



FARABI TIP DERGİSİ

FARABI MEDICAL JOURNAL

VOLUME 1 · ISSUE 1 · December 2022

CİLT 1 · SAYI 1 · Aralık 2022



e-ISSN: 2979-9821

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/farabimedj>

FARABİ MEDICAL JOURNAL

FARABİ TIP DERGİSİ

OFFICIAL JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE OF KARADENİZ TECHNICAL UNIVERSITY
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RESMİ DERGİSİ

Journal Owner / İmtiyaz Sahibi

Neşe KAKLIKKAYA, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Editor in Chief / Baş Editör

Orhan DEĞER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Associated Editor / Editör Yardımcısı

Ahmet MENTEŞE, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Journal Board / Dergi Kurulu

Orhan DEĞER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Turan SET, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ahmet MENTEŞE, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Selim DEMİR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ahmet EROĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Saadettin KAYIPMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Gülin RENDA, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Gürdal YILMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Arzu ERDEN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Language Editor / Dil Editörü

İsmail ABİDİN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Layout Editor / Mizanpaj Editörü

Ertuğrul YİĞİT, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Design / Tasarım

Gonca ARSLAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Secretary / Sekreter

Yasemin TÜRK, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Advisory Board / Danışma Kurulu

Ahmet ALVER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ahmet AYAR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ahmet Coşkun ÖZDEMİR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ahmet EROĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ali Faruk ÖZYAŞAR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ali GÜNER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Alperhan ÇEBİ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Arzu ERDEN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Atıla TÜRKYILMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ayşegül AKAN, University of Health Science, Trabzon, TR
Bahadır TURAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Bircan SÖNMEZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Cavit BOZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Celal Kurtuluş BURUK, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Deniz KULAKSIZ, University of Health Science, Trabzon, TR
Elif AYAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Elif Nur BARUT, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Emine CANYILMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Erdal ÖZER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Erhan ÇAPKIN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ersan KALAY, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Esin YULUĞ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Evrım Özkorumak KARAGÜZEL, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Gülin RENDA, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Gürdal YILMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Hasan DİNÇ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Hasan Rıza AYDIN, University of Health Science, Trabzon, TR
Hatice Bengü Yaldız ÇOBANOĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Havva ÖZTÜRK, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Hidayet ERDÖL, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
İbrahim TURAN, University of Health Science, Trabzon, TR
İlknur KAHRİMAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
İsmail ABİDİN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Kemal TURHAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Leyla Baykal SELÇUK, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Murat ÇAKIR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Murat LİVAOĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Murat TOPBAŞ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Mustafa İMAMOĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Mustafa YILMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Nazım Ercüment BEYHUN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Nurdan Yazıcı BEKTAŞ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Nuri İhsan KALYONCU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ömer GEDİKLİ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Özgül BAYGIN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Saadettin KAYIPMAZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Sedat BOSTAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Selçuk AKTURAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Selim DEMİR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Sercan YILDIRIM, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Servet KERİMOĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Songül AKTAŞ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Süleyman BAYKAL, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Süleyman TÜREDİ, University of Health Science, Trabzon, TR
Şükrü KELEŞ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Şükrü ULUSOY, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Turan SET, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Ümit ÇOBANOĞLU, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR
Yılmaz BÜLBÜL, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Journal Communication / Dergi İletişim

Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Farabi Street, 61080, Trabzon, Turkey.

e-mail: farabimedj@ktu.edu.tr

e-ISSN: 2979-9821

This journal is peer-reviewed and published 4 issues per year.
There is no charge for submitting and publishing articles to our journal.

Hakemli bir dergi olup yılda 4 sayı olarak yayınlanmaktadır.
Dergimize makale göndermek ve yayınlamak için herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Issue Content / Sayı İçeriği

Research Articles / Araştırma Makaleleri

Ahmet Mentese, Selim Demir, Nihal Turkmen Alemdar, Yuksel Aliyazicioglu, Orhan Deger

The Effect of Chlorogenic Acid on 5-Fluorouracil-Induced Oxidative Damage in Rat Ovarian Tissue

(Klorojenik Asidin Sıçan Yumurtalık Dokusunda 5-Florourasil ile İndüklenen Oksidatif Hasar Üzerine Etkisi)___1-7

Ilgın Öztürk, Orhan Deger, Ertugrul Yigit

Metabolik Sendromlu Hastalarda Oksidatif Durumun İncelenmesi

(Investigation of Oxidative Status in Patients with Metabolic Syndrome)___8-14

Case Reports / Olgu Sunumları

Ayhan Arslan, Fatih Çolak, İlke Onur Kazaz, Ersagun Karagüzel

Intraskrotal Epidermoid Kist

(Intrascrotal Epidermoid Cyst)___15-17

Mustafa Kandaz, Yaren Kandaz

Pancreatic Involvement of Acute Lymphoblastic Leukemia in an Adult Patient: A Case Report

(Yetişkin Bir Hastada Akut Lenfoblastik Lösemninin Pankreas Tutulumu: Bir Olgu Sunumu)___18-20

Review / Derleme

Elif Şahin, Ahmet Alver

Mitohormesis ve Düzenlenme Mekanizmaları

(Mitohormesis and Regulatory Mechanisms)___21-26

Issue Field Editors / Sayı Alan Editörleri

Ahmet ALVER, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Ahmet MENTEŞE, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

İbrahim TURAN, University of Health Science, Ankara, TR

Selim DEMİR, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Issue Reviewers / Sayı Hakemleri

Ayşegül SÜMER, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, TR

Diler Us ALTAY, Ordu University, Ordu, TR

Emre AVCI, University of Health Science, Ankara, TR

Evren FİDAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Hüseyin EREN, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, TR

Hüseyin YAMAN, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

İbrahim TURAN, University of Health Science, Ankara, TR

Mehtap ATAK, Recep Tayyip Erdoğan University, Rize, TR

Rasin ÖZYAVUZ, Karadeniz Technical University, Trabzon, TR

Sema MISIR, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, TR

The Effect of Chlorogenic Acid on 5-Fluorouracil-Induced Oxidative Damage in Rat Ovarian Tissue

Klorojenik Asidin Sıçan Yumurtalık Dokusunda 5-Florourasil ile İndüklenen Oksidatif Hasar Üzerine Etkisi

Ahmet Mentese¹, Selim Demir^{2*}, Nihal Turkmen Alemdar^{3,4}, Yuksel Aliyazicioglu¹, Orhan Deger¹

¹Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

²Karadeniz Technical University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, 61080 Trabzon, Turkey.

³Karadeniz Technical University, Graduate School of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

⁴Recep Tayyip Erdogan University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, 53100 Rize, Turkey.

*Corresponding author e-mail: selim-demir@hotmail.com

¹<https://orcid.org/0000-0003-2036-5317>

²<https://orcid.org/0000-0002-1863-6280>

³<https://orcid.org/0000-0002-8913-8692>

⁴<https://orcid.org/0000-0001-9474-4307>

⁵<https://orcid.org/0000-0003-3584-6324>

ABSTRACT

5-fluorouracil (5-FU) is a potent anticancer agent, but its significant tissue toxicity associated with increased oxidative stress and inflammation can limit its clinical use. Chlorogenic acid (CGA) is a dietary polyphenol found in a variety of foods and beverages, including coffee, apple, pear, strawberry and grape. It was aimed to evaluate the therapeutic effects of CGA on 5-FU-induced ovotoxicity through oxidative stress and inflammation parameters in this study. Thirty female Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups with equal numbers of subjects (n=6): control, 5-FU (100 mg/kg), 5-FU+CGA (1.5 mg/kg), 5-FU+CGA (3 mg/kg) and CGA (3 mg/kg). The ovarian tissue levels of malondialdehyde (MDA), total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), catalase (CAT) and interleukin-6 (IL-6) were determined using commercial spectrophotometric kits. While 5-FU treatment increased MDA, TOS, 8-OHdG and IL-6 levels in ovarian tissue, it significantly decreased TAS and CAT levels (p<0.05). These parameters, indicating 5-FU-induced toxicity, were significantly reversed with CGA administrations in a dose-dependent manner (p<0.05). The results support the view that CGA may be a useful modulator in attenuating 5-FU-induced ovotoxicity.

Keywords: 5-fluorouracil, Chlorogenic acid, Inflammation, Ovotoxicity, Oxidative stress

ÖZET

5-florourasil (5-FU) güçlü bir antikanser ajandır, ancak artan oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili önemli doku toksisitesi klinik kullanımını sınırlayabilmektedir. Klorojenik asit (CGA) kahve, elma, armut, çilek ve üzüm dahil olmak üzere çeşitli yiyecek ve içeceklerde bulunan bir diyet polifenolüdür. Bu çalışmada, CGA'nın 5-FU ile indüklenen yumurtalık dokusu toksisitesi üzerine terapötik etkilerinin oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Otuz Sprague-Dawley ırkı dişi sıçan eşit sayıda denek (n=6) içeren 5 gruba ayrıldı: kontrol, 5-FU (100 mg/kg), 5-FU+CGA (1.5 mg/kg), 5-FU+CGA (3 mg/kg) ve CGA (3 mg/kg). Yumurtalık dokularında malondialdehit (MDA), toplam oksidan durum (TOS), toplam antioksidan durum (TAS), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), katalaz (CAT) ve interleukin-6 (IL-6) seviyeleri ticari spektrofotometrik kitler kullanılarak belirlendi. 5-FU uygulaması yumurtalık dokusunda MDA, TOS, 8-OHdG ve IL-6 düzeylerini artırırken, TAS ve CAT düzeylerini anlamlı olarak azalttı (p<0.05). 5-FU ile indüklenen toksisiteyi gösteren bu parametreler, CGA tedavisi ile doza bağlı bir şekilde anlamlı derecede tersine çevrildi (p<0.05). Sonuçlar, CGA'nın 5-FU ile indüklenen yumurtalık dokusu toksisitesini azaltmada faydalı bir modülatör olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: 5-florourasil, İnflamasyon, Klorojenik asit, Oksidatif stres, Yumurtalık dokusu toksisitesi

INTRODUCTION

Cancer is a growing public health problem and responsible for millions of deaths worldwide each year.¹ Chemotherapy is a form of drug therapy that aims to kill fast-growing tumor cells with powerful chemicals in the body.² 5-Fluorouracil (5-FU) is a chemotherapeutic drug that is widely used in the treatment of colorectal, esophageal and gastric cancers.³ The antitumor effects of 5-FU are mainly due to its suppression of DNA and RNA synthesis by inhibiting thymidylate synthase.² The toxic effect of 5-FU is dose dependent and also varies from patient to patient, which can sometimes lead to discontinuation of therapy. Common intolerable, serious and painful side effects of 5-FU-based chemotherapy are mucositis, hepatorenal toxicity, diarrhea, myelosuppression, cardiotoxicity, dermatitis and reproductive toxicity.^{2,4} The reproductive toxicity of 5-FU is generally associated with developmental block, malformation and ovarian damage in females. The cytotoxicity of 5-FU potentially contributes to ovarian dysfunction and puts patients at risk for menopausal complications and infertility.² It has been suggested that 5-FU-induced tissue toxicity is associated with increased oxidative stress and inflammation due to increased formation of reactive oxygen species (ROS), lipid peroxidation and decreased glutathione levels.¹ It is therefore very important to determine the compounds that will eliminate 5-FU-induced ovotoxicity and to use them after chemotherapy in female patients for the continuation of fertility.⁴

Natural products have become very popular in recent years with their success in complementary therapy. Due to the phenolic compounds of natural products, they exhibit antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial and immunomodulatory effects.⁵ Chlorogenic acid (CGA) is one of the most common phenolic acids in the human diets and is commonly found in a variety of natural products, such as tea, beans, coffee, mulberry fruits, cocoa, citrus fruits, apple and pears.⁶ It has many beneficial biological effects, such as antidiabetic, anti-obesity, antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, neuroprotective, cardioprotective, hepatoprotective and renoprotective.^{6,7} There are increasing evidences in the literature that CGA reduces the toxicity of various chemotherapeutic agents, such as methotrexate, 5-FU and cyclophosphamide, in testicular, kidney and ovarian tissues through its antioxidant and anti-inflammatory

potential.^{5,8,9} Although the protection of female reproductive health against 5-FU toxicity in chemotherapy is crucial for the maintenance of fertility, to our knowledge, there are no studies of the therapeutic effect of CGA on 5-FU-induced ovarian damage in an experimental rat model. The aim of this study was therefore to determine whether CGA could provide a therapeutic effect against 5-FU-induced ovarian damage and to elucidate the underlying molecular mechanisms in terms of oxidative stress and inflammation.

METHODS

Chemicals

Phosphate buffered saline (PBS) tablet, dimethyl sulfoxide (DMSO), phosphoric acid, thiobarbituric acid, 1,1,3,3-tetramethoxypropane, sodium carbonate, 5-FU and CGA were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). All reagents used were of analytical grade and of the highest purity.

Animals

The experiments were performed in accordance with the Guidelines for Animal Research from the National Institute of Health and were approved by the Local Animal Research Ethics Committee of Karadeniz Technical University (Protocol no: 2022/15). In this experimental study, 30 female Sprague-Dawley rats (weighing 150±25 g and 8-10 weeks old) obtained from the Surgical Practice Research Center of Karadeniz Technical University were used. The estrus stages of the rats were determined using staining the vaginal smear sample according to the Papanicolaou staining procedure and examining the cell types under the microscope, and only rats whose estrus stage was confirmed were included in the study.¹⁰

Experimental design

Rats were housed for two weeks at standard temperature (22±2°C) conditions and on a 12 h light/dark cycle to adapt to the environment. Then, animals were divided into 5 groups (6 in each group) as follows:

Group I (Control): The rats received saline in first day intraperitoneally (ip) and DMSO (ip) for three consecutive days.

Group II (5-FU): 5-FU was applied as a single dose (in saline, 100 mg/kg, ip) on day 1 of the experiment followed by DMSO (ip) for 3 days.

Group III and IV (5-FU+CGA; 1.5 and 3 mg/kg): 5-FU was applied as a single dose (in saline, 100 mg/kg, ip) on day 1 of the experiment. Rats received CGA (1.5 and 3 mg/kg, ip) for 3 days from day 1.

