

Afetzedelerde Oksijen Yetmezliğine Bağlı Gelişen Hipoksinin Etkilediği Biyokimyasal Mekanizmalar

Veysel Kenan Çelik¹

Özet

Yangın, göçük ve çığ gibi afetlerde oksijen yetersizliğine maruz kalan afetzedelerde gelişen hipoksi koşulları akciğerlerde solunum yetmezliğine neden olurken, hipoksiye bağlı olarak indüklenen hipoksiye duyarlı faktör -1 hücre düzeyinde hücre tipine özgü yüzlerce farklı genlerin ekspresyonlarını düzenler. Oksijen yetersizliğinde anaerobik glikolizin aktivasyonunu tetikler. Hipoksi koşullarında yetersiz oksijen başlıca adenozin trifosfat üretiminin yapıldığı oksidatif fosforilasyon yolağında IV'cü komplekste yer alan sitokrom c oksidazın inhibe olmasına, yeterli ATP üretilmemesine ve hücreler için toksik olan istenmeyen reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretiminin artmasına yol açmaktadır. Anaerobik metabolizmanın artması ile laktat ve süksinat gibi metabolitlerin konsantrasyonlarında da ciddi artışlar meydana gelmektedir. Artan laktat makrofajlarda hipoksiye duyarlı faktör $1\alpha'$ 'nın stabilize olmasına ve bunun sonucunda endotel hücrelerde vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) üretiminde artırmaktadır. Böylece yaralanma veya doku hasarı sonrası makrofajların polarizasyon yönünün onarım moduna kaymasını sağlamaktadır. T hücreleri de kemokinlere karşı duyarlılıklarını kaybederek inflamasyon bölgesine hapsolmaktadırlar. Diğer taraftan artan süksinat molekülü de glikolizi artırırken ROS üretimini de artırır. Artan ROS lar da mitokondriyal fonksiyonu inhibe ederek anaerobik glikolizi yeniden aktifleştirir. Ayrıca süksinat, HIF- $1\alpha'$ 'nın hidroksile edilmesinden ve yıkımından sorumlu olan prolin hidroksilazları (PHD'ler) inhibe etmesi HIF- $1\alpha'$ 'nın hidroksile edilememesine neden olmaktadır. Bu nedenle, hidroksilasyonun azalması, proliferasyon, anjiyogenez ve metastazda yer alan genlerin transkripsiyonuna yol açan HIF-1'in stabilizasyonuna neden olur. Artan süksinat, laktatın aksine makrofajları savaş

1 Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 58140 Sivas, email: vkcelik@cumhuriyet.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-6293-5192

moduna polarize etmektedir. Oksijen yetmezliği bireylerin solunum hızında her ne kadar artışa neden olsa da kan pH'nın olumsuz etkilenmesi kaçınılmazdır. Hiperventilasyon gelişen durumlarda solunumsal alkaloz, hipo ventilasyonun geliştiği durumlar da ise solunumsal asidoz gelişmektedir. Hücresel düzeyde artan laktat, asetat veya sitrat konsantrasyonları ise metabolik alkaloz sebebidir. Hem hipoksi hem de düşük pH bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilere sahiptir ve genel olarak bağışıklık baskılayıcı olumsuz etkiler oluştururlar.

1. Giriş

Göçük, çığ gibi doğal afetlerde ve yangınlarda yoğun duman veya hidrokarbonların eksik yanması yüzünden kaynaklanan ve saf olmayan karbon partikülleri (is) birikimine maruz kalan bireylerde temel sorun oksijen yetersizliğidir. Dokulara giden kanda meydana gelen oksijen eksikliği veya arteriyel kanda oksijen seviyesinin normalin altına düşmesi hipoksemi olarak adlandırılır. Yetersiz oksijen varlığı bireyin solunum hızının artmasına, hızlı ve sık nefes (taşipne) almasına neden olur. Kan yolu ile dokulara taşınan oksijen azlığı solunum yetmezliği ve kalp atım hızının da artmasına neden olacaktır. Bu olumsuz durumlar ortadan kaldırılamaz ve birey olumlu koşullara taşınamaz ise ölüm kaçınılmaz olacaktır (Çolak & Karaslan, 2023).

Oksijen yetmezliği tüm organlarda ve hücrelerde hipoksi koşullarına neden olarak bir dizi biyokimyasal mekanizmaları aktive etmektedir. Hipoksiye bağlı olarak aktive edilen sistemler oksijen radikalleri (ROS) gibi olumsuz metabolitlerin artmasına ve mitokondrilerde meydana gelen oksijen yetersizliği adenzin tri fosfat (ATP) üretimlerinde düşüslere neden olacaktır. Bu durum metabolizmanın değişmesine enzim inhibisyonlarına, organlarda ve hücre düzeylerinde olumsuz koşulların gelişmesine zemin yaratacaktır. Bu derlemede bu olumsuz koşullarda gelişen biyokimyasal olaylar "hipoksi, radikal oksijen türleri, pH değişiklikleri ve bağışıklık üzerine etkileri" başlıkları altında ele alınacaktır (Thomas & Ashcroft, 2019).

1.1. Hipoksi

Azalan oksijen kullanımına bağlı olarak gelişen hipoksi koşullarında oksijen homeostazının düzenlenmesinde başlıca görev yapan "hipoksiye duyarlı faktör 1" (HIF-1) olarak adlandırılan, kompleks bir protein olan transkripsiyon faktörüdür. HIF-1, çok hücreli organizmalarda HIF-1 α ve HIF-1 β alt birimlerinden oluşan heliks yapıda transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 hipoksi koşulları altında her iki alt yapısı ile birlikte hücre tipine özgü olarak yüzlerce genin transkripsiyonunu düzenler. HIF-1 aktivasyonunun sonlanması ise spesifik prolin-4-hidroksilazlar tarafından HIF-1 α 'nın prolin kalıntılarından (402, 564) hidroksillenip işaretlenir, bu daha sonra bir E3

ubiquitin ligaz kompleksi tarafından tanınır, ubiquitinasyon mekanizması ile poliubiquitinlenir ve protozomlarda yıkılır. Metabolik adaptasyonun gerçekleşmesi için bu önemlidir ve HIF-1'in yarı ömrü dakikalarla ölçülür (Semenza, 2007; Semenza, 2007a; Hirsila et al., 2003).

