

Kronik hastalıkların kavşak noktası: enflamasyon

Prof. Dr. Gürkan Öztürk



1968 yılında Karabük'te doğdu. İlk ve ortaöğrenimini burada tamamladı. 1993 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Üniversite yıllarında çeşitli dergilerde popüler bilim yazarlığı yaptı. 1995-1999 yılları arasında King's College'da fizyoloji doktorası yaptı. 1999-2010 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve REMER Müdürü olarak görevini sürdürmektedir.

Enflamasyon, diğer adıyla yangı, vücudun zararlı etkenlere karşı verdiği cevapların bütünüdür. Beş ana bulgusu olan ağrı, sıcaklık, kızarma, şişme ve fonksiyon kaybı çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Klasik olarak patojenlerin ve yaralanmaların başlattığı bu reaksiyonun aslında pek çok kronik hastalığın gelişiminde değişik seviyelerde etki ettiği yaklaşık on beş yıldır bilinmektedir. Bugün için literatürde kardiyovasküler hastalıklardan psikiyatrik bozukluklara kadar çok geniş bir yelpazede enflamasyonun rol oynadığına dair kanıtlar yer almaktadır. Enflamatuvar süreçlerin daha iyi anlaşılmasıyla bu kavramın kapsamı genişlemekte ve sürekli olarak yeni oyuncuların varlığı ortaya konmaktadır. Özellikle beslenme ve yaşam tarzı etmenlerinin bu oyuncular üzerinden süregelen bir enflamatuvar hal oluşturmasıyla kronik hastalıkları anlayışımız bu yönde her geçen gün evrilmektedir.

Enflamasyona geleneksel anlayışın dışında bakış 2004 yılında bazı kanser genlerinin enflamasyonda da rol oynadığının anlaşılmasıyla gündeme gelmiştir. Bunu başka kanserlerde gösterilen diğer benzerlikler izlemiştir. Örneğin mikrobiyal enfeksiyonlarda immün sistemi harekete geçiren TLR4 gen aktivasyonunun aynı zamanda kolon kanseri için de bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. TLR4'ün bağırsaklarda bulunan bakterilere de reaksiyon vermesi, "beslenme tarzı -

bağırsak – (bozuk) mikrobiyota – kronik enflamasyon – kolon kanseri" gibi önemli bir ilişkiler zincirini ortaya çıkarmıştır. Ardından aslında tümör oluşumunun her safhasında enflamasyonun oluşturduğu reaktif oksijen türevlerinin DNA hasarına yol açtığı, sürekli hasarlanan ve tamir edilen dokunun kanser dönüşümü için uygun bir ortam oluşturduğu ve örneğin sigaraya bağlı kanserlerde eşlik eden kronik enflamasyonun çok belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca enflamasyonla ilgili salgıların tümör hücrelerinin çoğalmasında teşvik ettiği akciğer hastalığının akciğer, kolitin kolon, gastritin mide, pankreatitin pankreas ve prostatitin prostat kanseriyle kuvvetli ilişkileri olduğu bilinmektedir.

Kanser dışındaki kronik hastalıklarda da enflamatuvar süreçlerin etkin olduğu görülmektedir. Örneğin yardımcı T hücreleri aracılığıyla olan enflamasyonun pankreas beta adacık hücre bozukluğu ve kronik pankreatite neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda önemi daha iyi anlaşılan mikrobiyota bozukluğuna bağlı kronik enflamasyonun dolaylı bir mekanizma ile tip II diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve hatta Parkinson hastalığının oluşumunda etkili olduğu savunulmaktadır. Öte yandan sinir sisteminin diğer dejeneratif hastalıklarının da patolojik protein birikimiyle eş zamanlı enflamatuvar süreçlerle ilerlediği düşünülmektedir. Alzheimer ve motor nöron hastalıkları (ALS) bu bağlamda

en öne çıkan iki kronik nörodejeneratif süreçtir. Daha iddialı bir hipotez, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkların gelişim sürecinde de enflamasyonun önemli bir yeri olabileceğini savunmaktadır.

Kronik hastalıkların bir kısmında, özellikle koroner arter hastalığı ve kalp damar hastalıkları gibi bir grup hastalıkta metabolik sebepler öne çıkmaktadır. Bu bağlamda çok önemli bir risk faktörü plazma kolesterol ve diğer yağ seviyelerinin yüksek olmasıdır. Bu "lipid" hipotezi son çeyrek asırda yağ seviyelerinin düşürülerek kronik hastalık risklerinin azaltılması yaklaşımını hakim kılmıştır. Ancak yüksek yağ seviyelerinin moleküler seviyede mekanistik olarak kronik hastalıklara nasıl götürdüğü net olarak anlaşılamamışken benzer plazma lipid profiline sahip toplumlar arasında gözlenen hastalık insidans farklılıkları da izahsız kalmıştır. Öte yandan son yıllarda konuya enflamatuvar bir açıklama getirme eğilimi artmıştır. Buna göre immün sistem yüksek lipid seviyesiyle aktive olmakta ve ortadan kaldırmak üzere bu fazlalık materyali endotel altı bölgeye taşımaktadır. Böylece buralarda başlayan kronik enflamatuvar süreçler bir yandan ateroskleroz gibi doku bozukluklarına nedene olurken bir taraftan da lipidlerin daha kolay okside olarak zararlı formlara dönüşmelerini hızlandırmaktadır.

