

Haziran, 2026

FİZYOLOJİ ALANINDA TEORİ VE UYGULAMALAR

EDİTÖR
DOÇ. DR. BÜLENT IŞIK

DOI:10.5281/zenodo.21048135

Fizyoloji Alanında Teori ve Uygulamalar

Editör

Doç. Dr. Bülent Işık

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6973-29-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

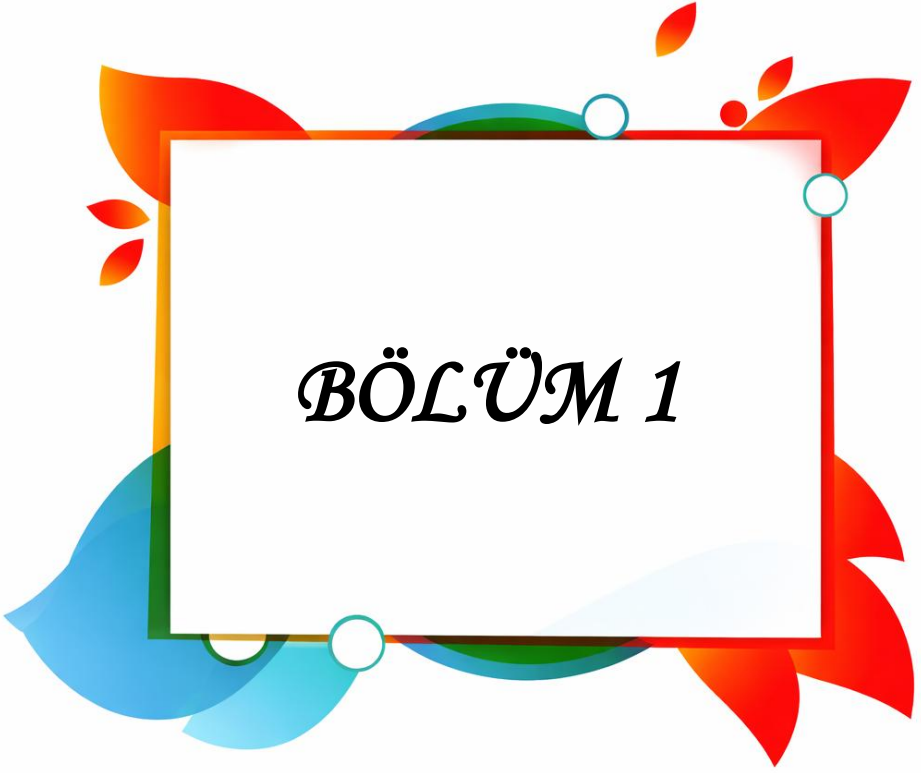
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Bağırsak Mikrobiyotası, Aralıklı Oruç ve Depresyon Arasındaki Etkileşimler: Güncel Kanıtlar ve Mekanizmalar	
Şule Bozyiğit & Seyhan Taşkın	
BÖLÜM 2.....	27
Glutamat Eksitotoksisitesi ve Nörodejenerasyonda Metformin-GSK-3β- Çinko Eksen	
Aykut Oruç	
BÖLÜM 3.....	65
Erkek Üreme Fizyolojisinde Kisspeptinin Rolü: Fizyopatolojik Temeller ve Terapötik Yaklaşımlar	
Mehmet Güvenç & Mesut Aksakal	



BÖLÜM 1

Bağırsak Mikrobiyotası, Aralıklı Oruç ve Depresyon Arasındaki Etkileşimler: Güncel Kanıtlar ve Mekanizmalar

Şule Bozyiğit¹ & Seyhan Taşkın²

1. Giriş

Aralıklı oruç (IF) son yıllarda metabolik sağlık üzerindeki etkileriyle dikkat çekerken, bu beslenme modelinin bağırsak mikrobiyotası ve ruh sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri giderek daha fazla araştırılmaktadır (Reddy et al., 2024). Bu çalışma, insanlarda aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası ve depresyona etkisini ayrı ayrı ele almakta ve aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası ve depresyon üzerindeki sinerjik etkilerini analiz etmektedir.

IF kavramı, tüm gün boyunca sürekli enerji kısıtlaması yerine, belirli bir süre boyunca yiyecekten uzak durarak enerji kısıtlaması yapılmasıdır ve çeşitli varyasyonları vardır. Bunlar; zaman kısıtlı beslenme (TRE), alternatif gün orucu ve düzenlenmiş aralıklı oruç modelleridir (Lange et al., 2024). En yaygın kullanılan zaman kısıtlı beslenme stratejisidir. TRE'nin popüleritesindeki ani artışın en büyük nedeni, metabolik sağlık iyileştirmelerine yardımcı olmasıdır (Petersen et al., 2022). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, sürecin uzun ömürlülüğü sağladığını, metabolik sağlığı iyileştirdiğini ve hormonal değişiklikleri olumlu etkilediğini göstermektedir. Ayrıca inflamatuvar reaksiyonları, lipid metabolizmasını ve insülin duyarlılığını da etkilemektedir (Reddy et al., 2024).

Aralıklı orucun etkileri yalnızca bununla sınırlı değildir. Aynı zamanda stresle ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar ve bilişsel işlev bozukluğuyla seyreden durumlar da dahil olmak üzere beyin bozukluklarının yaygınlığı artmaktadır. Kötü beslenme alışkanlıkları, bu hızlanan eğilime önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan, sağlıklı beslenme ruh halini ve bilişsel performansı desteklemektedir. Son zamanlarda, gastrointestinal sistemdeki

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
0009-0005-0322-7002

² Doç. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
0000-0002-3322-759X

mikroorganizmalar ile bağırsak-beyin eksenini boyunca beyin arasındaki iletişim, beyin sağlığını düzenlemek için potansiyel ve uygulanabilir bir hedef olarak öne çıkmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevi, bağırsak-beyin sinyalleşmesini değiştiren diyet faktörlerinden güçlü bir şekilde etkilenmektedir (Schneider et al., 2024). Bu etkileşimlerin temelinde, bağırsak-beyin eksenini boyunca sinyalleşmeyi düzenleyen ve diyetle yakından şekillenen bağırsak mikrobiyomu yer almaktadır.

Bağırsak mikrobiyomu, bağırsakta yaşayan tüm mikroorganizmaların toplu genomlarını ifade eder (O’Riordan et al., 2025). Bağırsak-beyin eksenini ile mikrobiyom arasındaki çift yönlü etkileşim mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini (MGBA) olarak adlandırılmaktadır. Beyin, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ve otonom sinir sistemi aracılığıyla bağırsak fonksiyonlarını etkiler; örneğin, norepinefrin stres altında beyin tarafından üretilir ve bağırsak patojenlerinin çoğalmasını teşvik eder. Öte yandan, bağırsak, vagus siniri, dolaşım sistemi, bağışıklık sistemi veya enterik sinir sistemi aracılığıyla beyne ulaşan mikrobiyom metabolitleri, nöroaktif ajanlar ve bağırsak hormonları yoluyla merkezi sinir sistemi fonksiyonunu etkiler (Ramadan et al., 2025). Bağırsak mikrobiyomu ve özellikle bakteriyom; bağışıklık olgunlaşması, nöroinflamasyon ve nörodavranışsal profiller üzerindeki etkisiyle dikkat çekmiştir (O’Riordan et al., 2025). Bu nöroinflamasyon ve nörodavranışsal etkileri nedeniyle bağırsak mikrobiyomu, depresyon gibi karmaşık nöropsikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde potansiyel bir düzenleyici olarak değerlendirilmektedir.

Depresyon, psikososyal işlevi ciddi şekilde bozan, yaşam kalitesini düşüren, genetik ve çevresel faktörleri içeren ve dünyada üçüncü en sık görülen bir halk sağlığı sorunudur. Majör depresif bozukluk gibi bozuklukların patofizyolojisinde rol alan; dopamin, serotonin, glutamat ve γ -aminobütirik asit (GABA) dahil olmak üzere monoaminerjik nörotransmisyonun düzensizliği etkili olsa da güncel araştırmalar bu yaklaşımın tek boyutlu bir model olduğunu reddetmektedir. Artık depresyonun çok faktörlü, sistemik ve inflamatuvar bir bozukluk olduğu savunulmaktadır (Selman et al., 2025). Ayrıca depresyonun nöropsikiyatrik bozuklukları etkilediği son yıllarda yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyotası metabolitleri; beyin bariyerlerini, kan-beyin bariyerini ve kan-beyin omurilik sıvısı bariyerini aşır patolojilere sebep olduğu bilinmektedir (Mi et al., 2025).

Beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve beyin işlevleri arasındaki bu bağlantıyı yansıtmak için, sağlık ve refahı destekleyen bir beslenme stratejisi olan aralıklı açlık diyetinin-mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin depresyonla ilişkisi olduğunu ileri sürüyoruz. Bu yazı, aralıklı açlık, bağırsak mikrobiyotası bileşimi

ve işlevi arasındaki etkileşime ve bilişsel işlevler ile duygusal işlevler üzerindeki metabolik etkilerine detaylandırmak amacıyla hazırlanmıştır.

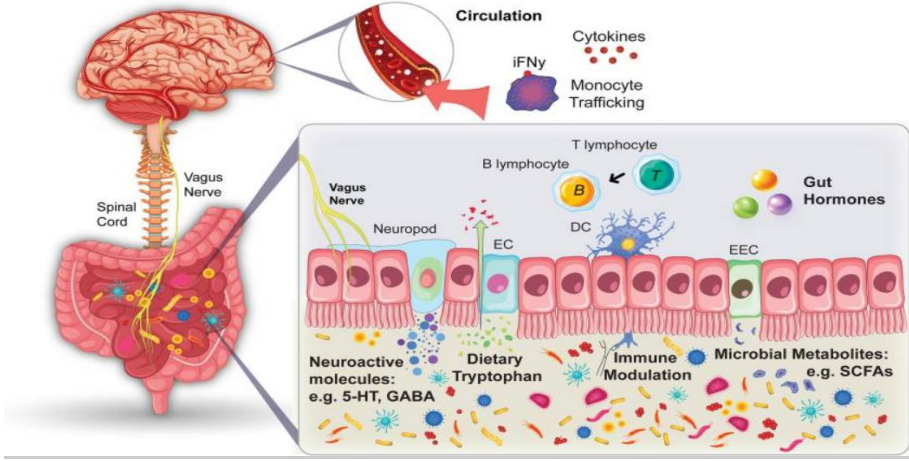
2. Bağırsak-Beyin Eksenini: Mikrobiyota

İnsan bağırsak mikrobiyotası (GM), bakteriler, mantarlar, arkeler ve virüsler dahil olmak üzere birbirleriyle ve insan konakçısıyla etkileşim halinde olan çok sayıda mikroorganizmanın yaşadığı karmaşık, dinamik ve mekansal olarak heterojen bir ekosistemdir. GM'nin bileşimi esas olarak Firmicutes, Bacteroides, actinomycetes ve Proteus olmak üzere dört kategoriye içerir. Firmicutes/Bacteroidetes oranı, insan bağırsak mikrobiyotası bozukluğunu yansıtmak için önemli bir parametredir. Ayrıca, GM'nin bolluğu, çeşitliliği ve düzgünlüğü de bağırsak florasının bileşimini yansıtmak için önemli göstergelerdir. GM dengesizliği, enerji Emilimi, kolin, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağırsak-beyin eksenini, safra asitleri vb. gibi birçok yolla konakçının sağlığını etkileyecektir (Chen et al., 2021). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasının otizm, anksiyete, obezite, şizofreni, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere birçok durumla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu hastalıkları tetikleyen stres, yaşamın her aşamasında mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini önemli ölçüde etkiler ve depresyona neden olabilir. Yapılan hayvan modelleri, depresyona neden olan mekanizmaları yani nörojeniz ve miyelinizasyon gibi temel sinirsel süreçlerin düzenlenmesini mikrobiyomun mikrogliya aktivasyonunu bağlamada çok önemli yere sahiptir (Cryan et al., 2019). Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, bağırsak-beyin ekseninin fizyopatolojik rolünü açıklığa kavuşturmak açısından önem taşımaktadır.

2.1. Mikrobiyota, Merkezi Sinir Sistemi Ve Bağırsak Arasındaki Çift Yönlü İletişim

Bağırsak mikrobiyotası, merkezi sinir sistemi (MSS) ile dört ana yol aracılığıyla iletişim kurar. İlk yolda, mikrop kaynaklı bağırsak metabolitleri dolaşıma girer, kan-beyin bariyerini geçer ve MSS'yi doğrudan etkiler. İkinci yolda, bağırsak mikroorganizmaları, bağırsak ve beyinde bulunanlar da dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerine sinyal gönderir. Bağırsakta bulunan bağışıklık hücreleri, etkilerini göstermek için sitokinleri dolaşıma salgılayabilir veya MSS'ye gidebilir. Üçüncü yolda, bağırsak astarındaki enteroendokrin hücreler mikrobiyal uyarılara yanıt verir ve dolaşıma hormonlar salgılar ve bu hormonlar daha sonra beyne ulaşır. Dördüncü yolda, bağırsakları innerve eden periferik afferent sinirler, bağırsak mikrobiyotasından MSS'ye sinyaller iletir. Beyin ise bağırsak mikrobiyotasını hipotalamus-hipofiz-adrenal nöroendokrin eksenini ve bağırsak innerve eden periferik efferent sinirler aracılığıyla düzenler.

Daha da önemlisi, bu yollar birçok şekilde kesişir ve birbirlerini etkiler. Bağışıklık hücreleri ile periferik nöronlar (nöro-immün eksen), nöroendokrin hücreler ile bağışıklık hücreleri (nöroendokrin-immün eksen) ve bağırsak epitel hücreleri ile periferik nöronlar (bağırsak nöroepitelyal eksen) arasındaki çift yönlü çapraz konuşma, bağırsak ile beyin arasındaki bu yerleşik iletişim yollarına ek karmaşık katmanları ekler (Ohara & Hsiao, 2025).



Şekil 1: Bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki karmaşık çift yönlü iletişim kanallarının gösterimi bu şekilde gösterilmiştir. Bu, vagus siniri, enterik sinir sistemi, spinal sinirler, nörotransmitterler ve nöroaktif metabolitler aracılığıyla doğrudan sinir bağlantılarının yanı sıra kısa zincirli yağ asitleri, sitokinler ve temel diyet amino asitleri gibi arabacılar; doğuştan ve adaptif bağışıklık sistemi modülasyonunu ve dendritik hücreleri etkileyen enteroendokrin sinyal iletimini içerir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde de rol oynar (O’Riordan et al., 2025).

Kısaltmalar: kısa zincirli yağ asitleri (SCFA’lar), enteroendokrin hücre (EEC), enterokromafin hücre (EC), dendritik hücre (DC), serotonin/5-hidroksitriptamin (5-HT), γ -aminobütirik asit (GABA), interferon-gama (IFN γ).

2.2. Vagus Siniri, İmmün, Endokrin Ve Metabolik Yollar

İlk olarak, mikrobiyota, vagus siniri aracılığıyla enterik sinir sistemi ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşimi düzenler. İkinci olarak, bağırsak mikrobiyotası, metabolik reaksiyonlar için substrat görevi görerek etkilerini gösteren sinyal molekülleri olan mikrobiyal metabolitler üretir. Üçüncü olarak, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi aktivasyonu üzerindeki etkileri aracılığıyla beyin ve davranış üzerinde dolaylı bir etkisi de vardır (Cryan & Dinan, 2012).

İnsanlarda veya kemirgenlerde bağırsak mikrobiyotası bileşimi, stres altındaki bağırsaktaki fizyolojik değişiklikler nedeniyle bağırsak ortamındaki bir değişimden etkilenir. Stres, bağırsak epitel hücreleri tarafından su emilimini; goblet hücrelerinden musin üretimini; bağırsak geçirgenliğini ve iltihabı

düzenleyen bağırsaktaki sempatik yolları harekete geçirir. Mast hücresi degranülasyonu nedeniyle bağırsak hareketliliğinde ve musin salgısında artış meydana gelir. Stres ayrıca mide boşalmasında yavaşlamaya neden olur, ancak genel olarak geçiş süresinde azalmaya ve distal kolon hareketliliğinde artışa neden olur. Bakteriyel bileşim ve işlevin dolaşımdaki stres hormonlarından doğrudan etkilenmesi de muhtemeldir (Bear et al., 2021).

2.3. Mikrobiyal Metabolitlerin Nörotransmitter Sistemleri Üzerindeki Etkileri

Mikrobiyal olarak türetilen metabolitler arasında SCFA'lar, safra asitleri, kolin ve fenolik metabolitler, indol türevleri, vitaminler, poliaminler ve lipitler bulunur. Metabolitler, diğer mikroplarla ve konak bağışıklık sistemiyle çapraz iletişim kuran birincil salgılanan sinyal molekülleridir veya ikincil metabolitlerdir (Bear et al., 2021).

SCFA'ların kolonik enteroendokrin L hücrelerindeki reseptörleriyle etkileşimi, PYY ve GLP-1 gibi bağırsak hormonlarının salgılanmasına yol açar; bu hormonların her ikisi de vagus siniri veya dolaşım yoluyla beyne sinyal gönderir. Bu hormonlar da öğrenme, hafıza ve ruh halini etkileyebilir. SCFA'lar ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilir ve bu peptidlerin bazılarının merkezi sentezini etkileyebilir. SCFA'ların leptin, insülin ve ghrelin gibi diğer hormonların seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. SCFA'lar kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin nöropeptid üretimini ve beyin fonksiyonunun diğer yönlerini doğrudan etkileyebilir (O'Riordan et al., 2022).

SCFA'lar bağırsaktaki kolon iltihabını ve mikrogliyal nöroinflamasyonu azalttığı gösterilen birkaç reseptörü aktive eder. Bu reseptörler ayrıca sıkı bağlantıların ifadesini artırarak bağırsak epitel hücre bariyer bütünlüğünü de artırabilir (Bear et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası, triptamin ve indoller gibi çeşitli triptofan metabolitleri üretir. Bu metabolitler daha sonra bağırsak mukozasına sinyal göndererek beyin fonksiyonunu etkileyebilir. *Lactobacillus* sp., *Escherichia coli*, *Clostridium* sp. ve *Bacteroides* sp. gibi triptofanaz üreten bağırsak mikrobiyotası, triptofanı, aril hidrokarbon reseptörü (AHR) adı verilen reseptörlerine bağlanabilen indollere ve indol türevlerine dönüştürür. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen triptofan metabolitleri, mikrogliyal aktivasyonun yanı sıra TGF α ve VEGF-B üretimini de düzenler ve bu, astrositlerin transkripsiyonel programını modüle edebilir ve merkezi sinir sistemi iltihabını sınırlayabilir. İndol, bağırsak mikrobiyotası tarafından triptofandan üretilen başlıca metabolittir; nörogenez ve beyin fonksiyonunu etkilediği görülmüştür. İndol takviyesi yapılan bir çalışmada, nöral progenitör hücrelerdeki

AHR sinyalleme yoluyla GF farelerde yetişkin nörogenezini kurtardı. Sıçanlarda indol uygulanması, motor aktivitede dramatik bir azalmaya neden oldu. Bu çalışmalar indolün anksiyete ve duygu durum bozukluklarının gelişimini desteklemede kritik bir rol oynayabileceğini gösterdi (Sittipo et al., 2022).

Merkezi sinir sisteminde, GABA olarak bilinen başlıca inhibitör nörotransmitter, fizyolojik ve psikolojik homeostazın korunmasında önemli bir rol oynar. *Bifidobacterium dentium* ve *Lactobacillus brevis* tarafından GABA üretimi gösterilmiştir. Bakteriler GABA üretiminde rol oynar ve ortaya çıkan GABA, vagal sinirden enterik ve merkezi sinir sistemlerine sinyalleri iletmek için bağımsız olarak veya ikincil bir haberci olarak çalışabilir. Hem beyin hem de bağırsak için bir sinyal molekülü olarak rolüne ek olarak, serotonin, beyin-bağırsak eksenini boyunca meydana gelen sinyal sürecinde önemli bir rol oynar. Periferik sinir sistemi ve beyin, serotoninin tek öncüsü olan triptofanı sentezler. *Streptococcus* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp. ve *Escherichia* spp. gibi bağırsaktaki mikrobiyota, kinürenin yolunun metabolizmasını kontrol ederek serotonin üretimini değiştirebilir. Bu da hem gastrointestinal hem de merkezi sinir sistemi işlevini etkiler. Bağırsaktaki enterokromatin hücreleri, vücuttaki serotoninin çoğunu üretir. Kahverengi yağ dokusu üzerindeki etkisiyle, periferik serotoninin metabolik sendromun gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Zeb et al., 2023).

Hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, bağırsaktaki mikroorganizmaların vagus sinirini uyarak bağırsaktan beyne sinyal iletimine yol açabileceğine dair kanıtlar bulmuştur. İştahsızlık, uyuşukluk, hiperaleji ve bir dizi başka beyin süreci ve davranışı, bu aktivasyonla önemli ölçüde düzenlenir. Örneğin, *L. rhamnosus* JB1'in yutulması, amigdala ve hipokampüste bulunan GABAerjik reseptörleri kodlayan genlerin ifadesini değiştirerek anksiyete benzeri davranışları azaltır. Bu iki beyin bölgesi anksiyete ve davranış kontrol etmekten sorumludur. Ancak vagus siniri kesildiğinde, JB1'in antidepresan etkileri artık mevcut değildi. Başka bir çalışmada, davranış ve BDNF geninin ifadesi, *Bifidobacterium longum*'un oral uygulamasıyla düzenlenmiştir. Bu çalışmaların bulgularına göre, vagus siniri bağırsak bakterileri ve sinir sistemi arasında meydana gelen etkileşimde son derece önemli bir rol oynar (Zeb et al., 2023).

3. Aralıklı Oruç: Metabolik ve Moleküler Adaptasyonlar

Aralıklı oruç, yiyecek alımında kısıtlama ilkesini temel aldığı için kalori kısıtlanmasına benzer bir diyet müdahalesi olarak kabul edilmektedir. IF rejimleri arasında, alternatif gün aralıklı oruç tutma (ADF), 5:2 diyeti ve zaman kısıtlı beslenme (TRF) en kapsamlı olarak incelenen yaklaşımlardır. 5:2 stratejisi ise

haftada birkaç kez uygulanan 24 saatlik oruç günleri ile normal beslenme günlerinin bir arada olduğu bir protokoldür (Kilic-Erkek et al., 2025). ADF, insanların bir gün düzenli olarak yemek yemeleri ve ertesi gün kısıtlı yemek yemeleri arasında dönüşümlü olarak hareket etmeleri anlamına gelir. TRF, günde yalnızca 8 saat süren bir yiyecek alımı ve 16 saatlik açlık dilimi ile karakterize edilir (Gudden et al., 2021).

IF, vücutta çeşitli fizyolojik değişiklikleri tetikleyerek karaciğerdeki enzimatik süreçler yoluyla metabolizmayı değiştirir, bu da insülin seviyelerinde düşüşe ve glukagon salınımının artmasına neden olur. Bu süreçler, enerji kaynağı olarak glikozdan depolanmış yağlara geçişe neden olur. Ayrıca, oruç tutmak glikojen rezervlerini tüketerek dolaşımdaki glikoz seviyelerini düşürür ve bunun sonucunda karaciğerdeki yağ asitlerinden keton cisimleri üretilir; bu da beyin de dahil olmak üzere birçok organ için alternatif bir yakıt kaynağı sağlar. Oruç ayrıca, hasarlı organellerin ve proteinlerin ortadan kaldırılmasına yardımcı olan hücrel bir geri dönüşüm mekanizması olan otofajiyi uyarak hücre sağlığını ve ömrünü artırır. Bu fizyolojik değişiklikler, oruç sırasında metabolik esnekliği ve enerji tüketimini artırmaya yardımcı olur (Cadena-Ullauri et al., 2024).

Tipik bir batı diyeti genellikle bağırsak disbiyozuna ve inflamasyonda artışa yol açarken, aralıklı oruç modelinde; gıdadan uzak durmak veya gıdayı azaltmak, bağırsak mikrobiyotası bileşimini ve metabolit salgılanmasını değiştirerek bilişsel işlev üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. DNA onarımı, artan otofaji, yukarı regüle edilmiş mitokondriyal işlev, artan insülin duyarlılığı, artan keton cismi üretimi ve genel inflamasyonun azalması gibi birkaç ek mekanizma, bilişsel işlev üzerinde faydalı etkilere yol açtığı görülmüştür (Hansen et al., 2024).

Ayrıca aralıklı oruç aracılığıyla oluşan sirkadiyen ritimler lipid metabolizmasını ve ruh sağlığını düzenlemede önemli bir rol oynar. Genellikle beslenme, mevsim değişikliği ve kronotip gibi faktörlerden etkilenen bu ritimlerdeki anomaliler, depresyon gelişimine katkıda bulunabilir. Sirkadiyen ritim ile ruh sağlığı arasında çift yönlü bir ilişki olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur; bu kanıtlar arasında sirkadiyen ritimlerdeki anormallikler ile depresif davranışlar arasındaki ilişkiyi belgeleyen hayvan çalışmaları da bulunmaktadır (Walker et al., 2020). Aralıklı oruç modelinin kemirgenler üzerinde yapılan çalışmada, IF'nin sirkadiyen bir düzenleyici olarak hareket ettiğini, nörotransmitter kullanılabilirliğini iyileştirdiği ve beyindeki nörotrofik faktör seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir (Murta et al., 2023).

3.1. Aralıklı Orucun Davranışsal Ve Nöropsikolojik Etkilerine Dair Kanıtlar

IF'nin ruhsal bozukluklar üzerindeki potansiyel etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir (Fernández-Rodríguez et al., 2023). Glikozun az olduğu durumlarda hücrel yakıt kaynağı olarak glikozdan keton cisimlerine metabolik geçiş tetiklenir. Hücrel enerjinin azalması ve bunun sonucunda ortaya çıkan sınırlı besin maddesi mevcudiyetinin hücrel olarak algılanması yoluyla, nöroproteksiyon, sinaptik plastisite ve nöroenez ile ilgili çeşitli sinyal yollarının aktivasyonunu veya inhibisyonunu tetikler (García-Rodríguez & Giménez-Cassina, 2021). Bu, bilişsel performans için kısa vadeli sonuçlar doğurabilir. Aralıklı orucun faydaları kısmen açlık hormonu ghrelinin glikoz homeostazı ve insülin reseptörünün aktivitesi üzerindeki etkisiyle sağlanır, bu da NSPAN için ilgili sinyal yollarının yukarı akış efektörüdür. Ghrelin hormonu ayrıca NSPAN'ı düzenleyen diğer sinyal yollarında da rol oynar. Ekzerkinler ayrıca diğerlerinin yanı sıra bu yolların aktivitesini de düzenleyebilir. Kalori kısıtlama taklitleri, glikoz tükenmesine dayanmazlar, ancak enerji metabolizmasının artması, oksidatif stres ve inflamasyonun azalması ve NSPAN ve bilişsel işlevlerin artması dahil olmak üzere benzer etkiler üretebilirler. Aralıklı orucun genel fizyolojik parametreler açısından literatürdeki genel görüş, aralıklı orucun nörodejeneratif bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde potansiyeline işaret etmektedir (Mayor, 2023).

Elesawy ve ark. yaptığı bir çalışmada, 3 ay boyunca günde 18 saatlik açlığa maruz bırakılan hem sağlıklı hem de diyabetik sıçanlarda anksiyete ve depresyonun davranışsal belirteçlerinde iyileşmeler gözlemlenildi; ayrıca hipokampusta nörotrofinler BDNF ve NT3'te artış görüldü. Bu sonuçlar, BDNF'nin enerji tüketimi ve harcamasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamasıyla açıklanabilir; bu durum, hem BDNF hem de insülin reseptörlerinin PI3-kinaz-Akt ve MAP kinaz sinyal yollarına bağlı olmasıyla vurgulanabilir. Ek olarak, diyabetli sıçanlarda serotonin, dopamin ve glutamik asit düzeylerini de artırdı. Dahası, aralıklı oruç, insülin direncinde anlamlı bir azalma ve serum kortikosteron düzeyinde düşüş ile glukoz homeostaz parametrelerini düzenledi. İlginç bir şekilde, tip 2 diyabetli sıçanlarda anksiyete ve depresyon davranışlarında anlamlı bir artış gözlemlendi ve bu durum aralıklı oruç ile iyileştirildi. Bu bulgular, aralıklı orucun hem kontrol hem de tip 2 diyabetli sıçanlarda BDNF ve NT3 düzeylerini artırarak potansiyel olarak koruyucu bir etki yaratabileceğini düşündürmektedir. IF, depresyon, anksiyete ve nörodejeneratif hastalıklar için ek bir terapi olarak düşünülebilir (Elesawy et al., 2021). Bir başka çalışma ise, akut 9 saatlik aralıklı orucun farelerde potansiyel bir antidepresan etkiye sahip olduğunu ve hayvanlarda antidepresan imipraminin

davranışsal etkisini güçlendirdiğini gösterdi (Murta et al., 2023). Ramazan orucunun ruh sağlığına faydalarının incelendiği bir çalışmada %72,7'si, %66,6'sı ve %85,7'si sırasıyla depresyon, anksiyete ve stres belirtilerinde azalma, %71,4'ü ise psikolojik iyilik halinin iyileştiğini bildirdi. Çalışmaların %50'sinde bilişsel işlevlerde iyileşme görüldü (Ahmed et al., 2025).

3.2. Aralıklı Orucun Bağırsak Mikrobiyotası Kompozisyonu ve Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi, psikolojik stresin kemirgen modellerinde gösterildiği gibi stres altında değişebilir (Bear et al., 2021) ve bileşimindeki çeşitlilik, diyetin yanı sıra diyet zamanlamasının da önemli olduğu birkaç faktöre bağlıdır (Hasan & Yang, 2019). Bu yüzden aralıklı oruç modelini ele almak önemlidir.

Her bireyin kendine özgü bir bağırsak mikrobiyotası vardır; bu nedenle mikrobiyomumuzdaki genler, genomumuzdaki genlerden yaklaşık 150'ye 1 oranında fazladır. Konakçı beslenme durumundaki bir bozulma, bağırsak mikrobiyomu bileşimini etkiler. Bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık sistemini destekleyen vitamin, hormon ve diğer aktif metabolitlerin üretilmesine yardımcı olabilir; besinlerden enerji toplayabilir; sindirime yardımcı olabilir; patojenlere karşı koruyabilir; bağırsak geçişini ve işlevini iyileştirebilir; beyne ve diğer organlara sinyaller gönderebilir; sirkadiyen ritmi düzenleyebilir; ve birden fazla hücresel yolla konakçı metabolizmasıyla koordinasyon sağlayabilir. Bağırsak mikrobiyotası, prematüre doğumdan yaşlanmaya kadar konakçı genetiği, ilaçları, beslenme düzeni ve yaşam tarzı faktörlerinden etkilenebilir. Hassas beslenmeyle uyumlu olarak, kişiselleştirilmiş bir mikrobiyomun belirlenmesi, doğru besin maddelerinin doğru zamanda doğru hastaya sağlanmasını zorunlu kılar. Spesifik diyet tedavisi, beslenme müdahaleleri ve kişiye özel beslenme düzenleri gibi geliştirilen birçok beslenme yaklaşımı, optimum mikrobiyomun korunmasına ve onarılmasına yardımcı olur (Zeb et al., 2023). Oruç ve beslenme ritimleri bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde değiştirir. IF'nin bağırsak mikrobiyomu ve uyku gibi temel yaşam tarzı davranışları aracılığıyla metabolik düzenlemeyi etkilemektedir (Reddy et al., 2024).

- Mikrobiyota Çeşitliliği Ve Oranları

A. muciniphila, mukus tabakasında bulunan ve nispi bolluğu vücut ağırlığıyla ters orantılı olan mukus parçalayan bir bakteridir (Özkul et al., 2019). Bifidobacterium ve Lactobacillus, nöron hücreleri için bir substrat görevi görür, laktat üretebilir ve böylece yemek sonrası tokluğu uzatabilir. Asetatlar ve bütiratlar, sindirilemeyen diyet lifinden bakteriyel fermentasyon yoluyla üretilir. Asetat, hipotalamusta sitrik asit döngüsünü aktive edebilir ve tokluğu düzenleyen

nöropeptidlerin ekspresyon profilini daha da değiştirebilir. Bütirat, kan-beyin bariyerini geçme kapasitesine sahip olduğu için vagus sinirini ve hipotalamusu aktive ederek konakçı iştahını ve beslenme davranışını etkileyebilir. Peptit YY (PYY) ve glikojen benzeri peptit 1 (GLP-1) gibi bağırsak hormonları, bağırsak epitelinde yaygın olarak dağılmış enteroendokrin hücreler tarafından salgılanır. Safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) ve indoller, bu bağırsak hormonlarının enteroendokrin hücrelerden salgılanmasıyla yakından ilişkilidir (Tolhurst et al., 2012). GLP-1 ve PYY, enterik nöronlarda, vagal afferentlerde, hipotalamusta ve beyin sapında lokal olarak dağılmış reseptörlerine bağlanarak konakçı iştahını ve beslenme davranışını etkileyebilen güçlü anoreksijenik hormonlardır. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca, merkezi iştah kontrolüyle ilişkili olan GABA ve serotonin dahil olmak üzere nörotransmitter üretimini de sağlar. Daha spesifik olarak, konak sinir sisteminin baskın inhibitör nörotransmitterleri olan GABA, beslenmeyi uyarma kapasitesine sahiptir. Serotonin, vücut ağırlığı homeostazının korunmasına katkıda bulunan melanokortin nöronlarını düzenleyerek iştahı esasen baskılayabilir (Chen, et al., 2021).

Dengeli ve sağlıklı bir mikrobiyota, Bacteroidetes ile Firmicutes arasındaki oranın sabit kalmasını sağlayarak faydalı metabolitlerin üretimini destekler (Cadena-Ullauri et al., 2024). Selen ve ark. yaptığı bir çalışmada; orucun ardından bağırsak mikrobiyotasında hem alfa hem de beta çeşitliliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bulmuştur. F/B oranı, Firmicutes filumu, Clostridia sınıfı, Clostridiales takımı ve Ruminococcaceae familyası istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gösterirken, Bacteroidetes ve Proteobacteria filumları, Bacteroidia, Alphaproteobacteria ve Erysipelotrichi sınıfları, Bacteroidales, Erysipelotrichales ve Actinomycetales takımları, Erysipelotrichaceae familyası ve Prevotella cinsi istatistiksel olarak anlamlı artışlar göstermiştir (Selen et al., 2024).

Su ve ark. yaptığı çalışmada; aralıklı oruç, bütirik asit üreten Lachnospiraceae bakterilerinin sayısını artırdığı gözlemlenmiştir. Mevcut çalışma, aralıklı oruç tutmanın sağlıklı, obez olmayan gönüllülerde bağırsak mikrobiyomunda önemli bir yeniden yapılanmaya yol açtığını ve bu yeniden yapılanmanın Lachnospiraceae türlerinin yukarı regülasyonunu içerdiğini göstermiştir (Su et al., 2021). Aralıklı oruç ile beslenen sedanter sıçan grubunun faydalı türleri olan; Bifidobacterium ve Enterococcus'un daha yüksek konsantrasyonlarını gösterdiğini ve antidepresan etki göstermiştir (Murta et al., 2023).

3.3. Mikrobiyal Çeşitlilik, Bağırsak Bariyeri Bütünlüğü Ve İnflamatuvar Yanıt

Bağırsak mikrobiyotası, karmaşık mekanizmalar aracılığıyla enerji homeostazını, inflamasyonu ve insülin duyarlılığını derinden etkiler.

Gastrointestinal sistemde disbiyoz değişiklikleri, bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açarak, bakteriyel endotoksinlerin, öncelikle lipopolisakkaritlerin (LPS) kan dolaşımaına daha fazla taşınmasına neden olur. LPS tarafından Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) aracılığıyla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu, proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu tetikleyerek, özellikle obezite ve tip 2 diyabetli bireylerde gözlenen insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile ilişkili düşük dereceli sistemik inflamasyonu teşvik eder (Cadena-Ullauri et al., 2024).

Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), B hücre gelişimini teşvik ederek, inflamasyon aktivasyonu ve IL-18 retimi yoluyla mukozal bütünlüğün korunmasını sağlayarak mukozal bağışıklık üzerinde çoklu etkilere aracılık eder. Safra asitleri, anti-inflatuar etkiler gösteren ve kimyasal olarak indüklenen kolitte koruma sağlayan FXR'nin doğrudan uyarılması yoluyla immünomodülatör bir rol oynar (Lavelle & Sokol, 2020). Triptofan, bağırsak mikrobiyotası tarafından indol üretmek için kullanılır ve bu da polisiklik aromatik hidrokarbon reseptörlerini aktive ederek mukozal bağışıklığı düzenleyebilir. Ayrıca, bağırsak mikropları epigenetik yoluyla konak hücre fonksiyonlarını da düzenleyebilir. Son alışma, bağırsak mikrobiyotasının bir metaboliti olan inositol trifosfatın, bütirik asidin histon deasetilaz 3 üzerindeki inhibitör etkisini antagonize edebildiğini ve protein deasetilaz 3'n aktivasyonunu indükleyerek bağırsak epitel hücre proliferasyonunu ve bağırsak hasarı onarımını teşvik edebildiğini ve inflamatuvar bağırsak hastalığını iyileştirebildiğini göstermiştir (Chen, et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası, gıdalardan polisakkaritleri fermente ederek, monosakkaritler ve (SCFA'lar) reterek karbonhidrat metabolizmasına aktif olarak katılır. Bağırsak mikrobiyotası, yağ dokusu ve kolon dahil olmak üzere farklı dokulardaki çeşitli reseptörler aracılığıyla etki eden SCFA'ların üretimini düzenleyerek enerji metabolizmasını etkiler. SCFA'lar glikoz homeostazını, insülin duyarlılığını ve bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirerek inflamasyonu azaltır ve metabolik sağlığı destekler. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotası dallı zincirli amino asitleri (BCAA'lar) sentezler ve safra asidi metabolizmasını düzenler; bunların her ikisi de insülin direncini ve lipit metabolizmasını etkiler (Cadena-Ullauri et al., 2024)

Farklı beslenme düzenleri, mikrobiyota homeostazını destekleyebilir veya etkileyebilir ve özellikle endokrin hormonlar ve hücre reseptörleriyle etkileşime girerek çeşitli metabolik süreçlere katılabilen SCFA'lar olmak üzere metabolitlerin üretimini etkileyebilir. Örneğin, alışmalar, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bir SCFA olan propiyonatın GLP-1 salınımını

uyarabileceğini ve böylece kilolu yetişkinlerde kilo kaybını destekleyebileceğini göstermiştir (Cadena-Ullauri et al., 2024)

IF'nin bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiğini ve SCFA üretimiyle ilişkili taksonları artırdığını göstermektedir. SCFA, özellikle bütirat, bağırsak bariyer bütünlüğünü artırır, nöroinflamasyonu azaltır ve epigenetik mekanizmalar yoluyla BDNF ekspresyonunu artırır. Bu değişiklikler MGBA'yı etkileyerek, hem preklinik hem de klinik modellerde nörodejeneratif hastalıklarda hipokampal sinaptik plastisiteyi ve bilişsel işlevi iyileştirir (Hein et al., 2025).

3.4. Hayvan Ve İnsan Çalışmalarından Kanıtlar

Aralıklı orucun bağırsak mikrobiyotası, beyin fonksiyonları ve depresyon üzerindeki etkileri hem hayvan deneyleri hem de insan klinik çalışmaları ile desteklenmektedir. Bu bağlamda makaleler incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

Gün aşırı oruç tutan fareler, muhtemelen mikrobiyota-bej-yağ eksenini aracılığıyla bej yağ termojenezini seçici olarak aktive eder ve obeziteyle ilişkili metabolik hastalıkları hafifletir (Reddy et al., 2024). IF ile tedavi edilen farelerden yapılan fekal transplantasyon, antioksidan mikrobiyal metabolik yolları güçlendirir (Cignarella et al., 2018). 8 haftalık IF tedavisi, yağ kütlesini ve oksidatif stresi önemli ölçüde azaltırken, inflamatuvar sitokinleri değiştirir ve vazodilatör parametreleri iyileştirirken, 2 günlük IF tedavisi adipokinleri iyileştirdi, lipid peroksidasyonunu önledi. Bu etkiler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki, mikrobiyal ilişkili metabolitlerdeki ve bağırsak mikrobiyomundaki metabolik yollardaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Reddy et al., 2024). Başka bir sistematik derlemedeki bulgular, IF'nin bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini göstermektedir. IF'nin zenginliği ve alfa çeşitliliğini artırabilmesi mümkün görünmektedir (Paukkonen et al., 2024). Yapılan başka bir çalışmada aralıklı oruç, sağlıklı bağırsak mikrobiyotası üyeleri olarak kabul edilen *A. muciniphila* ve *B. fragilis* gruplarında artışa yol açtığı gözlemlendi (Özkul et al., 2019).

