
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİKTE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Doç.Dr. Nazlı Pınar ARSLAN

Moleküler Biyoloji ve Genetikte İleri Araştırmalar

Editör

Doç. Dr. Nazlı Pınar ARSLAN

yaz
yayınları

2024

Moleküler Biyoloji ve Genetikte İleri Araştırmalar

Editör: Doç. Dr. Nazlı Pınar ARSLAN

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-32-3

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Oksidatif Strese Karşı Doğal Antioksidanların Rolü.....1

Meryem DOYMUŞ , Nazlı Pınar ARSLAN, Mesut TAŞKIN

Kardiyovasküler Hastalıklarda Kök Hücre Tedavisi.....28

Edip ABORAS, İrem ULUIŞIK YILMAZ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

OKSİDATİF STRESE KARŞI DOĞAL ANTİOKSİDANLARIN ROLÜ

Meryem DOYMUŞ¹

Nazlı Pınar ARSLAN²

Mesut TAŞKIN³

1. GİRİŞ

Biyolojik sistemlerde reaktif oksijen türleri (ROS) normal seviyede olduğunda (düşükten veya orta seviyede) çeşitli hücrel süreçleri düzenlemektedir. Tam tersine, aşırı ROS birikimi hücrel moleküllerde (nükleik asitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar) hasara ve nihayetinde de çeşitli sağlık bozukluklarına neden olmaktadır. Bu nedenle ROS seviyelerinin tolere edilebilir düzeyde tutulması hücrel süreçlerin düzenli işleyişi açısından son derece önemlidir (Jomova et al., 2023). İnsanlarda bu denge esas olarak vücut tarafından sentezlenen endojen antioksidanlar (enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidanlar) aracılığıyla sağlanır. Bununla birlikte, doğal kaynaklardan elde edilen eksojen antioksidanlar aynı zamanda endojen antioksidan sistemin aşırı ROS' u ortadan kaldırmasına ve hücrel ROS homeostazisini korumasına yardımcı olmaktadır (Arslan et al., 2023). Eksojen antioksidanlar esas olarak bitkisel

^{1,*} Öğr. Gör. Dr. Atatürk Üniversitesi, Hınıs Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Erzurum, Türkiye, meryem.doymus@atauni.edu.tr ORCID: 0000-0002-3184-1422. (sorumlu yazar)

² Doç. Dr., Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikleri Bölümü, Bingöl, Türkiye, e-mail: nparslan@bingol.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3951-4418.

³ Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum, Türkiye, mesut.taskin@atauni.edu.tr ORCID: 0000-0002-9350-9628.

kaynaklarından beslenme yoluyla elde edilmektedir; ancak mantarlar, likenler, algler (mikro ve makroalgler) ve mantarlarda eksojen antioksidanların doğal kaynakları olarak kullanılmaktadır (Arslan et al., 2023; Esim et al., 2024).

Eksojen antioksidanlar, cilt yaşlanmasını önleyici moleküller olarak kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Ávila-Román et al., 2021; Geraldes and Pinto, 2021). Bu moleküllerin ayrıca, nörodejeneratif hastalıklar, kısırlık, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi oksidatif strese bağlı sağlık bozukluklarına karşıda koruyucu role sahip oldukları belirtilmektedir (Abdel-Daim et al., 2019; Ashok et al., 2022; Martemucci et al., 2022).

2. OKSİDATİF STRES VE HASTALIKLAR

Serbest radikal, dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren bir atom veya molekül olarak tanımlanabilir. Serbest radikaller, eşleşmemiş elektron(lar)ın varlığı nedeniyle son derece reaktiftir. Serbest radikalın tek sayıdaki elektronu/elektronları onu kararsız, kısa ömürlü ve son derece reaktif hale getirmektedir Yüksek reaktiviteleri nedeniyle stabilite elde etmek için diğer bileşiklerden elektronları çıkarabilirler. Böylece saldırıya uğrayan molekül elektronunu kaybeder ve kendisi de serbest radikal haline gelir ve sonunda canlı hücreye zarar verecek bir zincirleme reaksiyon başlar (Phaniendra et al., 2015; Chandra et al., 2020).

Serbest radikaller, canlı organizmalarda oksijenden (reaktif oksijen türleri-ROS) ve nitrojenenden (reaktif nitrojen türleri-RNS) üretilir. Önemli ROS' lara süperoksit ($O_2^{\bullet}$), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), alkoksil radikali ($RO^{\bullet}$), peroksil ($ROO^{\bullet}$), hidroperoksil ($HO_2^{\bullet}$), karbonat ($CO_3^{\bullet}$), hidrojen peroksit

(H₂O₂), singlet oksijen (1/2O₂), ozon (O₃), ve hipobromöz asit (HOBr) örnek verilmektedir (Khan et al., 2023).

ROS canlılarda mitokondri, kloroplast, endoplazmik retikulum, peroksizomlar, lizozomlar, sitoplazma ve plazma membranlarının yanı sıra hücreler arası matrikste hücrel bir metabolizmanın sonucu olarak üretilmektedir (Jasid et al., 2006; Hameister et al., 2020). Bu hücrel bölgelerde ROS üretimi, NADPH oksidaz, NADPH oksidaz izoformları (NOX), ksantin oksidaz (XO), lipoksijenazlar (LOX'ler), glikoz oksidaz, miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit sentaz ve siklooksijenazlar (COX'ler) gibi enzimler tarafından katalize edilir. Hücre içi ROS'ların çoğunluğu, esas olarak NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz ve endojen biyolojik sistemlerdeki mitokondriyal elektron taşıma zinciri aracılığıyla gerçekleşen O₂• radikallerinden türetilir (Su et al., 2019). ROS çeşitli hücrel bölgelerde üretilse de, mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC), hücreler arası ROS'un en önemli kaynağı olup toplam hücrel ROS'un yaklaşık %90'ını oluşturur. ROS türleri arasında O₂•– radikali bolluk ve reaktivite açısından en baskın olanıdır. Mitokondri tarafından tüketilen tüm moleküler oksijenin yaklaşık %0,2-2,0'ı O₂•– radikallerine indirgenir ve bunlar daha sonra H₂O₂ ve OH• radikalleri gibi diğer ROS türlerine dönüştürülür (Bedard and Krause 2007; Tirichen et al. 2021). Ayrıca iyonlaştırıcı radyasyon, güneş radyasyonu, sigara dumanı, gıdalar, ilaçlar, ağır metaller, organik çözücüler ve pestisitler gibi çeşitli dış faktörlerde hücrelerde aşırı ROS birikimine neden olmaktadır (Phaniendra et al., 2015; Hameister et al., 2020; Ashok et al., 2022; Curieses Andrés et al., 2023).

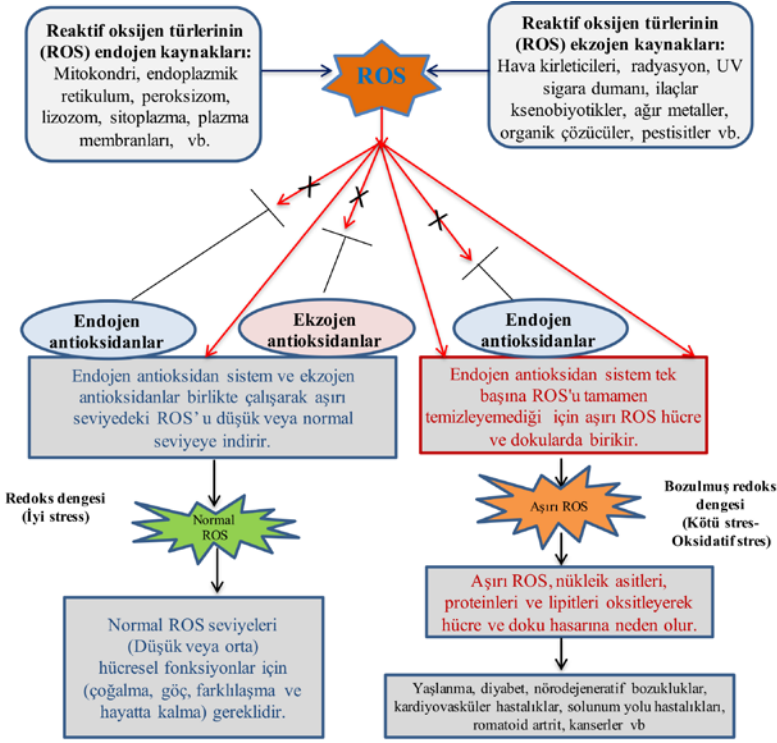
Canlılarda, ROS' un normal seviyesi (düşük veya orta seviye) hücrenin hayatta kalması, çoğalması, göçü, farklılaşması ve apoptozu gibi çeşitli süreçlere katılır. Ayrıca, normal seviyede ROS patojen mikroorganizmaların engellenmesinde de etkili rol oynar. Bu yüzden, normal seviyede ROS iyi stress (Good Stress)

olarakda tanımlanmaktadır (Martinez and Andriantsitohaina 2009; Phaniendra et al., 2015; Jomova et al., 2023). Tam Aksine, ROS' un aşırı birikimi hücrel moleküllere ve dokulara zarar vererek insanlarda çeşitli patolojilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Genel olarak, ROS'un hücredeki zararlı etkileri arasında (i) DNA veya RNA üzerindeki hasar, (ii) çoklu doymamış yağ asitlerinin (membran fosfolipitleri gibi) lipid peroksidasyonu ve (iii) proteinlerin oksidasyonu yer alır. Hücrel bileşenleri oksitleyip değiştirdikleri ve orijinal işlevlerini yerine getirmelerini engelledikleri için hücre sitozolünde bulunan DNA, lipidler ve enzimlerde geri dönüşü olmayan hasara neden olurlar (Juan et al., 2021). Örneğin, DNA, ROS'a maruz kaldığında guanin, 8-oksoguanine dönüştürülmekte ve bu molekülde sitozin ve adenin ile eşleşim yapabilmektedir. Bu mutasyon ise hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da meydana gelebilmekte ve DNA'da çift sarmallı kırılmalara yol açarak genomik istikrarsızlığa yol açabilmektedir. Proteinler ile ilgili olarak, onların amino asit yan zincirleri ve omurgaları, özellikle de tiyol içeren sistein ve metionin kalıntıları ROS tarafından oksitlendiğinde proteinlerde hasar meydana gelebilmekte; bu hasarda proteinde fonksiyon kaybına veya ROS aracılı sinyalleme için kullanılabilen yapısal değişikliklere neden olabilmektedir (Shields et al., 2021). Örneğin, yüksek ROS seviyeleri solunum sistemi enzimlerini inhibe ederek mitokondride enerji üretiminin bozulmasına sebep olur. Benzer şekilde yüksek ROS seviyeleri, mitokondriyal fisyon ve füzyon proteinlerini etkileyerek mitokondriyal dinamiklerin bozulmasına neden olur (Damas et al., 2014; Lakshmanan et al., 2018). Lipitlerin ROS'a maruz kalması ise lipid peroksidasyonu ile sonuçlanır. Yani hücrel membranlar veya organel membranları, yüksek çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA'lar) sahip olması nedeniyle, "lipid peroksidasyonu" olarak adlandırılan ROS hasarına özellikle duyarlıdır. Bu süreç fosfolipidlere doğrudan zarar verir ve aynı zamanda programlanmış hücre ölümünü

tetikleyen hücre ölümü sinyali olarak da işlev görebilir. Oksitlenmiş fosfolipidler ayrıca proinflamatuvar değişikliklerin ortaya çıkmasında aracılık eder (Que et al., 2018). Nihayetinde, hücrel molekülde ortaya çıkan ROS kaynaklı hasar yada değişimler insanlar dahil canlı organizmalarda yaşlanma, kısırlık, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar (Alzheimer ve Parkinson hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, katarakt, romatoid artrit ve kanserler gibi çeşitli patolojik durumların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. Özellikle, oksidatif stress yaşlanmanın en önemli faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden, canlı organizmalarda aşırı ROS birikimi ile ortaya çıkan stress, oksidatif stress yada kötü stress (Bad stress) olarakda adlandırılmaktadır (Phaniendra et al., 2015; Eddakra and Eddakra 2021; Ashok et al., 2022; Yan et al., 2022; Jomova et al., 2023).