Kronik enflamasyonun yıkıcı etkilerine aracılık eden pek çok hücre salı bulunmaktadır. Bunların içinde interlökin-6,



tümör nekroz faktörü, c-reaktif protein, tip I interferonlar, yapışma molekülleri, kemokinler ve platelet aktive edici faktör (PAF) önde gelenler arasındadır. PAF, fosfolipid yapısında bir moleküldür ve bu özelliği ile reseptörüne bağlanarak sinyalleme yapabildiği oldukça sıra dışı bir mekanizma olarak kabul edilebilir. Fizyolojik şartlar altında kan dolaşımının ve basıncının düzenlenmesi, pıhtılaşma reaksiyonları, glikojen yıkımı, beyin fonksiyonları, üreme, fetüs implantasyonu, akciğer maturasyonu ve ekzokrin salgı bezleri üzerinde etkileri vardır. Kontrolsüz kronik enflamatuvar süreçlerde PAF'ın çok sayıda pozitif geri besleme kısır döngüsü ile enflamatuvar reaksiyonları büyüttüğü gösterilmiştir. Bu noktada beslenme alışkanlıklarının ve yaşam tarzının PAF'ı ve diğer enflamatuvar oyuncuları doğrudan ve dolaylı etkilediği görülmektedir. Örneğin akdeniz diyeti PAF seviyelerini düşürmektedir.

Kronik enflamasyonun sadece kronik hastalıkların ortaya çıkmasında değil, aynı zamanda yaşlanmanın da altında yatan etken olduğunu savunan araştırmalar bulunmaktadır. Buna göre yaşlanmayla birlikte başta NF-kappaB olmak üzere pro enflamatuvar moleküller daha kolay aktive olur hale gelmekte

ve aynı zamanda immün sistemin enflamatuvar salgı faaliyeti artış yönünde bir bozulma göstermektedir; diğer tüm doku ve organlarda gözlenen yaşlılığa bağlı bozukluklar bu şekilde ortaya çıkmaktadır.

Çeşitli baharat ve doğal bileşiklerin kronik hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerinin anti enflamatuvar etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında yaşam tarzı ve beslenme tercihlerinin enflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerin anlaşılmasının kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkin yaklaşımlar getirebileceği görülmektedir.

Kaynaklar

- Bessac, A., Cani, P.D., Meunier, E., Dietrich, G. & Knauf, C. (2018) Inflammation and Gut-Brain Axis During Type 2 Diabetes: Focus on the Crosstalk Between Intestinal Immune Cells and Enteric Nervous System. *Front Neurosci*, 12, 725.
- Bisht, K., Sharma, K. & Tremblay, M.E. (2018) Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress*, 9, 9-21.
- Chung, H.Y., Kim, D.H., Lee, E.K., Chung, K.W., Chung, S., Lee, B., Seo, A.Y., Chung, J.H., Jung, Y.S., Im, E., Lee, J., Kim, N.D., Choi, Y.J., Im, D.S. & Yu, B.P. (2019) Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the

Senoinflammation Concept. *Aging Dis*, 10, 367-382.

Fukata, M., Chen, A., Vamadevan, A.S., Cohen, J., Breglio, K., Krishnareddy, S., Hsu, D., Xu, R., Harpaz, N., Dannenberg, A.J., Subbaramaiah, K., Cooper, H.S., Itzkowitz, S.H. & Abreu, M.T. (2007) Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology*, 133, 1869-1881.

Hunter, P. (2012) The inflammation theory of disease. The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO reports*, 13, 968-970.

Kunnumakkara, A.B., Sailo, B.L., Banik, K., Harsha, C., Prasad, S., Gupta, S.C., Bharti, A.C. & Aggarwal, B.B. (2018) Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *Journal of translational medicine*, 16, 14.

Liu, J., Yang, G., Thompson-Lanza, J.A., Glassman, A., Hayes, K., Patterson, A., Marquez, R.T., Auersperg, N., Yu, Y., Hahn, W.C., Mills, G.B. & Bast, R.C., Jr. (2004) A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res*, 64, 1655-1663.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. (2008) Cancer-related inflammation. *Nature*, 454, 436-444.

Nettis, M.A., Pariante, C.M. & Mondelli, V. (2019) Early-Life Adversity, Systemic Inflammation and Comorbid Physical and Psychiatric Illnesses of Adult Life. *Curr Top Behav Neurosci*.

Takahashi, H., Ogata, H., Nishigaki, R., Broide, D.H. & Karin, M. (2010) Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. *Cancer cell*, 17, 89-97.

Tsoupras, A., Lordan, R. & Zabetakis, I. (2018) Inflammation, not Cholesterol, Is a Cause of Chronic Disease. *Nutrients*, 10.