

SAĞlık bilimlerinde GÜNCEL TARTIŞMALAR

5

RECEP AKKAYA
BİRNUR AKKAYA



Bütün Yayın Hakları Saklıdır

Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-7799-67-6

1.Baskı

25 Aralık 2022

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 5

Türkçe ve İngilizce yayın hakları Bilgin Kültür Sanat Yayın Dağıtım Pazarlama Ltd. Şti.'e aittir. Fikir ve sanat eserleri yasası gereğince yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Editörler

Recep AKKAYA

Birnur AKKAYA

Yayınlayan

Engin DEVREZ

Bilgin Kültür Sanat Yayınları

Sertifika No: 20193

Selanik Cd. No: 68/10 06640 Kızılay / Ankara

Telefon: 0 (312) 419 85 67 – Fax: 0 (312) 419 85 68

<https://www.bilginyayinevi.com>



Contents

İnflamasyon ve Sitokin Fırtınası.....	8
Deniz ULUIŞIK	8
Ercan KESKİN	8
Abdullah BİLİR ³	8
Kafa İçi Basınç Artışının Tedavisinde Cerrahi Dışı Yöntemler ve Medikal Yaklaşımlar	20
Ali GENÇ.....	20
Yasin TAŞKIN.....	20
Sistemik Bir Literatür İncelemesi: Elektronik Sigaralar	30
Alperen AKSAKAL.....	30
Apoptozis ve Apoptozisin Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler.....	39
Aslıhan, ŞAYLAN.....	39
Çocuk ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Psikolojik Problemler Üzerine Etkisi.....	49
Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI	49
Evrin KIZILER	49
Beyin Ventriculleri'nin Bilgisayarlı Tomografi ile Üç Boyutlu Analizi.....	57
Asuman ARKAŞ ALKLAY	57
Ömer ATALAR	57
Hemşirelikte Yeni Bir Kavram ve Var Olan Bir Tehdit: Örgütsel Körlük.....	70
Sibel MELER	70
Ayşe ÇİÇEK KORKMAZ ²	70
Gebeliğin Oksidatif Stres ile İlişkisi	79
Suzan ONUR	79
Ayşe ÇUVADAR	79
Kronik Pelvik Ağrı: Pelvik Konjesyon Sendromu Tanısı ve Endovasküler Tedavisi	85
Ayşegül Karadayı BÜYÜKÖZSOY	85
Ömer AYDINER	85
Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Enfeksiyon Hastalıkları	94
Ayşegül SEREMET KESKİN.....	94
Projektif Teknik İle Bir Çalışma: Çocukların Kişisel Eşyalarına Dair Algılamalarına İlişkin Cümle Tamamlama Tekniğinin Uygulanışı.....	107
Banu BEYAZ	107
Santral Venöz Kateterizasyon Komplikasyonları	122
Behçet Varışlı.....	122
Diosgenin: Doğal Bir Ürün Olarak Hastalıklarda Biyokimyasal Etkileri.....	132
Burcu Menekşe BALKAN.....	132
Hacer Müge YENER YÜCE	132
Adnan Adil HIŞMİOĞULLARI	132

Tevhide SEL.....	132
Tutuklu ve Hükümlü Adli Psikiyatri Servislerine Genel Bakış	146
Burcu SIRLIER EMİR	146
İskemi-Reperfüzyon Hasarının Nedenleri ve Moleküler Temelleri	151
Cebrail Gürsul	151
Acil Doktoru İçin Önemli Üç Onkolojik Acil Durum	156
Günay Yıldız	156
Cihan BEDEL.....	156
Fatih Selvi	156
Ökkeş ZORTUK.....	156
Karpal Tünel Sendromu Tedavisinde Maliyet Etkin Yöntem Önerisi Olarak Egzersiz Yaklaşımı.....	164
Çağlayan Pınar ÖZTÜRK	164
Tahir KESKİN	164
Ferdi BAŞKURT.....	164
Böbrek Nakli Alıcılarında Kırılganlık.....	174
Bilgen ARIKAN.....	174
Çiğdem ERDEM ²	174
Üreteropelvik Darlık Nedeniyle Piyeloplasti Yapılan Çocuklarda Sonrasında Hipertansiyon Gelişir Mi?	183
Derya Yayla	183
Gebelik Döneminde İletişim ve Etkileşim	190
Çocuklarda İrritabl Bağırsak Sendromu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları	198
Ecem İpek ALTINOK	198
Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi	212
Ayşegül HANİKOĞLU.....	212
Gökay VARDAR	212
Elif DELEN ³	212
Çörek Otu ve Antioksidan Özellikleri	225
Elif DEMİR	225
Klinik Proteomikteki Gelişmeler ve Akciğer Kanserindeki Proteomik Biyobelirteçler	231
Elif DEMİR	231
Zeliha DEMİR GİDEN.....	231
İnmeli Hastalarda Taburculuk Eğitimi	239
Emel TUĞRUL	239
İntravenöz İmmün Globülin (İVİG) Uygulanan Hastalarda Hemşirelik Bakımı	247
Emine DERYA İSTER	247
Yasemin ALTINBAŞ ²	247

Doksorubisin'in Kardiyovasküler Sistem ve Üreme Sistemi Üzerindeki Toksisitesi	258
Emine SARMAN	258
Anormal Uterin Kanamalar.....	266
Emre UYSAL	266
Pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI):.....	269
Yağ Asitleri, Düşük Yağlı Diyet ve Kalp.....	279
Ender EMRE	279
Gelişmekte Olan ve Gelişmiş Ülkelerde Sağlık Politikaları	284
Enes Ahmet GÜVEN.....	284
Osteoporotik Omurga Kompresif Kırıklarının Tedavisinde Perkütan Yöntemler	295
Engin YÜCEL.....	295
Açık Kalp Ameliyatlarında Nörolojik Değişiklikler: Nöromonitörizasyon	300
Ertay Boran.....	300
Tuğba AŞKIN	300
Mertay BORAN	300
Süheyla Ünver	300
Ümit KARADENİZ	
Özcan ERDEMLİ	300
Kastamonu Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirus Seroprevalansının Değerlendirilmesi	311
Enis Fuat TÜFEKÇİ.....	311
Büşra ÇALIŞIR	311
Melike YAŞAR DUMAN	311
Çetin KILINÇ.....	311
Panik Bozukluk.....	319
Esra DEMİRYÜREK	319
İnme Geçiren Bireye Bakım Verenlerde Stres Düzeyi ile Yaşam Doyumu Arasındaki İlişki.....	326
Fatma ÖZKAN TUNCAY.....	326
Arbutinin Antioksidan ve Antiinflamatuvar Özellikleri ve Fizyolojik Etkileri	333
Ferhat ŞİRİNYILDIZ.....	333
Gökhan CESUR.....	333
Tetrodotoksin: Denizden Gelen Tehlike	344
Gökhan CESUR.....	344
Ferhat ŞİRİNYILDIZ ²	344
Eleştirel Düşünme ve Karar Verme Sürecinin Hemşirelikte Sistematiğe Yaklaşımı Etkisi	352
Ferzan KALAYCI EMEK	352
İntraaortik Balon Pompası ve Hemşirelik Bakımı	368
Alev KALKAN	368

