

İnflamasyon ve Poliaminler 8

Veysel Kenan Çelik¹

Özet

Günümüzde diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün/romatizmal hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok sayıda hastalığın patogeneğinde inflamasyonun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bağışıklık sisteminin biyolojik etkenler (viral, bakteriyel vb.), kimyasal uyarılar (toksik, alerjik vb.) ve fiziksel hasarlar (travma, kaza ve yaralanmalar) karşısında geliştirdiği savunma yanıtı, fizyolojik koşullarda sınırlı ve kontrollü bir süreçtir. Ancak bu yanıtın sonlanamaması ve sürekli hale gelmesi durumunda inflamasyon kronikleşerek metabolik dengenin bozulmasına, hücrel stresin artmasına ve sağlıklı dokuların zarar görmesine yol açabilmektedir.

Bu derlemede inflamasyon mekanizmaları ele alınarak enfeksiyon ve doku hasarı süreçleri öncesinde ve sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtlar değerlendirilmektedir. Dokuların ve hücrelerin oluşturduğu yanıtlarda inflamasyon kaskadının nasıl etkilendiği ve bu kaskadların düzenlenmesinde rol oynayan moleküler mekanizmalar tartışılmaktadır. Ayrıca inflamasyon sonrası süreçlerde devreye giren poliaminlerin doku onarımı ve hasarın sınırlandırılmasındaki işlevleri incelenmekte; doku hasarına katkıda bulunabilecek reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılma mekanizmaları irdelenmektedir. Olumsuz çevresel ve biyolojik koşullar sonrasında gelişen hastalıklarla poliaminler arasındaki ilişkiler ve bu alandaki klinik çalışmalar da derleme kapsamında ele alınmaktadır.

1. GİRİŞ

İnflamasyon, organizmanın biyolojik etkenler (viral, bakteriyel vb.), fiziksel hasarlar (travma, kaza ve yaralanmalar gibi) ve kimyasal uyarılar (toksik ve alerjik maddeler gibi) karşısında, bu etkenlerin zararlı etkilerini sınırlandırmak ve ortadan kaldırmak amacıyla bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan doğal bir savunma yanıtıdır. İnflamasyonun gözleme dayalı tanımlanmasında en

1 Prof.Dr. SCÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 58140 SİVAS
ORCID ID: 0000-0001-6293-5192

belirgin bulgular; ciltte veya vücudun diğer bölgelerinde ortaya çıkan kızarıklık, lokal ısı artışı, şişlik ve ağrı gibi fiziksel belirtilerdir. Klinik olarak belirgin bulgu vermeyen veya subklinik inflamasyonun eşlik edebildiği diyabet gibi kronik hastalıklarda ise inflamatuvar belirteçlerin ileri biyokimyasal tetkiklerle değerlendirilmesi gerekebilir. Vücudun savunma ve iyileşme süreçlerini başlattığı kabul edilen inflamasyon, basit birkaç mekanizmadan ibaret olmayıp karmaşık, çok bileşenli ve düzenleyici sistemleri içeren dinamik bir süreçtir (Hurley, 1972; Ahmed, 2011).

İnflamasyonun tetiklenmesinde başlıca enfeksiyonlar, doku yaralanmaları, hücresel stres, doku disfonksiyonu ve homeostaz bozukluğu gibi süreçler rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt başladıktan sonra nötrofiller, monosit/makrofajlar, mast hücreleri, bazofiller, T lenfositler ve B lenfositler başta olmak üzere bağışıklık sisteminin çeşitli hücreleri bu sürece dahil olur. Bu hücresel yanıtta ek olarak sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, eikosanoidler, prostaglandinler, lökotrienler ve kompleman sistemi bileşenleri gibi çok sayıda hücre dışı mediyatör ve düzenleyici molekül de inflamatuvar sürecin kontrolünde görev alır. Bu mekanizmalar, enfeksiyona karşı savunmanın sağlanması, doku hasarının sınırlandırılması, hücresel stresle baş edilmesi ve yeniden homeostazın kurulması amacıyla aktive edilir. Ancak inflamatuvar yanıtın kontrolsüz, aşırı veya kronik hale gelmesi durumunda otoimmünite, inflamasyon kaynaklı doku hasarı ve sepsis gibi patolojik sonuçlar gelişebilmektedir. Otoimmünite, bağışıklık sisteminin organizmanın kendi antijenlerine karşı uygunsuz yanıt geliştirmesi olarak tanımlanır. Bu nedenle otoimmün hastalıkların gelişiminde genetik yatkınlık, hormonal faktörler, çevresel etkenler ve immün düzenleyici mekanizmalardaki bozukluklar birlikte rol oynamaktadır (Chen, Szodoray, & Zeher, 2016; Medzhitov, 2008).

Bağışıklık sistemi genel olarak doğuştan gelen bağışıklık ve kazanılmış/adaptif bağışıklık olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlere karşı hızlı ve ilk savunma yanıtını oluşturmakla birlikte, klasik anlamda antijene özgü immünolojik hafıza geliştirmez. Adaptif bağışıklık sistemi ise daha önce karşılaşılan antijenlere karşı özgül ve daha etkin yanıt oluşturabilme kapasitesine sahiptir. Bu yanıt, B lenfositler tarafından üretilen immünooglobulinler ve T lenfositlerin aracılık ettiği hücresel immün yanıtlar ile sitokinler üzerinden düzenlenir.

İmmün sistemin patojenleri tanıma sürecinde lenfositler, geniş bir antijen reseptör repertuarı oluşturmak amacıyla genetik yeniden düzenlenme süreçlerinden geçer. Bu süreçte T ve B lenfositlerde V(D)J rekombinasyonu gerçekleşirken, antijenle karşılaşan B lenfositlerde somatik hipermutasyon ve

afinite olgunlaşması da gelişebilir. Adaptif bağışıklık sistemi, antijenin niteliğine ve sunum koşullarına bağlı olarak immün yanıt veya tolerans geliştirebilir.

İmmün tolerans, bağışıklık sisteminin kendi antijenlerine karşı uygunsuz yanıt oluşturmamasını, yabancı antijenlere karşı ise uygun immün yanıt geliştirmesini sağlayan düzenleyici bir süreçtir. Tolerans mekanizmalarının yetersiz kalması veya bozulması durumunda otoimmünite ortaya çıkabilmektedir. Merkezi tolerans; timusta otoreaktif T lenfositlerin, kemik iliğinde ise kendi antijenlerini tanıyan B lenfositlerin klonal delesyon, reseptör düzenlenmesi veya fonksiyonel inaktivasyon yoluyla elimine edilmesini içerir. Periferik tolerans ise anergi, klonal delesyon, apoptozis ve regülatör T hücre aracılı immün baskılanma gibi mekanizmalarla otoimmün yanıtların gelişmesini önlemede önemli rol oynar (Justiz Vaillant et al., 2024; Nemazee, 2017; Waldmann, 2016).

