

Viral Enfeksiyonlar

Gökhan Biçim*
A. Süha Yalçın**

Virüsler canlı hücrelerin içinde çoğalan ve normal mikroskop ile görülemeyecek kadar küçük (20-350 nm çapında) enfeksiyon ajanlarıdır. Hayvanları, bitkileri, bakterileri ve arkea dahil her türlü organizmayı enfekte edebilirler. Virüsler kapsid adı verilen koruyucu bir protein ile çevrili DNA veya RNA genetik materyalinden meydana gelirler. Genleri olmasına rağmen, yaşamın temel birimi olarak görülen hücresel bir yapıya sahip olmadıklarından, canlı olarak kabul edilmez ve biyolojik ajan olarak adlandırılırlar. Poxviridae familyası virüsleri hariç, virüsler bakterilerden çok daha küçüktür ve incelenmelerinde elektron mikroskopları kullanılır. Bazı virüslerde, konak hücre zarına benzer şekilde fosfolipit ve protein içeren bir membran olan viral zarf bulunur. Zarfın yüzeyindeki glikoproteinler virüsü konakçının bağışıklık sisteminden korumaya yardımcı olabileceği gibi konakçı reseptörlerinin tanınmasına ve reseptörlere bağlanmaya aracılık eder. Viral zarf konakçının hücre zarı ile kaynaşarak viral kapsidin ya da genomun hücreye girmesini de sağlayabilir. Zarflı virüsler konak hücreden tomurcuklanarak ayrıldıkları için konak hücrenin zayıflamasına ve ölümüne neden olurlar. Bu tür virüsler lipit yapısındaki zarfları sayesinde, zarfsız virüslere göre yüksek sıcaklığa, düşük nemli ortamlara, deterjanlara ve alkol içeren dezenfektanlara karşı daha duyarlıdır. Bazı DNA virüsleri ile RNA virüsleri zarflı virüsler grubuna dahildir. Zarflı virüsler mükemmel adaptasyon yeteneğine sahiptir. Konaktaki bağışıklık sisteminden kaçmak için kısa sürede mutasyon geçirebilirler.¹ Bu durum genellikle RNA virüslerinde görülür. Örneğin, koronavirüsler

* İstanbul Kent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Biyokimya Birimi

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

1 Hulo, C., de Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Research*, 39(Database issue), D576-582. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq901>.

RNA genomik yapısına sahip zarflı virüslere dendir. SARS virüsü, SARS-CoV-2 ve MERS virüsü bu grubun başlıca üyelerindedir.²

Bilindiği gibi organizmada reaktif türlere karşı koyma enzimleri ve enzim olmayan bileşenleri içeren antioksidan savunma sistemi ile sağlanır. Bazen bu savunma yeterli olmaz, reaktif türlerin üretimindeki bir takım dengesizlikler ve vücudun bunları yeterince kontrol edememesi oksidatif strese yol açar. Viral enfeksiyonları takiben hücrel redoks ortamında ortaya çıkan etkiler de farklıdır. Reaktif türlerin oluşumuna paralel olarak sinyal iletiminde, antioksidan savunmada ve diğer metabolik süreçlerde dengesizlikler gözlenir. Viral patogenezin sonuçlarını azaltmak için oksidatif stresin modülasyonu önemlidir ve yeni bir farmakolojik yaklaşımı temsil eder. Bu bölümde DNA ve RNA virüsleri ile retrovirüslerin reaktif türler ve oksidatif stres üzerine olan etkileri ele alınmıştır

Virüsler ve oksidatif stres

Bir virüsün, konakçıda reaktif türlerin düzeylerini artırarak oksidatif stresi indükleyebileceğine dair ilk kanıt 1979 yılında elde edilmiştir. Fare splenositlerinde yapılan bu çalışmada bir paramiksovirus olan Sendai virüsü ile enfeksiyonun kemilüminesans seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca UV ışığı ile etkisiz hale getirilen virüsün reaktif türleri üretebildiği, buna karşın ısı ile etkisiz hale getirilen virüsün bu etkiyi göstermediği bildirilmiştir. Bu durum söz konusu etkilerde viral yapı konformasyonunun aracılık ettiğini düşündürmektedir. Daha sonraları yapılan çalışmalar birçok retrovirus ile DNA ve RNA virüslerinin reaktif türleri üreterek hücre ölümüne neden olabileceğini göstermiştir.