Group V (CGA *per se*): Rats received the equivalent volumes of saline (ip) on day 1 and were treated with CGA (3 mg/kg, ip) for 3 days from day 1. CGA (dissolved with DMSO)^{11,12} and 5-FU^{13,14} doses used in this study were determined according to previous related studies. The animals were fasted overnight after the final treatment and sacrificed by cervical dislocation on the 5th day, after which the ovaries were removed from the animals in each group.¹⁵ The ovarium tissues were excised and stored at -80°C for subsequent biochemical analysis.

Biochemical analysis

The tissue samples were homogenized at 9500 rpm in 2 mL of PBS using a homogenizer (IKA, T25 Ultra-Turrax, Staufen, Germany). The supernatant portions were separated by means of centrifugation at 1800xg for 10 min at 4°C and used in the biochemical analysis. Protein levels of the supernatants were determined using a commercial kit (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific, Rockford, IL) according to the manufacturer's instructions and calculated as mg/mL bovine serum albumin equivalent. All biochemical parameters measured in the supernatants were proportioned to the amount of protein and expressed as per mg protein. Malondialdehyde (MDA) levels of tissue samples were determined according to the method developed by Mihara and Uchiyama.¹⁶ 1,1,3,3-tetramethoxypropane was used as a standard and tissue MDA levels were expressed as nmol/mg protein. Tissue total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) levels were determined using commercial colorimetric kits (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Turkey) according to the manufacturer's recommendations. The TOS/TAS ratio was used as the oxidative stress index (OSI) and was calculated using the formula:¹⁷

$$\text{OSI (arbitrary unit)} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol hydrogen peroxide equivalent/L})}{\text{TAS } (\mu\text{mol trolox equivalent/L})} \times 100$$

Tissue catalase (CAT), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and interleukin-6 (IL-6) levels were determined using commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Fine Biotech Co. Ltd, Wuhan, China) according to the manufacturer's

recommendations. CAT, 8-OHdG and IL-6 levels were expressed mIU/mg protein, ng/mg protein and pg/mg protein, respectively.

Statistical analysis

Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences (Version 23.0, NY, USA). The compliance of the data to normal distribution was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons of the groups were carried out using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's multiple comparisons test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

There was a significant increase in the ovarian MDA, TOS and OSI levels in the 5-FU-treated group compared to the control group ($p=0.011$, $p=0.003$ and $p=0.001$, respectively). CGA (1.5 mg/kg) treatment only provided a significant improvement in OSI levels compared to 5-FU group ($p=0.045$). However, CGA (3 mg/kg) treatment decreased the levels of MDA, TOS and OSI significantly compared with 5-FU group ($p=0.012$, $p=0.003$ and $p=0.001$, respectively). While the TAS value was significantly decreased in the 5-FU group compared to the control group ($p=0.015$), CGA (3 mg/kg) treatment significantly restored the TAS value compared to the 5-FU group ($p=0.043$). (Table 1). We observed significantly increased 8-OHdG and IL-6 levels and decreased CAT levels in only 5-FU-treated animals as compared to control animals ($p=0.0001$, $p=0.003$ and $p=0.0001$, respectively). CGA (1.5 mg/kg) treatment only provided a significant improvement in 8-OHdG levels compared to 5-FU group ($p=0.02$). However, CGA (3 mg/kg) treatment restored the levels of 8-OHdG, IL-6 and CAT significantly compared with 5-FU group ($p=0.0001$, $p=0.004$ and $p=0.0001$, respectively). There was a statistically significant difference between CGA doses in terms of 8-OHdG and CAT parameters ($p=0.01$ and $p=0.0001$, respectively) (Figure 1). In addition, there was no statistically significant difference between the control group and the CGA (3 mg/kg, *per se*) groups in terms of biochemical parameters ($p > 0.05$) (Table 1 and Figure 1).

Table 1. Effect of CGA and 5-FU on oxidative stress markers of ovarian tissues

	Control	5-FU	5-FU+CGA (1.5 mg/kg)	5-FU+CGA (3 mg/kg)	CGA (3 mg/kg)
MDA (nmol/mg protein)	29.7±5.9	65.8±31.9 ^a	38.2±17.1	30.2±8.2 ^b	27.9±9.3
TOS (μM H ₂ O ₂ equivalent/L)	10.3±1.6	39.3±19.7 ^a	22.1±18.0	10.9±1.4 ^b	11.6±1.2
TAS (mM trolox equivalent/L)	1.03±0.6	0.33±0.2 ^a	0.55±0.3	1.1±0.4 ^b	0.97±0.3
OSI (arbitrary unit)	1.25±0.5	15.4±10.3 ^a	5.95±4.3 ^b	1.22±0.7 ^b	1.30±0.4

5-FU: 5-fluorouracil, CGA: chlorogenic acid, MDA: malondialdehyde, TOS: total oxidant status, TAS: total antioxidant status, OSI: oxidative stress index. P-values according to one-way ANOVA test, post-hoc Tukey test. Data were expressed as mean±SD.

^ap<0.05 compared with control group,

^bp<0.05 compared with 5-FU group.

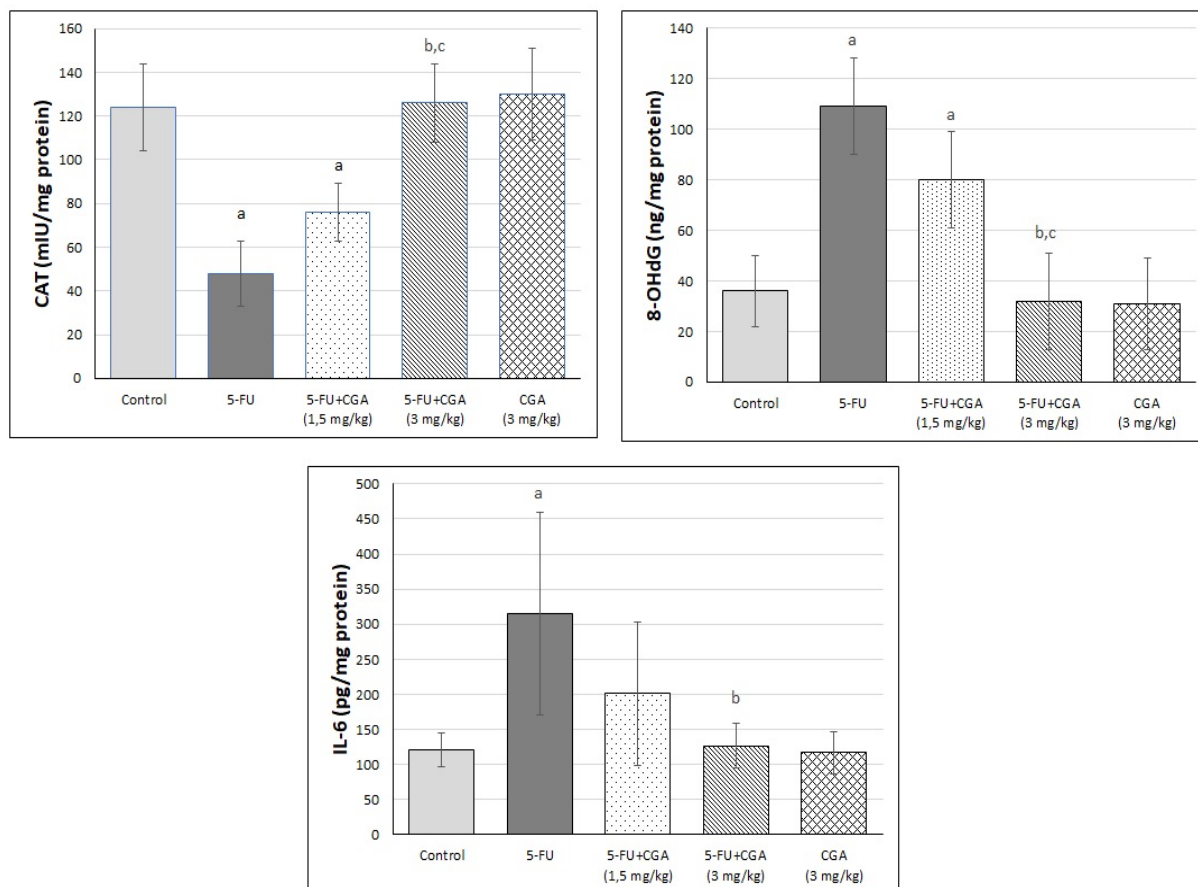


Figure 1. Effect of CGA and 5-FU on CAT, 8-OHdG and IL-6 levels of ovarian tissues. All values were expressed as mean±SD. ^aStatistically significant from control group, ^bStatistically significant from 5-FU group (p<0.05), ^cStatistically significant from 5-FU+CGA (1.5 mg/kg) group (p<0.05) using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc analysis.

DISCUSSION

The reproductive toxicity of antineoplastic agents used for cancer treatment is a very important point to consider as its potential impact on the health of offspring and female patients.² Although 5-FU is one of the most commonly used chemotherapeutics, the discovery that it can cause reproductive system toxicity in recent years,^{18,19} has accelerated the search for molecules that can eliminate 5-FU-induced toxicity.²⁰ It is emphasized that the toxicity of chemotherapeutics in

normal tissues is due to the induction of inflammation, apoptosis and oxidative stress damage.³ We therefore aimed to investigate the therapeutic effect of CGA, which is known for its effective antioxidant properties, on 5-FU-induced ovarian damage in an experimental rat model for the first time. 5-FU-induced lipid peroxidation and free radical generation leading to cell membrane damage are considered as the main mechanism behind its toxic effects.²¹ MDA, one of the end products of lipid peroxidation, is a highly toxic

compound that cross-links cellular macromolecules, such as protein and DNA, giving them antigenic properties.²² It is well known that two of the crucial parameters for evaluating redox balance in biological systems are TAS and TOS. While TAS determines the overall ROS scavenging ability in a biological sample, TOS can be defined as the cumulative amount of total oxidants in the sample. For the quantitative assessment of redox homeostasis disorders, the OSI, which is called the "gold indicator of oxidative stress", is used.²³ Oxidative stress also increases DNA damage and 8-OHdG is one of the main products of DNA oxidation.³ The increased MDA, TOS, OSI and 8-OHdG levels and decreased TAS levels in 5-FU-treated rats indicates that ROS-induced oxidative cell damage is mediated by 5-FU toxicity. These findings are consistent with data from previous studies demonstrating that 5-FU increases oxidative stress and DNA damage.^{3,9,24,25} CGA treatments restored these levels in a dose-dependent manner. The alleviation of oxidative stress and DNA damage parameters by CGA treatments with may be due to the free radical scavenging potential of CGA.^{6,7} Consistent with our results, CGA has previously been shown to prevent chemotherapeutic-induced tissue damage by inhibiting oxidative stress in experimental models.^{8,11,26}

The antioxidant system constantly tries to keep the endogenous and exogenous ROS production in balance, preventing tissue damage.¹⁰ CAT is the enzyme with the highest known turnover number and catalyzes the reduction of hydrogen peroxide to water.²⁷ Our findings showed that systemic administration of 5-FU suppressed CAT activity in ovarian tissue. It can be said that this situation may have made the ovarian tissue more prone to 5-FU-induced damage. This is consistent with the results of previous experimental studies on 5-FU-induced tissue damage.^{21,28} However, treatments with CGA significantly increased the levels of CAT in a dose-dependent manner. Similarly, CGA has previously been shown to prevent chemical-induced tissue damage by increasing the levels of antioxidant enzymes in experimental models.^{5,26}

Inflammation is a physiological response of the organism to tissue damage caused by exogenous or endogenous factors. However, an unregulated and excessive inflammatory response can lead to excessive tissue damage, resulting in chronic disease states.²⁹ Increasing evidences have revealed that inflammation plays an important role in the occurrence of 5-FU-

related tissue damage.^{28,30} IL-6 is a very important cytokine involved in the pro-inflammatory process and there is a positive correlation between increased IL-6 levels and the degree of inflammation.^{31,32} Our findings revealed that high IL-6 levels appeared in the ovarian tissue of rats exposed only to 5-FU, and CGA treatments significantly reduced these values in a dose-dependent manner. This improvement appears to be due to the anti-inflammatory property of CGA, which has often been demonstrated.⁶ Consistent with our results, CGA has previously been shown to prevent chemical-induced tissue damage by inhibiting inflammation in experimental models.^{11,32-34}

CONCLUSION

This study provides biochemical evidence for the therapeutic efficacy of CGA against 5-FU-induced ovarian toxicity. Extensive additional research is required to better understand the therapeutic effect of CGA against 5-FU-induced ovarian damage. Thus, significant progress can be made regarding the use of CGA in the elimination of chemotherapy-related complications.

Acknowledgement

The authors wish to thank Sait Al and Ibrahim Aydin from Surgical Practice Research Center of Karadeniz Technical University for professional assistance with the experimental studies.

Authorship contribution statement

Concept and design: AM.

Acquisition of data: AM, SD and NTA.

Analysis and interpretation of data: AM, SD and YA.

Drafting of the manuscript: AM and SD.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: YA and OD.

Statistical analysis: AM.

Declaration of competing interest

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

Ethical approval

This study was approved by the Local Animal Research Ethics Committee of Karadeniz Technical University (Protocol no: 2022/15) and performed according to the animal research reporting of *in vivo* experiments (ARRIVE) guidelines.

Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Funding

No financial support was received for this research.