İnflamasyonun moleküler mekanizması, doku hasarı veya enfeksiyon sonrası aktive olan akut yanıt mediyatörleri ile başlar. Bu süreçte özellikle interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8/CXCL8) gibi sitokinler önemli rol oynar. Klinik uygulamada inflamasyonun değerlendirilmesinde serum amiloid A proteini (SAA) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının düzeyleri sıklıkla ölçülmektedir. Sitokinler arasında IL-1 ve TNF- α , güçlü proinflamatuvar etkilere sahip moleküllerdir. Bu sitokinlerin plazma düzeylerindeki artışın süreklilik göstermesi, inflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin doku hasarı bölgesinde birikmesi ve yanıtın düzenlenememesi, inflamasyonun kronik faza geçmesine katkıda bulunabilmektedir (Feghali & Wright, 1997).

Bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar gibi farklı patojenlere karşı gelişen immün yanıtta başlıca beş immünooglobulin sınıfı rol oynamaktadır: IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD. Bu immünooglobulinler, özellikle humoral bağışıklık yanıtının temel bileşenleri olarak patojenlerin nötralizasyonu, opsonizasyonu, kompleman aktivasyonu ve mukozal yüzeylerin korunması gibi çeşitli işlevler üstlenir. Bireylerin yeterli düzeyde veya işlevsel antikor üretmediği durumlarda tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlık gelişebilmektedir.

Buna ek olarak deri ve mukozal yüzeyler gibi fiziksel bariyerler; tükürük ve gözyaşı gibi sekresyonlarda bulunan lizozim ve diğer antimikrobiyal moleküller ile normal mikrobiyota, doğuştan gelen bağışıklığın ilk savunma hattını oluşturur. Bu bariyerlere ek olarak nötrofiller, makrofajlar ve diğer lökositler de patojenlere karşı gelişen erken savunma yanıtında önemli rol oynar (Taussig, 1988).

Doku ve hücre düzeyinde başlatılan inflamasyon mekanizmaları; arteriol ve venüllerde vazodilatasyon, kan akımı ve damar geçirgenliğinde artış ile

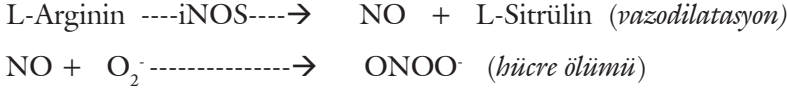
karakterize dinamik bir süreçtir. Bu süreçte plazma proteinleri ve lökositlerin hasarlı dokuya geçişi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, proteolitik enzim aktivitesi ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu gibi olaylar meydana gelir. İnflamatuvar yanıtın ilerleyen aşamalarında hasarlı hücrelerin nekroz veya apoptoza uğraması, hücre artıklarının fagositoz yoluyla uzaklaştırılması, humoral mediyatörlerin salınması, hücre proliferasyonunun uyarılması ve bağ dokusu rejenerasyonuna yönelik onarım mekanizmalarının devreye girmesi söz konusudur (Medzhitov, 2008; Schmid-Schönbein, 2006; Feghali & Wright, 1997).

Doku hasarının tam olarak onarılamadığı durumlarda fibrozis, kronik doku yeniden yapılanması, metaplazi veya bazı koşullarda tümör gelişimini destekleyen mikroçevresel değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Organizmanın stresle baş edemediği ve adaptasyon sağlayamadığı durumlarda homeostatik dengenin yeniden kurulması güçleşir; bu durum inflamasyon kaynaklı veya inflamasyonla ilişkili hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilir. Bununla birlikte, enfeksiyonlara bağlı inflamatuvar yanıtın şiddeti ve klinik görünürlüğü her zaman aynı değildir; bazı enfeksiyonlar hafif, lokal veya subklinik inflamasyonla seyredebilir (Medzhitov, 2008; Feghali & Wright, 1997).

Son yirmi-otuz yılda yapılan çalışmalar, çok sayıda hastalığın patogenezinde çözümlenemeyen veya kronikleşen inflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığını göstermiştir. Miyokardiyal iskemi, kronik arteriyel ve venöz hastalıklar, akut serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, arteriyel hipertansiyon, osteoartrit, diyabet ve kanser bu hastalıklar arasında sayılabilir. İnflamasyonun en ağır sistemik sonuçları arasında ise şok, sepsis ve çoklu organ yetmezliği yer almaktadır (Medzhitov, 2008; Chen, Szodoray, & Zeher, 2016; Feghali & Wright, 1997; Schmid-Schönbein, 2006).

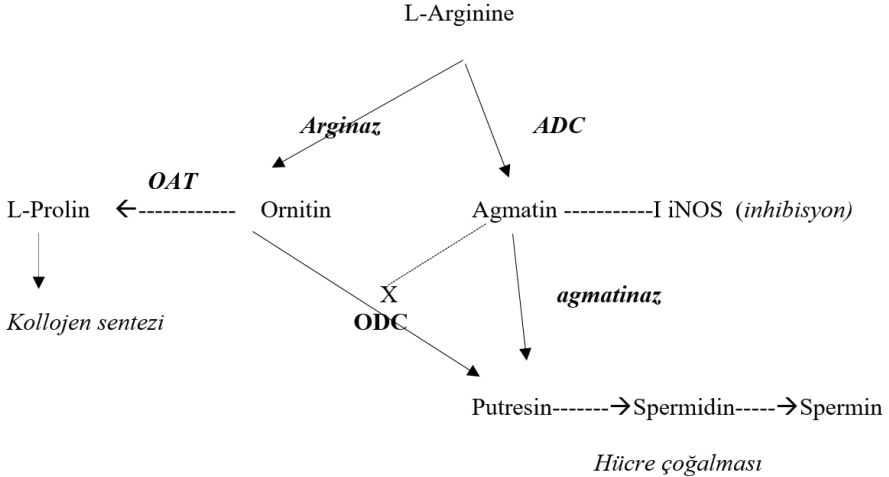
İskemi, enfeksiyon ya da doku hasarı gibi durumlarda gelişen inflamatuvar yanıt, özellikle makrofajların proinflamatuvar M1 fenotipine polarize olmasına yol açabilir. M1 makrofajlar, mikrobisidal ve sitotoksik yanıtları desteklemek amacıyla enerji metabolizmalarını yeniden düzenler ve proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini artırır. Bu süreçte L-arjinin amino asidi, indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi aracılığıyla nitrik oksit (NO) sentezinde kullanılır. Oluşan NO, vazodilatasyona katkıda bulunabilir ve trombosit agregasyonunu baskılayıcı etkiler gösterebilir.

NO'nun süperoksit anyonu (O_2^-) ile reaksiyona girmesi sonucunda güçlü oksidan ve nitrozatif özelliklere sahip peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Peroksinitrit, patojenlerin eliminasyonuna, hasarlı hücrelerin uzaklaştırılmasına ve inflamatuvar yanıtın efektör mekanizmalarına katkı sağlayan reaktif bir moleküldür (Şekil 1).



Şekil 1. M1 makrofaj aktivasyonu sırasında nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumuna ait metabolik yolak.