Reaktif türlerin hücre aktivasyonundaki rolü ile ilgili olarak şunlar söylenebilir: Hücre tipine ve ilgili virüse bağlı olarak viral replikasyonu kolaylaştırabilir ya da teşvik edebilirler. Reaktif türlerin hücrel fonksiyonlar üzerindeki etkisi, miktarlarına ve hücrenin onlara ne kadar süreyle maruz kaldığına bağlıdır. Genellikle virüsler reaktif türlerin üretiminde farklılık gösterir, ancak hem üretimi hem de antioksidan tüketimini içeren ortak bir patojenik yolu paylaşırlar. Enfeksiyon sırasında virüsler, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar hücreler tarafından saptanır, kuşatılır ve fagosite edilir. Patojenler, fagositik hücrelerde NADPH oksidaz kompleksinin ve nitrik oksit sentazın ekspresyonunu aktive ederek reaktif türlerin üretiminin artmasına neden olurlar. Virüsler tarafından indüklenen fagositlerin aktivasyonu oksidatif stres ile ilişkilidir; çünkü hem reaktif türler salınır hem de aktive edilmiş fagositler prooksidan sitokinleri

2 Sahin, F., & Demir, S. (2020). Virüsler, Viral Pandemileri Etkileyen Faktörler ve Sonuçları. In (pp. 55-76). <https://doi.org/10.53478/TUBA.2020.026>.

salabilir. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi prooksidan sitokinler, retiküloendotelial sistem tarafından demir alımını ve demir birikimini destekler. Bunun sonucunda Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları yoluyla hidroksil radikali oluşturulur. Viral enfeksiyonlarca indüklenen oksidanlar (NO , O_2^- , OH^* gibi) hücrel yanıtın modülasyonuna, viral replikasyonun düzenlenmesine, konak savunmalarına ve viral patogeneze katkıda bulunabilecek H_2O_2 gibi yan ürünleri oluşturur. Reaktif türlerle yakından ilişkili olan farklı sinyal yollarındaki değişiklikler ise adezyonu, gen ekspresyonunu, hücrel metabolizmayı, hücre döngüsünü ve hücre ölümünü modüle edebilir. Viral enfeksiyonların gelişimi için de reaktif türler önemlidir. ³ Bu nedenle, hücrenin redoks durumu, hücre tipine ve ilgili virüse bağlı olarak belirli viral enfeksiyonlara fayda sağlayabilir ya da zarar verebilir. Başlangıçta reaktif türler enfeksiyonla savaşır ve konak hücre için apoptozun indüksiyonuna katkıda bulunabilen bir koruma mekanizması olarak görülürler. Bununla birlikte, viral çoğalmanın ilerlemesiyle, redoks homeostazında dengesizliğe neden olan aşırı miktarlarda reaktif tür oluşumu söz konusudur. Viral enfeksiyonların oluşturduğu oksidatif stres; inflamatuvar yanıtlar, hücre ölümü ve kilo kaybı dahil patogenezin çeşitli yönlerine katkıda bulunabilir. Konak hücrenin redoks durumundaki değişiklikler belirli viral mutantların seçimine ve mutasyonlara yol açabilir. Ayrıca viral replikasyonu artıran NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir. Reaktif türler ile oluşan lipid peroksidasyon ürünleri; hücrelerin aktivasyon durumunun modülasyonu ve konakçıda inflamatuvar/immün yanıtların düzenlenmesi gibi yollarla konakçının dokularında ve viral bileşenlerde oksidatif hasara neden olabilir. Enfekte olan bitişik hücrelerin oksidatif hasarı da viral yayılmayı sınırlayabilir. Bu nedenle, oksidatif stresin özellikle hücrel fonksiyonlar ve viral replikasyon üzerine etkileri hakkındaki bilgilerimizi geliştirmek, önümüzdeki yıllar için önemli olacaktır.

İnsan papilloma virüsü

İnsan papilloma virüsü (*Human papilloma virus*, HPV) enfeksiyonunda, mutajenez başlatma ve neoplastik ilerlemedeki rolleri nedeniyle reaktif türler önemlidir. ⁴ Antioksidan savunma sisteminin yeterince etkin olmaması sonucu reaktif türler lipitlere, proteinlere, DNA'ya zarar verebilir ve hücrelerin normal fonksiyonlarını inhibe edebilir. Bu durum hücre transformasyonu ile ilişkili kromozom

-
- 3 Molteni, C. G., Principi, N., & Esposito, S. (2014). Reactive oxygen and nitrogen species during viral infections. *Free Radical Research*, 48(10), 1163-1169. <https://doi.org/10.3109/10715.762.2014.945443>.
 - 4 De Marco, F. (2013). Oxidative stress and HPV carcinogenesis. *Viruses*, 5(2), 708-731. <https://doi.org/10.3390/v5020708>.