REFERENCES

1. Jurczyk M, Król M, Midro A, Kurnik-Łucka M, Poniatowski A, Gil K. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines: Epidemiology, mechanisms, diagnosis, and management. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4426. DOI: 10.3390/jcm10194426.
2. Naren G, Guo J, Bai Q, Fan N, Nashun B. Reproductive and developmental toxicities of 5-fluorouracil in model organisms and humans. *Expert Rev Mol Med*. 2022; 24: e9. DOI: 10.1017/erm.2022.3.
3. Zeng D, Wang Y, Chen Y, et al. Angelica polysaccharide antagonizes 5-FU-induced oxidative stress injury to reduce apoptosis in the liver through Nrf2 pathway. *Front Oncol*. 2021; 11: 720620. DOI: 10.3389/fonc.2021.720620.
4. Al-Asmari AK, Khan AQ, Al-Masri N. Mitigation of 5-fluorouracil-induced liver damage in rats by vitamin C via targeting redox-sensitive transcription factors. *Hum Exp Toxicol*. 2016; 35(11): 1203-1213. DOI: 10.1177/0960327115626583.
5. Alkis I, Ekin S, Yildirim S, Bakir A, Eser G, Firat M. Evaluation of the protective effect of chlorogenic acid and *Rhabdosciadium anatolyi* against cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in the rat with histopathological and immunohistochemical findings. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2020; 26(6): 757-763. DOI: 10.9775/kvfd.2020.24305.
6. Naveed M, Hejazi V, Abbas M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97: 67-74. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.064.
7. Lu H, Tian Z, Cui Y, Liu Z, Ma X. Chlorogenic acid: A comprehensive review of the dietary sources, processing effects, bioavailability, beneficial properties, mechanisms of action, and future directions. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020; 19(6): 3130-3158. DOI: 10.1111/1541-4337.12620.
8. Vardi N, Parlakpınar H, Ates B, Otlu A. The preventive effects of chlorogenic acid against testicular damage caused by methotrexate. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2010; 30(2): 507-513.
9. Rashid S, Sultana S. Chlorogenic acid represses 5-fluorouracil induced renal oxidative stress, apoptosis and inflammation in murine model. *Free Radic Biol Med*. 2016; 100: S128-S129. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.336.
10. Mentese A, Alemdar NT, Livaoglu A, Demir EA, Aliyazicioglu Y, Demir S. Suppression of cisplatin-induced ovarian injury in rats by chrysin: An experimental study. *J Obstet Gynaecol*. 2022; DOI: 10.1080/01443615.2022.2130201, In Press.
11. Domitrović R, Cvijanović O, Šušnić V, Katalinić N. Renoprotective mechanisms of chlorogenic acid in cisplatin-induced kidney injury. *Toxicology*. 2014; 324: 98-107. DOI: 10.1016/j.tox.2014.07.004.
12. Park SH, Baek SI, Yun J, et al. IRAK4 as a molecular target in the amelioration of innate immunity-related endotoxic shock and acute liver injury by chlorogenic acid. *J Immunol*. 2015; 194(3): 1122-1130. DOI: 10.4049/jimmunol.1402101.
13. Zhang S, Liu Y, Xiang D, et al. Assessment of dose-response relationship of 5-fluorouracil to murine intestinal injury. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 910-916. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.029.
14. Narayana K, D'Souza UJ, Sanyal AK, Rao KP. 5-fluorouracil (5-FU) induces the formation of giant cells and sloughing of seminiferous epithelium in the rat testis. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000; 44(3): 317-322.
15. Demir EA, Mentese A, Livaoglu A, Alemdar NT, Demir S. Ameliorative effect of gallic acid on cisplatin-induced ovarian toxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2021; DOI: 10.1080/01480545.2021.2011312, In Press.
16. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86(1): 271-278. DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
17. Demir S, Kazaz IO, Kerimoglu G, et al. Astaxanthin protects testicular tissue against torsion/detorsion-induced injury via suppressing endoplasmic reticulum stress in rats. *J Invest Surg*. 2022; 35(5): 1044-1049. DOI: 10.1080/08941939.2021.1995540.
18. Lambouras M, Liew SH, Horvay K, Abud HE, Stringer JM, Hutt KJ. Examination of the ovotoxicity of 5-fluorouracil in mice. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35: 1053-1060. DOI: 10.1007/s10815-018-1169-6.
19. Stringer JM, Swindells EOK, Zerafa N, Liew SH, Hutt KJ. Multidose 5-fluorouracil is highly toxic to growing ovarian follicles in mice. *Toxicol Sci*. 2018; 166(1): 97-107. DOI: 10.1093/toxsci/kfy189.
20. Zhang QY, Wang FX, Jia KK, Kong LD. Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1253. DOI: 10.3389/fphar.2018.01253.
21. Rashid S, Ali N, Nafees S, Ahmad ST, Hasan SK, Sultana S. Abrogation of 5-fluorouracil induced renal toxicity by bee propolis via targeting oxidative stress and inflammation in Wistar rats. *J Pharm Res*. 2013; 7(2): 189-194.
22. Kazaz IO, Demir S, Kerimoglu G, et al. Chlorogenic acid ameliorates torsion/detorsion-induced testicular injury via decreasing endoplasmic reticulum stress. *J Pediatr Urol*. 2022; 18(3): 289.e1-289.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2022.02.013.
23. Kazaz IO, Demir S, Kerimoglu G, et al. Effect of chrysin on endoplasmic reticulum stress in a rat model of testicular torsion. *J Invest Surg*. 2022; 35(5): 1106-1111. DOI: 10.1080/08941939.2021.2015489.
24. Al-Asmari AK, Khan AQ, Al-Qasim AM, Al-Yousef Y. Ascorbic acid attenuates antineoplastic drug 5-fluorouracil induced gastrointestinal toxicity in rats by modulating the expression of inflammatory mediators. *Toxicol Rep*. 2015; 2: 908-916. DOI: 10.1016/j.toxrep.2015.06.006.
25. Gelen V, Şengül E, Yıldırım S, Sentürk E, Tekin S, Kükürt A. The protective effects of hesperidin and curcumin on 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(34): 47046-47055. DOI: 10.1007/s11356-021-13969-5.
26. Ali N, Rashid S, Nafees S, et al. Protective effect of chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative

- stress, inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach. *Chem Biol Interact.* 2017; 272: 80-91. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.05.002.
27. Demir EA, Mentese A, Kucuk H, Alemdar NT, Demir S. *p*-Coumaric acid alleviates cisplatin-induced ovarian toxicity in rats. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022; 48(2): 411-419. DOI: 10.1111/jog.15119.
 28. Arab HH, Salama SA, Maghrabi IA. Camel milk ameliorates 5-fluorouracil-induced renal injury in rats: Targeting MAPKs, NF- κ B and PI3K/Akt/eNOS pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 46(4): 1628-1642. DOI: 10.1159/000489210.
 29. Liang N, Kitts DD. Role of chlorogenic acids in controlling oxidative and inflammatory stress conditions. *Nutrients* 2016; 8: 16. DOI: 10.3390/nu8010016.
 30. Rodrigues D, de Souza T, Coyle L, et al. New insights into the mechanisms underlying 5-fluorouracil-induced intestinal toxicity based on transcriptomic and metabolomic responses in human intestinal organoids. *Arch Toxicol.* 2021; 95: 2691-2718. DOI: 10.1007/s00204-021-03092-2.
 31. Xue Y, Huang F, Tang R, et al. Chlorogenic acid attenuates cadmium-induced intestinal injury in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 2019; 133: 110751. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110751.
 32. Gao W, Wang C, Yu L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 6769789. DOI: 10.1155/2019/6769789.
 33. Shi H, Dong L, Jiang J, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Toxicology.* 2013; 303: 107-114. DOI: 10.1016/j.tox.2012.10.025.
 34. Guo Z, Li J. Chlorogenic acid prevents alcohol-induced brain damage in neonatal rat. *Transl Neurosci.* 2017; 8: 176-181. DOI: 10.1515/tnsci-2017-0024.

To Cite: Mentese A, Demir S, Alemdar NT, Aliyazicioglu Y, Deger O. The effect of chlorogenic acid on 5-fluorouracil-induced oxidative damage in rat ovarian tissue. *Farabi Med J.* 2022; 1(1): 1-7.

Metabolik Sendromlu Hastalarda Oksidatif Durumun İncelenmesi

Investigation of Oxidative Status in Patients with Metabolic Syndrome

İlgin Ozturk¹, Orhan Deger², Ertugrul Yigit^{2,3*}

¹Private Imperial Hospitals, Department of Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

³Karadeniz Technical University, Graduate School of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, 61080 Trabzon, Turkey.

*Corresponding author e-mail: ertugrulyigit@ktu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0001-7999-8392>

²<https://orcid.org/0000-0003-3584-6324>

³<https://orcid.org/0000-0001-9780-2808>

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerini içeren kriterlerin bir araya gelmesi olarak tanımlanmıştır. MS prevalansı obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artmaktadır. Bu çalışmada MS'de lipid profilini tespit etmek amacıyla Trabzon il merkezinde toplam 2017 kişi tarandı ve MS tespit edilen 355 (231 kadın ve 124 erkek) kişi çalışmaya dahil edildi. National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 ATP III raporunda yer alan beş MS tanı kriterinden en az üçüne sahip olan hastalara MS tanısı konuldu. Kontrol grubu aynı örneklem grubu içindeki 100 (64 kadın, 36 erkek) kişiden oluşturuldu. MS tespit edilen 355 kişiden, 224'ü üç kriter, 11'i dört kriter, 20'si beş kriterle sahip olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastalardan alınan serum örneklerinde rutin biyokimya laboratuvarında yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K), C reaktif protein (CRP), lipoprotein a [Lp(a)], apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B100 (apo B-100), insülin, total kolesterol (TK), trigliserid (TG) ölçüldü. Ayrıca serum örneklerinde okside LDL (oksLDL), malondialdehit (MDA) ve total antioksidan kapasitesi (TAK) ticari kitler kullanılarak ölçüldü. OksLDL ve MDA seviyeleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, TAK ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bunun yanı sıra hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla apo B-100, Lp(a), CRP, insülin, TK, glukoz, TG, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, apo A-I ve HDL-K seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. MS'de oksidatif stres dolayısıyla lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, Metabolik sendrom, Oksidatif stres

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) has been defined as a combination of criteria including risk factors for cardiovascular diseases such as obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. The prevalence of MS is increasing due to obesity and sedentary life in Turkey as well as all over the world. In this study, a total of 2017 people were screened in Trabzon city center to determine the lipid profile in MS, and 355 (231 female and 124 male) individuals with MS were included in the study. MS was diagnosed in patients who had at least three of the five MS diagnostic criteria included in the 2001 ATP III report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). The control group consisted of 100 (64 female, 36 male) individuals in the same sample group. Of the 355 people with MS, were divided into three groups, including 224 having three criteria, 11 having four criteria, and 20 having five criteria. In serum samples taken from patients, high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), C reactive protein (CRP), lipoprotein a [Lp(a)], apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B100 (apo B-100), insulin, total cholesterol (TK), triglyceride (TG) were measured. In addition, oxidized LDL (oxLDL), Malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) in serum samples were measured using commercial kits. While oxLDL and MDA levels were found to be statistically significantly higher in the patient groups compared to the control group, TAC was found to be statistically significantly lower. In addition, apo B-100, Lp(a), CRP, insulin, TK, glucose, TG, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure were found to be statistically significantly higher in the patient groups compared to the control group, while apo A-I and HDL-C levels were found to be statistically significantly lower. It was concluded that lipid oxidation increased due to oxidative stress in MS, while the antioxidant system was weakened.

Keywords: Inflammation, Metabolic syndrome, Oxidative stress

GİRİŞ

Günümüzde tanı kriterleri daha iyi belirlenmiş olan MS ilk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmış olup patogenezinde insülin direnci sorumlu tutulmuştur. İlk kez Reaven (1988), abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi, bozulmuş glukoz toleransı ve/veya tip 2 diyabetes mellitus ile karakterize semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam açıklanamayan bu tabloyu "Sendrom X" olarak adlandırmıştır. Ayrıca Reaven insülin direncinin tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etiolojisinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür.¹ Bir yıl sonra, Kaplan yayınladığı çalışma ile obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya tip 2 diyabetes mellitus'tan oluşan benzer bulguları taşıyan hastalardaki bu klinik durumu "Öldüren Dörtlü" veya orijinal adıyla "Deadly Quartet" olarak tanımlamışlardır.² İlerleyen yıllarda sendromun nedenleri daha iyi anlaşıldıkça, bilinmeyen belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan "X" terk edilmiş ve günümüzde artık metabolik sendrom, polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu gibi isimlerle adlandırılmaya başlanmıştır.³ MS'deki başlıca kriterler arasında insülin direnci sonucu oluşan glukoz tolerans bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite sayılabilir. Bu ana tanı kriterlerin yanında yağ dokusu disfonksiyonu, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in artması ve hiperfibrinojenemi sonucu görülen hiperkoagülabilité, endotel fonksiyon bozuklukları, nefropati, hiperürisemi, mikroalbuminüri, polikistik over sendromu, leptin artışı, inflamasyon, hücrelerde iyon değişimindeki anormallikler gibi durumlar da hastalığa eşlik edebilir.⁴ Yağ, kas, karaciğer ve pankreas hücrelerinde oluşan disfonksiyonlar MS'de klinik tabloyu ağırlaştırır. Cinsiyet, ırk, genetik ve çevresel faktörler de insülin direncini etkileyerek sendromun gelişiminde rol oynar. MS prevalansı obezite ve sedanter yaşam nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 30 yaş ve üzerindeki erkeklerin %27'sinde, kadınların %38'inde MS tespit edilmiştir. MS görülme yaşı hızla düşmekte olup, çocuklar da risk altındadır. Bilindiği gibi koroner kalp hastalığı tüm dünyada ve Türkiye'de çok önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Onat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner kalp hastaları arasında MS oranını erkeklerde %43, kadınlarda %64 olarak tespit

etmişlerdir.⁵ NCEP 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III'de MS'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili altı bileşeni tanımlanmıştır: Abdominal obezite, ateroskleroz, dislipidemi, kan basıncı artışı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, proinflatuar durum, protrombotik durum.⁶ Koroner kalp hastalığı için belirlenmiş risk faktörlerinden korunma ve bu risk faktörlerinin tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastalar tüm risk faktörleri açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. MS koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörüdür ve birbiriyle bağlantılı bir çok risk faktörünü içeren kompleks bir hastalıktır. Son zamanlarda elde edilen veriler oksidatif stresin MS'nin etiopatogenezinde rol oynadığı yönündedir. Canlı sistemde oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine kaymasıyla oksidatif stres artar. Oksidatif stres şartları ise MS kriterleri ile bir çok açıdan ilişkilidir.⁷ MS'de oksidatif durumun laboratuvar incelenmesindeki amaç, bu doğrultuda ne tür önlemler alınabileceği ve tedavi hedeflerinin ne olması gerektiği hususunda yeni bilgiler elde etmektir. Elde edilen sonuçlar bu konudaki süregelen çalışmalarını etkileyebileceği gibi konuyla ilgili daha ileri araştırmalara yön vereceği öngörülmektedir. MS tedavisiyle ilgili girişimlere dayanak sağlayan bilgilerin elde edilmesiyle, ekonomik, sosyal, psikolojik ve tıbbi sorunları fazla olan bu yüzyılın hastalığıyla ilgili risk faktörleri öğrenilip neler yapılabileceği konusunda daha doğru kararlar alınabilecektir.⁸

YÖNTEM

Deneysel gruplarının oluşturulması ve numunelerin toplanması

MS'li hastalarda oksidatif durumu incelemek amacıyla planlanmış olan bu çalışmaya dahil edilen hastalar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülen "Trabzon İlinde Metabolik Sendrom Prevalansı ve Prevalansı Etkileyen Risk Faktörleri" adlı epidemiyolojik çalışmadan seçildi. MS için beklenen prevalans $p = \%30$ olduğunda, $\%95$ güven aralığında $\%2$ sapma ile çalışmaya dahil edilmesi gereken birey sayısı 2017 olarak hesaplandı.⁹ Bu örneklem Trabzon il merkezinde 10 sağlık ocağı bölgesindeki kayıtlar kullanılarak yaşa ve cinsiyete göre gruplandırıldı. Yaş grupları 20 yaştan itibaren 75 yaşına kadar on yıllık gruplar halinde sınıflandırıldı. Basit rastgele örnekleme yöntemi ile her evden bir kişi alınacak şekilde kişiler seçildi. Bu şekilde taranan 2017

kişiden MS'li tespit edilen 20-59 yaş arasındaki 355 kişi (231 kadın, 124 erkek) çalışmaya dahil edildi. MS tanısı; NCEP 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre olan 5 metabolik sendrom tanı kriterlerinden en az üçünün mevcut olması ile konuldu.⁶ MS grubu 3 kriter (n=224), 4 kriter (n=111) ve 5 kriter (n=20) olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu MS kriterlerini taşımayan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kişiler örneklem grubu içinden toplam 100 kişi (64 kadın, 36 erkek) seçerek oluşturuldu. Bütün bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. Taranan kişiler anketörler tarafından ev ev dolaşarak yapılan anketi takiben bir gün sonra aç karnına bulunduğu bölgeye dahil olan sağlık ocağına davet edildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah saat 8:00-10:00 arasında, brakıyal venden venopunktur yöntemi ile alındı. Serum elde etmek için antikoagülsüz vakuteinerli tüpler kullanıldı. Serum örnekleri 3000 rpm'de 15 dk'lık santrifüjü takiben elde edildi. Günlük analizler dışında kullanılacak numuneler ependorf tüplere pipetlenerek -80°C'de saklandı.

Serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerin çalışılması

Alınan serum örneklerinde açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, CRP Roche otoanalizöründe, Lp(a), apo A-I, apo B-100 seviyeleri Behring Nephelometre (BN II) otoanalizöründe, insülin seviyeleri ise IMMULITE 1000 otoanalizörü kullanılarak KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hatanesi Klinik Biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Ayrıca serumda oksLDL (IMMCO Diagnostics, Cat No:1158) seviyeleri ise ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçülürken, MDA (İmmun Diagnostik, Cat No: KC5100) ve total antioksidan kapasite (İmmun Diagnostik, Cat No: KC5200) seviyeleri ise ticari kitler kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler SPSS paket istatistik programına girilerek, metabolik sendromu olmayan kişilerden elde

edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Elde edilen değerler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Her iki gruptaki parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simimov testi ile değerlendirildikten sonra parametrik ya da nonparametrik karşılaştırma testleri kullanıldı. Varyans analizi (parametrik olanlar için ANOVA ve mütakiben post-hoc Tukey testi, parametrik olmayanlar için Kruskal Wallis ve mütakiben Mann-Whitney U testi) yapıldı. İki grup arasındaki fark için t testi veya Mann-Whitney U kullanıldı. Ayrıca parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile incelendi.¹⁰

BULGULAR

20-59 yaşları arasındaki 355 metabolik sendromlu ve 100 sağlıklı kişide rutin biyokimya parametrelerinin yanısıra lipid oksidasyon parametrelerinden oksLDL MDA seviyeleri ile total antioksidan kapasite çalışıldı. Metabolik sendromlu kişilerde sağlıklı kişilere göre oksLDL ve MDA seviyeleri anlamlı yüksek, total antioksidan kapasite anlamlı düşük bulundu. Metabolik sendrom kriterlerinden (yüksek trigliserid düzeyi, düşük HDL düzeyi, hipertansiyon, abdominal obezite ve hiperglisemi) 3, 4 ve 5 kriter taşıyanlar alt gruba ayrıldığında parametreler yönünden anlamlı fark bulundu. Elde edilen sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

MS, tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için öncül olarak kabul edilir. Bu da kardiyovasküler hastalıklarda risk artışı ile ilişkilidir.¹¹ Yapılan çalışmalar MS'nin kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. MS'de kardiyovasküler hastalık riski artışında yer alan mekanizmaların bir kısmını da antioksidan savunma ile serbest radikal üretimi arasındaki dengenin bozulması oluşturur. Karbohidrat ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar bilinmeyen bir çok mekanizma ile oksidatif stresi indüklemektedir.¹² Sendromun özelliklerini oluşturan kriterlerden obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve

Tablo 1. Biyokimyasal analiz sonuçları [Ortalama (Standart sapma)]

Grup	n	Apo A I mg/dL	Apo B 100 mg/dL	Lp(a) mg/dL	CRP mg/dL	İnsülin µEU/mL	OksLDL EU/mL	MDA µmol/L	IMA µmol/L
3 Kriter	224	112.09 ^a (18.32)	102.78 ^a (27.57)	15.75 ^a (11.29)	0.452 ^{a,d} (0.484)	11.00 ^{a,c,d} (17.41)	31.83 ^a (20.67)	546.26 ^a (345.4)	250.03 ^a (74.43)
4 Kriter	111	107.27 ^a (19.62)	107.18 ^a (29.52)	16.92 ^a (12.59)	0.486 ^{a,d} (0.388)	10.21 ^{a,b,d} (6.48)	30.67 ^{a,d} (19.47)	482.60 ^a (323.1)	260.66 ^a (72.53)
5 Kriter	20	107.24 ^a (12.70)	114.16 ^a (28.60)	19.30 (13.80)	0.85 ^{a,b,c} (0.41)	19.85 ^{a,b,c} (18.69)	31.95 ^{a,c} (16.17)	548.94 ^a (230.3)	246.13 ^a (53.88)
Toplam vaka	355	110.31 ^a (18.58)	104.79 ^a (28.30)	16.31 ^a (11.86)	0.485 ^a (0.460)	1.25 ^a (15.08)	31.47 ^a (20.03)	526.51 ^a (333.6)	253.14 ^a (72.85)
Kontrol	100	130.19 (19.44)	73.71 (19.83)	11.79 (3.51)	0.129 (0.114)	5.19 (2.94)	8.51 (5.72)	152.15 (55.3)	332.12 (29.51)
Anova F		31.192	37.03						37.414
Anova P		0.01	0.01						0.01
Kruskal Wallis X²				7.168	154.90	78.916	179.22	161.99	
Kruskal Wallis P				0.067	0.01	0.01	0.01	0.01	

a kontrol grubuna göre anlamlı farklı (p<0.05), b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) (Apo A I: apolipoprotein A I, Apo B 100: apolipoprotein B 100, Lp(a): lipoprotein a, CRP: C reaktif protein, OksLDL: okside LDL, MDA: malondialdehit, IMA: iskemi modifiye albumin.)

Tablo 1. (Devam)

Grup	n	Total Kolesterol mg/dL	Glukoz mg/dL	HDL-K mg/dL	Trigliserid mg/dL	LDL-K mg/dL	Bel çevresi cm	Diastolik kan basıncı mmHg	Sistolik kan basıncı mmHg
3 Kriter	224	204.28 ^a (41.89)	91.09 ^{c,d} (32.80)	43.49 ^{a,c,d} (8.90)	186.55 ^{a,c,d} (108.3)	139.33 ^a (39.01)	100.76 ^{a,c,d} (8.12)	88.45 ^{a,c,d} (13.15)	136.22 ^{a,c,d} (19.10)
4 Kriter	111	207.85 ^a (43.53)	101.93 ^{a,b,d} (45.12)	39.28 ^{a,b} (7.41)	227.67 ^{a,b} (104.1)	142.52 ^a (39.74)	104.76 ^{a,b,d} (8.26)	93.51 ^{a,b} (13.15)	142.88 ^{a,b} (19.66)
5 Kriter	20	207.05 ^a (37.75)	150.75 ^{a,b,c} (60.11)	36.70 ^{a,b} (5.41)	247.15 ^{a,b} (81.27)	138.50 ^a (36.09)	112.50 ^{a,b,c} (11.40)	98.25 ^{a,b} (13.69)	149.25 ^{a,b} (22.02)
Toplam vaka	355	205.55 ^a (42.11)	97.84 ^a (41.19)	41.79 ^a (8.59)	202.82 ^a (107.6)	140.28 ^a (39.01)	102.67 ^a (8.88)	90.59 ^a (13.48)	139.11 ^a (19.77)
Kontrol	100	173.65 (21.37)	82.34 (8.34)	65.13 (10.48)	81.69 (31.30)	103.64 (19.99)	86.62 (8.49)	74.90 (6.39)	119.65 (8.47)
Anova F		17.984	24.187	189.89		27.477	110.21	51.504	37.42
Anova P		0.01	0.01	0.01		0.01	0.01	0.01	0.01
Kruskal Wallis X²					182.78				
Kruskal Wallis P					0.01				

a kontrol grubuna göre anlamlı farklı (p<0.05), b 3 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), c 4 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05), d 5 kriter grubundan anlamlı farklı (p<0.05) (HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.)

hipertrigliseridemi yüksek oksidatif stres ile karakterizedir.⁸ Furukawa ve arkadaşları ratlarda obezite ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, adipoz dokuda biriken yağdaki artan oksidatif stresin metabolik sendromun erken başlatıcısı olduğunu ve adipoz dokudaki redoks durumunun obezite ile ilişkili MS için faydalı bir terapötik hedef olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹³ Bu çalışmadaki temel nokta MS'nin oksidatif durumunun değerlendirilmesidir. Bunun için okside LDL ve MDA seviyeleri ve total antioksidan kapasite çalışıldı. Literatürlerde MS'de lipid oksidasyon durumunu gösteren çeşitli belirteçlerin bir arada olduğunu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Okside LDL antikoru metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise 5 kritere sahip hastalarda oksLDL, 4 kritere sahip olan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. Klinik olarak sağlıklı 391 erkek hastada yapılan bir çalışmada oksLDL'ye karşı IgG antikorları ile plazma insülini, BMI, bel kalça oranı ve sigara arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir.¹⁴ MDA seviyeleri MS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. MS'li hastalarda MDA seviyeleri ile apo A-I, CRP ve HDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, total antioksidan kapasite ve trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda apo B-100, okside LDL antikorları, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasında pozitif korelasyon, total antioksidan kapasite ve HDL-K düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda bulunan korelasyonlar beklenen düzeyde iken, metabolik sendrom grubunda bu korelasyonlar sapmıştır. Dolayısıyla MS'li hastalarda lipid statüsünün sadece parametrelerin düzeyinde yükselme ile ilişkili olmayıp, birbirini etkileyerek düzensizliğe uğradığı söylenebilir. Senti ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı 25-74 yaş arasında 285 MS'li hastayı içeren bir çalışmada MDA sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla MS'li hastalarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Lee¹⁶ 40-99 yaş grubu arası 70 metabolik sendromlu kişide plazma MDA seviyesine bakarak oksidatif durumu değerlendirmiş ve MDA düzeylerinin MS'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek ve trigliserid düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Sığurdardottir ve arkadaşları¹⁷ tarafından yapılan bir

çalışmada 58 yaş üzeri metabolik sendromlu erkeklerde sirkülasyondaki okside LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. OksLDL düzeyleri trigliserid, LDL-K, apoB-100, insülin, BKI ve bel/kalça oranı ile pozitif korele bulunurken, HDL-K ve apo A-I ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada okside LDL düzeyleri özellikle küçük ve yoğun LDL partikül büyüklüğü ile de ilişki saptanmıştır. Rolvoet ve arkadaşlarının¹⁸ 70-79 yaş grubu arasında yaptığı bir çalışmada ise yine okside LDL antikorları açısından MS'li hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığı zaman anlamlı farklı bulunmuş, okside LDL'nin koroner kalp hastalığı riskinin bağımsız bir belirteci olmadığı, ancak yüksek okside LDL düzeylerine sahip olanların miyokard infarktüsüne daha yatkın oldukları sonucuna varılmıştır. Yapılan başka bir çalışmada ise plazma 8-isoprostan düzeyi ile değerlendirilen oksidatif stres MS'li hastalarda (n=10) kontrol grubuna (n=11) kıyasla anlamlı olarak artmış bulunmuştur.¹⁹ OksLDL düzeylerinde ve MDA'daki artışın lipid peroksidasyonundaki artışla korele olduğu göz önüne alınacak olursa bizim bulduğumuz sonuçlarla literatürdeki çalışmaların sonuçları uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda total antioksidan kapasite MS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. 3, 4 ve 5 kritere sahip hastalar arasında değerlendirildiğinde ise kriterler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. MS'li hastalarda total antioksidan kapasite ile glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunurken, MDA seviyeleri ile negatif korelasyon bulundu. Kontrol grubunda oksLDL seviyeleri ve MDA seviyeleri arasında negatif korelasyon bulundu. Hem MS hem de kontrol grubunda beklenen korelasyona ulaşıldı. Ford ve arkadaşlarının⁸ yaptığı bir çalışmada 20 yaşından büyük 2250 metabolik sendromlu kişilerde vitamin C, E, retinol, likopen ve selenyum gibi antioksidanların miktarı ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu kişilerde vitamin C, E, retinol ve karoten miktarlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bulunmuştur ve bu azalma antioksidanların alımının düşük olması, antioksidanların kullanımında artma veya her ikisine birden bağlanmıştır. MS'li hastaların meyve ve sebze tüketiminin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Senti ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı 25-74 yaş arasında 285 MS'li hastayı içeren bir çalışmada antioksidan özellik olarak HDL'deki paraoksonaz aktivitesi ölçülmüş kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman metabolik

sendromlu hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Andreeva-Gateva ve arkadaşlarının¹² yaptığı bir çalışmada MS'li hastalara ve sağlıklı kişilere oral glukoz tolerans testi uygulandıktan sonra total antioksidan durum ve süperoksit dismutaz ile glutatyon peroksidaz düzeyleri değerlendirilmiştir. Enzim düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken, total antioksidan kapasitede artışa rastlanmıştır, bu da antioksidan enzim kapasitesinde azalma sonucu total antioksidan durumun kompensatuvar olarak artmasına bağlanmıştır. MS'nin oluşumunda insülin direnci temel olarak düşünülebilir. Deneysel ve klinik çalışmalarda artan kanıtlar oksidatif stresin ve eş zamanlı olarak antioksidan korunma mekanizmalarının azalmasını, hücrel organel ve enzimlerin hasarına, lipid peroksidasyonunun artışına ve insülin rezistansının gelişmesine yol açtığını gösterir. Serbest radikaller kronik hiperglisemi ve dislipidemi gibi bir çok metabolik anormallikte artar ve DNA, proteinler ve lipidlerin oksidasyonuna neden olur. Bunun sonucu bir çok hücrel strese duyarlı mekanizmaların aktivasyonu ile indirekt olarak dokuların hasarını uyarır. İlave olarak hiperglisemi sonucu artan radikaller pankreatik hücrelerde fonksiyon bozukluğuna ve glukoz indüklü insülin sekresyonunun azalmasına neden olur. Oksidatif stresin uzaması adipositlerde insülin ile uyarılan GLUT4 translokasyonunu bozar ve insülin direncini şiddetlendirir. Sonuç olarak insülin direnci endotelial süperoksit anyon üretimini artırarak, oksidatif stresin şiddetini artırır¹⁵. Bütün bunlar göz önüne alındığı zaman oksidatif stres metabolik sendromun anahtar bileşenlerinden olup, sendromu oluşturan bileşenlerin arasındaki karmaşık ilişkilerin araştırılması anlaşılmasına ışık tutacaktır. Nitekim son yıllarda MS'deki oksidatif stresi düzeltmeye yönelik antioksidan tedavi yöntemleri de incelenmektedir. Khan ve arkadaşları²⁰ anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörü olan quinaprilin MS'li 40 hastada plasebo olanlara göre serum 8-izoprostan değerlerini %12 azaltırken, eritrosit SOD aktivitesini %35 ve LDL oksidasyonu lag zamanını (oksidatif stres belirteci) %48 artırdığını kaydetmişlerdir. Bu sonuç metabolik sendromda görülen patofizyolojinin ilerlemesini durduran diğer ilaçların da gündeme geleceğini göstermektedir.