3. OKSİDATİF STRESE KARŞI ANTIOKSİDANTLARIN ROLÜ

Antioksidanlar, serbest radikal oluşturabilen maddelerin oksidasyon reaksiyonlarını önleyebilen ve yavaşlatabilen molekülüdür. Bu özellikleri nedeniyle, antioksidanlar insan vücudunun en önemli silahı olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik koşullar altında aşırı üretilen ROS, antioksidanlar tarafından nötralize edilir ve bu sayede ROS hücrelerde normal seviyelerde tutulur. Ancak, ROS seviyesi antioksidan kapasitesi aştığında oksidatif stres ortaya çıkmaktadır (Parcheta et al., 2021; Jomova et al., 2023). İnsanlardaki antioksidan molekülür ya vücut tarafından endojen olarak üretilir ya da ekzojen olarak dışırdan alınır. Hem endojen hem de ekzojen antioksidanlar serbest radikal temizleyiciler olarak görev yapmaktadır (Arslan et al., 2023).



Şekil 1. Oksidatif stress ve antioksidantlar (Redoks dengesi)

3.1. Endojen Antioksidantlar

Genel endojen antioksidan sistem, enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlardan oluşur. Enzimatik antioksidanlar demir, çinko, bakır ve manganez gibi kofaktörleri kullanarak okside olmuş metabolik ürünleri çok adımlı bir süreçte H_2O_2 'ye ve daha sonra H_2O 'ya dönüştürürken, enzimatik olmayan antioksidanlar serbest radikal zincir reaksiyonlarını inhibe etmekte ve sonlandırmaktadır (Moussa et al., 2019).

Enzimatik antioksidanlara arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) ve tioredoksin (Trx) bulunur. SOD, süperoksitin oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalize edebilir. CAT, H_2O_2 'yi moleküler

oksijen ve suya ayrıştırır, mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\psi_m$) artırarak oksidatif stresi azaltır ve mitokondriyal yapıyı onarır (Su et al., 2019). GPxs' ler ise, selenyum içeren enzimler olup H_2O_2 'nin suya ve organik peroksitlerin (R-O-O-H) karşılık gelen stabil alkollerine (R-O-H) indirgenmesini katalizinde görev alırlar (Rubino, 2015). Trx ise NADPH, tioredoksin redüktaz (TrxR) ve tioredoksinde oluşan bir antioksidan sistem olup, protein ditiol/disülfid dengesini düzenleyen disülfid redüktaz aktivitesi vasıtasıyla oksidatif strese karşı koruyucu rol üstlenir. Bu sistem, ROS ve RNS' leri hızlı uzaklaştırmak için tiyol bağımlı peroksidazlara (peroksiredoksinler) elektronlar sağlar. Trx ayrıca ribonükleotid redüktaz, metiyonin sülfoksit redüktazları azaltarak ve birçok redoks duyarlı transkripsiyon faktörünün aktivitesini düzenleyerek DNA ve protein onarımında da görev alır (Lu and Holmgren, 2014).

Endojen olarak sentezlenen enzimatik olmayan antioksidanlara ise Koenzim Q10 (CoQ10), melatonin, bilirubin, metal bağlayıcı proteinler (albümin, seruloplazmin, metalotiyoneinler, ferritin, miyoglobin, transferrin ve laktoferrin), glutatyon, ürik asit ve poliaminler örnek verilmektedir (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018). Vücuttaki CoQ10'unun yaklaşık yarısı diyet yoluyla eksojen olarak dışarıdan elde edilirken, geri kalanı ise endojen olarak iç mitokondriyal membranda sentezlenmektedir. CoQ10, elektronların kompleks I'den (NADH dehidrojenaz) kompleks II'ye (süksinat dehidrojenaz) taşınmasından sorumludur. CoQ10, iki elektron aldıktan sonra indirgenmiş bir form olan Ubiquinol ile oksitlenmiş bir form olan Ubiquinone arasında kalıcı bir dengededir. CoQ10, elektron taşıma özelliği nedeniyle antioksidan görevi görür. Örneğin, CoQ10'un indirgenmiş formu olan ubiquinol, hücre zarlarını serbest radikallerin neden olduğu lipoperoksidasyondan korumaktadır (Sifuentes-Franco et al., 2022).

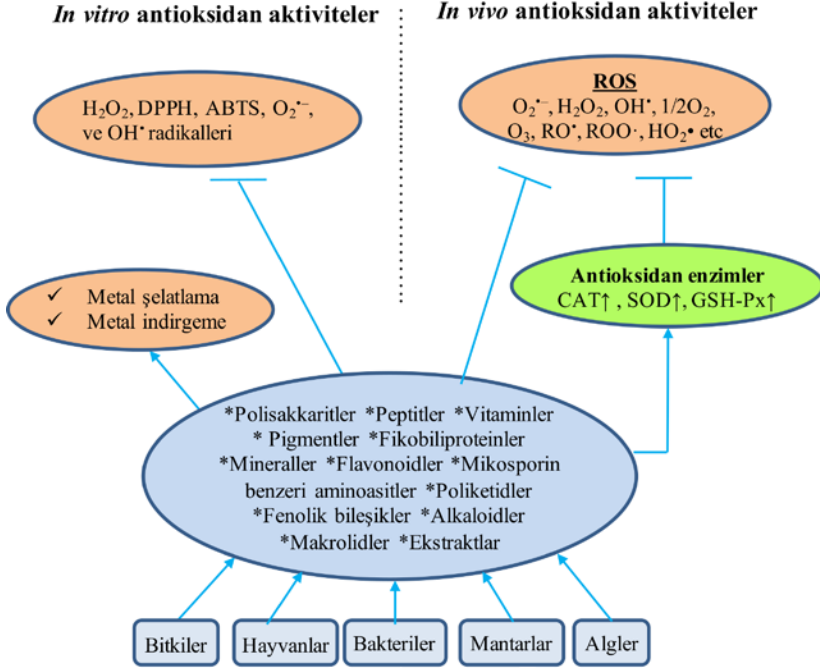
Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) hayvanlarda, bitkilerde ve mikroplarda bulunan bir hormondur. Memelilerde melatonin, epifiz bezinin yanı sıra bağırsak ve karaciğer de dahil olmak üzere periferik organlar tarafından amino asit triptofandan sentezlenir (Baiocchi et al., 2019). Melatonin, indirgenmiş glutatyon seviyelerini artırarak ve glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazı indükleyerek peroksidasyonu inhibe etmek suretiyle intramitokondriyal antioksidatif mekanizmayı güçlendirmektedir (Hardeland 2017). Bilirubin, safrada bulunan ve sindirime yardımcı olmak için safra kesesinden duodenuma salınan sarı pigmentasyon gösteren bir maddedir. Bilirubin, yaşlanmış veya hemolize uğrayan kırmızı kan hücrelerinden hemoglobinin parçalanmasıyla ortaya çıkmaktadır (Greenberg 2002). Bilirubin, serbest radikal zincir reaksiyonlarını inhibe etmekte ve *in vitro* ve *ex vivo* olarak oksidan kaynaklı hasara karşı koruma sağlamaktadır (Chen et al., 2018). Ayrıca bilirubin, nörotransmisyon sırasında $O_2^{\bullet-}$ 'yi temizleyerek eksitotoksisiteyi ve *in vivo* nöron ölümünü önler (Vasavda et al., 2019).

Metal bağlayıcı proteinler plazmanın antioksidan kapasitesine katkıda bulunan başlıca proteinlerdir. Örneğin transferrin, ferritin ve laktoferrin, Fenton reaksiyonunda etkili serbest radikal inhibitörleri olabilen redoks aktif demirin (Fe^{2+}) şelatörleridir. Diğer bir metal bağlayıcı protein olan albümin ise redoks metallerini (Fe II ve Cu II) bağlayan ve aynı zamanda hidroksil radikallerinide etkisizleştiren çok işlevli bir antioksidatif proteindir (Mironczuk-Chodakowska et al., 2018).

3.2.Ekzojen Antioksidantlar

Ekzojen antioksidanlar, insanlar da dahil olmak üzere biyolojik sistemlerde endojen antioksidanlarla birlikte çalışarak oksidatif stresin ortadan kaldırılmasına yardımcı olur (Arslan et al., 2023). Eksojen antioksidanlar ağırlıklı olarak bitkiler ve hayvansal kökenli olsada, mikroalgler, makroalgler, likenler,

bakteriler ve mantarlar gibi diğer organizmalar da antioksidan bileşiklerin doğal kaynakları olarak kullanılmaktadır (Esim et al., 2024). Ekzojen antioksidantlar in vitro' da H_2O_2 , DPPH, ABTS, $O_2^{\bullet-}$, ve $OH^{\bullet}$ radikallerini giderme, metal şelatlama ve indirgeme, in vivo' da ise antioksidan enzim aktivitelerini artırma ve ROS giderme gibi aktiviteler göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2: Ekzojen antioksidanların doğal kaynakları

Dış kaynaklı yani eksojen antioksidan bileşiklerin en bilinenleri vitaminler (E ve C), karotenoidler, mineraller ve polifenoller (flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar) dir. Meyve, sebze, baharat, içecek, kuruyemiş ve tahıl gibi bitki bazlı ürünler söz konusu ekzojen antioksidanların başlıca kaynaklarıdır (Esim et al., 2024). Örneğin, literatürde bitkisel kökenli bir polifenol olan resveratrol' ün $O_2^{\bullet-}$, $OH^{\bullet}$ ve $ONOO-$ gibi ROS'ları gidermesinin yanısıra ekzojen olarak uygulandığında SOD, GPx ve CAT gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu

artırdığı belirtilmektedir (Kitada and Koya, 2013). Yapılan bir çalışmada, orta yaşlı ve yaşlı donörlerden izole edilen insan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) üzerinde resveratrolün olası antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın ekibi resveratrolün her iki yaş grubunda da antiinflamatuvar ve antioksidan etkiler gösterdiğini, ancak bu olumlu etkilerin orta yaşlı gruptaki hücrelerde daha fazla olduğunu rapor etmiştir (Santos et al., 2023). Yapılan klinik bir çalışma (Bahramrezaie et al., 2019), insanlara ağızdan uygulanan resveratrolün oosit ve blastosist kalitesini iyileştirdiğini ortaya çıkarmıştır. Yine yapılan çalışmalarda bitkisel kaynaklı sekonder metabolitler olan diaposinin ve karnozin'in oksidatif stresle ilişkili Parkinson hastalığına karşı koruyucu etki gösterdiğini ortaya çıkarılmıştır (Boldyrev et al., 2008; Dranka et al., 2013). Dost et al (2024) bitki kökenli bir metabolit olan karvakrol' un amikasin antibiyotiğinin böbreklerde oluşturduğu toksisiteyi azalttığını rapor etmiştir. Pate et al (2017) bitkisel kökenli bazı flavonoidlerin (flavon, apigenin, luteolin, kaempferol ve quercetin) A β oligomerleri ile indüklenen oksidatif stresi yatıştırdığını ve bu sayede Alzheimer' a karşı terapötik etkinlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır.

Fungal, bakteriyel ve alg gibi organizmalarda yine polisakkaritler, pigmentler, ergosterol ve türevleri, fikobiliproteinler, mikosporin benzeri amino asitler, peptitler, yağ asitleri, vitaminler, fenolikler ve alkaloidler gibi sekonder metabolitler üretmekte ve bu metabolitlerde *in vitro* ve *in vivo*'da antioksidant aktiviteler sergilemektedir (Manivasagan et al., 2013; Saravana Kumar et al., 2014; Sajjad et al., 2018; Kemung et al., 2020; Sheefaa and Sivaperumal 2022; Djebbah et al., 2022; Suphan et al., 2023; Arslan et al., 2023; Esim et al., 2024).

Fikobiliproteinler (PBP'ler), siyanobakteriler ile makro ve mikro alglerdeki ışık absorblayan suda çözünür, disk şeklindeki renkli proteinlerdir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antiaging, antiviral, antibakteriyel, antikanser, hepatoprotektif ve

nöroprotektif etkiler gibi çeşitli biyoaktif aktiviteleri nedeniyle PBP'ler kozmetik, ilaç ve nutrasötik endüstrilerinde önemli bir değere sahiptir (Esim et al., 2024). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Suphan et al., 2023), bir siyanobakteri olan *Nostoc* sp. SW02' den saflaştırılan fikobiliproteinlerin (PBP) karakterizasyonu gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda PBP ekstraktının, fikoeritrin ve fikosiyanın içerdiği ve DPPH radikalini etkisizleştirdiği ve ayrıca antibakteriyel ve antikanser etkinlikde gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

Mikosporin benzeri amino asitler (MAA'lar), UV-A ve UV-B radyasyonunu absorbe etme kapasitesine sahip, azotlu, renksiz, suda çözünebilen ikincil metabolitlerdir. Mikroalgler, makroalgler ve mantarlar MAA'lar üretebilir. Mantarlar ve algler gibi doğal kaynaklardan elde edilen MAA'ların sağlığa faydalı antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-kollajenaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Wada et al., 2015; Raj et al., 2021; Arslan et al., 2023). Örneğin, Rastogi ve arkadaşları (2023) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bir siyanobakteri olan *Euhalothece* sp.WR7'den hazırlanan ekstraktının iki farklı mikosporin (mikosporin-2-Glisin ve *Euhalothece*-362) içerdiğini, DPPH radikalini giderdiğini ve UV kaynaklı ROS üretimini azalttığı tespit edilmiştir.