4. Aralıklı Orucu Depresyona Bağlayan Mikrobiyota Aracılı Yollar

Stres kaynaklı bağırsak iltihabı, bağırsak mikrobiyomunun bağırsak ve sistemik iltihabı teşvik etmesi veya azaltmasıyla, stres altında duygusal davranışlarda meydana gelen değişiklikler için önemli bir mekanizma olabilir. İnterlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α dahil olmak üzere plazma iltihap belirteçlerinde, özellikle klasik tedavilere yanıt vermeyen anksiyete ve depresyon hastalarında artış bulunmuştur. Hem depresyon hem de anksiyete, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde daha yaygındır (Bear et al., 2021). IL-6, TNF- α , leptin ve adiponektin için ağ analizlerinde en yüksek sıralamayı

TRF göstermiştir. 5:2 diyeti, CRP' yi düşürmede en yüksek sıralamayı almıştır (Khalafi et al., 2025).

Hayvanlarda stres ve gerginliğe verilen tepkiyi kolaylaştırmak için hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen (HPA) sistemi başlıca nöroendokrin sistemdir. Bu sistem vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) salınımıyla desteklenir. Glukokortikoid üretimi, CRF ve vazopressin tarafından teşvik edilen hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımıyla uyarılır. HPA eksenindeki işlev bozukluğunun anksiyete ve depresyonun ortaya çıkmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu artık bilinmektedir. Kişinin bağırsağındaki mikrobiyota da HPA ekseninin çalışma şeklini etkileyebilir. Yakın tarihli bir çalışmaya göre, germ-free (GF) fareler orta düzeyde kısıtlama stresine normalden daha fazla kortikosteron ve ACTH salgılayarak yanıt verdiler. SPF hayvanlarının dışkı mikrobiyotasıyla kolonizasyon bu salınımı kısmen tersine çevirebildi, *B. infantis* ile monokolonizasyon ise bunu tamamen geri getirebildi. Başka bir çalışma, GF farelerinin hipokampusünde glukokortikoid reseptörleriyle ilişkili genler yukarı düzenlendiğinde depresyona benzeyen davranışların ifadesinin azaldığını buldu. *Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766 bakterisi, HPA sisteminde CUMS'nin (chronic unpredictable mild stress) neden olduğu hiperreaksiyonu azaltma ve inflamasyon seviyesini düşürmek için SCFA'ları artırma potansiyeline sahip olduğu ifade edildi (Zeb et al., 2023).

Triptofan, protein sentezi için bir substrat olarak kritik fizyolojik roller oynayan temel bir amino asittir. Triptofan (Trp), üç ana yol aracılığıyla metabolize edilir: Diyet triptofanın %90'ından fazlası, kynurenin (Kyn), kynürenik asit (Kna), 3-hidroksikynurenin (3-OHKyn), 3-hidroksianthranilik asit (3HAA) ve kinolinik asit gibi çeşitli aktif metabolitler üreten kynurenin yoluyla metabolize edilir. Diyetle alınan triptofanın yaklaşık %5'i, bağırsak mikrobiyotası tarafından indol yoluyla indol, indol-3-asetik asit (IAA), indol-3-propiyonik asit (IPA) ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli indol türevlerine metabolize edilir; bu işlem öncelikle bağırsak mikrobiyotasında gerçekleşir. Geri kalan triptofan, bağırsak ve beyinde serotonin yoluyla serotonin ve melatonin sentezlemek için kullanılır (Hou, Li, & Ying, 2023). Bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyal enzim üretimi ve biyolojik olarak aktif metabolitlere dönüşümü yoluyla triptofan metabolizmasını düzenler (Hou et al., 2023). Konvansiyonel fareler ve mikropsuz farelerin karşılaştırılması, triptofan mevcudiyetinde artış ve kynurenin ve serotonin yol metabolitlerinde azalma göstererek, triptofanın mikrobiyal katabolizmasını işaret etmektedir (Gao et al., 2020). Disbiyoz durumunda triptofan metabolizmasının serotonin sentezinden uzaklaşıp kinürenin yoluna yönelmesi, bozulmuş mikrobiyal kontrol, duygu durum bozuklukları ve depresyon patogeneze katkıda bulunur (Hou et al., 2023). Diyetle alınan

triptofanın yaklaşık %90'ı, stres ve bağışıklık sisteminden büyük ölçüde etkilenen bir yol olan kynurenin yoluyla kynurenine dönüştürülür. Kynurenin daha sonra çeşitli biyolojik olarak aktif metabolitlere ayrışır; bunlar proinflamatuvar, antiinflamatuvar, nörotoksik veya nöroprotektif bileşikler olabilir. Triptofanın geri kalanı serotonin ve indole metabolize edilir (Fu & Liu, 2024). Kaygı ve depresyonla iyi bilinen bir bağlantısı olan nörotransmitter serotoninin %95'e kadarı bağırsak mukozasında endojen olarak üretilir ve enterokromafin hücrelerinden serotonin salgılanması mikrobiyal metabolitlerden etkilenir. Dopamin, GABA, asetilkolin ve norepinefrin dahil olmak üzere diğer birkaç nörotransmitterle birlikte bağırsak mikrobiyotası tarafından da üretilir (Bear et al., 2021)

5. Aralıklı Orucun Depresyon Tedavisinde Tamamlayıcı Yaklaşım Olarak Potansiyeli

Depresyon, durumu etkileyen çeşitli faktörlerle birlikte çok faktörlüdür. Bu faktörler şunlardır: kötü beslenme ve egzersiz, sosyoekonomik durum, cinsiyet, biyolojik saatler, genetik ve epigenetik ve kişisel stres faktörleri. Bu nedenle depresif bozuklukların tedavisi de çok faktörlüdür ve şu terapileri kullanır; diyet ve egzersiz, parlak ışık terapisi, bilişsel davranışçı terapi ve ilaç tedavisi gibi biz ise önemli etkilerinden biri olan diyet yaklaşımını ele aldık. Son yıllarda kalori kısıtlaması ve orucun depresyon üzerindeki etkilerine büyük ilgi duyulmaktadır. Kalori kısıtlaması ve aralıklı oruçta yer alan olası nörobiyolojik mekanizmaları ve diyet değişikliklerinin sağlık üzerindeki etkilerinde rol oynayabilecek faktörler arasında serbest yağ asitleri, keton cisimleri, nörotransmitterler, siklik adozin monofosfat yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB), BDNF, sitokinler, oreksin, grelin, leptin, reaktif oksijen türleri ve otofaji ile ilgili değişiklikler yer almaktadır. Bu faktörlerin birkaçı depresyon semptomlarının iyileştirilmesine potansiyel olarak katkıda bulunmaktadır (Igwe et al., 2021). Mikrobiyota temelli beslenme stratejilerinde Prebiyotik takviyesinin stres tepkisini, anksiyeteyi ve depresyon benzeri davranışı azalttığı, ayrıca hipokampal sinaptik etkinliğinde değişiklikleri kolaylaştırdığı, hipokampal BDNF ekspresyonunu, genel hipotalamik nöronal aktiviteyi ve gelişmiş biliş ve öğrenmeyi artırdığı gösterilmiştir (Cryan et al., 2019). Ek olarak farelerde prebiyotik takviyesi, çoğu depresyon benzeri ve anksiyete benzeri davranışlarla negatif korelasyon gösteren SCFA konsantrasyonlarını artırdığı ifade edilmiştir (Bear et al., 2021).

6. Sonuç

Biriken kanıtlar, aralıklı oruç uygulamasının insan metabolik sağlığı üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin bu faydalı etkileri aracılık edebileceği belirtilmiştir. Aralıklı oruç tutmanın insan bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini (hem alfa hem de beta

çeşitliliğini) modüle ettiğini göstermektedir (Pramono et al., 2024). Bu etkilerin ardındaki kilit oyuncular, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve β -hidroksibutirat gibi biyoaktif metabolitler ve BDNF gibi moleküler aracı maddelerdir (Hein et al., 2025). Mikrobiyal metabolitler, özellikle SCFA'lar, sitokin üretimini düzenleyerek, epitel bütünlüğünü artırarak ve mikroglial aktivasyonu baskılayarak anti-inflamatuar etkiler gösterir ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir (Hein et al., 2025). IF rejiminin, mikrobiyota-metabolit-beyin eksenini yoluyla davranışsal bozukluğu iyileştirir, hipokampusta mitokondriyal biyogenezi ve enerji metabolizması gen ekspresyonunu artırır, bağırsak mikrobiyotasını yeniden yapılandırır ve bilişsel işlevle ilgili mikrobiyal metabolitleri iyileştirir (Liu et al., 2020).

Aralıklı oruç uygulamasının fizyolojik etkileri göz önüne alındığında, metabolik parametrelerin kontrolü, vücut kompozisyonu, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, sirkadiyen senkronizasyon, nörogenez ve nörotransmitterlerin artan kullanılabilirliği gibi çeşitli yollarla ruh hali üzerinde dolaylı olarak faydalı etkileri olması muhtemeldir. Bizim görüşümüze göre, klinik popülasyonlarda IF uygulamasında dikkate alınması gereken kritik noktalar vardır; bunlar arasında diyetin kalitesinin daha iyi kontrolü, fiziksel aktivite uygulaması, beslenme penceresinin süresi ve oruç süresi yer almaktadır. İnsanlarda IF'nin uzun vadeli etkilerinin de daha fazla araştırılması gerekmektedir (Murta et al., 2023).

Mikrobiyota–beyin ekseninin depresyonun patofizyolojisinde rol oynadığına ilişkin araştırmalar artmasına rağmen, beslenme düzenlerindeki değişikliklerin, aralıklı oruç ile etkileşimi tam olarak anlaşılmış değildir. Aralıklı orucun mikrobiyal çeşitliliği, kısa zincirli yağ asitleri üretimini ve inflamatuvar yanıtları modüle ettiği yönünde bulgular bulunmakla birlikte, bu değişimlerin depresyon belirtileri üzerindeki klinik etkileri henüz net değildir. Bu yazıda, aralıklı oruç uygulamalarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki biyolojik etkileri ve bu etkilerin depresyonla ilişkili mekanizmalarla nasıl kesişebileceği güncel literatür ışığında ele alınarak mevcut araştırma boşlukları değerlendirilmiştir.

REFERANSLAR

- Ahmed, D. R., Al Diab Al Azzawi, M., Ahmed, J. O., Elzahaby, A., Hussein, A. M., & Heun, R. (2025). Systematic review reveals mental health benefits of Ramadan fasting with mixed effects on sleep quality and cognitive functioning. *Discover Psychology* 2025 6:1, 6(1), 2-. <https://doi.org/10.1007/s44202-025-00553-y>
- Bear, T., Dalziel, J., Coad, J., Roy, N., Butts, C., & Gopal, P. (2021). The Microbiome-Gut-Brain Axis and Resilience to Developing Anxiety or Depression under Stress. *Microorganisms*, 9(4), 723. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9040723>
- Cadena-Ullauri, S., Guevara-Ramírez, P., Ruiz-Pozo, V. A., Tamayo-Trujillo, R., Paz-Cruz, E., Zambrano-Villacres, R., Simancas-Racines, D., & Zambrano, A. K. (2024). The effect of intermittent fasting on microbiota as a therapeutic approach in obesity. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1393292. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1393292>
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 625913. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.625913/FULL>
- Cheng, Z., Zhang, L., Yang, L., & Chu, H. (2022). The critical role of gut microbiota in obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1025706. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025706>
- Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L., Phillips, D., Weinstock, G. M., Fontana, L., Cross, A. H., Zhou, Y., & Piccio, L. (2018). Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 27(6), 1222. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2018.05.006>
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(10), 701–712. <https://doi.org/10.1038/NRN3346>
- Cryan, J. F., O’riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Elesawy, B. H., Raafat, B. M., Al Muqbali, A., Abbas, A. M., & Sakr, H. F. (2021). The Impact of Intermittent Fasting on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin 3, and Rat Behavior in a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Brain Sciences*, 11(2), 242. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020242>

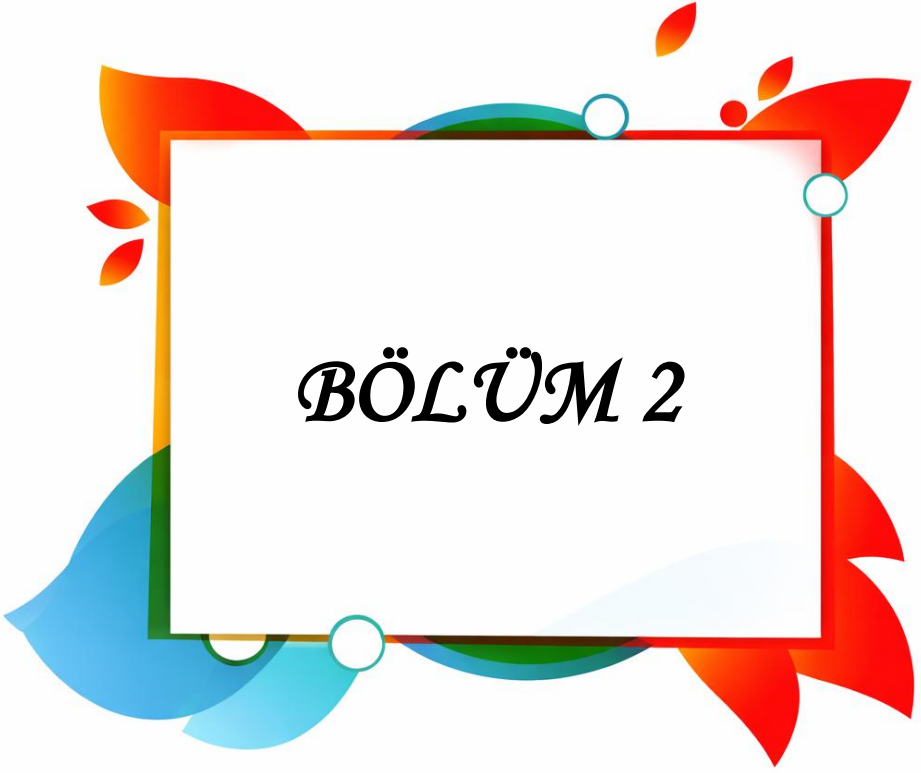
- Fernández-Rodríguez, R., Martínez-Vizcaino, V., Mesas, A. E., Notario-Pacheco, B., Medrano, M., & Heilbronn, L. K. (2023). Does intermittent fasting impact mental disorders? A systematic review with meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(32), 11169–11184. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2088687>
- Fu, H., & Liu, Y. (2024). Complex gut–brain interactions underlying inflammatory bowel disease-related depression have translational implications in regenerative medicine: a narrative review. *Regenerative Medicine Reports*, 1(1), 59–75. <https://doi.org/10.4103/regenmed.regenmed-d-24-00006>
- Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. (2020). Tryptophan Metabolism: A Link between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition*, 11(3), 709–723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- García-Rodríguez, D., & Giménez-Cassina, A. (2021). Ketone Bodies in the Brain Beyond Fuel Metabolism: From Excitability to Gene Expression and Cell Signaling. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2021.732120>
- Gudden, J., Arias Vasquez, A., & Bloemendaal, M. (2021). The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients*, 13(9), 3166. <https://doi.org/10.3390/NU13093166>
- Hansen, B., Roomp, K., Ebid, H., & Schneider, J. G. (2024). Perspective: The Impact of Fasting and Caloric Restriction on Neurodegenerative Diseases in Humans. *Advances in Nutrition*, 15(4), 100197. <https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2024.100197>
- Hasan, N., & Yang, H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 7(8), e7502. <https://doi.org/10.7717/PEERJ.7502>
- Hein, Z. M., Arbain, M. F. F., Kumar, S., Mehat, M. Z., Hamid, H. A., Che Ramli, M. D., & Che Mohd Nassir, C. M. N. (2025). Intermittent Fasting as a Neuroprotective Strategy: Gut–Brain Axis Modulation and Metabolic Reprogramming in Neurodegenerative Disorders. *Nutrients* 2025, Vol. 17, Page 2266, 17(14), 2266. <https://doi.org/10.3390/NU17142266>
- Hou, Y., Li, J., & Ying, S. (2023). Tryptophan Metabolism and Gut Microbiota: A Novel Regulatory Axis Integrating the Microbiome, Immunity, and Cancer. *Metabolites*, 13(11), 1166. <https://doi.org/10.3390/metabo13111166>
- Igwe, O., Sone, M., Matveychuk, D., Baker, G. B., & Dursun, S. M. (2021). A review of effects of calorie restriction and fasting with potential relevance to depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 111. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110206>
- Khalafi, M., Habibi Maleki, A., Mojtahedi, S., Ehsanifar, M., Rosenkranz, S. K., Symonds, M. E., Tarashi, M. S., Fatolahi, S., & Fernandez, M. L. (2025).

The Effects of Intermittent Fasting on Inflammatory Markers in Adults: A Systematic Review and Pairwise and Network Meta-Analyses. *Nutrients* , 17(15), 2388. <https://doi.org/10.3390/nu17152388>

- Kilic-Erkek, O., Gundogdu, G., Anber, T., Akca, H., Dodurga, Y., & Abd El-Aty, A. M. (2025). Alternate-Day Fasting Modulates Endoplasmic Reticulum Stress and Lipid Metabolism in Young and Middle-Aged Rats. *Bratislava Medical Journal*, 126(7), 1319–1331. <https://doi.org/10.1007/S44411-025-00138-0/FIGURES/6>
- Lange, M. G., Coffey, A. A., Coleman, P. C., Barber, T. M., Van Rens, T., Oyeboode, O., Abbott, S., & Hanson, P. (2024). Metabolic changes with intermittent fasting. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 37(1), 256. <https://doi.org/10.1111/JHN.13253>
- Lavelle, A., & Sokol, H. (2020). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 17(4), 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- Liu, Z., Dai, X., Zhang, H., Shi, R., Hui, Y., Jin, X., Zhang, W., Wang, L., Wang, Q., Wang, D., Wang, J., Tan, X., Ren, B., Liu, X., Zhao, T., Wang, J., Pan, J., Yuan, T., Chu, C., ... Liu, X. (2020). Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nature Communications* 2020 11:1, 11(1), 855-. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14676-4>
- Mayor, E. (2023). Neurotrophic effects of intermittent fasting, calorie restriction and exercise: a review and annotated bibliography. *Frontiers in Aging*, 4, 1161814. <https://doi.org/10.3389/FRAGI.2023.1161814/FULL>
- Mi, J., Morys, J., Nowacka-Chmielewska, M., & Burek, M. (2025). The role of microbiome in gut-brain-axis dysbiosis causing depression: From mechanisms to treatment. *International Review of Neurobiology*, 180, 189–244. <https://doi.org/10.1016/BS.IRN.2025.03.006>
- Murta, L., Seixas, D., Harada, L., Damiano, R. F., & Zanetti, M. (2023). Intermittent Fasting as a Potential Therapeutic Instrument for Major Depression Disorder: A Systematic Review of Clinical and Preclinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol. 24, Page 15551, 24(21), 15551. <https://doi.org/10.3390/ijms242115551>
- Ohara, T. E., & Hsiao, E. Y. (2025). Microbiota–neuroepithelial signalling across the gut–brain axis. *Nature Reviews Microbiology* 2025 23:6, 23(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01136-9>
- O’Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C., Morley, S. J., Clarke, G., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2022). Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling.