Organizmaların hayatta kalabilmesi için mitokondride enerji üretimi oksijene bağlıdır. Mitokondriyal solunum zincirinde önemli bir enzim olan sitokrom c oksidaz (COX) substrat olarak oksijen bağımlıdır ve oksidatif fosforilasyon ile ATP oluşumunu sağlar. Hipoksik koşullarda ATP üretimi bu nedenle azalır. Diğer taraftan solunum zincirinde IV. sırada yer alan COX oksijen yetersizliğinde elektronları oksijene aktaramayacağı için I ve III'cü komplekste biriken elektronlar reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur. Yapılan son çalışmalar hipoksik hücrelerde aşırı ROS üretimini önlemek için kritik iki adaptasyon belirlemiştir. İlki piruvat dehidrogenaz kinaz-1'in (PDHK-1) indüklenerek pirüvatın asetil-koA'ya dönüşümünü sağlayan pirüvaz dehidrogenazın (PDH) fosforilasyonunun inhibe edilmesidir. Böylece pirüvat mitokondride birikir ve asetil-koA oluşumu engellenerek trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girişi azalır, böylece elektron taşıma zincirine iletilen ve ATP üretimini sağlayan NADH ve FADH₂ seviyelerini düşürür. Diğer taraftan hipoksiye bağlı olarak laktat dehidrogenaz A (LDHA) ekspresyonu artırılır ve biriken pirüvat laktata dönüştürülür. İkinci olarak hipoksik koşullarda COX aktivitesini optimize eden iki alt biriminden biri olan COX4-2 alt biriminin ekspresyon artışına ve ikincisi aerobik koşullarda COX aktivitesini optimize eden COX4-1 alt biriminin yıkımının artırılması ile COX'un alt birim bileşenleri değişir. HIF-1, PDHK-1, LDHA, COX-2 ve COX4-1 yıkımı için mitokondriyal proteazın gen transkripsiyonları aktive ederek memeli hücrelerinin hipoksik koşullarda metabolik adaptasyonları kontrol edilir. COX'un bir diğer önemli düzenleyicisi de nitrik oksittir (NO) (Semenza, 2007b; Wheaton & Chandel, 2011).

Hipoksi süresine bağlı olarak yapılan çalışmalarda akut hipoksinin (saniye, dakikalar içinde) ETS de elektron akışını azaltmadığı, kronik hipokside (2 saat) solunumun ve ETS de elektron akışının azaldığı bildirilmiştir (Chandel et al., 1995). Hipoksiye bağlı radikal oksijen türlerinin üretiminin sınırlanmasında azalan solunum hızı önemli bir koruyucu mekanizma olarak ortaya çıkar. Dakikalar içinde hipoksik koşullar ROS üretimini artırır buda HIF-1 α proteinini stabilize eder. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, kronik hipoksi geliştiğinde ilginç olarak ROS üretimi normoksik seviyelere geri düşmüştür. Koruyucu mekanizmaların devreye girmesi (solunum hızının yavaşlaması, HIF-1 in yarı ömrünün kısa olması gibi) ile düşük seviyelerdeki ROS, hücrel sinyal yollarını aktive etmektedir. Aksi halde yüksek seviyelerde ROS dokularda ve makromoleküllerde hasara yol açarak hücre ölümüne

neden olabilmektedir. Nitekim HIF-1 geni nakavt edilen hücrelerin hipoksi koşullarında ROS seviyelerinin arttığı ve hücrelerin öldüğü gözlemlenmiştir (Hamanaka & Chandel, 2010; Kim et al., 2006). Hipoksi altında ATP üretimi anaerobik glikoliz yoluyla yapılır. Kanser hücreleri de her ne kadar oksidatif fosforilasyon yolağından daha az enerji üretilse de hipoksi koşullarında bu yolun aktive olmasını tercih ederler. Çünkü anaerobik glikoliz yoluyla hücre büyümesi, çoğalması ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu için metabolik ara ürünler üretir. Bu bağlamda hipoksi koşullarında laktat ve süksinat ürünlerinde ki artışların immün sistem ve HIF-1 ile ilişkileri ele alınacaktır (Taylor & Scholz, 2022).

Son zamanlarda bu iki küçük metabolit laktat ve süksinat, hücre adaptasyonu tetiklemek üzere hücre mikroyerinin algılamasında ve hücreler arası iletişimde efektör ve sinyal fonksiyonlarının gözlenmesi ile araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.

1.1.1. Sinyal Molekülü Olarak LAKTAT

Laktat 18. yüzyılda keşfinden 20. yüzyılın başlarına kadar anaerobik koşullar altında enerji gereksinimi için kas hücrelerinde glikolitik yolda gerekli ATP üretimi ile ortaya çıkan bir metabolit ve sonrasında plazmaya salınan ve oksijen varlığında karaciğerde ileri derecede metabolize edilen bir molekül olarak tanımlanmıştır. Karaciğerde laktat, organizmanın enerjiye ihtiyacı varsa ve oksijen varlığında ATP üretmek üzere (mitokondriyal solunum) CO_2 ve H_2O ya kadar yıkılır. Laktat, organizma dinlenim halinde ve enerji ihtiyacı yoksa glukoz üretmek üzere glukoneogenez yolağına girer. Bu döngü Cori döngüsü olarak da adlandırılmaktadır (Bartoloni et al., 2024).