SONUÇ

Metabolik sendromlularda oksidatif stres nedeniyle lipid oksidasyonunun arttığı, buna karşılık antioksidan sistemin zayıfladığı sonucuna varıldı.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: OD

Verilerin eldesinde: OD, IO

Verilerin analizinde ve yorumlanmasında: OD, IO, EY

Makale yazımında: OD, EY

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: OD

Gözetiminde: OD

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Etik kurul onayı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Destek

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2003.114.003.5).

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595-1607. DOI:10.2337/diab.37.12.1595
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7): 1514-1520. DOI:10.1001/archinte.149.7.1514.
3. Tabel Y, Mir S. Obez ve hipertansiyonlu çocukları bekleyen önemli bir sorun: Metabolik sendrom. *Nefroloji Dergisi*. 2004; 13: 140-143.
4. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149(1): 33-45. DOI:10.1016/j.ahj.2004.07.013.
5. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başuçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyol Dem Arş*. 2002; 30: 8-15.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-3421.
7. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016; 148: 183-193. DOI:10.1016/j.lfs.2016.02.002.
8. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition

- Examination Survey. *Diabetes*. 2003; 52(9): 2346-2352. DOI:10.2337/diabetes.52.9.2346.
9. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK: Sağlık Araştırmalarında Örneklem Büyüklüğünün Yeterliliği (Çev. Kayaalp SO) Hacettepe Taş Yayınevi. 2000, s.14210.
 10. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatiksel Analiz Teknikleri "SPSS Uygulamaları". Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara, 1997, s.209-237.
 11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24(4): 683-689. DOI:10.2337/diacare.24.4.683.
 12. Andreeva-Gateva P, Popova D, Orbetsova V. Antioxidant parameters in metabolic syndrome -a dynamic evaluation during oral glucose tolerance test. *Vutr Boles*. 2001; 33(2-3): 48-53.
 13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114(12): 1752-1761. DOI:10.1172/JCI21625.
 14. Fagerberg B, Bokemark L, Hulthe J. The metabolic syndrome, smoking, and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(4): 227-235.
 15. Sentí M, Tomás M, Fitó M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5422-5426. DOI:10.1210/jc.2003-030648.
 16. Lee KU. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 54: 33. DOI:10.1016/s0168-8227(01)00332-1.
 17. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIR study). *J Intern Med*. 2002; 252(5): 440-447. DOI:10.1046/j.1365-2796.2002.01054.x.
 18. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes*. 2004; 53(4): 1068-1073. DOI:10.2337/diabetes.53.4.1068.
 19. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(10): 4963-4971. DOI:10.1210/jc.2004-0305.
 20. Khan BV, Sola S, Lauten WB, et al. Quinapril, an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27(7): 1712-1715. DOI:10.2337/diacare.27.7.1712.

To Cite: Ozturk I, Deger O, Yigit E. Investigation of oxidative status in patients with metabolic syndrome. *Farabi Med J*. 2022; 1(1): 8-14.

İntraskrotal Epidermoid Kist

Intrascrotal Epidermoid Cyst

Ayhan Arslan^{1*}, Fatih Çolak², İlke Onur Kazaz², Ersagun Karagüzel²

^{1*}Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Trabzon, Türkiye.

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

*Corresponding author e-mail: ayhanarslan128@gmail.com

¹<https://orcid.org/0000-0001-9779-4297>

²<https://orcid.org/0000-0001-7083-6135>

³<https://orcid.org/0000-0002-2106-0016>

⁴<https://orcid.org/0000-0003-4270-0147>

ÖZET

53 yaşında erkek hasta skrotumda büyüyen kitle şikayeti nedeniyle üroloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde skrotumda her iki testisten bağımsız yaklaşık 6-7 cm boyutlarında düzgün sınırlı kitle saptandı. Laboratuvar tetkikleri olarak serum tümör belirteçleri ve radyolojik görüntüleme olarak skrotal ultrasonografi ve skrotal manyetik rezonans tetkikleri yapıldı. Ekstratestiküler kistik bir kitle saptanan hastaya cerrahi eksizyon yapıldı. Patoloji sonucu epidermoid kist olarak raporlandı. Epidermoid skrotal kistler nadir görülen benign skrotal kitlelerdir.

Anahtar Kelimeler: Epidermoid kist, Ekstratestiküler, Skrotal kitleler

ABSTRACT

A 53-year-old male patient was admitted to our urology clinic with a complaint of a growing mass in the scrotum. Physical examination of the patient revealed a well-circumscribed mass of approximately 6-7 cm in size, independent of the testicles. Serum tumor markers as laboratory tests and scrotal ultrasonography and scrotal magnetic resonance examinations as radiological imaging were performed. Surgical excision was performed in the patient who was found to have an extratesticular cystic mass. Pathology result was reported as epidermoid cyst. Epidermoid scrotal cysts are rare benign scrotal masses.

Keywords: Epidermoid cyst, Extratesticular, Scrotal masses

GİRİŞ

Epidermoid kistler genellikle kafa derisi, kulak, yüz ve sırtta görülmektedirler.¹ Epidermoid skrotal kistler ise nadir görülen benign kitlelerdir. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler.² Genellikle semptom vermeyen ve yıllar içerisinde büyüyen kitleler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Literatürde bugüne kadar intraskrotal ekstrapestiküler epidermoid kist çok nadir olarak bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda, 53 yaşında intraskrotal epidermoid kisti bulunan bir vaka sunulmuştur.

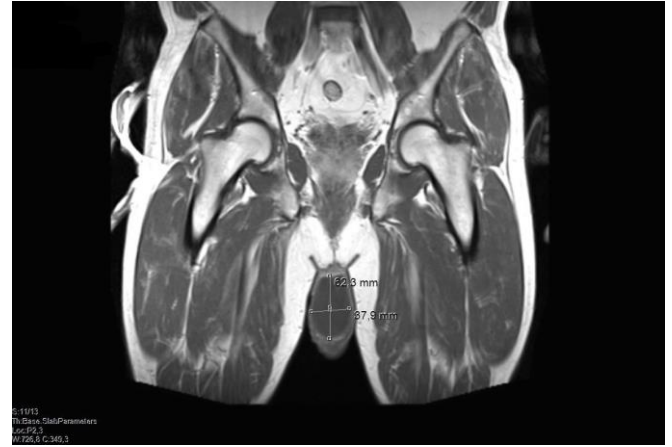
OLGU SUNUMU

53 yaşında erkek hasta skrotumda iki yıldır zamanla büyüyen bir kitle şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede skrotum posteriorunda testislerden bağımsız, hareketli, düzgün yüzeyle kitle tespit edildi. Skrotal ultrasonografide, sol hemiskrotum alt komşuluğunda 8x4 cm boyutunda düzgün sınırlı heterojen hipoekoik lezyon izlendi. Manyetik rezonans görüntülemeye skrotum posteriorunda 68x64x50 mm boyutlarında, testislerden bağımsız ince kapsüller kontrastlanma gösteren sıvı içerikli kistik lezyon tespit edildi (Şekil 1 ve 2). Hastanın biyokimyasal sonuçları ve serum tümör belirteçleri (AFP:2,06 β-HCG:0,1) normal sınırlar içerisindeydi. Skrotal orta hat kesi kullanılarak yapılan cerrahi işlem ile kitle kapsülüyle birlikte bir bütün olarak çıkartıldı (Şekil 3). Patoloji sonucu 7,5x6x3,5 cm boyutlarında epidermoid kist olarak raporlandı. Hastanın cerrahi sonrası 1 yıllık takip sürecinde herhangi bir komplikasyon veya nüks izlenmedi. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

TARTIŞMA

Epidermoid kistler en sık yüz, boyun ve gövdede yerleşmesine rağmen skrotum, genital bölge, parmaklar ve bukkal mukoza dahil vücudun her yerinde görülebilir.³ Skrotal ekstrapestiküler epidermoid kistler çok nadir görülmektedir.²⁻⁴ Epidermoid kistler her yaşta olabilir ama genellikle 2-4. dekatlar arasında görülmektedir.⁵ Etiyolojide epitelyal implantasyona yol açan travmatik veya penetran yaralanmaların neden olabileceği öngörülmektedir.⁶ Kistler histolojik olarak keratin lamelleri, kolesterol kristalleri, debris ve teratojen element içermeyen sıvıdan oluşmaktadır.⁷ Epidermoid kistler asemptomatik olarak büyüme gösterirler, enfekte veya rüptüre olmadıkları sürece semptomsuzdurlar.⁸ Epidermoid kistler çoğunlukla benign lezyonlardır. Yaklaşık %1 oranında malignleşme olasılığı mevcuttur.³ Ohyama ve ark.¹ iki

skrotal epidermoid kist vakası bildirmişlerdir. Yıllar içerisinde büyüyen, düzgün sınırlı, testislerden bağımsız kitleleri bulunan 52 ve 70 yaşlarında iki vakanın kitle boyutları 8 ve 10 cm olarak bildirilmiştir.



Şekil 1. Kitlenin koronal kesitte MR görüntüsü



Şekil 2. Kitlenin sagittal kesitte MR görüntüsü

Toprak ve ark.⁶ yayınladıkları olgu sunumunda mobil ve düzgün sınırlı bir kitleye cerrahi eksizyon yapmışlar ve hastanın takibinde nüks saptamamışlardır. Sağlam ve ark.⁴ ise makalelerinde literatürde ekstrapestiküler epidermoid kist vakasının 10'dan az olduğuna vurgu yaparak, 10 cm boyutunda seminal veziküle uzanan bir vaka sunmuşlardır. Lee ve ark.⁷ 39 yaşında 2 yıldır büyüme paterni olan skrotal, spermatik kord ve uyluk bölgesine doğru büyüme gösteren bir epidermoid kist olgusunu yayınlamışlardır. Tanıda öncelikli olarak ultrasonografik görüntüleme kullanılmaktadır. Ultrasonografi, lezyonların testis ile bağlantısı olup olmadığı, ve solid veya kistik yapıda olup olmadığı konularında bilgi sağlar.



Şekil 3. Kitlenin bir bütün olarak çıkartılmış görünümü

Ekstratestiküler epidermoid kistler iyi sınırlı, hipokoik veya içeriğine göre hiperekoik olabilirler. İntratestiküler epidermoid kistler ultrasonografide soğan kabuğu görünümündedirler.^{4,5,8} Bizim olgumuzda ultrasosografi görüntüsünde hipokoik düzgün sınırlı lezyon olarak raporlanmıştır. Skrotal magnetik rezonans (MR) tetkikinde epidermoid kistler iyi tanımlanmış kütanöz veya deri altı kitle olarak görülebilir ve içeriklerindeki keratin debris farkedilebilir. Bu kistler T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal gösterir.⁹ Vakamızda epidermoid kist, T1 kesitlerde belirgin hipointens T2 kesitlerde hiperintens düzgün konturlu lezyon olarak raporlanmıştır. Literatürde malign transformasyon ve uzak metastaz bildirilmediğinden total lokal eksizyon tedavide yeterli olmaktadır.^{1,2,7}

SONUÇ

Epidermoid kistler çoğunlukla kafa derisi, kulak, yüz ve sırt derisinde görülmesine karşın nadir de olsa skrotum içerisinde de görülmektedir. Tanıda, skrotal ultrasonografi birincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. MR görüntüleme de ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Tedavide epidermoid kistlerin cerrahi eksizyonunun yapılması yeterli olmaktadır.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: AA, FÇ

Verilerin eldesinde: AA, FÇ

Verilerin analizinde ve yorumlanmasında: FÇ, İOK

Makale yazımında: AA, FÇ

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: İOK, EK

Gözetiminde: EK

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Destek

Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ohya C, Tochigi T, Kuwahara M, Imai Y. Intrascrotal epidermoid cyst: report of two cases. *Int J Urol.* 1996; 3(3): 245-7.
2. Kondo T, Kawahara T, Matsumoto T, Yamamoto Y, Tsutsui M, Ohtani M, et al. Epidermal cyst in the scrotum successfully treated while preserving the testis: a case report. *Case Rep Oncol.* 2016; 9(1): 235-40.
3. Zito PM, Scharf R. Epidermoid Cyst. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2020.
4. Sağlam HS, Kumsar S, Kose O, Adsan O. A unique scrotal extratesticular epidermoid cyst attached to the seminal vesicles. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7(3-4): E244-7.
5. Agarwal A, Agarwal K. Intrascrotal extratesticular epidermoid cyst. *Br J Radiol.* 2011; 84(1002): e121-2.
6. Toprak T, Sekerci CA. Case reports of benign intrascrotal tumors: Two epidermoid cysts and one scrotal calcinosis. *Arch Ital Urol Androl.* 2020; 92(1): 64-6.
7. Lee SJ, Lee JH, Jeon SH, Kim MJ. Multiple epidermoid cysts arising from the extratesticular scrotal, spermatic cord and perineal area. *Korean J Urol.* 2010; 51(7): 505-7.
8. Correa AF, Gayed BA, Tublin ME, Parwani AV, Gingrich JR. Epidermal inclusion cyst presenting as a palpable scrotal mass. *Case Rep Urol.* 2012; 2012: 498324.
9. Yang WT, Whitman GJ, Tse GM. Extratesticular epidermal cyst of the scrotum. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183(4): 1084.