Figen DIĞIN.....	368
Zeynep KIZILCIK ÖZKAN.....	368
Tiroid Nodüllerinde Sonografik Risk Değerlendirme Sınıflama Sistemleri ve Klinikteki Kullanımı.....	375
Gamze TÜRK.....	375
Turunç Özü Ekstraktı ve Vücut Ağırlığı Kaybı İlişkisi.....	381
Betül DEMİR.....	381
Gökhan DEGE.....	381
Nutrigenetik ve Kişiselleştirilmiş Diyet.....	389
Gökhan DEGE.....	389
Betül DEMİR.....	389
Adolesan Dönemi Beslenme.....	397
Gülfer AKÇA.....	397
Leishmaniasiste Endoplazmik Retikulum Stresinin Önemi.....	403
Metin ÇALIŞKAN.....	403
Gülşen BAYRAK.....	403
Evde Bakımda Teknolojinin Kullanımı.....	411
Gülsün ÖZDEMİR AYDIN.....	411
Nuray TURAN.....	411
Nurten KAY.....	411
Kavram Haritası Tekniğinin Öğrencilerin Anatomi Dersindeki Bilişsel Yük ve Akademik Başarısına Etkisi.....	424
Güneş BOLATLI.....	424
Parçalanmış Cesetler.....	432
Güven Seçkin KIRCI.....	432
Hacı Seyit BÖLÜKBAŞI.....	432
Deniz Utku ÖZTÜRK.....	432
Almanya, Avustralya ve Türkiye Sağlık Sistemlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi.....	439
Hamdi ÖZTÜRK.....	439
Kalsiyum Tüketiminin Menopoz Döneminde Osteoproza Etkisi.....	457
Hatice KUBİLAY.....	457
Güncel Uygulanan Kansere Tedavi Yöntemleri.....	465
Hayrani Eren BOSTANCI.....	465
Covid-19 Pandemisi ve Fiziksel Aktivite.....	473
Hayriye KUL KARAALİ.....	473
Cerrahi Alan Enfeksiyonları ve Önleme Stratejileri.....	478
Hülya SARAY KILIÇ.....	478
Fadime ÖZDEMİR KOÇAK.....	478

Çocuklarda Hipernatremi ve Tedavi Yaklaşımları.....	486
İsmail Topal	486
Tülin Çataklı	486
Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve NST Yorumlanması.....	498
Melike Geyik Bayman.....	498
Endometriyozis.....	509
Nurdan YURT	509
Şeyda YAVUZKIR	509
Fiziksel Aktivite Bileşenleri	514
Özlem ÖZCAN	514
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Acilleri	519
Songül DEMİR	519
Çağımızın Büyüyen Sorunu: Çocukluk Çağı Obezitesi Nedenleri ve Medyanın Obezite Gelişimindeki Rolü.....	528
Tutku KIRÇI	528
Evrin KIZILER	528
Hemşirelikte Eleştirel Düşünebilme ve Doğru Klinik Karar Verebilmenin Problem Çözmedeki Önemi	535
Yasemin CEYHAN	535

Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi

Ayşegül HANİKOĞLU¹
Gökay VARDAR²
Elif DELEN³

Serbest Radikaller

Serbest radikaller, tanıma göre bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip herhangi bir türdür (Bayir, 2005). Biyolojideki en dinamik ve karmaşık araştırma alanlarından biri, biyolojik sistemlerde giderek daha sık bulunan serbest radikallerin ve diğer reaktif türlerin incelenmesidir. Bunların birincil nedenleri, düşük sabit durum konsantrasyonları ile sonuçlanan düşük kararlılıkları ve yüksek reaktivitelerini, geniş potansiyel reaksiyon yelpazesini, hücre boşluğunda ve hücre dışı boşlukta karmaşık uzay-zamansal dağılımlarını, organizmanın fizyolojik durumuna bağımlılıklarını içerir. Ve mutlak ve hatta göreceli seviyelerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için teknik araçların eksikliği bulunmaktadır. (Lushchak, 2014).

Reaktif Oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (RO_2^{\cdot}) ve hidroperoksil (HO_2^{\cdot}) radikalleri gibi oksijen radikallerini ve kolayca radikallere dönüştürülebilen hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$) ve ozon (O_3) gibi bazı radikal olmayan oksitleyici ajanları içeren toplu bir terimdir (Bayir, 2005; Brieger, Schiavone, Miller, & Krause, 2012).

Reaktif Oksijen türlerin kaynakları

Mitokondri uzun zamandır ROS üretiminin önemli bir kaynağı olarak bilinmektedir. Mitokondriyal ROS üretiminin büyük bir kısmı, solunumun bir yan ürünü olarak elektron taşıma zincirinde (ETC) meydana gelir (Kowaltowski, de Souza-Pinto, Castilho, & Vercesi, 2009).

Süperoksit radikalleri, elektron taşıma zincirindeki iki ana bölgede, yani kompleks I (NADH dehidrojenaz) ve kompleks III'te (ubikinon sitokrom c redüktaz) üretilir. Süperoksit üretimi enzimatik değildir ve bu nedenle metabolik hız ne kadar yüksekse, ROS üretimi de o kadar fazladır (Phaniendra, Jestadi, & Periyasamy, 2015). Süperoksit (hem de hidrojen peroksit) endojen olarak flavoenzimler tarafından da üretilir, örn., iskemi-reperfüzyonda aktive edilen ksantin oksidaz. Diğer süperoksit üreten enzimler, lipoksijenaz ve siklooksijenazdır.

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr formudur ve oldukça reaktif bir serbest radikaldir. H_2O_2 'nin genellikle ferritin (demir depolayan bir hücre içi protein) ve seruloplazmin (plazma bakır taşıyan protein) gibi farklı proteinlerle kompleks halinde bağlanan metal iyonlarıyla (Fe^{+2} veya Cu^+) reaksiyona girdiği bir Fenton reaksiyonunda oluşur. Stres koşulları altında, fazla $O_2^{\cdot-}$ -ferritinden serbest demir salar ve salınan serbest demir Fenton reaksiyonuna katılarak OH^{\cdot} oluşturur. Ayrıca Haber-Weiss reaksiyonu adı verilen bir reaksiyonda süperoksit radikali ile H_2O_2 arasındaki reaksiyondan oluşur (Phaniendra et al., 2015).