Son zamanlarda deneysel çalışmalar ile laktat, tıbbın birçok alanında taşıyıcı ve reseptör aracılı olmak üzere iki ana iletişim yolunun aktif bir sinyal metaboliti olarak keşfedilmiştir. Bu kanıtlar ile kanser hücre göçünün ilerlemesi, endotel ve bağışıklık hücrelerinin fonksiyonel polarizasyonunun doğrudan düzenlenmeleri üzerinde etkili olduğu tanımlanmıştır (Beckert et al., 2005).

Daha sonraları günümüzde laktat mekiği olarak adlandırılarak geliştirilen laktat paradigması ile glikolitik ve aerobik yollar arasında bir bağlantı molekülü olduğu kabul edilmektedir. Bu hipoteze göre laktat aerobik koşullar altında hücreler, dokular ve organlar içindeki bariyerleri aşarak iletişim sağladığıdır. Bugün laktat kas yorgunluğuna neden olan bir metabolit olmaktan çıkıp geri bildirimde bulunan bir sinyal ve hücre adaptasyon molekülü olarak da değerlendirilmektedir. Hatta laktat, otokrin, parakrin ve endokrin benzeri etkilere sahip bir sinyal molekülü olarak "laktormon" diye de adlandırılmıştır. Yaralanmalarda ve hastalıkları tedavi etmede laktat ve laktat

taşıma mekanizmalarının metabolizmalarını anlamak üzere yeni araştırma ve bilgilerde ortaya çıkmaktadır (Gladden, 2004; Brooks, 2002; Brooks, 2009; Hashimoto et al., 2007; Liang et al., 2026).

Sağlıklı dokularda ve kanda fizyolojik laktat konsantrasyonu 1,5-3,0 mM seviyelerindedir. Ancak bu değerler aterosklerotik plak veya romatizmal sinoviyal sıvılarda dahil inflamatuvar patolojilerde (kronik hastalıklar, yaralanmalar vb) 10 mM a kadar yükselebilir ve hatta radyasyon, kimyasal kaynaklı kanser oluşumlarında 20-30mM kadar da çıkabilmektedir. Çoğu inflamasyon bölgesinin bir özelliği olarak dokularda laktat birikimi atıl olmaktan uzak olarak dokuya yerleşik ve sızan bağışıklık hücreleri üzerinde oldukça muazzam etkilere sahiptir. İlginç bir şekilde, laktat'ın makrofajlar, endotel hücreleri ve T hücreleri üzerindeki bu etkileri kendisinin asidik formunun neden olduğu pH değişiminden bağımsızdır. Yine de laktat'ın sitoplazmaya taşınması için protonlara da ihtiyaç vardır (Manoharan et al., 2021).

Makrofajlar tarafından alınan laktat burada hipoksiye duyarlı faktör 1 α stabilazasyonu ve bunun sonucunda endotel hücrelerde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) üretimini artışına sebep olur. Bu da yaralanma veya doku hasarı sonrası M2 benzeri bir fenotip ifadesi yaratarak metabolizmayı “savaş (M1) ya da onar (M2)” modunun M2 yönüne kaymasını sağlar. Artmış laktat konsantrasyonlarına maruz kalan T hücreleri kemokinlere karşı duyarlılıklarını kaybederek iltihaplı bölgeye hapsolurlar. Her ne kadar laktat aracılı T hücresi göçünün inhibisyonu ve fonksiyonundaki değişimler ayrıntılı olarak aydınlatılmamış olsa da laktat'ın , CD4⁺ alt kümesinde proinflamatuvar sitokin IL-17 üretimini tetiklediği ve sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunu da inhibe ettiği saptanmıştır (Haas et al., 2015).

Yüksek laktat konsantrasyonunun reaktif oksijen türlerini artırmakla birlikte çoğu ROS ve Ca²⁺ya duyarlı olduğu bilinen 673 geni yukarı yönde regüle ettiği, mitokondriyal laktatın ise solunum zincirinde yer alan oksidasyon kompleks bileşenlerini kodlayan genleri de indüklediği birbirinden bağımsız yöntemler olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve elektroforetik mobilite kaydırma deneyi (EMSA) ile de doğrulanmıştır. Bununla birlikte yüksek laktat konsantrasyonları (20 mM) ile inkübe edilen tüm kas homojenatlarında 6 saatlik bir süre sonunda COX protein ekspresyonunun arttığı da saptanmıştır. Ayrıca laktat'ın nükleer faktör kappa beta (NF-kB) ve globin gen transkripsiyonunu düzenleyen ve normal trombosit üretimi için gerekli temel bir lösin fermuar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör, eritroid 2 (NF-E2) yollarının aktive olmasına neden olarak ROS üretimini uyardığı ve bununda bir saat gibi kısa bir sürede monokarboksilat taşıyıcı-1 (MCT1) gen ekspresyonunda artışa yol açtığı da gösterilmiştir (Brooks, 2018; Haas et al., 2016).

1.1.2. Süksinat

Afetlerde (deprem, göçük, vb) oluşabilecek yaralanmalarda doku hasarlarının boyutu, kan akışının yavaşlaması ile gelişen iskemi koşullarının süresinin uzamasına bağlı olarak miyokard enfarktüsü, inme ve periferik damar hastalıkları gelişebilir. İskemiye bağlı olarak hücrel ATP üretiminin azalması ATP bağımlı taşıyıcı sistemlerinin bozulmasına neden olur, hem hücre içi hem de mitokondriyal kalsiyum seviyelerinin artmasına yol açar. ATP eksikliği, hücre hacmi düzenleyici mekanizmaları da bozarak organizma ve plazma zarlarının bütünlüğünün bozulmasına ve parçalanmasına (lisisine) yol açabilir. Oksijen yetersizliğini ortadan kaldırmak için gerekli olan perfüzyon, reaktif oksijen türlerinin üretimini (oksijen paradoksu), iskemik dokularda proinflatuar immünositlerin tutulmasını, endoplazmik retikulum stresini ve iskemik sonrası kapiller kan akışının durmasını tetikleyen paradoksal doku yanıtları üretir ve bu da doku hasarını artırır. İskemi-reperfüzyon (IR) ayrıca süksinatın spesifik birikimine ve ardından mitokondriyal ROS üretimine de neden olur (Chouchani et al., 2014; Kalogeris et al., 2017; Salvemini & Cuzzocrea, 2002).

