

VETERİNER PATOLOJİSİ KONULARI

Editör: Dr.Öğr.Üyesi İsmail BOLAT

yaz
yayınları

Veteriner Patolojisi Konuları

Editör

Dr.Öğr.Üyesi İsmail BOLAT

yaz
yayınları

2025

Veteriner Patolojisi Konuları

Editör: Dr.Öğr.Üyesi İsmail BOLAT

© 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 978-625-5547-94-1

Mart 2025 – 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

Karaciğerde Kolestazis	1
<i>İsmail BOLAT, Yavuz Selim SAĞLAM, Selim ÇOMAKLI, Merve BOLAT</i>	
Köpek Gençlik Hastalığına Patolojik Yaklaşım	13
<i>Selim ÇOMAKLI, İsmail BOLAT</i>	
Diyabetik Yara ve Normal Yara İyileşmesinin Patolojik Farkları	25
<i>Metin KİLİÇLİOĞLU, Serkan YILDIRIM</i>	
Contributions of Oxidative Stress in Pathological Studies	44
<i>Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK</i>	

"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."

KARACİĞERDE KOLESTAZİS¹

İsmail BOLAT¹

Yavuz Selim SAĞLAM²

Selim ÇOMAKLI³

Merve BOLAT⁴

1. GİRİŞ

Karaciğer dokusu; plazma protein sentezi, glukogenez ve glikojen depolama, kolesterol metabolizması, yağların yıkımlanması ve safra asidinin sentezlenmesi ve uzaklaştırılmasında görev alan vücutta ki en büyük metabolik organdır. Bunların yanı sıra karaciğer dokusu çeşitli ilaçların metabolize olmasında ve onların detoksifikasyonunda da önemli rol alır. Ayrıca karaciğerin en önemli ve birincil görevi sindirim sisteminde emilen besinlerin ve maddelerin güvenliğini sağlayarak bu maddelerin sistemik dolaşımına katılmasını sağlamaktır (1).

Karaciğerde üretilen safranın oluşumunda ya da oluşturulduktan sonra safra kanalları ile uzaklaştırılmadığı durumda dokuda biriken safra kolestazise sebep olmaktadır. Karaciğerde kolestazisin gelişiminde kalıtsal nedenler sebep

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ismail.bolat@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1398-7046.

² Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, yssaglam@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7861-9642.

³ Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, selim.comakli@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8744-7686.

⁴ Arş. Gör. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, mervebolat@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-00001-5836-5529.

olabileceği gibi çeşitli ilaç kullanımı, cinsiyet hormonları, inflamasyona bağlı olarak salınan sitokinler de kolestaz gelişiminde etkili olabilmektedirler (2).

2. KARACİĞERİN ANATOMİK VE HİSTOLOJİK YAPISI

Karaciğer dokusu yetişkin bir insan vücudunda ortalama 1.5 kg ağırlığında olup vücut ağırlığının ortalama %2.5'ünü oluşturmaktadır. Karın boşluğu içerisinde bulunan karaciğer dokusu diyaframın hemen yanında ve karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer alır. Karaciğer dokusu; sağ, sol, kaudat ve kare olmak üzere 4 lobdan oluşmaktadır. Karaciğer dokusunun sağ lobun alt kısmında ise safra kesesi yer almaktadır. Kaudat lobun alt kısmında hepatik arter ve hepatik portal venin karaciğere bağlandığı porta hepatis yer alır. Porta hepatitisin hemen altında ise safra kanalları yer alır. Bu portal hepatis ven karaciğerin fonksiyonlarına devam edebilmesi için hayati öneme sahiptir. Bu ven sistemi sayesinde sindirim sisteminden elde edilen maddelerin kan yoluyla karaciğere gelmesi sağlanır.

Karaciğer dokusunun temel fonksiyonlarının yapıldığı yer karaciğer paransim dokusudur. Bu paransim yapısı histolojik olarak altıgen lobüller yapılardan oluşmaktadır. Bu lobüllerin içerisinde karaciğerin asıl hücreleri olan hepatositler başta olmak üzere, merkezi vena, portal triat (arter, ven ve safra kanalları), vena sentralisterden portal tiratlara giden sinüzoidler, kupffer hücreleri ve disse aralığı bulunmaktadır (3).

3. KARACİĞERDE SAFRA ÜRETİMİ

Karaciğer dokusunun ana görevlerinden birisi de safra üretimi yapmasıdır. Sağlıklı bir karaciğer dokusu günde ortalama 700-1200 ml civarında safra salgılar. Bu safranın ise asıl görevi

bağırsak dokusunda sindirime yardımcı olmaktır. Karaciğerde üretilen bu safra maddesinin içerisinde; safra tuzları, kolestrol, bilirubin ve çeşitli elektrolitler bulunur. Safra; alkali özellikte olup acımsı bir tadı olan yeşil renkte sıvı bir maddedir. Bu madde karaciğerde hepatositler tarafından oluşturulur ve safra kanallarına salınır. Kanallara salınan bu safra asitleri konjuge hale gelerek yağların bağırsak emülsifikasyonu ve emilimi için gereklidir. Bu konjuge safra tuzları ileumun terminal bölgesinde geri emilerek yeniden salgılanmak üzere karaciğer dokusuna portal dolaşım ile geri döner (4).

Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı, yalnızca safra asitlerinin geri dönüşümü ve besin maddelerinin emilimi için değil, aynı zamanda tüm vücut lipid metabolizmasının düzenlenmesi için de önemli bir fizyolojik yol görevi görür. Ancak, bu son derece etkili ve karmaşık fizyolojik sürecin altında yatan mekanizma ancak yakın zamanda çözülmüştür.

Vücutta üretilen serbest ve konjuge safra asitleri retinoid X reseptörü ile bir heterodimer oluşturan ve gen transkripsiyonunu uyarmak için FXR hedef genlerinin promotörlerinde bulunan bir nükleotid aralığına (IR1) sahip AGGTCA benzeri dizinin ters tekrarına bağlanan FXR'nin ligand bağlama alanına bağlanır. FXR'nin safra asit sentezinde, atılımında ve taşınması ki görevlerinin yanı sıra lipid, glikoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde etkin olduğu bilinmektedir. Farelerdeki safra asidi havuzunun çoğunlukla hidrofilik safra asitleri, murikoli asitler ve kolik asitten oluştuğu ve insanlarda ağırlıklı olarak kenodeoksikolik asit (CDCA), kolik asit (CA) ve deoksikolik asit (DCA) içeren hidrofobik safra asidi havuzundan çok farklı olduğu bildirilmiştir. Hidrofobik, ancak hidrofilik olmayan safra asitleri, safra asidi sentezi ve metabolizmasının düzenlenmesinde kritik roller oynayan nükleer reseptörler FXR (NR1H4), pregnan X reseptörü (PXR; NR1I2) ve D vitamini reseptörünün (VDR; NR1I1) etkili endojen

ligandlarıdır. Bu nedenle, fare modellerinde safra asidi sentezinin incelenmesinden elde edilen sonuçlar, uygun insan modellerinde doğrulanmadan insanlara genelleştirilemeyebilir (5).

Safra asitleri vücutta çeşitli hücresel sinyal yollarına dahil olarak bu yollarının modifikasyonun da direkt rol alırlar. Bunlardan başlıcaları ise; siklik AMP sentezi, protein kinaz C aktivasyonu, protein kinaz C/Janus N-termina kinaz yolunun aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler, tümör nekroz faktörü α (TNF α) ve interlekin-1 β (IL-1 β) salgılanmasının uyarımı gibi sinyal yollarıdır. Bunun yanı sıra konjuge safra asitleri; epidermal büyüme faktörü reseptörünü ve Raf-1/MEK/ERK sinyal yolu aktivasyonu ve G α i protein-bağımlı reseptörü içeren bir boğmaca toksin duyarlı mekanizma yoluyla ERK ve PI3K/AKT yollarının aktivasyonun da önemli rol alırlar (6).

Karaciğer dokusu insanlarda serbest ve konjuge safra asidinin CA (3 α , 7 α , 12 α -trihidroksi-kolanoik asit) ve CDCA'nın (3 α , 7 α -dihidroksi-kolanoik asit) novo sentezi için gerekli 14 enzimin hepsini birden bulunduran tek organdır. Karaciğerde klasik safra asiti biosentetik yolu CYP7A1 ile başlar. Sterol 12 α -hidroksilaz (CYP8B1), CA sentezi için gereklidir. Mitokondriyal sterol 27 hidroksilaz (CYP27A1), sterol yan zincir oksidasyonunu katalize eder ve ardından peroksisomlardaki üç karbonlu bir ünitenin kesilmesi, C24 safra asidinin oluşumuna yol açar. Alternatif yol ise karaciğer dokusuna ilaveten makrofajlarda ve diğer dokularda genellikle bulunan ve vücudun toplao safra asidi sentezinde önemli katkısı olan CYP27A1 tarafından başlatılır (7).

FXR vücutta safra asidinin sentezlenmesinde ve homeostazının sağlanmasında oldukça önemli bir işlev görür. FXR karmaşık mekanizmalarla CYP7A1, CYP8B1 ve CYP27A1 transkripsiyonunu inhibe eder. FXR geni ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda insanda bir FXR bağlanma bölgesi olduğu ancak

farede bu bölgenin tespit edilemediğinin ileri sürülmesi üzerine, bu şekilde oluşan safra asidi sentezinin FXR tarafından türlere özgü bir şekilde düzenlendiğini görüşüne varılmıştır (8). FXR, safra oluşumunda en önemli gen olan BSEP'in kaniliküler membranda eksprese olmasını sağlar. BSEP geninin mutasyona uğraması sonucunda ise ilerleyici familial intrahepatik kolestaz tip 2 meydana gelir (9). FXR, gastrointestinal sistemde bulunan FXR'nin ilk hedef geni olan ileal safra asidi bağlayıcı proteinin (IBABP) ekspresyonunu indükler. Safra asitleri karaciğerde sinozidal boşluklarda NTCP ile portal kan dolaşımına alınarak hepatositlere taşınır. FXR ise retinoid X reseptörünün SHP'ye bağlı inhibisyonu/RAR'ın NTCP indüksiyonu yoluyla NTCP transkripsiyonunu inhibe eder. Bu sayede FXR; safra asidi sentezinin, safra asidi salgılanmasının, intestinal safra asidi reabsorpsiyonunun ve salgılanmasının ve ayrıca safra asidinin hepatositlere alınmasının koordinasyonunda kritik bir rol oynar. Bu sonuçlar ışığında ise FXR eksikliğinde safra asidinin enterohepatik dolaşımında aksaklıklar meydana gelerek kolestaz şekillenebilir (10).

4. KARACİĞERDE KOLESTAZİS

Kolestazis hepatositlerde safra oluşumu sırasında ya da safra kanalları içerisinde safra salgılanması veya akışında oluşan bozukluktan kaynaklanan bir karaciğer hastalığıdır. Karaciğerde kolestazisin gelişimi kalıtsal nedenlere bağlı olabildiği gibi çeşitli ajanlar ile de (ilaç kullanımı, cinsiyet hormonları, inflamasyona bağlı olarak salınan sitokinler vb.) olduğu bilinmektedir. Bunların yanı sıra hücre zarında bulunan taşıyıcı proteinlerin azalması, hücre polaritesinin değişmesi, hücreler arası bağlantıların zayıflaması, hücre zarlarında hasarlar ve sitoskeletal değişikliklerin oluşması da kolestazın gelişiminde etkilidir (11).

Normal şartlarda hepatositlerde üretilen ve hepatobiliyer sistemde bulunan safra asitleri hepatositlerin bazal mebranında bulunan Na⁺ /taurokolat kotransporterleri (NTCP) ve organik anyon taşıyıcı proteinler (OATP2/OATP1B1) ile bu bölgelerden alınır ve devamında kanaliküler safra tuzu ihracat pompası (BSEP) ve kanaliküler konjugat ihracat pompası (MRP2) vasıtasıyla safraya iletilir. Fosfolipid ihracat pompası (MDR3), safrada bulunan safra asidini ve kolesterol ile birlikte karışık misel yapısını oluşturan fosfatidilkolin (PC) vücutta atar (12).

Kolestasiz de klinik olarak; yorgunluk, kaşıntı ve sarılık ilk dikkat çeken bulgulardır. Kolestasiz'in ortaya çıkmasından kısa bir süre biyokimyasal olarak ALP ve GGT düzeyleri oldukça yükselir. Daha sonra canlıda konjuge hiperbilirubinemi ortaya çıkar. Kolestazis klinik olarak akut veya kronik (> altı ay) şeklinde sınıflandırılır. Akut kolestazise safra yolu tıkanıklığı, kolanjit, ilaç kaynaklı kolestasis, parenteral beslenmeyle ilişkili kolestasis, gebeliğin intrahepatik kolestazi ve alkolik hepatit gibi faktörler sebep olur. Kronik olgulara ise ilaç kaynaklı kolestasis, parenteral beslenmeyle ilişkili kolestasis, primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit ve biliyer atrezi gibi faktörler sebep olur. Bu kolestaza sebep olan faktörler ortadan kaldırılmazsa ilerleyen evrelerde karaciğer parankim hücrelerinde toksikasyon, dokuda yangısal reaksiyonlar, fibrozis ve siroz ve en son aşamada karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir (13).