anormalliklerini arttırır. Hemen hemen tüm kanserlerde reaktif türlerin aşırı üretimi tespit edilmiştir; bunlar hücre içi sinyal yollarında ikincil haberciler olarak görev yapar, tümör gelişimini ve ilerlemesini birçok yönden teşvik ederler. Oksidatif stres, HPV enfeksiyonunda HPV onkogenlerinin DNA'ya entegrasyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca, çalışmalarda oksidatif stresin viral adsorpsiyon, viral giriş ve viral gen ekspresyonunun kurulması dahil olmak üzere HPV enfeksiyonunun farklı aşamalarını desteklediğini ileri sürülmektedir. HPV enfeksiyonu sonrası üretilen reaktif türler MAPK, NF-kB, PI3K, p53, b-katenin/Wnt gibi moleküllerin aracılık ettiği hücresel sinyal yollarını ve anjiyogenez ile ilişkili yolları aktive edebilir. Bütün bu değişiklikler, hücre büyümesi/çoğalması, farklılaşması, protein sentezi, glukoz metabolizması üzerine etkiler ve inflamasyonun modülasyonu yoluyla viral patogeneze katkıda bulunur. HPV'nin, SOD, CAT, peroksiredoksin, glutatyon S-transferaz gibi antioksidan enzimlerin düzenlenmesi, oksidasyona karşı korunma ve stres tarafından indüklenen apoptozun baskılanması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla, enfekte olmuş hücrelere oksitleyici ortamda hayatta kalma yeteneği sağladığı da vurgulanmaktadır. Bu adaptasyon, anti-apoptotik ve antioksidan moleküllerin up-regülasyonu yoluyla, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve anti-kanser ilaçlara karşı direnç geliştirmesini sağlar. Bununla birlikte, hücre içi oksidatif stres seviyelerindeki artışın nasıl algılandığı ve antioksidan genler ile hayatta kalma genlerinin ekspresyonlarını düzenlemek üzere reaktif türlerin spesifik hücre içi sinyallere nasıl dönüştürüldüğü hakkında hala çok az şey bilinmektedir.

Hepatit B virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesinden zarflı bir DNA virüsü olup kuluçka süresi 25-180 gün arasındadır. Virüs başlıca perkütan yol ve çok yakın temastaki kişiler arasında aktarılan vücut sıvıları ile yayılır. HBV enfeksiyonu klinik olarak akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon veya primer hepatosellüler karsinoma şeklinde gözlenir. Hastaların %5-10'unda kronik hepatit; kronik hepatitlilerin de %10'unda siroz ve karaciğer yetmezliği gelişebilir. Primer hepatosellüler karsinoma gelişen olgularının %80'i kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Yapılan birçok çalışma, HBV'nin hücrelerde, farelerde veya hastalarda oksidatif stresi indüklediğini ve bu durumun hepatosellüler karsinom gelişimine öncülük ettiğini göstermektedir.⁵ Bazı deneysel çalışmalarda, kronik viral hepatitteki oksidatif stresin hücre hasarında ve DNA ile RNA yapısının bozulmasında rolü olduğu gösterilmiştir. Akut karaciğer

5 Alavian, S. M., & Showraki, A. (2016). Hepatitis B and its Relationship With Oxidative Stress. *Hepatitis Monthly*, 16(9), e37973-e37973. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.37973>.

hasarında ve hepatik inflamasyonda hücre ölümünü tetikleyen asıl toksik araçların, nötrofillerde ve Kupffer hücrelerinde üretilen reaktif oksijen türleri olduğu bildirilmiştir. Birçok araştırmacı HBV'nin oksidatif stresi tetiklediğini ve kronik karaciğer hastalığı olan HBV ile enfekte olgularda oksidatif stresin varlığını bildirmiştir. Kronik hepatitli hastalarda yüksek seviyelerde lipit peroksidasyonu yanı sıra DNA hasarı bulunması, oksidatif stresin HBV tarafından indüklenen karaciğer hasarında önemli rol oynadığını düşündürmektedir. HBV ile enfekte olan hastalar, enfeksiyon sırasında oksidatif stresin göstergelerinden olan Cu/Zn-SOD ve GPx'te bir azalma ve malondialdehit (MDA) seviyelerinde artış gösterir. Ayrıca alfa-interferon ve lamivudin ile tedaviden sonra lipit peroksidasyon ürünlerinde bir azalma ve antioksidan enzim seviyelerinde bir artış gözlemlenmiştir. Oksidatif stres hastalığın şiddetiyle de ilgilidir. Ağır HBV enfeksiyonu olan olgularda lipit peroksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı artmıştır. Kronik enfeksiyonda, HBV DNA parçaları konakçı DNA'sı ile mutasyonlar oluşturmak üzere birleşir. Bu parçalar hepatokarsinogenezle ilişkili, hepatit B virüs X protein (HBx) veya kesik pre-S proteinlerini kodlarlar. HBx, lipit peroksidasyonunu tetikler ve sonuçta insan hepatoblastoma hücre dizisinde (HepG2) TNF- α ekspresyonu artışına yol açar. Pre-S mutant taşıyan transgenik farelerin karaciğerinde oksidatif DNA hasarı olduğu, HBx taşıyan farelerin karaciğerlerinde ve HepG2-HBx hücrelerinde reaktif oksijen türleri seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Enfekte hücrelerdeki HBV replikasyonunun, reaktif türlerin üretimini artırarak oksidatif stresi indüklediği ve mitokondriyal SIRT3 proteinini aşırı eksprese eden transfekte edilmiş hücrelerin reaktif türlerin üretimini azaltarak, enfekte hücrelerdeki oksidatif hasarı ve viral replikasyonu baskıladığı da gösterilmiştir. Viral enfeksiyona yanıt olarak, lokal inflamasyon odağı tarafından üretilen ve spesifik olmayan oksidatif stresin yanında, HBV tarafından kodlanmış proteinlerin hücresel DNA onarım yollarını inhibe edebileceği bildirilmiştir. Bu değişiklikler, HBV ile enfekte hücrelerde hücre içi antioksidan savunmanın olumsuz etkilendiğini ve apoptoza yol açarak yaygın karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermektedir.