1.1.2.1. Süksinat Tarafından HIF-1 α 'nın Stabilizasyonu

Doğuştan gelen adaptif bağımsızlık hücreleri (makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler) yaralanma sonucu gelişen enfeksiyonu ortadan kaldırmak üzere aktifleşerek metabolizmayı değiştirme yeteneğine sahiptirler. Normalde dinlenme koşullarında kullanılan oksidatif fosforilasyon yolağı dendritik hücreler ve makrofajların uyarılması ile azalmaya ve aynı zamanda anaerobik glikoliz ve pentozfosfat yolunda bir artışa neden olur. Glikolizin aktifleşmesi ile başlangıçta artan trikarboksilik asit döngüsü (TCA) süksinat üretimini artırır. Artan süksinat hem glikolizi hem de ROS üretimini artırır. Artan ROS lar da mitokonriyal fonksiyonu inhibe ederek anaerobik glikolizi artırır (Pearce & Pearce, 2013) (Krawczyk et al., 2010). Süksinat TCA döngüsünde α -ketoglutarattan sentezlenir, daha sonra süksinat dehidrogenaz (SDH) tarafından fumarata dönüştürülür. SDH'in aktivitesi flavin adenin dinükleotid (FAD⁺) koenzimine bağlıdır. Mitokondriyal solunum zincirinin inhibe olması ile FADH₂ ler elektronlarını elektron transport zincirine (ETS) aktarmadıklarından FAD⁺ oluşumu azalır ve SDH enzimi inhibe olur. Süksinat fumarata dönüşemeyerek birikir ve HIF-1 α 'nın stabilizasyonuna, HIF-1 α transkripsiyonel aktivitesinin indüksiyonuna ve onkojenik olaylara neden olur. Stabilizasyonu, süksinatın prolin hidrosilazları (PHD'ler) inhibe ederek HIF-1 α 'nın hidrosile edilememesine neden olmasıdır. Hidrosile edilmeyen HIF-1 α yıkımından sorumlu E3 ubiquitin ligazın hedefinden çıkar ve yıkılmadan stabil kalır. Bu nedenle, bu hidrosilasyonun azalması,

proliferasyon, anjiyogenez ve metastazda yer alan genlerin transkripsiyonuna yol açan HIF-1'in stabilizasyonuna neden olur (Selak et al., 2005).

Makrofajlarda, hücre içi metabolizmanın metabolik yeniden düzenlenmesinde “savaş (figth) M1 ya da onar (fix) M2” modunun düzenlenip M1 yönünde polarize edilmesinde önemli bir etken TCA döngüsünde biriken süksinatır. Yapılan çalışmalarda oksijen seviyesinin düşük olduğu (hipoksi) inflamasyon bölgelerinde aktifleşen bağışıklık hücrelerinde meydana gelen metabolik değişimler ile açığa çıkan süksinatın sinyal verme kapasitesine sahip olarak bağışıklığı etkilediği gösterilmiştir ve yüksek süksinatın HIF-1 α 'nın stabilitesi üzerinde hipoksi ile aynı etkiye sahip olduğu da belirlenmiştir. Süksinatın inflamasyondaki bir diğer önemli işlevi ise G proteinine bağlı reseptör (GPCR) GPR91'in (daha sonra SUCNR1 olarak adlandırıldı) ligandı olmasıdır. SUCNR1'i ifade eden insan embriyonik böbrek (HEK)293 hücreleri süksinat ile uyarıldığında Gi ve Gq sinyal kaskadlarına benzer şekilde inositol trifosfat (IP3) birikimine, kalsiyumun mobilasyonuna ve hücre içi sinyal düzenleyici kinaz /ERK) fosforilasyonuna neden olmuştur. SUCNR1 bağlanmasını takiben NO ve PGE2 üretilir ve bunlar, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan bir enzim ve renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) önemli bir bileşeni olan renin salınımının klasik indükleyicileridir. Yüksek süksinat bir çok yolu reseptörler aracılığı ile aktive ederek plazmada ki varlığı ile de kan basıncı artırmakta ve hipertansif bir etki oluşturmaktadır (Mills & O'Neill, 2014; Tannahill et al., 2013; McGettrick & O'Neill, 2013; He et al., 2004).

1.1.3. Reaktif Oksijen Türleri

Çok hücreli canlıların hayatta kalabilmesi oksijene bağlı olmakla birlikte, oksijen kullanımı ile enerji üretimi sırasında açığa çıkan toksik oksijen ürünlerinin (oksijen radikalleri, ROS) dokulara hasar vermeden uzaklaştırılmasına da bağlıdır. Afetlerde ortaya çıkan olumsuz çevre koşullarına maruz kalan bireylerde (uzun süre ısıya maruz kalma, UV radyasyona maruz kalma, uzun süre kapalı bir alanda sıkışıp havasız kalma, susuz kalma vb) oluşan stres inflamatuvar reaksiyonlara, proteinlerin denaturasyonuna, NADPH oksidaz (sitokrom b) gibi enzimlerin aktivasyonuna ve yetersiz oksijene bağlı olarak mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olarak ROS üretimine neden olurlar. Bunlara ek olarak UV radyasyonuna veya radyoaktif bir ışımaya, bir kimyasala maruz kalma ROS üretimine neden olan kimyasal süreçleri de başlatabilir. Su buharı ile etkileşen UV ışınlar, birincil oksitleyiciler olarak işlev gören ve uçucu organik bileşikler (VOC), metan (CH₄) ve karbonmonoksit (CO) gibi kirleticileri parçalayan oldukça toksik hidroksil radikalleri (OH) üretir. İltihaplanma, mitokondriyal solunum ve enfeksiyon gibi biyolojik süreçler, biyolojik sistemlerde ROS üreten doğal kaynaklardır (Sies & Jones, 2020).