¹ Dr.Öğr. Üyesi Ayşegül Hanikoğlu, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

² Dr.Öğr. Üyesi Gökay Vardar, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

³Araş. Gör. Elif Delen, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

H₂O₂ bir serbest radikal değildir, ancak yine de biyolojik zarlara nüfuz etme kabiliyeti nedeniyle oldukça önemlidir. Nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim olan miyeloperoksidazın ve en önemlisi, geçiş metallere oksidasyonu yoluyla radikal •OH (Reaksiyon 3) oluşumudur (Nordberg & Arner, 2001).

Bir gaz ve serbest radikal olan nitrik oksidin çok önemli fizyolojik roller oynadığı artık anlaşılmıştır. Nitrik oksit sentazın biri indüklenebilir ve son derece yüksek seviyelerde NO üretebilen üç izoformu, onu çeşitli dokularda amino asit L-arginin'den enzimatik olarak sentezlemek için kullanılır (Bruckdorfer, 2005).

Moleküler oksijenin karbon merkezli radikallerle reaksiyona girmesiyle oluşan peroksil radikalleri (ROO•), hem karbon merkezli radikalden hem de alkoksil radikallerinden (RO•) çok daha karardır. Organik hidroperoksitler (ROOH) radikal değildir, ancak peroksil radikallerinin kararsız ve reaktif ürünlerini temsil eder (Lushchak, 2014).

Reaktif oksijen türleri, yalnızca yukarıda belirtilen radikalleri değil, aynı zamanda lipid peroksitler ve proteinlerin peroksitleri ve nükleik asitler gibi çeşitli peroksitleri de içerir. Dahası, bunların homeostazı, reaktif karbonil türleri (glioksal, metilglioksal) gibi diğer birçok reaktif türle yakından ilişkilidir (Lushchak, 2014).

Yüksek reaktiviteleri nedeniyle, ROS hemen hemen tüm biyolojik molekül türleri ile reaksiyona girer. Bu nedenle, yüksek ve sürekli ROS konsantrasyonları, DNA, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere birçok hücre ve hücre dışı bileşende hasara neden olabilir. Hatta gen ifadesinde mutasyonlara ve değişikliklere neden olabileceğinden, DNA oksidasyonu özellikle endişe vericidir. Bunun yanında mitokondriyal DNA, DNA onarım enzimlerinden yoksun olduğu için oksidatif stres kaynaklı mutasyonlara karşı daha duyarlı görünmektedir. Ayrıca, proteinlerin oksidasyonu, çözünmeyen protein agregatlarının oluşumuna yol açabilir. Bu tür protein agregatları, hastalıkların, özellikle nörodejeneratif patolojilerin bir dizi moleküler temelini oluşturur (Brieger et al., 2012).

Oksidan belirteçler

Oksidatif stres belirteçlerinin birçok hastalığın temelinde olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Reaktif türlerin raf ömürleri çok kısa ve ölçümleri zor olduğu için nitrik oksit (NO), lipid peroksidasyon belirteci malondialdehit (MDA), kitlerle kolayca ölçülebilen total oksidan kapasite (TOC) ve DNA oksidasyonunda ROS belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin en çok kullanılan oksidan parametrelerdir. Bunların yanında hidroksi-2-nonenal (HNE), 2-propenal (akrolein), izoprostanlar, oksit glutatyon (GSSG) diğer önemli oksidatif stress belirteçleridir (Tsikas, 2017).

Antioksidan savunma sistemleri (Serbest radikallere karşı hücresel savunma)

Antioksidanlar, serbest radikallerin proteinler, DNA ve lipidler gibi hücresel bileşenleri oksitlemesini engelleyen moleküllerdir. Bu mekanizmalara "antioksidan savunma sistemleri" adı verilir. Serbest radikaller, hücreleri zarar görmekten koruyan "antioksidanlardan" elektron transferleri alırlar. Serbest radikaller, özellikle mitokondriyal enerji temini sürecinde sürekli olarak üretilir. Hücre içinde serbest radikallerin birikmesi oksidatif strese ve hücre hasara neden olur. Hücre ROS'taki artışın, nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabetik ve böbrek hastalıkları dahil olmak üzere bir dizi hastalığın patogeneze katkıda bulunduğunu iyi bilinmektedir (Gülçin, 2020).

Antioksidanların etki mekanizmaları;

- Lokal oksijen konsantrasyonunu ya ortadan kaldırır ya da azaltırlar.
- Katalitik etkili metal iyonlarını bulundukları bölgede tutmazlar
- Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi önemli ROS'ları ortamdan uzak tutarlar veya onları daha zayıf moleküllere dönüştürürler.

- d) Serbest radikal hasarına sebep olan zincirleme reaksiyonların başlamasını önlerler.
- e) Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı 'onarıcı etkiler' gösterirler.

ROS aracılı hasara tepki olarak, tüm aerobik türler hem enzimatik (hücresele düzeyde) hem de enzimatik olmayan (diyet) "antioksidan savunma sistemleri" geliştirmiştir. Vücut, serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olarak katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz üretir. Enzimatik olmayan antioksidanlar sağlığa faydalı olabilir. Sebzeler, meyveler, şifalı bitkiler ve diğer vitaminler, diyetle tüketildiğinde serbest radikallerle savaşırlar. A, E ve C vitaminleri, meyve ve sebzeler, baharatlar, tahıllarda sıklıkla bulunan fenolik bileşikler, resveratrol ve kuersetin, kateşin gibi flavonoidler bunlar arasındadır. Bu antioksidanların etkileri ve hücre içi seviyeleri normal fizyolojik koşullar altında dengelenir. Enzimatik antioksidanların (SOD, CAT, GPx) ve enzimatik olmayan antioksidanların (Vitamin C, Vitamin E, karotenoidler, lipoik asit ve diğerleri) kullanımına odaklanan çok sayıda çalışma, oksidatif stresi önlemede çeşitli roller göstermiştir. "SOD, CAT ve GPx" in hücresele hasarı önlemedeki rolü sürekli olarak araştırılmaktadır (Munteanu & Apetrei, 2021).

Süperoksit dismutaz (SOD):

ROS + süperoksit anyon radikallerine karşı en etkili antioksidan savunma "SOD" olarak adlandırılır. SOD, bir süperoksit radikalinin daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksit (H₂O₂) indirgenmesini ve bir süperoksit radikalinin O₂ molekülüne oksidasyonunu katalize eder. SOD, üç farklı izoformda bulunur. Bunlar arasında Mn-SOD (SOD2), Cu-SOD (SOD3) ve Cu-Zn-SOD (SOD1) bulunur (Zelko, Mariani ve Folz, 2002). SOD1, lizozomlarda, nükleer bölmelerde ve sitoplazmada bulunan 32.000 daltonluk bir proteindir. SOD enziminin eksikliği sık görülür. SOD seviyesi düştüğünde serbest radikal üretimi artar. Yaşlanma SOD düzeylerinde düşüşe neden olur. Günlük SOD desteği vücudun savunmasını güçlendirerek hastalık riskini azaltır ve yaşlanma sürecini yavaşlatır. Arpa otu, brüksel lahanası, lahana, brokoli ve buğday çimi "SOD" kaynaklarına birkaç örnektir. (Inarrea et al., 2014; Nguyen, Tran, & Nguyen, 2020).