- Molecular and Cellular Endocrinology*, 546, 111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>
- O’Riordan, K. J., Moloney, G. M., Keane, L., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2025). The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Reports Medicine*, 6(3), 101982. <https://doi.org/10.1016/J.XCRM.2025.101982>
- Özkul, C., Yalınay, M., & Karakan, T. (2019). Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19185>
- Paukkonen, I., Törrönen, E. N., Lok, J., Schwab, U., & El-Nezami, H. (2024). The impact of intermittent fasting on gut microbiota: a systematic review of human studies. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1342787. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1342787/BIBTEX>
- Petersen, M. C., Gallop, M. R., Ramos, S. F., Zarrinpar, A., Broussard, J. L., Chondronikola, M., Chaix, A., & Klein, S. (2022). Complex physiology and clinical implications of time-restricted eating. *Physiological Reviews*, 102(4), 1991–2034. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00006.2022>
- Pramono, A., Ardiaria, M., Limijadi, E. K. S., Noer, E. R., Lestari, E. S., & Siswanto, F. M. (2024). Intermittent fasting modulates human gut microbiota diversity in a phenotype-dependent manner: a systematic review. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 43(3), 170–182. <https://doi.org/10.12938/BMFH.2023-111>
- Ramadan, Y. N., Alqifari, S. F., Alshehri, K., Alhowiti, A., Mirghani, H., Alrasheed, T., Aljohani, F., Alghamdi, A., & Hetta, H. F. (2025). Microbiome Gut-Brain-Axis: Impact on Brain Development and Mental Health. *Molecular Neurobiology* 2025 62:8, 62(8), 10813–10833. <https://doi.org/10.1007/S12035-025-04846-0>
- Reddy, B. L., Reddy, V. S., & Saier, M. H. (2024). Health Benefits of Intermittent Fasting. *Microbial Physiology*, 34(1), 142–152. <https://doi.org/10.1159/000540068>
- Schneider, E., O’Riordan, K. J., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2024). Feeding gut microbes to nourish the brain: unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis. *Nature Metabolism*, 6(8), 1454–1478. <https://doi.org/10.1038/S42255-024-01108-6>
- Selen, H., Seylam-Küşümler, A., Karakan, T., & Moral, K. (2024). Effect of Ramadan Fasting on Intestinal Microbiota and Fatty Acid Binding Protein 4 in Overweight and Obese Individuals. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 33(3), 330–338. <https://doi.org/10.15403/jgld-5559>
- Selman, A., Dai, J., Driskill, J., Reddy, A. P., & Reddy, P. H. (2025). Depression and obesity: Focus on factors and mechanistic links. *Biochimica et Biophysica*

- Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1871(1), 167561.
<https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2024.167561>
- Sittipo, P., Choi, J., Lee, S., & Lee, Y. K. (2022). The function of gut microbiota in immune-related neurological disorders: a review. *Journal of Neuroinflammation* 2022 19:1, 19(1), 154-. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02510-1>
- Su, J., Wang, Y., Zhang, X., Ma, M., Xie, Z., Pan, Q., Ma, Z., & Peppelenbosch, M. P. (2021). Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(5), 1332. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa388>
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y. S., Parker, H. E., Habib, A. M., Diakogiannaki, E., Cameron, J., Grosse, J., Reimann, F., & Gribble, F. M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61(2), 364–371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
- Zeb, F., Osaili, T., Obaid, R. S., Naja, F., Radwan, H., Cheikh Ismail, L., Hasan, H., Hashim, M., Alam, I., Sehar, B., & Faris, M. A. E. (2023). Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients*, 15(2), 259. <https://doi.org/10.3390/NU15020259>



BÖLÜM 2

Glutamat Eksitotoksisitesi ve Nörodejenerasyonda Metformin-GSK-3 β -Çinko Eksen^{*}

Aykut Oruç¹

1. Glutamaterjik Sistem, Eksitotoksisite ve Nörodejenerasyon

Glutamat, santral sinir sisteminde eksitator sinaptik iletinin temel ve en yaygın nörotransmitterlerinden biridir. Fizyolojik koşullarda nöronlar arası haberleşme, sinaptik plastisite, öğrenme, bellek oluşumu, motor kontrol ve yüksek kortikal işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynar (Meldrum, 2000; Danbolt, 2001). Glutamaterjik iletim özellikle serebral korteks, hipokampus, serebellar granül hücreleri ve bazal gangliyonlarla ilişkili devrelerde belirgin öneme sahiptir. Bu nedenle glutamat yalnızca bir nörotransmitter olarak değil, aynı zamanda nöronal ağların olgunlaşması, adaptasyonu ve yeniden yapılanmasında görev alan merkezi bir düzenleyici molekül olarak değerlendirilmektedir (Traynelis vd., 2010).

Glutamatın santral sinir sistemindeki etkileri başlıca iyonotropik ve metabotropik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. İyonotropik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörlerinden oluşur ve hızlı eksitator postsinaptik yanıtların oluşmasında rol alır. Metabotropik glutamat reseptörleri ise G protein aracılı sinyal yolları üzerinden daha yavaş, daha uzun süreli ve modulator nitelikte hücresel yanıtlar oluşturur (Niswender ve Conn, 2010). Bu reseptör sistemleri birlikte çalışarak sinaptik güçlenme, sinaptik zayıflama, reseptör trafiği, gen ekspresyonu ve hücresel plastisite gibi süreçlerin düzenlenmesine katkı sağlar.

Fizyolojik glutamaterjik aktivite sinir sistemi işlevleri için gerekli olmakla birlikte, glutamat düzeyinin kontrolsüz biçimde artması veya glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronlar için zararlı hâle gelebilir. Bu durum eksitotoksisite olarak tanımlanır. Eksitotoksisite, özellikle NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sonucunda hücre içine yoğun kalsiyum girişi ile karakterizedir. Kalsiyum yüklenmesi; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ATP üretiminde

^{*} Bu kitap bölümü, Prof. Dr. Gönül Şimşek danışmanlığında yürütülen ve Dr. Aykut Oruç tarafından hazırlanan “Glutamat nörotoksisitesi oluşturulan sıçanlarda metforminin olası nöroprotektif etkisinde glukojen sentaz kinaz-3-betanin rolü” başlıklı, Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi’nde 499138 numarasıyla kayıtlı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, ¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye, ORCID: 0000-0001-8043-7971

azalma, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, nitrik oksit üretiminin yükselmesi, proteaz ve endonükleaz aktivasyonu, membran bütünlüğünün bozulması ve apoptotik veya nekrotik hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile sonuçlanabilir (Choi, 1988; Aizenman vd., 2020).

Eksitotoksik mekanizmalar, birçok akut ve kronik nörolojik hastalığın patogeneğinde ortak bir basamak olarak kabul edilmektedir. Serebral iskemi, travmatik beyin hasarı ve epileptik nöbetler gibi akut durumlarda enerji yetersizliği ve iyon gradiyentlerinin bozulması glutamatın sinaptik aralıkta birikmesine yol açabilir. Benzer şekilde Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda da glutamat homeostazının bozulması, nöronal hasarın ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Lau ve Tymianski, 2010; Magdaleno Roman ve Chapa González, 2024). Bu nedenle glutamat reseptörlerinin, glutamat taşıyıcılarının ve eksitotoksisiteye bağlı hücre içi sinyal yollarının anlaşılması nöroprotektif yaklaşımlar açısından önem taşımaktadır.

Glutamat homeostazının korunmasında astrositler ve glutamat taşıyıcı sistemleri merkezi rol oynar. Sinaptik aralığa salınan glutamatın hızla uzaklaştırılması, aşırı reseptör aktivasyonunun önlenmesi için gereklidir. Eksitator amino asit taşıyıcıları, özellikle astrosit membranında yer alan eksitator amino asit taşıyıcıları EAAT1 ve EAAT2 alt tipleri, sinaptik glutamatın temizlenmesinde temel görev üstlenir. Astrositlere alınan glutamat, glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürülür; glutamin daha sonra nöronlara taşınarak yeniden glutamat sentezinde kullanılır. Bu süreç glutamat-glutamin döngüsü olarak adlandırılır ve hem nörotransmitter havuzunun korunmasında hem de eksitator sinyalin sonlandırılmasında kritik öneme sahiptir (Anderson ve Swanson, 2000; Bak vd., 2006).

Glutamat-glutamin döngüsü yalnızca sinaptik iletinin devamlılığını sağlamaz; aynı zamanda azot metabolizması ve amonyak dengesinin korunmasıyla da ilişkilidir. Astrositlerde glutamatın glutamine dönüştürülmesi sırasında amonyak kullanılırken, nöronlarda glutaminden glutamat sentezi sırasında amonyak açığa çıkabilir. Bu nedenle astrosit-nöron metabolik iş birliği, beyin dokusunun hem nörotransmitter dengesini hem de metabolik güvenliğini koruyan bir mekanizma olarak kabul edilir. Amonyak metabolizmasının bozulduğu klinik durumlarda glutamaterjik denge, enerji metabolizması ve nöronal uyarılabilirlik olumsuz etkilenebilir (Butterworth, 2002).

Glutamat reseptörleri içinde NMDA reseptörleri, kalsiyum geçirgenlikleri nedeniyle eksitotoksisite açısından özel bir öneme sahiptir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için glutamatın yanı sıra glisin veya D-serin gibi ko-agonistlerin bağlanması gerekir. Ayrıca bu reseptörlerin iyon kanalı, istirahat membran potansiyelinde magnezyum tarafından bloke edilir. Postsinaptik membranın yeterli düzeyde depolarize olmasıyla magnezyum blokajı kalkar ve sodyum ile kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi gerçekleşir (Jewett ve Thapa,

2022). Bu özellik, NMDA reseptörlerini hem ligand bağımlı hem de voltaj bağımlı çalışan özgün reseptörler hâline getirir.

NMDA reseptörleri fizyolojik düzeyde öğrenme ve bellek için gerekli olan uzun süreli potansiyasyonun önemli düzenleyicilerindendir. Ancak reseptörlerin aşırı veya uzun süreli aktivasyonu, kalsiyumun hücre içinde toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilir. Artmış kalsiyum; mitokondri geçirgenlik geçiş porlarının açılması, sitokrom c salınımı, kaspaz aktivasyonu, serbest radikal oluşumu ve hücre iskeleti elemanlarının yıkımı gibi süreçleri başlatabilir. Böylece fizyolojik sinaptik plastisiteye hizmet eden NMDA aracılı kalsiyum sinyali, patolojik koşullarda nöronal ölümün başlatıcısı hâline gelebilir (Choi, 1988; Jewett ve Thapa, 2022).

Çinko, glutamaterjik sistemin önemli modülatörlerinden biridir. Beyinde özellikle bazı glutamaterjik sinapslarda presinaptik veziküllerde depolanır ve nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilir. Çinko, NMDA reseptörleri üzerinde hem voltaj bağımlı hem de voltaj bağımsız inhibitör etkiler gösterebilir. Bununla birlikte çinkonun etkisi tek yönlü değildir; konsantrasyona, reseptör alt tipine, sinaptik lokalizasyona ve hücrenin redoks durumuna göre inhibitör veya potansiyel olarak uyarıcı etkiler ortaya çıkabilir (Takeda, 2011; Krall vd., 2022). Bu nedenle çinko homeostazı, sinaptik plastisite ile eksitotoksikite arasındaki dengenin korunmasında hassas bir düzenleyici olarak kabul edilir.

Çinko homeostazındaki bozulmalar, eksitotoksik hasarın şiddetini etkileyebilir. Fizyolojik düzeylerde çinko; nöronal gelişim, sinaptik fonksiyon, antioksidan savunma ve reseptör modülasyonu açısından gereklidir. Buna karşılık hücre içi serbest çinko düzeyinin artması veya çinko bağlayıcı proteinlerin yetersizliği, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve nöronal ölümle ilişkilendirilebilir (Takeda, 2011). Bu ikili etki nedeniyle çinko, nörodejeneratif süreçlerde hem koruyucu hem de hasarı artırıcı potansiyele sahip bir eser element olarak değerlendirilir.

Eksitotoksikite yalnızca iyon akımlarındaki değişikliklerle sınırlı değildir; aynı zamanda hücre içi sinyal yollarını da derinden etkiler. Bu bağlamda glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β), nöronal sağ kalım, apoptoz, inflamasyon, metabolizma ve plastisite üzerinde etkili olan önemli bir serin/treonin kinazdır (Beurel vd., 2015). GSK-3 β aktivitesinin artması; tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid metabolizmasının bozulması, inflamatuvar yanıtın güçlenmesi ve pro-apoptotik sinyallerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Yu vd., 2023; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β , nörodejeneratif hastalıklar ve eksitotoksik hasar bağlamında önemli bir moleküler hedef olarak öne çıkmaktadır.

GSK-3 β aktivitesi birçok hücre içi yolak tarafından düzenlenir. Fosfoinozitid 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) sinyal yolu, GSK-3 β 'yi serin-9 bölgesinden fosforile ederek inaktive eder ve böylece hücresel sağ kalımı destekleyen etkiler oluşturabilir. Buna karşılık Akt sinyalinin zayıfladığı, oksidatif stresin arttığı veya inflamatuvar yanıtın güçlendiği durumlarda GSK-3 β aktivitesi artabilir. GSK-3 β 'nin aşırı aktivasyonu nöronal zedelenebilirliği artırırken, bu enzimin

inhibisyonu birçok deneysel modelde nöroprotektif etkilerle ilişkilendirilmiştir (Beurel vd., 2015; Yu vd., 2023). Bu nedenle eksitotoksiste, oksidatif stres ve hücre ölüm yolları arasında GSK-3 β merkezi bir kesişim noktası olarak değerlendirilebilir.

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir biguanid türevidir. Başlıca etkileri karaciğerde glukoz üretiminin azaltılması, insülin duyarlılığının artırılması ve hücrel enerji metabolizmasının düzenlenmesidir. Metforminin en çok bilinen moleküler etkilerinden biri AMP ile aktive olan protein kinaz (AMP-activated protein kinase; AMPK) aktivasyonudur. AMPK, hücrel enerji dengesini algılayan ve metabolik stres koşullarında enerji üretimini destekleyip enerji tüketen süreçleri sınırlayan temel düzenleyici kinazlardan biridir (Foretz vd., 2019). Son yıllarda metforminin yalnızca metabolik etkileriyle değil, santral sinir sistemi üzerindeki olası koruyucu etkileriyle de dikkat çektiği görülmektedir.

Metforminin nöroprotektif potansiyeli; oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal fonksiyonların desteklenmesi, inflamasyonun baskılanması, otofajinin düzenlenmesi, insülin sinyalinin iyileştirilmesi ve hücrel sağ kalım yollarının modülasyonu ile açıklanmaktadır (Jiang vd., 2014; Reed vd., 2025). Bu etkilerin bir kısmı AMPK aracılığıyla gerçekleşirken, bir kısmı PI3K/Akt, mTOR, NF- κ B ve GSK-3 β gibi farklı yollarla ilişkili olabilir. GSK-3 β inhibisyonunun eksitotoksik ve nörodejeneratif süreçlerde koruyucu etkilerle ilişkilendirilmesi, metforminin santral sinir sistemindeki olası etkilerinde bu enzimin önemli bir ara basamak olabileceğini düşündürmektedir.

Glutamat eksitotoksitesi, çinko homeostazı, GSK-3 β sinyalizasyonu ve metformin arasındaki ilişki, nöroprotektif mekanizmaların anlaşılması açısından bütüncül bir çerçeve sunar. Glutamat aracılı aşırı uyarım NMDA reseptörleri üzerinden kalsiyum yüklenmesine ve oksidatif strese neden olurken; GSK-3 β aktivasyonu hücrel ölüm sinyallerini güçlendirebilir. Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de hücre içi sinyal yolları üzerindeki etkileriyle bu süreci etkileyebilir. Metformin de enerji metabolizması, AMPK aktivasyonu ve GSK-3 β ile ilişkili yollar üzerinden nöronal sağ kalımı destekleyebilecek bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Bu kitap bölümü, glutamat eksitotoksitesinin nörodejeneratif süreçlerdeki yerini; NMDA reseptör aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres, çinko homeostazı, GSK-3 β sinyalizasyonu ve metforminin olası nöroprotektif etkileri bağlamında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

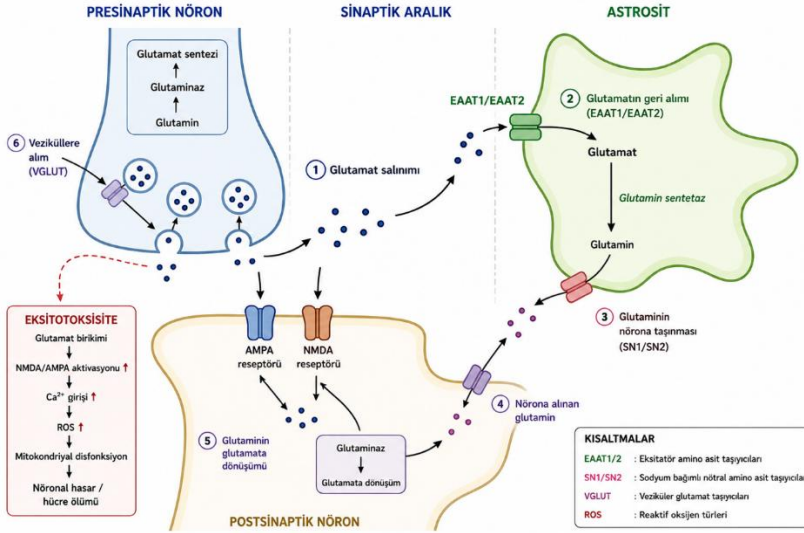
2. Glutamat Metabolizması ve Glutamat-Glutamin Döngüsü

Glutamat, santral sinir sisteminde yalnızca bir nörotransmitter değil, aynı zamanda amino asit metabolizması, enerji üretimi, azot dengesi ve nöron-glia etkileşimi ile yakından ilişkili merkezi bir metabolittir. Beyinde eksitator sinaptik iletinin büyük kısmından sorumlu olması nedeniyle glutamat düzeylerinin dar sınırlar içinde tutulması gerekir. Fizyolojik koşullarda glutamat; öğrenme, bellek, sinaptik plastisite ve nöronal ağ aktivitesinin düzenlenmesine katkı sağlarken,

sinaptik aralıkta aşırı birikmesi eksitotoksik hasarın başlamasına neden olabilir (Meldrum, 2000; Fonnum, 1984). Bu nedenle glutamat metabolizması, yalnızca nörokimyasal bir döngü değil, aynı zamanda nöronal sağ kalımı koruyan temel homeostatik mekanizmalardan biridir.

Glutamat, yapısal olarak glutamik asidin anyonik formudur ve organizmada en bol bulunan amino asitlerden biri olarak protein sentezinde de görev alır. Sistemik düzeyde glutamat non-esansiyel bir amino asit olarak kabul edilir; çünkü hücreler tarafından sitrik asit döngüsü ara ürünü olan α -ketoglutarattan transaminasyon reaksiyonları aracılığıyla sentezlenebilir (Brosnan, 2000). Bu bağlantı, glutamat metabolizmasının enerji metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu gösterir. α -ketoglutaratın glutamata dönüşümü, karbon iskeletlerinin ve amino gruplarının metabolik akışını birleştirirken; glutamatın yeniden α -ketoglutarata dönüşebilmesi de sitrik asit döngüsüne katılım açısından önemlidir.

Beyinde glutamat sentezi ve geri dönüşümü, periferik dokulardaki amino asit metabolizmasından daha farklı bir düzenleme gösterir. Glutamaterjik nöronlar için sinaptik veziküllerde kullanılacak glutamatın sürekli olarak yenilenmesi gerekir. Ancak sinaptik iletide kullanılan glutamatın önemli bir bölümü doğrudan dolaşımdan karşılanmaz. Bunun yerine nöronlar ve astrositler arasında gerçekleşen glutamat-glutamin döngüsü, glutamat havuzunun korunmasında temel rol oynar (Bak vd., 2006; Hertz, 2013). Bu döngü, sinaptik iletinin devamlılığını sağlarken aynı zamanda sinaptik aralıkta glutamat birikimini engelleyerek eksitotoksiste riskini azaltır (Şekil 1).