Biyolojik sistemler ayrıca metabolik aktivitelerin yan ürünleri olarak, biyosentez yolağında (eter fosfolipid / plazmalojen, kolesterol ve safra asiti, poliunsature yağ asitleri), katabolizma yolağında (aminoasit, pürinler, prostaglandin, poliamin, yağ asitlerinin α ve β -oksidasyonları, H_2O_2) özellikle hipoksi ile aktifleşen HIF-1 gibi faktörler oksijen yetersizliğinde mitokondriyel oksidatif fosforilasyon zincirinde gelişen inhibisyonlar temelinde oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler, bağışıklık ve metabolik sinyallere yanıt olarak ROS üretimine katkıda bulunur. ROS hücresel işlevler için gerekli olsa da, aşırı üretim oksidatif strese ve hücresel hasara yol açabilir (Sies & Jones, 2020).

Serbest radikaller; organik veya inorganik moleküller şeklinde, nötral, pozitif veya negatif yüklü olabilirler. Çok kararsız moleküller olmalarından dolayı oldukça reaktiftirler ve ömürleri çok kısadır. Radikal türlerinin oluşumu üç şekilde gerçekleşir; İlki bir atomdan tek bir elektron (e^-) kaybı ile ($X \rightarrow e^- + X^{*+}$), ikincisi tek bir elektron alımı ile ($X + e^- \rightarrow X^{*-}$), üçüncüsü ise bir kovalent bağın homolitik kırılması ile oluşur (homolitik fission; $A:B \rightarrow A^* + B^*$). Radikal oksijen türleri yada serbest radikaller genellikle atomların son orbitallerin de bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren türlerle ilişkilendirilir (Sies & Jones, 2020).

Reaktif oksijen türleri radikal ve radikal olmayan diye iki sınıfa ayrılırlar. Radikal olanlar süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (RO_2^{\cdot} ; $R = CH_3$, C_2H_5 ve C_3H_7) ve hidroperoksil (HO_2^{\cdot}), radikal olmayan ve radikal oksijen türlerine dönüşen türler olarak hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), ozon (O_3) ve singlet (tekli) oksijen (1O_2) sayılabilir (Halliwell & Gutteridge, 1989; Bayr, 2005).

1.1.3.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Moleküler oksijenin tek bir elektron alması ile oluşan ($O_2 + e^- \rightarrow \cdot O_2^-$) bir radikal türüdür. Süperoksit radikalinin başlıca üretildiği organel mitokondri iç matriksidir. Yüksek derecede reaktif oksijen radikali değildir. Süperoksit radikali, elektron transport sisteminde hem kompleks I hem de kompleks III'te üretilir ve anyonik forma dönüştüğünde mitokondrinin iç membranından kolaylıkla geçer (Sies & Jones, 2020).

Süperoksitin fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ile bileşmesi sonucu reaktif oksijen türevi olan peroksinitrit meydana gelir ($O_2^{\cdot-} + NO \rightarrow ONOO^{\cdot}$). Peroksinitritler, Azot dioksit (NO_2^{\cdot}), hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve nitronyum iyonu (NO_2^+) gibi başka toksik ürünlere dönüşebilirler (Radi, 2018).

Süperoksit, hücre içinde süperoksit dismutaz 1 (SOD1; sitozolde, mitokondriyal ara zar boşluğu ve hücre çekirdeği lokasyonlarında mevcut), süperoksit dismutaz 2 (SOD 2; mitokondri iç zarına yakın matrikte lokalize) tarafından hızla H_2O_2 'ye dönüştürülür. SOD'lar, demir-kükürt kümeleri içeren proteinlere zarar verebilen ve onları etkisiz hale getirebilen süperoksit birikimini önler (Fridovich, 1997).

1.1.3.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit $O_2^{\cdot-}$ 'ye bir elektron ilavesiyle ya da O_2 'ye iki elektron eklenmesiyle de doğrudan oluşabilir ($2 \cdot O_2 + 2H + \rightarrow H_2 \ddot{O}_2 + \ddot{O}_2$), bir radikal olmamasına rağmen biyolojik membranlardan kolayda diffuz olabilmeye özelliği ve hücre içi sinyal molekülü olması ile önemli bir moleküldür. Dolaylı olarak da nötrofil fagozomlarında miyeloperoksidaz tarafından hipokloröz asite (HOCl)'e ($H_2O_2 + 2Cl^-$ (miyeloperoksidaz) $\rightarrow 2HOCl$) ve geçiş metallerinin oksidasyonu yoluyla da çok daha toksik bir radikal olan hidroksil radikalinin ($OH\cdot$) ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$), ($H_2O_2 + \cdot O_2^- \rightarrow OH^- + \cdot OH + O_2$) oluşmasında rol oynar (Sundaesan et al., 1995).