Katalaz (CAT):

Peroksisomlar, CAT enziminin ana yeridir. Memeli hücrelerinin mitokondrileri bundan yoksundur. Sadece sıçan kalbinin mitokondrisinde bulunur. Vücut tarafından tüketilen oksijenin yaklaşık %1 ila %2'si mitokondri tarafından hidrojen peroksit ve süperoksit dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı moleküllere dönüştürülür. Süperoksit radikalleri büyüdükçe mitokondri zarar görür. Antioksidan savunma mekanizmaları, ROS'un neden olduğu zarara karşı koymak için devreye girer. Mitokondride üretilen süperoksit radikalleri, glutatyon peroksidaz ve ilk Mn-SOD (SOD 2) enzimi tarafından nötralize edilir. Ancak H₂O₂ mitokondriden çıkar ve büyük miktarlarda sitoplazmaya girer. CAT enzimi, mitokondriden salınan ve sitozole giren (peroksisomlar tarafından sentezlenen) H₂O₂'yi detoksifiye eder. Daha yüksek kararlı durum H₂O₂ konsantrasyonları, peroksisomlardan üretilen CAT tarafından glutatyon peroksidazdan daha fazla temizlenir (Glorieux & Calderon, 2017). CAT'deki her bir polipeptit alt birim yapısı, tek bir ferriprotoporfirin içerir. H₂O₂ moleküllerini sürekli izler ve bunun sonucunda yoğunlukları artar. Milyonlarca H₂O₂ molekülü CAT tarafından bir saniyede yok edilebilir. "CAT olayı" iki aşamaya ayrılır. Hem, bir hidrojen peroksit molekülünün varlığında oksiferril oksidasyonuna uğrar. Bir demir atomundan ve bir porfirin halkasından bir oksidasyon eşdeğeri alındığında, bir porfirin katyon radikali yaratılır. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, dinlenme durumu enzimini yeniden meydana getirmek için bir oksijen ve su molekülü üreten bir indirgeyici ajan olarak iş görür (Singh & Bhatla, 2022). Dinlenme durumundaki enzimi yeniden oluşturmak için, ikinci bir hidrojen peroksit molekülü indirgeyici ajan olarak çalışarak bir oksijen ve su molekülü oluşturur (Singh & Bhatla, 2022). Sinyal iletimi, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, trombosit aktivasyonu ve normal tiyol redoks dengesinin korunması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesi, küçük miktarlarda hidrojen peroksitten etkilenir. Hücre çoğalmasında da rol oynar. Bununla

birlikte, yüksek miktarların hücrelere aşırı derecede zarar verdiği bildirilmektedir. Bu nedenle, CAT'in fizyolojik süreçlerde birinci basamak bir antioksidan savunma mekanizması olarak görev yapabilmesi ve hücrelerdeki H₂O₂ miktarını kısıtlayabilmesi çok önemlidir. Düşük CAT seviyelerine sahip kişilerin, neoplazma ve ateroskleroza karşı daha az hassas oldukları ve tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon bozukluklarına daha yatkın oldukları söylenmektedir. Bu bağlamda, CAT en çok araştırılan enzim sınıflarından biridir ve birçok türün antioksidan araştırmalarına temel teşkil eder. (Bhattamisra, Koh, Lim, Choudhury, & Pandey, 2021).

Glutasyon redüktaz:

"Glutasyon redüktaz", GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi ile meydana gelen okside glutasyonun (GSSG), tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) değişimini katalize eder (Couto, Wood, & Barber, 2016).

Glutasyon S-Transferazlar (GST)

"EC kodu 2.5.1.18 olan "GST" olarak bilinen bir enzim ailesinin her üyede iki alt birimi vardır. GST, lipid peroksitlere, özellikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitlere karşı selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek, bir antioksidan savunma mekanizması kurar (Strange, Spiteri, Ramachandran, & Fryer, 2001). "GST" terimi, hem katalitik hem de katalitik olmayan amaçlara hizmet eder. Her ikisi de detoksifiye eder ve hücre içi taşıyıcılar veya bağlayıcılar olarak hizmet ederler. Karaciğerdeki sitokrom P/450 enzim sistemi, yabancı kimyasalları GST'lerin daha sonra daha az reaktif konjugatlara katalize ettiği reaktif ara ürünlere dönüştürür. Aminotransferazların aksine, "serum GST konsantrasyonu tayininin" hepatoselüler hasarın (AST-ALT) daha doğru bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir. (Naraki, Rezaee, & Karimi, 2021).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Mitokondride ve daha az ölçüde sitoplazmada güçlü antioksidan GPx, hidrojen peroksidi suya dönüştürür (46). Tipik olarak, aktivitesi için selenyum gereklidir. Sonuç olarak "selenyum bağlı -GPx" ve "selenyum bağlı -GPx" olarak ayrılır. GPx'in en önemli işlevi, hücreyi oksidatif hasara karşı korumaktır. Araştırmalara göre antioksidan sistem düşük miktarlarda GPx ile bozulmaktadır (Brigeliuss-Flohe & Flohe, 2020). Bu nedenle, zarlardaki fonksiyonel proteinlere ve yağ asitlerine oksidatif hasarın varlığı ve bunun yanı sıra nörotoksik hasar - nörodejenerasyon yoluyla kalıcı hasar, antioksidan savunma mekanizmasının tehlikeye girdiğini gösterir. Başka bir çalışma GPx'in testis dokusunda elektrik alanı tarafından yönlendirildiğini, sperm DNA hasarının meydana geldiğini ve sperm sayısı ve hareketliliğinin azaldığını ortaya koydu. (Lubos, Loscalzo, & Handy, 2011).

Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan mitokondriyal sitokrom oksidaz vücuttaki süperoksiti (O₂) detoksifiye eder. Bu, yakıt bileşenlerinin oksidasyonunu bitirmek ve fazla ATP üretmek için fizyolojik ortamlarda sürekli olarak meydana gelen tipik bir süreçtir. Bununla birlikte, mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi, üretilen süperoksit miktarını her zaman kaldıramadığından, diğer antioksidan enzimler güçlerini birleştirebilir ve süperoksidin toksisitesini azaltabilir. (Franco, Su, & Tzagoloff, 2020; Zhou, Cheng, & Gan, 2012).

Glutasyon (GSH)

Genetik bilgiye ihtiyaç duymadan, karaciğer tripeptit GSH'yi üretebilir. GSH, hücreleri oksidatif hasardan korumak için serbest radikaller ve peroksitlerle çalışan çok önemli bir antioksidandır. Hemoglobinin methemoglobine oksidatif dönüşümünün önlenmesine katkıda bulunur. Ek olarak, oksidasyonu önler ve proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarının indirgenmiş durumunu korur, çalışan enzimleri ve proteinleri aktif tutar (Bansal & Simon, 2018). GSH; Ayrıca amino asitlerin zarlardan geçişini ve yabancı maddelerin detoksifikasyonunu kolaylaştırır.