Hepatit C virüsü

Hepatit C virüsü (HCV) flavivirüs ailesinin bir üyesi olan zarflı bir RNA virüsüdür. Kuluçka süresi 11-150 gün arasındadır. Başlıca bulaş yolu enfekte kan ve kan ürünleridir. HCV enfeksiyonu post-transfüzyon hepatitlerinin asıl nedenidir ve alıcıların %5-10'unda gelişebilir. Akut veya kronik HCV enfeksiyonları şeklinde gelişebilir. HCV ile bulaşlı kan transfüzyonunun 1-3 haftalarında viremi gözlemlenebilir. Akut enfeksiyonun asemptomatik olabilmesinin yanında, kronik hepatit C enfeksiyonu sonrası siroz ve hepatik karsinoma gelişebilir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; akut

hepatit C hastalarının %80'inde kronik hepatit C, % 20'sinde siroz ve %1-5'inde hepatik karsinoma gelişmektedir. Pek çok çalışmada, oksidatif stresin HCV'nin hepatik patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. ⁶ HCV ile enfekte olan hastaların, serum ve karaciğer biyopsi örneklerinde, MDA, 8-OHdG ve tiyoredoksin gibi çeşitli oksidatif stres belirteçlerinde artış bildirilmiştir. Ayrıca, kronik hepatit C hastalarında karaciğer biyopsileri ve lenfositlerde yapılan reaktif oksijen türleri ölçümlerinde artış gözlenmiştir. Diğer hepatit virüslerine kıyasla, HCV reaktif oksijen türlerini daha fazla üretmektedir. Hepatit A, B, E hastaları ile karşılaştırıldığında kronik hepatit C hastalarının %80'inde kronik hastalık gelişimi gözlenmektedir. HCV'nin çeşitli yapısal ve yapısal olmayan çekirdek proteinlerinin (core proteini, NS3, NS5A, E1, E2, NS4B) ekspresyonu oksidatif stresin indüklenmesi ile ilişkilidir. Bunun sonucunda DNA yapısında karsinojeneze katkıda bulunan hasarlar meydana gelir. Yapısal protein olmayan NS5A, hücrelerde oksidatif stresi indükleyerek NF-kB ve STAT-3 gibi hücrel transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir. Endoplazmik retikulum stresinin bir sonucu olarak Ca^{+2} serbest bırakılır ve mitokondri tarafından kolayca alınır. Bu durum mitokondrilerde transmembran potansiyelini etkiler ve mitokondride yükselen reaktif türler oksidatif stresi indükler. NS5A mitokondrilerde glutatyonun oksidasyonuna neden olarak da oksidatif stres artışına yol açar. Daha sonra da NF-kB ve STAT-3 gibi transkripsiyon faktörlerinin çekirdeğe translokasyonu gerçekleşir, bu da oksidatif strese yol açar. HCV proteini NS5A'nın, p38 MAPK, JNK ve AP-1'in aktivasyonunda da kritik bir rol oynadığı ve Mn-SOD artışına neden olduğu bildirilmiştir. HCV NS5A tarafından AP-1 ve Mn-SOD'un aktivasyonu, konakçının redoks durumunun düzenlenmesinde önemli olabilir. Akut karaciğer hasarı ve karaciğer iltihabı sırasında, hücre ölümünü indüklemek üzere Kupffer hücreleri ve nötrofiller tarafından ana toksik araçlar olarak reaktif türler üretilir. Bu hücreler hepatositlere komşu olduklarından, oluşan H_2O_2 gibi reaktif türler hepatositlere difüze olarak hücre içi sinyalleşmeyi indükleyebilir. HCV enfeksiyonlarında reaktif türlerin artışına paralel olarak antioksidan savunmada bir azalma vardır. Bu değişiklikler siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabilir. Bazı klinik çalışmalar, antioksidanların eklenmesinin oksidatif stresin neden olduğu karaciğer hasarını iyileştirebileceğini ve HCV enfeksiyonu için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermiştir.