1.1.3.3. Hidroksil Radikali ($OH\cdot$)

Hidroksil radikali, radikaller içerisinde en zararlı ve çok kararsız bir radikaldir. Tüm biyolojik yapılarıdaki membranlara, makro proteinlere, DNA ve RNA moleküllerine bağlanarak bozulmalar ve kırıklar meydana getirebilir. Hidrojen peroksit, Fe^{+2} ve Cu^+ veya diğer geçiş elementlerinin (Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında indirgenerek $OH\cdot$ 'ye dönüştürülür. Bu reaksiyona "fenton reaksiyonu" denir ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$). Hidroksil radikali, hidrojen peroksitin süper oksit tepkimesinde de oluşturulur, bu reaksiyon "haber-weiss" tepkimesi olarak adlandırılır ($H_2O_2 + \cdot O_2^- \rightarrow OH^- + \cdot OH + O_2$). hidroksil radikali tiyoller ve yağ asitlerinden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına sebep olur ($R-SH + \cdot OH \rightarrow RS\cdot + H_2O$). RO_2 peroksil radikalleri, biyolojik sistemlerde $OH\cdot$ gibi yüksek reaktif serbest radikallerin reaksiyonları sonucu biyolojik olarak önemli organik substratlar hasar gördüğünde her zaman ara ürün olarak oluşur ($OH\cdot + RH \rightarrow R\cdot + H_2O$) ($R\cdot + O_2 \rightarrow RO_2\cdot$) (Sies & Jones, 2020).

Biyolojik sistemlerde, reaktif oksijen türleri (ROS), hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, bağışıklık tepkilerini ve doku yenilenmesini düzenler. Antimikrobiyal ajanlar olarak hareket ederler ve patojen savunmasına yardımcı olurlar; bu özelliklerinden dolayı antibiyotiğe dirençli suşların ortadan kaldırılmasında ve bu tür hastalıkların sağaltımında ROS tabanlı tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Ancak aşırı ROS ve radikal azot türleri (RNS) gibi serbest radikallerin sağlığa zarar veren etkilerine oksidatif stres ve nitrozatif

stres denir. Sürekli oksidatif ve nitrozatif stres, kronik inflamasyona yol açabilir ve bu da kanser, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik ve pulmoner hastalıklar dahil olmak üzere birçok kronik hastalığa aracılık edebilir. ROS ve RNS normalde, sırasıyla NO sentaz (NOS) ve NAD(P)H oksidaz izoformları gibi sıkı bir şekilde düzenlenen enzimler tarafından üretilir. ROS'un aşırı üretimi, lipidler, proteinler ve DNA dahil olmak üzere hücre yapılarına zarar verebilecek zararlı bir süreç olan oksidatif strese yol açar (Biswas et al., 2017; Memar et al., 2018; Yao et al., 2020).

Genel olarak, hücre içindeki indirgeyici ortam, serbest radikallerin neden olduğu hasarı önlemek için oldukça önemlidir. Bu indirgeyici ortam, antioksidan enzimler olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler ve askorbat (C vitamini), α -tokoferol (E vit) vitaminler ve glutatyon, tiyoredoksin gibi maddelerin etkisiyle korunur. Hücrenel redoks durumu genellikle indirgenmiş ve oksitlenmiş glutatyon (GSH/GSSG), nikotinamid dinükleotid (NAD + /NADH) ve nikotinamid dinükleotid fosfat (NADP + /NADPH) dengesi olarak tanımlanır. Bu redoks çiftleri, katabolik ve anabolik reaksiyonlar için merkezi araçtır; enzimler için kofaktör ve düzenleyici, ROS temizleyici veya mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ECT) için substrat görevi görürler. Oksidanlara maruz kalma sonucu redoks durumundaki değişiklikler ve antioksidanların tükenmesi, oksidatif strese ve sonuç olarak oksidatif hasara yol açar (Schieber & Chandel, 2014).

1.1.4. Hipoksinin Asit Baz Dengesi Üzerine Etkisi

Normal bir insanın fizyolojik kan pH değeri 7,35 ile 7,45 arasındadır, pH'ın bu aralığın altına düşmesi asidoz, bu aralığın üzerine çıkması ise alkaloz olarak tanımlanır. Bu pH aralığı aşağıdaki kimyasal reaksiyon aracılığı tamponlanarak korunur. Çift yönlü bir denge tepkimesidir.



Kan ve hücre dışı sıvıda pH bu denge ile sürekli sabit tutulup korunmaya çalışılır. pH hidrojen iyon konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu için hücrelerdeki kimyasal mekanizmalar ve moleküllerin anyon ve katyon özellikleri de genellikle H^+ konsantrasyonundaki değişikliklere karşı çok duyarlıdır. Kan pH'ı esas olarak CO_2 / H^+ iyonları yoluyla tamponlanır. Birey kapalı ve oksijensiz bir durumda kaldığında vücut ısısı düştüğünde yavaşlayan solunum hızı akciğerlerde üretilen CO_2 'i yeterince ve hızlı bir şekilde dışarı atamazsa, dengede ki eşitliğe göre kimyasal reaksiyon sağa kayarak artan CO_2 miktarını azaltırken kandaki H^+ konsantrasyonunda artışa (yani pH düşüşüne) yol açar. CO_2 konsantrasyon nispeten değişmeden kalır, buna solunum asidozu denir (Damgaci et al., 2018).

Solunum asidozu veya primer hiperkapni, arteriyel karbondioksit kısmi basıncındaki artıştan kaynaklanan asit-baz bozukluğudur. Akut solunum asidozu, ani solunum parankimal (akciğer ödemi), hava yolu (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım), plevra, göğüs duvarı, nöromusküler (örneğin, omurilik yaralanması) veya ilaç doz aşımı kullanımından kaynaklanan merkezi sinir sistemi olaylarından akut (Tip II) solunum yetmezliği ile ortaya çıkar. Kronik solunum asidozu, arteriyel karbondioksit kısmi basıncında sürekli bir artış, böbrek adaptasyonu ve plazma bikarbonatında daha belirgin bir artış ile karakterizedir. Solunum asidozunun mekanizmaları arasında artmış karbondioksit üretimi, alveoler hipoventilasyon, anormal solunum dürtüsü, göğüs duvarı ve solunum kaslarında anormallikler ve artmış ölü boşluk bulunur. Solunum asidozunun semptomları, belirtileri ve fizyolojik sonuçları çok sayıda olsa da, başlıca etkileri merkezi sinir ve kardiyovasküler sistemler üzerindedir (Epstein & Singh, 2001).