Şekil 1. Glutamat-glutamin döngüsü ve eksitotoksiste mekanizması: Sinaptik aralığa salınan glutamat, postsinaptik glutamat reseptörlerini aktive ederken, astrositlerdeki EAAT1/EAAT2 taşıyıcıları aracılığıyla ortamdan uzaklaştırılır ve glutamine dönüştürülür. Glutaminin tekrar nörona taşınması ve glutamata dönüştürülmesi sinaptik glutamat havuzunun devamlılığını sağlar. Glutamatın aşırı birikimi ise NMDA/AMPA reseptör aktivasyonu, Ca²⁺ yüklenmesi, ROS artışı ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinden eksitotoksiste ye yol açabilir.

Glutamat-glutamin döngüsünün başlangıç noktası, presinaptik uçtan sinaptik aralığa glutamat salınmasıdır. Salınan glutamat postsinaptik reseptörleri uyarak eksitator yanıt oluşturur. Sinaptik sinyalin sonlandırılabilmesi için glutamatın kısa sürede ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Sinaptik glutamatın bir kısmı presinaptik nörona geri alınabilir veya postsinaptik hücre tarafından sınırlı ölçüde kullanılabilir; ancak glutamat temizlenmesinde en önemli mekanizma astrositler tarafından gerçekleştirilen alımdır (Bak vd., 2006; Danbolt, 2001). Astrositler, sinaptik çevreyi saran uzantıları aracılığıyla glutamatu hızla uzaklaştırır ve böylece reseptörlerin aşırı uyarılmasını önler.

Astrosit membranında yer alan eksitator amino asit taşıyıcıları, sinaptik glutamatın temizlenmesinden sorumlu başlıca taşıyıcı sistemlerdir. Eksitator amino asit taşıyıcıları (Excitatory Amino Acid Transporters; EAATs), glutamatu elektrokimyasal iyon gradientleri eşliğinde hücre içine taşır. Bu taşıma çoğunlukla sodyum bağımlıdır ve potasyum ile hidrojen iyonlarının hareketiyle de ilişkilidir (Danbolt, 2001; Zerangue ve Kavanaugh, 1996). İnsanlarda EAAT ailesinin beş alt tipi tanımlanmıştır. EAAT1 ve EAAT2 özellikle astrositik glutamat alımında önem taşırken, EAAT3 ve EAAT4 daha çok nöronal yapılarda, EAAT5 ise retinada belirgin olarak bulunur (Danbolt, 2001; Vandenberg ve Ryan, 2013).

Beyinde glutamat temizlenmesi açısından en kritik taşıyıcılardan biri EAAT2'dir. Glial glutamat taşıyıcısı-1 olarak da bilinen EAAT2/GLT-1, ekstraselüler glutamatın büyük bölümünün uzaklaştırılmasından sorumludur (Danbolt, 2001; Vandenberg ve Ryan, 2013). Bu taşıyıcının fonksiyonunun bozulması, sinaptik ve ekstrasinaptik glutamat düzeylerinde artışa neden olabilir. Özellikle iskemi, travmatik beyin hasarı, epileptik aktivite ve nörodejeneratif hastalıklarda enerji yetersizliği veya taşıyıcı ekspresyonundaki azalma, glutamatın yeterince temizlenememesine ve eksitotoksik sürecin derinleşmesine yol açabilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Astrosit içine alınan glutamat, doğrudan sinaptik aralığa geri verilmez. Bunun yerine glutamin sentetaz enzimi aracılığıyla glutamine dönüştürülür. Glutamin, glutamata göre nöronal reseptörler üzerinde eksitator etki göstermeyen, daha güvenli bir taşıma formudur. Astrositlerde oluşan glutamin ekstraselüler alana verilir ve nöronlar tarafından tekrar alınır. Nöron içine giren glutamin, glutaminaz enzimi aracılığıyla yeniden glutamata dönüştürülür. Böylece glutamat, sinaptik iletimde yeniden kullanılabilir hâle gelir (Bak vd., 2006; Hertz, 2013). Bu döngü, nöron ve astrositler arasında metabolik bir iş birliği oluşturur.

Glutamat-glutamin döngüsü, sinaptik iletimin sürekliliği için gerekli olduğu kadar eksitotoksisiteye karşı koruyucu bir mekanizma olarak da değerlendirilebilir. Çünkü glutamatın astrositler tarafından glutamine dönüştürülmesi, sinaptik ve ekstrasinaptik glutamat düzeylerinin toksik sınırlara ulaşmasını engeller. Bu yönüyle astrositler yalnızca destek hücreleri değil, nöronal uyarılabilirliğin aktif düzenleyicileridir. Astrositik glutamat alımının bozulması durumunda NMDA ve AMPA reseptörleri daha uzun süre uyarılabilir;

bu da hücre içine kalsiyum ve sodyum girişini artırarak nöronal hasarı kolaylaştırabilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Glutamat metabolizmasının önemli bir diğer yönü, azot ve amonyak homeostazı ile olan ilişkisidir. Astrositlerde glutamatın glutamine dönüşümü sırasında amonyak kullanılır. Buna karşılık nöronlarda glutaminden glutamat sentezlenirken amonyak açığa çıkabilir. Bu nedenle glutamat-glutamin döngüsü, beyin dokusunda amonyağın tamponlanması ve azot metabolizmasının dengelenmesi açısından önemlidir (Butterworth, 2002). Özellikle hiperamonyemi gibi durumlarda glutamin sentezinin artması, astrositlerde ozmotik yüklenmeye ve nöronal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Bu mekanizma hepatik ensefalopati gibi klinik tablolarda santral sinir sistemi belirtilerinin oluşmasında önem taşır (Butterworth, 2002; Häussinger ve Schliess, 2008).

Amonyak düzeyindeki artış yalnızca astrosit metabolizmasını değil, nöronal enerji üretimini de etkileyebilir. Amonyakın α -ketoglutarat ile ilişkili reaksiyonlara yönelmesi, sitrik asit döngüsü ara ürünlerinin azalmasına ve enerji metabolizmasının baskılanmasına yol açabilir (Butterworth, 2002). Enerji üretimindeki azalma ise iyon pompalarının çalışmasını bozar. Özellikle Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin azalması, membran potansiyelinin korunmasını zorlaştırır ve glutamat taşıyıcılarının normal yönlü çalışmasını engelleyebilir. Bu durumda taşıyıcı sistemler glutamati sinaptik aralıktan uzaklaştırmak yerine ters yönde glutamat çıkışına katkı sağlayabilir. Böylece enerji yetersizliği, glutamat birikimi ve eksitotoksosite arasında kısır bir döngü gelişebilir (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007).

Glutamatın metabolik kaderlerinden biri de gama-aminobütirik asit sentezidir. Glutamat, glutamat dekarboksilaz enzimi aracılığıyla inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA)'e dönüştürülür (Petroff, 2002). Bu durum glutamati, eksitatör ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengenin merkezine yerleştirir. Glutamat-GABA dengesi, kortikal uyarılabilirlik, epileptik aktivite, anksiyete, motor kontrol ve kognitif işlevler açısından önemlidir. Glutamat düzeyindeki artış veya GABAerjik inhibisyonadaki azalma, nöronal ağların aşırı uyarılabilir hâle gelmesine neden olabilir.

Glutamatın sinaptik veziküllere paketlenmesinde veziküler glutamat taşıyıcıları görev alır. Veziküler glutamat taşıyıcıları (Vesicular Glutamate Transporters; VGLUTs), sitoplazmik glutamati sinaptik veziküllerin içine taşıyarak glutamatın ekzositoz yoluyla salınmaya hazır hâle gelmesini sağlar (Freneau vd., 2004). VGLUT1, VGLUT2 ve VGLUT3 olmak üzere üç temel alt tip tanımlanmıştır. Bu taşıyıcılar sinaptik vezikül membranındaki proton gradiyentinden yararlanarak çalışır. VGLUT ekspresyonu, glutamaterjik nöronların tanımlanmasında önemli bir belirteç olarak kabul edilir ve farklı alt tiplerin beyin bölgelerine göre dağılımı glutamaterjik devrelerin işlevsel özelliklerini yansıtır (Freneau vd., 2004; El Mestikawy vd., 2011).

Glutamat metabolizması ile enerji metabolizması arasındaki yakın ilişki, eksitotoksosite açısından özel önem taşır. İskemik hasar veya hipoglisemi gibi

enerji üretiminin bozulduğu durumlarda ATP düzeyi azalır, iyon pompaları yetersiz çalışır ve membran depolarizasyonu gelişir. Bu depolarizasyon, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını ve glutamat salınımını artırabilir. Aynı zamanda glutamat taşıyıcılarının çalışması için gerekli iyon gradientleri bozulduğundan, sinaptik glutamatın temizlenmesi yetersiz kalır (Rossi vd., 2000; Sheldon ve Robinson, 2007). Sonuçta ekstraselüler glutamat artışı, NMDA ve AMPA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres ve hücre ölümü ile sonuçlanabilen eksitotoksik süreci başlatır.

Bu bağlamda glutamat metabolizması, nörodejeneratif süreçlerin anlaşılmasında temel bir kavşak noktasıdır. Glutamat sentezi, astrositik geri alım, glutamin dönüşümü, amonyak dengesi, GABA sentezi ve veziküler depolanma bir bütün olarak değerlendirildiğinde, glutamaterjik sistemin yalnızca sinaptik iletiden ibaret olmadığı görülür. Bu sistem; enerji üretimi, redoks dengesi, azot metabolizması, nöron-glia etkileşimi ve hücre sağ kalım yollarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle glutamat-glutamin döngüsündeki herhangi bir bozulma, eksitotoksikiteye yatkınlığı artırabilir ve nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak glutamat metabolizması, fizyolojik sinaptik iletim ile patolojik eksitotoksikite arasındaki sınırı belirleyen temel mekanizmalardan biridir. Astrositlerin glutamat temizleyici rolü, EAAT aracılı taşıma, glutamin sentetaz aktivitesi, nöronal glutaminaz işlevi ve enerji metabolizması bu dengenin korunmasında birlikte çalışır. Bu mekanizmaların bozulması ise glutamat birikimi, kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres aracılığıyla nöronal hasarı artırabilir. Bu nedenle glutamat metabolizmasını hedefleyen yaklaşımlar, eksitotoksik ve nörodejeneratif süreçlerde nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

3. Glutamat Reseptörleri ve Eksitotoksik Sinyalizasyon

Glutamatın santral sinir sistemindeki etkileri, hücre membranında yer alan özgül reseptör sistemleri aracılığıyla ortaya çıkar. Bu reseptörler genel olarak iyonotropik glutamat reseptörleri ve metabotropik glutamat reseptörleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. İyonotropik reseptörler ligand kapılı iyon kanallarıdır ve glutamat bağlanmasını takiben hızlı eksitator postsinaptik yanıtların oluşmasını sağlar. Metabotropik reseptörler ise G protein aracılı sinyal yolları üzerinden daha yavaş, modülatör ve uzun süreli hücresel etkiler oluşturur (Traynelis vd., 2010; Niswender ve Conn, 2010).

İyonotropik glutamat reseptörleri başlıca NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerinden oluşur. Bu reseptörler sodyum, potasyum ve bazı alt tiplerde kalsiyum iyonlarının hücre membranı boyunca hareketini düzenleyerek nöronal uyarılabilirliği belirler. Glutamaterjik sinapslarda hızlı eksitator iletinin büyük kısmı AMPA reseptörleriyle başlarken, NMDA reseptörleri kalsiyum geçirgenlikleri ve voltaj bağımlı özellikleri nedeniyle sinaptik plastisite ve eksitotoksikite açısından özel bir öneme sahiptir (Dingledine vd., 1999; Paoletti vd., 2013).

AMPA reseptörleri, glutamat aracılı hızlı eksitator postsinaptik akımların temel belirleyicilerindendir. Glutamatın AMPA reseptörüne bağlanması, reseptör kanalının kısa sürede açılmasına ve başta sodyum olmak üzere katyonların hücre içine girmesine yol açar. Bu hızlı iyon hareketi postsinaptik membranda depolarizasyon oluşturur. AMPA reseptörleri bu nedenle sinaptik iletinin başlangıç fazında önemli rol oynar ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için gerekli membran depolarizasyonuna katkı sağlar (Dingledine vd., 1999; Henley ve Wilkinson, 2016).

AMPA reseptörlerinin kalsiyum geçirgenliği, reseptörün alt birim bileşimine bağlıdır. Özellikle GluA2 alt birimi içeren AMPA reseptörleri kalsiyuma karşı düşük geçirgenlik gösterirken, GluA2 içermeyen reseptörler kalsiyum geçirgen hâle gelebilir. Bu durum eksitotoksik hasar açısından önemlidir; çünkü kalsiyum geçirgen AMPA reseptörlerinin artışı, nöronları glutamat aracılı toksik uyarılara daha duyarlı hâle getirebilir (Henley ve Wilkinson, 2016; Isaac vd., 2007). Bu nedenle AMPA reseptör kompozisyonu, sinaptik plastisite ile nöronal hasar arasındaki dengenin belirlenmesinde önemli bir faktördür.

NMDA reseptörleri, iyonotropik glutamat reseptörleri arasında en karmaşık düzenlenmeye sahip yapılardan biridir. Bu reseptörlerin aktivasyonu için glutamatın yanı sıra glisin veya D-serin gibi bir ko-agonistin bağlanması gerekir. Ayrıca NMDA reseptör kanalı istirahat membran potansiyelinde magnezyum iyonları tarafından bloke edilir. Postsinaptik membran yeterince depolarize olduğunda magnezyum blokajı kalkar ve reseptör kanalı üzerinden sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi gerçekleşir (Paoletti vd., 2013; Hardingham ve Bading, 2010). Bu özellikleri nedeniyle NMDA reseptörleri hem ligand bağımlı hem de voltaj bağımlı reseptörler olarak kabul edilir.

NMDA reseptörlerinin kalsiyuma yüksek geçirgenlik göstermesi, bu reseptörleri fizyolojik ve patolojik süreçlerin kesişim noktasına yerleştirir. Fizyolojik koşullarda NMDA reseptörlerinden hücre içine giren kalsiyum, sinaptik plastisite, uzun süreli potansiyasyon, öğrenme ve bellek oluşumu için gerekli hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Ancak reseptörlerin aşırı veya uzun süreli uyarılması durumunda kalsiyum yüklenmesi meydana gelir. Artmış intraselüler kalsiyum; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerinin artışı, nitrik oksit üretimi, proteaz aktivasyonu, DNA hasarı ve hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile sonuçlanabilir (Hardingham ve Bading, 2010; Lau ve Tymianski, 2010).

NMDA reseptörleri farklı alt birimlerden oluşan tetramerik yapılardır. En yaygın reseptör organizasyonu GluN1 ve GluN2 alt birimlerini içerir. GluN2 alt birimlerinin A, B, C ve D olmak üzere farklı tipleri bulunur ve bu alt birimler reseptörün kinetik özelliklerini, iletkenliğini, sinaptik lokalizasyonunu ve hücre içi sinyal proteinleriyle ilişkisini belirler (Paoletti vd., 2013; Cull-Candy vd., 2001). Örneğin GluN2B alt birimleri gelişim döneminde ve ekstrasinaptik bölgelerde daha belirgin olabilirken, GluN2A alt birimleri olgun sinaptik iletimde daha baskın hâle gelebilir. Bu alt birim farklılıkları, NMDA reseptörlerinin hem

fizyolojik plastisite hem de eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değiştirebilir (Cull-Candy vd., 2001; Sanz-Clemente vd., 2013).

Sinaptik ve ekstrasinaptik NMDA reseptör aktivasyonu arasında fonksiyonel açıdan önemli farklar bulunur. Sinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonu genellikle hücresel sağ kalımı, plastisiteyi ve adaptif gen ekspresyonunu destekleyen sinyallerle ilişkilendirilirken; ekstrasinaptik NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması mitokondriyal disfonksiyon, CREB baskılanması, oksidatif stres ve hücre ölüm sinyalleriyle daha yakından ilişkilendirilmiştir (Sanz-Clemente vd., 2013; Hardingham vd., 2002). Bu ayrım, glutamat eksitotoksitesinin yalnızca reseptör aktivasyonunun miktarıyla değil, aynı zamanda reseptörlerin hücresel lokalizasyonu ve aktivasyon süresiyle de belirlendiğini göstermektedir.

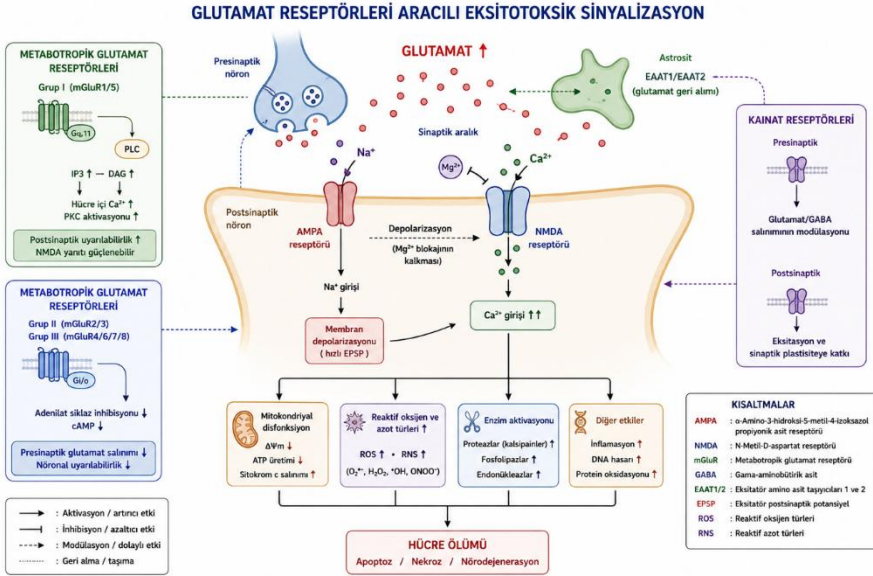
Kainat reseptörleri, iyonotropik glutamat reseptörlerinin üçüncü ana grubunu oluşturur. Bu reseptörler hem presinaptik hem de postsinaptik bölgelerde bulunabilir. Postsinaptik kainat reseptörleri eksitator iletime katkı sağlarken, presinaptik kainat reseptörleri glutamat veya GABA salınımını düzenleyerek sinaptik ağ aktivitesini modüle edebilir (Lerma ve Marques, 2013). Kainat reseptörleri AMPA ve NMDA reseptörlerine göre daha az çalışılmış olmakla birlikte, epileptiform aktivite, ağ uyarılabilirliği ve sinaptik plastisite açısından önemli roller üstlenebilir.

Metabotropik glutamat reseptörleri, G protein kenetli reseptörler ailesinde yer alır ve mGluR1'den mGluR8'e kadar sekiz alt tipten oluşur. Bu reseptörler yapısal ve işlevsel özelliklerine göre üç gruba ayrılır. Grup I reseptörler mGluR1 ve mGluR5'i içerir ve genellikle postsinaptik bölgede bulunur. Fosfolipaz C aktivasyonu üzerinden inozitol trifosfat ve diaçilgliserol oluşumunu artırarak hücre içi kalsiyum salınımını ve protein kinaz C aktivasyonunu düzenler. Grup II ve Grup III reseptörler ise çoğunlukla presinaptik yerleşimlidir ve adenilat siklaz aktivitesini inhibe eden Gi/o proteinleri üzerinden nörotransmitter salınımını baskılayabilir (Niswender ve Conn, 2010; Nicoletti vd., 2011).

Metabotropik glutamat reseptörleri, glutamaterjik sistemde düzenleyici bir denge unsuru olarak kabul edilir. Grup I reseptörlerin aktivasyonu bazı koşullarda NMDA reseptör yanıtlarını güçlendirebilir ve nöronal uyarılabilirliği artırabilir. Buna karşılık Grup II ve Grup III reseptörler presinaptik glutamat salınımını azaltarak aşırı uyarılmaya karşı koruyucu etki gösterebilir (Nicoletti vd., 2011; Pin ve Duvoisin, 1995). Bu nedenle metabotropik reseptörler, eksitotoksik süreçlerin şiddetini artırabilen veya azaltabilen bağlama bağımlı modulatorler olarak değerlendirilir.