6 Jain, S. K., Pemberton, P. W., Smith, A., McMahon, R. F., Burrows, P. C., Aboutwerat, A., & Warnes, T. W. (2002). Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *Journal of Hepatology*, 36(6), 805-811. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00060-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00060-0).

Japon ensefalit virüsü

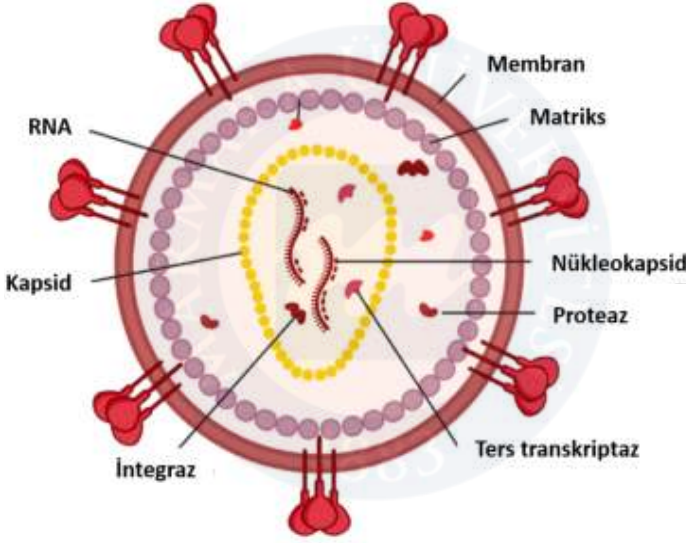
Japon ensefalit virüsü (JEV) enfekte hastaların yaklaşık %20-30'unda ölüme yol açabilir. Hastalarda gözlenen nöronal apoptoz ve inflamasyon JEV ile indüklenen sitopatolojiye atfedilir. Bununla birlikte, viral sitopatolojiye bağl hücre hasarının kapsamı belirsizdir. Sıçan kortikal glial hücrelerinde, JEV enfeksiyonunun süperoksit radikali oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca sıçan akut JEV enfeksiyonu modellerinde peroksinitrit gibi reaktif türlerin arttığı ortaya konmuştur. Bir başka çalışmada JEV enfeksiyonu, sıçanların beyinlerinde SOD seviyelerini arttırmıştır. Ek olarak, insan promonosit hücrelerinde, p38 MAPK sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ile birlikte hücre içi reaktif tür seviyelerinde bir artış gözlenmiştir. Ayrıca JEV enfeksiyonu, sitoplazmik oksidasyonu artırarak enfeksiyon sırasında homeostatik redoks dengesine müdahale edecek olan, tiyoredoksin ekspresyonunu down-regüle etmektedir. Endoplazmik retikulum stresi, reaktif türlerin üretimi ve NF-kB aktivasyonu gibi birçok önemli mekanizma JEV tarafından indüklenen apoptoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, JEV enfeksiyonu mikrogial aktivasyonla da ilişkilidir ve IL-1b ve IL-18 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanır. Reaktif türler, ATP'nin ve mitokondriyal membran potansiyelinin kaybını tetikleyen, mitokondriden sitokrom c salınımına ve kaspaz 3'ün aktivasyonuna yol açan ve nöronal apoptoza neden olan, peroksinitriti oluşturmak üzere de reaksiyona girebilir.

İnsan immün yetmezlik virüsü

İnsan immün yetmezlik virüsü (*Human immunodeficiency virus*, HIV) enfeksiyonunda, bağışıklık fonksiyonlarında bir azalma ile birlikte antioksidanların tükenmesi de söz konusudur. Bağışıklık hücreleri, redoks dengesini, bütünlüklerini ve işlevlerini korumak için diğer hücrelerden daha yüksek konsantrasyonda antioksidan gerektirir. Bu nedenle, oksidatif stres HIV enfeksiyonunda çok önemli bir yere sahiptir.⁷ Başlıca antioksidanlardan olan katalaz enzimi ile GSH azalması, programlı hücre ölümünü işaret eden OH• radikallerini artıran aşırı H₂O₂ birikimine yol açar. Bunun CD4 hücrelerinin apoptoza sürüklenmesi ve bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerinin işlevindeki değişiklikler dahil olmak üzere farklı şekillerde immün yetmezliğin ilerlemesine katkısı olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin yanı sıra, diğer viral enfeksiyonların HIV replikasyonunu teşvik edebileceği ve hem viral replikasyon hem de bağışıklık sisteminin inflamatuvar sitokinlerinin aktivasyonu için gerekli olan

7 Ivanov, A. V., Valuev-Elliston, V. T., Ivanova, O. N., Kochetkov, S. N., Starodubova, E. S., Bartosch, B., & Isagulians, M. G. (2016). Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8910396. <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>.

