (Mondal, 2008).

Gizli ısı depolama, bir depolama malzemesi katıdan sıvıya veya sıvıdan gazıya veya tersi bir faz değişikliğine uğradığında ısı adsorpsiyonu veya salımına dayanır. Gizli ısı depolama sisteminin en önemli avantajlarından

biri, ısı enerjisinin izotermal olarak salınması veya kazanılmasıdır. Buna karşılık, hissedilir soğutma/ısıtma sırasında sıcaklık düşer yada artar (Salunkhe ve Shembekar, 2012).

Gizli ısı depolama malzemeleri, faz değiştiren malzemeler (FDM'ler) olarak da bilinir. Son yıllarda, yüzey hacim oranını yükselterek ısı transfer oranını artırmak için bulamaç şeklinde FDM'ler geliştirilmiştir. Sürekli faz olarak bir taşıyıcı sıvıdan, çoğunlukla sudan ve dağılmış faz olarak bir FDM'den oluşan ikili bir sisteme faz değiştirme bulamaçları (FDB'ler) denir. FDB'ler, termal enerjiyi depolamak veya aktarmak için FDM'nin gizli ısı kapasitesini ve ayrıca taşıyıcı sıvının ve FDM'nin duyuşur ısı kapasitesini kullanır (Youssef ve ark., 2013). Tipik bir çalışma sıcaklığı aralığında gizli ısı depolama kapasitesi, duvar, kaya vb. geleneksel termal enerji depolama malzemelerinin yaklaşık 5 ila 14 katıdır. Bu nedenle, FDM'nin ana avantajı, geleneksel malzemelerle karşılaştırıldığında aynı enerji depolaması için alan gereksiniminde önemli azalmadır. FDM'nin yüksek enerji depolama özelliği, onu son yıllarda ilgi gören bir araştırma konusu haline getirdi (Salunkhe ve Shembekar, 2012).

Günümüzde, termal enerji depolama sistemleri, fosil yakıtlara olan bağımlılığını azaltmak ve daha verimli, çevre dostu bir enerji kullanımına katkıda bulunmak için gereklidir [2]. Termal enerji depolama, duyuşur ısı depolama veya gizli ısı depolama kullanılarak gerçekleştirilebilir. Duyuşur ısı depolama, inşaatçılar tarafından pasif olarak termal enerjiyi depolamak/serbest bırakmak için yüzyıllardır kullanılmaktadır, ancak gizli ısı depolamaya kıyasla aynı miktarda enerjiyi depolamak için çok daha büyük bir malzeme hacmi gereklidir. Faz değiştiren malzeme (FDM) kullanımının prensibi basittir. Sıcaklık arttıkça, malzeme katıdan sıvıya faz değiştirir. Reaksiyon endotermik olduğundan, FDM ısıyı emer. Benzer şekilde, sıcaklık düştüğünde, malzeme sıvıdan katıya faz değiştirir (Kuznik ve ark., 2011).

Faz değiştiren malzemelerin ana özelliği, ısı enerjisinin gizli bir biçimde depolanmasıdır, bu da geleneksel yapı malzemelerine göre birim hacim başına daha fazla ısı depolama kapasitesine yol açar. Ortam sıcaklığı yükseldiğinde, malzemenin kimyasal bağları kırılacak ve bu sayede malzeme katıdan sıvıya dönüşecektir. Bu faz değişimi endotermik bir süreçtir ve sonuç olarak ısıyı emecektir. Ortam sıcaklığı tekrar düştüğünde, FDM katı duruma geri döner ve emilen ısıyı dışarı verir (Baetens, Jelle ve Gustavsen, 2010)

Geçmişte yapılan bazı araştırmalar (Li ve ark., 2016; Zalba ve ark., 2003). FDM'lerin basit ekipman, küçük boyut ve esnek faz değişim sıcaklığı gibi avantajlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Şu anda, katı-sıvı FDM'ler, faz değişimi sırasında yüksek yoğunlukları ve hacimdeki

küçük değişimler nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Son on yılda FDM'ler ile ilgili çeşitli derleme makaleleri sunulmuştur. Yapılan bazı çalışmalar şöyledir; Khudhair ve Farid (2004), FDM'lerin kapsüllenmesini gözden geçirdi. Naphon ve Wongwises (2006), kavisli tüplerdeki akış ve ısı transferi özelliklerini tanımladı. FDM'lerin bina alanlarında kullanımını (Tyagi ve Bddhi, 2007) bölümlerinde özetlenmiştir. Verma et.al gizli ısı termal sistemleri üzerinde matematiksel modelleme yaptı. Fan ve Khodadadi (2013), FDM'lerin termal iletkenliğini arttırmanın yollarını belirtti. Form-stabil gizli ısı depolama sistemi (Kenisarin ve Kenisarina, 2012; Fang ve ark., 2014) 'da tanıtıldı. Rathod ve Banerjee (2013), FDM'lerin termal kararlılığına odaklandı. Su ve ark. (2015) ve Liu ve ark. (2016), FDM'lerin en son kapsülleme teknolojilerine dikkat çektiler.

Tablo1. Faz değişim malzemeleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalar (Huang ve ark., 2017)

Yazarlar	Yıl	İnceleme makalesinin konusu
Zalba et.al	2003	FDM'lerin sınıflandırılması, ısı transferi ve uygulamaları
Ferit et.al	2004	FDM'lerin sınıflandırılması ve uygulamaları
Smyth et.al	2006	Güneş enerjili su ısıtıcıları
Tyagi ve Buddhi	2007	Yapı alanlarındaki FDM'ler
Regin et.al	2008	FDM kapsülleri kullanan termal sistemlerin ısı transfer özellikleri
Alkan ve ark.	2009	Isı depolama özellikli mikrokapsüllenmiş FDM malzemeleri
Paul ve ark.	2010	Nanoakışkanların ısı iletkenliğinin ölçümleri
Cabeza ve ark.	2011	Binalarda kullanılan FDM'ler
Liu ve ark.	2012	Yüksek sıcaklık sistemleri için termal performans geliştirme teknikleri
Khodadadi ve ark.	2013	Nanoyapıların tanıtılması ve FDM'lerin ısı iletkenliğinin arttırılması
Yuan ve ark.	2014	Faz değişim malzemeleri olarak yağ asitleri
Su ve ark.	2015	Katı-sıvı FDM'lerin kapsülleme teknolojileri
Liu ve ark.	2016	Mikrokapsüllenmiş FDM'lerin hazırlanması, ısı transferi ve akış özellikleri
Alva ve ark.	2017	Güneş enerjisi uygulamaları için termal enerji depolama malzemeleri ve sistemleri
Anayurt ve ark.	2018	Tekstil uygulamaları için mikrokapsüllenmiş FDM

Faz Değişim malzemelerinin özelliklerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

FDM'nin Özellikleri

Kapasite

Güç

Randıman

Şarj ve deşarj süresi

Döngü stabilitesi

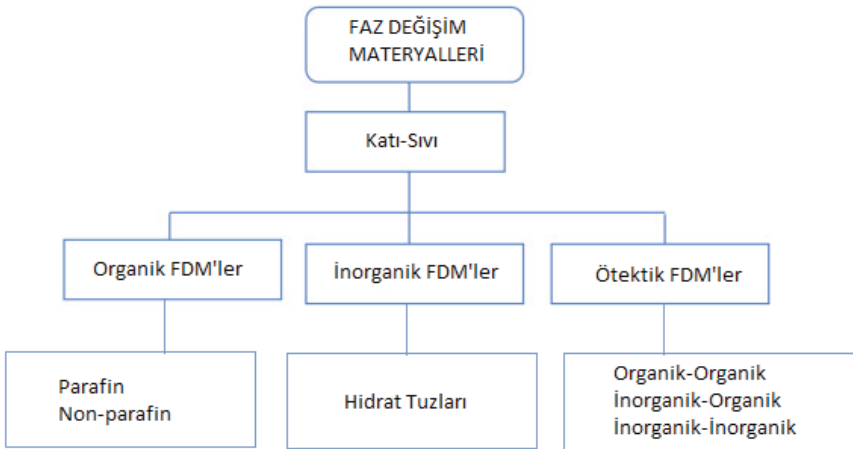
Yanıcı olmayan

Aşındırıcı değildir (Magendran ve ark., 2019)

FDM'lerin Sınıflandırılması

Farklı FDM türleri vardır ve bunlar farklı kriterlere göre sınıflandırılır. Maddelere dayanarak, FDM'ler katı-katı FDM'ler, katı-sıvı FDM'ler, katı-gaz FDM'ler ve sıvı-gaz FDM'leri olarak dört sınıfa ayrılmıştır (Lin ve ark., 2018). Ayrıca, kimyasal yapıya dayanarak, katı-sıvı FDM'ler, organik FDM'ler, inorganik FDM'ler ve ötektik FDM'ler (Xu ve ark., 2016) olarak sınıflandırılabilir.

Son dönemde, en yaygın olarak kullanılan FDM'ler katı-sıvı FDM'lerdir. Bunun nedeni, kapasitenin gizli ısıdaki artıştan ve faz değişiminin diğerlerine kıyasla geçişi sırasında hacimindeki değişikliklerin daha küçük olmasıdır (Lin ve ark., 2018). FDM'ler ilk başta duyulur ısı depolama malzemeleriyle hemen hemen aynı şekilde davranır, bu sayede FDM'lerin sıcaklığı bir noktada dönüşene kadar enerjiyi özümserken sıcaklığı daha yüksektir (Mohamed ve ark., 2017). Başlangıçta, katı fazdan sıvı faza [48] olan değişiklikleri iletmek için daha yüksek miktarda ısı alır (Dinçer, 1999).



Şekil. FDM'lerin sınıflandırılması.

1. Organik Faz Değiştiren Malzemeler

Organik faz değiştiren malzemeler genel olarak kimyasal olarak kararlıdır, aşırı soğumaya maruz kalmaz, aşındırıcı değildir, toksik değildir ve yüksek gizli füzyon ısısına sahiptirler. Organik FDM'ler iki gruba ayrılabilir: parafinler ve parafin olmayanlar. Ticari parafin mumları veya $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ucuzdur ve 120 kJ/kg ile 210 kJ/kg arasında makul bir termal depolama yoğunluğuna sahiptir. Parafinler, yaklaşık 20 °C ila yaklaşık 70 °C arasında geniş bir erime sıcaklığı aralığında bulunurlar, kimyasal olarak inerttirler, eriyikte düşük buhar basıncına sahiptirler ve faz ayrışmasına uğramazlar. Ayrıca, Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) parafin mumlarının termal döngünün termal performansını önemli ölçüde azaltabileceğine dair herhangi bir belirti göstermemiştir (Baetens ve ark., 2010).