Eritrositler, lökositler ve göz merceği, oksidatif strese karşı GSH tarafından önemli ölçüde korunur. (Raghu et al., 2021).

Antioksidanların gıda maddelerindeki etkilerine bakacak olursak;

Gıda maddesinin bozulmasının önemli kaynaklarından biri oksijen olarak bilinmektedir. Bu olaya 'oksidasyon' denir, havanın oksijeni ile gıdalarda ürünü oluşturan bileşenler arasında kendiliğinden oluşan reaksiyonlara 'otooksidasyon' denir. Antioksidanlar; otooksidatif ve oksidatif işlemlerin başlangıcında etki ederek oksidasyonu ve buna bağlı kötü koku ve lezzet oluşumunu engellemektedir. Yağlarda ve yağ içeren gıdalarda kullanılan antioksidanlar; ucuz olmalı, kolay bulunabilmeli, kızartma gibi ısı işlemlerde etkisini kaybetmemeli, gıdada istenilmeyen tat-kokuya sebebiyet vermemeli, düşük derişimlerde etkili olmalıdır.

Antioksidanların doğru ve etkili kullanımları için; Gıdalardaki oksidasyon olaylarının mekanizmalarının ve antioksidanın bozulmayı engellemedeki fonksiyonunun, diğer bir ifade ile 'etki mekanizması' gibi temel konuların çok iyi anlaşılması gerekmektedir (Elias, Kellerby, & Decker, 2008).

1. Karbonhidrat Oksidasyonu: Gıdalarda karbonhidrat oksidasyonu sonucunda renk ve aromada değişiklik meydana gelir (Hes, Dziedzic, Gorecka, Jedrusek-Golinska, & Gujska, 2019).

2. Protein Oksidasyonu: Proteinler, proteolitik ile parçalandıkları gibi-hidrolytik reaksiyonlar ve ısının etkisi ile de denatüre olurlar. Böyle meydana gelen renk değişimi, herhangi bir katkı maddesi ile engellenemez. Uygun ambalajlama tekniği ile bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır (Elias et al., 2008).

Oksidatif stres

1970'lerde "oksidatif stres" ifadesi ilk kez kullanıldı. "Oksidatif stres" terimi, hücrel metabolizma sırasında meydana gelen "ROS" gibi hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit artışıyla onları detoksifiye eden antioksidan eksikliğinin neden olduğu oksidatif dengenin bozulması anlamına gelir. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde onlara karşı temizleyici görevi gören serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır. (Jelic, Mandic, Maricic, & Srdjenovic, 2021).

Hücredeki tipik metabolik yollarda, serbest radikallerin sürekli olarak enzimlerin aktif bölgelerinde ara ürünler olarak üretildiğini biliyoruz. Nadiren, bu serbest radikal ara maddeler, enzimlerin aktif bölgesinden kaçarlar ve yanlışlıkla moleküler oksijenle temas ederek serbest oksijen radikalleri üretirler. Antioksidan savunma sistemleri, hücre içinde üretilen ROS'u ortadan kaldırır. Öte yandan oksidatif stres, bir antioksidan tüm ROS'u tamamen nötralize edemediğinde ortaya çıkar. Oksidatif stresin serbest oksijen radikallerinden hücre hasarına neden olarak birçok kronik hastalığın zorluklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik problemler, ateroskleroz ve enflamatuar bozukluklar dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın gelişimi oksidatif strese atfedilir. (Filomeni, De Zio, & Cecconi, 2015).

Oksidatif stres araştırmaları:

Oksidatif stresin hastalıkların patogeneğinde rolü anlaşıldıkça bu alandaki çalışmalar da artmıştır. Oksidatif stres araştırmalarında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği veya serbest radikallerin artışı araştırılmaktadır. Bundan dolayı, plazma serum eritrosit doku örnekleri gibi çeşitli materyallerde analiz yapmaya uygun yöntemler geliştirilmiştir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdür. Bu nedenle direkt ölçümleri zordur. Serbest radikalleri direkt ölçen tek analitik teknik spin rezonans spektrometresidir. Spin rezonans spektrometresi, ileri teknik donanım gerektirir. Ayrıca çok duyarlı olmaması ve mikromolar düzeyde sabit konsantrasyonlarda serbest radikaller gerektirmesinden dolayı kullanımı yaygın değildir. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için, bunların lipitlerle proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli

ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Yin, 2008).

Oksidatif stres ve fizyopatoloji

Oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklar:

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, birincil neden olarak membran fosfolipidlerini azaltan lipoperoksidasyona sahip olabilir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde lipid birikimi ve antioksidan enzim aktivitesinin azalması sonucunda plak gelişir. Çalışmalar, Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında akrolein, malondialdehit ve hidroksinonenal dahil olmak üzere oksidatif stres belirteçlerinin varlığını ortaya koymuştur. Nöronal glukoz taşıyıcı GLUT3, glutamat taşıyıcıları, Na⁺/K⁺ ATPaz pompası, zar proteinlerinin aktiviteleri, iyon taşınması ve kinazların aktivitesi, hücrede ROS oluşumundan etkilenir (Reagan ve diğerleri, 2000). Oksidatif stresin neden olduğu bir başka nörolojik hastalık da Parkinson hastalığıdır. Ek olarak, oksidatif stresin Down sendromunun temel biyokimyasal yapısında bir rolü vardır. Özet olarak, Down sendromunun patofizyolojisi, metabolizmadaki serbest radikallerin dengesizliğinden önemli ölçüde etkilenir. (Gomez, Morales, Maracaja-Coutinho, Parra, & Nassif, 2020; Trist, Hare, & Double, 2019).

Oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar:

Aterosklerozun patogenezi oksidatif stresten önemli ölçüde etkilenir. Makrofajlar tarafından düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) absorpsiyonu oksidasyon ile tetiklenir. Ek olarak oksidasyon, proinflatuar özelliklere sahip lipitlerle sonuçlanabilir. Ayrıca LDL'ye ek olarak kan damarı duvarlarında bulunan lipoproteinler de damar sertliği-iltihabına neden olabilir. Oksidatif stres ve ROS'un klinik-deneyisel araştırmalarda atriyal fibrilasyonun etiyolojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nitrik oksit sentaz metabolizması için çok önemli enzimlerden biri de vasküler endotel hücrelerinde bulunan NADPH oksidazlardır. (Cai, Liu, Men, & Zheng, 2021; Zhao et al., 2021).