Biyoaktif peptitler, çoğunlukla bitki ve hayvan proteinlerinden enzimatik hidroliz, asit-alkalin hidrolizi ve mikrobiyal fermentasyon yoluyla üretilen spesifik aminoasit dizileridir. Bazı biyoaktif peptidler bakteriler, arkeler, mantarlar, algler, hayvanlar ve bitkiler tarafından da doğal olarak üretilmektedir (Arslan et al., 2023; Arslan et al., 2024). Bu organizmalardan elde edilen biyoaktif peptitler antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuar, yara iyileşmesi, antiviral, antiparazitik, antikanser, anti-obezite, anti-adipojenik, anti-hipertansif, antitrombotik ve antidiyabetik aktivitelere sahip

olmaktadır (Mishra et al., 2019; Youssef et al., 2019; Seo et al., 2022; Arslan et al., 2024). Örneğin, biyoaktif peptitler ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada (Mishra et al., 2019), şifalı bir mantar olan *Ophiocordyceps sinensis* (*Cordyceps sinensis*)' den elde edilen peptid fraksiyonlarının antioksidan ve antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır. Araştırmacılar, peptid fraksiyonlarının DPPH ve ABTS radikallerini etkisizleştirebilme ve ağır metal iyonlarını şelatlamamanın yanısıra *E. coli* ve *S. typhi* suşlarına karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Seo ve arkadaşları (2022) çalışmalarında, bir deniz aktinomiseti olan *Streptomyces* sp. JMS132'den izole edilen lipodepsipeptitlerin (sistargamidler B, C ve D) DPPH ve ABTS radikallerine karşı antioksidant aktivite sergilediğini ortaya çıkarmıştır.

Polisakkaritler, glikosidik bağlarla bağlanan monomerlerden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı biyopolimerlerdir. Bu biyopolimerler, bitkiler, hayvanlar, mantarlar (ipliksi mikro mantarlar, mantarlar ve mayalar), bakteriler ve algler (mikro ve makro algler) dahil olmak üzere tüm canlı organizmalar tarafından sentezlenir. Monomer bileşimine bağlı olarak bu polimerler iki ana gruba ayrılır. Birinci grup sadece bir tip monomerin tekrar eden birimlerinden oluşan homopolisakkaritleri içerirken, ikinci grup yani heteropolisakkaritler iki veya daha fazla tip monomerin tekrar eden birimlerinden oluşur. Hücredeki yerleşim yerine göre ise hücre dışı polisakkaritler (exopolisakkaritler-EPS) ve hücre içi polisakkaritler (intracellular-IPS) diye ikiye ayrılmaktadır (Arslan et al., 2024). Bakteri, mantar ve alg kökenli polisakkaritler antioksidant, antikanser, anti-aging, yara iyileştirme ve antimikrobiyal gibi farklı biyolojik aktiviteler sergilemektedir (Arslan et al., 2023; Arslan et al., 2024; Esim et al., 2024). Örneğin, Zheng et al (2019) endofitik bir mantar olan *Fusarium solani* DO7'den ekstrakte edilen polisakkaritin ABTS ve O₂•- radikallerine karşı yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini ortaya

çıkarmıştır. Santra and Banerjee (2023), endofitik bir küf olan *Pestalotiopsis chamaeropsis* CEL6'dan ekstrakte edilen EPS (pestalopinin)' nin yapısal özelliklerini ve antioksidan aktivitelerini (*in vitro* ve *in vivo*) araştırmıştır. Araştırmacılar, bu polisakkaritin glikoz, arabinoz, fukoz, ramnoz ve galaktoz monomerlerinden oluşan bir heteropolisakkarit olduğunu ve DPPH, ABTS ve H₂O₂ radikallerini karşı antioksidant aktivite gösterdiğini belirlemiştir. Mei ve arkadaşları (2020), *S. cerevisiae*'nin alkalide çözünmeyen glukandan hazırlanan fosforile edilmiş (1 → 3)-β-D-glukanın, farelerin serum, karaciğer ve beyinde SOD ve CAT aktivitesini önemli ölçüde arttırdığını ve malondialdehit seviyesini azalttığını ortaya çıkarmıştır. Başka bir çalışmada (Kavitake et al., 2022), *Weissella confusa* KR780676 mayasından elde edilen galaktan tipteki EPS' nin *in vitro*' da DPPH, NO• ve OH• radikallerine karşı antioksidan potansiyeline sahip olduğunu rapor edilmiştir. Zhang ve arkadaşları (2015), tıbbi bir mantar olan *Pholiota nameko* SW-01'den elde edilen ekstra (EPS) ve hücre içi polisakkaritlerin (IPS) *in vitro* ve *in vivo* antioksidan potansiyelini araştırmıştır. Sonuçlar EPS ve IPS'nin hem *in vitro* (O₂•, DPPH ve OH• radikallerini giderme ve demir indirgeme potansiyelleri) hemde *in vivo*' da (SOD, GPx ve CAT gibi antioksidatif enzimlerin aktivitelerinde artış) antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Petraglia ve arkadaşları (2023), yenilebilir bir makrofungus olan *Pleurotus eryngii*'den elde edilen polisakkaritin DPPH, O₂•-, OH• ve NO• radikallerini etkisizleştirebildiğini ve H₂O₂ ile indüklenen ROS üretimini önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkarmıştır. Bu bulgulara dayalı olarak, araştırmacılar, polisakkaritin antioksidan savunmayı teşvik eden ve böylece oksidatif stresi azaltan bir gıda bileşeni olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Son zamanda yayınlanan bir çalışmada (El Awady et al., 2024), halofilik bir aktinobakteri *Kocuria* sp.'den saflaştırılan heteropolisakkaritin (fruktoz, glukuronik asit ve ksilozdan oluşan) *in vitro* antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ve *in vivo* fare modelinde inflamasyonu

ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada (Wang et al., 2019), *Lactobacillus fermentum* S1'den izole edilen ekzopolisakaritin yapısal özellikleri ve antioksidan kapasitesini analiz edilmiştir. Yapısal analizler, bu polisakkaritin ortalama 19×10^5 Da moleküler ağırlığa sahip olan ve mannoz, ramnoz, glikoz ve galaktoz monomerlerinden oluşan bir heteropolisakkarit olduğunu ortaya çıkarmıştır. *In vitro* antioksidan aktivite ölçümleri ise bu polisakkaritin ABTS, DPPH ve OH• radikallerini etkisizleştirebildiğini ve demir indirgeme gücüne sahip göstermiştir.

Chen ve arkadaşları (2021), *Auricularia auricula-judae* mantarından elde edilen melaninin *in vitro*'da O₂•, ABTS ve OH• radikallerini temizleyebildiğini, *in vivo*' da ise *C. elegans*'ın ömür uzunluğunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Li ve arkadaşları (2022), *Inonotus hispidus* mantarından ekstrakte edilen iki farklı melanin fraksiyonunun (suda çözünen ve suda çözünmeyen melanin) antioksidan yeteneklerini test etmiştir. Bu araştırmacılar, suda çözünür melaninin, insan hepatik LO2 hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı oksidatif hasarı ve hücre içi ROS'u önemli ölçüde azalttığını rapor etmiştir. Elawady ve arkadaşları (2023), endofitik mantar *Aspergillus versicolor* SB5' den izole edilen physcion (sarı-turuncu renkli bir antrakinin türevi pigment) isimli bileşiğinin DPPH, ABTS, O₂• ve nitrik oksit (NO•) radikallerini etkisizleştirebildiğini ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini rapor etmiştir. Dimitrova et al (2013), *Sporobolomyces salmonicolor* AL1 mayasından edilen ekstraktın kimyasal bileşimini ve antioksidan aktivitesini incelemişlerdir. Araştırmacılar, ekstraktın ergosterol, β-karoten, torularhodin, torulen ve CoQ10 içerdiğini ancak ekstraktaki en güçlü antioksidant molekülün β-karoten bunun ardından da CoQ10 olduğunu belirlemişlerdir.

Ergotioninin en güçlü antioksidanlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu molekül, OH⁻, 1O₂, hipokloröz asit (HOCl) ve

peroksinitrit (ONOO-) etkisizleştirme potansiyeline sahiptir (Cheah ve Halliwell, 2012; Fu ve Shen, 2022). Antioksidan ve anti-inflamatuar potansiyelleri sayesinde diyabet, kısırlık, ülseratif kolit, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve inflammatuar barsak hastalıkları gibi oksidatif stresin neden olduğu hastalıklara karşı koruma sağlar (Dare et al., 2019; Fu ve Shen, 2022; Pang et al., 2022). Örneğin, Dare ve arkadaşları (2019), sisplatinin erkek wistar sıçanlarda usperm sayısını, serum testosteron konsantrasyonunu ve antioksidan enzimlerin (SOD, GPx, CAT) düzeylerini azalttığını, anormal sperm morfolojisini, ölü sperm sayısını ve MDA düzeyini artırdığını ve testislerde histopatolojik hasara yol açtığını, ancak oral uygulanan ergotioninin sisplatinin bu zararlı etkilerini önemli ölçüde önlediğini ortaya çıkarmıştır. Pang ve arkadaşları (2022) gerçekleştirdikleri çalışmada, *Pleurotus ostreatus*' dan elde edilen ergotioninin *in vitro* antioksidan aktivitesinin yanı sıra *in vivo* sıçan modelinde de üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Bu araştırmacılar, ergotioninin antioksidant aktivitesinin konsantrasyona bağlı olarak arttığını ve sıçanlara ağız yolu ile verildiğinde ülseratif kolitle ilgili olarak proinflammatuar faktör üretimini azalttığı, TLR4/MyD88/NF- κ B sinyal yolunu inhibe ettiği, kolon uzunluğunun kısalmamasını ve kolonik patolojik hasarı önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkarmıştır.

Florotanninler, başta kahverengi makroalgler olmak üzere deniz makroalglerinden elde edilen, antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşiklerdir (Esim et al., 2024). Bu bileşikler, antioksidatif, antibakteriyel, antiviral, antikanser, antihipertansif, hipoglisemik, antialerjik ve antiinflammatuar aktiviteler gibi insan sağlığı için faydalı özellikler sergiler (Zheng et al., 2022). Özellikle antioksidan özelliği sayesinde, florotanninlerin nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer hastalıkları, diyabet ve

retina hastalıkları gibi oksidatif stres kaynaklı sağlık problemlerine karşı koruyucu özellik gösterir (Phang et al., 2023). Örneğin, yapılan bir çalışmada (Nho et al., 2019) *Ecklonia cava*' dan elde edilen florotannin açısından zengin ekstraktın (PEEC) toplam fenolik içeriğini, antioksidan kapasitesi ve nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. PEEC'in feokromositoma (PC-12) ve insan nöroblastom (SH-SY5Y) hücrelerinde H₂O₂ ve AAPH'nin neden olduğu oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmada, PEEC uygulmasının asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesterazı da doza bağlı bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlara bağlı olarak araştırmacılar PEEC'in iyi bir antioksidan ve nöroprotektif malzeme olduğunu ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada, Abdel Razek ve arkadaşları (2020), endofitik bir küf mantarı olan *Penicillium citrinum* 314'ün etil asetat ekstraktından yeni bir alkaloid bileşiği saflaştırmış ve bileşiği 3-amino-5-(3-hidroksibutan-2-il)-4-metilfenol olarak tanımlamıştır. Araştırmacılar, bu bileşiğin *in vitro* analizde antioksidan potansiyele sahip olduğunu rapor etmiştir. Liu ve arkadaşları (2013), yenilebilir bir makrîfungus olan *Agaricus bisporus*'un etanolik ekstraktının gallik asit, protokatekuik asit, kateşin, kafeik asit, ferulik asit ve mirisetin gibi fenolik bileşikler içerdiğini ve bu ekstraktın *in vitro*' da DPPH, OH• ve O₂• radikallerini etkisizleştirebildiğini rapor etmiştir. Çalışmada, ayrıca farelere arka arkaya 30 gün boyunca gavaj yoluyla uygulanan ekstraktın serum, karaciğer ve kalpteki antioksidan enzimlerin aktivitelerini önemli ölçüde arttırdığıda tespit edilmiştir. Erbiai ve arkadaşları (2021) çalışmalarında bir makrîfungus olan *Lactarius sanguifluus*' dan elde edilen metanolik ekstraktın yüksek miktarda fenolik ve flavonoid, orta seviyede askorbik asit ve tanen ve düşük seviyede β-karoten ve likopen içerdiğini, ekstrakttaki ana fenolik bileşiklerin ise p-hidroksibenzoik asit ve paraben asit olduğunu ve bu ekstraktın DPPH giderme, lipid peroksidasyonunu engelleme ve demir

indirgeme gibi *in vitro* antioksidan potansiyellere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Farklı bir araştırma grubu (Gegunde et al., 2021), *Streptomyces* türlerinden elde edilen anhidroeksfoliamisinin isimli sekonder bir metabolitin BV2 mikrogliya hücreleri üzerindeki anti-inflamatuar ve antioksidan potansiyelini incelemiş ve bileşiğin proinflamatuar yolları inhibe ettiğini, hücre içi ROS, nitrik oksit, interlökin 6 ve TNF-a seviyelerini azalttığını bulmuştur.