NF-kB'yi aktive edebileceği bilinmektedir. HIV ile enfekte hastalar ve AIDS hastaları genellikle yüksek serum hidroperoksit ve MDA seviyelerine sahiptir. Yapılan çalışmaların çoğu, hem antioksidan sistem bileşenlerinin azaldığını hem de yüksek düzeyde oksidanların varlığını göstermektedir. Ayrıca eritrositlerde ve T hücrelerinde hastalığın ilerlemesi ile yakından ilişkili olarak azalmış GSH seviyeleri belirlenmiştir. GSH, n-asetil sistein ve ATP'nin oral yoldan verilmesinden sonra, virüs kaynaklı hücre hasarında önemli bir iyileşme olmuştur.



Şekil 1. HIV virüsünün yapısı⁸

Solunum yolu viral enfeksiyonları

Dünya çapında milyonlarca insanı, özellikle de çocukları ve yaşlıları etkileyen bir grup hastalığı temsil eder. İnfluenza virüsü (IV), solunum sinsitiyal virüsü (RSV), insan rinovirüs (HRV), insan metapneumovirüs (HMPV), parainfluenza, adenovirüs ve koronavirüsü (CoV) gibi virüsleri içeren solunum yolu virüsleri, insanlarda üst ve/veya alt solunum yollarını enfekte edebilir. Birçoğu burun tıkanıklığı, öksürük, boğaz ağrısı ve ateş gibi yaygın klinik belirtilere veya bronşiolit, pnömoni ve akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gibi daha spesifik ve ciddi belirtilere neden olur.⁹

8 Rossi, E., Meuser, M. E., Cunanan, C. J., & Cocklin, S. (2021). Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*, 11(2), 100. <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/100>.

9 Kuchar, E., Miškiewicz, K., Nitsch-Osuch, A., & Szenborn, L. (2015). Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections. *Pulmonary Infection*, 25-38.

İnfluenza virüsü

Influenza A ile enfeksiyondan sonra gelişen akciğer hasarını ve inflamasyonu oksidatif stresin etkilediği bilinmektedir. İnflamatuvar hücreler ile hava yolu epitel hücreleri tarafından süperoksit radikali ve nitrik oksit gibi reaktif türler hücre dışı boşluğa salınır. Bu moleküller, influenza virüsü pnömonisinden sonra akciğer hasarını şiddetlendirebilir. Akciğer dokusuna verilen hasarın, virüsün neden olduğu sitopatik etkinin bir sonucu olduğu ve aşırı inflamasyonun sitotoksik etkilerinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada öldürücü dozda influenza A/PR8/34 virüsü ile enfekte olmuş farelerin akciğerleri ve bronkoalveolar lavaj sıvısı değerlendirilmiş ve enfeksiyonun erken evrelerinde artan $O_2^{\bullet-}$ oluşumu ile akciğerlerde H_2O_2 üretiminin arttığı, buna karşılık GSH peroksidaz ve GSH redüktaz aktivitelerinin değişmeden kaldığı gözlenmiştir. Bu durum influenza enfeksiyonunun erken evrelerinde oksidatif stresin varlığını göstermektedir.¹⁰ Benzer bir çalışmada yine influenza A/PR8/34 virüsü ile enfekte olmuş farelerin akciğer, karaciğer ve plazma GSH ile C vitamini ve E vitamini düzeyleri belirlenmiş, antioksidanların toplam konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir. Antioksidan konsantrasyonlarındaki azalma, konağın diğer ajanların patojenik etkilerine daha duyarlı hale gelmesine katkıda bulunmaktadır. Bir başka çalışmada, GSH ile ön işlem görmüş köpek böbrek hücreleri ile insan küçük hava yolu epitel hücrelerinin influenza viral enfeksiyonuna karşı korunduğu gösterilmiştir. Bu kapsamda aktif virüs partiküllerinin üretimine, matriks proteinleri ekspresyonunun inhibisyonuna, viral kaspaz aktivasyonunun inhibisyonuna ve Fas up-regülasyonuna karşı korunma vardır. BALB/c farelerin içme suyuna GSH eklenmesi hem akciğer hem de trakea homojenatlarında viral titreyi azaltmıştır. H1N1 influenza A virüsü ile enfekte olmuş farelere rekombinant insan katalaz (rhCAT) uygulanan bir çalışmada inflamatuvar hücre infiltrasyonunda, sitokin seviyelerinde (IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ), Toll benzeri reseptörlerde (TLR4, TLR7) ve ayrıca NF-kB mRNA seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmiştir. Bu da rhCAT'ın immün cevabın baskılanması yoluyla koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada epitelyal akciğer hücrelerinin H5N1 virüsü ile enfeksiyonu SOD1 enziminin ekspresyonunu azaltmıştır. Bu hücrelerin aşırı SOD1 ifade etmek üzere transfeksiyonu ise H5N1 virüsü tarafından reaktif türlerin oluşturulmasını önemli ölçüde inhibe etmiş ve proinflamatuvar yanıtı baskılamıştır. Ayrıca, p38 ve p65'in fosforilasyonunu, viral ribonükleoproteinin çekirdekten dışa verilmesini ve viral replikasyonu önlemiştir.