Bununla birlikte, parafinler, uygulamalarını sınırlayan ve faz geçişi sırasında büyük bir hacim değişimine sahip olan yaklaşık 0.2W/(mK) gibi düşük bir termal iletkenliğe sahiptir. Termal iletkenliği iyileştirmek için metalik dolgu maddeleri ve matris yapılar kullanılırken, erime ve donma sırasındaki hacim değişikliğinin üstesinden gelmek için plastik kaplar ve farklı kap geometrileri kullanılır, ancak bu sorunlar binalarda parafin FDM'lerin uygulanması için çözölmeyi beklemektedir (Farid ve ark., 2004)

Parafin olmayan organik FDM'ler, yağ asitleri, esterler, alkoller ve glikoller gibi çok çeşitli organik malzemeleri içerir. Genel olarak mükemmel erime ve donma özelliklerine sahiptirler, ancak parafinlerden yaklaşık üç kat daha pahalıdırlar (Hasnain, 1998). Bu gruptaki en ilgi çekici olanlar nispeten düşük bir sıcaklık aralığında erime noktalarına sahip olan, yüksek gizli füzyon ısısına sahip ve faz geçişi sırasında küçük hacim değişikliklerine uğrayan yağ asitleri ve palmitoleik asitlerdir. En yaygın olarak kullanılan yağ asitleri 6 gruba ayrılır: sırasıyla molekül başına 8 ila 18 karbon atomu içeren; kaprilik asit, kaprik asit, laurik asit, miristik asit, palmitik asit ve stearik asit. Erime noktaları 16 ile 65 °C arasında, donma noktaları 17 ile 64 °C arasında, erime ısısı 155 ile 180 kJ/kg arasındadır (Baetens ve ark., 2010).

Tablo 2. Organik FDM'lerin avantaj ve dezavantajları (Magendran ve ark., 2019)

	Avantajlar	Dezavantajlar
Organik FDM'ler	<ul style="list-style-type: none"> ■ Daha düşük veya aşırı soğutma olmayan efektler. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Faz değişikliklerinin entalpisi'nde azalma
Parafin balmumu, yağ asitleri ve bitkisel yağ	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aşındırıcı olmayan ■ Kimyasal ve termal olarak kararlı ■ İyi termal davranışlarla karşılaşın ■ Geniş sıcaklık aralığında mevcuttur ■ Ayrımcılık yok ■ Geri dönüşümlü ■ Daha iyi çekirdeklenme hızına sahiptir ■ Geçiş bölgesi ayarlanabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Isı iletkenliği, yoğunluğu ve erime noktasında daha düşük ■ Yanıcılık ■ Daha yüksek uçucu ■ Maliyet uygun değil ve pahalı ■ Faz değişimi sırasında hacimdeki değişiklikler

2. İnorganik Faz Değiştiren Malzemeler

Genel olarak inorganik FDM'ler oldukça yüksek bir füzyon ısısına, iyi bir termal iletkenliğe sahiptir, ucuzdur ve yanıcı değildir. Bununla birlikte, bu malzemelerin birçoğu, pekçok metal için aşındırıcıdır, aşırı soğumaya maruz kalır ve faz ayrışmasına uğrar. En yaygın inorganik FDM'ler hidratlı tuzlardır. Hidratlanmış tuzlar, yaklaşık 240 kJ/kg'lık yüksek depolama yoğunlukları, yaklaşık 0.5W/(mK)'lik nispeten yüksek termal iletkenlikleri ve parafin mumlarına kıyasla makul maliyetleri nedeniyle termal enerji depolaması için çekici malzemelerdir. En bilineni Glauber tuzu veya 32 ile 35 °C arasında erime sıcaklığı ve 254 kJ/kg gibi yüksek gizli ısısı ile termal enerji depolama için kullanılacak en ucuz malzemelerden biri olan $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 'dur. Ancak aşırı soğutma ve faz ayrışması nedeniyle uygulamalarında kısıtlıdır (Farid ve ark., 2004). Ayrıca, döngü sırasında hidratlı tuzların yüksek depolama yoğunluğunu korumak zordur: hidratlı tuzlar, daha düşük tuzların oluşumuyla uyumlu bir şekilde eriyerek, işlemi geri döndürülemez hale getirir ve depolama kapasitesinin düşmesine neden olur (Baetens ve ark., 2010).

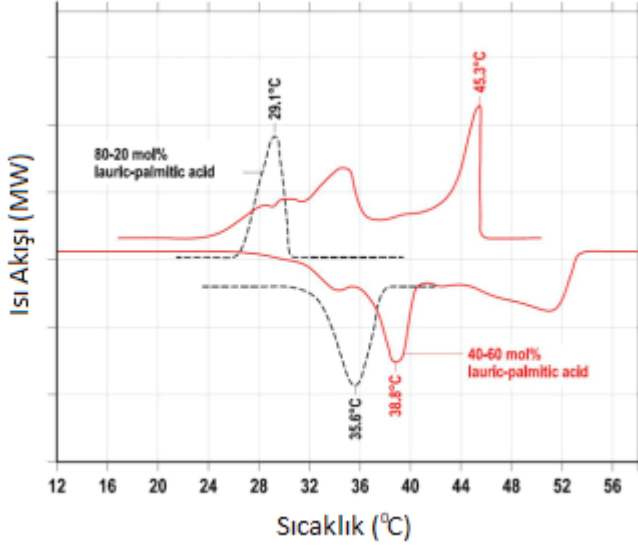
Tuz/seramik bazlı kompozit termal depolama ortamı, FDM'leri doğrudan temaslı ısı değişiminde kullanma potansiyeli sunar ve sonuç olarak, maliyet iyileştirme potansiyeli gösterir. Bu, sıvı tuzun yüzey gerilimi ve kılcal kuvvetler tarafından seramiğin katı ağı içinde tutulduğu bir seramik matrisin mikron altı gözenekleri içindeki mikrokapsüllü bir FDM olarak açıklanabilir. Bununla birlikte, tuz/seramik malzeme yalnızca saf bir gizli ısıyı temsil etmekle kalmaz: ısı depolama, FDM'nin gizli ısısının bir kombinasyonu ve temel seramiğin duyulur ısısı olarak gerçekleşir (Feldman ve ark., 1989).

Ayrıca katı-katı FDM'ler, durumlardan biri öncekinden çok daha düzensizse büyük gizli ısılara sahip olabilir ve alan ısıtma ve ısıl işlem uygulamaları için potansiyel adaylar olarak kullanılabilir (Su ve Liu, 2006). Buradaki örnekler, pentaeritritol $C(CH_2OH)_4$, pentagliserin $CH_3C(CH_2OH)_2$, polietilen glikol ve neopentil glikol $(CH_3)_2C(CH_2OH)_2$ ve bunların ötektik karışımlarıdır. Ayrıca, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) gibi oldukça kristalli bir polimer, füzyon ısısının %98'i şeklini korurken geçiş yoluyla kullanılabilirliğinden, çapraz bağlanma yoluyla kararlı hale getirildiğinde belirli avantajlar sunar. Bununla birlikte, bazıları depolama ortamı olarak kullanılır, yalnızca az sayıda katı-katı geçişleri bilinir ve çoğu daha yüksek elverişsiz sıcaklıklarda, yani 30 °C'den 600 °C'ye kadar meydana gelir (Baetens ve ark., 2010).

3. Ötektik Karışımlar

Ötektik karışımlar veya ötektikler, erime noktası mümkün olduğu kadar düşük oranlarda birden çok katının bir karışımı genel olarak keskin erime noktalarına sahip olan karışımlardır ve hacimsel depolama yoğunluğu organik bileşiklerden biraz daha yüksektir. Bununla birlikte, termal ve fiziksel özellikleri hakkında sınırlı veri mevcuttur. Ötektikler, içerdikleri maddelere göre 3 gruba ayrılabilir: organik-organik, inorganik-inorganik ve inorganik-organik ötektikler (Peippo ve ark., 1991).

Saf asitler ve bunların ötektik bileşikleri, DSC termogramlarında keskin ve iyi inceltilmiş tek bir tepe ile karakterize edilir. Yağ asitlerinin ikili sistemleri, hem erime hem de donma için tek bir ötektik nokta oluşturabilir, ancak dört pik içeren karışımlar fark edilmiştir (Şekil 2) (Feldman ve ark., 1989). Ötektik ikili sistemler 18 ve 51 °C arasında erime noktaları ve 16 ve 51 °C arasında donma noktaları gösterdi ve füzyon ısısı 120 ve 160 kJ/kg arasındaydı. Organik ötektik kaprik-laurik asit, 18 °C erime noktası, 17 °C donma noktası ve 120 kJ/kg füzyon ısısı ile pasif güneş depolaması için en uygun ötektik karışım olarak görünmektedir. Bu ötektik ikili sistemlerin uygulaması FDM ile geliştirilmiş duvar kaplamaları için daha da geliştirilmiştir (Kauranen ve ark., 1991; Rudd, 1993).



Şekil 2. Ötektik ikili sistem %80-20 mol laurik-palmitik asit [kesikli çizgi] ve ikili sistem için %40-60 mol laurik-palmitik asit [tam çizgi] için DSC termogramı (Feldman ve ark., 1989).