4.1.Kalıtsal Kolestazis

Kalıtsal kolestazis oluşumunda ki faktörler son yıllarda daha detaylı bir şekilde açıklanmaya başlamıştır. Üç önemli kanaliküler taşıyıcı genindeki mutasyonlar, yeni doğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda görülen otozomal resesif kalıtsal bozukluklar olan PFIC-1, PFIC-2 ve PFIC-3'e neden olur.

PFIC-1 (Byler hastalığı), aminofosfolipid taşıyıcı geni olan FIC1/ATP8B1'in mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve özellikle erken yaşlarda karaciğerde siroz oluşumuna yol açar. Yeni doğan aşamasında bu hastaların; serum safra asitleri, bilirubin ve transaminaz düzeyleri yüksek iken, gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri düşüktür (14).

PFIC-2, karaciğerde büyük kanaliküler safra asidi ihracat sistemini kodlayan safra tuzu ihracat pompası geninin (BSEP/ABCB11) mutasyonuna bağlı olarak şekillenir. Klinik olarak bulgular PFIC-1'e benzer ancak BSEP seviyeleri bu hastalarda karaciğerde düşük olduğundan dolayı ekstrahepatik bulgular pek gözlenmez. Bu hastalarda serum safra asidi ve transaminaz seviyeleri yüksek fakat GGT düzeyleri düşüktür (15).

PFIC-3, fosfolipid ihracat pompası kodlayan çoklu ilaç direnci proteini MDR3/ABCB4 geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkar. PFIC-3 hastalarında ilerleyici kolestazis belirtir ve bu tür hastalarda genellikle karaciğer nakli şarttır. PFIC-3 hastalarında PFIC-1 ve PFIC-2'ye göre en belirgin semptom ise yüksek GGT düzeyleridir (16).

4.2.Edinsel Kolestazis

Edinsel kolestazis, genellikle hepatobiliyer sistemde inflamatuvar sitokinler, hormonlar veya çeşitli ilaç kullanımlarına bağlı olarak şekillenmektedir. Bu etkenler özellikle hepatobiliyer sistem içerisinde yer alan mRNA veya protein ekspresyonunu etkileyerek ve taşıyıcı proteinlerin yapısını bozarak kolestaza sebep olurlar.

İlaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen kolestazda genellikle ilaçların hepatosellüler taşıyıcı ekspresyonunu ve fonksiyonunu bozarak ve safra kanalı sendromunu tetiklemesi etkilidir. İlaç kullanımına bağlı olarak şekillenen kolestaz durumlarında ilacın direkt kendisi veya ilaca ait metabolitler ile

taşıyıcı proteinlerin işlevselliğini kaybetmesinden kaynaklanır. Siklosporin, rifampin, bosentan, troglitazon ve glibenklamid gibi çeşitli ilaçlar, BSEP vasıtasıyla ATP'ye bağlı taurokolat taşınmasını baskılar. Yine östrojen ve progesteron metabolitleri, MRP2 vasıtasıyla safraya bağlanır ve daha sonra BSEP fonksiyonunu dolaylı bir şekilde baskılar. MDR3 aracılığıyla fosfolipid salgılanmasının verapamil, siklosporin A ve vinblastin gibi çeşitli ilaçların etkilediği de bilinmektedir. Ayrıca bosentan, MRP2'ye bağlı safra tuzundan bağımsız safra akışını uyarır ve safra lipid salgılanmasını inhibe ederek safra lipid salgılanmasını safra asidi salgılanmasından ayırır ve kolestaz oluşturur (17).

Özellikle son yıllarda yaygın ilaç kullanılmasına bağlı olarak kolestazın görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu amaçla özellikle yapılan deneysel çalışmalarda kolestazın patofizyolojisini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda da 1-Naphthyl isothiocyanate (ANIT) etken maddesini kullanarak deneysel kolestaz modeli oluşturmuşlardır. Yapılan bu çalışmalarda karaciğer dokusunda gelişen oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, inflamasyon, apoptozis ve otofaji gibi çeşitli hücrel reaksiyonların oluşumunda birçok hücrel sinyal yolağının etkili olduğu tespit edilmiştir (18,19).

Bunun yanı sıra bilim insanları da oluşan bu tabloya karşı kolestaza yönelik çeşitli tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla deneysel çalışmalar yürütmektedirler. Bu amaçla özellikle doğada yaygın olarak bulunan birçok bitkisel ürünün ekstraktlarını kullanmışlardır. Yapılan bu çalışmalarda da birçok olumlu sonuçlar alınmış ve kolestaza yönelik çeşitli tedavi stratejileri belirlenmiştir (20,21).

5. SONUÇ

Kolestaz günümüzde insanlarda ölüm başta olmak üzere çok şiddetli klinik semptomlara sebep olan bir karaciğer hastalığıdır. Özellikle son yıllarda artan ilaç kullanımı bu hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Bu hastalıkta tanı, teşhis ve tedavi oldukça hızlı ve spesifik olmalıdır. Bu sebeple bu hastalığın patogenezinin çok detaylı bir şekilde bilinmesi önemlidir. Bu amaçla son yıllarda yapılan çalışmalar bu hastalığın patofizyolojisini önemli ölçüde açıklamıştır. Ancak halen literatürde açık olan noktalar mevcuttur. Bu sebeple bu hastalığın önüne geçmek ve oluşturduğu hasarı en aza indirmek hastalığın patogenezinin daha fazla aydınlığa kavuşturulması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Qian, H., Chao, X., Williams, J., Fulte, S., Li, T., Yang, L., Ding, W. X. (2021). Autophagy in liver diseases: a review. *Molecular aspects of medicine*, 82, 100973.
2. Zhou, Y., Zhou, Y., Li, Y., Sun, W., Wang, Z., Chen, L., Yao, G. (2022). Targeted bile acid profiles reveal the liver injury amelioration of Da-Chai-Hu decoction against ANIT-and BDL-induced cholestasis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 959074.
3. Allen, S. E. (2002). The liver: anatomy, physiology, disease and treatment. BIO4161, Human Anatomy & Physiology, Northeastern University.
4. Ozougwu, J. C. (2017). Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*, 4(8), 13-24.
5. Houten, S. M., Watanabe, M., Auwerx, J. (2006). Endocrine functions of bile acids. *The EMBO journal*, 25(7), 1419-1425.
6. Fang, Y., Studer, E., Mitchell, C., Grant, S., Pandak, W. M., Hylemon, P. B., Dent, P. (2007). Conjugated bile acids regulate hepatocyte glycogen synthase activity in vitro and in vivo via Gαi signaling. *Molecular pharmacology*, 71(4), 1122-1128.
7. Hofmann, A. F. (2004). Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity. *Drug metabolism reviews*, 36(3-4), 703-722.
8. Sanyal, S., Båvner, A., Haroniti, A., Nilsson, L. M., Lundåsen, T., Rehnmark, S., Treuter, E. (2007). Involvement of corepressor complex subunit GPS2 in transcriptional pathways governing human bile acid

- biosynthesis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(40), 15665-15670.
9. Jansen, P. L., Sturm, E. (2003). Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver International*, 23(5), 315-322.
 10. Kullak-Ublick, G. A., Meier, P. J. (2000). Mechanisms of cholestasis. *Clinics in liver disease*, 4(2), 357-385.
 11. Trauner, M., Meier, P. J., Boyer, J. L. (1998). Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine*, 339(17), 1217-1227.
 12. Zollner, G., Trauner, M. (2008). Mechanisms of cholestasis. *Clinics in liver disease*, 12(1), 1-26.
 13. Yu, L., Liu, Y., Wang, S., Zhang, Q., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W. (2023). Cholestasis: Exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies. *Gut Microbes*, 15(1), 2181930.
 14. Bull, L. N., van Eijk, M. J., Pawlikowska, L., DeYoung, J. A., Juijn, J. A., Liao, M., Freimer, N. B. (1998). A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nature genetics*, 18(3), 219-224.
 15. Strautnieks, S. S., Bull, L. N., Knisely, A. S., Kocoshis, S. A., Dahl, N., Arnell, H., Thompson, R. J. (1998). A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature genetics*, 20(3), 233-238.
 16. De Vree, J. M. L., Jacquemin, E., Sturm, E., Cresteil, D., Bosma, P. J., Aten, J., Hadchouel, M. (1998). Mutations in the MDR 3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 282-287.

17. Pauli-Magnus, C., Meier, P. J. (2006). Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology*, 44(4), 778-787.
18. Yang, T., Mei, H., Xu, D., Zhou, W., Zhu, X., Sun, L., Jiang, Z. (2017). Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food and Chemical Toxicology*, 110, 1-12.
19. Yang, H., Yang, T., Ding, J., Wang, X., Chen, X., Liu, J., Zhang, L. (2024). Taurocholic acid represents an earlier and more sensitive biomarker and promotes cholestatic hepatotoxicity in ANIT-treated rats. *Journal of Applied Toxicology*, 44(11), 1742-1760.
20. Yang, N., Zhang, B., Zhang, J., Zhang, Z. (2024). The protective effect of a traditional chinese medicine composition on ANIT induced liver injury in mice with cholestasis. *Journal of Pharmaceutical Practice and Service*, 42(12), 508-511.
21. Jin, H. L., Liu, X. J., Feng, X. Y., Zhu, W. T., Feng, S. L., Cao, L. P., Yuan, Z. W. (2023). Quercetin 7-rhamnoside protects against alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced in cholestatic hepatitis rats by improving biliary excretion and inhibiting inflammatory responses. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1116257.

KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞINA PATOLOJİK YAKLAŞIM

Selim ÇOMAKLI¹

İsmail BOLAT²

1. GİRİŞ

Köpek gençlik hastalığı, evcil köpeklerin ve aynı zamanda etoburların Carré hastalığı olarak adlandırılan, oldukça yaygın viral bulaşıcı hastalığı olarak bilinen ve dünya çapında nesli tükenmekte olan türler için koruma tehdidi oluşturan önemli bir hastalıktır [1–3]. Hastalığın etkeni *Paramyxoviridae* ailesindeki *Morbillivirus* cinsine ait dünya çapında yayılmış bir virüs, insan ve hayvan popülasyonları için epidemiyolojik öneme sahip kızamık virüsü, domuz distemper virüsü, küçük ruminant vebası virüsü ve eradike edilmiş sığır vebası virüsü gibi virüsleri de içermektedir [4]. CDV, evcil köpeklerin ve yaban hayatının en az altı takımında ve 20'den fazla memeli ailesinde yayılır. Yüksek morbidite ve mortalite oranları ve geniş konakçı yelpazesi nedeniyle, CDV'nin epidemiyolojisini anlamak yalnızca evcil hayvanlarda kontrolü için değil, aynı zamanda güvenilir yaban hayatı koruma stratejilerinin geliştirilmesi için de önemlidir [5]. Genel olarak, CDV lenfatik, nörolojik ve epitelyal özellikler sergiler ve solunum, sindirim, idrar, lenfatik, endokrin, kutanöz, iskelet ve merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere hemen hemen tüm organ sistemlerinin sistemik enfeksiyonlarına neden

¹ Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, selim.comakli@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8744-7686.

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, ismail.bolat@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1398-7046.

olur [6]. Genellikle, MSS patolojileri olan köpekler hayatta kalmaz. Ancak, bazıları iyileşebilir ve yaşam boyu nörolojik semptomlar gösterebilir [7]. Demiyelinizan lökoensefalit (DL) de hastalığın son evrelerinde CDV tarafından yaygın olarak indüklenir ve immünopatolojik süreçler, glial yanıtlar ve erken aksonal dejenerasyon açısından CDV tarafından DL, insan veya hayvan modellerinde multipl skleroz gibi demiyelinizasyona neden olan diğer hastalıklarla bazı özellikleri paylaşır [8]. Bu bölümde, CDV'nin farklı hastalık tabloları ile sinirsel formunun patogenezi hakkında güncel bir bakış sunulmaktadır.