10 Komaravelli, N., & Casola, A. (2014). Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics*, 5(4). <https://doi.org/10.4172/2153-0645.100.0141>.

Solunum sinsitiyal virüsü

Solunum sinsitiyal virüsü (RSV) enfeksiyonu ile gelişen pulmoner inflamasyon patogenezinde de oksidatif stres önemli rol oynar. İnsan akciğer epitel hücrelerinde (A549) ve RSV ile enfekte normal insan bronş epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada hücre içi redoks durumundaki değişiklikler incelenmiş ve RSV ile indüklenen oksidatif stresin hava yolunda inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir.¹¹ Hava yolu epitel hücrelerinin RSV ile enfeksiyonu, reaktif türlerin üretimini indükler ve SOD2'de hafif bir artışla birlikte SOD1, SOD3, CAT ve GST ekspresyonunu azaltırken, lipid peroksidasyonu ürünlerini artırmaktadır. RSV ile enfekte olmuş farelerde yapılan bir çalışmada; NO, MDA ve OH⁻ seviyeleri artmış ve GSH ve SOD aktivitesi azalarak oksidatif stres oluşmuş, ancak melatonin uygulamasının tüm bu etkileri tersine çevirdiği ve RSV ile enfekte olmuş farelerin serumunda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibe edildiği gösterilmiştir. Virüs kaynaklı pulmoner enfeksiyonlarda melatoninin yeni bir terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir.

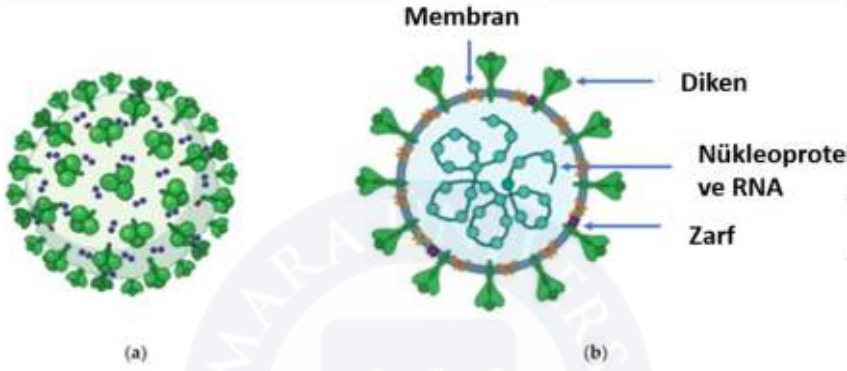
Sentetik katalitik süpürücü enzimlerin, hava yolu epitel hücrelerinde RSV ile indüklenen proinflamatuvar gen ekspresyonu ve oksidatif hücre hasarını azaltıp azaltamayacağını değerlendirmek üzere, bu hücreler SOD, CAT ve GPx aktivitesine sahip olan EUK-8, EUK-189 selen-mangan kompleksleri ile muamele edilmiştir. Bu deneysel tedavi, hücresel antioksidan enzim aktivitesini ve lipid peroksidasyon ürünleri olan F(2)-8-izoprostan ve MDA seviyelerini artırarak RSV ile indüklenen oksidatif stres oluşumunu azaltmıştır. Aynı zamanda RSV ile indüklenen sitokin-kemokin salgılanmasıyla transkripsiyon faktörü NF-kB ve IRF-3 aktivasyonu da inhibe edilmiştir. Bunun sonucunda artan antioksidan hücresel kapasitenin RSV tarafından indüklenen oksidatif hücre hasarını azaltabileceği düşünülmüştür. RSV'nin neden olduğu akut bronşiolitli çocuklarda virüsün neden olduğu oksidatif stres ile GSSG ve GPx konsantrasyonları artar. GSSG artışı ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu bulgular, reaktif türlerin üretimi ile hücresel antioksidan savunma arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak RSV'nin hücresel oksidatif hasarı indükleyebildiğini göstermektedir.