4. SONUÇ

Reaktif oksijen türleri (ROS) hücre içi metabolik süreçlerde veya dış faktörlere bağlı olarak üretilmektedir. Normal seviyelerde ROS hücrenin bir çok fonksiyonu için gerekli iken, aşırı ROS birikimi hücresel moleküllere ve dokulara zarar vererek, insanlarda oksidatif strese ve nihayetinde de yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar dahil çeşitli patolojilere sebebiyet vermektedir. İnsanlar dahil canlılarda ise ROS birikimine karşı antioksidan adı verilen moleküller görev yapmaktadır. Antioksidan moleküller ise insanlar tarafından endojen olarak sentezlenmekte veya bitkisel ve hayvansal organizmalardan diyetle yani ekzojen olarak elde edilmektedir. Bitkisel ve hayvansal organizmalar ekzojen antioksidantların temel kaynakları olarak kullanılsada son zamanlarda bakteri, mantar ve alg gibi organizmalarında ekzojen antioksidantların kaynakları olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Daim, M. M., El-Tawil, O. S., Bungau, S. G., & Atanasov, A. G. (2019). Applications of antioxidants in metabolic disorders and degenerative diseases: Mechanistic approach. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Arslan, N. P., Dawar, P., Albayrak, S., Doymus, M., Azad, F., Esim, N., & Taskin, M. (2023). Fungi-derived natural antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-24.
- Arslan, N. P., Orak, T., Ozdemir, A., Altun, R., Esim, N., Eroglu, E., ... & Taskin, M. (2024). Polysaccharides and Peptides With Wound Healing Activity From Bacteria and Fungi. *Journal of Basic Microbiology*, e2400510.
- Ashok, A., Andrabi, S. S., Mansoor, S., Kuang, Y., Kwon, B. K., & Labhasetwar, V. (2022). Antioxidant therapy in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases: Role of nanoparticle-based drug delivery systems in clinical translation. *Antioxidants*, 11(2), 408.
- Ávila-Román, J., García-Gil, S., Rodríguez-Luna, A., Motilva, V., & Talero, E. (2021). Anti-inflammatory and anticancer effects of microalgal carotenoids. *Marine Drugs*, 19(10), 531.
- Bahramrezaie, M., F. Amidi, A. Aleyasin, A. Saremi, M. Aghahoseini. 2019. "Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial". *Journal of assisted reproduction and genetics*, 36, 1701-1712.

- Baiocchi, L., Zhou, T., Liangpunsakul, S., Ilaria, L., Milana, M., Meng, F., ... & Alpini, G. (2019). Possible application of melatonin treatment in human diseases of the biliary tract. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 317(5), G651-G660.
- Bedard, K., & Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 87(1), 245-313.
- Boldyrev, A., T. Fedorova, M. Stepanova, et al. 2008. "Carnosine increases efficiency of DOPA therapy of Parkinson's disease: a pilot study". *Rejuvenation Research*, 11, 821–827.
- Chandra, P., Sharma, R. K., & Arora, D. S. (2020). Antioxidant compounds from microbial sources: A review. *Food Research International*, 129, 108849.
- Cheah, I. K., and B. Halliwell. 2012. "Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease". *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(5), 784-793.
- Chen, W., Maghzal, G. J., Ayer, A., Suarna, C., Dunn, L. L., & Stocker, R. (2018). Absence of the biliverdin reductase-a gene is associated with increased endogenous oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 115, 156-165.
- Chen, Y., M. Xu, X. Wang, X. Shan, L. Ji, and Y. Zhang. 2021. Preparation of wood ear medicinal mushroom, *Auricularia auricula-judae* (Agaricomycetes), melanin and its antioxidant properties: evaluation in vitro and in vivo. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 23(6).
- Curieses Andrés, C. M., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). From reactive species to disease development: Effect of oxidants and

- antioxidants on the cellular biomarkers. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, e23455.
- Dare, A., M. L. Channa, A. Nadar. 2021. “L-ergothioneine and its combination with metformin attenuates renal dysfunction in type-2 diabetic rat model by activating Nrf2 antioxidant pathway”. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111921.
- Dimitrova, S., K. Pavlova, L. Lukanov, E. Korotkova, E. Petrova, P. Zagorchev, M. Kuncheva. 2013. Production of metabolites with antioxidant and emulsifying properties by Antarctic strain *Sporobolomyces salmonicolor* AL1. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 169:301–311.
- Djebbah, F. Z., Al-Dhabi, N. A., Arasu, M. V., Belyagoubi, L., Kherbouche, F., Abdelouahid, D. E., & Ravindran, B. (2022). Isolation and characterisation of *Streptomyces* sp. Strain GLD25 with antimicrobial and antioxidant effects from Gueldaman cave (GLD1), Akbou-Algeria. *Journal of King Saud University-Science*, 34(1), 101719.
- Dost, A. M., M. Günata, H. Parlakpınar, et al. 2024. “Carvacrol attenuates amikacin-induced nephrotoxicity in the rats”. *Recent Trends in Pharmacology*, 2(2), 48-57. <https://doi.org/10.62425/rtpharma.1484277>
- Dranka, B.P., A. Gifford, A. Ghosh, et al. 2013. “Diapocynin prevents early Parkinson’s disease symptoms in the leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) transgenic Mouse”. *Neuroscience Letters*, 549, 57–62.
- Eddaikra, A., & Eddaikra, N. (2021). Endogenous enzymatic antioxidant defense and pathologies. Antioxidants-benefits, sources, mechanisms of action. IntechOpen.

- El Awady, M. E., Mohamed, S. S., Abo Elsoud, M. M., Mahmoud, M. G., Anwar, M. M., Ahmed, M. M., ... & Abdelhamid, S. A. (2024). Insight into antioxidant and anti-inflammatory effects of marine bacterial natural exopolysaccharide (EPSSM) using carrageenan-induced paw edema in rats. *Scientific Reports*, 14(1), 5113.
- Elawady, M. E., A. A. Hamed, W. M. Alsallami, E. Z. Gabr, M. O. Abdel-Monem, and M. G. Hassan. 2023. Bioactive metabolite from endophytic *Aspergillus versicolor* SB5 with anti-acetylcholinesterase, anti-inflammatory and antioxidant activities: *In vitro* and in silico studies. *Microorganisms*, 11(4):1062.
- Esim, N., Dawar, P., Arslan, N. P., Orak, T., Doymus, M., Azad, F., ... & Taskin, M. (2024). Natural metabolites with antioxidant activity from micro-and macro-algae. *Food Bioscience*, 105089.
- Fu, T. T. and, L. Shen. 2022. "Ergothioneine as a natural antioxidant against oxidative stress-related diseases". *Frontiers in Pharmacology*, 13, 850813.
- Gegunde, S., Alfonso, A., Alvarino, R., Perez-Fuentes, N., & Botana, L. M. (2021). Anhydroexfoliamycin, a streptomyces secondary metabolite, mitigates microglia-driven inflammation. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(13), 2336-2346.
- Geraldes, V., & Pinto, E. (2021). Mycosporine-like amino acids (MAAs): Biology, chemistry and identification features. *Pharmaceuticals*, 14(1), 63.
- Greenberg, D. A. (2002). The jaundice of the cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 15837-15839.
- Hameister, R., Kaur, C., Dheen, S. T., Lohmann, C. H., & Singh, G. (2020). Reactive oxygen/nitrogen species (ROS/RNS)

and oxidative stress in arthroplasty. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108(5), 2073-2087.

Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(21):3883–3896.

Jasid, S., Simontacchi, M., Bartoli, C. G., & Puntarulo, S. (2006). Chloroplasts as a nitric oxide cellular source. Effect of reactive nitrogen species on chloroplastic lipids and proteins. *Plant Physiology*, 142(3), 1246-1255.

Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 1-76.

Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 1-76.

Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642.

Kemung, H. M., Tan, L. T. H., Chan, K. G., Ser, H. L., Law, J. W. F., Lee, L. H., & Goh, B. H. (2020). Antioxidant activities of *Streptomyces* sp. strain MUSC 14 from mangrove forest soil in Malaysia. *BioMed research International*, 2020.

- Khan, M., Ali, S., Al Azzawi, T. N. I., Saqib, S., Ullah, F., Ayaz, A., & Zaman, W. (2023). The key roles of ROS and RNS as a signaling molecule in plant-microbe interactions. *Antioxidants*, 12(2), 268.
- Kitada, M., & Koya, D. (2013). Renal protective effects of resveratrol. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013(1), 568093.
- Li, X., W. Wu, F. Zhang, X. Hu, Y. Yuan, X. Wu, and J. Fu. 2022. Differences between water-soluble and water-insoluble melanin derived from *Inonotus hispidus* mushroom. *Food Chemistry*: X(16):100498.
- Lu, J., & Holmgren, A. (2014). The thioredoxin antioxidant system. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 75-87.
- Manivasagan, P., Sivasankar, P., Venkatesan, J., Senthilkumar, K., Sivakumar, K., & Kim, S. K. (2013). Production and characterization of an extracellular polysaccharide from *Streptomyces violaceus* MM72. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 29-38.
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free radical properties, source and targets, antioxidant consumption and health. *Oxygen*, 2(2), 48-78.
- Martinez, M. C., & Andriantsitohaina, R. (2009). Reactive nitrogen species: molecular mechanisms and potential significance in health and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11(3), 669-702.
- Mironćzuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68-78.
- Mishra, J., Rajput, R., Singh, K., Bansal, A., & Misra, K. (2019). Antioxidant-rich peptide fractions derived from high-

altitude Chinese caterpillar medicinal mushroom
Ophiocordyceps sinensis (Ascomycetes) inhibit bacterial
pathogens. *International journal of medicinal
mushrooms*, 21(2).

Moussa, Z., Judeh, Z. M., & Ahmed, S. A. (2019). Nonenzymatic
exogenous and endogenous antioxidants. *Free Radical
Medicine and Biology*, 1, 11-22.

Nho, J. A., Shin, Y. S., Jeong, H. R., Cho, S., Heo, H. J., Kim, G.
H., & Kim, D. O. (2019). Neuroprotective effects of
phlorotannin-rich extract from brown seaweed Ecklonia
cava on neuronal PC-12 and SH-SY5Y cells with
oxidative stress. *Journal of Microbiology and
Biotechnology*, 30(3), 359.

Parcheta, M., Świsłocka, R., Orzechowska, S., Akimowicz, M.,
Choińska, R., & Lewandowski, W. (2021). Recent
developments in effective antioxidants: The structure and
antioxidant properties. *Materials*, 14(8), 1984.

Pate, K. M., Rogers, M., Reed, J. W., van der Munnik, N., Vance,
S. Z., & Moss, M. A. (2017). Anthoxanthin polyphenols
attenuate A β oligomer-induced neuronal responses
associated with Alzheimer's disease. *CNS neuroscience &
therapeutics*, 23(2), 135-144.

Phang, S. J., H. X. Teh, M. L. Looi, et al. 2023. "Phlorotannins
from brown algae: A review on their antioxidant
mechanisms and applications in oxidative stress-mediated
diseases". *Journal of Applied Phycology*, 35(2), 867-892.

Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals:
properties, sources, targets, and their implication in
various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*,
2015

- Que X., Hung M. Y., Yeang C., et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*. 2018;558(7709):301–306.
- Raj, S., Kuniyil, A. M., Sreenikethanam, A., Gugulothu, P., Jeyakumar, R. B., & Bajhaiya, A. K. (2021). Microalgae as a source of mycosporine-like amino acids (MAAs); advances and future prospects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12402. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312402>.
- Rastogi, R. P., Shree, A., Patel, H. M., Chaudhry, S., & Madamwar, D. (2023). Characterization, UV-induction, antioxidant function and role in photo-protection of mycosporine-like amino acids (MAAs) in a unicellular cyanobacterium, *Euhalothece* sp. WR7. *Algal Research*, 70, 103030.
- Rubino, F. M. (2015). Toxicity of glutathione-binding metals: a review of targets and mechanisms. *Toxics*, 3(1), 20-62.
- Sajjad, W., Ahmad, S., Aziz, I., Azam, S. S., Hasan, F., & Shah, A. A. (2018). Antiproliferative, antioxidant and binding mechanism analysis of prodigiosin from newly isolated radio-resistant *Streptomyces* sp. strain WMA-LM31. *Molecular Biology Reports*, 45, 1787-1798.
- Santos, M. A., Franco, F. N., Caldeira, C. A., de Araújo, G. R., Vieira, A., & Chaves, M. M. (2023). Resveratrol has its antioxidant and anti-inflammatory protective mechanisms decreased in aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 107, 104895.
- Saravana Kumar, P., Al-Dhabi, N. A., Duraipandiyan, V., Balachandran, C., Kumar, P.P., & Ignacimuthu, S. (2014). In vitro antimicrobial, antioxidant and cytotoxic

- properties of *Streptomyces lavendulae* strain SCA5. *BMC Microbiology*, 14(1), 1-12.
- Seo, J., Shin, Y. H., Jo, S. J., Du, Y. E., Um, S., Kim, Y. R., & Moon, K. (2022). Cystargamides C and D, new cyclic lipopeptides from a tidal mudflat-derived *Streptomyces* sp. JMS132. *Frontiers in Microbiology*, 13, 904954.
- Sheefaa, M. I., & Sivaperumal, P. (2022). Antioxidant activities from melanin pigment produced by marine actinobacterium of *Streptomyces* species. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 13(Suppl 1), S84.
- Shields, H. J., Traa, A., & Van Raamsdonk, J. M. (2021). Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: a comprehensive review of comparative and experimental studies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 181.
- Sifuentes-Franco, S., Sánchez-Macías, D. C., Carrillo-Ibarra, S., Rivera-Valdés, J. J., Zuñiga, L. Y., & Sánchez-López, V. A. (2022, March). Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 supplementation on infectious diseases. In *Healthcare* (Vol. 10, No. 3, p. 487). MDPI.
- Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., ... & Peng, Z. Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Suphan, S., Limrujiwat, K., Kula, K., Maneeruttanarungroj, C., Raksajit, W., & Khetkorn, W. (2023). Characterization and exploration of biological properties of phycobiliproteins purified from Thai karstic cave

- cyanobacterium *Nostoc* sp. SW02. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 52, 102826.
- Tirichen, H., Yaigoub, H., Xu, W., Wu, C., Li, R., & Li, Y. (2021). Mitochondrial reactive oxygen species and their contribution in chronic kidney disease progression through oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 12, 627837.
- Vasavda, C., Kothari, R., Malla, A. P., Tokhunts, R., Lin, A., Ji, M., ... & Snyder, S. H. (2019). Bilirubin links heme metabolism to neuroprotection by scavenging superoxide. *Cell Chemical Biology*, 26(10), 1450-1460.
- Wada, N., Sakamoto, T., & Matsugo, S. (2015). Mycosporine-like amino acids and their derivatives as natural antioxidants. *Antioxidants*, 4(3), 603-646. <https://doi.org/10.3390/antiox4030603>.
- Wang, K., Niu, M., Yao, D., Zhao, J., Wu, Y., Lu, B., & Zheng, X. (2019). Physicochemical characteristics and *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity of a cell-bound exopolysaccharide produced by *Lactobacillus fermentum* S1. *International Journal of Biological Macromolecules*, 139, 252-261.
- Yan, F., Zhao, Q., Li, Y., Zheng, Z., Kong, X., Shu, C., ... & Shi, Y. (2022). The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. *Journal of ovarian research*, 15(1), 100.
- Youssef FS, Ashour ML, Singab AN, Wink M. A comprehensive review of bioactive peptides from marine fungi and their biological significance. *Mar Drugs* 2019;17(10):559.
- Zheng, H., Zhao, Y., Guo, L., 2022. A bioactive substance derived from brown seaweeds: Phlorotannins. *Marine Drugs*, 20(12), 742.

KALP HASTALIKLARINDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Edip ABORAS¹

İrem ULUIŞIK YILMAZ²

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelindeki ölümlerin başlıca nedenidir. Günümüzde mevcut tedaviler hastalığın ilerlemesini sadece geciktirebilmektedir. Laboratuvar deneyleri ve son klinik çalışmalar, hücre tabanlı tedavilerin kardiyak fonksiyonu artırabileceğini göstermektedir ve bunun kardiyak rejenerasyon için olası etkileri büyük heyecan yaratmaktadır. Kemik iliğinden gelen progenitör hücreler ve diğer progenitör hücreler, kan akışını yeniden sağlayarak vasküler hücre tiplerine diferansiye olabilirler. Daha yeni olarak, yerel kardiyak kök hücrelerin, kardiyak kas hücreleri de dahil olmak üzere kalpte bulunan birden fazla hücre tipine diferansiye olduğu gösterilmiştir, bu da kalbin terminal olarak farklılaşmadığını ortaya koymaktadır. Bu yeni bulgular, hücre tabanlı tedavilerle kalp yetmezliğinin ilerlemesinin önlenmesinin veya tersine çevrilmesinin mümkün olabileceği umudunu artırmıştır.

Kök hücre tedavisi, kalp rejenerasyonunu ve onarımını teşvik ederek kalp hastalıklarını tedavi etme konusunda umut vaat etmektedir. Mevcut tedaviler yalnızca hastalığın ilerlemesini

¹ Lisans öğrencisi, İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, hh3676700@gmail.com, ORCID: 0009-0004-6285-4877.

² Dr. Öğr. Üyesi, İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, irem.uluisik@iste.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8880-4078.

geciktirmektedir, ancak kök hücre tedavileri, kayıp hücreleri değiştirerek veya endojen onarım mekanizmalarını uyarak kalp fonksiyonunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Kemik iliğinden türetilen progenitör hücreler ve yerleşik kalp kök hücreleri dahil olmak üzere çeşitli kök hücre türlerinin, kalp hücre tiplerine farklılaşma potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların en yıkıcı formlarından biri olan iskemik kardiyomiyopati, özellikle kök hücre müdahalelerinden fayda görmektedir. Bu alanda gelecekte yaşanacak gelişmeler, kalp hastalıklarının tedavisinde devrim yaratarak dünya çapındaki hastalara umut sunabilecek potansiyeldedir.

İskemik kardiyomiyopatiler yılda 17,9 milyon ölüme neden olmaktadır (WHO, 2021). Koroner arter tıkanması veya kan akışının azalması, kalp hücrelerinin geri dönüşümsüz ölümüyle ve bunun sonucunda fonksiyonel kalp bozukluğuyla sonuçlanır. Akut müdahaleler kan akışını yeniden düzenleyerek daha fazla kalp hücresinin ölümünü önleyebilmektedir. Ancak bu, hasarlı dokunun fonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunmamakta ve iskemik hastalığın ilerlemesini durdurmamaktadır (Butler, 2011). Sınırlı kardiyak rejeneratif kapasite nedeniyle, kaybedilen kardiyomiyositlerin yerini fibrotik skarlaşma alır, bu da kardiyak yeniden şekillenmeye ve kalp yetmezliğine yol açar. Kalp yetmezliği hastaları için tedavi seçeneği organ naklidir, ancak talep, bu tür organların mevcudiyetinden çok daha fazladır (Giwa ve diğerleri, 2017). Bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmakta ve araştırmacıları etkili alternatif tedaviler aramaya itmektedir.

1990'lı yıllarda iskemik hastalıklar nedeniyle kaybedilen kardiyomiyositlerin dış hücre kaynağı ile değiştirilmesi fikri, kardiyolojik rejeneratif tıpta hücre tedavilerinin yolunu açmıştır (Murry, 1996). Bu derlemede, kalp hastalıklarını tedavi etmek için uygulanan çeşitli hücre tedavileri, endojen kalp kök hücreleri

ve bunların varsayılan kardiyak rejeneratif potansiyeli ile öngörülen durumlar tartışılacaktır.

2. KARDİYAK REJENERASYONDA ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM OLARAK KÖK HÜCRE TEMELLİ TERAPİ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) terimi temel olarak koroner arter hastalığı veya koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve aort aterosklerozunu ifade etmektedir (Lopez, 2021). Bu hastalıklara yaşlanma, stres, diyabet, yüksek tansiyon, ateroskleroz ve viral enfeksiyonlar gibi farklı faktörler neden olmaktadır. Az yağlı ve düşük sodyumlu bir diyet uygulamak, alkol alımını sınırlamak, spor yapmak ve sigarayı bırakmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri, KVH riskini azaltan önemli faktörlerdir ancak bunlara karşı korunmak için yeterli değildir. Standart tedavi genel olarak; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokerler, diüretikler, anjiyotensin reseptör blokerleri, sodyum-glikoz kotransporter-2 inhibitörü, anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü veya aspirin gibi farmakolojik ajanlara dayanmaktadır (Yan, 2021). Bu ajanlar semptomları hafifletmektedir, ancak hastalığın ileri evrelerinde kullanılmamaktadır ve kalp dokusunun yeniden yapılandırılmasını sağlamamaktadır.

Yetişkin kalbinin rejeneratif potansiyeli, milyonlarca kardiyomiyositin (CMC) geri dönülemez şekilde yok olduğu miyokard enfarktüsünden (MI) sonra işlevini geri yüklemek için yetersizdir. MI, kalp yetmezliğine (HF) yol açan kontraktil olmayan ve iletken olmayan bir yara izine neden olmaktadır. İlerlemiş hastalık vakaları, perkütan koroner girişim ile kardiyak revaskülarizasyon tedavisi ve koroner arter baypas greftleme, kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar, balon anjiyoplasti veya kalp nakli gibi cerrahi prosedürleri

gerektirmektedir (Liew, 2020; WHO, 2021). En gelişmiş tedavi, tıbbi tedaviyle yardım edilemeyen kalp yetersizliği hastaları için son çare olan kalp naklidir. Ne yazık ki organ bağışçısı ve bağışıklık uyumu eksikliği, olası kalp nakli sayısını sınırlamaktadır. Üstelik bu hastalar hayatlarının geri kalanında bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanmak zorunda kalmakta ve dolayısıyla fırsatçı enfeksiyonlara yakalanma riski artmaktadır. KVH'lerde geleneksel tedavilerin bu etkisizliği, hasarlı dokunun iyileşmesi ve yenilenmesi için yeni, minimal invaziv terapötik stratejilerin geliştirilmesini teşvik etmektedir (Belien, 2022). Bugüne kadar KVH'lerin tedavisinde mezenkimal kök hücreleri (MSC) ve bunların sekretomlarını (hücre dışı kesecikler gibi) içeren hücre tedavileri, gen tedavileri ile doku mühendisliği (üç boyutlu yapılar) gibi birçok farklı yenilikçi yaklaşım kullanılmıştır (Laflamme, 2005; Nussbaum, 2007; Doppler, 2013; Kook, 2020; Sahoo, 2021; Gokce, 2022; Salerno, 2022).

Geçtiğimiz yıllarda yetişkin memeli kalbinin yenilenme kapasitesini araştıran çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Yaşam boyu insan kalbinin CMC'leri, endotel hücrelerini ve mezenkimal hücreleri (kök hücre bazlı tedaviler) değiştirebildiği vurgulandığından beri, klinik öncesi ve birkaç erken aşamada test edilmiştir. Bu konuda ekzojen kök hücreler sağlamaya ya da kalp rejenerasyonunu tetiklemek için endojen hücreleri uyarmaya yönelik çalışmalar göze çarpmaktadır (Bolli, 2013; Natsumeda, 2017; Wang, 2019; Attar, 2021; Zhang, 2021). Hücre bazlı tedavilerin sayısız avantajı olduğu gibi bazı dezavantajları da vardır. Giderek daha fazla çalışma, kök hücrelerin kalbe nakledildikten sonra, hasarlı dokuyu CMC'lere farklılaşmak yerine parakrin faktörler ve EV sekresyonu yoluyla yenilediğini kanıtlamaktadır (Gandia, 2008; Iso, 2007; Bentzon, 2005; Barbash, 2003; Yee-Goh, 2022). Artan kanıtlar, kök hücre

transplantasyonunun birçok dezavantaja rağmen, KVH tedavisinde umut verici bir seçenek olduğunu göstermektedir.