Sağlıklı insanların plazmasında bulunan poliaminler, hem immünoisitlerin farklılaşması hem de inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesi için gereklidir. Makrofajlar aktif moddan çıkarıldığında ise metabolizma M2 fazı olan “tamir moduna” geçmektedir. Ayrıca, yara iyileşmesinin bir belirteci olarak kabul edilen poliaminler, hücre çoğalması, hipertrofi ve doku gelişiminde önemli roller oynar. M2 fazında gelişen doku yaralanmalarının onarılması, tedavi edilmesi ve yeni hücrelerin sentezi için L-Arjinin metabolizması kollojen ve poliamin (agmatin, putresin, spermidin, spermin) sentez yolağına doğru yönlendirilmektedir. Bu yönlendirmede iNOS enzimi inhibe edilirken kollojen ve poliamin yolağında görevli enzimler de indüklenip aktive edilmektedirler. Kollojen yolağında yer alan enzimler Arginaz, ornitin amino transferaz (OAT) aktive edilirken, poliamin yolağında görevli enzimler ise başlıca Arginaz, ornitin dekarboksilaz (ODC) aktive edilmektedir (Şekil 2) (Cigdem et al., 2020).



Şekil 2. M2 makrofaj aktivasyonu sırasında L-arjinin metabolizmasının arginaz yolu üzerinden ornitin, prolin ve poliamin sentezine yönelmesi. Bu metabolik yönelim kollajen sentezi, doku onarımı ve hücre proliferasyonu ile ilişkilidir.

1.1. POLİAMİNLER

Poliaminler; bitkiler, prokaryotlar ve memeliler dahil olmak üzere tüm canlı hücrelerinde bulunan, yaşamın sürdürülmesi için gerekli düşük molekül ağırlıklı polikasyonik moleküllerdir. İki veya daha fazla amino grubu içeren bu moleküller; gen ekspresyonunun düzenlenmesi, translasyon, hücre proliferasyonu, hücrel sinyal iletiminin modülasyonu, membran stabilizasyonu, doku hasarı ve onarımı gibi çok sayıda temel hücrel süreçte rol oynamaktadır. Başlıca poliaminler putresin, spermidin ve spermindir. Poliaminler ilk kez 1674 yılında Antonie van Leeuwenhoek tarafından insan semeninde kristalize bir madde olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık 200 yıl sonra Ladenburg ve Abel, semenden elde edilen bu organik kristal maddeyi tanımlamış ve bu maddeye “spermin” adını vermiştir. Söz konusu kristal maddenin kimyasal yapısı ise 1924 yılında Rosenheim ve arkadaşları tarafından daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmıştır. Farklı dokulardan elde edilen sperminin kimyasal yapısı ve formülünün semenden elde edilen madde ile uyumlu bulunması, Leeuwenhoek’in erken dönem gözlemlerini desteklemiştir. Poliaminlerin kimyasal yapılarının tam olarak anlaşılması ise ilk keşiflerinden uzun yıllar sonra mümkün olmuştur.

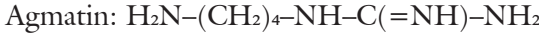
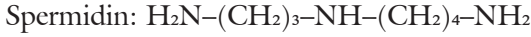
Poliaminlerin işlevleri uzun yıllar tam olarak bilinmemekle birlikte, başlangıçta hücrel yapının korunmasında rol oynadıkları düşünülmüştür. Memelilerde bulunan başlıca poliaminler; karbon zinciri uzunluğu ve amino grubu sayısındaki farklılıklara bağlı olarak yapısal çeşitlilik gösteren putresin, spermidin, spermin ve kadaverindir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar kadaverini klasik bir poliamin olarak değil; histamin, agmatin ve tiramin gibi molekülleri de içeren oligoamin ailesinin bir üyesi olarak değerlendirmektedir.

Poliaminlerin yapılarının belirlenmesinden sonra yapılan çalışmalar, farklı hücre tiplerinde yürütülen in vitro araştırmalar aracılığıyla bu moleküllerin fizyolojik işlevlerini anlamaya yönelmiştir. Ancak primer hücre kültürlerinin aseptik koşullar altında sürdürülmesindeki güçlükler nedeniyle bakteri kültürleri, poliaminlerin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde uygun bir model olarak kullanılmaya başlanmıştır (Bachrach, 2010; Dudley, Rosenheim, & Rosenheim, 1924; Ladenburg & Abel, 1888; Moinard, Cynober, & de Bandt, 2005).

Poliaminler fizyolojik koşullar altında pozitif yüklü moleküllerdir ve DNA, RNA, kromatin, ATP, proteinler ve fosfolipitler dahil olmak üzere birçok negatif yüklü moleküle elektrostatik etkileşimler yoluyla bağlanabilirler. Bu özellikleri nedeniyle hücre içi konsantrasyonlarındaki artış veya azalma, hücrel stabilitenin korunmasını ya da bozulmasını etkileyebilir. Poliaminlerin aşırı birikimi hücrel transformasyon ve apoptozis ile ilişkilendirilirken, düzeylerinin azalması veya tükenmesi hücre büyümesi, hücre göçü ve embriyonik gelişimin inhibisyonuna yol açabilmektedir. Poliaminlerin toplam hücrel konsantrasyonları genellikle

milimolar düzeydedir. Bununla birlikte, hücre içi poliaminlerin büyük bir kısmı belirli hücrel kompartmanlarda bulunur veya nükleik asitler ve diğer negatif yüklü moleküllere bağlı halde yer alır. Bu nedenle serbest poliamin konsantrasyonu, toplam hücrel poliamin konsantrasyonundan çok daha düşüktür. Poliamin katabolizmasının aktivasyonu oksidatif stresi artırabilir ve hücrel hasar, yaşlanma ve çeşitli patolojik süreçlere katkıda bulunabilir (Park & Igarashi, 2013).

Doğal poliaminler ve poliamin ilişkili biyojenik aminler; farklı uzunluklarda karbon zincirlerine ve birden fazla amino grubuna sahip, küçük, bazik, alifatik ve düşük molekül ağırlıklı katyonik moleküllerdir. Başlıca doğal poliaminler putresin, spermidin ve spermin olup; agmatin ve kadaverin de poliamin metabolizmasıyla ilişkili biyojenik aminler arasında değerlendirilmektedir. Bu bileşikler fizyolojik pH'da çoğunlukla protonlanmış formda bulunarak pozitif yük taşırlar. Başlıca poliamin ve ilişkili bileşiklerin kimyasal adları şu şekildedir: agmatin, 4-aminobütülguanidin; putresin, 1,4-diaminobütan; spermidin, N-(3-aminopropil)-1,4-bütandiamin; spermin, N,N'-bis(3-aminopropil)-1,4-bütandiamin; kadaverin ise 1,5-diaminopentan olarak adlandırılır. Kimyasal yapıları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. *Doğal poliaminler ve poliamin metabolizmasıyla ilişkili biyojenik aminlerin kimyasal yapıları.*

Memelilerde başlıca poliaminlerin biyosentezi, L-arjinin metabolizması ile yakından ilişkilidir. L-arjinin, arginaz enzimi aracılığıyla ornitine dönüştürülür; ornitin ise ornitin dekarboksilaz (ODC) enzimi ile putresin sentezinin öncülünü oluşturur. Putresinden sırasıyla spermidin ve spermin sentezlenir. Bunun yanı sıra L-arjininin agmatin yoluna yönelmesiyle agmatin oluşabilir ve agmatinaz aktivitesi aracılığıyla putresin sentezine katkı sağlayabilir. Poliamin metabolizması, biyosentez, katabolizma, geri dönüşüm ve hücreler arası taşınım mekanizmalarıyla sıkı biçimde düzenlenir; böylece hücrel gereksinime göre putresin, spermidin ve spermin düzeyleri yeniden ayarlanabilir (Şekil 4).