2. HASTALIĞIN ETİYOLOJİSİ VE BULAŞMA YOLLARI

Köpek gençlik hastalığı virüsü, *Paramyxoviridae* ailesinin *Morbillivirus* cinsine aittir. Virüsün genomu, yaklaşık 15 Kb uzunluğunda tek zincirli negatif- negatif polariteli RNA'dır. Altı yapısal proteini (hemagglütinin (H), füzyon (F), matris (M), fosfoprotein (P), büyük polimeraz (L) ve nükleokapsid) ve iki yapısal olmayan proteini (C ve V) kodlayan altı açık okuma çerçevesi (ORF) içerir [3]. H geninin filogenetik analizlerine dayanarak, CDV suşları Amerika-1, Amerika-2, Kuzey Amerika-3, Güney Amerika/Kuzey Amerika-4, Amerika-5, Kanada-1, Kanada-2, Asya-1, Asya-2, Asya-3, Asya-4, Asya-5, Asya-6, Avrupa Yaban Hayatı, Kuzey Kutbu benzeri, Afrika-1, Afrika-2, Avrupa-1/Güney Amerika-1, Güney Amerika-2, Güney Amerika-3 ve Rockborn benzeri olmak üzere en az 21 ana genetik soy hattına sınıflandırılmıştır [9]. Virüsün hücreye girişi, viral enfeksiyonun ilk adımı olarak görünür. İki yüzey glikoproteini H ve F, virüs-hücre membran füzyonu sırasında pH'dan bağımsız bir şekilde virüsün hücreye girişine öncülük etmek için birlikte çalışır [10]. Virüs oral veya nazal yollarla vücuda girmektedir [11]. Akciğerlere inhalasyonda, CDV ilk olarak üst solunum yolunun

lenf dokusunda çoğalır ve burada öncelikle akciğerlerdeki monositler ve makrofajlarda çoğalır. Viral çoğalmanın bu ilk aşaması enfeksiyondan sonraki ilk 24 saatte gerçekleşir. Virüs daha sonra lenf sistemi aracılığıyla bölgesel lenf düğümlerine ve tonsillere yayılır. İlk enfeksiyon, lökositlerin apoptozunun neden olduğu ateş ve immünoşüpresyon ile ortaya çıkar. Enfeksiyondan 4-6 gün sonra, CDV daha geniş bir şekilde yayılır ve mezenterik lenf düğümleri ile dalak dahil olmak üzere distal lenfoid dokularda tespit edilebilir. Bu ikinci enfeksiyon fazında, virüs kan yoluyla yayılarak solunum yolu, sindirim kanalı, deri ve bazı durumlarda merkezi sinir sistemindeki parankimal dokuları enfekte eder. Enfeksiyondan 9-14 gün sonra, hastalık belirtileri arasında konjunktivit, öksürük ve burun akıntısı gibi solunum belirtilerinin yanı sıra kusma, ishal ve dehidrasyon gibi gastrointestinal belirtiler de bulunabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar klinik belirtileri şiddetlendirebilir [12].

3. HASTALIĞIN KLİNİK BULGULARININ PATOLOJİK YANSIMASI

Köpeklerde hastalık, pasif, anne kaynaklı bağışıklığın azaldığı 3-6 aylık yaşta en yaygın hale gelir. Hastalığın klinik belirtileri şunlardır: pnömoni, akut ve kronik demiyelinize ensefalit, ishal, konjunktivit, nazal ve digital hiperkeratoz ve püstüler dermatit [13]. Virüs, akciğerleri ya doğrudan viral pnömoni olarak ya da bağışıklık baskılayıcı etkileriyle hedef alabilir ve akciğerleri sekonder bakteriyel enfeksiyona karşı duyarlı hale getirebilir [14]. Solunum yolu lezyonları genellikle orta ila şiddetli bronkointerstisyel pnömoni şeklindedir. Histolojik olarak bronşioler, bronşiyal epitel nekrozu sonucu deskuamasyona uğrayan nekroze epiteller ve irinli bir eksüdat ile genişler. Ödem, fibrin, mononükleer ve nekrotik hücreler sıklıkla alveollerin içinde görülür. Karakteristik bulgular arasında

sinsitiyal dev hücre oluşumu, bronş/bronşiyal epitel hücrelerinde asidofilik intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve tip II pnömosit hiperplazisi bulunmaktadır [15]. Virüs, gastrointestinal sistemin epiteliyle temas ettiğinde, mide ve ince bağırsak laminasını ifade eden lenf dokusuna nüfuz edebilir ve burada çoğalabilir, bölgesel lenfositleri apoptoza teşvik ederek hayvanın bağışıklığını tehlikeye atabilir. Virüsün varlığı epitellerin deskuamasyonuna ve lenfosit yıkımına neden olarak şiddetli bir inflamatuvar yanıtla ve genellikle kusmayla birlikte seyreden gastroenteritise (genellikle kanlı) neden olur [16].

Köpek distemper virüsü, geçici veya kalıcı keratokonjuntivitis sicca ile sıklıkla ilişkilendirilen bir virüstür. CDV'ye karşı aşılar mevcut ve etkili olmasına rağmen, CDV kaynaklı keratokonjuntivitis siccanın görülme sıklığı hayvan barınaklarında ve birçok ülkenin bazı coğrafi bölgelerinde yüksek kalmaya devam etmektedir. CDV kaynaklı keratokonjuntivitis siccalı köpeklerde, morbillivirüsün lakrimal bezlere zarar vererek lakrimal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. CDV kaynaklı keratokonjuntivitis olgularında ayrıca artmış konjunktival hiperemi ve mukopurulent gözyaşı akıntısı muhtemelen gözyaşı eksikliği ve göz yüzeyinin iltihabından kaynaklanmaktadır [17]. CDV, diğer morbillivirüsler gibi, vizon, gelincik, rakun ve köpekler gibi çeşitli türlerin epidermal hücrelerini enfekte edebilir. Ayak tabanı keratinositleri o kadar sık enfekte olur ki, ayak tabanı biyopsilerinde viral antijenin gösterilmesi, CDV'nin intravitam tanısı için bir araç olarak önerilmiştir. Çinko-tepkisel dermatoz, pemfigus foliaceus veya idiyopatik nazodijital hiperkeratozlu köpeklerde gözlenen değişikliklere makroskobik olarak oldukça benzeyen, ayak tabanının CDV kaynaklı kalınlaşması, sıklıkla "sert taban hastalığı" olarak adlandırılır [18]. Histopatolojik olarak, hiperkeratoz epidermal hiperplazi, dejenerasyon ve intraepitelyal inklüzyon cisimcikleri gibi diğer bulgularla birlikte olabilir. Distemper ile ilişkili kutanöz

hiperkeratoz uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu lezyonlardaki makroskopik görünüm, histolojik değişiklikler ve antijen dağılımı üzerine yapılan araştırmalar nadirdir. Mevcut çalışmalar deneysel olup, küçük punch biyopsi örneklerini incelemiştir veya ayrıntılı histopatolojik bulgular olmaksızın tek vakaları tanımlamaktadır. Ek olarak, çoğunlukla nazodijital epiteldeki değişiklikleri bildirirler ve tüylü deri hiperkeratozu açıklamaları köpeklerde nadirdir. Klinikçiler tarafından kutanöz hiperkeratotik değişikliklerin tanınması, köpek distemperinden ilk şüphelenmeyi kolaylaştırabilir, erken tanı ve tedaviye olanak tanır ve bu da prognozu iyileştirebilir [19]. Yine bazı köpeklerde ve özellikle çok küçük yavrularda yaygın impetigo ile birlikte veziküler ve püstüler dermatit içeren deri lezyonları enfekte köpeklerde görülebilir [20]. Sistemik CDV enfeksiyonu, etkilenen köpeklerde ayrıca lenf düğümü büyümesi, mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda yıkımlanma ve timus boyutunun küçülmesi gibi çoklu lenfoid dokularında büyük değişikliklere neden olur. Akut aşamada, lezyonlar mikroskopik olarak dalak, lenf düğümleri, mukoza ile ilişkili lenfoid dokular ve bademciklerdeki T ve B hücre bölmelerinin genel yıkımlanması ve lenf düğümlerinin medüller bölgesindeki retiküler hücrelerin hiperplazisi ile karakterizedir [21].

Köpekler yukarıda belirttiğimiz hastalık aşamalarında CDV enfeksiyonuna yenik düşebilir veya iyileşebilir. Ancak bazı köpeklerde kronik olarak kalıcı veya geç başlangıçlı ensefalit gelişebilir [8]. CDV'nin birkaç suşu önemli bir nörotropizme sahiptir. Örneğin, Snyder Hill suşu gibi belirli izolatların öncelikli olarak akut polioensefalite neden olduğu bilinirken, A75/17 ve R252 suşları ağırlıklı olarak demiyelinizan lökoensefalite neden olur. CDV beyne farklı yollarla girebilir ve birkaç enfeksiyon yolu önerilmiştir. Nöroinvazyonun ana yolu, kan-beyin bariyerinden geçen enfekte mononükleer hücreler yoluyla gerçekleşir ve bu da lokal virüs salınımına ve ardından yerleşik

epitel ve endotel hücrelerinin enfeksiyonuna neden olur. Dahası, virüs pozitif lökositlerin taşınmasından önce birincil MSS endotel hücre enfeksiyonunun nöroinvazyona katkıda bulunduğu dair kanıtlar da vardır. Aslında, CDV ile enfekte hücreler ilk olarak koroid pleksus hücrelerinde ve beyin damarlarında tespit edilir. Ayrıca, pia mater hücrelerinden subpial gri maddeye yayılmaya dair ipuçları vardır. Virüs beyin içine girdiğinde, beyin omurilik sıvısı (BOS) yoluyla yayılır ve burada ventriküllerin ependimal astar hücrelerini ve nihayetinde glial hücreleri ve nöronları enfekte edebilir [7]. Klasik hematojen enfeksiyon yolunun yanı sıra, deneysel olarak CDV ile enfekte edilen gelinciklerde ek bir giriş mekanizması tanımlanmıştır. Burada, virüsün koku mukozasında bulunan nöronlar yoluyla beyne girdiği, ardından koku sinir filamentleri boyunca koku glomerulusine virüsün istila ettiği ve daha sonra daha derin MSS yapılarına anterograd yayıldığı gösterilmiştir [22]. CDV kaynaklı ensefalit sıklıkla akut, subakut veya kronik lökoensefalit ve nadiren polioensefalit olarak ortaya çıkar. CDV lökoensefalit lezyonları esas olarak serebellum, optik yol, medulla oblongata, serebral pedünkül ve omurilikte periventriküler olarak ve daha az sıklıkla subkortikal beyaz madde, forniks, internal kapsüle ve korpus kallozumda bulunur [8]. Akut lökoensefalitiste, beyaz maddenin fokal vakuolizasyonu, az sayıda aktive astrosit ve makrofaj/mikroglia içeren hafif gliosis gözlenir [21]. Subakut lökoensefalitiste lezyonlar demiyelinizasyon ile birlikte enflamasyonun olduğu ya da enflamasyonun olmadığı şekilde ortaya çıkar. Ayrıca demiyelinizasyon ve enflamasyonlu subakut ile kronik lökoensefalitiste, CDV antijen pozitif hücre sayısının azalması ve birkaç kat kalınlığında belirgin perivasküler lenfohistioplazmatik hücre infiltrasyonu gözlenir. Akut lezyonlar CDV enfeksiyonundan 16-24 gün sonra, subakut lezyonlar enfeksiyondan 24-32 gün sonra, kronik lezyonlar ise 29-63 gün sonra meydana gelmektedir [8].

4. DEMİYELİNİZASYON SÜRECİ

Demiyelinizasyon enfeksiyondan yaklaşık üç hafta sonra başlar. Şiddetli immünosüpresyon ve enflamatuvar sürecin yokluğu ile kendini gösterir, çünkü perivasküler hücre infiltrasyonu gözlenmez. İlk lezyonlar miyelin tabakalarının ve astrositlerin şişmesi, beyaz maddenin vakuolizasyonu ve miyelinin fagositozu ile karakterizedir. CDV enfeksiyonunun akut fazı sırasında demiyelinizasyon sürecinde yer alan mekanizmalar hakkında iki hipotez vardır. İlk hipotez, miyelin veya miyelinojenik hücrelerin doğrudan hasarını (primer demiyelinizasyon) açıklar. Enfekte oligodendrositlerde mikrovakuolasyon ve organel kaybı ortaya çıkar. Bu morfolojik değişiklikler, enfeksiyondan kısa bir süre sonra serebrosid sülfotransferaz aktivitesinde (oligodendrositlerin spesifik enzimi) belirgin bir azalma ile metabolik işlev bozukluğundan önce gelir. Genel olarak, beyaz maddenin akut enfeksiyonu, oligodendrositlerin demiyelinizasyonuna yol açan metabolik değişikliklere neden olur. İkinci hipotez, miyelin dejenerasyonunu viral enfeksiyon sırasında ortaya çıkan bir sonuç olarak özetlemektedir (sekonder demiyelinizasyon). Demiyelinizasyon çalışmalarında CDV'nin mikrogliya hücrelerini uyarak beyaz maddede diffüz MHC II ve adezyon molekülü CD44 ekspresyonunun yukarı ekspresyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu, köpek distemper hastalığının akut döneminde demiyelinizasyon patogeneziyle ilişkili olabilir. Sonuç olarak, mikrogliya hücrelerinin aktivasyonu reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimler gibi toksik faktörlerin salınımını ve oligodendrosit hasarına ve/veya miyelin kılıfının tahribatına katkıda bulunabilecek artan fagositik aktiviteyi üretir [23].