2.1. Kök Hücre Kaynağı

Son araştırmalar, immünojenisite eksikliği (MHC sınıf II antijen ekspresyonunun eksikliği) ve immünosupresif özellikleri nedeniyle kardiyak rejenerasyon için MSC'leri kullanan kök hücre bazlı tedavilere odaklanmıştır. Kemik iliğinden türetilen MSC'ler (BMSC), 1966'da Friedenstein ve arkadaşları tarafından keşfedilen ilk kök hücreleriydi (Friedenstein, 1966). Bugüne kadar en çok çalışılan kök hücreler olmayı sürdürüyorlar ve yıllardır MSC'lerin ana kaynağı oldular. Ancak kemik iliğinden hücre elde etmek invaziv ve ağrılı bir işlem gerektirmektedir. Üstelik numune çok az miktarda kök hücre içermektedir. Bu iki neden araştırmacıları diğer kök hücre kaynaklarını aramaya teşvik etmiştir (Brown, 2019).

MSC'lerin terapötik canlılığının ardındaki neden; kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu, diş dokuları, plasenta, iskelet kasları ve kalp dokusu gibi çeşitli dokulardan izole edilebilen yetişkin, multipotent kök hücreler olmasıdır (Kozłowska, 2019; Bar, 2021). MSC'lerin hangi dokudan izole edildiğine bakılmaksızın, Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği'nin (ISCT) Mezenkimal ve Doku Kök Hücre Komitesi tarafından belirlenen uygun kriterleri karşılamaları gerekmektedir (Dominici, 2006).

ISCT, kök hücrelere yönelik minimum kriterleri oluşturmak için BMSC'leri kullanmıştır (Dominici, 2006). Öncelikle kök hücrelerin standart kültür koşullarında plastiğe yapışması ve CD44, CD73, CD90 ve CD105 gibi yüzey moleküllerini eksprese etmesi gerekmektedir. İkinci olarak, hücrelerin HLA-DR işaretçisi, monositik belirteçler (CD14 veya CD11b, CD79a veya CD19) ve hematopoietik soy belirteçleri (CD34 ve CD45) açısından negatif olması gerekmektedir. Üçüncü olarak ise MSC'lerin *in vitro* olarak osteoblastlara,

adipositlere ve kondroblastlara farklılaşması gerekmektedir. Ayrıca ISCT, 2016 yılında, seçilen MSC işaretleyicilerini doğrulamak için seçilen gen ürünlerinin kantitatif RNA analizi, işlevsel olarak ilgili yüzey işaretleyicilerinin akış sitometri analizi ve sekretomun protein bazlı analizi gibi analitik yöntemler de oluşturmuştur (Galipeau, 2016). Bu üç ana gereksinime ek olarak, MSC'lerin ayrıca trofik faktörlerle immünomodülasyonu desteklemesi gerekmektedir (Brown, 2019; Krampera, 2013; Alvites, 2022). MSC'lerin immünomodulator kapasitesi de doku homeostazında ve doku rejenerasyonunda önemli bir rol oynar, ancak kök hücrelerin kökenine bağlıdır.

MSC'ler, anjiyogenezi uyararak ve komşu hücrelerin büyümesini ve hatta farklılaşmasını sağlayarak hasarlı miyokard dokusunu yenileyebilmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinin ve fibroblastların işlevlerini de düzenlerler, bu da MI'dan sonra ortaya çıkan fibrozun azalmasına katkıda bulunmaktadır (Weber, 2019).

2.1.1. Kemik İliğinden Türetilen Mezenkimal Kök Hücreler

Araştırmacılar kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücrelerin (BMSC) çalışılmasında önemli ilerleme kaydetmişlerdir. BMSC'lerin; CD10, CD13, CD44, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166, STRO-1 ve CD49a/CD29 dahil, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGF-R), epidermal büyüme faktörü reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü ve sinir büyüme faktörü reseptörü gibi MSC belirteçlerinin ekspresyonunu sergilediği gösterilmiştir (Kozłowska, 2019; Zhang, 2021). Ayrıca, anti-enflamatuar ve antiapoptotik özelliklerin yanı sıra proliferasyon ve immünomodülasyon için yüksek kapasiteleri, geniş bir sitokinler ve büyüme faktörleri spektrumunun salgılanması yoluyla doku homeostazında ve doku rejenerasyonunda önemli bir rol

oynamaktadır (Weber, 2019). Ek olarak, BMSC'ler, majör histokompatibilite kompleksi MHC-II'nin ekspresyonunun olmaması ve MHC-I'in düşük ekspresyonu nedeniyle çok düşük bir immünojenisite göstermektedir. BMSC'ler kendi kendini yenileyebilir ve *in vitro*da osteoblastlara, adipositlere, kondrositlere, CMC'lere, hepatositlere, endotel hücrelerine, sinir hücrelerine, vasküler düz kas hücrelerine ve iskelet kası hücrelerine (SMC'ler) farklılaşabilmektedir (Bahsoun, 2019). Ayrıca, uzun süreli depolama ve kriyoprezervasyon, morfolojilerini, yüzey işaretleyici ekspresyonlarını veya farklılaşma ve çoğalma potansiyellerini etkilememektedir (Zuk, 2002). Bu özellikler, BMSC'leri kardiyovasküler rejeneratif tıpta ilk ve en umut verici seçenek haline getirmektedir.

2.1.2. Yağ Dokusu Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Yağ dokusundan izole edilen MSC'ler CD10, CD13, CD29, CD44, CD49, CD71, CD73, CD90, CD105 ve STRO-1 proteinini eksprese eder ve CD11b, CD14, CD19, CD31, CD34, CD45, CD56, CD146 veya HLA-DR'yi eksprese etmez (Bourin, 2013; Mildmay-White, 2017; Tompkins, 2018; Ong, 2021). Bununla birlikte, bazı belirteçlerin ifadesi uygulama sırasında değişmektedir. Örneğin yağ dokusu kaynaklı MSC'lerin (AdMSC'ler) erken pasajları, CD34 ekspresyonu ve düşük CD105 ekspresyonu ile karakterize edilmektedir (Mildmay-White, 2017; Ong, 2021). Bunlar, spesifik kültür ortamına yanıt olarak adipositlere, osteositlere, kondrositlere, miyojenik hücrelere, CMC'lere, endotel hücrelerine, vasküler düz kaslara, hepatositlere, epitel hücrelerine ve nöral soy hücrelerine farklılaşma potansiyeline sahip, kendi kendini yenileyebilen hücrelerdir (Cao, 2005; Tsuji, 2014; Ni, 2019). AdMSC'ler sitokinler (IL-10, IDO, TNF, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12 ve IFN-g), büyüme faktörleri (VEGF, hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), TGF- β ve temel

fibroblast büyüme faktörü) ve prostaglandin E2 salgılar (Ribeiro, 2013). Ayrıca, NK ve B hücreleri üzerinde güçlü bir immünoşüpresif etkiye sahiptirler (Badowski, 2019). Bunların yanında ne yazık ki, AdMSC'lerin sınırlı bir proliferatif kapasitesi vardır. Ayrıca, uzun süreli depolamadan sonra canlılıkları ve farklılaşma yetenekleri azalmaktadır (Sadat, 2007). Öte yandan, AdMSC'ler BMSC'lerden daha az invaziv olarak elde edilebilir ve anjiyojenik, antiapoptotik potansiyelleri ile büyüme faktörlerinin salgılanması, araştırmacıları bunları kardiyak rejenerasyon için kullanmaya teşvik etmektedir. Veriler, AdMSC'lerin primer CMC'leri hipoksi veya serum yoksunluğunun neden olduğu apoptozdan koruduğunu, ayrıca intramiyokardiyal AdMSC enjeksiyonunun iyileşmiş enfarktüsli kalpte kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermektedir (Valina, 2007; Bagno, 2012; Hong, 2014; Bagno, 2016). Ayrıca, HGF ve IGF-1'in bu hücreler tarafından aşırı ekspresyonu, kan akışını artırarak, fibrozu azaltarak ve kardiyak kök hücreleri (CSC'ler) göç, proliferasyon ve farklılaşma için tetikleyerek rejeneratif potansiyellerini arttırmaktadır (Gronthos, 2000; Zhu, 2009).

2.1.3. Diş Kök Hücreleri

Kök hücrelerin bir başka kaynağı da ağız boşluğunun dokularıdır. Bu kaynağın önemli bir avantajı, zengin bir MSC kaynağına kolay erişimdir. Diş kök hücreleri (DSC'ler), diş pulpası kök hücrelerine (DPSC'ler), dökülmüş süt dişlerinden (SHED) kök hücrelere, periodontal ligament kök hücrelerine, diş folikülü kök hücrelerine, apikal papilladan kök hücrelere ve dişeti kök hücrelerine ayrılabilir (Miura, 2003; Seo, 2004; Morsczech, 2005; Sonoyama, 2008; Mitrano, 2010; Xin, 2013). BMSC'lerde olduğu gibi, bu hücreler kendi kendini yenileme kapasitesi ve fibroblast morfolojisi sergilemektedir. DSC'ler *in vitro* olarak osteoblastlar, odontoblastlar, kondrositler, adipositler, nöronlar, endotel hücreleri, miyositler, CMC'ler ve hepatositler olarak farklılaşabilir, ancak farklılaşma kapasiteleri menşei yerlerine

bağlıdır (Miura, 2003; Seo, 2004; Pierdomenico, 2005; Zhang, 2016; Gan, 2020). Ayrıca bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşime girmektedirler (Yasui, 2017). Pulpa dokusu, yukarıda bahsedilen diğer diş dokularına göre daha fazla sayıda kök hücre içermektedir. DPSC'lerin izole edilmesi nispeten kolaydır, çünkü dişler genellikle biyolojik atık olarak ortodontik prosedürlerle elde edilmektedir. DPSC'ler ilk olarak Gronthos ve ark. tarafından etkilenen azı dişlerinin pulpasından izole edilmiştir (Behfar, 2007). DPSC'ler ISCT'nin gereksinimlerini karşılamaktadır ve BMSC'lere benzer şekilde pluripotent kök hücre belirteçlerinin ve kemik belirteçlerinin ekspresyonunu sergilemektedir (Martens, 2012; Hilkens, 2016; Longoni, 2020). Daha sonra, Miura ve ark. insan süt dişlerinin pulpasında, DPSC'lerden daha yüksek proliferasyon hızına ve *in vivo* olarak daha iyi osteoindüktif yeteneğe sahip nispeten olgunlaşmamış kök hücreler tanımlamıştır (Seo, 2004). DPSC'ler ve SHED, büyük klinik potansiyelleri, kolay çoğalmaları ve her şeyden önce noninvaziv erişilebilirlikleri nedeniyle rejeneratif tıpla ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, hem kısa hem de uzun süreli kriyoprezervasyondan sonra multipotent özellikleri korumaktadırlar (Beltrami, 2003). Veriler, DPSC'lerin daha güçlü bir immünomodülatör etkiye sahip olduğunu ve hipoksik bir ortamda daha güçlü antiapoptotik etkilere aracılık ettiğini, anjiyogenezi uyardığını ve doku onarımını diğer dokulardan türetilen MSC'lerden çok daha etkili bir şekilde desteklediğini göstermektedir (Zuk, 2002; Bourin, 2013).

2.1.4. Kardiyak Kök/Progenitör Hücreler

Eski paradigmaya göre, kalbin postmitotik bir organ olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, bu tez, yetişkin kalbinin, c-kit (tip III reseptör tirozin kinaz c-kiti / CD117), Sca-1 (kök hücre antijeni 1) ve Abcg2 (ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları) gibi kök hücre belirteçlerini eksprese eden küçük hücrelerden oluşan bir rezervuar içerdiğini gösteren araştırmalarla çürütülmüştür

(Mabotuwana, 2022; Barile, 2007; Scalise, 2019; Bearzi, 2007). Bu yerleşik dokuya özgü endojen multipotent hücreler kalp homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulgulara göre, gelişmekte olan ve yetişkin kalpte birkaç CSC popülasyonu tanımlanmıştır: CSC'ler/c-kit (Barile, 2007; van Vliet, 2008), CSC'ler/SCA-1 (Scalise, 2019; Messina, 2004), kardiyosfer kaynaklı hücreler (CDC'ler) (Martin, 2004), kardiyak yan popülasyon hücreleri (Sandstedt, 2012; Bollini, 2014), epikard türevi hücreler (Nosedo, 2015), PDGFR α eksprese eden CSC'ler (PDGF-R-alfa)—koloni oluşturan birimler fibroblastlar (Cai, 2003) ve CSC'ler/Adacık-1 (Albericio, 2022). Bu hücreler klonojenik, kendi kendini yenileyen, multipotent bir potansiyel gösterir *in vitro* ve *in vivo* yanı sıra, özellikle CSC'ler/c-kit ve CDC'ler olmak üzere *in vivo* olarak önemli rejeneratif potansiyel göstermektedir.