SARS-CoV-2 virüsü

Koronavirüsler, Coronaviridae familyasına ve Nidovirales takımına ait olan, insanlarda ve diğer memelilerde sıkça karşılaşılan virüs

11 Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 10(8), 392.

tipidir. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 beta-koronavirüs ailesi içinde sınıflandırılır. Son yayınlar, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %51.8 nükleotid benzerliği olduğunu ve bu üçü arasındaki genetik homolojiyi ortaya koymuştur.¹²



Şekil 2. SARS-CoV-2 virüsünün yapısı¹³

Dünya Sağlık Örgütü, SARS-CoV 2'nin neden olduğu bir solunum yolu hastalığı olan ve dünya genelinde on binlerce kişide teşhis edilen, COVID-19 salgınını 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla pandemi ilan etmiştir. Çoğu insanda koronavirüs enfeksiyonu hafif belirti göstermesine rağmen, ölüm oranları %10 ve %37 olarak belirlenen SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları 10.000'den fazla vakaya neden olmuştur. Klinik özellikleri ve neden olduğu akut solunum hasarına dayanarak, hastalık patogenezinin altında yatan mekanizmada aşırı inflamatuvar yanıt ve oksidasyon ile abartılı bir bağışıklık tepkisi olabileceği düşünülmektedir.^{14, 15}

Hava yollarında kirleticiler, toksinler ve viral enfeksiyonlar nedeniyle yüksek reaktif tür üretimi, hücresel hasara neden

- 12 Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y. Z., Xiong, Y., Li, Y. J., Li, X. W., Li, H., Fan, G. H., Gu, X. Y., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J. Y., Yang, F., Wang, X. M., Wu, C., . . . Wang, J. W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal (Engl)*, 133(9), 1015-1024. <https://doi.org/10.1097/cm9.000.000.0000000722>.
- 13 Ortega-Berlanga, B., & Pniewski, T. (2022). Plant-Based Vaccines in Combat against Coronavirus Diseases. *Vaccines*, 10(2), 138. <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/138>.
- 14 Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., Liu, C., & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 250, 117583.
- 15 Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.

olan oksidatif stres ile ilişkilidir. Birkaç solunum yolu virüsü, enfeksiyon bölgesine artan inflamatuvar hücre alımının bir sonucu olarak düzensiz bir reaktif tür oluşumuna neden olur. Ayrıca, viral enfeksiyonlar antioksidan mekanizmaları bozarak dengesiz oksidatif-antioksidan duruma ve bunu takip eden oksidatif hücre hasarına yol açar. Solunum yolu viral enfeksiyonları, genel olarak, redoks dengesizliği veya oksidatif stres ile bağlantılı olabilecek sitokin üretimi, inflamasyon, hücre ölümü ve diğer patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir. Viral replikasyon ve virüsle ilişkili hastalıkların prognozunda reaktif oksijen türleri ve yetersiz antioksidan mekanizmaların belirleyici olduğu bilinmektedir. Bu durum sitokin fırtınası olarak adlandırılan aşırı sitokin oluşumuna yol açarak epitel ve endotel hücrelerin apoptozunu aktive edebilir. Daha sonra da nötrofil infiltrasyonu, anormal T hücresi ve makrofaj yanıtları ile karakterize akut akciğer hasarına ve hatta ölüme neden olabilir.¹⁶ Yapılan incelemelerde, COVID-19 patogenezinin SARS ve MERS'ten bazı potansiyel farklarla ayrıldığı gözlenmiştir. Hastaların kanlarında artmış IL-1 β , IFN- γ , MCP-1 ve IL-4 ve IL-10 seviyeleri bildirilmiştir. Sitokin fırtınası hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlarda gözlenir; ortak ve spesifik olmayan bir yol ile oksidatif stresin artmasına neden olur. COVID-19'lu hastalarının önemli bir kısmında inflamasyon ve oksidatif stresin bir belirteci olarak artmış hsCRP gösterilmiştir. Oluşan tıbbi tablo bir bütün olarak değerlendirildiğinde, akut akciğer hasarı ve solunum yetmezliğinin temel kaynağının oksidatif stres artışı olduğu bildirilmiştir.¹⁷ SARS-CoV enfeksiyonu üzerine yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar antioksidan savunma bileşenleri düzeylerinin düştüğünü ve reaktif oksijen türlerinin arttığını göstermiştir. SARS-CoV-2 gibi RNA virüsleri farklı yollardan oksidatif stres oluşumuna neden olur. Virüsün hücre içine girmesi ile birlikte mitokondriyal disfonksiyon meydana gelir ve reaktif oksijen tür üretiminde artış gözlenir. Diğer taraftan COVID-19 vakalarında sıkça gözlenen sitokin fırtınası ve artmış inflamatuvar cevabın bir sonucu olarak; hiperinflamasyona eşlik eden sistopeni, hiperferritinemi ve sitokinlerin iNOS'u aktifleştirmesi yanında artmış NO düzeylerinin güçlü bir oksitleyici olan peroksinitril radikallerini oluşturması oksidatif strese neden olmaktadır. Hastalardaki akut solunum sıkıntısı, alveolar kapiller membranın geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak refrakter hipoksemi ve bilateral pulmoner infiltratlarla karakterizedir.

16 Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, 39(5), 529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281.017.0629-x>.

17 Hecker, L. (2018). Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 314(4), L642-L653.