Eksitotoksik sinyalizasyonun merkezinde glutamat reseptörlerinin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu yer alır. Sinaptik glutamatın artması, AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyon oluşturur. Bu depolarizasyon NMDA reseptörlerindeki magnezyum blokajının kalkmasını kolaylaştırır. Ardından NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine yoğun kalsiyum girişi meydana gelir. Kalsiyum yüklenmesi; mitokondriyal solunum zincirini bozar, serbest radikal üretimini artırır ve enerji metabolizmasını baskılar. Enerji yetersizliği ise iyon pompalarının çalışmasını daha da zayıflatır ve glutamat birikimini artırarak

eksitotoksik döngüyü derinleştirir (Hardingham ve Bading, 2010; Lau ve Tymianski, 2010) (Şekil 2).



Şekil 2. Glutamat reseptörleri aracılı eksitotoksik sinyalizasyon: Sinaptik glutamat artışı AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyona neden olur. Bu depolarizasyon NMDA reseptöründeki Mg²⁺ blokajının kalkmasını kolaylaştırır ve hücre içine Ca²⁺ girişini artırır. Artmış intraselüler Ca²⁺, mitokondriyal disfonksiyon, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, proteaz/endonükleaz aktivasyonu ve hücre ölüm yollarının tetiklenmesi ile eksitotoksik nöronal hasara katkıda bulunur. Metabotropik glutamat reseptörleri ve kainat reseptörleri ise sinaptik uyarılabilirliği ve glutamat salınımını modüle ederek bu süreci etkileyebilir.

Eksitotoksiste sırasında artan kalsiyum, birçok hücre içi enzimi aktive eder. Kalsiyum bağımlı proteazlar, fosfolipazlar ve endonükleazlar hücre membranı, sitoskeletal proteinler ve nükleik asitler üzerinde hasar oluşturabilir. Aynı zamanda nöronal nitrik oksit sentaz aktivasyonu ile nitrik oksit üretimi artar. Nitrik oksit, süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit gibi güçlü oksidan moleküllerin oluşmasına katkı sağlayabilir. Bu süreç oksidatif ve nitroztatif stresi artırarak hücre ölümünü kolaylaştırır (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000).

Mitokondri, eksitotoksik hasarda hem hedef hem de aracıdır. Kalsiyum yüklenmesi mitokondri içine aşırı kalsiyum girişine neden olur. Bu durum mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması, ATP sentezinin azalması, mitokondriyal geçirgenlik geçiş porunun açılması ve pro-apoptotik faktörlerin sitoplazmaya salınması ile sonuçlanabilir. Mitokondriyal disfonksiyon aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak oksidatif hasarı güçlendirir (Nicholls, 2009). Böylece reseptör düzeyinde başlayan glutamat aşırı uyarımı, hücresel enerji krizi ve ölüm sinyallerine dönüşür.

Eksitotoksik süreçler yalnızca nöronları değil, glial hücreleri de etkiler. Astrositler glutamati temizleyerek koruyucu rol oynarken, mikroglial aktivasyon inflamatuvar yanıtın gelişmesine katkıda bulunabilir. Glutamat fazlalığı, oksidatif stres ve hasarlı hücrelerden salınan moleküller mikroglial hücreleri aktive edebilir. Aktive mikroglia proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit üreterek nöronal hasarı artırabilir (Block vd., 2007). Bu nedenle eksitotoksisite, nöron-glia etkileşimini içeren çok hücreli bir patolojik süreç olarak değerlendirilmelidir.

Glutamat reseptörleri ve eksitotoksik sinyalizasyon arasındaki ilişki, nöroprotektif tedavi yaklaşımları açısından önemli sonuçlar doğurur. NMDA reseptör antagonistleri, AMPA reseptör modülatörleri, metabotropik reseptör hedefleri, glutamat taşıyıcı ekspresyonunu artıran ajanlar ve kalsiyum/oksidatif stres yolaklarını baskılayan stratejiler bu bağlamda araştırılmıştır (Choi, 1988; Kalia vd., 2008). Bununla birlikte glutamat sinyalinin fizyolojik öğrenme, bellek ve plastisite için gerekli olması, bu sistemi hedefleyen tedavilerde seçiciliği ve doz dengesini kritik hâle getirir.

Sonuç olarak glutamat reseptörleri, santral sinir sisteminde hem fizyolojik iletiyi hem de patolojik nöronal hasarı belirleyen temel yapılardır. AMPA reseptörleri hızlı depolarizasyonu başlatırken, NMDA reseptörleri kalsiyum geçirgenlikleri nedeniyle eksitotoksik sinyalizasyonun ana belirleyicilerinden biri olarak öne çıkar. Kainat ve metabotropik glutamat reseptörleri ise sinaptik ağ aktivitesini ve glutamat salınımını modüle ederek bu sürecin yönünü etkileyebilir. Bu reseptör sistemlerinin dengeli çalışması sinaptik plastisite ve nöronal sağ kalım için gerekli iken, aşırı ve kontrolsüz aktivasyonları eksitotoksisite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nörodejenerasyonla sonuçlanabilir.

4. Çinko, NMDA Reseptörü ve Eksitotoksisite İlişkisi

Çinko, santral sinir sisteminde yapısal, katalitik ve sinaptik düzenleyici işlevleri olan önemli bir eser elementtir. Beyinde özellikle hipokampus, korteks ve amigdala gibi glutamaterjik iletimin belirgin olduğu bölgelerde yoğun olarak bulunur. Çinkonun bir kısmı proteinlere bağlı yapısal veya enzimatik görevlerde yer alırken, sinaptik çinko olarak adlandırılan daha dinamik fraksiyon bazı glutamaterjik nöronların presinaptik veziküllerinde depolanır. Nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilmesi, çinkoyu glutamaterjik sinyalizasyonun önemli modülatörlerinden biri hâline getirir (Frederickson vd., 2005; Takeda, 2011).

NMDA reseptörleri, çinkonun en önemli hedeflerinden biridir. Bu reseptörler fizyolojik koşullarda sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek oluşumunda görev alırken; aşırı uyarıldıklarında kalsiyum yüklenmesi, oksidatif stres ve nöronal hasar süreçlerini başlatabilir. Çinko, NMDA reseptör aktivitesini reseptör alt birimi, konsantrasyon, membran potansiyeli ve sinaptik mikroçevreye bağlı olarak düzenleyebilir. Özellikle GluN2A içeren NMDA reseptörlerinin çinkoya yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir (Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999).

Çinkonun NMDA reseptörü üzerindeki inhibitör etkileri iki temel mekanizma ile açıklanır: voltaj bağımlı ve voltaj bağımsız inhibisyon. Voltaj bağımlı inhibisyonda çinko, magnezyum blokajına benzer biçimde reseptör kanalından iyon geçişini sınırlayabilir. Bu etki özellikle membran potansiyeli ve kanalın açık kalma durumu ile ilişkilidir. Voltaj bağımsız inhibisyonda ise çinko, reseptörün ekstraselüler veya allosterik bölgeleri üzerinden kanal aktivitesini azaltabilir. Bu mekanizma, çinkonun NMDA reseptörlerini yalnızca kanal poru düzeyinde değil, reseptör konformasyonu ve alt birim özellikleri üzerinden de düzenleyebildiğini göstermektedir (Paoletti vd., 1997; Low vd., 2000).

Fizyolojik düzeylerde çinko, NMDA reseptör aktivitesini sınırlayarak glutamat aracılı aşırı kalsiyum girişine karşı koruyucu bir tampon mekanizması sağlayabilir. Bu yönüyle çinko, eksitotoksisteye karşı sinaptik düzeyde doğal bir düzenleyici olarak değerlendirilebilir. Ancak çinkonun etkileri tamamen koruyucu değildir. Hücre içi serbest çinko düzeyinin aşırı artması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerinde artış, enerji metabolizmasının baskılanması ve nöronal ölüm süreçleriyle ilişkilendirilebilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). Bu nedenle çinko homeostazı, glutamaterjik sistemde çift yönlü etkiye sahip hassas bir denge unsurudur.

Eksitotoksik koşullarda çinko dengesi bozulabilir. Aşırı glutamat salınımı ve NMDA reseptör aktivasyonu, hücre içine kalsiyum girişini artırırken; oksidatif stres çinko bağlayıcı proteinlerden serbest çinko salınımına neden olabilir. Artan serbest çinko, mitokondriyal membran potansiyelini bozabilir, ATP üretimini azaltabilir ve hücrel redoks dengesini olumsuz etkileyebilir. Böylece glutamat eksitotoksistesi, kalsiyum yüklenmesi ve çinko dishomeostazı birbirini güçlendiren patolojik bir döngü oluşturabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011).

Çinko aynı zamanda hücre içi sinyal yolları üzerinde de etkilidir. Özellikle insülin sinyali, PI3K/Akt yolu ve GSK-3 β aktivitesi ile ilişkili etkileri nedeniyle çinko yalnızca reseptör düzeyinde değil, hücrel sağ kalım mekanizmaları açısından da önem taşır. Çinkonun fizyolojik düzeylerde insülin sinyalini destekleyebildiği, Akt aktivasyonu ve GSK-3 β inhibisyonu ile ilişkili etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Haase ve Maret, 2005; Beurel vd., 2015). Bu durum, çinkonun glutamat eksitotoksistesi ve nörodejenerasyondaki rolünün yalnızca NMDA reseptör modülasyonu ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir.

Bu bağlamda çinko, glutamaterjik sinyalizasyon ile metabolik sağ kalım yolları arasında bir bağlantı noktası olarak değerlendirilebilir. Bir taraftan NMDA reseptörleri üzerinden kalsiyum girişini modüle ederken, diğer taraftan insülin/PI3K/Akt/GSK-3 β eksenile ilişkili hücre içi mekanizmaları etkileyebilir. Bu nedenle çinko homeostazının korunması, eksitotoksik nöronal hasarın sınırlandırılması ve nöroprotektif yanıtların desteklenmesi açısından önemli olabilir.

Sonuç olarak çinko-NMDA ilişkisi, glutamat eksitotoksistesinin anlaşılmasında kritik bir ara basamaktır. Fizyolojik düzeylerde çinko, NMDA reseptör aktivitesini düzenleyerek aşırı kalsiyum girişini sınırlayabilir; ancak

çinko dengesinin bozulduğu durumlarda oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinden nöronal hasarı artırabilir. Bu ikili etki, çinkoyu hem sinaptik modülasyon hem de hücre sağ kalım açısından önemli bir düzenleyici hâline getirir. Bu noktadan sonra, çinkonun ilişkili olduğu insülin sinyali, PI3K/Akt yolu ve GSK-3 β mekanizmalarının değerlendirilmesi, metformin aracılı olası nöroprotektif etkilerin anlaşılması için gerekli bir zemin oluşturur.

5. İnsülin Sinyalizasyonu, PI3K/Akt Yolu ve GSK-3 β

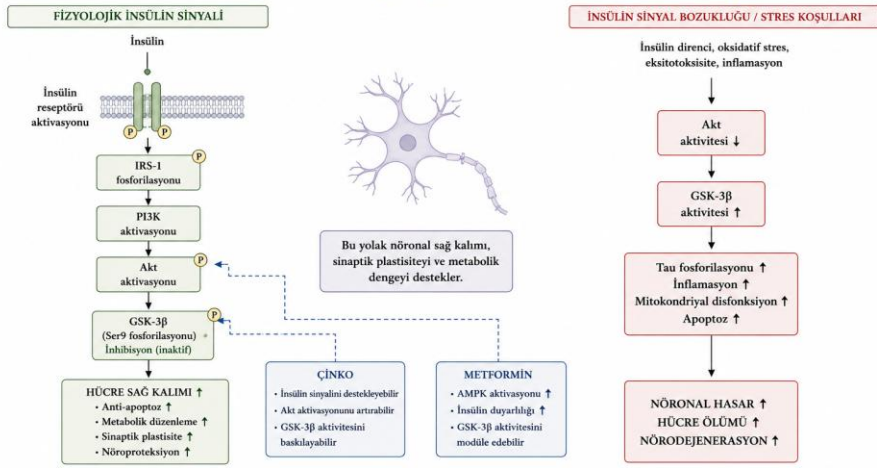
İnsülin, periferik dokularda glukoz homeostazının temel düzenleyicilerinden biri olarak bilinse de etkileri yalnızca klasik metabolik hedef dokularla sınırlı değildir. Santral sinir sisteminde de insülin reseptörleri yaygın olarak bulunur ve özellikle hipokampus, korteks, hipotalamus ve olfaktör bölgelerde nöronal işlevlerin düzenlenmesine katkı sağlar. Beyinde insülin sinyali; enerji metabolizması, sinaptik plastisite, öğrenme, bellek, nöronal sağ kalım, inflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkilidir (de la Monte, 2014; Arnold vd., 2018). Bu nedenle insülin sinyalizasyonundaki bozulmalar, yalnızca metabolik hastalıklarla değil, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir.

İnsülin etkisini, hücre membranında yer alan tirozin kinaz aktivitesine sahip insülin reseptörü aracılığıyla gösterir. İnsülinin reseptörüne bağlanması, reseptörün otofosforilasyonunu ve ardından insülin reseptör substratı proteinlerinin fosforilasyonunu başlatır. İnsülin reseptör substratı-1 (IRS-1), bu süreçte en önemli adaptör proteinlerden biridir. Fosforile IRS-1, hücre içinde fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) başta olmak üzere çeşitli sinyal moleküllerini aktive eder (Saltiel ve Kahn, 2001). Böylece insülin reseptöründen başlayan sinyal, metabolik ve trofik etkilerin ortaya çıkmasını sağlayan hücre içi yollara aktarılır.

PI3K/Akt yolu, insülin sinyalizasyonunun en önemli hücre içi kollarından biridir. PI3K aktivasyonu, membran fosfoinozitidlerinin fosforilasyonunu sağlayarak protein kinaz B olarak da bilinen Akt'ın membrana taşınmasını ve aktive olmasını kolaylaştırır. Akt aktive olduktan sonra glukoz taşıyıcılarının membrana taşınması, protein sentezi, hücre büyümesi, metabolik düzenleme ve hücre sağ kalım gibi birçok süreci etkiler (Saltiel ve Kahn, 2001; Manning ve Cantley, 2007). Bu yolak, özellikle nöronal hücrelerde anti-apoptotik ve nörotrofik etkiler açısından önemli kabul edilmektedir.

Akt'ın önemli hedeflerinden biri glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK-3 β)'dir. GSK-3 β , serin/treonin kinaz yapısında bir enzimdir ve birçok hücresel süreçte görev alır. Normal koşullarda GSK-3 β , diğer birçok kinazdan farklı olarak bazal düzeyde aktif hâlde bulunabilir. Akt, GSK-3 β 'yi serin-9 rezidüsü üzerinden fosforile ederek inaktive eder. Bu inaktivasyon, hücre sağ kalımı, glikojen sentezi, protein sentezi ve anti-apoptotik yanıtlar açısından önemlidir (Beurel vd., 2015; Frame ve Cohen, 2001). Dolayısıyla PI3K/Akt yolunun yeterli aktivasyonu, GSK-3 β aktivitesinin kontrol altında tutulmasına katkı sağlar (Şekil 3).

İnsülin/PI3K/Akt/GSK-3β Sinyal Yolu ve Nöronal Sağ Kalım İlişkisi



Şekil 3. İnsülin/PI3K/Akt/GSK-3β sinyal yolu ve nöronal sağ kalım ilişkisi: İnsülin reseptörünün aktivasyonu IRS-1 fosforilasyonunu ve PI3K/Akt sinyal yolunun etkinleşmesini sağlar. Akt, GSK-3β'yi Ser9 bölgesinden fosforile ederek inhibe eder; bu durum hücresel sağ kalım, metabolik düzenleme ve anti-apoptotik yanıtların desteklenmesiyle ilişkilidir. İnsülin sinyalinin zayıflaması, oksidatif stres veya eksitotoksik koşullar Akt aktivitesini azaltarak GSK-3β aktivitesinin artmasına neden olabilir. Artmış GSK-3β aktivitesi tau fosforilasyonu, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümüyle ilişkilendirilmektedir. Çinko ve metformin, bu eksenin GSK-3β aktivitesinin modülasyonuna katkı sağlayabilecek düzenleyici faktörler olarak değerlendirilebilir.

GSK-3β'nin aşırı aktivasyonu, nöronal hücreler açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu enzimin aktivitesindeki artış; apoptoz, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik plastisite bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Ayrıca Alzheimer hastalığında tau proteininin hiperfosforilasyonu ve beta-amiloid metabolizması üzerinde GSK-3β'nin önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (Sayas ve Ávila, 2021; Hooper vd., 2008). Bu nedenle GSK-3β, nörodejeneratif hastalıklar, eksitotoksik hasar ve metabolik stres arasında ortak bir moleküler düğüm noktası olarak değerlendirilmektedir.

İnsülin sinyalinin zayıflaması veya insülin direnci gelişmesi, PI3K/Akt yolunun etkinliğini azaltabilir. Akt aktivitesinin azalması, GSK-3β üzerindeki inhibitör fosforilasyonun yetersiz kalmasına neden olur. Bunun sonucunda GSK-3β aktivitesi artabilir ve hücre ölümüne yatkınlık oluşabilir (Grimes ve Jope, 2001). Beyinde insülin direnci kavramı bu nedenle giderek daha fazla önem kazanmıştır. Özellikle Alzheimer hastalığı için kullanılan "tip 3 diyabet" benzetmesi, beyindeki insülin sinyal bozukluğunun kognitif gerileme ve nörodejenerasyonla ilişkisine dikkat çekmektedir (de la Monte, 2014; Talbot vd., 2012).

PI3K/Akt/GSK-3β eksenin, glutamat eksitotoksitesitesi açısından da önemlidir. Eksitotoksik koşullarda NMDA reseptörleri üzerinden aşırı kalsiyum girişi,

mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres gelişir. Bu süreçler hücre sağ kalım yollarını baskılayabilir ve GSK-3 β aktivitesini artırabilir (Jope ve Johnson, 2004; Lucas vd., 2001). GSK-3 β aktivitesinin artması ise apoptotik sinyalleri güçlendirebilir, mitokondriyal hasarı derinleştirebilir ve inflamatuvar yanıtı artırabilir. Bu nedenle eksitotoksik nöronal hasarda yalnızca reseptör düzeyindeki olaylar değil, hücre içi sağ kalım ve ölüm sinyalleri arasındaki denge de belirleyicidir.

İnsülin sinyali, nöronal enerji metabolizmasıyla da yakından ilişkilidir. Akt aktivasyonu, glukoz alımını ve hücre içi enerji kullanımını destekleyen mekanizmaları düzenleyebilir. Periferik dokularda bu etki özellikle GLUT4 translokasyonu üzerinden belirgindir. Beyinde ise glukoz taşınması daha karmaşık düzenlenmekle birlikte, insülinin nöronal ve glial hücrelerde metabolik yanıtları etkileyebildiği gösterilmiştir (Arnold vd., 2018; Duarte vd., 2012). Enerji metabolizmasının korunması, iyon pompalarının çalışması, membran potansiyelinin sürdürülmesi ve glutamat taşıyıcılarının etkinliği açısından önemlidir. Bu nedenle insülin sinyalindeki bozulmalar, dolaylı olarak glutamat homeostazını da etkileyebilir.

GSK-3 β yalnızca insülin sinyalinin pasif bir hedefi değildir; aynı zamanda insülin direnci gelişiminde de rol oynayabilir. GSK-3 β aktivitesinin artması, glikojen sentaz aktivitesini baskılayarak glikojen sentezini azaltabilir. Ayrıca bazı koşullarda insülin sinyal yollarında negatif düzenleyici etkiler gösterebilir. Bu durum metabolik stres, inflamasyon ve hücresel sağ kalım arasında karşılıklı bir ilişki oluşturur (Beurel vd., 2015; Frame ve Cohen, 2001). Dolayısıyla GSK-3 β 'nin kontrol altında tutulması, hem metabolik hem de nöroprotektif açıdan önemlidir.

Çinko da bu eksenin dikkate değer bir düzenleyicidir. Fizyolojik düzeylerde çinko, insülin sentezi, depolanması ve salınımında rol oynadığı gibi insülin sinyalizasyonunu destekleyen etkiler de gösterebilir. Çinkonun bazı protein tirozin fosfatazları inhibe ederek insülin reseptör sinyalinin güçlendirebildiği ve Akt aktivasyonu ile ilişkili etkiler oluşturabildiği bildirilmiştir (Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009). Ayrıca çinko artışının GSK-3 β aktivitesini baskılayabileceğine dair bulgular, çinko homeostazı ile PI3K/Akt/GSK-3 β eksenin arasında işlevsel bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (Ilouz vd., 2002).

Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, insülin sinyali ve GSK-3 β aktivitesi, glutamat eksitotoksitesine karşı hücresel dirençte önemli bir yere sahiptir. PI3K/Akt yolunun yeterli aktivasyonu GSK-3 β 'yi baskılayarak nöronal sağ kalımı destekleyebilir. Buna karşılık insülin sinyal bozukluğu, Akt aktivitesinin azalması ve GSK-3 β aktivitesinin artması; oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümüyle birleşerek nörodejeneratif süreci hızlandırabilir.

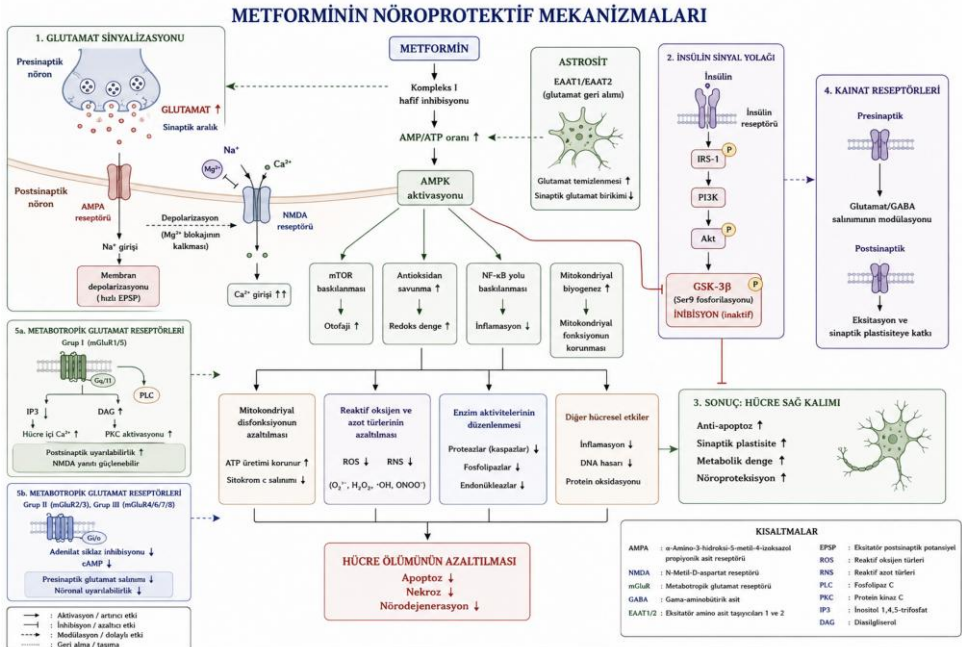
Bu bağlamda PI3K/Akt/GSK-3 β eksenin, metforminin olası nöroprotektif etkilerini anlamak için de önemli bir zemin oluşturur. Metformin klasik olarak glukoz metabolizmasını düzenleyen bir ilaç olarak bilinse de AMPK aktivasyonu, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi, oksidatif stresin azaltılması ve GSK-3 β

aktivitesinin modülasyonu gibi mekanizmalar üzerinden santral sinir sisteminde koruyucu etkiler gösterebilir. Bu nedenle bir sonraki bölümde metforminin metabolik etkileri ve nöroprotektif potansiyeli, GSK-3 β ile ilişkisi bağlamında ele alınacaktır.

6. Metformin ve Nöroprotektif Mekanizmalar

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan biguanid türevi bir ilaçtır. Klinik kullanımda temel etkileri arasında hepatik glukoz üretiminin azaltılması, periferik insülin duyarlılığının artırılması ve glisemik kontrolün iyileştirilmesi yer alır. Bununla birlikte son yıllarda metforminin yalnızca metabolik hastalıkların tedavisinde değil; inflamasyon, oksidatif stres, hücresel yaşlanma, kardiyovasküler koruma ve nörodejeneratif süreçler üzerinde de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Foretz vd., 2019; Barzilai vd., 2016). Bu nedenle metformin, metabolik düzenleyici etkilerinin ötesinde hücresel sağ kalım ve stres yanıtlarını etkileyebilen çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Metforminin en çok bilinen moleküler hedeflerinden biri AMP ile aktive olan protein kinazdır (AMP-activated protein kinase; AMPK). AMPK, hücrenin enerji durumunu algılayan temel düzenleyici kinazlardan biridir. Hücre içinde AMP/ATP oranının artması, enerji yetersizliği veya metabolik stres durumlarında AMPK aktivasyonu artar. Aktive AMPK, enerji üreten süreçleri desteklerken enerji tüketen anabolik süreçleri baskılar. Böylece hücresel enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar (Hardie, 2015; Carling, 2017). Metforminin mitokondriyal solunum zinciri kompleks I üzerinde hafif inhibitör etki oluşturarak AMP/ATP oranını değiştirebildiği ve bu yolla AMPK aktivasyonunu uyurabildiği bildirilmektedir (Owen vd., 2000) (**Şekil 4**).



Şekil 4. Metforminin olası nöroprotektif mekanizmaları: Metformin, mitokondriyal kompleks I üzerine hafif inhibitör etkisiyle AMP/ATP oranını artırarak AMPK aktivasyonuna katkı sağlayabilir. AMPK aktivasyonu; mTOR baskılanması, otofaji artışı, antioksidan savunmanın desteklenmesi, NF-κB ilişkili inflamatuvar yanıtın azalması ve mitokondriyal fonksiyonların korunması ile ilişkilidir. Metformin ayrıca insülin duyarlılığını artırarak PI3K/Akt sinyalini destekleyebilir ve GSK-3β aktivitesinin baskılanmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde metformin, oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik hücre ölümü üzerinden ilerleyen nörodegeneratif süreçleri sınırlandırabilecek çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Santral sinir sisteminde enerji homeostazı, nöronal sağ kalım açısından kritik öneme sahiptir. Nöronlar yüksek enerji gereksinimine sahip hücrelerdir ve membran potansiyelinin sürdürülmesi, sinaptik iletim, iyon pompalarının çalışması ve nörotransmitter geri alımı için sürekli ATP üretimine ihtiyaç duyar. Eksitotoksik koşullarda glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması, özellikle NMDA reseptörleri aracılığıyla hücre içine yoğun kalsiyum girişine neden olur. Bu durum mitokondriyal yükü artırır, ATP üretimini bozar ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu hızlandırır (Lau ve Tymianski, 2010; Nicholls, 2009). Metforminin enerji metabolizması üzerindeki düzenleyici etkileri, bu nedenle eksitotoksik stres altındaki nöronlar için potansiyel olarak koruyucu bir çerçeve sunabilir.

Metforminin nöroprotektif etkilerinden biri oksidatif stresin azaltılması ile ilişkilidir. Oksidatif stres, eksitotoksikite ve nörodegeneratif hastalıkların ortak patofizyolojik basamaklarından biridir. Aşırı kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtlar reaktif oksijen ve azot

türlerinin artmasına yol açar. Artan serbest radikaller lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA hasarı ve hücre içi sinyal bozukluklarına neden olabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sies, 2015). Metformin, mitokondriyal kaynaklı serbest radikal üretimini azaltabilmesi, antioksidan savunma sistemlerini destekleyebilmesi ve redoks dengesini iyileştirebilmesi nedeniyle oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterebilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Saisho, 2015).

Metformin aynı zamanda inflamatuvar yanıt üzerinde de düzenleyici etkilere sahip olabilir. Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların ve eksitotoksik hasarın ilerlemesinde önemli rol oynar. Mikroglial aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, nitrik oksit üretimi ve NF- κ B aracılı gen ekspresyonu nöronal hasarı güçlendirebilir (Block vd., 2007). AMPK aktivasyonu, NF- κ B sinyal yolunun baskılanmasına ve inflamatuvar mediatörlerin azalmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle metforminin AMPK aracılı antiinflamatuvar etkileri, santral sinir sisteminde nöronal sağ kalımı destekleyen önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Zhou vd., 2001; Salminen vd., 2011).

Metforminin mitokondriyal fonksiyonlar üzerindeki etkisi, nöroproteksiyon açısından çift yönlü olarak ele alınmalıdır. Metformin mitokondriyal kompleks I üzerinde hafif bir baskılayıcı etki gösterebilir; bu etki yüksek doz veya duyarlı hücrel koşullarda metabolik stres yaratabilir. Ancak terapötik düzeylerde bu etkinin hücrel enerji algılama sistemlerini aktive ederek adaptif yanıtları güçlendirdiği düşünülmektedir (Owen vd., 2000). AMPK aktivasyonu, mitokondriyal biyogenez, otofaji ve hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesine katkı sağlayabilir. Böylece metformin, mitokondriyal hasarın ilerlemesini sınırlayarak nöronal hücrelerin stres koşullarına uyumunu artırabilir (Herzig ve Shaw, 2018).

Otofaji, metforminin nöroprotektif etkileri açısından önemli bir diğer mekanizmadır. Otofaji, hasarlı proteinlerin, disfonksiyonel organellerin ve özellikle bozulmuş mitokondrilerin uzaklaştırılmasını sağlayan hücrel kalite kontrol sistemidir. Nörodejeneratif hastalıklarda protein agregatlarının birikimi, mitokondriyal hasar ve hücrel temizleme mekanizmalarının yetersizliği önemli patolojik özelliklerdir (Menzies vd., 2015). Metformin, AMPK aktivasyonu ve mTOR baskılanması üzerinden otofajik aktiviteyi destekleyebilir. Bu durum, hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılması ve proteotoksik stresin azaltılması açısından koruyucu olabilir (Kim vd., 2011).

Metforminin nöroprotektif etkileri, insülin sinyalizasyonu ile de yakından ilişkilidir. Beyinde insülin sinyali; sinaptik plastisite, öğrenme, bellek, nöronal sağ kalım ve metabolik yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. İnsülin direnci veya insülin sinyalinin zayıflaması, PI3K/Akt yolunun etkinliğini azaltabilir ve GSK-3 β aktivitesinin artmasına neden olabilir. GSK-3 β aktivitesindeki artış ise tau fosforilasyonu, apoptoz, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonla ilişkilidir (Arnold vd., 2018; Beurel vd., 2015). Metformin, insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ve hücre içi sağ kalım yollarını modüle etmesi nedeniyle bu eksenle nöroprotektif katkı sağlayabilir.

Metformin ile GSK-3 β arasındaki ilişki, nörodejeneratif süreçler açısından özellikle önemlidir. GSK-3 β , bazal düzeyde aktif olabilen ve hücre sağ kalımı, apoptoz, inflamasyon, metabolizma ve sinaptik plastisite üzerinde etkili olan bir kinazdır. PI3K/Akt yolu GSK-3 β 'yi Ser9 bölgesinden fosforile ederek inaktive eder. Metforminin Akt sinyali destekleyebildiği veya AMPK aracılığıyla GSK-3 β aktivitesini dolaylı olarak baskılayabildiği bildirilmektedir (Beurel vd., 2015; Zhou vd., 2001). Bu durum, metforminin eksitotoksik ve oksidatif stres koşullarında hücre ölümüne yatkınlığı azaltabileceğini düşündürmektedir.

GSK-3 β 'nin nörodejenerasyondaki rolü, özellikle Alzheimer hastalığı bağlamında dikkat çekicidir. GSK-3 β aktivitesinin artması tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid birikimi ve sinaptik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β aktivitesini sınırlayan yaklaşımlar, nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel koruyucu stratejiler arasında değerlendirilmektedir. Metforminin GSK-3 β üzerindeki olası düzenleyici etkileri, bu ilacın nörodejeneratif hastalıklar ve eksitotoksik hasar modellerinde araştırılmasının temel gerekçelerinden biridir.

Metforminin glutamat eksitotoksitesi üzerindeki olası etkileri birkaç mekanizma üzerinden açıklanabilir. İlk olarak, metformin enerji metabolizmasını düzenleyerek iyon pompalarının ve glutamat taşıyıcılarının işlevini dolaylı olarak destekleyebilir. İkinci olarak, oksidatif stres ve inflamasyonun baskılanması, glutamat aracılı hasarın ilerlemesini sınırlayabilir. Üçüncü olarak, AMPK aktivasyonu ve GSK-3 β modülasyonu hücrel sağ kalım sinyallerini güçlendirebilir. Dördüncü olarak, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve otofajik temizliğin desteklenmesi, kalsiyum yüklenmesi sonrası gelişen hücrel hasarı azaltabilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011; Kim vd., 2011; Zhou vd., 2001).

Bununla birlikte metforminin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri her koşulda tek yönlü ve tamamen koruyucu olarak değerlendirilmemelidir. Etki; doz, uygulama süresi, hücre tipi, metabolik durum, yaş, hastalık modeli, mitokondriyal kapasite ve enerji rezervleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilir (Rotermund vd., 2018). Özellikle metforminin kompleks I üzerindeki etkisi, bazı koşullarda adaptif AMPK aktivasyonu sağlarken, aşırı metabolik yük altında hücrel enerji stresini artırabilir. Bu nedenle metforminin nöroprotektif potansiyeli yorumlanırken deneysel modelin özellikleri ve uygulama koşulları dikkate alınmalıdır.

Metformin, çinko ve GSK-3 β ilişkisi de bu çerçevede önem taşır. Çinko, fizyolojik düzeylerde insülin sinyali destekleyebilen, Akt aktivasyonunu artırabilen ve GSK-3 β aktivitesini baskılayabilen bir eser element olarak değerlendirilmektedir (Haase ve Maret, 2005; Ilouz vd., 2002). Metforminin insülin duyarlılığı ve GSK-3 β modülasyonu üzerindeki etkileri ile çinkonun benzer eksende yer alan düzenleyici rolleri, bu iki faktör arasında işlevsel bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle çinko homeostazının bozulduğu koşullarda metforminin nöroprotektif etkilerinin değişebileceği varsayımı, eksitotoksik hasar modelleri açısından dikkate değerdir.

Sonuç olarak metformin, klasik antidiyabetik etkilerinin ötesinde, santral sinir sisteminde enerji metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, otofaji, insülin sinyali ve GSK-3 β aktivitesi üzerinde etkili olabilecek çok yönlü bir molekül olarak değerlendirilmektedir. Bu özellikleri, metformini glutamat eksitotoksitesisi ve nörodejeneratif süreçlerde potansiyel bir nöroprotektif ajan hâline getirmektedir. Ancak bu etkinin mekanizması tek bir yolağa indirgenemez; metformin etkileri büyük olasılıkla AMPK aktivasyonu, insülin sinyalinin düzenlenmesi, GSK-3 β modülasyonu, redoks dengesinin korunması ve mitokondriyal stres yanıtlarının iyileştirilmesi gibi birden fazla mekanizmanın etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır.

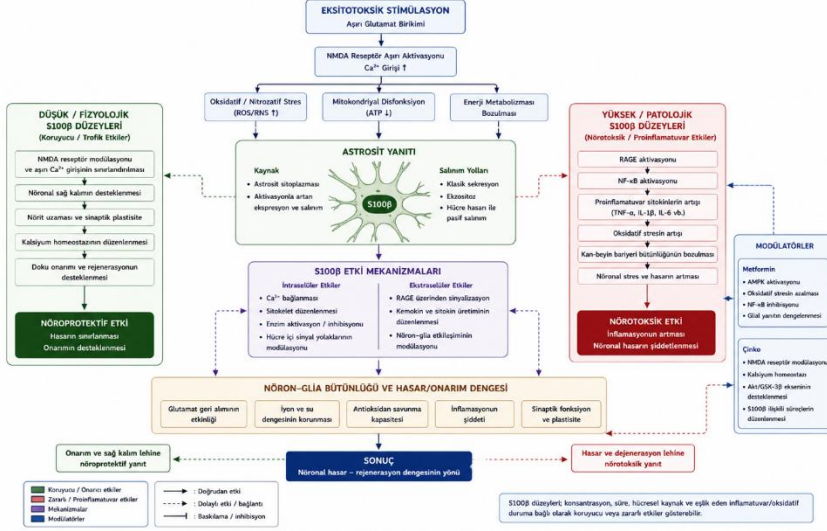
7. Eksitotoksik Hasarda S100 β ve Glial Yanıt

Eksitotoksik nöronal hasar yalnızca nöron içi kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres ile sınırlı değildir; aynı zamanda nöron-glia etkileşimini de belirgin biçimde etkileyen çok hücreli bir süreçtir. Astrositler, sinaptik glutamatın geri alımı, iyon dengesinin korunması, enerji metabolizmasının desteklenmesi, antioksidan savunmanın düzenlenmesi ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün sürdürülmesi açısından merkezi rol oynar. Bu nedenle glutamat eksitotoksitesisi ve nörodejeneratif süreçler değerlendirilirken astrositik yanıtın da dikkate alınması gerekir.

S100 β , başlıca astrositlerde bulunan, kalsiyum bağlayıcı özellikte bir S100 protein ailesi üyesidir. Santral sinir sisteminde astrositler dışında bazı glial hücrelerde de eksprese edilebilir. S100 β 'nin etkileri konsantrasyona ve hücresel bağlama göre değişiklik gösterir. Fizyolojik veya düşük düzeylerde S100 β ; nöronal sağ kalım, nörit uzaması, sinaptik plastisite, kalsiyum homeostazı ve doku onarımı ile ilişkilendirilebilir. Buna karşılık yüksek düzeylerde S100 β , glial aktivasyon, nöroinflamasyon, kan-beyin bariyeri hasarı ve nöronal stresin göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Donato, 2003; Donato vd., 2009).

S100 β 'nin çift yönlü biyolojik etkisi, onu nörodejeneratif süreçlerde dikkat çekici bir belirteç hâline getirir. Düşük düzeylerde trofik veya onarıcı etkiler gösterebilen S100 β , aşırı salındığında reseptör aracılı inflamatuvar yolları aktive edebilir. Özellikle ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation End Products; RAGE) ile etkileşimi, NF- κ B aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin üretimi ve oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilmiştir (Donato vd., 2009; Bianchi vd., 2010). Bu nedenle S100 β , yalnızca pasif bir hasar belirteci değil, bazı koşullarda nöroinflamatuvar sürecin aktif bir düzenleyicisi olarak da değerlendirilebilir (Şekil 5).

S100β VE GLİAL YANITIN EKSİTOTOKSİK HASARDAKİ ROLÜ



Şekil 5. Eksitotoksik hasarda S100β aracılı glial yanıt: S100β, astrositik yanıtın önemli belirteçlerinden biridir ve etkileri konsantrasyona bağlı olarak değişebilir. Fizyolojik düzeylerde nöronal sağ kalım, sinaptik plastisite ve doku onarımını destekleyebilirken; yüksek düzeylerde RAGE/NF-κB aktivasyonu, nöroinflamasyon, oksidatif stres ve nöronal hasarın artışı ile ilişkilendirilmektedir. Bu çift yönlü etki, S100β'nin eksitotoksik hasarda hasar/onarım dengesini değerlendirmede tamamlayıcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Glutamat eksitotoksitesisi sırasında astrositler iki yönlü rol oynar. Bir taraftan EAAT1 ve EAAT2 taşıyıcıları aracılığıyla sinaptik glutamati uzaklaştırarak aşırı reseptör aktivasyonunu sınırlarlar. Diğer taraftan, uzun süren veya şiddetli eksitotoksik stres koşullarında astrositik fonksiyon bozulabilir ve reaktif astrogliyoz gelişebilir. Reaktif astrositler, hasarlı bölgenin sınırlandırılması ve onarım sürecinin desteklenmesi açısından yararlı olabilir; ancak aşırı veya kronik glial aktivasyon inflamasyonu ve nöronal hasarı artırabilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhratsky ve Nedergaard, 2018). S100β bu astrositik yanıtın izlenmesinde kullanılan önemli belirteçlerden biridir.

S100β düzeylerindeki artış, birçok nörolojik durumda beyin hasarı veya glial aktivasyonla ilişkilendirilmiştir. Travmatik beyin hasarı, serebral iskemi, Alzheimer hastalığı, epileptik nöbetler ve diğer nörodejeneratif süreçlerde S100β düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (Donato, 2003; Michetti vd., 2019). Bununla birlikte S100β yorumlanırken yalnızca artışın varlığı değil, artışın düzeyi, süresi, hücresel kaynağı ve eşlik eden inflamatuvar/oksidatif durum da dikkate alınmalıdır. Çünkü S100β düşük konsantrasyonlarda onarıcı süreçleri destekleyebilirken, yüksek konsantrasyonlarda nörotoksik ve proinflatuvar etkiler gösterebilir.