Artan H^+ sülfat ($SO_4^{=}$) gibi anyonlar yoluyla böbreklerden uzaklaştırılır. Yeterli H^+ atılımı olmazsa, metabolik asidoz gelişir. Metabolik asidoz da karakteristik olarak primer serum bikarbonat (HCO_3^-) konsantrasyonlarında azalma olur. İkincil olarak arteriyel kısmi karbondioksit basıncında ($PaCO_2$) azalma ve pH da düşüş gözlenir. Asidozun çok sayıda potansiyel nedenleri (asitli içecekler, gastroenterit, aşırı protein tüketimi, diyabet , yaşlanma vb) olmakla birlikte oksijensiz koşullara maruz kalarak zorunlu anaerobik metabolizma, yaralanmalara bağlı olarak oluşan kırıklar ve inflamasyon gibi nedenler de sayılabilir (Arnett, 2010; Kraut & Madias, 2010).

Metabolik alkaloz, pH değerinin metabolik süreçlere bağlı olarak 7.45'in üzerine çıktığı durum olarak tanımlanmaktadır. CO_2 asit üretimine neden olduğu için asidik bir madde olarak işlev görür, HCO_3^- de asiti nötürleştirilen özelliğinden dolayı alkali bir madde olarak işlev görür. Bu nedenle HCO_3^- miktarlarında ki artışlar veya CO_2 miktarlarındaki düşüşler kanı daha alkali hale getirir ($CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$).

CO_2 seviyeleri solunum yoluyla akciğer tarafından, HCO_3^- seviyeleri ise böbrekler tarafından düzenlenir. Metabolik alkalozda serum bikarbonat düzeyleri yüksektir. . Metabolik alkaloz gelişimi için ya baz kazanımı ya da asit kaybı meydana gelmelidir. Asit kaybı gastrointestinal sistem veya böbrek yoluyla olabilir. Aşırı baz, oral veya parenteral HCO_3^- uygulaması veya plazma da veya hücresel düzeyde artan laktat, asetat veya sitrat konsantrasyonları metabolik alkaloz sebebidir (Brinkman & Sharma, 2023; Khanna, & Kurtzman, 2001).

Solunum alkalozu, potasyum, fosfat ve kalsiyumdaki değişikliklerden hafif laktik asidoz gelişimine kadar birçok metabolik anormalliğe neden olur. Solunum alkalozunda hiperventilasyon sendromu oldukça yaygındır. Akciğerlerde

vazodilatasyon mevcut olup gastrointestinal sistemde elektrolit emilimlerinde, motolite ve perfüzyon işlemlerinde değişiklikler gelişebilmektedir (Foster et al., 2001).

Sonuç

Hem hipoksi hem de düşük pH bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan ve dolaylı etkilere sahiptir ve genel olarak bağışıklık baskılayıcı'dırlar. Hipoksinin geliştiği ortamda anaerobik metabolizma sonucu oluşan laktat'ın, T hücre göçünü azalttığı ve CD4+ alt kümesinde proinflamatuvar sitokin IL-17 üretimini tetiklediği ve sitotoksik CD8+ T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunu da inhibe ettiği ileri sürülmektedir. Yüksek laktat konsantrasyonlarının reaktif oksijen türlerini artırmakla birlikte çoğu ROS ve Ca²⁺ya duyarlı olduğu bilinen 600 den fazla geni ve solunum zincirinde yer alan oksidasyon kompleks bileşenlerini kodlayan genleri de indüklediği birbirinden bağımsız yöntemler ile kanıtlanmıştır. Diğer taraftan süksinat immün sistem üzerinde etkili olarak savaş (M1) modun aktifleşmesini indüklemektedir. Üretilen ROS lar ile inflamasyon hızı ve şiddetinin de artması kaçınılmaz olacaktır. Olumsuz koşulların ortadan kaldırılması uzadıkça adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalacak ve bireylerin yaşam süreleri olumsuz etkilenecektir.

Kaynakça

- Arnett, T. R. (2010). Acidosis, hypoxia and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 503(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.07.021>
- Bartoloni, B., Mannelli, M., Gamberi, T., & Fiaschi, T. (2024). The multiple roles of lactate in skeletal muscle. *Cells*, 13(14), 1177.
- Bayr, H. (2005). Reactive oxygen species. *Critical Care Medicine*, 33(12), S498–S501.
- Beckert, S., Hierlemann, H., Müschenborn, N., Witte, M., Ranke, M., & Coerper, S. (2005). Experimental ischemic wounds: Correlation of cell proliferation and insulin-like growth factor I expression and its modification by different local IGF-I release systems. *Wound Repair and Regeneration*, 13(3), 278–283.
- Biswas, S., Das, R., & Banerjee, E. R. (2017). Role of free radicals in human inflammatory diseases. *AIMS Biophysics*, 4(4), 596–614. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.4.596>
- Brinkman, J. E., & Sharma, S. (2023). Physiology, metabolic alkalosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482291/>
- Brooks, G. A. (2002). Lactate shuttles in nature. *Biochemical Society Transactions*, 30(2), 258–264.
- Brooks, G. A. (2009). Cell–cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of Physiology*, 587(23), 5591–5600.
- Brooks, G. A. (2018). The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*, 27(4), 757–785.
- Chandel, N. V., Budinger, G. R., Kemp, R. A., & Schumacker, P. T. (1995). Inhibition of cytochrome-c oxidase activity during prolonged hypoxia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 268(6), L918–L925.
- Chouchani, E. T., Pell, V. R., Gaude, E., Aksentijević, D., Sundier, S. Y., Robb, E. L., ... Murphy, M. P. (2014). Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 515(7527), 431–435.
- Çolak, M., & Karaslan, U. (2023). Duman inhalasyonu. A. Apa (Ed.), *Çocuklarda çevresel aciller* (1. baskı, ss. 1–6). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Damgaci, S., Ibrahim-Hashim, A., Enriquez-Navas, P. M., Pilon-Thomas, S., Guvenis, A., & Gillies, R. J. (2018). Hypoxia and acidosis: Immune suppressors and therapeutic targets. *Immunology*, 154(3), 354–362.
- Epstein, S. K., & Singh, N. (2001). Respiratory acidosis. *Respiratory Care*, 46(4), 366–383.