Farklı FDM Türleri

Faz değiştiren malzemeler teorik olarak neredeyse sabit sıcaklıkta durum değiştirebilir ve bu nedenle büyük miktarda enerji depolayabilir (Kürklü, 1997). Erime noktası 15 ila 35 °C olan faz değiştiren malzemenin (FDM) termal enerji depolamasını (TED) kullanmak, bu tür malzemelerin tekstil alanında etkin bir şekilde kullanılması için en etkili fikirlerden biridir. Suya ek olarak, 500'den fazla doğal ve sentetik FDM bilinmektedir (Pause, 2002). Bu malzemeler faz değişim sıcaklık aralıkları ve ısı depolama kapasiteleri bakımından birbirlerinden farklılık gösterirler. Tekstil alanları gibi özel uygulama (Nagano ve ark., 2003) için termal enerji sistemli (TES) yüksek verimli bir soğutma sistemi için bir FDM için gerekli özellikler aşağıdaki gibidir:

- ✓ erime noktası 15 ve 35°C arasında;
- ✓ büyük füzyon ısısı;
- ✓ erime noktası ile katılma noktası arasında çok az sıcaklık farkı;
- ✓ çevreye zararsız;
- ✓ düşük toksisite;
- ✓ alev almaz;
- ✓ erime ve katılmanın tekrarı için kararlılık;

- ✓ etkili ısı transferi için büyük termal iletkenlik;
- ✓ bulunabilirlik kolaylığı;
- ✓ düşük fiyat.

Farklı ısı depolama kapasitesi ve faz değişim sıcaklığına sahip geniş bir faz değişim malzemesi yelpazesi mevcuttur. Faz değiştiren malzemelerin basit ve klasik bir örneği, mikrokapsüllenebilen ve daha sonra elyafa entegre edilebilen veya bir kaplama olarak kullanılabilen, boyutları 15 ila 40 İm arasında değişen parafin mum uçlarıdır (Mondal, 2008)

FDM'lerin Farklı Yapılarla Karşılaştırılması

Fiber FDM'ler küçük çaplı, daha uzun yapıları ve geniş yüzeyli mukavemetlerinden dolayı uygun kullanım alanlarında tercih edilmiştir. Elyafın çapı, elektriksel iletkenlikten belirli bir dereceye kadar etkilenir. Elyafın spesifik yüzeyi bol miktarda FDM'yi emebilir. Genel olarak, nanopartiküller, ısı transferini ve termal depolama kapasitesini iyileştirmede nanofiber FDM üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Tinto ve ark., 2017). Elektrosinning, ultra ince liflerin üretiminde basit bir tekniktir. Kompozit FDM'nin özellikleri, tekrarlanan depolama/salma döngülerinden sonra bile neredeyse hiç etkilenmez. Bu, kompozitlerin termal kararlılığı nedeniyle uzun bir ömre sahip olduğunu gösterir. FDM'nin termal iletkenliği artarken, çok fazla kütle fraksiyonu nanomalzemesi eklenirse FDM'nin gizli ısı azalacaktır, bu da kompozit FDM'nin termal iletkenliğindeki etkili iyileşmenin büyük ölçüde optimum miktarda katkı maddesi nanomalzemesine dayandığını gösterir. Sızıntı olgusu, karbon fiber kullanımı ile de azaltılabilir. Isı iletim hızı, sıcaklığın artmasıyla birlikte artırılır (Huang ve ark., 2017).

FDM'yi gözenekli malzemeye emprenye etmek, kompozit FDM'nin etkili termal iletkenliğini artırmak için umut verici bir yöntemdir. Gözenekli yapısı, ısı transfer hızını artırabilir ve yüksek sıcaklık uygulamalarına uyum sağlayabilir. Kılcal damar ve yüzey gerilimi, kompozit FDM'nin kararlı şeklini oluşturur, böylece sızıntı önlenir. Gözenekli FDM'nin iyi mekanik ve termo-fiziksel özelliklerine atfedilen ek termal iletim yolları sağlanır, bunun sonucunda FDM'nin her kısmı eşit şekilde ısıtılır ve soğutulur. Yüksek mukavemet, sertlik ve kalıcı iskelet yapısı, termal enerji depolama sistemlerinde gözenekli FDM'yi çekici kılan termal iletkenliğe katkıda bulunur (Cabeza ve ark., 2011).

PCM'lerin Uygulamaları

Tablo 3'de FDM'lerin uygulama alanları verilmiştir. FDM'ler genellikle faz değişim işlemi sırasında neredeyse termostatik olduğu ortaya çıktığından, sistemlerin sıcaklığını kontrol etmek için kullanılabilirler.

Enerji depolamak için FDM kullanmak, enerji kullanımının verimliliğini artırmak ve çevre korumasına fayda sağlamak için etkili bir yöntemdir. Ek olarak, FDM elektrik talebi ve üretimindeki dalgalanmaların yumuşatılmasına yardımcı olur.

Tablo 3. *FDM'lerin uygulamaları (Huang ve ark., 2017)*

PCM'lerin uygulama alanları	İçerik
Güneş enerjisi	güneş enerjili hava ısıtma sistemi
	güneş enerjili su ısıtıcı
	fotovoltaik termal sistem
Bina	yapı bileşenleri
	pasif ve aktif teknoloji
	mevsimsel termal sistemler
	termal cam sistemleri
	termal sistemlerde mikrokapsüller
	termal sistemlerde nanokompozitler
Soğutma	güneş enerjili soğutma
	evaporatif soğutma
	pasif soğutma yöntemleri
	termoelektrik soğutma sistemleri
Isıtma	binalarda soğutma teknolojisi
	sıcak su sistemleri
	ısı pompası
	güneş enerjili ısıtma sistemleri
	ısı eşanjörü malzemesi
Gıdaların termal koruması	yiyeceklerin aşırı soğutulması
	gıda işleme ve üretimi
Tıbbi kullanımlar	ilaç dağıtımı
Uzay aracı termal sistemleri	uzay aracı termal kontrolü
	içten yanmalı motorlar
Güneş enerjisi santralleri	ısı transferi optimizasyonu
	konsantre termal güneş enerjisi

FDM'lerin Depolama Yöntemleri

Bir FDM'nin dış ortamlarla reaktivitesini, buharlaşma ve difüzyon oranlarını azaltmak ve kullanım kolaylığını teşvik etmek için birçok araştırma grubu bazı kapsülleme ve depolama yöntemleri geliştirmiştir. Bu yöntemler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- FDM'nin mikrokapsüllemesi,
- FDM'nin poliüretan (PU) köpüğe emprenye edilmesi ve
- FDM'nin başka bir malzemenin matrisine gömülmesiyle şekil stabilizasyonu (Quanying ve ark., 2008).

FDM Enerji Depolama Kapasitesini Etkileyen Faktörler

PCM'lerin oksidasyonu, kirlenmemiş FDM'de çözünebilen ketonlar, aldehitler ve karboksilik asit gibi zararlı bileşiklerin büyümesine neden olur ve FDM çözeltisi oluşturur. Buna bağlı olarak, FDM oksidasyonu enerji depolama kapasitesinde bir düşüğe, faz değişim sıcaklığında azalmaya ve geçiş sıcaklığı aralığını genişletmeye neden olur. Bu nedenle, oksijen difüzyonunu önlemek için kaplama malzemelerine ihtiyaç duyulduğu söylenebilir. Suda çözünür organik FDM'ler genellikle higroskopik maddelerdir; daha sonra, faz geçiş sıcaklığında enerji depolama kapasitesinde azalmada daha fazla hidrat geliştirerek nemi rahatça emebilirler (Magendran ve ark., 2019). Ayrıca, erime ve kristalleşme işlemi sırasında, FDM'ler sıvıdan katıya ve tersi yönde faz değiştirirler, bu faz değişimi esnasında sızıntı meydana gelir. Bu nedenle FDM'ler kapsülleme olmadan tekstillere uygulanamaz veya entegre edilemez. Son zamanlarda, yukarıda belirtilen sorunu çözmek için FDM'lerin kapsüllemesi üzerine çalışmalar yapılmıştır.

FDM İçin Kapsülleme Teknikleri

Mikrokapsülleme, çevreyle etkileşimini engellemek için FDM'ye bir destek yapısı sunma prosedürüdür; ayrıca, ısı transfer alanındaki artışı, sızıntı sorunlarını sınırlamayı ve FDM ile çevre arasında uyumluluğu garanti etmeyi de sağlayan bir sistemdir. Bir parçacığın malzeme ile çevrelendiği veya bir matrise dahil edildiği ve bir kapsül şekli oluşturduğu bir işlemdir. Kapsül küresel, boru şeklinde, oval veya düzensiz şekilde olabilir. Faz dönüşümü sırasında hacimdeki değişikliklere uyum sağlamak için, bazen bir hava cebi tanıtılır. Kabuk, FDM'lerin faz değişim işlemi sırasında hacimsel değişiklikler nedeniyle üretilen gerilimlere dayanabilmelidir. Çekirdek katı olabilir veya bir taşıyıcı sıvı içinde çözülmüş olabilir, bu senaryoda malzeme MFDMB (Mikrokapsüllemiş Faz Değişim Malzemesi Bulamacı) olarak bilinir (Gschwander ve ark., 2005). Bu süreç, düşük iletkenlik, süper soğutma ve termal kararsızlık gibi FDM ile ilgili sorunları çözmek için yaygın olarak kullanılır ve bunu ısı salınım sisteminin hızını ve termal verimliliği düşürmek için takip eder. FDM'lerin kapsülleme tekniği, yüzey alanını artırmanın, FDM'yi çevresel faktörlerden korumanın, uyumluluğunu artırmanın ve korozyonu azaltmanın bir yolunu sunar (Jacob ve Bruno, 2015)

SONUÇ

Enerji depolaması için faz değişim malzemelerinin (FDM) kullanımını, artan enerji tüketimi nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmüştür. FDM'ler, çevre sıcaklığı arttıkça ve azaldıkça erime noktalarında büyük gizli ısıyı emebilir veya serbest bırakabilirler. Tuz hidratları, parafinler, yağ asitleri, yağ asidi esterleri ve bunların ikili ve üçlü karışımları gibi

FDM'ler (Abhat, 1983; Kenisarın ve Mahkamov, 2007) birçok alanda termal enerji depolaması için potansiyel olarak kullanılabilir. Gizli termal enerji depolamanın en büyük dezavantajlarından biri, FDM'lerin düşük termal iletkenliğidir ve bu da enerji depolama sisteminden çıkarılabilecek gücü sınırlar (Sarı ve ark., 2009). Termal enerji depolama (TES), yüksek veya düşük sıcaklıktaki enerjinin daha sonra kullanılmak üzere geçici olarak depolanmasıdır. Enerji gereksinimleri ve enerji kullanımı arasındaki zaman boşluğunu doldurur (El-Dessouky ve Al-Juwayhel, 1997). İlgilenilen çeşitli ısı depolama teknikleri arasında gizli ısı depolama, hemen hemen izotermal koşullarda yüksek bir depolama yoğunluğu sağlama kabiliyeti nedeniyle özellikle çekicidir. Faz değişimli termal enerji depolama sistemleri, depolama ve geri alma döngüleri arasında küçük bir sıcaklık farkı, küçük birim boyutları ve birim depolama kapasitesi başına düşük ağırlık gibi başka avantajlar sunar (Sarı ve Karaipekli, 2007).