Oksidatif stres ve kanser:

Oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasıyla hücre ölümüne yol açan DNA ve zar lipitleri dahil tüm temel biyolojik maddeler zarar görebilir. ROS'un kanser fenotipini koruduğu ve kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden daha fazla ROS türü sergilediği tespit edilmiştir. Onkogenlerin ROS tarafından uyarıldığı bulunmuştur. ROS, hücre zarlarında ciddi lipid, protein, lipoprotein ve DNA hasarına neden olur. DNA yapısındaki bazlar, oksidatif hasar sonucu oluşan malondialdehit ile etkileştiğinde mutajenik özellik gösterir. Hidroksil radikalleri zincir kırılmalarına veya DNA bazlarında oksidatif hasara yol açar. Kanser, kısmen hidroksilin DNA ile etkileşiminden kaynaklanır. (Jelic et al., 2021; Klaunig, 2018).

Oksidatif stres ve inflammatuar hastalıklar :

Oksidatif türler ve antioksidanlar ile kronik enflamasyon ve astım ve alerjik rinit dahil olmak üzere oksidatif stres arasındaki bağlantı çok sayıda araştırmada gösterilmiştir. Hava yolu mukozası, hidroksil radikalleri, süperoksit anyonları ve peroksitellerdeki artışın bir sonucu olarak bir takım değişikliklere uğrayabilir. Vasküler geçirgenlik ayrıca lipit peroksidasyonu, artan mukozal hassasiyet ve hava yollarında sekresyon ile artar. Temel olarak, oksidatif stres araşidonik asit metabolizmasını engeller ve hava yolu ve sistemik enflamasyonu teşvik eder. Epidemiyolojik çalışmalara göre oksidatif stres astım riskini artırıyor. Romatoid artrit patofizyolojisinde artmış ROS üretimi önemli bir rol oynar. Fagositik hücreler enflamasyonla hemen aktive olur. Artan fagositik hücreler, sinovyumdaki inflammatuar ve proliferatif yanıtı yoğunlaştırır. (Dutta, Sengupta, Slama, & Roychoudhury, 2021; Tan & Norhaizan, 2019).

Ateroskleroz

Arter duvarının en iç tabakası olan intima bölgesinde, yağ ve fibröz plak oluşum süreci ateroenez olarak tanımlanmaktadır(Markin, Sobenin, Grechko, Zhang, & Orekhov, 2020)

Ateroenez endotelial disfonksiyon,intimada yağ kalıntısı oluşumu,lökosit ve düz kas hücrelerinin damar duvarına göçü ,köpük hücre oluşumu ve ekstraselüler matriks yıkılması aşamalarını kapsar ve ateroskleroz oluşmuş olur. (Jebari-Benslaiman et al., 2022)

Ateroskleroz oluşumunda yüksek kolesterol içerikli beslenme,yüksek LDL, düşük HDL,hipertansiyon,diyabet,obezite,düşük fiziksel aktivite,alkol tüketimi,yüksek homosistein düzeyleri,cinsiyet,yaş rol oynar(Savaş Tetik & Tanrıverdi, 2016)

Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel fonksiyon bozukluğu,aterosklerozun oluşumundaki ilk aşamadır ateroskleroz oluşumu için risk etmeni olan durumlar buradada risk faktörü olarak gözlemlenmektedir.Nitrik Oksit Azalması,Shear Stres Artışı,Hücre Membranındaki lipit içeriğinin değişimi ,Vazokonstriktör üretiminin artması endotel fonksiyonun bozulmasına neden olur

Nitrik Oksit Azalması ve Vazokonstriktör Artması:Nitrik oksit, endotelden salgılanan en güçlü vazodilatördür. Adhezyon moleküllerinin,MCP1 in,TNF α nın salgılanmasını inhibe eder ve monosit,makrofajların damar duvarına yapışmasını azaltır.Dolayısıyla NO azalınca vazodilasyon azalır,proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar böylece endotel fonksiyon bozulması tetiklenmiş olur(Xiu-Fen Wang, 2018)

Nitrik Oksit Üretimi Artışı: Nitrik oksit üretimi,nitrik oksit izoenzimleri tarafından yapılır.Endotelial Nitrik Oksit tarafından üretilen nitrik oksit vazodilatör etkili olup aterosklerozu engellemeye katkı sağlar,endothelial NOS tarafından üretilen nitrik oksit oksidatif stres artışına inflamasyona ve vazokonstriksiyona neden olur(Herranz et al., 2012)

Shear Stres Artışı: Endotel,kan homeostazının sağlanmasında yüksek öneme sahiptir ve madde geçişlerinde seçici bir bariyer görevi görür.Endotel çeşitli tiplerde hemodinamik kuvvete maruz kalır.Tolere edebildiği ölçüde feedback düzenleyici mekanizmalarla hasarı minimal düzeyde tutar ancak shear stres aşırı arttığında ve inflamasyon tetiklendiğinde hasar tolere edilemez duruma gelir.NO verimi azalır ve endotel disfonksiyonuna zemin hazırlar(Peng, Shu, Zhang, & Wang, 2019)

Hücre Membranı Lipit İçeriği Değişmesi:Endotel disfonksiyonu görülmesindeki bir diğer etmende hücre membranı lipit içeriğinin değişmesidir burada artmış kolesterol artmış LDL seviyeleri ve azalmış HDL seviyeleri gözlemlenir(Paukner, Kralova Lesna, & Poledne, 2022)

Aterosklerozun İlerlemesi

Aterosklerozun ilerlemesi 8 basamakta gerçekleşir.Bu 8 basamak aşağıdaki şekilde özetlenmiştir(Stary, 2000)

Yüksek Lipoprotein Düzeyleri: Endotel fonksiyon bozulduktan sonra görülen evre aterosklerozun ilerlemesidir ve ilerleme artmış LDL seviyeleriyle başlarBu ilerlemeyi başlatan etmen GAG ların Apo B100 e bağlanması olduğu için LDL nin yanısıra artmış IDL ve VLDL seviyeleride kritik önem taşır(Mundi et al., 2018)

LDL İntimaya Geçişinde Artma

LDL nin çok az bir kısmı subendotelial yüzeye girebilir.Aterojenik lipoproteinler artınca endotel fonksiyonda bozulduğu için LDL,GAG ların ApoB100 e yüksek ilgisi nedeniyle intimada hapsedilir(Skalen et al., 2002)

LDL Oksidasyonunda Artma

Endotel hücrelerden ve lökositlerden reaktif oksijenler fazla üretildiğinde LDL,oksiLDL formuna dönüşür ve proteoglikanlarla birlikte depolandığı için antioksidanlara erişemez.OksiLDL oluşunca adhezyon molekülleri ekspresyonu artar ve monositler endotele tutunur.Artan VCAM ve MCP1 monositlerin makrofajlara dönüşümünü ve lipit yüklü köpük hücre oluşumunu tetikler(Poznyak et al., 2020)