5. SONUÇ

Köpek ve diğer birçok etobur hayvanı etkileyen gençlik hastalığı çeşitli organ ve dokuları etkileyerek farklı hastalık tabloları ortaya çıkaran viral hastalıktır. Hastalıkta özellikle merkezi sinir sisteminde, hala sebebi tam olarak açıklığa kavuşturulmamış ciddi demiyelinize lezyonlar gözlenmektedir. Demiyelinizasyon mekanizmasının tam olarak aydınlatılması ve bu konunun üzerine daha yoğun araştırmalar gelecek çalışmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Demiyelinizasyon mekanizmalarının tam anlamıyla doğrulanması ile hastalığın tedavisi açısından da büyük etkileri olacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] C.E. Thorn, J.R. Papp, P.E. Shewen, T. Stirtzinger, Experimentally induced pneumonia in scid/beige mice, using a bovine isolate of *Pasteurella haemolytica*., *Comp. Med.* 50 (2000) 153–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857006>.
- [2] V. Martella, A. Bianchi, I. Bertoletti, L. Pedrotti, A. Gugiatti, A. Catella, P. Cordioli, M.S. Lucente, G. Elia, C. Buonavoglia, Canine distemper epizootic among red foxes, Italy, 2009., *Emerg. Infect. Dis.* 16 (2010) 2007–9. <https://doi.org/10.3201/eid1612.100579>.
- [3] A.J. McCarthy, M.-A. Shaw, S.J. Goodman, Pathogen evolution and disease emergence in carnivores., *Proceedings. Biol. Sci.* 274 (2007) 3165–74. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0884>.
- [4] E.W. Uhl, C. Kelderhouse, J. Buikstra, J.P. Blick, B. Bolon, R.J. Hogan, New world origin of canine distemper: Interdisciplinary insights., *Int. J. Paleopathol.* 24 (2019) 266–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2018.12.007>.
- [5] J. Duque-Valencia, N. Sarute, X.A. Olarte-Castillo, J. Ruíz-Sáenz, Evolution and Interspecies Transmission of Canine Distemper Virus-An Outlook of the Diverse Evolutionary Landscapes of a Multi-Host Virus., *Viruses* 11 (2019). <https://doi.org/10.3390/v11070582>.
- [6] V. von Messling, D. Milosevic, R. Cattaneo, Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101 (2004) 14216–21. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403597101>.
- [7] C. Lempp, I. Spitzbarth, C. Puff, A. Cana, K. Kegler, S. Techangamsuwan, W. Baumgärtner, F. Seehusen, New

- aspects of the pathogenesis of canine distemper leukoencephalitis., *Viruses* 6 (2014) 2571–601. <https://doi.org/10.3390/v6072571>.
- [8] R. Ulrich, C. Puff, K. Wewetzer, A. Kalkuhl, U. Deschl, W. Baumgärtner, Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination., *PLoS One* 9 (2014) e95917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095917>.
- [9] J. Duque-Valencia, N.R. Forero-Muñoz, F.J. Díaz, E. Martins, P. Barato, J. Ruiz-Saenz, Phylogenetic evidence of the intercontinental circulation of a Canine distemper virus lineage in the Americas., *Sci. Rep.* 9 (2019) 15747. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52345-9>.
- [10] M. Khosravi, F.Z. Gharib, A. Bakhshi, Phylogenetic and molecular analysis of hemagglutinin gene and Fsp-coding region of canine distemper virus: Insight into novel vaccine development., *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 117 (2025) 102292. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2024.102292>.
- [11] J. Zhao, N. Shi, Y. Sun, V. Martella, V. Nikolin, C. Zhu, H. Zhang, B. Hu, X. Bai, X. Yan, Pathogenesis of canine distemper virus in experimentally infected raccoon dogs, foxes, and minks., *Antiviral Res.* 122 (2015) 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.07.007>.
- [12] S.L. Deem, L.H. Spelman, R.A. Yates, R.J. Montali, Canine distemper in terrestrial carnivores: a review., *J. Zoo Wildl. Med.* 31 (2000) 441–51. [https://doi.org/10.1638/1042-7260\(2000\)031\[0441:CDITCA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1638/1042-7260(2000)031[0441:CDITCA]2.0.CO;2).

- [13] K. Pandher, B. Podell, D.H. Gould, B.J. Johnson, S. Thompson, Interstitial pneumonia in neonatal canine pups with evidence of canine distemper virus infection., *J. Vet. Diagn. Invest.* 18 (2006) 201–4. <https://doi.org/10.1177/104063870601800211>.
- [14] S. Chvala, V. Benetka, K. Möstl, F. Zeugswetter, J. Spargser, H. Weissenböck, Simultaneous canine distemper virus, canine adenovirus type 2, and *Mycoplasma cynos* infection in a dog with pneumonia., *Vet. Pathol.* 44 (2007) 508–12. <https://doi.org/10.1354/vp.44-4-508>.
- [15] M. Damián, E. Morales, G. Salas, F.J. Trigo, Immunohistochemical detection of antigens of distemper, adenovirus and parainfluenza viruses in domestic dogs with pneumonia., *J. Comp. Pathol.* 133 (2005) 289–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.05.005>.
- [16] M. Greene, C. E.; Vandeveld, *Infectious Diseases in Dogs and Cats*, in: M. Greene, C. E.; Vandeveld (Ed.), 4th ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2022: pp. 1–23.
- [17] D.E. de Almeida, C. Roveratti, F.L.C. Brito, G.S. Godoy, J.C.M. Duque, G.H. Bechara, J.L. Laus, Conjunctival effects of canine distemper virus-induced keratoconjunctivitis sicca., *Vet. Ophthalmol.* 12 (2009) 211–5. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00699.x>.
- [18] A. Gröne, P. Engelhardt, A. Zurbriggen, Canine distemper virus infection: proliferation of canine footpad keratinocytes., *Vet. Pathol.* 40 (2003) 574–8. <https://doi.org/10.1354/vp.40-5-574>.

- [19] W.V.C. Areco, A. Aguiar, V. Barraza, R.A. Figuera, G. Kommers, M.M. Flores, E.F. Flores, Macroscopic Distribution, Histopathology and Viral Antigen Expression in Dogs with Canine Distemper Virus-induced Hyperkeratosis in Nasodigital and Other Regions., J. Comp. Pathol. 193 (2022) 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2022.02.002>.
- [20] A.E. Haydardedeoğlu, M.K. Börkü, E.Ç. Çolakoğlu, H. Alihosseini, A. Baydın, T.Ç. Oğuzoğlu, Canine Distemper Virus Infection in A Terrier Dog with Pyotraumatic Dermatitis, Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. (2012). <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.7452>.
- [21] A. Beineke, C. Puff, F. Seehusen, W. Baumgärtner, Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper., Vet. Immunol. Immunopathol. 127 (2009) 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.023>.
- [22] P.A. Rudd, R. Cattaneo, V. von Messling, Canine distemper virus uses both the anterograde and the hematogenous pathway for neuroinvasion., J. Virol. 80 (2006) 9361–70. <https://doi.org/10.1128/JVI.01034-06>.
- [23] O.V. Carvalho, C.V. Botelho, C.G.T. Ferreira, P.O. Scherer, J.A.P. Soares-Martins, M.R. Almeida, A. Silva Júnior, Immunopathogenic and neurological mechanisms of canine distemper virus., Adv. Virol. 2012 (2012) 163860. <https://doi.org/10.1155/2012/163860>.

DİYABETİK YARA VE NORMAL YARA İYİLEŞMESİNİN PATOLOJİK FARKLARI ¹

Metin KILIÇLIOĞLU¹

Serkan YILDIRIM²

1. GİRİŞ

Yara iyileşmesi, geçmişten günümüze önemli bir araştırma alanı olmuş ve gelecekte de önemini korumaya devam edecektir. Sağlıklı bir yaşam sürdürülebilmesi için vücutta oluşan yaraların iyileşmesi gereklidir. Doku kayıplarının onarımı ve yaranın eski haline dönmesi belirli biyolojik süreçlere bağlıdır. Bu süreçte, yara bölgesindeki hücrelerin rejenerasyon yeteneği kritik bir rol oynar. Etkilenen hücrelerin yenilenme, hareket etme ve farklılaşma özelliklerine sahip olması gerekir (1,2).

Diabetes mellitus (DM), insülin üretimindeki veya kullanımındaki bozukluklar nedeniyle gelişen ve hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır (3,4). Kan şekerinin sürekli yüksek seyretmesi, başta damarlar olmak üzere göz, böbrek, sinir ve kalp gibi organlara zarar verebilir(5).

2019 yılında dünya genelinde diyabet prevalansı %9,3 (463 milyon kişi) olarak tahmin edilmiştir. Bu oranın 2030 yılında %10,2'ye (578 milyon kişi), 2045 yılında ise %10,9'a (700 milyon kişi) çıkması öngörülmektedir. Diyabetli birey sayısı tüm dünyada hızla artmakta olup, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ)

¹ Arş. Gör. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, metink@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9055-2164.

² Prof. Dr. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji AD, syildirim@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-2457-3367.

göre 2030 yılına kadar diyabetin, küresel ölüm nedenleri arasında yedinci sıraya yükselmesi beklenmektedir (6).

Diyabetin yaygınlaşmasıyla birlikte, hastalığın yol açtığı sağlık sorunları da giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Bu sorunlardan biri de diyabetik yaraların geç iyileşmesidir. Genellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan bu yaralar, ciddi vakalarda amputasyon gerektirebilir. Diyabetik yaraların iyileşme sürecinin uzaması, diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olup, ciddi sağlık riskleri taşımaktadır (7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri

Deri, insan vücudunun en büyük organı olup, epidermis, dermis ve bazal membran olmak üzere üç ana bölgeden oluşur. Her bölge, farklı hücre tipleri ve dokulardan meydana gelir ve çeşitli işlevleri yerine getirir. Deri, öncelikle alttaki organları koruyan iki yönlü bir bariyer olarak işlev görür. Bu bariyer, patojenlere karşı savunma sağlar ve vücuda su temin eder. Derinin yarı geçirimsiz yapısı, dışarıdaki suya karşı bir bariyer oluşturur, beslenme kaybını engeller ve buharlaşma yoluyla su kaybını kontrol eder. Deri ayrıca su ve lipidleri depolayarak vücut ısını düzenler ve oksijen, nitrojen ve karbondioksit gibi gazların difüzyonuna izin verir, bu da solunum fonksiyonlarında yer almasını sağlar. Sinir uçları deriye gömülü olarak bulunur ve sıcaklık, basınç, doku yaralanması gibi çeşitli uyarıları algılar (8).

Epidermis, derinin en dış tabakası olup avasküler bir yapıya sahiptir. Epidermisin %95'ini keratinositler oluşturur. Bunun yanı sıra, melanositler, Merkel hücreleri, Langerhans hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri de epidermiste bulunur. Epidermis, beş ana tabakadan oluşur: bazal tabaka, dikenli

tabaka, granüler tabaka, yarı saydam tabaka (avuç içi ve ayak tabanlarında bulunur) ve kornifiye tabaka. Bazal tabaka, keratinositlerin çoğaldığı ve farklılaştığı alandır. Keratinositlerin bu tabakada bölünmesinin ardından, bu hücreler üst tabakalara doğru ilerler, farklılaşır ve kornifiye tabakada bozulur, lamellar gövde üretimi gerçekleşir ve çekirdek degradasyonu meydana gelir. Sonuç olarak, bu hücreler korneositlere dönüşür ve apoptozla sonlanır. Kornifiye tabaka, cildin koruyucu bariyer fonksiyonunu sağlayan keratinler, korneodesmozomlar ve lipidlerle sarılmıştır (9).

Epidermis, dermisle birleştiği ve onu ayıran bazal membrana bağlıdır. Bazal membran, epiteli diğer dokulardan ayırmanın yanı sıra önemli uyarıcı özellikler de içerir. Bu yapı, kollajenler, lamininler, fibrilin, integrinler, perlekan ve nidojenler gibi yapısal proteinlerden oluşur. Bazal membran hasar gördüğünde, bu protein ağı ve salınan büyüme faktörleri ile sitokinler, anjiyogenez ve onarım mekanizmaları gibi kritik işlemlerin başlatılmasını sağlar (10).