FDM'ler günümüzde, güneş enerji panelleri, binaların ısıtılması ve iklimlendirilmesi, ısıtma ve soğutma sistemleri, gıda, tarım, tıbbi malzemeler, uzay aracı termal sistemleri ve akıllı tekstiller gibi geniş uygulama ve çalışma alanlarına sahiptirler. FDM 'lerin faz geçişleri sırasında sızıntı meydana gelir bu özelliklerinden dolayı tekstil ürünlerine uygulanması ve entegre edilmesi zordur (Mondal, 2008). FDM'lerin bu alanlarda uygulanabilirliğini geliştirmek için bir kabuk içerisine hapsedilmesi fikri ortaya çıkmıştır. Mikrokapsülleme denilen bu yöntem çekirdek ve kabuk kısmından oluşur. Küçük çapı nedeniyle yüzey alanının hacme oranı çok yüksektir ve düşük ısı iletkenliği bir sorun değildir. (Heinz ve Streicher, 2006). Mikrokapsüllemiş FDM, şekli korumak ve faz değişim işlemi sırasında FDM sızıntısını önlemek için çekirdek olarak FDM'den ve bir polimer veya inorganik kabuktan oluşur. İçinde mikrokapsüllemiş FDM bulunan gizli fonksiyonel termal akışkan, mikrokapsüllemiş FDM parçacıkları tarafından aşırı ısı depolanması nedeniyle daha fazla ısı değişim kabiliyeti ifade edebilir. Bu nedenle, gizli fonksiyonel olarak termal akışkanın akışkan ve ısı değişim özellikleri ve mikrokapsüllemiş preparat üzerine yapılan araştırmalar giderek daha fazla dikkat çekmiştir (Zhang ve ark., 2007).

Mikrokapsüllemiş FDM'lerin avantajları şöyle sıralayabiliriz;

(1) FDM'nin dış ortamın etkilerine karşı korunması,

(2) Özgül ısı transfer alanının arttırılması,

(3) Kaplama nedeniyle çekirdek malzemenin, faz değişimi meydana geldikçe FDM'nin hacmindeki değişikliklere dayanmasına izin vermesidir (Zou ve ark., 2004a, Zou ve ark., 2004b).

KAYNAKÇA

- Abhat, A. (1983). Low temperature latent heat thermal energy storage: heat storage materials. *Solar energy*, 30(4), 313-332.
- Alkan, C., Sarı, A., Karaipekli, A., & Uzun, O. (2009). Preparation, characterization, and thermal properties of microencapsulated phase change material for thermal energy storage. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 93(1), 143-147.
- Altun-Anayurt, R., Alay-Aksoy, S., Alkan, C., Demirbag, S., & Tözüm, M. S. (2018). Development of thermo-regulating fabrics using PCM microcapsules with poly (methyl methacrylate-co-2-hydroxy ethyl methacrylate) shell and n-alkane core. *International Journal of Clothing Science and Technology*, 31(1), 65-79.
- Alva, G., Liu, L., Huang, X., & Fang, G. (2017). Thermal energy storage materials and systems for solar energy applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 68, 693-706.
- Baetens, R., Jelle, B. P., & Gustavsen, A. (2010). Phase change materials for building applications: A state-of-the-art review. *Energy and buildings*, 42(9), 1361-1368.
- Cabeza, L. F., Castell, A., Barreneche, C. D., De Gracia, A., & Fernández, A. I. (2011). Materials used as PCM in thermal energy storage in buildings: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 15(3), 1675-1695.
- Cabeza, L. F., Castell, A., Barreneche, C. D., De Gracia, A., & Fernández, A. I. (2011). Materials used as PCM in thermal energy storage in buildings: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 15(3), 1675-1695.
- Da Cunha, J. P., & Eames, P. (2016). Thermal energy storage for low and medium temperature applications using phase change materials—a review. *Applied energy*, 177, 227-238.
- Dincer, I. (1999). Evaluation and selection of energy storage systems for solar thermal applications. *International journal of energy research*, 23(12), 1017-1028.
- El-Dessouky, H., & Al-Juwayhel, F. (1997). Effectiveness of a thermal energy storage system using phase-change materials. *Energy conversion and management*, 38(6), 601-617. *engineering*, 23(3), 251-283.
- Fang, G., Tang, F., & Cao, L. (2014). Preparation, thermal properties and applications of shape-stabilized thermal energy storage materials. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 40, 237-259.
- Farid, M. M., Khudhair, A. M., Razack, S. A. K., & Al-Hallaj, S. (2004). A review on phase change energy storage: materials and applications. *Energy conversion and management*, 45(9-10), 1597-1615.
- Farid, M. M., Khudhair, A. M., Razack, S. A. K., & Al-Hallaj, S. (2004). A review

- on phase change energy storage: materials and applications. *Energy conversion and management*, 45(9-10), 1597-1615.
- Feldman, D., Khan, M. A., & Banu, D. (1989). Energy storage composite with an organic PCM. *Solar energy materials*, 18(6), 333-341.
- Feldman, D., Shapiro, M. M., Banu, D., & Fuks, C. J. (1989). Fatty acids and their mixtures as phase-change materials for thermal energy storage. *Solar energy materials*, 18(3-4), 201-216.
- Gschwander, S., Schossig, P., & Henning, H. M. (2005). Micro-encapsulated paraffin in phase-change slurries. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 89(2-3), 307-315.
- Guang-Long, Z., Xiao-Zheng, L., Zhi-Cheng, T., Li-Xian, S., & Tao, Z. (2004). Microencapsulation of n-hexadecane as a phase change material in polyurea. *Acta Phys Chim Sin*, 20(1), 90-93.
- Hasnain, S. M. (1998). Review on sustainable thermal energy storage technologies, Part I: heat storage materials and techniques. *Energy conversion and management*, 39(11), 1127-1138.
- He, B., & Setterwall, F. (2002). Technical grade paraffin waxes as phase change materials for cool thermal storage and cool storage systems capital cost estimation. *Energy conversion and management*, 43(13), 1709-1723.
- Heinz, A., & Streicher, W. (2006, May). Application of phase change materials and PCM-slurries for thermal energy storage. In *10th International Conference on Thermal Energy Storage*.
- Huang, X., Alva, G., Jia, Y., & Fang, G. (2017). Morphological characterization and applications of phase change materials in thermal energy storage: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 72, 128-145.
- Jacob, R., & Bruno, F. (2015). Review on shell materials used in the encapsulation of phase change materials for high temperature thermal energy storage. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 48, 79-87.
- Jegadheeswaran, S., & Pohekar, S. D. (2009). Performance enhancement in latent heat thermal storage system: a review. *Renewable and Sustainable energy reviews*, 13(9), 2225-2244.
- Kauranen, P., Peippo, K., & Lund, P. D. (1991). An organic PCM storage system with adjustable melting temperature. *Solar Energy*, 46(5), 275-278.
- Kenisarin, M. M., & Kenisarina, K. M. (2012). Form-stable phase change materials for thermal energy storage. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 16(4), 1999-2040.
- Kenisarin, M., & Mahkamov, K. (2007). Solar energy storage using phase change materials. *Renewable and sustainable energy reviews*, 11(9), 1913-1965.
- Khodadadi, J. M., Fan, L., & Babaei, H. (2013). Thermal conductivity enhancement of nanostructure-based colloidal suspensions utilized as phase change materials for thermal energy storage: A review. *Renewable and*

Sustainable Energy Reviews, 24, 418-444.

- Kuznik, F., David, D., Johannes, K., & Roux, J. J. (2011). A review on phase change materials integrated in building walls. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 15(1), 379-391.
- Kürklü, A. (1997). Thermal performance of a tapered store containing tubes of phase change material: cooling cycle. *Energy conversion and management*, 38(4), 333-340.
- Li, L., Wang, G., & Guo, C. (2016). Influence of intumescent flame retardant on thermal and flame retardancy of eutectic mixed paraffin/polypropylene form-stable phase change materials. *Applied Energy*, 162, 428-434.
- Lin, Y., Jia, Y., Alva, G., & Fang, G. (2018). Review on thermal conductivity enhancement, thermal properties and applications of phase change materials in thermal energy storage. *Renewable and sustainable energy reviews*, 82, 2730-2742.
- Liu, L., Alva, G., Huang, X., & Fang, G. (2016). Preparation, heat transfer and flow properties of microencapsulated phase change materials for thermal energy storage. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 66, 399-414.
- Liu, M., Saman, W., & Bruno, F. (2012). Review on storage materials and thermal performance enhancement techniques for high temperature phase change thermal storage systems. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 16(4), 2118-2132.
- Magendran, S. S., Khan, F. S. A., Mubarak, N. M., Vaka, M., Walvekar, R., Khalid, M., ... & Karri, R. R. (2019). Synthesis of organic phase change materials (PCM) for energy storage applications: A review. *Nano-structures & Nano-objects*, 20, 100399.
- Mohamed, S. A., Al-Sulaiman, F. A., Ibrahim, N. I., Zahir, M. H., Al-Ahmed, A., Saidur, R., ... & Sahin, A. Z. (2017). A review on current status and challenges of inorganic phase change materials for thermal energy storage systems. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 70, 1072-1089.
- Mondal, S. (2008). Phase change materials for smart textiles—An overview. *Applied thermal engineering*, 28(11-12), 1536-1550.
- Nagano, K., Mochida, T., Takeda, S., Domański, R., & Rebow, M. (2003). Thermal characteristics of manganese (II) nitrate hexahydrate as a phase change material for cooling systems. *Applied thermal engineering*, 23(2), 229-241.
- Naphon, P., & Wongwises, S. (2006). A review of flow and heat transfer characteristics in curved tubes. *Renewable and sustainable energy reviews*, 10(5), 463-490.
- Papadopoulos, A. M., Oxizidis, S., & Kyriakis, N. (2003). Perspectives of solar cooling in view of the developments in the air-conditioning sector. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 7(5), 419-438.