Ayrıca, CSC'ler Oct3/4, Nanog, Bmi-1 ve Isl-1, Nkx2.5, MEF2C, GATA4, SOX17 ve WT1'i (kardiyojenik transkripsiyonel faktörler) eksprese etmektedir (Bearzi, 2007; Nadal-Ginard, 2014). Doku hasarına, hipoksiye, iskemiye veya başka bir hücrel stres türüne yanıt olarak, yetişkin kalbinde yeni CMC'lere, endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine çoğalma ve farklılaşma için tetiklenmektedirler (Martin, 2004; Barile, 2007; van Vliet, 2008). *In vitro* kültürde CSC'ler, kardiyovasküler rejenerasyonu etkileyen IGF-1, HGF, TGF- β 1 süper ailesi, aktivinler, BMP-10, nöregulin-1 ve periostin gibi anti-inflamatuar, antiapoptotik büyüme faktörlerini kültür ortamına döker (Vicinanza, 2017).

Veriler, CSC'lerin/c-kit'in güçlü immünomodülatör özelliklere ve uzun süreli depolamaya sahip olduğunu, kriyoprezervasyonun hücre morfolojisini ve immünofenotipini veya daha da önemlisi farklılaşma ve proliferasyon potansiyellerini etkilemediğini göstermektedir (Martin, 2004; Barile, 2007; Vicinanza, 2017). Bazı araştırmacılar, CSC'lerin

miyokard hücre homeostazı, onarımı ve rejenerasyonunu desteklemek için gerekli ve yeterli olduğunun altını çizmektedir (Reardon, 2022; Ellison, 2013; Ahmed, 2022). Ne yazık ki, bu hücrelerin elde edilmesi, ciddi komplikasyon riski ile ilişkili invaziv bir prosedür olan endomiyokard biyopsisi gerektirmektedir (Mishra, 2022). Bu nedenle, allojenik CSC'lerin hipoimmünojenik olduğunu ve allostimülasyonu teşvik eden immünomodülatör kapasiteye sahip olduğunu gösteren birçok veri vardır (Aggarwal, 2005; Lauden, 2013). M2 makrofaj polarizasyonunu teşvik ederler, düzenleyici T lenfositlerini artırırlar ve T hücresi proliferasyonunu azaltırlar (Xu, 2017).

2.2. MSC'lerin Farklılaşma Potansiyeli: Kök Hücre Bazlı Tedavi

Özellikleri nedeniyle, MSC'ler onlarca yıldır araştırılmaktadır. Kök hücreler hakkındaki bilgiler artmaktadır bu da bakış açılarını genişletmekte ve rejeneratif tıpta yeni umutlar vadetmektedir. Farklı kaynaklardan gelen MSC'ler, uygun koşullar altında hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak hemen hemen her tür hücreye farklılaşabilir. Bu özellikleri, araştırmaların KVH tedavisinde yeni stratejiler ve çözümler bulmasına ve MSC'lerin terapötik etkinliğini artırmasına yardımcı olmaktadır. Bugüne kadar MSC'nin osteoblastlara, kondrositlere ve adipositlere *in vitro* farklılaşması için çeşitli protokoller ve modifikasyonlar oluşturulmuştur. MSC'nin CMC'lere farklılaşması içinse protokoller sınırlıdır, çünkü *in vitro* kültürde fonksiyonel CMC'lere veya kardiyomiyosit benzeri hücrelere (CLC'ler) dönüşümleri zordur. Bunun bir nedeni, farklılaşma potansiyelinin MSC'lerin menşei yerine bağlı olmasıdır. İkinci olarak, elde edilen CMC'ler/CLC'ler, yaralanan miyokarda aşılacak uygun mekanik ve elektriksel özelliklere sahip olmalıdır. Çalışmaların çoğu, çeşitli indüktör faktörleri kullanılarak BMSC'ler üzerinde gerçekleştirilmiştir. CMC'lere ilk başarılı BMSC farklılaşması 1999 yılında Makino ve ark. tarafından son zamanlarda

uygulanan en yaygın kardiyak indükleyici olan 5-azasitidin (5-aza) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Diğer araştırmacılar, BMSC'leri CMC'lerin fenotipik özelliklerini elde etmeye teşvik etmek için 5-aza, salvianolik asit B (SalB) ve bir CMC lizis ortamı içeren bir kokteyl yöntemi kullanmışlardır. Başka bir çalışmada, BMSC'leri ve AdMSC'leri fonksiyonel CMC'lere dönüştürmek için 5-aza ve TGF- β 1'in kullanımı araştırılmıştır. Her iki MSC tipinin elde edilen işlevselliği, araştırmacıların TGF- β 1 tarafından indüklenen AdMSC'lerin CVD kök hücre tedavisi için BMSC'lerden daha uygun olduğu sonucuna varmalarını sağlamıştır. KVH'lerde MSC'lerle yapılan klinik çalışmaların umut verici sonuçlarına rağmen, kök hücrelerin klinik ortamda kardiyak fonksiyon üzerindeki yararları tartışmalıdır.

2.2.1. Kök Hücre Bazlı Tedavinin Sınırlamaları

MSC'ler, rejeneratif potansiyelleri nedeniyle KVH tedavisinde değerlidir. Ancak kök hücrelerin bazılarının kullanımı çeşitli sınırlamalar nedeniyle zordur. İlk olarak, MI ve KY sonrası her hasta belirli sayıda kök hücreye ihtiyaç duymaktadır. Kaynak doku, ototransplantasyon için yeterli kök hücre içermediğinden, hücrelerin *in vitro* kültürde çoğaltılması gerekmektedir. Genişletilmiş ekim, hücre popülasyonunun iki katına çıkması (NCPD) ile ifade edilen hücresel yaşlanmaya neden olmaktadır. NCPD'nin artan sayıda geçişle düştüğü ve hücrelerin *in vitro* çoğalma yeteneğini kaybetmeden önce yaklaşık 15-30 PD olduğu gösterilmiştir. İkincisi, uzun vadeli büyüme, MSC'lerin farklılaşma yeteneğini, immün düzenleyici potansiyelini, heterojenliğini, proliferasyon etkinliğini ve hayatta kalmasını etkileyebilecek morfolojik, fenotipik ve genetik değişiklikleri etkileyebilmektedir. Yaşlanmış MSC'ler tipik iğ şekillerini değiştirir, genişler ve düzleşir. Genel olarak, her hücre bölünmesi, hücre yaklaşık 50 bölünmeye ulaşana kadar kromozomal telomerlerin kısalmasıyla bağlantılıdır ve bundan sonra durur ve yaşlanır. Üçüncüsü, yaşlanan hücre, yaşlanma ile

ilişkili farklı salgı fenotipleri (SASP'ler) faktörlerini salgılayarak, yaşlanmayı yayararak doku yenilenmesini etkileyebilecek olan çevredeki hücreleri etkileyebilmektedir. SASP'ler, inflamatuvar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matris yeniden şekillenen proteazlar ve lipidlerden oluşmaktadır. Ek olarak, erken yaşlanma, proinflamatuvar faktörlerin ekspresyonunda değişikliklere ve immünomodülatör potansiyelin azalmasına neden olabilmektedir.

2.3.Mezenkimal Kök Hücresiz Tedavi—MSC'nin Sekretomu

Hücresiz tedaviler rejeneratif tıpta popülerlik kazanmaktadır. Giderek artan kanıtlar, MSC'lerin, transplantasyondan sonra kök hücre farklılaşmasından ziyade, parakrin sekresyonu yoluyla miyokardiyal iyileşmeyi desteklediğini göstermektedir. Araştırmalar, kök hücrelerin, kaynaklarına, sınırlarına veya yüzeylerine bağlı olarak kültür ortamlarına çeşitli sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve IL-1, IL-6, VEGF, HGF, IGF- dahil olmak üzere anti-inflamatuvar faktörler eklediklerini göstermektedir. Bu parakrin faktörler, MSC ile koşullandırılmış bir ortamı (MSC-CM) veya sekretomu oluşturmaktadır. MSC sekretomu hücre canlılığını, çoğalmasını, apoptozu, anjiyogenezi, fibrozisi ve bağışıklık tepkilerini etkilemektedir.

Farklı ortamlardaki MSC'ler ayrıca, kökenlerine göre eksozomlara (EX'ler), mikroparçacıklara (MV'ler) ve apoptotik cisimlere bölünebilen, membrana bağlı kesecikler olan EV'leri ortama salgılamaktadırlar. Apoptotik cisimler EV'ler arasında en büyüğüdür ve boyutları 0,5 ile 2 μm arasındadır . Apoptotik hücre ölümünün son aşamasından geliştiklerinden, mikronükleuslar, kromatin kalıntıları, sitozol kısımları, bozulmuş proteinler, DNA fragmanları ve hatta sağlam organeller gibi çok çeşitli hücresel bileşenleri içerebilmektedirler. MV'ler membran

tomurcuklanması yoluyla ortaya çıkar ve EX'lerle karşılaştırıldığında boyut olarak heterojendir ve 100 ile 500 nm arasında ölçülmektedir. Fosfatidilserin, metaloproteinazlar, bazı integrinler ve selektinleri (P-selektin) içermektedirler. Bunun tersine, çok kesecikli cisimlerden türetilen EX'ler en küçük olanlardır ve 40-120 nm ölçülerindedir. Moleküler içerikleri hücre tipine bağlıdır ve çoğunlukla lipitler, proteinler (örneğin, HSP60, HSP70 ve HSP90 gibi ısı şoku proteinleri), metabolitler, DNA, mRNA'lar, mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve uzun kodlamayan RNA'lardan oluşmaktadır. İçeriğe bağlı olarak EX'ler, alıcı hücrelerin fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarını (bağışıklık tepkileri ve hayatta kalma mekanizmaları) etkileyebilir. Ayrıca hücre içi iletişimden de sorumludurlar.

MSC'ler doku onarımını iyileştirebilen gizli biyoaktif molekülüdür. KVVH'lerde sekretom/CM, miyokardiyal koruma, kardiyak yeniden şekillenme, neovaskülarizasyon ve CSC farklılaşmasının uyarılmasında rol oynamaktadır. MSC-CM'nin terapötik etkisi iskemik kalp hasarı modellerinde doğrulanmıştır ve en önemlisi kök hücre bazlı tedaviyle karşılaştırılabilir olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular, kök hücre izolasyonu ve kültürünü içeren maliyetli prosedürlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olabilir. Bu, MSC-CM'nin cerrahi invazivliği en aza indiren, anında uygulama için kullanıma hazır bir malzeme haline gelebileceği anlamına gelir. Üstelik CM'nin üretilmesi kolaydır çünkü özel kültür ortamına veya ekipmanına ihtiyaç yoktur. Kök hücrelerin aksine, sekretomun saklanması daha kolaydır çünkü özel reaktiflerle kriyoprezervasyona ihtiyaç duymaz; bunun yerine dondurmak veya liyofilize etmek yeterlidir, bu da nakliye için daha az karmaşık hale getirir. Sekretomun (CM ve EX'ler) enfarktüs sonrası kalp üzerindeki olumlu etkilerine ek olarak, ksenogenik ve allojenik eksozom tedavisinin hiçbir immünolojik yanıt göstermediğini belirtmekte de fayda vardır.

Bu, donör-alıcı eşleşmesi olmadan KVH tedavisi için yeni perspektifler açmaktadır.