H⁺-ATPaz aktivitesini etkileyerek katyon dengesinin düzenlenmesine katkı sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca araştırmalar, putresinin mitokondriyal geçirgenliği artırarak iyon geçişlerini etkileyebileceğini ve potasyum (K⁺) eksikliği durumunda putresin birikiminin artabileceğini göstermiştir (Cui et al., 2020; Janicka-Russak et al., 2010; Wang & Wu, 2013).

1.1.2. Spermidin

Spermidin (Spmd), üç amino grubuna sahip olması nedeniyle triamin olarak sınıflandırılan bir poliamindir. Putresinden sentezlenen spermidin, spermin sentezinde öncül molekül olarak görev yapan ve hücrelerde yaygın olarak bulunan polikationik bir bileşiktir. Putresin, spermidin ve spermin; hücre büyümesi, proliferasyon, farklılaşma, nükleik asit stabilizasyonu, protein sentezi ve hücresel stres yanıtı gibi çok sayıda biyolojik süreçte rol alan temel poliaminlerdir. Ekzojen spermidin desteğinin maya (*Saccharomyces cerevisiae*), nematod (*Caenorhabditis elegans*) ve meyve sineği (*Drosophila melanogaster*) gibi çeşitli model organizmalarda yaşam süresini uzatabildiği; farelerde ise yaşa bağlı oksidatif protein hasarını azaltabildiği bildirilmiştir. Yaşlanma biyolojisiyle ilişkili etkileri araştırılan spermidinin, kültüre edilmiş maya ve memeli hücrelerinde, ayrıca nematodlarda otofajiyi indükleyebildiği gösterilmiştir (Dasdelen et al., 2023; LaRocca et al., 2013).

1.1.3. Spermin

Spermin (Spmn), ilk olarak Leeuwenhoek tarafından seminal plazmanın bir bileşeni olarak bildirilmiştir. Hayvanlar, bitkiler, bazı mantarlar ve bazı bakteriler dahil olmak üzere birçok organizmada bulunabilen spermin, dört amino grubuna sahip olması nedeniyle tetramin olarak sınıflandırılan temel bir poliamindir. Spermin sentezi, spermidine dekarboksile S-adenozilmetiyoninden (dcSAM/dAdoMet) aminopropil grubunun aktarılmasıyla gerçekleşir ve bu reaksiyon son derece spesifik bir aminopropiltransferaz olan spermin sentaz tarafından katalizlenir. Spermin sentaz aktivitesi özellikle ökaryotik hücrelerde tanımlanmış olup, bazı dokularda farklı düzeylerde ekspresyon ve aktivite gösterebilir. Enzim aktivitesinin endokrin bezler ve beyinde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Spermin sentaz, reaksiyon ürünleri olan spermin ve 5'-metiltiyoadenozin (5'-MTA) tarafından geri bildirim mekanizmasıyla inhibe edilebilir (şekil 3 ve 4) (Pegg & Michael, 2010).

Spermin, güçlü bazik özellik gösteren ve fizyolojik koşullarda pozitif yüklü bulunan başlıca poliaminlerden biridir. Hücresel sperminin büyük bir kısmı, DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküllerin negatif yüklü/asidik bölgelerine bağlı halde bulunur. Bu bölgelerden serbestleşen spermin, poliamin geri dönüşüm ve katabolizma yolları aracılığıyla spermidin ve putresin

oluşumuna katkı sağlayabilir. Bu özellik, sperminin hücrel poliamin havuzunun düzenlenmesinde ve gerektiğinde spermidin ile putresine yeniden erişimin sağlanmasında bir depo formu gibi işlev görebileceğini düşündürmektedir (Şekil 4) (Leeuwenhoek, 1677; Pegg & Michael, 2010).

1.1.4. Kadaverin

Kadaverin (Cad; 1,5-diaminopentan), beş karbonlu alifatik zincir üzerinde iki amino grubu taşıyan, düşük molekül ağırlıklı bir diamindir. Özellikle hayvansal dokuların ayrışması sırasında lizinin bakteriyel dekarboksilasyonu sonucu oluşur ve karakteristik kötü kokulu biyojenik aminlerden biri olarak bilinir. Prokaryotlarda ve bazı ökaryotik sistemlerde bulunan kadaverin, çeşitli biyolojik aktiviteleri olan doğal poliamin ilişkili bileşikler arasında değerlendirilmektedir.

Kadaverinin biyolojik işlevleri arasında, özellikle anaerobik koşullarda ve inorganik fosfattan (Pi) yoksun ortamlarda hücrel adaptasyona katkı sağlaması yer almaktadır. Fosfat, ADP, ATP, GDP ve GTP gibi di- ve trifosfat nükleotidlerin sentezi ve enerji metabolizması için gerekli olduğundan, fosfat dengesinin korunması hücrel yaşam için önemlidir. Kadaverinin bu süreçlerdeki rolü, özellikle asidik pH koşullarında hücrelerin sağkalımına katkı sağlayabilecek bir adaptasyon mekanizması olarak değerlendirilmektedir.

Kadaverin, çürüyen dokularda birikmesi ve keskin kokusu nedeniyle ölü organizmaların karakteristik kokusuna katkıda bulunur. Bu özellik, bazı canlılar için itici etki oluştururken, nekrofaj canlılar ve bazı parazitik organizmalar için çekici bir kimyasal sinyal oluşturabilir. Kadaverinin bu etkisini amin ilişkili koku reseptörlerini aktive ederek gösterebildiği bildirilmektedir. Ayrıca bazı anaerobik bakterilerde kadaverinin hücre duvarı yapısına katkıda bulunduğu ve dış zar ile peptidoglikan tabaka arasındaki yapısal bağlantıda rol oynayabildiği gösterilmiştir (Kojima & Kamio, 2012; Ma et al., 2017).

1.1.5. Agmatin

Agmatin (Agm; dekarboksile arjinin), yüz yılı aşkın süredir bilinen doğal bir bileşiktir. İlk kez Nobel ödüllü Albrecht Kossel tarafından 1910 yılında tanımlanan agmatin, L-arjininin arjinin dekarboksilaz (ADC) enzimi aracılığıyla dekarboksilasyonu sonucu oluşur; bu nedenle dekarboksile arjinin olarak da adlandırılır (Kossel, 1910). Agmatin bitkilerde, bakterilerde ve omurgasızlarda uzun süredir bilinmekle birlikte, memelilerde biyosentezi uzun süre tartışmalı kalmıştır. Bu tartışmanın temel nedeni, memelilerde ADC enzim aktivitesinin gösterilmesindeki güçlüklerdir. Bununla birlikte, memelilerde agmatin biyosentezine ilişkin bulguların ortaya konması, bu moleküle yönelik araştırmaları artırmıştır.