To Cite: Arslan A, Colak F, Kazaz IO, Karaguzel E. Intrascrotal epidermoid cyst. *Farabi Med J.* 2022; 1(1): 15-17.

Pancreatic involvement of acute lymphoblastic leukemia in an adult patient: A Case Report

Yetişkin bir hastada akut lenfoblastik lösemnin pankreas tutulumu: Bir Olgu Sunumu

Mustafa Kandaz^{1*}, Yaren Kandaz²

¹Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Trabzon, Turkey.

²Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey.

*Corresponding author: mkandaz@ktu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0003-1106-6227>

²<https://orcid.org/0000-0003-3494-9428>

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia, it is responsible for 80% of childhood leukemia and accounts for 20% of all adult leukemias. Granulocytic sarcoma is an extramedullary tumor arising from immature myeloid serial cells and is seen in 2.5-9.1% of acute leukemia patients. Although it is generally seen in the subperiosteal region of bone and soft tissue, it can be detected in all parts of the body. Granulocytic sarcoma is frequently diagnosed in pediatric patients, although it affects both pediatric and adult patients (cases between 3 months and 89 years of age have been reported). The main treatment of granulocytic sarcoma is chemotherapy to achieve cytoreduction and remission. Chemotherapy consists of remission induction, central nervous system prophylaxis, and post-remission treatment. Radiotherapy is used in symptomatic granulocytic sarcoma, spinal cord compression, vena cava superior syndrome and respiratory tract compression due to mediastinal mass. We present a case in which we applied radiotherapy because of pancreatic involvement of acute lymphoblastic leukemia in an adult patient. We analyze through these observations the clinical, histological, and therapeutic characteristics of this entity.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Granulocytic sarcoma, Radiotherapy

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı lösemisinin %80'inden sorumludur ve tüm yetişkin lösemilerin %20'sini oluşturur. Granülositik sarkom, immatür miyeloid seri hücrelerden kaynaklanan ektramedüller bir tümördür ve akut lösemi hastalarının %2.5-9.1'inde görülür. Genellikle kemik ve yumuşak dokunun subperiosteal bölgesinde görülmekle birlikte vücudun her yerinde tespit edilebilir. Granülositik sarkom hem pediatrik hem de yetişkin hastaları etkilese de (3 ay ile 89 yaş arasında vakalar bildirilmiştir) pediatrik hastalarda sıklıkla teşhis edilir. Granülositik sarkomun ana tedavisi sitoreduksiyon ve remisyon sağlamak için kemoterapidir. Kemoterapi, remisyon indüksiyonu, merkezi sinir sistemi profilaksisi ve remisyon sonrası tedaviden oluşur. Radyoterapi semptomatik granülositik sarkom, omurilik kompresyonu, vena kava superior sendromu ve mediastinal kitleye bağlı solunum yolu kompresyonunda kullanılır. Erişkin bir hastada akut lenfoblastik lösemnin pankreas tutulumu nedeniyle radyoterapi uyguladığımız bir olguyu sunuyoruz. Bu gözlemler aracılığıyla bu varlığın klinik, histolojik ve terapötik özelliklerini analiz ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Granülositik sarkom, Radyoterapi

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common neoplastic disease for children under 15 years of age and is responsible for 80% of childhood leukemia.^{1,2} The incidence of the disease in adults is between 1-2/100,000 and it constitutes 20% of all adult leukemias.³ General systemic findings are; fever (60%), weakness (50%), pallor (40%), bone marrow (normocytic) neutropenia due to occupational anemia, thrombocytopenia, lymphadenomegaly and hepatosplenomegaly.⁴ Granulocytic sarcoma (GS) is an extramedullary tumor arising from immature myeloid serial cells and is seen in 2.5-9.1% of acute leukemia patients. Although it is generally seen in the subperiosteal region of bone and soft tissue, it can be detected in all parts of the body.^{5,6} The main treatment of GS is chemotherapy to achieve cytoreduction and remission. Chemotherapy consists of remission induction, central nervous system (CNS) prophylaxis, and post-remission treatment.⁷ Radiotherapy is used for symptomatic chloromas, spinal cord compression, vena cava superior syndrome and respiratory tract compression due to mediastinal mass. Steroids and chemotherapy are also resolves these complications. Cranial radiotherapy is required for CNS involvement that does not heal. In this report, an extremely rare case of ALL with pancreatic involvement is discussed in the light of the literature.

CASE REPORT

A 35-year-old male patient was admitted on December 19, 2015 with a 3-week-long back pain, leg pain and widespread ecchymoses on the body. On physical examination paleness and ecchymosis of the skin was observed. Laboratory findings were showing signs of, anemia and elevated liver function. Hepatosplenomegaly was seen in abdominal ultrasonography and computed tomography. The bone marrow biopsy analysis showed hypercellular bone marrow with acute leukemia infiltration. In the bone marrow aspirate, almost completely narrow granule-free basophilic cytoplasm and 1-2 nucleolus blastic cells were seen. Atypical large cells were positive for CD10, CD19, CD20, HLA-DR in flow cytometric analysis and immunohistochemical study. In a molecular cytogenetic analysis study t (9; 22) (q34; q11.2) BCR/ABL1 was 85% positive. The patient was diagnosed with B-cell ALL. PETHEMA LPA-99 protocol was applied to the patient on 22.12.2015, 02.03.2016 and 21.04.2016.

Allogenic bone marrow transplantation was made on 22.12.2016. In one year follow up, patient had admitted to hospital for abdominal pain and a mass with 36x38 mm diameter in the head and neck of the pancreas was detected in abdominal MRI scans (Figure 1) (19.11.2017). Fine needle aspiration biopsy of pancreas revealed leading Precursor B cell lymphoblastic leukemia infiltration (Figure 2). The patient received 24Gy (2Gyx12 fraction) radiotherapy to the pancreas 07.12.2017. Cheomotherapy was given to the patient whose pain palliaation was completed.

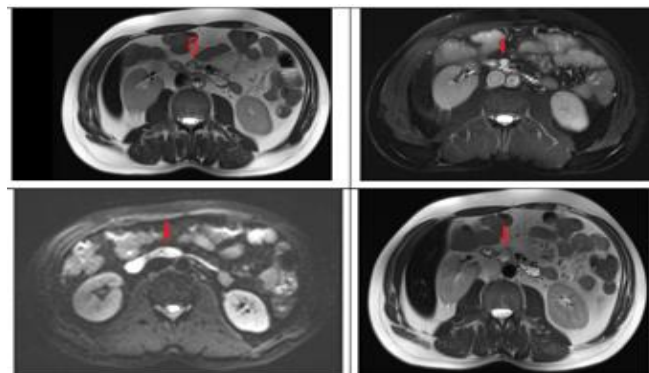


Figure 1. MRI image of the pancreas

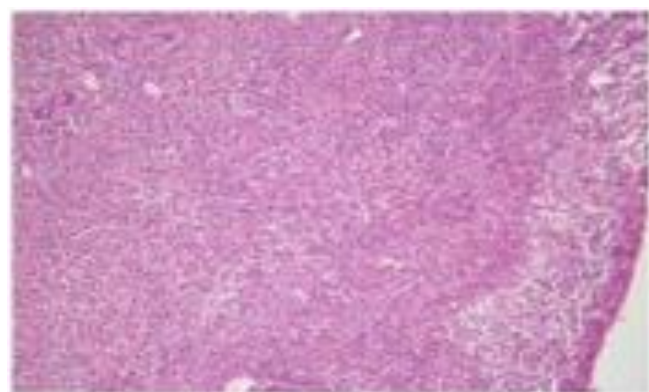


Figure 2. Photomicrograph of specimen shows immature and mature myeloid cells (H and E, $\times 100$). The diagnosis was confirmed as myeloid sarcoma according to immunohistochemical staining.

DISCUSSION

Extramedullary involvement of ALL, is a rare and clinically important condition, arising from immature myeloid serial cells in leukemia patients is defined as chloromas or granulocytic sarcoma.⁷⁻⁹ Although it is usually seen in bone and soft tissue, it can be detected anywhere in the body.¹⁰ Although GS affects both pediatric and adult patients (cases have been reported between 3 months and 89 years old), it is diagnosed

frequently in pediatric patients.^{11,12} Our case was a 35-year-old male patient. Classically, patients with acute leukemia have clinical signs of paleness and fatigue caused by pancytopenia and anemia. However, patients with pancreatic involvement may experience symptoms of abdominal pain, jaundice, or acute pancreatitis. Some patients may present with nonspecific symptoms such as persistent or intermittent fever, similar to a viral infection. In our case, pancreatic involvement gave symptom with abdominal pain. ALL led to significantly improved results with the new protocols, and survival rates were approximately 70% and 90% in adults and children, respectively. Adequate CNS prophylaxis is and mediastinal irradiation contributed to therapeutic success.¹³ It is recommended that leukemias should be treated with more aggressive chemotherapy protocols in patients with multiple extramedullary organ involvement, including pancreas.¹⁴ Our patient first applied mass-directed radiotherapy. Chemotherapy was then given.

CONCLUSION

Pancreatic involvement of leukemia is an extremely rare but clinically important cause in patients with a history of leukemia. Abdominal imaging should be undertaken in patients with ALL having gastrointestinal system symptoms. But, the leukemia of the pancreas cannot be distinguished from pancreatic tumors based on imaging findings alone. Therefore, histopathological confirmation is mandatory. Because it is known that extramedullary involvement of leukemia responds to systemic antileukemia at a high rate. Thus, unnecessary, aggressive surgery can be avoided.

Authorship contribution statement

Concept and design: MK

Acquisition of data: MK and YK

Analysis and interpretation of data: MK and YK

Drafting of the manuscript: MK

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: MK

Statistical analysis: MK

Declaration of competing interest

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

Ethical approval

Not applicable.

Funding

No financial support was received for this research.

REFERENCES

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995; 75(8): 2186–2195.
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008; 371: 1030–1043.
3. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2005; 130: 166–173.
4. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology*, Third Edition. Blackwell Publishing, 2006; 450-481.
5. Byrd JC, Edenfield WJ, Do NS, Ayleworth C, Dawson N. Extramedullary myeloid cell tumors in myelodysplastic syndromes: not a true indication of impending acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996; 21: 153-159.
6. Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Man R, Rydell RE, et al. Granulocytic sarcoma. A clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*. 1981; 48: 1426-1437.
7. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35(4):789-814. doi:10.1016/s0031-3955(16)36510-5.
8. Choi EK, Byun JH, Lee SJ, Jung SE, Park MS, Park SH, et al. Imaging findings of leukemic involvement of the pancreaticobiliary system in adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188: 1589–1595.
9. Guruprasad CS, Reghu KS, Nair M, Kumary PK. Asymptomatic hyperamylasemia/hyperlipasemia due to pancreatic infiltration in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr*. 2016; 83: 81–82.
10. Means J, Feldman D, Shaw A, Vu K. Rare case of mixed phenotype acute leukemia presenting as a myeloid sarcoma without leukemic involvement. *Perm J*. 2022; 26(1): 132-136.
11. Collado L, Dardanelli E, Sierre S, Mogueillansky S, Lipsich J. Asymptomatic leukemic-cell infiltration of the pancreas: US findings. *Pediatr Radiol*. 2011; 41: 779–780.
12. Canbolat Ayhan A, Timur C, Sonmez S, Zemheri E, Yoruk A. Myeloid sarcoma presenting with leukemoid reaction in a child treated for acute lymphoblastic leukemia. *Case Rep Hematol*. 2014; 2014: 757625.
13. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol*. 2016; 96(5): 447-460.
14. Rosen O, Müller HJ, Gökbüget N, Langer W, Peter N, Schwartz S, et al. Pegylated asparaginase in combination with high-dose methotrexate for consolidation in adult acute lymphoblastic leukaemia in first remission: a pilot study. *Br J Haematol*. 2003; 123: 836–841.

To Cite: Kandaz M, Kandaz Y. Pancreatic involvement of acute lymphoblastic leukemia in an adult patient: A case report. *Farabi Med J*. 2022; 1(1): 18-20.