Dermis, derinin iç tabakasını oluşturan bağ dokusudur ve fibroblastlar, makrofajlar, adipositler, kollajen ve elastin gibi hücre dışı bileşenlerden oluşur. Dermiste, aynı zamanda kıl folikülleri, sinirler, ter ve yağ bezleri, lenfatik damarlar ve kan damarları da bulunur. Epidermis, kılcıl damarlardan yoksun olduğu için, dermisteki kan ve lenf damarları hem dermise hem de epidermise su ve besin sağlar (9).

2.2. Yara

Yara, dokunun veya dokuların bütünlüğünün bozulduğu durumu ifade eder. Bu bütünlük bozukluğu genellikle travma, cerrahi müdahaleler, yanıklar, basınç ülserleri veya kronik hastalıklar gibi çeşitli etkenlerden kaynaklanır (11). Deride meydana gelen hasar, yara iyileşmesinin başlatılmasıyla sonuçlanır. Yaraların tedavi edilmesi ve iyileşmesi önemlidir,

sağlar. Hemostaz, kanamayı engellemek için çeşitli mekanizmalar kullanır. Yaralanma anında, katekolamin adı verilen maddeler salınır ve bu maddeler, damarları geçici olarak daraltarak vazokonstriksiyona yol açar. Vazokonstriksiyon, kanamayı kontrol eder ve yara bölgesindeki kan akışını azaltır. Bu süreç genellikle 5 ila 10 dakika sürer. Ayrıca, yaralanan damar duvarında bulunan kollajen ve mikrofibriller, Hageman faktörünü (faktör XII) aktive eder (16). Trombositler, pıhtı oluşumunu başlatır ve yaranın üzerini kapatarak kanamayı durdurur. Trombositler aynı zamanda, yara iyileşmesinde rol oynayan diğer hücrelerin aktivasyonunu ve migrasyonunu sağlayan sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar (17).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel büyüme faktörleri, sitokinler ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) gibi maddeler, trombositlerden salınarak kan pıhtılaşmasını başlatır ve inflamasyon aşaması için zemin hazırlar (18). PDGF, hücre proliferasyonu ve migrasyonunda önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden von Willebrand Faktör (vWF), trombospondin, fibronektin ve PDGF gibi faktörler salınırken, yoğun granüller kalsiyum, serotonin ve heparini nötralize eden trombosit faktörü 4 gibi proteinler içerir. Ayrıca, trombositlerden salınan tromboksan A2 (TXA2), hem vazokonstriksiyona hem de trombosit agregasyonuna yol açarak kanamayı durdurur. Pıhtılaşma yolakları aktive olduğunda, protrombin trombine dönüşür ve fibrinojeni fibrine çevirir. Fibrin tıkaçları, yara bölgesinde inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların erken aşamada göç etmeleri için bir matriks görevi görür ve yaranın stabilizasyonunu sağlar. Bu, inflamasyon aşamasının ilerlemesine katkı sağlar (19).

Hemostaz fazı, yara iyileşme sürecinin hızlı bir şekilde başlamasına olanak tanır, kanamayı durdurur ve yara bölgesinin stabilizasyonunu sağlar. Bu faz, yaranın diğer iyileşme aşamalarına geçiş yapabilmesi için kritik öneme sahiptir (17).

2.3.2. İnflamasyon

İnflamasyon aşaması, yara iyileşme sürecinin ikinci aşamasıdır ve genellikle yaralanmadan hemen sonra başlar, 24 saat içinde en yoğun seviyeye ulaşır. Bu aşama, çeşitli hücrel ve biyokimyasal olayları içerir. Yara bölgesindeki vazokonstriksiyonun sonlanması ardından vazodilatasyon gerçekleşir. Vazodilatasyona, mast hücreleri ve endotel kaynaklı lökotrienler, prostaglandinler ve histaminler gibi faktörler neden olur (20). Bu süreç, yara bölgesinde kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı gibi inflamatuvar belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar (20,21). Ayrıca, artan kan akışı ve trombositlerden salınan faktörler damar geçirgenliğini artırarak plazmanın yara alanına geçişini sağlar ve ödem oluşur (20). Damar geçirgenliğindeki artış, kemotaktik maddelerin (interlökin-1, TGF- β , TNF- α gibi) etkisiyle nötrofillerin yara bölgesine yönlendirilmesini sağlar (17). İlk 24 saatte yara bölgesindeki en yoğun hücre türü nötrofiller olup, bunlar fagositoz yoluyla bakterileri, yabancı cisimleri ve zarar görmüş hücreleri temizlerler. Bu süreçte reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve proteolitik enzimler önemli bir rol oynar (22).

İnflamasyon aşamasının ikinci veya üçüncü gününde nötrofil sayısı azalır ve yerini makrofajlar alır (23). Makrofajlar, fagositoz, proteolitik enzimler ve büyüme faktörleri aracılığıyla yara iyileşmesine önemli katkılarda bulunurlar. Salgıladıkları sitokinler, fibroblast göçünü, hücre çoğalmasını, yeni kan damarlarının oluşumunu (anjiyogenez) ve kollajen üretimini destekler (24). Ayrıca, T-lenfositler de bu aşamada önemli bir rol oynar ve interlökin-1, interlökin-2, TNF- α , epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi sitokinleri salgırlar. İnflamasyon fazının süresi genellikle 3 ila 5 gün arasında değişir (25).

Yara bölgesi fagositik hücreler tarafından temizlendikten sonra bu hücreler yıkılarak içeriklerindeki enzimleri açığa çıkarır.

Bu enzimler, ölü dokuyla birlikte yara eksudatını oluşturur. Yara eksudatı, su, iyonlar, kolloidler ve savunma hücreleri gibi bileşenlerden oluşur. Bu eksudat, bakteri toksinlerini sulandırarak etkisini azaltır, doku rejenerasyonu için gerekli besinleri taşır ve inflamasyon bölgesine savunma hücrelerinin gelmesini sağlar (20).

2.3.3. Proliferasyon

İnflamasyon fazının hemen ardından, yaranın 3. ve 5. günlerinde proliferasyon fazı başlar ve epitelizasyon, anjiyogenezis, kollajen sentezi ve granülasyon dokusunun oluşumu ile karakterizedir (26). Proliferasyon fazı, dört ana aşamadan oluşur: epitelizasyon, anjiyogenezis, kollajen sentezi ve granülasyon dokusunun oluşumu.

Epitelizasyon, keratinositlerin farklılaşarak koruyucu bir dış tabaka oluşturmasıyla tamamlanır. Bu süreç, sitokinlerin konsantrasyonundaki artışla hızlanır ve epitel hücrelerinin çoğalmasını artırarak yara yüzeyinin kapanmasını sağlar (27). Proliferasyon fazında, fibroblastlar aktive olup yara bölgesinde çoğalarak baskın hücreler haline gelir (28). Fibroblastlar, PDGF ve TGF- β gibi sitokinler aracılığıyla aktive olur ve yara alanına ulaşabilmeleri için nekrotik dokuların proteolitik enzimlerle parçalanması gerekir. Bu süreçte matriks metalloproteinaz (MMP) enzimi salgınır ve mezenkim kökenli kök hücrelerinin fibroblastlara dönüşmesi mümkündür (29). Proliferasyon ve epitelizasyon, enfeksiyonun ve sıvı kaybının önlenmesinde önemli rol oynar. Orta şiddetli yaralanmalarda, epitelizasyon dermiste gerçekleşirken, şiddetli yaralanmalarda epitelizasyon yaranın kenarlarından merkeze doğru sınırlıdır (28).

Anjiyogenezis, yara alanındaki hasar görmüş damarların yenilenmesi ve gelişmesi sürecidir. Prolifere olan hücreler, olgun hücrelere göre 3-5 kat daha fazla oksijen tüketir ve artan laktik asit seviyesi asidik pH'ı tetikleyerek yeni damar oluşumunu

uyarır. Damar endotel hücreleri, bu süreçte en önemli hücrelerdir. Aktif makrofajlar tarafından salınan sitokinler ve VEGF gibi uyarıcılar sayesinde yeni kapiller damarlar oluşur (27). Hasar görmemiş kapillerlerden proliferasyonla yeni damar tomurcukları oluşur ve bunlar çoğalarak damar ağlarını oluşturur. Sitokin seviyeleri düştüğünde bu damarlar olgunlaşır (30).

Anjiyogenezis, yara iyileşmesinin son aşamalarına kadar devam eder. Yeni damarlar, yara bölgesine oksijen ve besin taşınmasını sağlar, bu da iyileşmeyi hızlandırır. Diyabet ve vasküler hastalıklar, anjiyogenezi olumsuz etkileyebilir ve iyileşmeyi geciktirebilir. Proliferasyon fazı, granülasyon dokusunun oluşumu ile sona erer (31).

Kollajen sentezi ve granülasyon dokusu oluşumu aşamasında, fibroblastların sayıca artışı kritik bir rol oynar. Fibroblastlar, yara iyileşmesinde kollajen üretimi ile önemli bir görev üstlenirler. Kollajen, bağ dokusunun temel yapı taşıdır ve kollajen ile proteoglikanlar, yara alanının onarımında ana yapı taşlarını oluşturur (32). Vücuttaki toplam proteinin yaklaşık 1/3'ü kollajenden oluşur ve yara iyileşmesinin 5. ile 7. günlerinde en yüksek seviyeye ulaşır. Kollajen sentezinin yetersiz olması durumunda yaranın gerilim gücü düşer ve en küçük zorlamalarda bile yara açılabilir ve kanamaya başlayabilir. Yaranın elastik kuvveti, yaranın derinliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir; dermise kadar inen yaralarda elastik kuvvet daha düşük olur (33).

Kollajen molekülleri, amino asitleri birbirine bağlayan tripeptid dizilimlerine sahiptir. Bu bağlar, glisin amino asidine lizin, hidroksilizin, prolin veya hidroksprolin bağlanarak oluşturulur (15). Proliferasyon döneminde, lizin ve prolin hidroksil hale dönüşerek protokollajen moleküllerine bağlanabilirler. Bu reaksiyon için prolin hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri önemli faktörlerdir. α -ketoglutarat, askorbik asit, oksijen ve demir bu enzimlerin kofaktörleri olarak

görev yapar . Sağlıklı deride, tip I kollajenin oranı %80 ile %90 arasında değişirken, geri kalan kısmını tip III kollajen oluşturur. Tip III kollajen, granülasyon dokusunun %30'unu oluşturur. Bazal membranda tip IV kollajen ve kıkırdak dokusunda tip II kollajen baskındır. Hasarlı veya yaralı deride ise tip I/tip III kollajen oranı düşer (34).

Yara alanındaki kollajen miktarının fazla olması, yara iyileşmesinin daha hızlı gerçekleşmesini sağlar. Bunun yanı sıra, fibronektin ve proteoglikanlar gibi bağ dokunun fiziksel özelliklerini oluşturan diğer bileşenler de fibroblastlar ve kollajenle birlikte sentezlenir. C vitamini eksikliği ve kortikosteroid kullanımı, enzimatik aktiviteleri baskılar ve bu durum kollajen sentezini engeller. Bu da yara iyileşmesinde düzensizliklere ve gecikmelere yol açar. Yara iyileşme sürecinde, kollajen miktarı optimal seviyeye ulaştığında, yara bölgesindeki damarlaşma azalır ve fibroblast sayısı da düşerek matürasyon fazına geçilir (31).

2.3.4. Yeniden Modellenme (Remodeling)

Yeniden modellenme veya matürasyon fazı, yara iyileşmesinin son aşaması olup genellikle yaranın 21. gününde başlar. Bu aşama, yaranın tam olarak iyileşmesi için uzun bir süreçtir ve ortalama olarak bir ya da iki yıl sürebilir. Matürasyon fazı, yaranın güçlenmesi ve yapısının optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kollajen liflerinin düzenlenmesi ve organizasyonu, yaranın dayanıklılığını artırır ve normal dokuya benzeyen bir yapı oluşturulmasını sağlar. Bu süreçte yara izi azalır ve yara bölgesi fonksiyonel hale gelir (35).

Matürasyon fazında fibroblast ve inflamatuvar hücrelerin sayısı zamanla azalırken, kollajen lifleri organize olup yeni ağ yapıları oluştururlar (36). İlk olarak fibroblastlar tarafından tip III kollajen sentezlenir. Tip III kollajen, tip I kollajenin organize olmamış ve jel benzeri bir yapıda bulunduğu aşamadır.

Matürasyon fazında, tip III kollajen yıkılarak yerine tip I kollajen sentezlenir. Bu süreçte, kollajenin aşırı birikimi ve sentezi engellenir ve denge korunur. Kollajen sentezi ve yıkımı eş zamanlı olarak gerçekleşir; bu nedenle kollajen miktarında belirgin bir artış gözlenmez (27,29).