Agmatinin memelilerde yeniden dikkat çekmesi, 1990'lı yıllarda imidazolin reseptörleri için endojen ligand arayışları sırasında gerçekleşmiştir. 1994 yılında yapılan çalışmalar, agmatinin imidazolin reseptörlerine bağlanabildiğini göstermiştir. Ancak bu reseptörlere bağlanma özgülüğü ve işlevsel seçiciliği konusundaki belirsizlikler nedeniyle agmatinin reseptör düzeyindeki rolü başlangıçta tartışmalı kalmıştır. Daha sonraki araştırmalar, agmatinin çeşitli nörotransmitter reseptör sistemleri üzerinde nöromodülatör etkiler gösterebildiğini ortaya koymuş; böylece agmatinin merkezi sinir sisteminde nörotransmitter benzeri veya nöromodülatör bir molekül olabileceği görüşü güçlenmiştir. Yapısal özellikleri ve metabolik ilişkileri nedeniyle agmatin, poliamin metabolizmasıyla ilişkili biyojenik aminler arasında da değerlendirilmektedir (Reis & Regunathan, 2000).

Agmatinin nöroprotektif etkileri ilk olarak 1995 yılında Gilad ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. İzleyen çalışmalarda agmatinin nöroproteksiyon, nefroproteksiyon ve kardiyoproteksiyon gibi sitoprotektif süreçlerde rol oynayabileceği; ayrıca opioid sistem, psikiyatrik bozukluklar, bilişsel işlevler, glukoz metabolizması ve kanser biyolojisinde hücre proliferasyonunun düzenlenmesi gibi farklı alanlarda etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu etkilerin önemli bir kısmı deneysel çalışmalarla desteklenmiş olup klinik kullanım açısından daha ileri araştırmalara gereksinim bulunmaktadır (Gilad, Rabey, & Gilad, 1995; Reis & Regunathan, 2000).

Agmatin, poliamin homeostazında da önemli bir düzenleyici molekül olarak kabul edilmektedir. L-arjininden sentezlenen agmatin, bir yandan agmatinaz enzimi aracılığıyla putresin oluşumuna katkı sağlayabilirken, diğer yandan poliamin biyosentezinin hız sınırlayıcı enzimi olan ornitin dekarboksilazı (ODC) inhibe edebilir. Bu çift yönlü düzenleyici özellik, agmatinin hücre poliamin düzeylerinin kontrolünde ve hücre proliferasyonunun modülasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Şekil 2).

Agmatinin ayrıca endokrin ve nöroendokrin sistem üzerinde çeşitli etkileri olduğu bildirilmiştir. İnsülin salınımını uyarabilen sekretagog özellikleri nedeniyle glukoz metabolizmasını dolaylı olarak modüle edebileceği; adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden adrenal ve noradrenalin salınımını etkileyebileceği gösterilmiştir. Merkezi sinir sisteminde ise luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) salınımını uyarabildiği ve morfinin etkilerini doza bağımlı olarak modüle edebildiği bildirilmiştir. Reseptör düzeyinde agmatinin α_2 -adrenerjik reseptörler, imidazolin reseptörleri ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ile etkileşebildiği; endotel hücrelerinde eNOS aktivasyonuna katkı sağlayabilirken, buna karşılık iNOS aktivitesini inhibe edebildiği ileri sürülmektedir (Galea et al., 1996; Raghavan & Dikshit, 2004; Rafi, Rafiq, & Farhan, 2024).

1.1.6. Poliaminlerin Metabolizması

Hücrel poliaminler endojen olarak tüm dokularda sentezlenir ve katabolize edilir. Bunun yanı sıra diyetle alınan besinlerden ve bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilerek emilen poliaminlerden de ekzojen kaynaklı katkı sağlanır. Poliamin homeostazının korunmasında biyosentez yolunun hız sınırlayıcı enzimi olan ornitin dekarboksilaz (ODC) ile katabolik yolda görev alan spermidin/spermin N¹-asetiltransferaz (SSAT), poliamin oksidaz (PAO) ve diğer oksidazlar önemli rol oynar (Şekil 4). Poliaminlerin endojen sentezi temel olarak L-arjinin metabolizmasıyla ilişkilidir. Birinci yolda L-arjinin, arjinaz enzimi aracılığıyla ornitine dönüştürülür; ornitin ise ODC tarafından katalizlenen reaksiyonla putresine çevrilir. Putresinden spermidin sentaz aracılığıyla spermidin, spermin sentaz aracılığıyla da spermin sentezlenir. İkinci yol ise L-arjininin arjinin dekarboksilaz (ADC) aracılığıyla agmatine dönüşmesiyle başlayan agmatin yoludur. Agmatin, agmatinaz enzimi aracılığıyla putresin sentezine katkı sağlayabilir.

Spermidin ve spermin sentezi için dekarboksile S-adenozilmetiyonin (dcSAM) gereklidir. S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz (SAMDC), S-adenozilmetiyonini (SAM) dekarboksile ederek aminopropil vericisi olan dcSAM'ı oluşturur. Putresine, spermidin sentaz aracılığıyla dcSAM'dan aminopropil grubunun aktarılması sonucunda spermidin sentezlenir. Ardından spermidine, spermin sentaz aracılığıyla ikinci bir aminopropil grubunun aktarılmasıyla spermin oluşur. Böylece majör poliaminler olan putresin, spermidin ve spermin sentezlenmiş olur. Hücre içi spermidin ve spermin konsantrasyonlarının artması durumunda bu moleküller asetiltransferazlar aracılığıyla asetillenebilir, katabolik yolağa girebilir veya hücre dışına taşınabilir. Hücre dışına salınan poliaminler ise diğer hücreler tarafından özel taşıyıcı sistemler aracılığıyla yeniden hücre içine alınabilir (Şekil 4) (Moinard et al., 2005).

Aminopropiltransferazlar tarafından katalizlenen reaksiyonlar geri dönüşümsüz olmakla birlikte, hücrel gereksinimlere bağlı olarak spermin ve spermidin katabolik geri dönüşüm yolları aracılığıyla sırasıyla spermidin ve putresine dönüştürülebilir. Bu reaksiyonlarda sitozolik asetil-CoA:spermidin/spermin N¹-asetiltransferaz (SSAT) aracılığıyla N¹-asetilspermin ve N¹-asetilspermidin gibi N-asetillenmiş ara ürünler oluşur. Daha sonra bu asetillenmiş poliaminler, poliamin oksidaz (PAO) gibi oksidazların etkisiyle daha kısa poliaminlere dönüştürülebilir. PAO aracılı reaksiyonlar sırasında aldehit türevleri ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi ürünler de açığa çıkabilir. Bu nedenle poliamin katabolizması yalnızca poliamin düzeylerinin düzenlenmesinde değil, aynı zamanda oksidatif stres ve hücrel hasar süreçlerinde de önemli olabilir.