Monosit Makrofaj Dönüşümü

İntimaya geçen monositler GMCSF(granülosit makrofaj uyarıcı faktör)ile aktif makrofajlara dönüşür.Makrofajlarda bu LDL yi fagosite eder(Amengual & Barrett, 2019)

Okside LDL nin Çöpçü Reseptörler Tarafından Fagosite Edilmesi

Okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilir.Bu süreçte SRA1,SRB1 ve LOX1 çöpçü reseptörlerinin kontrolsüz LDL alımı nedeniyle makrofajlarda aşırı kolesterol birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlemlenir ve buda arter duvarının en erken hasar belirteci olan yağlı çizgi oluşumuna neden olur(Zani et al., 2015)

Düz Kas Proliferasyonu ve Aterom Oluşması

Ateroskleroz ilerlemesi köpük hücre oluşumuyla tamamlanır ve en son aşama olan ateroskleroz komplikasyonları aşaması başlar.Bu aşamada köpük hücre oluşumu,düz kas hücrelerinin intimaya hareket etmesini ve matriks bileşenleri üretmesini tetikler.Düz kas hücreleri makrofaj ve trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin etkisiyle köpük hücrelere dönüşme süreci ve fibröz plak oluşum süreci başlar.Zamanla hücre infiltrasyonu,kolesterol depolanması ve düz kas hücre proliferasyonu artar ve fibröz plağa komşu hücrelerde kalsifikasyonlar başlar.Zaman ilerledikçe artan kalsifikasyonlarda damarın esnekliğini yitirip sertleşmesine neden olur(Bennett, Sinha, & Owens, 2016)

HDL Ateroskleroz İlişkisi

Daha önceki bölümlerde bahsedildiği gibi ateroskleroz oluşumundaki en temel etken kolesterol birikmesi.Bu birikim HDL nin ters transport mekanizmasıyla aşılır.HDL serbest kolesterolü dokulardan toplayarak,ester kolesterol halinde karaciğere verir.HDL deki ApoA1 sayesinde HDL SRB1 e bağlanır.Karaciğerde HDL 2A nın SRB1 e bağlanmasıyla kolesterol ester hücre içine girer.HDL kolesterolden fakirleşir ve HDL3 oluşur.HDL 2A nın bir kısmı ise ester kolesterollerini CETP aracılığıyla VLDL ye aktarır yerine bu lipoproteinlerden TAG alır ve HDL 2b ye döner.HDL 2b hepatik lipaz etkisiyle TAG larını kaybeder ve yeniden HDL3 haline döner(Marques et al., 2018)

Aterosklerozun Tanısı

Aterosklerozun tanısında invaziv koroner anjiyografi,bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi,intravasküler ultrason gibi çeşitli invaziv ve non invaziv yöntemler bulunmakla birlikte miRNA analizleriyle tanı gibi yeni tanı yöntemlerde bulunmaktadır(Meng et al., 2022)

Aterosklerozun Tedavisi

Aterosklerozun tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Bergheanu, Bodde, & Jukema, 2017).

Tablo1: Aterosklerozun tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAC	ETKİ
Statin	HMG CoA redüktazı inhibe eder
Ezetimibe	LDL C inhibisyonuyla kolesterol absorpsiyonu inhibisyonu
Evelocumab	PCSK9 inhibisyonu yaparak LDL C seviyesini azaltır
Fibrat ve omega3 yağ asidi	Trigliserit seviyesini düşürür
Anacetrapib	CETP inhibisyonu yaparak HDL seviyesini arttırır

Sonuç

Son yıllarda bu alanda gittikçe artan sayıda çalışmaya rağmen halen oksidatif stresin hücre içi yapılar üzerine etkisi bütün yönleriyle bilinmemektedir. Bu derlemede oksidatif stresin oluşum mekanizması, antioksidan sistemler ve etki mekanizmaları, hücre içi yapılara olan etkileri ve oksidatif streste oluşan yıkım ürünlerinin biyokimyasal yönden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Serbest radikaller; kardiyovasküler, inflamatuvar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patafizyolojisinde görev alırlar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler veya azaltır. SOD, CAT ve GPx enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın sebep olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar (Taysi, Tascan, Ugur, & Demir, 2019).

KAYNAKÇA

- Amengual, J., & Barrett, T. J. (2019). Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 30(5), 401-408. Doi: 10.1097/MOL.0000000000000634
- Bansal, A., & Simon, M. C. (2018). Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*, 217(7), 2291-2298. Doi: 10.1083/jcb.201804161
- Bayir, H. (2005). Reactive oxygen species. *Crit Care Med*, 33(12 Suppl), S498-501. Doi: 10.1097/01.ccm.0000186787.64500.12
- Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 118(4), 692-702. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
- Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*, 25(4), 231-242. Doi: 10.1007/s12471-017-0959-2
- Bhattamisra, S. K., Koh, H. M., Lim, S. Y., Choudhury, H., & Pandey, M. (2021). Molecular and Biochemical Pathways of Catalpol in Alleviating Diabetes Mellitus and Its Complications. *Biomolecules*, 11(2). Doi: 10.3390/biom11020323
- Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. J., Jr., & Krause, K. H. (2012). Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*, 142, w13659. Doi: 10.4414/smw.2012.13659
- Brigelius-Flohe, R., & Flohe, L. (2020). Regulatory Phenomena in the Glutathione Peroxidase Superfamily. *Antioxid Redox Signal*, 33(7), 498-516. Doi: 10.1089/ars.2019.7905
- Bruckdorfer, R. (2005). The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med*, 26(1-2), 3-31. Doi: 10.1016/j.mam.2004.09.002
- Cai, H., Liu, Y., Men, H., & Zheng, Y. (2021). Protective Mechanism of Humanin Against Oxidative Stress in Aging-Related Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 683151. Doi: 10.3389/fendo.2021.683151
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*, 95, 27-42. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
- Dutta, S., Sengupta, P., Slama, P., & Roychoudhury, S. (2021). Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction. *Int J Mol Sci*, 22(18). Doi: 10.3390/ijms221810043
- Elias, R. J., Kellerby, S. S., & Decker, E. A. (2008). Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(5), 430-441. Doi: 10.1080/10408390701425615
- Filomeni, G., De Zio, D., & Cecconi, F. (2015). Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*, 22(3), 377-388. Doi: 10.1038/cdd.2014.150
- Franco, L. V. R., Su, C. H., & Tzagoloff, A. (2020). Modular assembly of yeast mitochondrial ATP synthase and cytochrome oxidase. *Biol Chem*, 401(6-7), 835-853. Doi: 10.1515/hsz-2020-0112
- Glorieux, C., & Calderon, P. B. (2017). Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*, 398(10), 1095-1108. Doi: 10.1515/hsz-2017-0131

Gomez, W., Morales, R., Maracaja-Coutinho, V., Parra, V., & Nassif, M. (2020). Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)*, 12(1), 1011-1033. Doi: 10.18632/aging.102677