2.3.1.MSC Sekretom Tedavisinin Sınırlamaları

MSC sekretomunun KVH tedavisindeki faydalarına rağmen, hala hastaları tedavi etmek için kullanılabileceği bir noktaya ulaşmaktan çok uzaktayız. MSC-CM'nin rejeneratif tıpta kullanımı onaylanmadan önce, karşılaşılan zorlukların en azından bir kısmının ortadan kaldırılması gerekmektedir. En acil sorun, MSC-CM ve MSCs-EX'lerin edinimi ve kalite kontrollerine yönelik standardizasyon yöntemlerinin eksikliğidir; GMP yöntemleri yoktur. CM'nin içeriği hücre sayısına ve hatta kültür süresine bağlıdır. MSC'lerin salgılama potansiyelinin hücre büyüme ortamına, içeriğine ve öncelikle kültür koşullarına bağlı olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma hipoksinin, ortama saçılan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin düzeyini değiştirerek MSC'lerin parakrin etkisini etkilediğini göstermektedir. Ayrıca izolasyon yöntemi EX'lerin konsantrasyonunu, saflığını, boyutunu ve içeriğini etkilemektedir. Sonuç olarak, karakterize edilen özelliklere sahip CM ve yüksek saflıkta EX numunelerinin elde edilmesine yönelik üretim protokollerinin standartlaştırılması önemlidir. Ek olarak, MSC-CM ve MSC-EX'lerin içeriğine ilişkin doğrulanmış bulgular, bireysel hastalıklara yönelik tedavi prosedürlerinin seçimine yardımcı olmak için kullanılmalıdır.

Daha önce de bahsedildiği gibi sekretomun saklanması hücrelere göre daha kolaydır. Ancak EV'nin dondurulmasının zorluklarını gösteren raporlar vardır. İkincisi, CM, genel olarak kısa in vivo yarı ömre sahip kararsız moleküller olan ve daha sık dozlamayı zorunlu kılan sitokinler ve büyüme faktörlerini içermektedir. Tersine, EX'lerin kalbe dağılımı, karaciğer ve dalaktaki mononükleer fagosit sisteminin tercihli alımıyla sınırlıdır. Ayrıca sekretom, yetersiz hedef organ spesifikliği ile

ilişkilidir. Sonuç olarak, EX'lerin, hedef hücrelere (CMC'ler) ulaşmasını sağlayan, membran üzerinde hedef proteinlerle tasarlanması gibi EX'lerin çeşitli modifikasyonları gerçekleştirilmektedir. Sekretom faktörlerinin uygun şekilde verilmesi ve kontrollü, sürekli salınımı, hidrojel gibi farklı iskelelerle desteklenebilir. Son olarak, hücresiz tedavideki en büyük zorluk, kontrolsüz CM ve EX etkisi hakkında bilgi eksikliğidir. Hedef doku üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir ancak kullanımlarının insan vücudu üzerindeki uzun vadeli sonuçlarının hala araştırılması gerekmektedir. Yapılan bir çalışma MSC-CM'nin kök hücrelerle kıyaslanabilir tümör büyümesini indüklemeye potansiyelini doğrulamıştır; dolayısıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3. SONUÇ

Kalp hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde bir sorundur. Onlarca yıldır dünya çapındaki araştırmacılar kalp rejenerasyonu için en iyi çözümü aramaktadırlar. Rejeneratif, neovaskülarizasyon ve immün düzenleyici kapasiteleri nedeniyle kök hücrelere dayalı tedavi umut verici bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak MSC temelli tedaviler, biyoetik kurullardan ve yasal kurumlardan izin alınmasının yanı sıra, zaman alıcı bir çoğalmayı da içermektedir. Ayrıca kalp hastalıklarının çoğunluğu yaşlı hastalarla ilişkilidir ve yaşın hastanın kök hücrelerini etkilediği gösterilmiştir. Bu sorun bir allograft ile çözülebilirken, bağışıklığın reddedilmesi riskini de beraberinde getiren donör eşleşmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca, enfarktüs sonrası kalp ortamı elverişsiz olduğundan, çoğu hücre MSC transplantasyonundan sonra kaybolmaktadır. Birçok araştırmacı bu soruna çözüm bulmaya çalışmıştır. Çeşitli klinik öncesi çalışmalar, MSC'den türetilmiş bir sekretom nakli kullanılarak MSC bazlı terapiyle karşılaştırılmış ve yan etkileri

olmadan miyokard rejenerasyonunu göstermiştir. MSC'den türetilen sekretomun en önemli avantajının, enjeksiyondan sonra alıcının bağışıklık tepkisinin olmaması olduğunu belirtmekte fayda vardır. İmmünojenik olmayan özellikleri, allo ve hatta ksenograftların kullanımına izin vererek onları kök hücrelerden daha çekici hale getirmektedir.

Kök hücre bazlı tedavi veya hücresiz tedavi, kalp hastalıklarında geleneksel tedavinin yerini alacak mı? Sorunun cevabı kolay değildir. Her iki terapi türü de umut verici seçenekler gibi görünmektedir, ancak uzun vadeli sonuçlarını belirlemek için henüz az zaman geçmiştir. Ancak gelecekte hekimlerin hangi tedavi yönteminin kullanılacağına karar vermesi gerekebilir. Karar, genel sağlık durumu ve eşlik eden hastalıkları da dahil olmak üzere her hastaya göre uyarlanmalıdır. Çünkü bu faktörler hem geleneksel tedavinin hem de yeni prosedürlerin başarısını belirlemektedir.

Kök hücreler ve bunların sekretomları kalp tedavisi için yeni olanaklar sunmaktadır. Bununla birlikte, kök hücre bazlı veya hücresiz tedavinin, KVH'lerin geleneksel tedavisini destekleyebilmesi için kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, AC., Lopes, B., Sousa, P., and Maurício, A. C. (2022). Mesenchymal stem/stromal cells and their paracrine activity—immunomodulation mechanisms and how to influence the therapeutic potential. *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 2, Article ID 381.
- Attar, A., Bahmanzadegan Jahromi, F., Kavousi, S., Monabati, A., and Kazemi, A. (2021). Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 12, no. 1, Article ID 600.
- Bahsoun, S., Coopman, K., and Akam, E. C. (2019). The impact of cryopreservation on bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a systematic review. *Journal of Translational Medicine*, vol. 17, no. 1, Article ID 397.
- Bar, JK., Lis-Nawara, A., and Grelewski, PG. (2021). Dental pulp stem cell-derived secretome and its regenerative potential. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 21, Article ID 12018.
- Barbash, IM., Chouraqui, P., Baron J. et al. (2003). Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*, vol. 108, no. 7, pp. 863–868.
- Beliën, H., Evens, L., Hendrikx, M., Bito V., and Bronckaers, A. (2022). Combining stem cells in myocardial infarction: the road to superior repair?" *Medicinal Research Reviews*, vol. 42, no. 1, pp. 343–373.
- Bentzon, JF., Stenderup, K., Hansen FD. et al. (2005). Tissue distribution and engraftment of human mesenchymal stem cells immortalized by human telomerase reverse

- transcriptase gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 330, no. 3, pp. 633–640.
- Bolli, R., Tang, XL., Sanganalmath SK. et al. (2013). Intracoronary delivery of autologous cardiac stem cells improves cardiac function in a porcine model of chronic ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, vol. 128, no. 2, pp. 122–131.
- Bourin, P., Bunnell, BA., Casteilla L. et al. (2013). Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*, vol. 15, no. 6, pp. 641–648.
- Brown, C., McKee, C., Bakshi S. et al. (2019). Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, vol. 13, no. 9, pp. 1738–1755.
- Butler, D. (2011). Un targets top killers. *Nature*, 477:260261.
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I. et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, vol. 8, no. 4, pp. 315–317.
- Doppler, SA., Deutsch, MA., Lange, R, and Krane, M. (2013). Cardiac regeneration: current therapies—future concepts. *Journal of Thoracic Disease*, vol. 5, no. 5, pp. 683–697.
- Friedenstein, AJ., Piatetzky-Shapiro, II., and Petrakova, KV. (1966). Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, vol. 16, no. 3, pp. 381–390.

- Galipeau, J., Krampera, M., Barrett, J. et al. (2016). International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. *Cytotherapy*, vol. 18, no. 2, pp. 151–159.
- Gandia, C., Armiñan, A., García-Verdugo JM, et al. (2008). Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction. *Stem Cells*, vol. 26, no. 3, pp. 638–645.
- Giwa, S, Lewis, JK, Alvarez, I, Langer, R, Roth, AE, Church, GM, Markmann, JF, Sachs, DH, Chandraker, A, Wertheim, JA, Rothblatt, M, Boyden, ES, Eidbo, E, Lee, WPA, Pomahac, B, Brandacher, G, Weinstock, DM, Elliott, G, Nelson, D, Acker, JP, Uygun, K, Schmalz, B, Weegman, BP, Tocchio, A, Fahy, GM, Storey, KB, Rubinsky, B, Bischof, J, Elliott, JAW, Woodruff, TK, Morris GJ, Demirci, U, Brockbank, KGM, Woods, EJ, Ben, RN, Baust, JG, Gao, D, Fuller, B, Rabin, Y, Kravitz, DC, Taylor, MJ, Toner, M. (2017). The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nat Biotechnol.*, **35**:530–542.
- Gokce, C., Gurcan, C., Delogu, LG., and Yilmazer, A. (2022). 2D materials for cardiac tissue repair and regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 9, Article ID 802551.
- Iso, Y., Spees, JL., Serrano C. et al. (2007). Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 354, no. 3, pp. 700–706.

- Kook, YM., Hwang, S., Kim, H., Rhee, KJ., Lee, K. and Koh, WG. (2020). Cardiovascular tissue regeneration system based on multiscale scaffolds comprising double-layered hydrogels and fibers. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, Article ID 20321.
- Kozłowska, U., Krawczyński, A., Futoma, K. et al. (2019). Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues. *World Journal of Stem Cells*, vol. 11, no. 6, pp. 347–374.
- Krampera, M., Galipeau, J., Shi, Y., Tarte, K., and Sensebe, L. (2013). Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells—The International Society for Cellular Therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy*, vol. 15, no. 9, pp. 1054–1061.
- Laflamme, MA., and Murry, CE. (2005). Regenerating the heart. *Nature Biotechnology*, vol. 23, no. 7, pp. 845–856.
- Liew, LC., Ho, BX., and Soh, BS. (2020). Mending a broken heart: current strategies and limitations of cell-based therapy. *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 11, no. 1, Article ID 138.
- Lopez, E.O., Ballard, B.D., Jan, A. (2021). Cardiovascular Disease, *StatPearls Publishing*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>.
- Mildmay-White A., and Khan, W. (2017). Cell surface markers on adipose-derived stem cells: a systematic review. *Current Stem Cell Research & Therapy*, vol. 12, no. 6, pp. 484–492.
- Murry, CE, Wiseman, RW, Schwartz, SM, Hauschka, SD. (1996) Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. *J clin invest.*, **98**:2512–2523.

- Natsumeda, M., Florea, V., Rieger A. C. et al. (2017). A combination of allogeneic stem cells promotes cardiac regeneration. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 70, no. 20, pp. 2504–2515.
- Nussbaum, J., Minami, E., Laflamme, MA. et al. (2007). Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *The FASEB Journal*, vol. 21, no. 7, pp. 1345–1357.
- Ong, WK., Chakraborty, S., and Sugii, S. (2021). Adipose tissue: understanding the heterogeneity of stem cells for regenerative medicine. *Biomolecules*, vol. 11, no. 7, Article ID 918.
- Sahoo, S., Kariya, T., and Ishikawa, K. (2021). Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 18, no. 6, pp. 389–399.
- Salerno, N., Salerno, L., Marino F., et al. (2022). Myocardial regeneration protocols towards the routine clinical scenario: an unseemly path from bench to bedside. *eClinicalMedicine*, vol. 50, Article ID 101530.
- Tompkins, BA., Balkan, W., Winkler J. et al. (2018). Preclinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Circulation Research*, vol. 122, no. 7, pp. 1006–1020.
- Wang, Y., Xu, F., Ma J. et al. (2019). Effect of stem cell transplantation on patients with ischemic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 10, no. 1, Article ID 125.
- Weber, B., Lackner, I., Haffner-Luntzer, M. et al. (2019). Modeling trauma in rats: similarities to humans and

potential pitfalls to consider. *Journal of Translational Medicine*, vol. 17, no. 1, Article ID 305.

World of Health Organization. (2021). Cardiovascular diseases. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 .

Yan, Y., Liu, B., Du, J. et al. (2021). SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*, vol. 8, no. 3, pp. 2210–2219.

Yee-Goh, AS., Yamauchi, A., van Hout I. et al. (2022). Cardiac progenitor cells and adipocyte stem cells from same patients exhibit in vitro functional differences. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 10, Article ID 5588.

Zhang, J., Bolli, R., Garry et al. (2021). Basic and translational research in cardiac repair and regeneration: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 78, no. 21, pp. 2092–2105.

Zuk, PA., Zhu, M., Ashjian P. et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*, vol. 13, no. 12.

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİKTE İLERİ
ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com