Poliaminler, çeşitli oksidazlar ve asetiltransferazların etkisiyle çok sayıda türe ve metabolize edilir. Peroksizomlarda bulunan flavin adenin dinükleotid (FAD) bağımlı PAO, asetillenmiş poliaminlerin oksidatif yıkımında görev alır. Bu süreçte 3-asetamidopropanal gibi aldehit türevleri ve hidrojen peroksit açığa çıkabilir. Ayrıca N⁸-asetilpermidin ve N-asetilputresin oluşumunda görev alan nükleer N⁸-asetiltransferaz aktivitesi de bildirilmiştir. Asetilasyon reaksiyonları, poliaminlerin taşıdığı pozitif yük sayısını azaltarak bu moleküllerin nükleik asitler ve diğer polianyonik yapılara olan afinitesini düşürür. Asetillenmiş poliaminlerin hücre dışına atılımının artması, hücre içi poliamin konsantrasyonunun kontrol edilmesinde önemli mekanizmalardan biridir (Seiler, Delcros, & Moulinoux, 1996).

Plazmaya veya ekstraselüler ortama salınan poliaminlerin hücreler üzerindeki biyokimyasal etkileri, büyük ölçüde hücrelerin sahip olduğu taşıyıcı sistemlere bağlıdır. Memelilerde poliamin taşıma sistemleri bakterilerdeki kadar ayrıntılı tanımlanmamış olmakla birlikte, organik katyon taşıyıcı ailesine ait bazı taşıyıcıların bu süreçte rol oynayabileceği bildirilmektedir. Özellikle SLC22 ailesine ait organik katyon taşıyıcıları, örneğin SLC22A2/OCT2, poliaminlerin hücre içine alınmasında etkili olabilir. Hücre içi poliamin düzeyleri azaldığında poliamin alımı artabilir; buna karşılık hücre içi poliamin konsantrasyonlarının yükselmesi taşıyıcı aktivitenin baskılanmasına katkı sağlayabilir. Bu durum, poliamin homeostazının korunmasında hücre salınım mekanizmalarının önemli olduğunu göstermektedir.

Poliamin taşınımı bakterilerde daha iyi tanımlanmıştır. Örneğin *Escherichia coli*'de putresine özgü ATPaz bağımlı taşıma sistemleri ve spermidine özgü taşıma sistemleri bildirilmiştir. İnsan hücre hatlarında ise Satriano ve arkadaşları, L-arjininin dekarboksilasyonu ile oluşan agmatinin ATP bağımlı aktif bir taşıma sistemiyle hücre içine alınabildiğini ve diğer poliaminlerin taşınmasında yarışmalı inhibitör olarak davranabildiğini ileri sürmüştür. Aynı çalışmada agmatinin, bu taşıyıcı sistem üzerindeki yarışmalı etkisi aracılığıyla putresin, spermidin ve sperminin hücre içi düzeylerini azaltabileceği ve bu durumun antiproliferatif özellikleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Satriano et al., 2001).

1.1.7. Poliaminlerin Hastalıklarla İlişkisi

Poliamin metabolizmasındaki artış veya azalma, hücre salınım homeostazının bozulmasına yol açarak çeşitli patolojik süreçlerle ilişkilendirilmektedir. Bu düzensizlikler; inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, diyabet gibi kronik metabolik hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar ile çeşitli kanser türlerinin

patogenezinde rol oynayabilmektedir. Poliaminler, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması, aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir.

Makrofaj aktivasyonu sırasında proinflamatuvar M1 fenotipinde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonu artar ve nitrik oksit (NO) üretimi yoluyla mikrobisidal ve sitotoksik yanıt desteklenir. Buna karşılık, inflamatuvar yanıtın çözülmesi ve doku onarımının başlamasıyla birlikte makrofajlar daha çok M2 fenotipine yönelir. Bu geçiş sürecinde iNOS aktivitesinin azalması ve arjinin metabolizmasının arginaz yolu üzerinden ornitin, poliamin ve kollajen sentezine yönelmesi önemlidir. Bu nedenle poliamin metabolizması, makrofaj polarizasyonu ve inflamasyonun çözülmesi ile doku onarımı arasında önemli bir bağlantı noktası olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda inflamasyon bölgelerinde iNOS ekspresyonu, poliamin sentezindeki değişiklikler ve fagositik hücre birikimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi, poliaminler ile immün hücre aktivasyonu arasındaki bağlantıyı desteklemektedir (Shearer et al., 1997).

İnflamasyon sonrasında hasarlı dokuda onarımın gerçekleşebilmesi ve kaybedilen hücrelerin yerine yeni hücrelerin oluşabilmesi için arjinin metabolizmasının poliamin ve kollajen sentezi yönünde düzenlenmesi önem taşımaktadır. Bu süreçte spermin ve diğer poliaminlerin artışı, hücre büyümesi ve proliferasyonunu destekleyebilir. Aynı zamanda iNOS aktivitesinin baskılanması ve arginaz yolunun ön plana çıkması, makrofajların proinflamatuvar M1 fenotipinden onarım ilişkili M2 fenotipine geçişini destekleyen mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu geçişin yalnızca poliaminler tarafından yönetildiğini söylemek doğru değildir; sitokinler, büyüme faktörleri, lokal doku mikroçevresi ve metabolik sinyaller de bu süreçte rol oynamaktadır. Bir başka çalışmada ise prolaktinin T hücreleri üzerindeki immünomodülatör etkisinin, poliamin metabolizmasının düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği; bu etkinin SSAT aktivitesinde artış ve PAO aktivitesinde azalma ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca poliaminlerin pulmoner immünolojik yanıtlar ve intestinal immünoalerjik reaksiyonlar üzerinde baskılayıcı etkiler gösterebileceği de ileri sürülmüştür (Hammermann et al., 2000; Satriano et al., 1999; Satriano et al., 2001).

Poliaminlerin c-Fos ve c-Myc gibi protoonkogenlerin ekspresyonunu etkileyebilmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve doku onarımı süreçleriyle ilişkili önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Hücre proliferasyonundaki rollerinin yanı sıra poliaminler, yara iyileşmesi için gerekli olan fibroblast proliferasyonu ve ekstraselüler matriks düzenlenmesinde de görev alabilir. Poliaminler ayrıca transglutaminazlar için substrat olarak işlev

görebilir. Ca^{2+} bağımlı bu enzimler, proteinler ile primer aminler arasında ϵ -(γ -glutamil) lizin bağlarının oluşumunu katalizler. Transglutaminaz ekspresyonu TGF- β gibi mediyatörler tarafından artırılabilir ve TGF- β gen ekspresyonunun düzenlenmesinde poliaminlerin gerekli olabileceği bildirilmektedir. Bu enzimlerin yara iyileşmesi sırasında apoptoz, osteogenez, hücre sinyalleme ve hücre adezyonu gibi çok sayıda hücre ve ekstraselüler süreçte rol aldığı gösterilmiştir (Park et al., 2013; Pfeffer et al., 2001).