Gulcin, I. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*, 94(3), 651-715. Doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

Herranz, B., Marquez, S., Guijarro, B., Aracil, E., Aicart-Ramos, C., Rodriguez-Crespo, I., . . . Saura, M. (2012). Integrin-linked kinase regulates vasomotor function by preventing endothelial nitric oxide synthase uncoupling: role in atherosclerosis. *Circ Res*, 110(3), 439-449. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253948

Hes, M., Dziedzic, K., Gorecka, D., Jedrusek-Golinska, A., & Gujska, E. (2019). Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review. *Plant Foods Hum Nutr*, 74(3), 255-265. Doi: 10.1007/s11130-019-00747-5

Inarrea, P., Alarcia, R., Alava, M. A., Capablo, J. L., Casanova, A., Iniguez, C., . . . Ara, J. R. (2014). Mitochondrial complex enzyme activities and cytochrome C expression changes in multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*, 49(1), 1-9. Doi: 10.1007/s12035-013-8481-z

Jebari-Benslaiman, S., Galicia-Garcia, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandembroeck, K., . . . Martin, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 23(6). Doi: 10.3390/ijms23063346

Jelic, M. D., Mandic, A. D., Maricic, S. M., & Srdjenovic, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*, 17(1), 22-28. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16

Klaunig, J. E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des*, 24(40), 4771-4778. Doi: 10.2174/1381612825666190215121712

Kowaltowski, A. J., de Souza-Pinto, N. C., Castilho, R. F., & Vercesi, A. E. (2009). Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 47(4), 333-343. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.004

Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 15(7), 1957-1997. Doi: 10.1089/ars.2010.3586

Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*, 224, 164-175. Doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016

Markin, A. M., Sobenin, I. A., Grechko, A. V., Zhang, D., & Orekhov, A. N. (2020). Cellular Mechanisms of Human Atherogenesis: Focus on Chronification of Inflammation and Mitochondrial Mutations. *Front Pharmacol*, 11, 642. Doi: 10.3389/fphar.2020.00642

Marques, L. R., Diniz, T. A., Antunes, B. M., Rossi, F. E., Caperuto, E. C., Lira, F. S., & Goncalves, D. C. (2018). Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front Physiol*, 9, 526. Doi: 10.3389/fphys.2018.00526

Meng, H., Ruan, J., Yan, Z., Chen, Y., Liu, J., Li, X., & Meng, F. (2022). New Progress in Early Diagnosis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 23(16). Doi: 10.3390/ijms23168939

Mundi, S., Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., van Hinsbergh, V. W. M., Iruela-Arispe, M. L., & De Caterina, R. (2018). Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*, 114(1), 35-52. Doi: 10.1093/cvr/cvx226

Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci*, 22(7). Doi: 10.3390/ijms22073380

- Naraki, K., Rezaee, R., & Karimi, G. (2021). A review on the protective effects of naringenin against natural and chemical toxic agents. *Phytother Res*, 35(8), 4075-4091. Doi: 10.1002/ptr.7071
- Nguyen, N. H., Tran, G. B., & Nguyen, C. T. (2020). Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases. *J Mol Med (Berl)*, 98(1), 59-69. Doi: 10.1007/s00109-019-01845-2
- Nordberg, J., & Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*, 31(11), 1287-1312. Doi: 10.1016/s0891-5849(01)00724-9
- Paukner, K., Kralova Lesna, I., & Poledne, R. (2022). Cholesterol in the Cell Membrane-An Emerging Player in Atherogenesis. *Int J Mol Sci*, 23(1). Doi: 10.3390/ijms23010533
- Peng, Z., Shu, B., Zhang, Y., & Wang, M. (2019). Endothelial Response to Pathophysiological Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(11), e233-e243. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312580
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1), 11-26. Doi: 10.1007/s12291-014-0446-0
- Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Markin, A. M., Kashirskikh, D. A., Myasoedova, V. A., Gerasimova, E. V., & Orekhov, A. N. (2020). Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*, 11, 613780. Doi: 10.3389/fphar.2020.613780
- Raghu, G., Berk, M., Campochiaro, P. A., Jaeschke, H., Marenzi, G., Richeldi, L., . . . Calverley, P. M. A. (2021). The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*, 19(8), 1202-1224. Doi: 10.2174/1570159X19666201230144109
- Reagan, L. P., Magarinos, A. M., Yee, D. K., Swzeda, L. I., Van Bueren, A., McCall, A. L., & McEwen, B. S. (2000). Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Res*, 862(1-2), 292-300. Doi: 10.1016/s0006-8993(00)02212-5
- Savaş Tetik, S., & Tanrıverdi, B. (2016). Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(24530), 1-9. Doi: 10.12991/marupj.259875
- Singh, N., & Bhatla, S. C. (2022). Heme oxygenase-nitric oxide crosstalk-mediated iron homeostasis in plants under oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 182, 192-205. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.034
- Skalen, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hulten, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L., & Boren, J. (2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*, 417(6890), 750-754. Doi: 10.1038/nature00804
- Strydom, H. C. (2000). Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions An Update.
- Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., & Fryer, A. A. (2001). Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res*, 482(1-2), 21-26. Doi: 10.1016/s0027-5107(01)00206-8
- Tan, B. L., & Norhaizan, M. E. (2019). Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. *Nutrients*, 11(11). Doi: 10.3390/nu11112579

Taysi, S., Tascan, A. S., Ugur, M. G., & Demir, M. (2019). Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem*, 19(3), 178-193. Doi: 10.2174/1389557518666181015151350

Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*, 18(6), e13031. Doi: 10.1111/acel.13031

Tsikis, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*, 524, 13-30. Doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021

Xiu-Fen Wang, Z.-X. Y., Jing-Yi Chen, Shu-Jin He, Jian Chang, Mei-Wen Yang, Fen-Fang Hong, Yi-Fan Wang and Shu-Long Yang. (2018). Roles of Nitric Oxide Signaling Pathway in Atherosclerosis.

Yin, H. (2008). New techniques to detect oxidative stress markers: mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo. *Biofactors*, 34(2), 109-124. Doi: 10.1002/biof.5520340203

Zani, I. A., Stephen, S. L., Mughal, N. A., Russell, D., Homer-Vanniasinkam, S., Wheatcroft, S. B., & Ponnambalam, S. (2015). Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*, 4(2), 178-201. Doi: 10.3390/cells4020178

Zelko, I. N., Mariani, T. J., & Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 33(3), 337-349. Doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x

Zhao, M. J., Yuan, S., Zi, H., Gu, J. M., Fang, C., & Zeng, X. T. (2021). Oxidative Stress Links Aging-Associated Cardiovascular Diseases and Prostatic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 5896136. Doi: 10.1155/2021/5896136

Zhou, X., Cheng, A. L., & Gan, R. L. (2012). [Mitochondrial cytochrome C oxidase and tumorigenesis]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 41(6), 425-427. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.018