Mitohormesis ve Düzenlenme Mekanizmaları

Mitohormesis and Regulatory Mechanisms

Elif Şahin^{1*}, Ahmet Alver²

^{1*}Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

*Corresponding author e-mail: elifsahin@ktu.edu.tr

¹<https://orcid.org/0000-0001-5864-9548>

²<https://orcid.org/0000-0002-9617-6689>

ÖZET

Hormesis, düşük dozda potansiyel olarak zararlı bir stres etkenine maruz kalmanın, hücrenin sonraki stresi daha iyi tolere etmesini sağlayan adaptif değişiklikleri teşvik eden bir süreçtir. Mitohormesis ise, azaltılmış miktarda mitokondriyal stresin indüklenmesinin bir hücre, doku veya organizma içinde sağlık ve canlılıkta bir artışa yol açan biyolojik koruyucu bir yanıtı tanımlamak için kullanılan bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır. Potansiyel olarak zarar verici bir uyarandan aktive edilen mitokondriyal stres yanıtı için, mitonükleer iletişim olarak bilinen çekirdek ile koordineli bir iletişim gerektirir. Mitokondrideki hormetik yanıtın neden olduğu bu iletişim, reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal metabolitler, proteotoksik sinyaller ve mitokinlerin salınımı gibi çeşitli sinyaller aracılığıyla meydana gelir. Bu paradigmda, çeşitli uyarılardan herhangi biri tarafından tetiklenen hafif mitokondriyal stres, geniş ve çeşitli bir sitozolik ve nükleer tepki ile sonuçlanır. Bu koruyucu mekanizmayı aktive etmek için çoklu araçlar ve stres sinyalleri önerilmiş olsa da, mitohormesisin faydalı sonuçları büyük olasılıkla mitokondriyal ROS'taki bir artıştan dolayı meydana gelmektedir. Mitohormetik yanıtın aktive edilmesinin solucanlardan memelilere kadar farklı hayvan modellerinde yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir. Ayrıca mitohormesis, özellikle metabolizmayı ve bağışıklık sistemini geliştirerek organizmanın sağlığına da katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mitokondri, PGC1 α , ROS, UPR^{mt}

ABSTRACT

Hormesis is a process in which exposure to a low dose of a potentially harmful stressor promotes adaptive changes that enable the cell to better tolerate subsequent stress. Mitohormesis is a term used to describe a biological protective response in which the induction of a reduced amount of mitochondrial stress leads to an increase in health and vitality within a cell, tissue or organism. The mitochondrial stress response, activated by a potentially damaging stimulus, requires coordinated communication with the nucleus, known as mitonuclear communication. This communication, caused by the hormetic response in mitochondria, occurs through various signals such as reactive oxygen species (ROS), mitochondrial metabolites, proteotoxic signals, and the release of mitokines. In this paradigm, mild mitochondrial stress triggered by any of a variety of stimuli results in a broad and diverse cytosolic and nuclear response. Although multiple mediators and stress signals have been proposed to activate this protective mechanism, the beneficial consequences of mitohormesis are most likely due to an increase in mitochondrial ROS. Activation of the mitohormetic response has been reported to prolong lifespan in different animal models from worms to mammals. In addition, mitohormesis contributes to the health of the organism, especially by improving the metabolism and immune system.

Keywords: Mitochondria, PGC1 α , ROS, UPR^{mt}

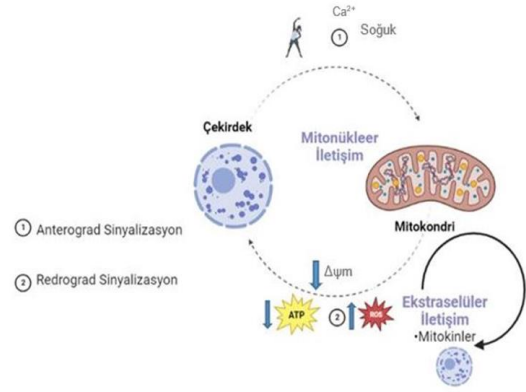
GİRİŞ

Toksikolojinin babası olarak bilinen İsviçreli doktor Paracelsus, XVI. yüzyılda Üçüncü Savunmasında “zehri sadece doz yapar” (Latince'den: “sola dosis facit venenum”) kavramını ileri sürmüştür. Bu fikir, tüm kimyasal bileşiklerin kimyasal özelliklere değil, doza bağlı olarak toksik olabileceğini savunmak için kullanılmıştır. Üç yüzyıl sonra "hormesis" terimi, "bifazik doz yanıtı", yani düşük doz uyarımı ve yüksek doz inhibisyonu gösteren bileşikleri veya maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Günümüzde hormesis fikri veya hormetik tepkiler kavramı iyi tanımlanmış, düşük dozda stres uyaranlarının hücrelerde ve organizmalarda homeostazı sürdürmek, sağlığı ve hatta uzun ömürlülüğü teşvik etmek için adaptif bir yanıtı aktive edebildiği durumu ifade etmek için kullanılmıştır.¹ Hormesis kavramı daha sonra genişletilmiş ve uyaranlara göre incelenmiştir. “Mitohormesis” kavramı ise, ölümcül olmayan düşük seviyelerdeki mitokondriyal stresin neden olduğu sağlık ve canlılığı destekleyen hormetik yanıtı tanımlayan bir teori olarak 2006 yılında ortaya çıkmıştır.² Mitohormesisin temelini bakıldığında, bir dizi endojen veya ekzojen stres mitokondriyal fonksiyonu bozmakta, bu bozulmalar mitokondri tarafından oluşturulan ROS gibi çeşitli araçlarla sitozole aktarılmaktadır. Bu sitoplazmik sinyal yolları ve bunu takiben nükleer transkripsiyonel değişiklikler çeşitli sitokoruyucu yolları indüklemektedir. Bu arttırılmış stres direnci sonraki bir dizi strese karşı koruma sağlayarak sağlıklı bir mitokondriyal homeostaza hizmet etmektedir.³

Mitonükleer iletişim

Mitokondri, ökaryotik hücrenin öncüsü tarafından yutulmuş alfa proteobakterilerden türetildiği iddia edilen oldukça dinamik organellerdir. Ökaryotik hücre içindeki evrim sırasında, mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin mitokondriyal DNA'sındaki (mtDNA) kaybı tetikleyen bir endosimbioz meydana gelmiştir. Bu nedenle, memeli mitokondrilerinde bulunan 1500'den fazla protein arasından yalnızca 13'ü mtDNA'da kodlanmıştır. Bu proteinler oksidatif fosforilasyon sisteminin alt birimlerine karşılık gelir; mtDNA ayrıca 22 transfer RNA'sını (tRNA'ları) ve 2 ribozomal RNA'yı (rRNA'lar) kodlar. Kalan mitokondriyal proteinler çekirdekte kodlanmıştır. Bu nedenle sitozolde sentez edilmeleri, taşınmaları ve mitokondriye girmeleri gerekir. Bu karmaşık sistem, ribozomlardan ve sitozolik şaperonlardan, mitokondriyal taşıyıcılara ve proteazlara

kadar çok çeşitli işlevler uygulayan proteinleri içeren hem mitokondriyal hem de nükleer genomlar arasında zorunlu bir koordinasyon gerektirir.⁴ Bu nedenle, çekirdek ve mitokondri hücrel homeostazı ve mitokondriyal strese adaptasyonu sağlamak, aktivitelerini ayarlamak için sürekli iletişim içindedirler. Hücre dışı, sitozolik veya mitokondriyal sinyallere bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonu düzenlemek için farklı mitonükleer iletişim biçimleri (anterograd ve retrograd) tanımlanmıştır (Şekil 1).



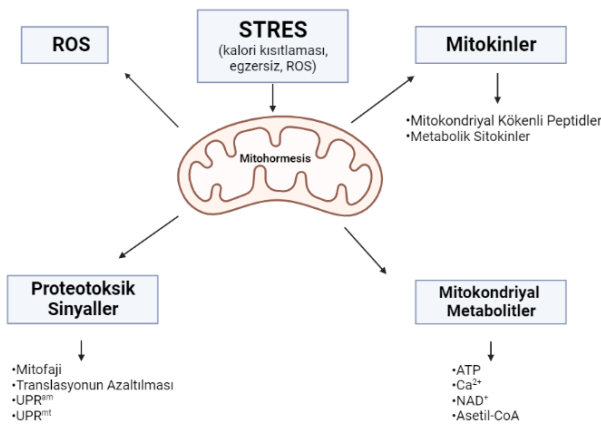
Şekil 1. Mitonükleer iletişim

Çekirdek, anterograd iletişim yoluyla (çekirdekte mitokondriye doğru), soğuk veya egzersiz gibi hücre dışı sinyalleri entegre ederek ve mitokondrideki genlerin ekspresyonu yoluyla biyogenez teşvik ederek mitokondriyal işlevi düzenlemektedir.⁵ Bu düzenleme esas olarak mtDNA gen ekspresyonunu indükleyen nükleer olarak kodlanmış mitokondriyal proteinlerin ekspresyonuna ve nükleer olarak kodlanmış mitokondriyal proteomun ekspresyonunu düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerine ve yardımcı düzenleyicilere dayanmaktadır. Sonuç olarak farklı ekstraselüler uyaranlar (egzersiz, kalori kısıtlaması, soğuk ve Ca²⁺ gibi) nükleer düzenleme ile mitokondriyal fonksiyonu düzenleyebilirler. Anterograd sinyallerin tersine, mitokondri çeşitli ve hücrel organizma aktivitelerini düzenledikleri ve metabolik yeniden düzenleme veya stres savunmasında mitokondriyal disfonksiyona karşı korudukları retrograd sinyaller (mitokondriden çekirdeğe doğru) üretirler. Retrograd tepki tüm organizmalarda mevcuttur, ancak ilgili yolların düzenlenmesi ve doğası değişkenlik gösterebilir. Retrograd sinyallerin pleiotropik doğasına rağmen, bu yollar tetikleyiciye bağlı olarak enerjik stres tepkileri (AMP/ATP oranının artması), Ca²⁺ bağımlı tepkiler ve ROS tepkileri olarak sınıflandırılabilir.^{6,7} Mitokondriyal stres, tüm organizmanın strese koordineli

adaptasyonunu düzenlemek için mitokinler gibi hücre dışı ipuçlarıyla organizmanın diğer hücrelerine sinyal gönderilebilir. Yani mitonükleer iletişim hücre dışı da olabilir.

Mitohormesis sinyalizasyonu

Mitonükleer iletişimin farklı yolları, özellikle stres koşulları altında aktive olan stresi mitokondriyal, hücresel veya doku düzeyinde çözmeyi amaçlar. Bununla birlikte, tüm bu sinyaller ve mitonükleer iletişim biçimleri aynı zamanda bir mitohormetik yanıt aracılık edebilmektedir.¹ Bunların arasında en önemli sinyaller veya süreçler ROS, mitokondriyal metabolitler, proteotoksik sinyaller ve mitokinlerin salınımıdır (Şekil 2).



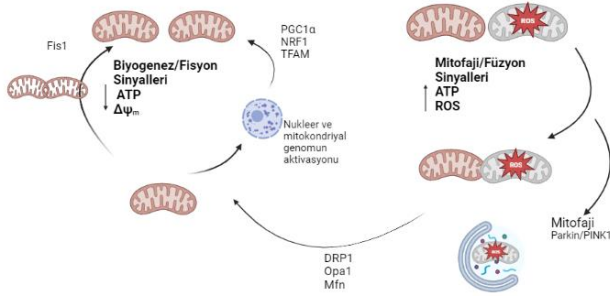
Şekil 2. Mitohormesis sinyal türleri

Reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri mitokondride çekirdekle iletişim kurmak için üretilen ana sinyallerden biridir⁴ ve mitohormesis düzenlemesindeki ana sinyaldir.^{3,8} Zararlı olarak görülen ve geçmişte yaşlanmanın da nedenlerinden biri olarak öne sürülen⁹ ROS'un günümüzde esasen hücresel fonksiyonun düzenlenmesinde anahtar rolü olan sinyal molekülleri olduğu belirtilmektedir. ROS, oksidatif fosforilasyonun son ürünleri olarak mitokondride üretilir¹⁰ ve fizyolojik seviyelerin altında tutulduğunda (mitokondride %4-0.4 oranlarında) düzenleyici moleküller olarak hizmet ederler; bununla birlikte, mitokondriyal disfonksiyonun bir sonucu olarak artan ROS seviyeleri, yaşlanma sürecinde, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere birçok patolojide yer almaktadır. ROS seviyeleri, egzersiz ve kalori kısıtlaması gibi durumlarda artmaktadır.^{11,12} Ek olarak, hipoksi veya mitokondriyal toksinler gibi çoklu mitokondriyal süreçler ve stres

uyaranları da ROS seviyelerini artırır.¹³ ROS seviyelerindeki artış, potansiyel bir geri besleme mekanizması yoluyla, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler dahil olmak üzere konakçı-antioksidan savunma yollarını indükleyen ve sonuçta ROS seviyelerini azaltan bir hormetik yanıtı aktive etmektedir.¹⁴ Bu hormetik tepki, homeostazın korunmasında olumlu bir etkiye sahiptir ve diğerlerinin yanı sıra insülin ve büyüme faktörlerinin salınımı ve kas fonksiyonunun korunması, vasküler tonus regülasyonu ve bağışıklık tepkisi dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyona katılmaktadır.¹⁵ Mitokondri oksidatif fosforilasyon, serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve Krebs döngüsü gibi hücresel enerji metabolizmasındaki kilit rolleriyle bilinmektedir. Ayrıca mitokondriyal redoks ve kalsiyum homeostazına katılımı, mitokondriyal sinyal yollarını hayati süreçlerde yer alan birçok hücresel fonksiyonunun düzenleyicisi haline getirmektedir. Yapılan çalışmalarda enerji homeostazındaki dengesizliğin metabolik bozuklukların gelişiminde erken bir olay gibi görünen tehlikeye girmiş bir mitokondriyal fonksiyonla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Aslında metabolik bozukluklar, mitokondriyal dinamiklerin bozulması ve mitokondriyal biyogenez kontrol eden genlerin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olarak oksidatif hasarda bir artış nedeniyle oluşmaktadır.¹⁶ Bu nedenle mitokondriyal homeostazın düzenlenmesi oldukça önemlidir. Mitokondriyal homeostaz, füzyon, fisyon ve geri dönüşü olmayan hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılması (mitofaji) gibi dinamik süreçlere bağlıdır (Şekil 3). Hücrenin mitokondri membran potansiyelinde ($\Delta\psi_m$) ve ATP seviyelerindeki düşüşle başa çıkma mekanizması ya mevcut mitokondrilerin bölünmesi (fisyon) ya da çekirdek veya mitokondriyal genom içindeki genetik şablonları kaynak alarak yeni mitokondrileri üretmektedir. Biyogenez süreci için anahtar oyuncular NRF1 (nuclear respiratory factor 1), PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α) ve TFAM (mitochondrial transcription factor A)'dır. Mitokondriyal fisyon 1 proteini (Fis1) fisyon için çok önemlidir. Tersine ATP ve ROS seviyeleri çok yüksek olduğunda hücreye füzyon ve mitofaji sinyalleri gider. Hücre ya hasarlı mitokondrilerin mitofajıyla uzaklaştırılmasını indükler ya da gereksiz mitokondrileri füzyon ile birleştirir. Füzyon sürecinde DRP1 (dynamin related protein 1), Mfn (mitofusin), Opa1 (mitochondrial dynamin-like 120 kDa protein) gibi proteinler etkili olurken, PINK

(phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced kinase 1) ve Parkin proteinleri hasarlı mitokondrilerin mitofaji ile uzaklaştırılmasına aracılık eder. Mitofaji, mitokondriyal fonksiyonun hüresel ihtiyaçlara göre ayarlanmasına izin veren mitokondriyal biyogenez ile dengelenmelidir.¹⁷