- Paul, G., Chopkar, M., Manna, I., & Das, P. K. (2010). Techniques for measuring the thermal conductivity of nanofluids: a review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 14(7), 1913-1924.
- Pause, B. (2002). Driving more comfortably with phase change materials. *Technical Textiles International*, 11(2), 24-27.
- Peippo, K., Kauranen, P., & Lund, P. D. (1991). A multicomponent PCM wall optimized for passive solar heating. *Energy and buildings*, 17(4), 259-270.
- Quanying, Y., Chen, L., & Lin, Z. (2008). Experimental study on the thermal storage performance and preparation of paraffin mixtures used in the phase change wall. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 92(11), 1526-1532.
- Rathod, M. K., & Banerjee, J. (2013). Thermal stability of phase change materials used in latent heat energy storage systems: A review. *Renewable and sustainable energy reviews*, 18, 246-258.
- Regin, A. F., Solanki, S. C., & Saini, J. S. (2008). Heat transfer characteristics of thermal energy storage system using PCM capsules: a review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 12(9), 2438-2458.
- Rudd, A. F. (1993). Phase-change material wallboard for distributed thermal storage in buildings. *ASHRAE Transactions*, 99(pt 2).
- Salunkhe, P. B., & Shembekar, P. S. (2012). A review on effect of phase change material encapsulation on the thermal performance of a system. *Renewable and sustainable energy reviews*, 16(8), 5603-5616.
- Sarı, A., & Karaipekli, A. (2007). Thermal conductivity and latent heat thermal energy storage characteristics of paraffin/expanded graphite composite as phase change material. *Applied thermal engineering*, 27(8-9), 1271-1277.
- Sarı, A., Alkan, C., Karaipekli, A., & Uzun, O. (2009). Microencapsulated n-octacosane as phase change material for thermal energy storage. *Solar Energy*, 83(10), 1757-1763.
- Smyth, M., Eames, P. C., & Norton, B. (2006). Integrated collector storage solar water heaters. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 10(6), 503-538.
- Su, J. C., & Liu, P. S. (2006). A novel solid–solid phase change heat storage material with polyurethane block copolymer structure. *Energy Conversion and Management*, 47(18-19), 3185-3191.
- Su, W., Darkwa, J., & Kokogiannakis, G. (2015). Review of solid–liquid phase change materials and their encapsulation technologies. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 48, 373-391.
- Tinto, W. F., Elufioye, T. O., & Roach, J. (2017). Waxes. In *Pharmacognosy* (pp. 443-455). Academic Press.
- Tyagi, V. V., & Buddhi, D. P. C. M. (2007). PCM thermal storage in buildings: A state of art. *Renewable and sustainable energy reviews*, 11(6), 1146-1166.

- Verma, P., & Singal, S. K. (2008). Review of mathematical modeling on latent heat thermal energy storage systems using phase-change material. *Renewable and sustainable energy reviews*, 12(4), 999-1031.
- Xu, X., Vignarooban, K., Xu, B., Hsu, K., & Kannan, A. M. (2016). Prospects and problems of concentrating solar power technologies for power generation in the desert regions. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 53, 1106-1131.
- Youssef, Z., Delahaye, A., Huang, L., Trinquet, F., Fournaison, L., Pollerberg, C., & Doetsch, C. (2013). State of the art on phase change material slurries. *Energy Conversion and Management*, 65, 120-132.
- Yuan, Y., Zhang, N., Tao, W., Cao, X., & He, Y. (2014). Fatty acids as phase change materials: a review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 29, 482-498.
- Zalba, B., Marín, J. M., Cabeza, L. F., & Mehling, H. (2003). Review on thermal energy storage with phase change: materials, heat transfer analysis and applications. *Applied thermal engineering*, 23(3), 251-283.
- Zhang, Y., Lin, W. J., Yang, R., Zhang, Y. P., & Zhang, Q. W. (2007). Preparation and thermal property of phase change material microcapsules by phase separation. In *Materials Science Forum* (Vol. 561, pp. 2293-2296). Trans Tech Publications Ltd.
- Zou, G. L., Tan, Z. C., Lan, X. Z., Sun, L. X., & Zhang, T. (2004). Preparation and characterization of microencapsulated hexadecane used for thermal energy storage. *Chinese Chemical Letters*, 15(6), 729-732.

Bölüm 3

PROTEİN OKSİDASYON SÜRECİNDE BAZI METAL
İYONLARININ ETKİSİ

Ahmet BAKIR¹

¹ Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 65040, Van, Türkiye, ahmetbakir@yyu.edu.tr,
ORCID ID: 0000-0003-0797-285X

GİRİŞ

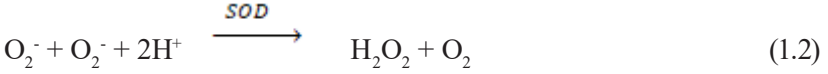
Proteinler çok kompleks yapılardır. Bizi biz yapan en önemli organik moleküllerdir. Canlı organizmada yaşamsal işlevlerin yürütülmesinde dinamik bir süreç olan proteinler içten ve dıştan gelen zararlı mutasyonları önlemek ve kontrol etmek için sıkı bir süreçle yeniden sentezlenirler (Pross, 2012; Bakır ve ark., 2022). Karbonhidratlar, yağlar, su, tuz, vitaminler ve metaller gibi yapılar proteinlere destek olmak için hazır bulunurlar. Proteinlerin temel yapı birimi olan amino asitlerde meydana gelen fiziksel bozulmalar nihayetinde canlı organizmanın da bozulacağı anlamına gelecektir. *A. Hershko* ve *I. Rose* adlı bilim adamları proteinlerin devamlı yapısının bozulduğu ve yeniden sentezlendiğinin kapsamlı keşfiyle 2004 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandılar. Hücre düzeyinde bu yenilenmenin dinamik olduğu ve bu görevinde DNA yönetiminde proteinlerde saklı olduğu bir gerçektir.

Canlının en küçük yapı biriminin hücre olduğu, DNA molekülünde şifrelenmiş kalıtsal bilginin varlığının doğruluğu, proteinlerin DNA yönetimi ile bağlantılı şifre ile üretildiği ve bir enerji depolama sistemi olan ATP'nin bulunduğu herkesçe bilinmektedir. Anaerobik solunum yapan canlılar (elektron alıcısı olarak oksijen dışında bir bileşik kullanan organizmalar) enerji elde etmek için moleküllerin oksidasyonu yoluyla net 2 ATP kazanırlar ancak aerobik solunum yapan gelişmiş canlılar (elektronların son alıcısı olarak oksijen kullanan) oksijen kullanarak 38 ATP enerji elde ederler. Bu enerji yaşamın temeli ve onun da ötesinde yaşamın devamı için her zaman önemlidir. Acaba oksijen kullanarak fazla enerji elde etmenin bedeli bu şekilde mi faturalandırılmaktadır? (Keha ve Küfrevioğlu., 2012; Demirsoy, 2019).

Son yüz yıllık biyolojik araştırmalar daha çok hücresel metabolizmada gerçekleşen mekanizmaları anlamaya dönük olmuştur. Bu mekanizmada hücresel girdiler ve bu girdiler sonucu oluşan atıklar merak konusudur. Tüm kompleks yaşam biçimlerindeki canlılar (bitkiler, algler, siyanobakteriler üretir) hücresel solunumda oksijen kullanır. Oksijenin aerobik solunumda toksik etkisi Binger ve ark., (1927) tarafından araştırılrsa da aynı dönemde oksijenin serbest radikallerle bağlantısı tam olarak çözülememiştir. Daha sonra bu konu ile ilgili 1931-1932 yıllarında *Haber-Weiss* ve *Willstatter* tarafından bir dizi çalışma yapılmıştır. 1956 yılında *D. Harman* tarafından canlı sistemlerde serbest radikallerin etkili olduğunu ve in vivo enzimatik reaksiyonların yan ürünleri olarak oksijen radikallerinin oluşturabileceğini göstermesiyle bu saldırgan, eşleşmemiş yüklerin varlığı önem kazanmıştır.



Oksijen, oksijen kaynaklı serbest radikalleri oluşturmak üzere diğer moleküllerden elektronları kabul eder (Jacobson., 1996). Bu durum hücrelere toksik özellik gösterir. Ancak canlı organizmalar hücrelerinde ürettikleri süperoksit hacmini bozan enzimler kullanır (Liochev., 2013) ve bu toksik etki süperoksit dismutaz ailesine ait enzimler tarafından etkisizleştirilir. 1971 yılında *Mc Card* ve arkadaşları tarafından SOD (süperoksit dimutas) enziminin keşfiyle serbest radikal kavramı daha da önem kazanmış, süperoksit radikalının oksidatif stres üzerinde etkili olduğu ve detoksifikasyondan SOD enziminin sorumlu olduğu kabul edilmiştir (Erenel ve ark., 1992).



Amino asitlerin yapısını bozan birçok etken bulunmaktadır. Metal katalizli oksidasyon (MCO) proteinlerde meydana gelen bozulmalardan sadece bir tanesidir. Proteinlerin radikal aracılı hasarı metal-iyon katalizli reaksiyonlar, lipid ve şekerlerin otooksidasyonu ile başladığı düşünülmektedir (Çakatay ve Kayalı, 2004). Nasıl oluyor da demir, bakır gibi metaller proteinlerin yapısında ciddi sorunlara sebep olmaktadır? Normal şartlarda bu elementlerin iyonları (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+) herhangi bir hasara neden olmamak için proteinlere takılı dolaşırlar (örn; globülinler) ve bu yapılarda depo edilirler. Oksijeni metabolizmalarında kullanan gelişmiş canlılar enerji elde etmek için mitokondri zarında birçok reaksiyon gerçekleştirirler. Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+ iyonları yükseltgenme basamaklarına sahip olmaları nedeniyle serbest radikal tepkimelerinde kuvvetli katalizörlerdir.