Nötrofil ve makrofajlardan salgılanan metalloproteinaz enzimi, kollajenin yıkılmasını sağlayarak hem hacmini azaltır hem de şekillenmesini kolaylaştırır (37). Bu denge, TGF- β , PDGF ve proinflatuar sitokinler gibi moleküller tarafından sağlanır (29).

Başta sentezlenen tip III kollajen, çapraz bağ sayısının az olması nedeniyle nötral çözücülerde çözünebilir. Ancak çapraz bağlar arttığında, sadece asit çözücülerinde çözünebilir bir yapıya dönüşür. Kollajen molekülü, son halini aldığı anda çapraz bağları tamamlanmış olur ve hiçbir çözücü, kollajeni çözemez. Yara iyileşmesi sırasında, hasar görmüş dokudaki çözünebilir ve çözilemeyen kollajen miktarı önemli bir kriter olarak değerlendirilir. Matürasyon fazının süresi, hastanın yaşı, genetik yapısı, yaralanmanın tipi, yaranın lokalizasyonu ve inflamasyon fazının süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişir (38).

Yaralanmanın 3. haftasında, yaranın gerilim kuvveti, normal değerinin yaklaşık %20'sine ulaşır. Ancak bu kuvvet, hiçbir zaman yaralanmadan önceki normal derinin gerilim kuvvetinin %80'ini geçemez. Matürasyon fazı ilerledikçe, yara alanında skar dokusu oluşur. Bu süreçte, granülasyon dokusunun rengi, besin ve oksijen taşıyan damarların artışı nedeniyle koyu pembe ile kırmızı arasında değişir. Matürasyon fazının ilerlemesiyle birlikte, skar dokusunun damarlanması azalır ve dokunun rengi pembeye döner. Epitel kalınlaşır ve yara iyileşmesi tamamlandıkça doku giderek gümüşümsü beyaz bir renk alır (15).

2.4. Diabetes Mellitus'ta Yara İyileşmesi

DSÖ'ye göre, diyabete bağlı tüm komplikasyonlar hiperglisemi ile ilişkilidir. Enfekte yaralar iyileşmeyi geciktirerek gangren gelişimini tetikleyebilir. Bu durum, amputasyon ve kronik yaralar gibi geri dönüşü olmayan sonuçlara yol açabilir (39).

Diabetes mellituslu bireylerde yara iyileşmesi normalden farklı ilerler. Enflamatuvar aşama gecikir ve uzun sürer. Mikrovasküler değişiklikler sonucu kapiller bazal membran kalınlaşır, bu da vazodilatasyonu ve lökosit göçünü olumsuz etkiler. Kronik inflamasyon ve hücre göçündeki gecikmeler, iyileşmenin diğer aşamalarını aksatarak sürecin uzamasına neden olur (40).

Diyabetik hastalarda vazodilatasyon kapasitesinin azalması, kan akışıyla doku ihtiyacı arasında uyumsuzluk yaratarak inflamasyonun zamanında ve tam oluşmasını engeller. Bu da yara iyileşmesini geciktirir (41).

Diyabetik yaralarda nötrofil ve trombositlerin damar dışına çıkması zorlaşır, bu da fibrin tıkaçlarının oluşumunu geciktirerek yara iyileşmesini uzatır. Ayrıca, ICAM-1 eksikliği nedeniyle makrofaj ve lökosit göçü azalır, bu da iyileşme sürecini daha da yavaşlatır (42).

Yüksek HbA1c seviyeleri, diyabetik hastalarda yara iyileşmesini geciktirir. AGE'ler, inflamatuvar sitokin üretimini ve kollajen sentezini baskılayarak bu süreci olumsuz etkiler. Artmış glukoz seviyeleri AGE oluşumunu teşvik eder, inflamasyonu artırarak iyileşme sürecinin inflamatuvar aşamasında aksamalara yol açar (43).

Diabetes mellitus'ta, bozulmuş lökosit aktivasyonu fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini engelleyerek yara iyileşmesini aksatır. Diyabetik hayvan modellerinde kollajen

içeriğinin %30 daha düşük olduğu gösterilmiş, ayrıca diyabetik hastalarda kollajenin kalitesi ve ömrünün normal bireylere göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, kollajen onarımını ve dolayısıyla yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir (44).

Diyabetik yaralarda, yara oluşumundan 12 ila 24 saat sonra makrofajlar tarafından üretilen TNF- α seviyeleri maksimuma ulaşır ve hücre çoğalması sonrası azalır. Ancak, diyabetik yaralarda TNF- α seviyesinin normal yaralara kıyasla üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (45).

Yara iyileşmesinde inflamasyonun dengeli ilerlemesi kritik öneme sahiptir. Ancak inflamasyon süreci uzadığında, yara iyileşme süresi de uzar (20). TNF- α seviyesindeki artış, fibroblast proliferasyonunu azaltarak anjiyogenezis ve inflamatuvar hücre göçünü bozarken, apoptozisi artırır (46). TNF- α ve IL-6 seviyelerinin yükselmesi, anti-inflamatuvar IL-10'un da artmasına neden olarak lökosit infiltrasyonunu uzatır ve yangı sürecini geciktirir. Ayrıca, anjiyogenezdeki bozukluklar hücre beslenmesini olumsuz etkileyerek hipoksiye neden olur. Bu durum, anaerobik enfeksiyon riskini artırarak diyabetik yaraların iyileşme sürecini daha da uzatabilir (31).

Diyabetik yaraların iyileşmesi, vasküler hastalıkların varlığından olumsuz etkilenir. DM kaynaklı metabolik anormallikler, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak vasküler hastalıklara zemin hazırlar. Ayrıca, DM inflamasyon fazını uzatarak onarım mekanizmalarını zayıflatır ve pıhtılaşma sürecindeki bozukluklar nedeniyle anjiyogenezi olumsuz etkiler. Bu faktörler, yara iyileşme sürecini geciktirir (47).

3. SONUÇ

Yara iyileşmesi, tarih boyunca tıbbın en önemli araştırma alanlarından biri olmuş ve günümüzde de büyük bir klinik ve bilimsel önem taşımaktadır. Ancak özellikle diyabet gibi kronik hastalıkların yaygınlaşmasıyla birlikte, yara iyileşmesi sürecinde karşılaşılan zorluklar günümüzde daha da belirgin hale gelmiştir. Diyabetik yara iyileşmesi, normal yara iyileşme sürecine kıyasla çeşitli fizyolojik ve hücrel mekanizmaların bozulması nedeniyle daha yavaş ve komplikasyonlara açık bir süreçtir. Hiperglisemi, vasküler disfonksiyon, azalmış bağışıklık yanıtı ve bozulmuş kollajen sentezi gibi faktörler, diyabetik yaraların kronikleşmesine ve enfeksiyon riskinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum, bireylerin yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp, sağlık sistemlerinde uzun süreli yatışlar, antibiyotik kullanımı ve cerrahi müdahalelerin artmasına neden olarak küresel sağlık harcamalarında önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, diyabetik bireylerde yara iyileşmesini hızlandırmak ve komplikasyonları önlemek için erken teşhis, etkin metabolik kontrol, uygun yara bakımı ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. Nagori B, Solanky R. Role of Medicinal Plants in Wound Healing. Res J Med Plant, 2011, (5)4:392-405.
2. Rawat S, Singh R, Thakur P, Kaur S, Semwal A. Wound healing Agents from Medicinal Plants : APJTB 2012, 1910-1917.3.Allen, S. E. (2002).
3. Anderson WAD, Thomas MS. Synopsis of Pathology, 2. Baskı, Çeviri: Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü, Kısa Patoloji, İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa işletmesi. 1986, 546-552.
4. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji çeviri: Çevikbaş U, Basic Pathology, 6. Baskı. İstanbul, Elma Basım, 2000, 563-575.
5. World Health Organization. Global report on diabetes. WorldHealthOrganization.<http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>. Erişim tarihi: 30.07.2018.
6. International Diabetes Federation. (2019). Diabetes Atlas. 9thEdition.erişim10.04.2020.https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf
7. Burgess JL, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic wound-healing science, Medicina; 2021, 57 (1072), 1-24.
8. Proksch, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. (2008). The skin: an indispensable barrier. Experimental dermatology, 17(12), 1063-1072.
9. Han SK. Innovations and advances in wound healing. Springer, 2016.
10. Roth D, Piekarek M, Paulsson M, Christ H, Krieg T, Davidson JM, Eming SA. Plasmin modulates VEGF-A

mediated angiogenesis during wound repair. Am J Pathol, 2006, 168: 670-684 23..

11. Hunt, T. K., Ellison, E. C., & Sen, C. K. (2004). Oxygen: at the foundation of wound healing—introduction. World journal of surgery, 28(3), 291-293.
12. Vasconcelos, A., & Cavaco-Paulo, A. (2011). Wound dressings for a proteolytic-rich environment. Applied microbiology and biotechnology, 90, 445-460.
13. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM. Wound healing: the role of growth factors. Drugs of Today, 2003; 39(10): 787-800.
14. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: a comprehensive review. Int J Inflam, 2019; 2019: 15.
15. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. Clin Plastic Surg, 2012, 39: 85-97.
16. Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, Maleki Y. A Systematic review on classification, identification, and healing process of burn wound healing. Int. J. Low. Extrem. Wounds, 2022; 21(1): 18-30.
17. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(7): 12S-34S.
18. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. Advances in Surgical and Medical Specialties, 2020; 341-370.
19. Shetty V, Bertolami C. Wound Healing. In: Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P (eds), Peterson's Principles of Oral

- and Maxillofacial Surgery (2 nd ed). BC Decker Inc, London 2004; p.: 3-15.
20. Erer H. Veteriner Genel Patoloji. 4. baskı, Konya, 2015, page: 53-56.
 21. Yalçın H, Özkalp B. Vücut hijyeninin önemi ve yara bakımında yeni gelişmeler. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun 2005, 287-308.
 22. Hollaway S, Harding K, Stechmiller JK, Schultz G. Acute and cronic wound healing. In: Baranoski S. Ayello E. Wound Care Essentials. Practice Principles 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012: 83-90.
 23. Ather S, Harding KG. Wound management and dressings. In: Tate SJ (ed), Wound Healing Research Unit. Advanced Textiles for Wound Care, 2019; p.:1-22.
 24. Sen CK, Roy S. Wound healing. In: Neligan PC (eds), Plastic Surgery (3 rd ed). Elsevier, Philadelphia, 2013, 240-266.
 25. Zulaikhah ST, Wahyuwibowo J, Suharto MN, Enggartiasto BH, Ortanto MIR, Pratama AA. Effect of Tender Coconut Water (TCW) on TNF- α , IL-1 and IL-6 in Streptozotocin (STZ) and Nicotinamid (NA) Induced Diabetic Rats. Pharmacogn J, 2021, 13(2): 500-505.
 26. Bulut H. Yara iyileşmesi ve bakımı. Kitap M. Karadağ, H. Bulut (Yazarlar), Cerrahi HemGireliği 1 (1. Baskı). Vize Yayıncılık 2019; s.: 105-125
 27. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surgery, 2017, 35: 9.
 28. Tsourdi E, Barthel A, Rietzsch H, Reichel A, Bornstein SR. Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus. BioMed Research International, 2013.

29. Monaco JAL, Lawrence WT. Acute wound healing An overview. Clin Plastic Surg, 2003, 30, 301-12.
30. Cohen I, Diegelmann B, Lindblad W, Hugo N. Wound Healing: Biochemical & Clinical Aspects. 1992, 216(5): 613.
31. Michael W, Mulholland G, Doherty M. Yara iyileşmesi komplikasyonları. İçinden: Değerli Ü, Erbil Y (Ed.). Cerrahide Komplikasyonlar. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2008; 102-125.
32. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: An updated review. Plastic Surgery International, 2013, 1-8.
33. Cockbill S. Wounds the healing process. Hospital Pharmacist, 2002, 9: 255-260.
34. Mirastschijski U, Jokuszies A, Vogt PM. Skin wound healing: Repair biology, wound and scar treatment In: Neligan PC (eds), Plastic Surgery (3 rd ed). Elsevier, Philadelphia, 2013, 267-296.
35. Theoret C. Update on wound repair. Clin Tech Equine Pract, 2004; 3(2): 110-122
36. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003: 34-35.
37. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. Surgery, 2008, 6: 31-37.
38. Chattopadhyay S, Ronald RT. Collagen-based biomaterials for wound healing, Biopolymers, 2014, 101: 821-833.
39. Bischoff M, Kinzl L, Schmelz A. The complicated wound. Unfallchirurg, 1999, 102: 797- 804.