Şekil 3. Mitokondriyal biyogenezin fisyon, füzyon ve mitofaji süreçleri ile düzenlenmesi

Mitokondriyal iyonlar ve metabolitler

Mitokondri ayrıca kalsiyum gibi iyonların salınımı yoluyla veya ATP, NAD⁺/ NADH veya asetil-CoA gibi ara metabolitlerin seviyelerini düzenleyerek sinyal verebilmektedir. Mitokondri, hüresel metabolizma ve hayatta kalma ile ilgili kalsiyum sinyali olan kalsiyum iyonlarının (Ca²⁺) sensörleri ve düzenleyicileri olarak hareket etmektedir.¹⁸ Farklı hüresel bölümlerdeki Ca²⁺'daki değişiklikler mitonükleer iletişimde sinyal görevi görür. Bu nedenle, egzersiz sırasında veya mitokondriyal kalsiyum alımının inhibisyonu yoluyla meydana gelen sitozolik Ca²⁺ artışı mitokondriyal biyogenezini aktive edebilirken, membran potansiyelinin kaybı nedeniyle mitokondriden Ca²⁺ salınımı çekirdekte retrograd bir yanıtı aktive edebilir.⁴ Mitokondri, oksidatif fosforilasyon aracılığıyla ATP üretir ve ATP seviyesindeki değişiklikler ayrıca hormetik tepkileri de etkileyebilir. ATP sentezindeki azalma, egzersiz sırasında veya mitokondriyal disfonksiyonda olduğu gibi, AMP/ATP oranını artırır ve hüresel metabolizmanın ana düzenleyicisi olarak görev yapan bir serin/treonin kinaz olan AMP ile aktifleştirilen protein kinazı (AMPK) aktive eder.¹⁹ AMPK, oksidasyonu teşvik etmek ve anabolizmayı inhibe etmek için lipid ve glukoz metabolizması düzenleyicileri ve otofaji proteinleri dahil olmak üzere spesifik enzimleri ve büyüme kontrol proteinlerinin fosforilasyonunu sağlar, böylece ATP tüketimini azaltır, üretimini artırır. AMPK ayrıca mitofajiyi²⁰ ve mitokondriyal fisyonları²¹

destekleyerek mitokondriyal homeostazın korunmasına katkıda bulunmaktadır.

Proteotoksik sinyaller

Organizmalar mitokondriyal ağ içindeki işlev bozukluğunu tanımak ve çözmek için birden fazla mekanizma geliştirmiştir. Bu mekanizmalar onarılabilen organelleri kurtaran ve onarılmayacak organelleri ortadan kaldıran ve sonuçta daha sağlıklı bir mitokondriyal ağ oluşturan bir yanıtla sonuçlanmaktadır. Hasarlı mitokondrilerin tanınması ve seçici olarak yıkılması mitofajiyile gerçekleşir. Bu durumda PINK1 proteini otofosforilasyona uğrar ve aktive olur. Bu da mitokondriyal dış zar proteinlerinin ubiquitinasyonuna neden olan Parkin proteinini hasarlı mitokondri üzerinde stabilize eder. Ubikitinlenmiş mitokondri daha sonra otofagozomlar tarafından yutulur ve parçalanacakları lizozomlara taşınır.¹⁷ Mitokondriyal disfonksiyonda aktive olan kinaz GCN2, translasyon başlatma faktörü eIF2α'yı fosforile ederek mitokondriyal disfonksiyon sırasında translasyonun azalmasına neden olur. Böylece mitokondri içinde daha fazla protein birikmesi engellenir.²² Mitokondriyal hasara karşı verilen bir diğer cevap UPRam (UPR activated by protein mistargeting)'dir. Sitozolda yanlış lokalize olmuş proteinlerin birikmesi UPRam'yi aktive eder. Bu yol toksik proteinlerin birikmesini sınırlamak için proteozom aktivitesini uyarır.²³ Başlıca ve en çok çalışılan mitokondriyal stres yanıtı, mitokondriyal katlanmamış protein yanıtıdır (mitochondrial-unfolded protein response, UPRmt).²⁴ UPRmt ilk olarak memeli hücrelerinde esas olarak proteazlar ve şaperonların aracılık ettiği bir stres tepkisi olarak tanımlanmıştır²⁵; ancak, UPRmt sinyali çoğunlukla *C. elegans*'ta karakterize edilmiştir. UPRmt sinyali *C. elegans*'ta ATFS1 (Activating Transcription Factor Associated With Stress 1) tarafından düzenlenirken, memelilerdeki ortoloğu CHOP (The C/EBP Homologous Protein), ATF4 ve ATF5 (Activating Transcription Factor 4 ve 5)'tir. Oksidatif fosforilasyonun bozulması, aşırı ROS üretimi ve mitonükleer protein dengesizliği ve yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi protein transportunun etkili bir şekilde gerçekleşmesini engeller. Bu durum ATFS1'in aktive olmasına neden olur. Çekirdeğe lokalize olan ATFS1, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin geri kazanılması ve etkili bir şekilde protein transportunun gerçekleşmesi için şaperonları ve proteazları uyararak, ROS'u detoksifiye edecek antioksidan bir cevabı aktive ederek mitokondriyal homeostazın geri kazanılmasını sağlar.²⁶

Amino asit eksikliği, aşırı ROS üretimi ve ER stresi gibi faktörler memelilerde UPR aktivasyonuna neden olur. Bu durumda GNC2 gibi kinazlar tarafından fosforile olan eIF2 α protein sentezinin azalmasına ve CHOP, ATF4 ve ATF5'in transkripsiyonunun artmasına neden olur. Memelilerde UPR aktivasyonu için ISR (The integrated stress response)'nin aktive olması gerekir. Bunun için de CHOP, ATF4 ve ATF5'in aktivasyonu gereklidir.²⁷ Memelilerde bu yolla, mitokondriyal homeostazın geri kazanılması sağlanır.

Mitokinler

Mitokinler, mitokondriyal strese yanıt olarak hücreler tarafından salınır. Bunlar hücrelere veya dokulara etki eden peptidler veya sitokinler gibi moleküller olarak tanımlanır. Bu moleküller mitokondriyal stresin hücre dışı iletişim yoluyla da hücrenin otonom olmayan tepkisini uyarabilir. Mitokinlerin varlığı, stresin üretildiği dokudan farklı bir dokuda *C. elegans*'ta UPRmt'nin aktivasyonunu gözlemleyen Dillin ve ark. tarafından önerilmiştir. Kökenine bağlı olarak mitokinler, mitokondriyal türevli peptitler (MDP) ve metabolik sitokinler olarak ayırt edilebilir.²⁸ MDP'ler, mitokondriyal DNA tarafından kodlanan küçük biyoaktif peptidlerdir. Günümüze kadar, hepsinin çeşitli sito- veya metaboloprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilen sekiz MDP tanımlanmıştır. Bunlar altı adet SHLP (six small humanin-like peptides), MOTS-c (mitochondrial ORF of the 12S rRNA-c) ve humanindir.²⁹ Ek olarak, bazı sitokinler de mitokinler olarak kabul edilebilir, çünkü bunlar farklı mitokondriyal olaylarda ekspres edilirler ve metabolizmanın iyileşmesini desteklerler. Bunlar arasında, en çok çalışılanlar, ekspresyonu farklı mitokondriyal hastalıklarda amplifiye olduğu bulunan fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) ve büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)'tir. Bu sitokinler özellikle glukoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi ile ilişkilidirler.³⁰

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uzun yıllar boyunca mitokondri, yalnızca hücrenel enerji için gerekli olan yarı otonom organeller olarak görülmüştür. Bu görüş, mitokondrinin hücreye tamamen entegre olduğu ve mitokondriyal streslerin, nükleer gen ekspresyonunu değiştiren sitozolik sinyal yollarını hızla aktive ettiği kavramıyla büyük ölçüde değişmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, hafif mitokondriyal strese verilen koordineli yanıt, hücreyi sonraki bozulmalara karşı daha az duyarlı hale getirmiştir. Mitohormesis

olarak adlandırılan bu yanıt, birçok model organizmada incelenmiştir.

Mitokondriyal araştırmalar temel olarak oksidatif fosforilasyon ile metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiye ve ayrıca oksidatif fosforilasyonun temel yapısal ilkelerine odaklanmıştır. Mitokondriyal disfonksiyon ile güçlü bir şekilde ilişkili olan diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere metabolik hastalıklar yaygın hale gelmiştir ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu metabolik hastalıkların artan prevalansı, dünyada yıllık tıbbi maliyetleri arttırmaktadır. UPRmt ve UPRam ve diğer mitokondriyal stres-tepki yolları sırasında işleyen mekanizmalar, patolojinin seyrini belirlemede önemli oyuncular olabilirler. Bu nedenle hastalık semptomlarını iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler için potansiyel hedefler olarak düşünülebilirler. Temel ve klinik alanlarda mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve proteostazı hedefleyen kimyasal ve farmakolojik ajanlar geliştirilmeli ve bu konuda yapılan araştırmalar arttırılmalıdır.

Derlemede kullanılan bütün şekiller **biorender.com** ile oluşturulmuştur.

Yazarlık katkı beyanı

Konsept ve dizayn: EŞ

Makale yazımı: EŞ, AA

Makale revizyonu ve entelektüel katkı: EŞ, AA

Danışman: AA

Yazar çıkar çatışması

Yazarların arasında potansiyel çıkar çatışması yoktur.

Destek

Bu çalışma için herhangi bir kurum ya da kuruluşun destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bárcena C, Mayoral P, Quirós PM. Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018; 340: 35-77. DOI:10.1016/bs.ircmb.2018.05.002.
2. Tapia PC. Sublethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species may precipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: "Mitohormesis" for health and vitality. *Med Hypotheses.* 2006; 66(4): 832-843. DOI:10.1016/j.mehy.2005.09.009.
3. Yun J, Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metab.* 2014; 19(5): 757-766. DOI:10.1016/j.cmet.2014.01.011.
4. Quirós PM, Mottis A, Auwerx J. Mitonuclear communication in homeostasis and stress. *Nat Rev Mol*

- Cell Biol. 2016; 17(4): 213-226. DOI:10.1038/nrm.2016.23.
5. Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23(9): 459-466. DOI:10.1016/j.tem.2012.06.006.
 6. Arnould T, Michel S, Renard P. Mitochondria Retrograde Signaling and the UPR mt: Where Are We in Mammals?. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(8): 18224-18251. Published 2015 Aug 6. DOI:10.3390/ijms160818224.
 7. Guha M, Avadhani NG. Mitochondrial retrograde signaling at the crossroads of tumor bioenergetics, genetics and epigenetics. *Mitochondrion.* 2013; 13(6): 577-591. DOI:10.1016/j.mito.2013.08.007.
 8. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose Response.* 2014; 12(2): 288-341. Published 2014 Jan 31. DOI:10.2203/dose-response.13-035.Ristow.
 9. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; 11(3): 298-300. DOI:10.1093/geronj/11.3.298.
 10. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(1): 1-13. DOI:10.1042/BJ20081386.
 11. Powers SK, Hogan MC. Exercise and oxidative stress. *J Physiol.* 2016; 594(18): 5079-5080. DOI:10.1113/JP272255.
 12. Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab.* 2007; 6(4): 280-293. DOI:10.1016/j.cmet.2007.08.011.
 13. Yang W, Hekimi S. A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Biol.* 2010; 8(12): e1000556. Published 2010 Dec 7. DOI:10.1371/journal.pbio.1000556.
 14. Zarse K, Schmeisser S, Groth M, et al. Impaired insulin/IGF1 signaling extends life span by promoting mitochondrial L-proline catabolism to induce a transient ROS signal. *Cell Metab.* 2012; 15(4): 451-465. DOI:10.1016/j.cmet.2012.02.013.
 15. Ristow M, Schmeisser K. Mitohormesis: Promoting Health and Lifespan by Increased Levels of Reactive Oxygen Species (ROS). *Dose Response.* 2014; 12(2): 288-341. Published 2014 Jan 31. DOI:10.2203/dose-response.13-035.
 16. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863(5): 1066-1077. DOI:10.1016/j.bbadis.2016.11.010.
 17. Palmeira CM, Teodoro JS, Amorim JA, Steegborn C, Sinclair DA, Rolo AP. Mitohormesis and metabolic health: The interplay between ROS, cAMP and sirtuins. *Free Radic Biol Med.* 2019; 141: 483-491. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.017.
 18. Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(9): 566-578. DOI:10.1038/nrm3412.
 19. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(2): 121-135. DOI:10.1038/nrm.2017.95.
 20. Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science.* 2011; 331(6016): 456-461. DOI:10.1126/science.1196371.
 21. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, et al. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. *Science.* 2016; 351(6270): 275-281. DOI:10.1126/science.aab4138.
 22. Baker BM, Nargund AM, Sun T, Haynes CM. Protective coupling of mitochondrial function and protein synthesis via the eIF2 α kinase GCN-2. *PLoS Genet.* 2012; 8(6): e1002760. DOI:10.1371/journal.pgen.1002760.
 23. Wrobel L, Topf U, Bragoszewski P, et al. Mistargeted mitochondrial proteins activate a proteostatic response in the cytosol. *Nature.* 2015; 524(7566): 485-488. DOI:10.1038/nature14951.
 24. Melber A, Haynes CM. UPRmt regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res.* 2018; 28(3): 281-295. DOI:10.1038/cr.2018.16.
 25. Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, Stasinopoulos S, Ryan MT, Hoogenraad NJ. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J.* 2002; 21(17): 4411-4419. DOI:10.1093/emboj/cdf445.
 26. Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(2): 109-120. DOI:10.1038/nrm.2017.110.
 27. Tran HC, Van Aken O. Mitochondrial unfolded protein-related responses across kingdoms: similar problems, different regulators. *Mitochondrion.* 2020; 53: 166-177. DOI:10.1016/j.mito.2020.05.009.
 28. Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell.* 2011; 144(1): 79-91. DOI:10.1016/j.cell.2010.12.016.
 29. Merry TL, Chan A, Woodhead JST, et al. Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319(4): E659-E666. DOI:10.1152/ajpendo.00249.2020.
 30. Klaus S, Igual Gil C, Ost M. Regulation of diurnal energy balance by mitokines. *Cell Mol Life Sci.* 2021; 78(7): 3369-3384. DOI:10.1007/s00018-020-03748-9.

To Cite: Sahin E, Alver A. Mitohormesis and regulatory mechanisms. *Farabi Med* 2022; 1(1): 21-26.