PROTEİN OKSİDASYON SÜRECİ VE TEMEL ETMENLER

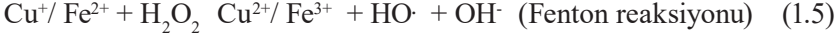
Geçiş Metalleri ve Serbest Radikal Oluşumu

Demir, bakır, kadmiyum, cıva, nikel, kurşun ve arsenik gibi ağır metal iyonları, reaktif radikallerin oluşumunu indükleyebilir ve lipid peroksidasyonu ve nükleer proteinler ve DNA ile reaksiyon yoluyla enzim aktivitelerinin tükenmesi yoluyla hücresel hasara neden olabilirler. Bu metallerinin çoğunluğu değişken oksidasyon numaralarına sahiptir. Örn; Fe^{2+} - Fe^{3+} veya Cu^+ - Cu^{2+} gibi. Bu oksidasyon durumlarındaki değişiklik tek elektronların alınması ya da verilmesini içerir. Bundan dolayı geçiş metali grubundaki element iyonlarının çoğu oldukça iyi serbest radikal reaksiyonlarına taraftırlar (Halliwell., 1991).



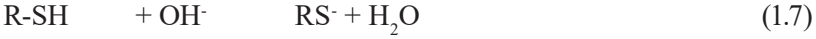
Demir besinlerde hem içinde (hayvansal besinler) Fe^{2+} hem olmayanlarda (bitkisel) Fe^{3+} iyon halinde bulunur. Günlük Fe ihtiyacı 8-18 mg'dır

(Ferrier, 2019). Demirin fazlası organizma için zehirleyici etki yapmaktadır. Bu durumun ana nedeni Fe^{2+} iyonlarının vücutta peroksitlerle tepkimeye girerek serbest radikal oluşturmasıdır. Reaktif oksijen türü olan OH^{\cdot} radikalini ürettiği için serbest iyonik Fe toksiktir (Ferrier, 2019). Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri ortaklaşmamış e^- barındırdığı halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar Fenton ve Haber- Weiss reaksiyonları gibi örnek reaksiyonları kataliz ettiklerinden dolayı serbest radikal oluşumunda rol oynarlar.



Yukarıdaki reaksiyonlardan da anlaşılacağı üzere hidrojen peroksit ile reaksiyona giren demir/ bakır metal iyonları hidroksil radikali ve hidroksit iyonu oluşturur. Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) gibi serbest radikaller anyonları proteinlerin yan zincirlerinden hidrojen (H^+) iyonu bağlayarak hücrenin yaşlanıp ölmesine neden olurlar.

Protein oksidasyonu esas olarak hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ile başlar (Kayalı ve Çakatay, 2004). Tüm ROS türleri içinde en güçlü olan radikaldır. Reaksiyona girdiği alanda tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden bir proton alarak tiyil radikallerini (RS^{\cdot}), karbon odaklı organik radikalleri (R^{\cdot}), organik peroksitleri ($RCOO^{\cdot}$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük tahribatlara yol açmaktadırlar (Young ve ark., 2001 ; Özcan ve ark., 2015).



Dokuların radyasyona maruz kalması durumunda alınan enerji hücre suyu tarafından absorbe edilir (çünkü hücre dokularında diğer herhangi bir molekülden daha fazla su bulunmaktadır) ve oksijen-hidrojen kovalent bağının ayrılmasına neden olur. Böylece hidrojen ve oksijen üzerinde dış orbitalde eşleşmemiş tek elektron kalır ve serbest radikal oluşur (Halliwell., 1991). Bu nedenle OH^{\cdot} radikali DNA'ya saldırırsa serbest radikal zincir reaksiyonu meydana gelir ve DNA da iplik kopmasına, deoksiriboz fragmentasyonuna ve pürin ile pirimidin bazlarının kapsamlı kimyasal değişimine neden olur. Öte yandan protein sentezinin azalması lipid peroksidasyonuna bağlıdır. Çünkü protein sentezinde K^+ ve Mg^{2+} iyon dengeleri çok önemlidir. Zar geçirgenliğinin bozulması ile iyon dengesi bozulur ve protein sentezi etkilenir (Levine, 1990).

Serbest radikal biyolojisinin gelişimi çok uzun olmamasına rağmen günümüzde araştırmaların ana ve temel odak noktasıdır. Çeşitli iç ve dış

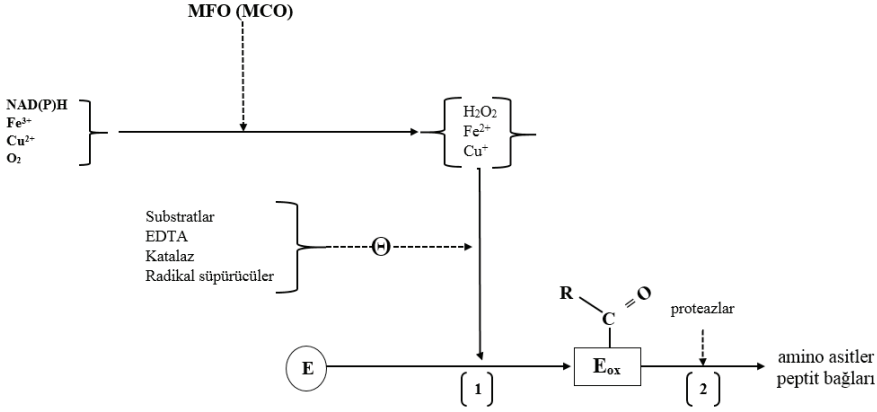
etkenler tarafından üretildikleri zaman enzimlere ve proteinlere saldırabilirler. Bunun sonucu olarak fizyolojik ve patolojik süreçlerde proteinlerin oksidatif modifikasyonu meydana gelebilir (Levine., 1994).

Bir diğer serbest radikal olan hidrojen peroksit (H_2O_2) biyolojik membranları geçebilir ve yüksek oranda $OH\cdot$ radikali üretebilir (Martinez., 1995). Birçok geçiş metal tuzunun H_2O_2 ile $OH\cdot$ radikali oluşturmak için reaksiyona girmesine rağmen, *in vivo* $OH\cdot$ radikali oluşumu olasılığı daha çok Fe^{2+} iyonlarına yoğunlaşmıştır. Çok sayıda enzim karmaşık organik molekülün sentezini içeren oksidasyon tepkimelerinde bir substrat olarak H_2O_2 kullanır. Bu radikalın asıl önemi raktif geçiş metal iyonları varlığında bir $OH\cdot$ kaynağı olmasıdır (Kumar., 2011).

Süperoksit radikali (O_2^-) serbest radikal olarak zarar vermemesine rağmen asıl fonksiyonu H_2O_2 ve geçiş metal iyonlarının indirgeyici olmasıdır (Pisoschi ve Pop, 2015). O_2^- radikalının çoğunluğu daha çok hücrenin mitokondri kısmında üretilir. Bu reaksiyon sırasında oksijenin bir kısmı kaçak duruma düşer. Agresif ve eşleşmemiş bu elektron kaçakları oksijenin O_2^- radikale dönüşmesine sebep olur ve diğer birçok serbest radikalının de oluşmasına vesile olur (Karabulut ve Gülay, 2016). O_2^- ve H_2O_2 radikalleri sınırlı kimyasal reaktivitesi vardır. $OH\cdot$ radikalinden farklı olarak hücrelere H_2O_2 üretimi sıklıkla DNA hasarına yol açar ancak bu radikallerin hiçbiri doğrudan DNA ile reaksiyona girmez (Halliwell, 1992). Bundan dolayı çalışmaların ilgisi daha çok güçlü bir raktif olan $OH\cdot$ radikale odaklanmıştır.



Yukarıda da belirtildiği üzere normal koşullar altında $OH\cdot$ radikalının temel kaynağı H_2O_2 in metal katalizli bölünme yoluylaadır. $OH\cdot$ radikali sonucu protein modifikasyonu sonucu olarak tüm amino asit kalıntıları saldırıya maruz kalır, peptit bağının bölünmesi meydana gelir ve protein-protein çapraz bağları oluşur. (Stadtman ve Berlett, 1997).



Şekil.1. Karma fonksiyonlu oksidasyon sistemlerinin oksidasyondaki rolü proteinler/enzimler: Θ = inhibisyon; E = Enzim; E_{ox} = Oksitlenmiş enzim; MCO = Metal katalizli oksidasyonu; MFO = Karışık fonksiyonlu oksidasyon sistemleri (Stadtman ve Berlett, 1998).

Tüm bu durumlar düşünüldüğünde ROS'lardan herhangi biri proteinlere zarar verebilirken ROS üretiminin en önemli mekanizmasının MCO olduğuna inanmak için birçok neden olduğu açıktır. Proteinlerin metal katalizli oksidasyonu, Fe³⁺/Cu²⁺ ün Fe²⁺/ Cu⁺ ye indirgenmesine ve H₂O₂ oluşumuna bağlıdır. Şekil. 1'de görüldüğü üzere uygun bir elektron (e⁻) donörü (NADH, NADPH, askorbat, merkaptanlar) varlığında MCO sistemleri hem süperoksit radikaline bağımlı hem de bağımsız bir şekilde H₂O₂ üretebilir ve Fe³⁺ veya Cu²⁺ iyonlarını azaltabilir.

MCO tarafından üretilen Fe²⁺ ya da Cu⁺ ve H₂O₂, OH⁻ radikali veya diğer bazı aktif oksijen türlerini vermek üzere esas olarak proteinlerin metal bağlama bölgesinde etkileşime girer. Sonuç olarak amino asitlere saldıran reaktifler OH⁻ radikali (reak. 1) oluşumuna yol açarlar. Tercihen metal bağlanma bölgesinde amino asit kalıntılarına saldıran bu durum proteinlerde karbonil türevi oluşumuna yol açar. Oksitlenmiş proteinler genellikle işlevsel olarak inaktiftir ve bunların açılımı, proteinazlara karşı artmış duyarlılık ile ilişkilidir (reak. 2). Böylece hücreler genellikle oksitlenmiş proteinleri proteoliz yoluyla uzaklaştırabilir (Dean ve ark.,1997).

Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksijen açısından zengin bir atmosferde yaşamın kaçınılmaz bir sonucudur. Proteinlere, nükleik asitlere ve hücre zarlarına zarar verebilen süperoksit anyon (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikali (HO⁻) gibi reaktif oksijen ara maddelerine maruz kalınmasından kaynaklanır (Storz ve Imlayt, 1999; Davies, 2000).