40. Vracko R, Benditt EP. Capillary basal lamina thickening. Its relationship to endothelial cell death and replacement. *J Cell Biol*, 1970, 47(1): 281-285.
41. Chao CY, Cheing GL. Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 2009, 25(7): 604-614.
42. Nagaoka T, Kaburagi Y, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Steeber D. Delayed wound healing in the absence of intercellular adhesion molecule-1 or L-selectin expression. *American Society for Investigative Pathology*, 2000, 157(1):
43. Markuson M, Hanson D, Anderson J, Langemo D, Hunter S, Thompson P, Paulson R, Rustvang D. The relationship between hemoglobin A1c values and healing time for lower extremity ulcers in individuals with diabetes. *Advances in Skin & Wound Care*, 2009,22(8): 365-372.
44. Andreassen TT, Seyer-Hasan K, Oxlund H. Biomechanical changes in connective tissues induced by experimental diabetes. *Acta Endocrinol*, 1981, 92: 432-436.
45. Siqueira M, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF-alpha dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). *Diabetologia*, 2010, 53 (2): 378-88
46. Xu F, Zhang C, Graves D. Abnormal cell responses and role of tnf- in impaired diabetic wound healing. *BioMed Research International*, 2013.
47. Wetzler C, Kampfer H, Stallmeyer B, Pfeilschifter J, Frank S. Large and sustained induction of chemokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages

during the late phase of repair. Journal of Investigative Dermatology, 2000, 115 (2): 245-253.

CONTRIBUTIONS OF OXIDATIVE STRESS IN PATHOLOGICAL STUDIES

Muhammet Bahaeddin DÖRTBUDAK¹

1. INTRODUCTION

The energy needed for living beings to survive is provided by the burning of nutrients with oxygen. A large portion of the oxygen used by organisms that breathe oxygen for energy production in the mitochondria is converted to water as a result of electron transport reactions. A small portion of the oxygen that cannot be converted to water is reduced during metabolism to form reactive oxygen derivatives. The reactive intermediates released during energy production have unpaired electrons in their final orbits. These structures, which are unstable due to the lack of electrons in their outer orbitals, are also called free radicals. These free radicals, which are short-lived, small in structure and have high energy, tend to become stable by binding to stable macromolecules in their surroundings. These oxidation products released during the normal metabolic process of living beings are compensated by the antioxidant system in the organism. The deterioration of the balance between oxidation derivatives and antioxidants that keep them under control in favor of oxidants due to either increased oxidation or inadequacy of the antioxidant mechanism is called oxidative stress (Jakubczyk et al., 2020; Pisoschi & Pop, 2015; Sies et al., 2017).

¹ Dr. (Harran University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Şanlıurfa/TÜRKİYE), mbdortbudak@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5777-964X.

Reactive oxygen species, a product of normal metabolic processes, are produced by the activation of many enzymes involved in the cell's energy production, primarily neutrophil myeloperoxidase (MPO), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and xanthine oxidase (XOD). These cellular metabolism products have beneficial effects in relatively low amounts. Free radicals contribute to the creation of cellular responses, activation of various warning mechanisms and the occurrence of biological events through numerous enzymatic reactions. However, free radicals that are produced in excess in the body and cannot be compensated by antioxidants bind to important components of the cell such as carbohydrates, proteins, lipids and nucleic acids. Free radicals that adhere to these macromolecules disrupt their structure and functions, leading to cell damage. Oxidative stress, which is important for cell damage that forms the basis of diseases, also plays a key role in the pathogenesis of many diseases. Oxidative stress is involved in the pathophysiology of many infectious diseases, especially cancer, diabetes, cardiovascular diseases, neurological diseases, toxic diseases and many others. For these reasons, oxidative stress biomarkers are used in the explanation and follow-up of most diseases (Çenesiz, 2020; Adwas et al., 2019; Sies et al., 2017). Oxidative stress in the body occurs from endogenous and exogenous sources. Endogenous factors include infection, old age, exercise, chronic diseases, immunological factors, inadequate or unbalanced nutrition. Environmental factors such as air pollution, cigarette smoke, ozone, phytochemicals, solvents, metallic cations, ultraviolet rays, ionizing radiation, pesticides, drugs, chemotherapeutics, food residues and toxic agents constitute the exogenous causes of oxidative stress. In these etiologies, where there is an increase in oxidation products and insufficiency in the antioxidant system, free radicals are released due to the oxidative respiration of the mitochondria. These free radicals consist of reactive oxygen and nitrogen

derivatives. Reactive oxygen derivatives are mainly hydrogen peroxide (H_2O_2), superoxide anion radical (O_2^-), hydroxyl radicals ($\text{HO}^\cdot$), singlet oxygen (O_2), hypochlorous acid (HOCl), peroxy radical ($\text{POO}^\cdot$), alkyl radical ($\text{R}^\cdot$), perhydroxyl radical ($\text{HO}_2^\cdot$), ozone (O_3), alkoxy radical ($\text{RO}^\cdot$) and organic peroxide radical ($\text{RCOO}^\cdot$). Reactive nitrogen molecules are nitric oxide ($\text{NO}^\cdot$) and peroxyxynitrite ($\text{ONOO}^\cdot$) (García-Caparrós et al., 2021; Puppel et al., 2015; Lushchak & Lushchak, 2021).

Oxidation products released as a result of cellular activities are kept at a healthy threshold with a number of antioxidants to maintain organism homeostasis. While some of these antioxidants are endogenously found in the living body, some are exogenously taken from outside. Endogenous intracellular enzyme systems are more effective in defense against reactive oxidation products. Intracellular antioxidant enzyme systems are mainly superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) (Pisoschi & Pop, 2015; Ma et al., 2017). GSH-Px, which acts in the presence of selenium, eliminates hydrogen peroxide in the cell mitochondria. SODs, which have the types SOD1 (Cu/Zn SOD), SOD2 (Mn SOD) and SOD3, ensure the conversion of superoxide ions produced by NADPH into hydrogen and oxygen peroxide through oxidation. Another antioxidant enzyme that plays an important role in detoxification, CAT, prevents the formation of hydrogen peroxide. Apart from these antioxidants, there are also non-enzymatic antioxidants. Non-enzymatic antioxidants are mainly glutathione (GSH), vitamin A (β -Carotene), vitamin E (α -tocopherol) and vitamin C (Ascorbic acid). Of these, GSH protects cells against oxidative stress in intracellular redox states. Vitamin A eliminates singlet oxygen, peroxide and superoxide radicals from reactive oxygen species. Vitamin E protects the cell against peroxy radicals that occur as a result of the oxidation of polyunsaturated fatty acids found in the phospholipids of the cell

membrane and some membrane organelles. Vitamin C shows antioxidant effects by reducing H_2O_2 , OH^- and $HOCl$ produced by neutrophils (Pisoschi & Pop, 2015; Adwas et al., 2015; Moussa et al., 2019).

Oxidative stress, which plays a role in the etiology and pathogenesis of many diseases, also benefits the diagnosis, treatment and follow-up of these diseases. Oxidative stress is indispensable for both the diagnosis of diseases and solution-oriented studies such as protection and treatment against diseases. Various biomarkers representing oxidants or antioxidants and their metabolites are used in the monitoring of oxidative stress, which has a very important place in today's scientific studies (Frijhoff et al., 2015; Demirci-Çekiç et al., 2022).

2. SOME OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS USED IN PATHOLOGICAL STUDIES

2.1. Superoxide dismutase (SOD)

Superoxide, one of the oxidative stress elements, is produced as a byproduct of oxygen metabolism. The conversion of this superoxide into normal molecular oxygen and hydrogen peroxide is carried out by SOD. The part of superoxide that becomes harmless with the conversion to oxygen and is reduced to less reactive hydrogen peroxide is neutralized by enzymes such as catalase. SOD has three isoforms: Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) and Cu-SOD (SOD 3). SOD 1 contains zinc in its reactive center and is found in the cell cytoplasm. SOD 2, a mitochondrial enzyme, has manganese in its center. SOD 3 has copper in its reactive center and is found extracellularly in the plasma (Rosa et al., 2021; Bresciani et al., 2015). SOD is used as an oxidative stress parameter in current studies. Campos-Pereira et al. (2012) demonstrated the presence of hepatic oxidative stress in atrazine-induced toxicity by cellular SOD expression.

2.2. Glutathione peroxidase (GSH-Px)

GSH-Px, which reduces hydrogen peroxides, protects cells against oxidative stress. GSH-Px reduces lipid hydroperoxides to alcohols and hydrogen peroxide to water, thus showing antioxidant effects. This enzyme also contributes to the stimulation of the immune system, prostaglandin production, antibody synthesis and leukocyte migration (Pei et al., 2023; do Carmo Santos et al., 2025). GSH-Px is used as an oxidative parameter in various organ and tissue studies. Leonel et al. (2014) reported that GSH-Px, as one of the important agents of the antioxidant defense system, plays a central role in the detoxification and biotransformation of chemotherapeutic drugs, providing good clinical results, and that this enzyme immune expression may be a prognostic marker for female canine mammary neoplasms. Guo et al. (2020) used GSH-Px as an oxidative stress biomarker in their study showing the antioxidant effect of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats.

2.3. Malondialdehyde (MDA)

MDA, a product of lipid peroxidation, is formed by the oxidation of fatty acids with three or more double bonds. MDA causes oxidation in lipid-rich and especially membrane-bound organelles, especially in the cell membrane. Permeability and ion balances in membranes are disrupted. This situation poses a potential threat to protein and nucleic acid structures by inhibiting enzyme activity. MDA, which has toxic and mutagenic effects, is an indicator of lipid peroxidation in the blood and many organs (Cordiano et al., 2023; Tsikas, 2017). MDA, which indicates lipid peroxidation, is also used as an oxidative stress biomarker. Williams et al. (2014) suggested that MDA may have a functional role in the process of skin photocarcinogenesis both in healthy human skin exposed to solar UVR and in cancerous skin tissue and has the potential to be a biomarker in cutaneous

photodamage. Vuppalanchi et al. (2011) demonstrated that oxidative stress plays an important role in the physiopathology of chronic liver diseases, by MDA expression. Zhao et al. (2018) in their studies used MDA as an oxidative stress biomarker suggesting that Rhein provides protection against cerebral ischemic/reperfusion-induced oxidative stress in rats.

2.4. Catalase (CAT)

Catalase, found in peroxisomes and cytosol, is an enzyme that provides antioxidant effect by converting hydrogen peroxide released after aerobic respiration into oxygen and water. Under normal physiological conditions, glutathione peroxidase binds more strongly to hydrogen peroxide, so catalase activity is generally weak. However, in disease states where hydrogen peroxide increases, catalase plays an important role. Recently, catalase has been used in oxidative stress assessments in scientific studies on diabetes, cancer, toxicity and other diseases (Bhagat & Ingole, 2016; Yang & Lee, 2015). Piecuch et al. (2020) examined the change in catalase levels in colorectal adenoma and adenocarcinoma samples upon the decrease in antioxidant enzymes in cancer tissues. Kong et al. (2022) suggested that galactosyl catalase may be a potential biomarker in the diagnosis and metastasis prediction of hepatocellular carcinoma. Shi et al. (2013) monitored the presence of intra-renal oxidative stress leading to hypertension and kidney damage in diabetes with catalase expression.

2.5. Heme oxygenase (HO)

Heme, which contains iron at its core and has a tetrapyrrole structure, has important roles in biological systems such as electron transport, detoxification and energy production. The most important function of heme oxygenase is to regulate the formation of iron, biliverdin and carbon monoxide by catabolizing heme. The iron released by the breakdown of heme

is converted to ferritin, and biliverdin is converted to bilirubin. Ferritin has a cytoprotective effect and participates in the antioxidant mechanism. Bilirubin has an antioxidant effect by preventing the formation of peroxynitrite and superoxynitrite, and an anti-inflammatory effect by blocking leukocyte migration. Carbon monoxide has vasodilator, antiapoptotic and anti-inflammatory effects. Heme oxygenase has 3 isoforms, HO-1, HO-2 and HO-3, encoded by different genes. HO-1 is sensitive to factors that cause oxidative stress and is the isoform that is stimulated due to increased oxidative stress and exhibits antioxidant properties (Galindez et al., 2021; Duvigneau et al., 2019). Among heme oxygenases produced in many cells, HO-1 in particular is used as an oxidative stress biomarker. Deng et al. (2021) used HO-1 as an oxidative stress biomarker in their studies in which albumin reduced oxidative stress-related neural death and improved intracerebral hemorrhage in rats. Li et al. (2019) reported that Piceatannol has a protective effect by reducing oxidative stress by HO-1 modulation in diabetic cardiomyopathy.