1.1.8. Poliaminler ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Oksijen kullanılan reaksiyonlarda elektron transferinin tam olarak gerçekleşmediği koşullarda süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($\bullet OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi reaktif türler oluşabilir. Bu moleküller, yüksek reaktivite özellikleri nedeniyle hücre membranları, proteinler, fosfolipitler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve diğer hücre bileşenlerle etkileşime girerek hücre hasara yol açabilir. Serbest radikalleri veya reaktif türleri nötralize eden, ortadan kaldıran ya da daha kararlı yapılara dönüştüren moleküller antioksidanlar olarak adlandırılır. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda özellikle $\bullet OH$, $ONOO^-$ ve $O_2^{\bullet-}$ gibi reaktif türler membran ve DNA hasarına neden olabilir; hasarın şiddetli ve onarılamaz düzeye ulaşması durumunda hücreler apoptoz veya diğer hücre ölümü yollarına girebilir (Allen & Tresini, 2000).

Poliaminler, hücre metabolizma sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin etkilerini sınırlandırabilmeleri nedeniyle bazı koşullarda hücre koruyucu ve antioksidan özellik gösterebilir. Daha önce belirtildiği gibi poliaminler, DNA gibi negatif yüklü hücre moleküllerle elektrostatik etkileşimler kurabilir. DNA ile poliaminler arasındaki bu güçlü etkileşim, DNA'nın yapısal stabilitesinin korunmasına katkı sağlayabilir ve reaktif türlerin oluşturabileceği hasarı azaltabilir. Ayrıca poliaminlerin hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu baskılayabildiği bildirilmektedir. Lipid peroksidasyonu, özellikle doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasara uğramasıyla hücre zarının akışkanlık, geçirgenlik ve bütünlüğünün bozulmasına neden olan önemli bir süreçtir.

Bakteri modellerinde yapılan çalışmalar da poliaminlerin oksidatif strese karşı koruyucu etkilerini desteklemektedir. *Escherichia coli* ile yapılan çalışmalarda putresinin, oksidatif strese karşı savunmada görev alan *oxyR*, *katE* ve *katG* gibi genlerin ekspresyonunu artırarak serbest radikallere maruz kalan bakterilerin sağkalımını desteklediği gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda

spesifik bir putresin inhibitörü olan 1,4-diamino-2-butanonun oksidatif stres koşullarında *oxyR* ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, poliaminlerin DNA'ya bağlanma ve stres yanıtı genlerinin ekspresyonunu düzenleme özellikleri aracılığıyla bakteri modellerinde oksidatif strese karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Allen et al., 2000; Drolet et al., 1986; Rider et al., 2007; Tadolini et al., 1984; Tkachenko & Nesterova, 2001).

Poliaminlerin reaktif oksijen türlerini sınırlama potansiyeline yönelik çalışmalarda, sperminin spermidine kıyasla kültüre edilmiş hücrelerde H_2O_2 'ye karşı daha güçlü koruyucu etki gösterebildiği bildirilmiştir. Spermin senteziyle ilişkili genetik yetersizliği bulunan fare fibroblastları ile normal fibroblastların karşılaştırıldığı in vitro çalışmalarda, 1–2 mM H_2O_2 maruziyeti altında spermin eksikliği olan hücrelerin oksidatif strese daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 10 μ M spermin uygulamasının, aynı konsantrasyondaki spermidine göre H_2O_2 kaynaklı hücresel hasara karşı daha belirgin koruyucu etki sağladığı bildirilmiştir (Rider et al., 2007).

Bununla birlikte, poliaminlerin oksidatif stres üzerindeki etkileri yalnızca koruyucu değildir. Poliamin düzeylerinin yüksek olduğu veya katabolik yolların aşırı aktive olduğu durumlarda, amin oksidazların aktivitesinin artması reaktif oksijen türlerinin oluşumuna katkıda bulunabilir. Spermin oksidaz (SMO) ve asetillenmiş poliamin oksidaz (AcPAO) aracılı reaksiyonlar sırasında H_2O_2 ve 3-aminopropanal gibi aldehit türevleri oluşabilir. Bu aldehitler kararsız moleküllerdir ve deaminasyon reaksiyonları sonucunda akroleine dönüşebilir. Doymamış reaktif bir aldehit olan akrolein oldukça toksiktir ve proteinlerin lizin kalıntılarıyla reaksiyona girerek N ϵ -(3-formil-3,4-dehidropiperidino)lizin (FDP-lizin) gibi oksidatif stres belirteci olarak değerlendirilebilen kompleks ürünler oluşturabilir.

Bu nedenle poliamin metabolizması, fizyolojik koşullarda hücresel koruyucu mekanizmalara katkı sağlayabilirken, ısı stresi ve çeşitli patolojik durumlar gibi fizyolojik olmayan koşullarda oksidatif hasarı artıran bir kaynak haline gelebilir. Çin hamsteri over hücrelerinde yapılan ısı stresi çalışmalarında, poliamin oksidasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak reaktif türlerin yükselmesiyle hücre canlılığını olumsuz etkileyen toksik etkilerin geliştiği gösterilmiştir (Harari, Fuller, & Gerner, 1989; Šebela & Rašková, 2023).

SONUÇ

Kronik inflamasyon, birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan temel süreçlerden biridir. Bağışıklık sisteminin bakteriyel, viral ve kimyasal uyarılara karşı geliştirdiği savunma yanıtı fizyolojik olarak koruyucu olsa

da, bu yanıtın uygun şekilde sonlandırılmaması doku hasarı, homeostaz bozukluğu ve kronik hastalık gelişimine yol açabilmektedir. Poliaminler; bağışıklık hücrelerinin farklılaşması, makrofaj polarizasyonu, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve doku onarım süreçlerinde önemli görevler üstlenmektedir. Özellikle M1 fenotipinden M2 onarım ilişkili fenotipe geçişte arjinin-poliamin metabolizmasının rolü, bu moleküllerin inflamasyon ve doku tamiri arasındaki denge açısından önemini göstermektedir. Bu nedenle poliamin metabolizmasının daha iyi anlaşılması, kronik inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