Hücrel ROS veya reaktif azot türlerinin (RNS) seviyelerinin hücrel antioksidan kapasiteleri aştığı bir durumdur. Bu durum şiddetli ol-

duğunda, genellikle kapsamlı modifikasyonlara veya DNA, lipidler ve proteinler dahil olmak üzere makro moleküllerde hasara yol açar (Yan, 2014). MCO tarafından üretilen ROS, DNA bazlarını değiştirebilir. Fe^{2+} , Cu^{2+} ve Ni^{2+} gibi metal iyonlarının oksidatif hasarının bir sonucu olarak üç baz değişikliği, G / C, G / T ve C / T meydana gelebilir (Reid ve ark., 1994). Oksidatif stres, çok geniş bir genetik, metabolik ve hücresele tepki yelpazesine neden olmasına rağmen yalnızca en aşırı sonuç olan nekroz, doğrudan hücre yıkımını içerir.

Protein karbonil seviyeleri oksidatif stres sonucunda arttığı bilinen bir durumdur. Pro oksidan/antioksidan homeostazının pro-oksidan tarafına karşı bir dengesizlik olan oksidatif stres birçok insan hastalığında ortaya çıkar. Bu hastalıklar arasında alzheimer, parkinson, katarakt oluşumu, romatoid artrit, diyabet, sepsis, iskemi, kronik böbrek yetmezliği ve solunum sendromu da dahil olmak üzere yüksek düzeyde protein karbonil grupları gözlenmiştir (Dalle-Donne ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar çeşitli oksidatif stres koşullarına maruz kaldıktan sonra hayvanlarda ve hücre kültürlerinde yüksek seviyelerde oksitlenmiş protein bulunduğu belirlenmiştir (Stadtman ve Berlett, 1997). Proteinlerde meydana gelen birçok değişikliklerin yanı sıra ROS aracılı reaksiyonlar, demir/bakır redoks aktif formlara mobilizasyonuna yol açan koşullar protein hasarının bir işareti olarak işlev gören protein karbonil türevlerinin oluşumuna yol açar.

Protein Oksidasyonu

Arginin (Arg), histidin (His), lizin (Lys), prolin (Pro), treonin (Thr) ve sistein (Cys) dahil olmak üzere çeşitli amino asit kalıntıları üzerinde oluşan protein karbonilleri, yaşlanma ve hastalıklarda protein oksidasyonu ve oksidatif stresin ölçümü için en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Bu tür bir değişiklik, proteinlerin metal katalizli oksidasyonu olarak karakterize edilir. Protein karbonil, hücreler veya dokulardaki protein oksidasyonunun bir göstergesi olarak çok yaygın kullanılmaktadır. Birçok çalışma, protein oksidasyonunun ve oksidatif stresin zararlı etkilerini değerlendirmek için protein karbonilasyonunu kullanmıştır. Örneğin, protein karbonilasyonunun sinyal iletiminde yer aldığı gösterilmiştir ve reperfüzyon kaynaklı doku yaralanmalarına karşı koruma sağlayan iskemik önkoşullamada yer aldığı bilinmektedir (Serviddio ve ark., 2005; Oksala ve ark., 2007; Cai ve Yan, 2013).

Protein oksidasyon oranı çok sayıda ROS türlerini üreten sistemin karmaşık bir fonksiyonudur. Çeşitli durumlarda canlı organizmasında üretilen reaktif oksijen türlerine neden olan tüm etkenler protein oksidasyonuna yol açmaktadırlar (Büyükgüzel, 2013). Proteinlerde meydana gelen bu süreç, proteinlerle bağlantılı tüm sistemleri etkilemektedir. Proteinlerin ROS veya diğer reaktif maddeler tarafından oksidatif modi-

fikasyonu, bir dizi fizyolojik bozukluğun ve hastalığın etiolojisinde veya ilerlemesinde rol oynar (Stadtman ve Berlett, 1997). Çeşitli hastalık süreçlerindeki yaşlanma ile protein oksidasyonu arasındaki korelasyonu konu alan bir çok çalışma mevcuttur. Ciltte meydana gelen kırışıklıklar sıklıkla gözlemlendiği için yaşlanma ve nörodejenerasyon çalışmaları sıklıkla protein karbonil ölümlerini içermektedir (Levine, 2002). Teknolojideki hızlı ve güncel ilerlemeler ile oksidasyona uğramış protein mekanizmalarına etki eden metal katalizli reaksiyonları açığa çıkarması ve bu durum ile bağlantılı birçok hastalığın aydınlatılmasına katkı sunacaktır.

Protein karbonil türevlerinin oluşumu Tablo 1'de gösterilmiştir. Amino asit yan zincirlerine doğrudan oksidatif saldırı ile veya yan zincirlerin lipid peroksidasyon ürünleri veya indirgeyici şekerlerle modifikasyonu ile ortaya çıkan protein modifikasyonlarının tümü, protein karbonil türevlerinin oluşumuna yol açabilir.

Tablo.1 Karbonil türevlerine yol açan protein modifikasyonları (Stadtman ve Berlett, 1998)

a) Amino asit yan zincirlerinin doğrudan oksidasyonu	
arginin	→ glutamik semialdehit
prolin	→ glutamik semialdehit
lizin	→ a-aminoadipik semialdehit
b) peptit bağı parçalanma reaksiyonları	
protein	→ N-a- ketoaçil peptit
proteinler (glutamik asit kalıntısı)	→ N-piruvil peptit
c) Lipid peroksidasyon ürünleri ile reaksiyon	
HNE + sistein, lizin veya histidin kalıntıları	→ RCHOH = CHCHO + protein XH → RCHXCH ₂ CHO
Burada X = -SH, -NH ₂ veya sistein, lizin veya histidin kalıntılarının imidazol grupları	
CH ₂ (CHO) ₂ + P-NH ₂	→ PN=CHCH ₂ CHO
d) glikasyon/glikoksidasyon reaksiyonları	
P-NH ₂ + RCHOHCHO	→ RC-CO-CNH-P → deoksiozon

Protein Oksidasyon sürecinde Lipidlerin Önemi

Genel olarak, protein karbonilasyonunun yolları, doğrudan oksidasyon, metal katalizli oksidasyon, serbest şekerlerle reaksiyon ve ayrıca lipid peroksidasyon ürünleri olarak ayrılabilir. Lipid oksidasyonu doymamış yağ içeren gıdalarda kaliteyi düşüren önemli bir faktördür. Gıdalarda meydana gelen oksidasyon, ROS'ların etkisiyle hem lipidleri hem de proteinleri ilgilendiren bir süreçtir. Protein oksidasyonunun kinetiği, protein ve lipid oksidasyonunun etkileşimi ve ardından kas gıda kalitesi üzerindeki etkisi hakkında hala çok az şey bilinmektedir. Uzun yıllardır bilim adamları yiyeceklerin tat ve raf ömrünü uzatmak için birçok deneysel çalışma yapmaktadırlar. Bununla birlikte lipid oksidasyon ürünleri (MDA, hidroperoksitler ve hekzanal) protein oksidasyon ürünlerine göre daha kolay ölçülebildiğinden çalışmaların ana odak noktası gıdalardaki tatsızlığı tespit etmek üzerine olmuştur (Hematyar ve ark., 2019). Bu açıdan bakıldığında protein oksidasyonunun ihmal edildiğini söylemek yanlış olmasa gerek.

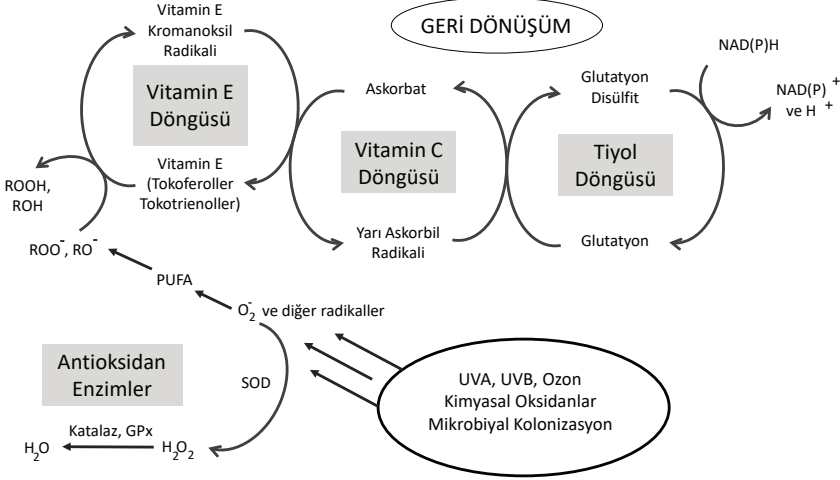
Oluşan ürünlere göre lipid ve protein oksidasyonu benzer kinetiğe sahip olmasına rağmen protein oksidasyonunda ki hasar daha reaktif etkiler nedeniyle daha karmaşık bir durumla sonuçlanmaktadır (Hematyar ve ark., 2019). Bu durum bazen kendini birincil veya ikincil değişiklik olarak gösterebilir. İkincil modifikasyonlar proteinler ile diğer moleküllerin oksidasyonu ile üretilen moleküller tarafından meydana gelebilir. Proteinlerin lipidlerin oksidasyonu ile oluşan hidroksienal (HNE) kovelant modifikasyondur. Karbonil gruplar (keton/aldehit) bu reaksiyonlardan herhangi biri ile proteinlere bağlanabilir ve bu görünüm oksidatif modifikasyonun olası kanıtı olarak alınır (Levine, 1994).

Genel olarak, lipid oksidasyonuna neden olan etkenler aynı zamanda protein oksidasyonunu da başlatabilir. Bununla birlikte, protein oksidasyonunun mekanizmaları, yolları ve ayrıca ürünleri farklıdır. Amino asit kalıntıları yan zincirinde ve peptit omurgasında bulunan fonksiyonel gruplar, ROS için hedeftirler (Levine, 1994; Stadtman ve Levine, 2000; Hematyar ve ark., 2019).

Antioksidan Savunma

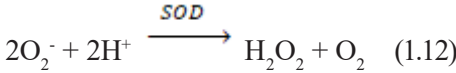
Aerobik organizmalar, genellikle ROS'ların zararlı etkilerini bloke etmede etkili olan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren gelişmiş ve kapsamlı antioksidan sistemlere sahiptirler (Birben ve ark., 2012). Ancak X-ışınları, ultraviyole ışık, kirleticiler, radyasyon, karsinogenler, enfeksiyonlar, radikaller, ateşli hastalıklar vb. durumlarda bu sistemler aşırı yüklenebilir.