2.6. Heat shock proteins (HSP-Heat shock protein)

Heat shock proteins are a group of proteins that increase in order to eliminate proteotoxic damage when cells are exposed to high temperatures. They are also called stress proteins because they increase in various stress conditions such as inflammation, infection, dehydration, starvation, hypoxia, ultraviolet light, toxicity and oxidation. They are responsible for cell development, cycle, metabolism, signaling, proliferation, differentiation and especially the correct folding of proteins. Although heat shock proteins have been classified differently, they are generally grouped as small HSP types (p20, α -A and B crystallin, α -HSP, HSP27, HSPB2, HSPB3, HSPB8, HSPB9), HSP 40, HSP 60, HSP 70, HSP 90 and HSP 100 according to their functions and molecular weights (Hu et al. 2022; Bakthisaran et al. 2015). Small heat shock proteins protect cytoskeletal structures against

chemical agents, heat and oxidation. Especially HSP 27 works independently of ATP, and is produced even in cases of infection, temperature and oxidative stress, even in cases of ATP deficiency, and stimulates other heat shock proteins, making an important contribution to cell protection. HSP 60 is mostly responsible for protein folding related to mitochondria and is important in mitochondrial damage. HSP 70 plays an important role in tumorigenesis, aging, infection and autoimmune diseases by regulating DNA replication, substance transport, protein synthesis, cell regulation and apoptosis. HSP 90 increases in viral infections, cancer and general inflammation conditions and prevents stress-related deterioration in the cell (Shan et al. 2020; Jee, 2016). Since heat shock proteins exhibit antioxidant behavior in protecting the cell against oxidative stress, these protein groups are used as oxidative stress biomarkers in various disease conditions. Yusuf et al. (2018) examined HSP 70 expression in colorectal cancer studies and suggested that it would contribute to carcinopathogenesis. Wilhelmus et al. (2006) reported that some HSP types play a role in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

2.7. Nitric oxide synthase (NOS)

Nitric oxide (NO) is a free radical that has a reactive feature due to its unpaired electrons in its orbits. Nitric oxide has low reactivity compared to other free radicals. Nitric oxide, a gas with a simple molecular structure, spreads through cell membranes quickly and easily with its lipophilic feature and low molecular weight. Nitric oxide, like other free radicals, integrates with many molecules such as DNA and proteins in the cell body and oxidizes them. Although nitric oxide, a reactive nitrogen derivative, causes oxidative stress, its low concentrations provide significant benefits for the organism. Nitric oxide, which is synthesized in many cells such as fibroblasts, neurons, myocytes, hepatocytes, mesangial, endothelial and epithelial cells and leukocytes, has a role in various biological systems as a signaling

molecule. Nitric oxide has important functions in the body such as regulating blood circulation and sexual functions, neural transmission, respiratory respiration, gastrointestinal peristalsis and cellular defense. Nitric oxide shows antioxidant or toxic properties depending on the redox status of the cell (Lundberg & Weitzberg, 2022; Tejero et al., 2019). Nitric oxide synthase is an enzyme that catalyzes the production of nitric oxide from L-arginine using molecular oxygen and NADPH. There are 3 different isoforms of the nitric oxide synthase enzyme encoded by different genes. These are inducible nitric oxide synthase (iNOS), neural nitric oxide synthase (nNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS). iNOS is produced in many cell types, especially macrophages, and shows reactivity depending on calcium. This enzyme is stimulated in infections, autoimmune diseases, endotoxin and exotoxin events and increases during inflammation. nNOS is mostly synthesized by neural tissue cells and plays a role in providing neurotransmitters, and neural transmission. eNOS is produced in heart and blood tissue cells, especially endothelial cells, and is involved in the pathophysiology of cardiovascular diseases. They are also effective in the regulation of blood pressure, leukocyte adhesion to the vessel, and blood clotting (Cinelli et al., 2020; Mittal & Kakar, 2020). Since nitric oxide synthase derivatives increase in many tissues during oxidative stress, they are also used as a biomarker of oxidative stress. Tache et al. (2014) reported that iNOS expression was induced in chronic viral hepatitis and that this was effective in the physiopathology of the disease. Barbieri et al. (2012) reported that eNOS plays an important role in the initiation, growth, and support of chronic stress-induced tumors. Dincel and Yildırım (2016) suggested that nNOS overexpression in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats would contribute to diabetes-related neuropathology.

3. CONCLUSION

Oxidative stress occurs with the disruption of the oxidation balance that occurs in the natural process of biological life. Oxidative stress, which is formed due to the increase in oxidative products or the inadequacy of the antioxidant system that neutralizes them, plays a role in the pathogenesis of many diseases. Understanding the pathogenesis is the basis of combating diseases. In this review, some oxidative stress biomarkers used in current studies and their contributions to the explanation of disease pathogenesis are discussed. It is also hoped that it will guide the evaluations to be made in terms of oxidative stress in future studies on the treatment and prevention of diseases.

REFERENCES

- Adwas, A. A., Elsayed, A., Azab, A. E., & Quwaydir, F. A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng*, 6(1), 43-47.
- Bakthisaran, R., Tangirala, R., & Rao, C. M. (2015). Small heat shock proteins: role in cellular functions and pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1854(4), 291-319.
- Barbieri, A., Palma, G., Rosati, A., Giudice, A., Falco, A., Petrillo, A., ... & Arra, C. (2012). Role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in chronic stress-promoted tumour growth. *Journal of cellular and molecular medicine*, 16(4), 920-926.
- Bresciani, G., da Cruz, I. B. M., & González-Gallego, J. (2015). Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation. *Advances in clinical chemistry*, 68, 87-130.
- Campos-Pereira, F. D., Oliveira, C. A., Pigoso, A. A., Silva-Zacarin, E. C., Barbieri, R., Spatti, E. F., ... & Severi-Aguiar, G. D. (2012). Early cytotoxic and genotoxic effects of atrazine on Wistar rat liver: a morphological, immunohistochemical, biochemical, and molecular study. *Ecotoxicology and environmental safety*, 78, 170-177.
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P., & Silverman, R. B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal research reviews*, 40(1), 158-189.
- Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: an update. *Molecules*, 28(16), 5979.

- Çenesiz, S. (2020). The role of oxidant and antioxidant parameters in the infectious diseases: A systematic literature review. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(6), 849-858.
- Demirci-Çekiç, S., Özkan, G., Avan, A. N., Uzunboy, S., Çapanoğlu, E., & Apak, R. (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 209, 114477.
- Deng, S., Liu, S., Jin, P., Feng, S., Tian, M., Wei, P., ... & Gong, Y. (2021). Albumin reduces oxidative stress and neuronal apoptosis via the ERK/Nrf2/HO-1 pathway after intracerebral hemorrhage in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 8891373.
- Dincel, G. C., & Yildirim, S. (2016). Overexpression of ADAMTS-13 and neuronal nitric oxide synthase relates with neuropathology in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol*, 9(4), 4761-4778.
- do Carmo Santos, M. L., Silva Santos, A., Pereira Silva de Novais, D., dos Santos Lopes, N., Pirovani, C. P., & Micheli, F. (2025). The family of glutathione peroxidase proteins and their role against biotic stress in plants: a systematic review. *Frontiers in Plant Science*, 16, 1425880.
- Duvigneau, J. C., Esterbauer, H., & Kozlov, A. V. (2019). Role of heme oxygenase as a modulator of heme-mediated pathways. *Antioxidants*, 8(10), 475.
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., ... & Ghezzi, P. (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 23(14), 1144-1170.

- Galindez, J. M., Juwara, L., Cressatti, M., Gornitsky, M., Velly, A. M., & Schipper, H. M. (2021). Salivary heme oxygenase-1: a potential biomarker for central neurodegeneration. *Journal of Central Nervous System Disease*, 13, 11795735211029114.
- García-Caparrós, P., De Filippis, L., Gul, A., Hasanuzzaman, M., Ozturk, M., Altay, V., & Lao, M. T. (2021). Oxidative stress and antioxidant metabolism under adverse environmental conditions: a review. *The Botanical Review*, 87, 421-466.
- Guo, J., Cao, X., Hu, X., Li, S., & Wang, J. (2020). The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21, 1-10.
- Hu, C., Yang, J., Qi, Z., Wu, H., Wang, B., Zou, F., ... & Liu, Q. (2022). Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm*, 3(3), e161.
- Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), 124-127.
- Jee, H. (2016). Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review. *Journal of exercise rehabilitation*, 12(4), 255-259.
- Kong, Y., Chen, H., Chen, M., Li, Y., Li, J., Liu, Q., ... & Zhang, X. L. (2022). Abnormal ECA-binding membrane glycans and galactosylated CAT and P4HB in lesion tissues as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Frontiers in Oncology*, 12, 855952.

- Leonel, C., Gelaleti, G.B., Jardim, B.V. *et al.* Expression of glutathione, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase pi in canine mammary tumors. (2014). *BMC Vet Res* 10, 49
- Li, H., Shi, Y., Wang, X., Li, P., Zhang, S., Wu, T., ... & Wu, R. (2019). Piceatannol alleviates inflammation and oxidative stress via modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways in diabetic cardiomyopathy. *Chemico-biological interactions*, 310, 108754.
- Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2022). Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*, 185(16), 2853-2878.
- Lushchak, V. I., & Lushchak, O. (2021). Interplay between reactive oxygen and nitrogen species in living organisms. *Chemico-Biological Interactions*, 349, 109680.
- Ma, X., Deng, D., & Chen, W. (2017). Inhibitors and Activators of SOD, GSH-Px, and CAT. *Enzyme inhibitors and activators*, 29, 207-224.
- Mittal, A., & Kakkar, R. (2020). Nitric oxide synthases and their inhibitors: a review. *Letters in Drug Design & Discovery*, 17(3), 228-252.
- Moussa, Z., Judeh, Z. M., & Ahmed, S. A. (2019). Nonenzymatic exogenous and endogenous antioxidants. *Free radical medicine and biology*, 1, 11-22.
- Pei, J., Pan, X., Wei, G., & Hua, Y. (2023). Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1147414.
- Piecuch, A., Kurek, J., Kucharzewski, M., Wyrobiec, G., Jasiński, D., & Brzozowa-Zasada, M. (2020). Catalase immunoexpression in colorectal

lesions. *Gastroenterology* *Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 15(4), 330-337.

Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.

Puppel, K., Kapusta, A., & Kuczyńska, B. (2015). The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(11), 2179-2184.

Rosa, A. C., Corsi, D., Cavi, N., Bruni, N., & Dosio, F. (2021). Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. *Molecules*, 26(7), 1844.

Shan, Q., Ma, F., Wei, J., Li, H., Ma, H., & Sun, P. (2020). Physiological functions of heat shock proteins. *Current protein and peptide science*, 21(8), 751-760.

Shi, Y., Lo, C. S., Chenier, I., Maachi, H., Filep, J. G., Ingelfinger, J. R., ... & Chan, J. S. (2013). Overexpression of catalase prevents hypertension and tubulointerstitial fibrosis and normalization of renal angiotensin-converting enzyme-2 expression in Akita mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 304(11), F1335-F1346.

Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 86(1), 715-748.

Tache, D. E., Stanciulescu, C. E., Banita, I. M., Purcaru, S. O., Andrei, A. M., Comanescu, V., & Pisoschi, C. G. (2014). Inducible nitric oxide synthase expression (iNOS) in chronic viral hepatitis and its correlation with liver fibrosis. *Rom J Morphol Embryol*, 55(Suppl 2), S539-S543.

- Tejero, J., Shiva, S., & Gladwin, M. T. (2019). Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiological reviews*, 99(1), 311-379.
- Tsikas, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*, 524, 13-30.
- Vuppalandhi, R., Ghabril, M., Chalasani, N., Juluri, R., Bell, L. N., Kamendulis, L., ... & Johnson, M. S. (2011). Oxidative stress in chronic liver disease: relationship between peripheral and hepatic measurements. *The American journal of the medical sciences*, 342(4), 314-317.
- Wilhelmus, M. M. M., Otte-Höller, I., Wesseling, P., De Waal, R. M. W., Boelens, W. C., & Verbeek, M. M. (2006). Specific association of small heat shock proteins with the pathological hallmarks of Alzheimer's disease brains. *Neuropathology and applied neurobiology*, 32(2), 119-130.
- Williams, J. D., Bermudez, Y., Park, S. L., Stratton, S. P., Uchida, K., Hurst, C. A., & Wondrak, G. T. (2014). Malondialdehyde-derived epitopes in human skin result from acute exposure to solar UV and occur in nonmelanoma skin cancer tissue. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 132, 56-65.
- Yusuf, F., Adewiah, S., & Fatchiyah, F. (2018). The level short chain fatty acids and HSP 70 in colorectal cancer and non-colorectal cancer. *Acta Informatica Medica*, 26(3), 160.
- Zhao, Q., Wang, X., Chen, A., Cheng, X., Zhang, G., Sun, J., ... & Zhu, Y. (2018). Rhein protects against cerebral ischemic-/reperfusion-induced oxidative stress and

apoptosis in rats. *International Journal of Molecular Medicine*, 41(5), 2802-2812.

VETERİNER PATOLOJİSİ KONULARI

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