- Foster, G. T., Vaziri, N. D., & Sassoon, C. S. (2001). Respiratory alkalosis. *Respiratory Care*, 46(4), 384–391.
- Fridovich, I. (1997). Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters. *Journal of Biological Chemistry*, 272(30), 18515–18517.
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology*, 558(1), 5–30.
- Haas, R., Smith, J., Rocher-Ros, V., Nadkarni, S., Montero-Melendez, T., D'Acquisto, F., ... Mauro, C. (2015). Lactate regulates metabolic and pro-inflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biology*, 13(7), e1002202.
- Haas, R., Cucchi, D., Smith, J., Pucino, V., Macdougall, C. E., & Mauro, C. (2016). Intermediates of metabolism: From bystanders to signalling molecules. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(5), 460–471.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (1989). *Free radicals in biology and medicine* (2nd ed.). Oxford: Clarendon Press.
- Hamanaka, R. B., & Chandel, N. S. (2010). Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes. *Trends in Biochemical Sciences*, 35(9), 505–513.
- Hashimoto, T., Hussien, R., Oommen, S., Gohil, K., & Brooks, G. A. (2007). Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: Activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The EASEB Journal*, 21(10), 2602–2612.
- He, W., Miao, F. J. P., Lin, D. C. H., Schwandner, R. T., Wang, Z., Gao, J., ... Ling, L. (2004). Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature*, 429(6988), 188–193.
- Hirsila, M., Koivunen, P., Günzler, V., Kivirikko, K. I., & Myllyharju, J. (2003). Characterization of the human prolyl 4-hydroxylases that modify the hypoxia-inducible factor. *Journal of Biological Chemistry*, 278(33), 30772–30780.
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2017). Ischemia/reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113–170.
- Khanna, A., & Kurtzman, N. A. (2001). Metabolic alkalosis. *Respiratory Care*, 46(4), 354–365.
- Kim, J. W., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., & Dang, C. V. (2006). HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism*, 3(3), 177–185.
- Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology*, 6(5), 274–285.
- Krawczyk, C. M., Holowka, T., Sun, J., Blagih, J., Amiel, E., DeBerardinis, R. J., ... Pearce, E. J. (2010). Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood*, 115(23), 4742–4749.

- Liang, Z., Shen, C., Zeng, J., et al. (2026). GPR81 activation by lactate delays inflammation resolution in acute lung injury. *The FASEB Journal*, 40(2), e71423. <https://doi.org/10.1096/fj.202501547RR>
- Manoharan, I., Prasad, P. D., Thangaraju, M., & Manicassamy, S. (2021). Lactate-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Frontiers in Immunology*, 12, 691134.
- McGettrick, A. F., & O'Neill, L. A. (2013). How metabolism generates signals during innate immunity and inflammation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(32), 22893–22898.
- Memar, M. Y., Ghotaslou, R., Samiei, M., & Adibkia, K. (2018). Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: Current insights. *Infection and Drug Resistance*, 11, 567–576. <https://doi.org/10.2147/IDR.S142397>
- Mills, E., & O'Neill, L. A. (2014). Succinate: A metabolic signal in inflammation. *Trends in Cell Biology*, 24(5), 313–320.
- Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2013). Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, 38(4), 633–643.
- Radi, R. (2018). Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(5), 443–457.
- Salvemini, D., & Cuzzocrea, S. (2002). Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radical Biology & Medicine*, 33(9), 1173–1185. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00961-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00961-9)
- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*, 24(10), R453–R462.
- Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D., Boulahbel, H., Watson, D. G., Mansfield, K. D., ... Gottlieb, E. (2005). Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*, 7(1), 77–85.
- Semenza, G. L. (2007a). Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Science's STKE*, 2007(407), cm8–cm8.
- Semenza, G. L. (2007b). Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochemical Journal*, 405(1), 1–9.
- Semenza, G. L. (2007). Life with oxygen. *Science*, 318(5847), 62–64.
- Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.
- Sundaresan, M., Yu, Z. X., Ferrans, V. J., Irani, K., & Finkel, T. (1995). Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science*, 270(5234), 296–299. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.296>

- Tannahill, G. Á., Curtis, A. M., Adamik, J., Palsson-McDermott, E. M., McGettrick, A. F., Goel, G., ... O'Neill, L. (2013). Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 496(7444), 238–242.
- Taylor, C. T., & Scholz, C. C. (2022). The effect of hypoxia-inducible factor on metabolism and immunity. *Nature Reviews Nephrology*, 18(9), 573–587.
- Thomas, L. W., & Ashcroft, M. (2019). Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(9), 1759–1777.
- Wheaton, W. W., & Chandel, N. S. (2011). Hypoxia. 2. Hypoxia regulates cellular metabolism. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 300(3), C385–C393.
- Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., Wu, S., Deng, Y., Zhang, J., & Shao, A. (2020). Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 193. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00193>