Antioksidanlar organizmaya zarar veren reaktif oksijen ve azot ile çeşitli durumlarda oluşan serbest radikallerin toksik etkilerini azaltan veya toksik etkiler göstermeyen yapılara dönüştüren doğal ya da sentetik maddelerdir (Cao ve Prior, 1999; Amin ve ark., 2022). Gıdalarda bulunan askorbik asit (C vit), a-tokoferol (E vit) ve karotenoidler (A vit) ile CAT, SOD, GSH-P_x gibi enzimatik antioksidanlar ve bunların biyosentezi için gerekli olan Se, Zn, Mn, Cu gibi elementler antioksidan savunmaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca glutatyon, β-karoten, flavonoidler ve çeşitli polifenolik bileşik enzimatik olmayan antioksidan olarak sayılabilir. Bazı fenolik bileşikler ve flavonoidler PUFAO₂⁻ (lipid peroksit ara ürün) radikallerini yakalayarak etkisini azaltır. Gıdalardaki antioksidanlar olarak proteinlerin ve amino asitlerin mekanizmaları, pro-oksidatif metalleri şelatlama yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir; proteinlerde ve amino asitlerde bulunan sülfidril grupları serbest radikalleri etkisiz hale getirebilir (Viljanen ve ark., 2005). Tüm bunlar şekil.2'de antioksidan ağ denilen komplike bir sistem ile çalışır.



Şekil.2. Antioksidan ağ sistemi (Thiele ve ark., 2001).

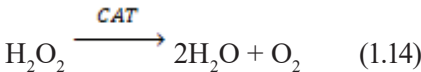
Serbest radikallere karşı organizma birçok antioksidan geliştirmiştir. Savunmada önemli etkiler gösteren SOD enzimi mitokondride bulunması tesadüf olmasa gerek. Çünkü serbest radikaller mitokondriyel enerji üretim yoluyla devamlı üretilirler. Sitolde ve mitokondride (manganez içeren) süperoksit dismutazlar (doğal bölgede bakır ve çinko içerir), süperoksitin hidrojen peroksit ve oksijene dismutasyonunu katalize eder (Betteridge, 2000). Bu reaksiyonda üretilen hidrojen peroksit zayıf oksidan ancak oldukça karardır.



Süperoksitten farklı olarak, hidrojen peroksit hücre zarları boyunca yayılabilir ve geçiş metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikallerine dönüştürülür (1.5). İki enzim sistemi hidrojen peroksiti parçalayabilir, sitozol ve mitokondride bulunan glutasyon peroksidazlar, glutasyonun (GSH) oksidasyonu ile süperoksit dismutazın ürettiği hidrojen peroksidin uzaklaştırılmasında önemli bir role sahiptir.



Katalazlar hidroperoksidi uzaklaştırır, çoğu dokudaki peroksisomlarda bulunur ve muhtemelen peroksisomal oksidaz enzimleri üreten peroksidi uzaklaştırmaya yarar (Halliwell, 1994).



Hidrojen peroksit düşük değerde bazı fizyolojik süreçlerde rol almına rağmen yüksek miktarda hücre için toksik etki göstermektedir. Bu açıdan CAT enziminin bu yüksek değerde oluşan H_2O_2 sınırlaması antioksidan savunma açısından önemlidir. E vitamini, β -karoten ve koenzim Q gibi antioksidanlar hücre zarlarında bulunur. Lipofilik E vitamini (α -tokoferol), hücre zarlarının lipid çekirdeğine dahil edildiğinde oldukça etkili bir antioksidandır. Ara peroksil radikallerini yakalama ve dolayısıyla lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu kesme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle E vitamini zincir kırıcı bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır (Betteridge, 2000).

Yukarıda ifade edildiği ve tartışıldığı gibi demir ve bakır gibi serbest metal iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırarak ve OH^\cdot radikalinin oluşumunu katalize ederek serbest radikal hasarını destekleyebilir. OH^\cdot radikali lipidler, glikoz, aminoasitler, DNA, metaller dışında proteinlerle de etkileşime girebilen çok güçlü bir radikaldir. Bu radikalın protein oksidasyonunda amino asitlerin α -karbon atomlarından H^\cdot atomunu alarak bu süreci başlattığı saptanmıştır. Sonuç olarak hücreler tüm bu olumsuz etkilerine karşı, bu metallerin zararsız halde tutulmasını sağlayan bağlayıcı proteinler (seruloplazmin, laktoferrin, transferin gibi) tarafından korunur. Metal bağlayıcı proteinlerin ana koruyucu rolüne ek olarak, bilirubin, C vitamini ve ürat gibi çeşitli düşük moleküler yapılar antioksidan özelliklere sahiptirler (Frei ve ark., 1988; Halliwell, 1990).

KAYNAKÇA

- Amin, A. A., Suat, E., Bakır, A., Yıldız, D. (2022). Antioxidant properties of *Lycianthes rantonnetii* and contents of vitamin and element. *International Journal of Secondary Metabolite*, 9(2), 194-207.
- Bakır, A., Suat, E., Yüksek, S., Gokhan, O. (2022). The Protective Effect of *Rheum Ribes L.*, and Quercetin on Protein Carbonyl Levels Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver and Kidney Damage in the Rats. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 12(3), 587-593.
- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress?. *Metabolism*, 49(2), 3-8.
- Binger, C. A., Faulkner, J. M., Moore, R. L. (1927). Oxygen poisoning in mammals. *The Journal of Experimental Medicine*, 45(5), 849.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5, 9-19.
- Buyukguzel, E. (2013). Protein oksidasyonun biyokimyasal ve moleküler mekanizması. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 3(1), 40-51.
- Cai, Z., Yan, L. J. (2013). Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health. *Journal of biochemical and pharmacological research*, 1(1), 15.
- Cao, G., Prior, R.L. (1999), In vivo antioxidant capacity: comperison of different analytical methods, *Free Radical Biology & Medicine*, 27, 1173-1181.
- Çakatay, U., Kayalı, R. (2004). Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(3).
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta*, 329(1-2), 23-38.
- Davies, K. J. (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB life*, 50(4-5), 279-289.
- Dean, R. T., FU, S., Stocker, R., Davies, M. J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical journal*, 324(1), 1-18.
- Demirsoy, A., (2019). *Yaşlanmanın Evrimi*, Asi Kitap, İstanbul. sayfa 82-91.
- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A. (1992). Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi medical journal*, 3(4).
- Ferrier D.R., (2019). *Mikroblesinler: Minareller*. Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları Biyokimya İstanbul. 399-403.
- Frei, B., Stocker, R., Ames, B. N. (1988). Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(24), 9748-9752.
- Halliwell, B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42(4), 569-605.

- Halliwell, B. (1992). Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 32(S1), S10-S15.
- Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. *The lancet*, 344(8924), 721-724.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*, 280(1), 1-8.
- Hematyar, N., Rustad, T., Sampels, S., Kastrup Dalsgaard, T. (2019). Relationship between lipid and protein oxidation in fish. *Aquaculture Research*, 50(5), 1393-1403.
- Jacobson, M. D. (1996). Reactive oxygen species and programmed cell death. *Trends in Biochemical Sciences*, 21(3), 83-86.
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
- Kayalı, R., Çakatay, U. (2004). Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 35(2).
- Keha, E. E., Küfrevioğlu, İ., (2012). Biyokimyanın konusu, biyomoleküller ve hücre yapısı. *Biyokimya Kitabı*. Erzurum. 5-7.
- Kumar, S. (2011). Free radicals and antioxidants: human and food system. *Adv Appl Sci Res*, 2(1), 129-135.
- Levine, R. L. (1994). Carbonyl assay for determination of oxidatively modified proteins. *Methods. Enzymol.*, 233, 246-257.
- Levine, R. L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(9), 790-796.
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., Stadtman, E. R. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. In *Methods in enzymology*. Academic Press. 186, 464-478.
- Liochev, S. I. (2013). Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 60, 1-4.
- Martinez-Cayuela, M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*, 77(3), 147-161.
- Oksala, N. K., Paimela, H., Alhava, E., Atalay, M. (2007). Heat shock preconditioning induces protein carbonylation and alters antioxidant protection in superficially injured guinea pig gastric mucosa in vitro. *Digestive Diseases and Sciences*, 52, 1897-1905.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Pisoschi, A. M., Pop, A. 2015. The role of antioxidants in the chemistry of oxida-

- tive stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74.
- Pross, A., 2012. *Yaşam Nedir ? Kimyanın Biyolojiye Dönüşümü*. Metis yayınları, İstanbul, sayfa 33.
- Reid, T. M., Feig, D. I., Loeb, L. A. (1994). Mutagenesis by metal-induced oxygen radicals. *Environmental health perspectives*, 102(suppl 3), 57-61.
- Serviddio, G., Di Venosa, N., Federici, A., D'Agostino, D., Rollo, T., Prigigallo, F., & Vendemiale, G. (2005). Brief hypoxia before normoxic reperfusion (postconditioning) protects the heart against ischemia-reperfusion injury by preventing mitochondria peroxyde production and glutathione depletion. *The FASEB journal*, 19(3), 354-361.
- Stadtman, E. R., Berlett, B. S. (1997). Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Chemical research in toxicology*, 10(5), 485-494.
- Stadtman, E. R., Berlett, B. S. (1998). Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Drug metabolism reviews*, 30(2), 225-243.
- Stadtman, E. R., Levine, R. L. (2000). Protein oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899(1), 191-208.
- Storz, G., Imlay, J. A. (1999). Oxidative stress. *Current opinion in microbiology*, 2(2), 188-194.
- Thiele, J. J., Schroeter, C., Hsieh, S. N., Podda, M., Packer, L. (2001). The antioxidant network of the stratum corneum. *Current problems in dermatology-basel*, 29, 26-42.
- Yan, L. J. (2014). Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biology*, 2, 165-169.
- Young, I. S., Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 54(3), 176-186.
- Viljanen, K., Kylli, P., Hubbermann, E. M., Schwarz, K., Heinonen, M. (2005). Anthocyanin antioxidant activity and partition behavior in whey protein emulsion. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(6), 2022-2027.