- Ahmed, A. U. (2011). An overview of inflammation: Mechanism and consequences. *Frontiers in Biology*, 6(4), 274–281.
- Allen, R. G., & Tresini, M. (2000). Oxidative stress and gene regulation. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(3), 463–499. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00242-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00242-7)
- Bachrach, U. (2010). The early history of polyamine research. *Plant Physiology and Biochemistry*, 48(7), 490–495.
- Chen, J. Q., Szodoray, P., & Zeher, M. (2016). Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 50(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8473-z>
- Cigdem, B., Bolayir, A. S. L. I., Celik, V. K., Kapancik, S., Kilicgun, H., Gokce, S. F., & Gulunay, A. (2020). The role of reduced polyamine synthesis in ischemic stroke. *Neurochemical Journal*, 14, 243–250.
- Cui, J., Pottosin, I., Lamade, E., & Tcherkez, G. (2020). What is the role of putrescine accumulated under potassium deficiency? *Plant, Cell & Environment*, 43(6), 1331–1347.
- Dasdelen, D., Cetin, N., Menevse, E., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2023). Effects of putrescine on oxidative stress, spermidine/spermine-N(1)-acetyltransferase, inflammation and energy levels in liver and serum in rats with brain ischemia-reperfusion. *Physiology International*, 110(1), 34–45.
- Drolet, G., Dumbroff, E. B., Legge, R. L., & Thompson, J. E. (1986). Radical scavenging properties of polyamines. *Phytochemistry*, 25(2), 367–371.
- Dudley, H. W., Rosenheim, M. C., & Rosenheim, O. (1924). The chemical constitution of spermine. I. The isolation of spermine from animal tissues, and the preparation of its salts. *Biochemical Journal*, 18, 1263–1272.
- Feghali, C. A., & Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*, 2, d12–d26.
- Galea, E., Regunathan, S., Eliopoulos, V., Feinstein, D. L., & Reis, D. J. (1996). Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochemical Journal*, 316(1), 247–249. <https://doi.org/10.1042/bj3160247>
- Gilad, G., Rabey, J., & Gilad, G. M. (1995). Agmatine metabolism and neuroprotection. *Society for Neuroscience Abstracts*, 21, 555.
- Hammermann, R., Dreissig, M. D., Mössner, J., Fuhrmann, M., Berrino, L., Göthert, M., & Racké, K. (2000). Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages. *Molecular Pharmacology*, 58(6), 1294–1302.

- Harari, P. M., Fuller, D. J., & Gerner, E. W. (1989). Heat shock stimulates polyamine oxidation by two distinct mechanisms in mammalian cell cultures. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 16(2), 451–457. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90341-6](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90341-6)
- Hurley, J. V. (1972). *Acute inflammation*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone.
- Janicka-Russak, M., Kabała, K., Młodzińska, E., & Kłobus, G. (2010). The role of polyamines in the regulation of the plasma membrane and the tonoplast proton pumps under salt stress. *Journal of Plant Physiology*, 167(4), 261–269.
- Justiz Vaillant, A. A., Sabir, S., & Jan, A. (2024). *Physiology, immune response*. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Kojima, S., & Kamio, Y. (2012). Molecular basis for the maintenance of envelope integrity in *Selenomonas ruminantium*: Cadaverine biosynthesis and covalent modification into the peptidoglycan play a major role. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 58(3), 153–160.
- Kossel, A. (1910). *Über das Agmatin*. Heidelberg, Germany.
- Ladenburg, A., & Abel, J. (1888). Ueber das Aethylenimin (Spermine). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 21, 758–766.
- LaRocca, T. J., Gioscia-Ryan, R. A., Hearon, C. M., Jr., & Seals, D. R. (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 134(7–8), 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.04.004>
- Leeuwenhoek, A. (1677). *Observationes D. Anthonii Leeuwenhoek, de natis e semine genitali animalculis*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 12, 1040–1043.
- Ma, W., Chen, K., Li, Y., Hao, N., Wang, X., & Ouyang, P. (2017). Advances in cadaverine bacterial production and its applications. *Engineering*, 3(3), 308–317.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435.
- Moinard, C., Cynober, L., & de Bandt, J. P. (2005). Polyamines: Metabolism and implications in human diseases. *Clinical Nutrition*, 24(2), 184–197.
- Nemazee, D. (2017). Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nature Reviews Immunology*, 17(5), 281–294. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Park, M. H., & Igarashi, K. (2013). Polyamines and their metabolites as diagnostic markers of human diseases. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.097>
- Pegg, A. E., & Michael, A. J. (2010). Spermine synthase. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67, 113–121.

- Pfeffer, L. M., Yang, C. H., Murti, A., McCormack, S. A., Viar, M. J., Ray, R. M., & Johnson, L. R. (2001). Polyamine depletion induces rapid NF-kappa B activation in IEC-6 cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(49), 45909–45913. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108097200>
- Rafi, H., Rafiq, H., & Farhan, M. (2024). Pharmacological profile of agmatine: An in-depth overview. *Neuropeptides*, 105, 102429. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2024.102429>
- Raghavan, S. A., & Dikshit, M. (2004). Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacological Research*, 49(5), 397–414. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.10.008>
- Reis, D. J., & Regunathan, S. (2000). Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(5), 187–193. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01460-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01460-7)
- Rider, J. E., Hacker, A., Mackintosh, C. A., Pegg, A. E., Woster, P. M., & Casero, R. A., Jr. (2007). Spermine and spermidine mediate protection against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. *Amino Acids*, 33(2), 231–240.
- Satriano, J., Ishizuka, S., Archer, D. C., Blantz, R. C., & Kelly, C. J. (1999). Regulation of intracellular polyamine biosynthesis and transport by NO and cytokines TNF-alpha and IFN-gamma. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 276(4), C892–C899.
- Satriano, J., Isome, M., Casero, R. A., Jr., Thomson, S. C., & Blantz, R. C. (2001). Polyamine transport system mediates agmatine transport in mammalian cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 281(1), C329–C334.
- Satriano, J., Schwartz, D., Ishizuka, S., Lortie, M. J., Thomson, S. C., Gabbai, F., Kelly, C. J., & Blantz, R. C. (2001). Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: Beneficial effects in sepsis. *Journal of Cellular Physiology*, 188(3), 313–320.
- Schmid-Schönbein, G. W. (2006). Analysis of inflammation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 8, 93–151.
- Seiler, N., Delcros, J. G., & Moulinoux, J. P. (1996). Polyamine transport in mammalian cells: An update. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 28(8), 843–861.
- Shearer, J. D., Richards, J. R., Mills, C. D., & Caldwell, M. D. (1997). Differential regulation of macrophage arginine metabolism: A proposed role in wound healing. *American Journal of Physiology*, 272(2 Pt 1), E181–E190.
- Šebela, M., & Rašková, M. (2023). Polyamine-derived aminoaldehydes and acrolein: Cytotoxicity, reactivity and analysis of the induced protein modifications. *Molecules*, 28(21), 7429.

- Tadolini, B., Cabrini, L., Landi, L., Varani, E., & Pasquali, P. (1984). Polyamine binding to phospholipid vesicles and inhibition of lipid peroxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 122(2), 550–555.
- Taussig, M. J. (1988). Molecular genetics of immunoglobulins. *Immunology Supplement*, 1, 7–15.
- Tkachenko, A. G., & Nesterova, L. I. (2001). The role of putrescine in oxidative stress defense genes expression regulation in *Escherichia coli*. *Mikrobiologiya*, 70(2), 168–173.
- Waldmann, H. (2016). Mechanisms of immunological tolerance. *Clinical Biochemistry*, 49(4–5), 324–328.
- Wang, Y., & Wu, W. H. (2013). Potassium transport and signaling in higher plants. *Annual Review of Plant Biology*, 64, 451–476.