Eksitotoksik hasar modellerinde S100β, nöronal hasar ile glial yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olabilir. Glutamat

aracılı aşırı uyarım, NMDA reseptör aktivasyonu, kalsiyum yüklenmesi ve oksidatif stres nöronal bütünlüğü bozarken; astrositler bu hasara hem koruyucu hem de reaktif yanıtlar verebilir. S100 β ekspresyonu veya salınımındaki değişiklikler, bu nöron-glia yanıtının bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu yönüyle S100 β , nörodejenerasyon ile nörorejenerasyon veya onarım yanıtı arasındaki dengenin izlenmesine katkı sağlayabilir.

S100 β 'nin GSK-3 β , oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili yollarla kesişmesi de önemlidir. Eksitotoksik hasarda artan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamatuvar yanıtlar hem astrosit fonksiyonlarını hem de S100 β salınımını etkileyebilir. Yüksek S100 β düzeyleri RAGE/NF- κ B ilişkili inflamatuvar aktivasyonu güçlendirirken, bu durum nöronal hücreleri glutamat aracılı hasara daha duyarlı hâle getirebilir (Donato vd., 2009; Bianchi vd., 2010). Dolayısıyla S100 β , eksitotoksik süreçlerin yalnızca sonucunu değil, aynı zamanda glial-inflamatuvar çevrenin biçimlenmesini de yansıtabilir.

Metformin ve çinko gibi nöroprotektif potansiyeli olan düzenleyiciler açısından da S100 β anlamlı bir değerlendirme alanı sunar. Metformin; AMPK aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, NF- κ B ilişkili inflamasyonun baskılanması ve mitokondriyal fonksiyonların korunması üzerinden glial yanıtı dolaylı olarak etkileyebilir. Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de hücre içi redoks ve sinyal yolları üzerindeki etkileri nedeniyle astrositik yanıtı ve S100 β ile ilişkili süreçleri etkileyebilecek bir faktör olarak düşünülebilir. Bu nedenle S100 β , metformin-GSK-3 β -çinko ekseninin eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değerlendirirken nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir belirteç olarak ele alınabilir.

Sonuç olarak S100 β , eksitotoksik hasarın değerlendirilmesinde yalnızca astrositik aktivasyonun bir göstergesi değil; aynı zamanda glial yanıt, nöroinflamasyon, hasar sınırlama ve onarım süreçleri arasında yer alan çok yönlü bir moleküldür. Düşük düzeylerde nörotrofik ve onarıcı etkiler gösterebilmesi, yüksek düzeylerde ise inflamatuvar ve nörotoksik süreçlerle ilişkilendirilmesi, S100 β 'nin bağlama duyarlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle glutamat eksitotoksitesisi, GSK-3 β aktivitesi, çinko homeostazı ve metformin etkileri birlikte değerlendirilirken S100 β , nöronal hasar ile astrositik yanıt arasındaki bağlantıyı açıklayan önemli bir ara başlık olarak yer alabilir.

8. Metformin-GSK-3 β -Çinko Ekseni: Eksitotoksisiteye Karşı Bütüncül Bir Model

Glutamat eksitotoksitesisi, santral sinir sisteminde nöronal hasarın gelişiminde rol alan çok basamaklı bir patofizyolojik süreçtir. Bu süreç, yalnızca glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ile sınırlı değildir; aynı zamanda kalsiyum yüklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif/nitrozatif stres, enerji metabolizması bozukluğu, inflamatuvar yanıt, glial aktivasyon ve hücre içi sağ kalım yollarının bozulması gibi birçok mekanizmanın birlikte ilerlediği dinamik bir ağıdır (Danbolt, 2001; Lau ve Tymianski, 2010; Rossi vd., 2000; Sattler ve Tymianski, 2000). Bu nedenle eksitotoksik hasarın anlaşılmasında tek bir molekül veya tek bir reseptör üzerinden açıklama yapmak yetersiz kalır.

Eksitotoksik sürecin başlangıcında sinaptik veya ekstrasinaptik alanda glutamat birikimi yer alır. Glutamatın AMPA reseptörleri üzerinden hızlı depolarizasyon oluşturmaları, NMDA reseptörlerindeki magnezyum blokajının kalkmasını kolaylaştırır. Bunun sonucunda NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine yoğun kalsiyum girişi gerçekleşir. Fizyolojik düzeylerde sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için gerekli olan bu kalsiyum sinyali; aşırı veya uzun süreli olduğunda mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, ATP üretiminde azalma, reaktif oksijen ve azot türlerinde artış, proteaz/fosfolipaz aktivasyonu ve apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Traynelis vd., 2010; Nicholls, 2009).

Bu noktada GSK-3 β , eksitotoksisite ile nörodejenerasyon arasında önemli bir moleküler bağlantı oluşturur. GSK-3 β ; hücre metabolizması, apoptoz, inflamasyon, mitokondriyal fonksiyon, sinaptik plastisite ve protein fosforilasyonu gibi çok sayıda süreçte etkili olan bir serin/treonin kinazdır (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Bazal koşullarda aktif durumda bulunabilen bu enzim, PI3K/Akt yolu başta olmak üzere çeşitli sinyal mekanizmalarıyla baskılanır. Akt tarafından Ser9 bölgesinden fosforile edilmesi, GSK-3 β aktivitesinin azalmasına ve hücre sağ kalım sinyallerinin desteklenmesine katkı sağlar (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Manning ve Cantley, 2007).

Artmış GSK-3 β aktivitesi, eksitotoksik hasarı derinleştiren birçok mekanizmayla ilişkilidir. GSK-3 β aktivasyonu apoptotik yolları güçlendirebilir, mitokondriyal membran bütünlüğünü bozabilir, inflamatuvar sinyal yanıtlarını artırabilir ve sinaptik plastisiteyi olumsuz etkileyebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Grimes ve Jope, 2001). Ayrıca nörodejeneratif hastalıklar açısından bakıldığında tau hiperfosforilasyonu, beta-amiloid metabolizması ve hücre içi stres yanıtları ile ilişkili etkileri nedeniyle GSK-3 β önemli bir patolojik hedef olarak kabul edilmektedir (Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021).

Çinko, bu modelde hem reseptör düzeyinde hem de hücre içi sinyal düzeyinde etkili olan kritik bir düzenleyicidir. Sinaptik çinko, bazı glutamaterjik nöronların presinaptik veziküllerinde depolanabilir ve nöronal aktivite sırasında glutamat ile birlikte sinaptik aralığa salınabilir. Fizyolojik düzeylerde çinko, özellikle NMDA reseptörleri üzerinde modülatör etki göstererek aşırı kalsiyum girişini sınırlayabilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999). Bu yönüyle çinko, glutamat aracılı uyarımın toksik sınırlara ulaşmasını engelleyebilecek doğal bir sinaptik düzenleyici olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte çinkonun etkisi tek yönlü değildir. Çinko homeostazındaki bozulma, özellikle hücre içi serbest çinko düzeyinin artışı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili olabilir. Oksidatif koşullarda proteinlere bağlı çinkonun serbestleşmesi, hücre içi çinko dengesini bozabilir. Artan serbest çinko, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına, ATP üretiminin azalmasına ve hücre ölüm yollarının aktive olmasına katkı sağlayabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). Bu nedenle çinko, fizyolojik düzeylerde

koruyucu; dengesinin bozulduğu durumlarda ise hasarı artırıcı potansiyele sahip çift yönlü bir moleküldür.

Çinkonun GSK-3 β ile ilişkisi, bu çift yönlü etkinin hücre içi sinyal düzeyindeki karşılığını oluşturur. Çinko iyonlarının GSK-3 β aktivitesini baskılayabileceğine dair bulgular, çinkonun yalnızca NMDA reseptör modülasyonu üzerinden değil, aynı zamanda hücresel sağ kalım yolları üzerinden de nöroprotektif etki gösterebileceğini düşündürmektedir (Ilouz vd., 2002). Ayrıca çinko, insülin sinyalizasyonu ve Akt aktivasyonu ile ilişkili mekanizmaları destekleyebilir. Bu durum, çinko homeostazı ile PI3K/Akt/GSK-3 β ekseninde işlevsel bir bağ kurulmasına olanak sağlar (Ilouz vd., 2002; Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009).

Metformin, bu bütüncül modelde metabolik düzenleyici ve hücre stres yanıtı modülatörü olarak öne çıkar. Klasik olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan metformin, hepatik glukoz üretimini azaltması ve insülin duyarlılığını artırması ile bilinir. Ancak metforminin etkileri yalnızca periferik glukoz metabolizması ile sınırlı değildir. AMPK aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, inflamatuvar yanıtın baskılanması, mitokondriyal fonksiyonların korunması, otofajinin desteklenmesi ve GSK-3 β aktivitesinin modülasyonu gibi mekanizmalar üzerinden santral sinir sisteminde de koruyucu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilay vd., 2016).

Metforminin AMPK aracılı etkileri, eksitotoksik hasarın farklı basamaklarına temas eder. Metformin, mitokondriyal kompleks I üzerine hafif inhibitör etkisiyle AMP/ATP oranını artırabilir ve AMPK aktivasyonunu uyarabilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000). AMPK aktivasyonu, enerji homeostazını desteklerken mTOR baskılanması yoluyla otofajiyi artırabilir. Otofaji, hasarlı mitokondriyal ve bozulmuş proteinlerin uzaklaştırılması açısından önemlidir (Kim vd., 2011; Menzies vd., 2015). AMPK aynı zamanda NF- κ B ilişkili inflamatuvar sinyalleri baskılayabilir ve antioksidan savunmayı destekleyebilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011). Bu etkiler birlikte değerlendirildiğinde metformin, eksitotoksik stres altındaki nöronlarda adaptif yanıt kapasitesini artıracak çok yönlü bir ajan olarak değerlendirilebilir.

Metformin-GSK-3 β ilişkisi, modelin en önemli kesişim alanlarından biridir. Metformin, insülin duyarlılığını artırarak PI3K/Akt sinyal yolunu destekleyebilir. Akt aktivasyonunun artması ise GSK-3 β 'nin Ser9 bölgesinden fosforilasyonunu ve inaktivasyonunu kolaylaştırabilir (Beurel vd., 2015; Foretz vd., 2019; Zhou vd., 2001). Ayrıca metforminin AMPK ilişkili mekanizmalar üzerinden GSK-3 β aktivitesini dolaylı olarak baskılaması da mümkündür (Rotermund vd., 2018; Zhou vd., 2001). GSK-3 β aktivitesinin azalması; apoptotik sinyallerin zayıflaması, mitokondriyal fonksiyonların korunması, inflamatuvar yanıtın sınırlandırılması ve sinaptik plastisitenin desteklenmesi ile ilişkilendirilebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004; Grimes ve Jope, 2001).

Bu noktada metformin ve çinko, farklı başlangıç noktalarından hareket ederek ortak bir hücre içi hedefte birleşebilir. Çinko, NMDA reseptör modülasyonu

yoluyla eksitotoksik kalsiyum yüklenmesini sınırlayabilir ve Akt/GSK-3 β eksenini destekleyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999; Ilouz vd., 2002). Metformin ise AMPK ve insülin sinyali üzerinden enerji metabolizmasını, redoks dengesini ve GSK-3 β aktivitesini düzenleyebilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilai vd., 2016; Zhou vd., 2001). Böylece çinko ve metformin, eksitotoksik hasarın hem reseptör düzeyindeki başlangıç basamaklarını hem de hücre içi ölüm/sağ kalım yollarını etkileyebilecek tamamlayıcı düzenleyiciler olarak değerlendirilebilir.

S100 β ve glial yanıt bu modelin bir diğer önemli tamamlayıcı unsurudur. Eksitotoksisite yalnızca nöronal reseptörlerin aşırı aktivasyonu ile sınırlı olmadığı için astrositik yanıtın izlenmesi de önemlidir. Astrositler glutamatın geri alımı, iyon dengesi, enerji desteği ve antioksidan savunma açısından koruyucu rol oynarken; uzun süreli veya şiddetli stres koşullarında reaktif astrogliyoz gelişebilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhratsky ve Nedergaard, 2018). S100 β , astrositik yanıtın önemli belirteçlerinden biridir. Düşük düzeylerde trofik ve onarıcı etkilerle ilişkilendirilebilirken, yüksek düzeylerde RAGE/NF- κ B ilişkili inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve nöronal hasarın artışı ile bağlantılı olabilir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003).

Bu nedenle S100 β , metformin-GSK-3 β -çinko ekseninin eksitotoksik hasar üzerindeki etkilerini değerlendirirken nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir gösterge olarak ele alınabilir. Metformin, AMPK aktivasyonu ve NF- κ B baskılanması üzerinden glial inflamatuvar yanıtı azaltabilir (Kelly ve O'Neill, 2015; Salminen vd., 2011). Çinko ise hem NMDA reseptör modülasyonu hem de kalsiyum/redoks dengesi üzerindeki etkileriyle astrositik yanıtı etkileyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999; Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3 β aktivitesinin inflamasyon ve hücre ölüm yollarıyla ilişkisi de dikkate alındığında, S100 β bu üçlü eksenin glial düzeydeki yansımaları anlamada anlamlı bir molekül olarak konumlandırılabilir (Beurel vd., 2015; Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003).

Bu bütüncül modelde üç temel koruyucu basamak öne çıkar. Birinci basamak, glutamat reseptör düzeyindeki aşırı uyarımın sınırlandırılmasıdır. Bu basamakta çinko, NMDA reseptör modülasyonu üzerinden kalsiyum girişini etkileyebilir (Frederickson vd., 2005; Paoletti vd., 1997; Choi ve Lipton, 1999). İkinci basamak, hücre içi enerji ve redoks dengesinin korunmasıdır. Bu basamakta metformin, AMPK aktivasyonu, mitokondriyal fonksiyonun desteklenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve otofajinin düzenlenmesi yoluyla katkı sağlayabilir (Foretz vd., 2019; Owen vd., 2000; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Barzilai vd., 2016; Kim vd., 2011; Menzies vd., 2015; Salminen vd., 2011). Üçüncü basamak ise hücre ölüm sinyallerinin baskılanmasıdır. Bu noktada PI3K/Akt/GSK-3 β eksenini, metformin ve çinko etkilerinin kesiştiği temel moleküler yollardan biri olarak öne çıkar (Beurel vd., 2015; Ilouz vd., 2002; Haase ve Maret, 2005; Jansen vd., 2009; Zhou vd., 2001).

Bu yaklaşım, eksitotoksik nöronal hasarın tek yönlü bir olay değil, çok bileşenli bir ağ bozukluğu olduğunu gösterir. Glutamat fazlalığı reseptör aktivasyonunu artırırken, enerji yetersizliği glutamat taşıyıcılarının işlevini bozabilir (Danbolt, 2001; Rossi vd., 2000). Oksidatif stres hem mitokondriyi hem çinko homeostazını etkileyebilir (Sattler ve Tymianski, 2000; Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3 β aktivasyonu hücre ölüm sinyallerini güçlendirebilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). Astrositik yanıtın bozulması ise glutamat temizlenmesini, inflamasyon düzeyini ve doku onarım kapasitesini değiştirebilir (Sofroniew ve Vinters, 2010; Verkhratsky ve Nedergaard, 2018; Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003). Dolayısıyla metformin, çinko, GSK-3 β ve S100 β birlikte ele alındığında, eksitotoksik hasarın hem nöronal hem de glial bileşenlerini açıklayan daha kapsamlı bir model ortaya çıkar.

Bu modelin nörodejeneratif hastalıklar açısından da değeri vardır. Alzheimer hastalığı, iskemik beyin hasarı, travmatik beyin hasarı ve diğer nörodejeneratif süreçlerde glutamat homeostazı, mitokondriyal fonksiyon, insülin sinyali, oksidatif stres, inflamasyon ve glial yanıt birlikte bozulabilir (Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021; Sofroniew ve Vinters, 2010). GSK-3 β 'nin tau fosforilasyonu, beta-amiloid metabolizması, inflamasyon ve apoptozla ilişkisi; metformin ve çinkonun ise bu süreçlerin farklı basamaklarına etki edebilme potansiyeli, söz konusu eksen önemli bir araştırma alanı hâline getirmektedir (Beurel vd., 2015; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021; Sensi vd., 2009; Foretz vd., 2019; Rothermundt vd., 2018).

Bununla birlikte bu eksen kesin ve tek yönlü bir mekanizma olarak yorumlanmamalıdır. Metforminin etkileri doz, süre, hücresel enerji durumu ve hastalık modeline göre değişebilir (Barzilai vd., 2016). Çinkonun etkileri konsantrasyona, hücre içi dağılımına ve redoks durumuna bağlı olarak koruyucu veya zararlı yönde olabilir (Sensi vd., 2009; Shuttleworth ve Weiss, 2011). GSK-3 β ise hücre tipi ve sinyal bağlamına göre farklı sonuçlar doğurabilir (Beurel vd., 2015; Jope ve Johnson, 2004). S100 β da düşük düzeylerde onarıcı, yüksek düzeylerde ise proinflamatuvar etkiler gösterebilir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Rothermundt vd., 2003). Bu nedenle metformin-GSK-3 β -çinko-S100 β ilişkisi, doğrusal bir yolak değil, bağlama duyarlı ve çok yönlü bir düzenleyici ağ olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak metformin-GSK-3 β -çinko eksen, glutamat eksitotoksitesi ve nörodejeneratif süreçlerin anlaşılmasında bütüncül bir çerçeve sunar. Çinko, NMDA reseptör aktivitesi ve GSK-3 β sinyalizasyonu üzerinde etkili olabilecek bir modülatör olarak; metformin ise AMPK, insülin sinyali, mitokondriyal fonksiyon, redoks dengesi ve inflamatuvar yanıt üzerinden etkili olabilecek çok yönlü bir ajan olarak öne çıkar. S100 β ise bu süreçte astrositik yanıtı ve nöron-glia bütünlüğünü yansıtan tamamlayıcı bir belirteçtir. Bu bileşenlerin ortak değerlendirilmesi, eksitotoksik nöronal hasarın sınırlandırılması ve nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bir kuramsal model oluşturmaktadır.

9. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

Glutamat eksitotoksitesisi, santral sinir sisteminde akut ve kronik nöronal hasarın gelişiminde rol alan temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Fizyolojik koşullarda sinaptik plastisite, öğrenme ve bellek için gerekli olan glutamaterjik iletim; glutamat homeostazının bozulması, reseptörlerin aşırı uyarılması ve hücre içine kontrolsüz kalsiyum girişi ile patolojik bir sürece dönüşebilir. NMDA ve AMPA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif/nitrozatif stres, enerji metabolizması bozukluğu, inflamasyon ve apoptotik yolların aktivasyonu ile sonuçlanarak nörodejeneratif sürecin ilerlemesine katkıda bulunur (Choi, 1988; Lau ve Tymianski, 2010; Sattler ve Tymianski, 2000; Nicholls, 2009).

Bu süreçte GSK-3 β , hücreyel sağ kalım ve ölüm sinyalleri arasında kritik bir düzenleyici olarak öne çıkmaktadır. GSK-3 β aktivitesindeki artış; apoptoz, inflamasyon, mitokondriyal bozulma, tau hiperfosforilasyonu ve sinaptik fonksiyon kaybı gibi nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkilidir (Beurel vd., 2015; Hooper vd., 2008; Sayas ve Ávila, 2021). Bu nedenle GSK-3 β 'nin düzenlenmesi, glutamat eksitotoksitesisi ve nörodejeneratif hastalıklar açısından potansiyel bir nöroprotektif hedef olarak değerlendirilebilir.

Çinko, bu patofizyolojik ağda çift yönlü etkiye sahip önemli bir eser elementtir. Fizyolojik düzeylerde NMDA reseptör aktivitesini modüle ederek aşırı kalsiyum girişini sınırlayabilir ve Akt/GSK-3 β eksenini üzerinden hücreyel sağ kalımı destekleyebilir. Buna karşılık çinko homeostazının bozulması, özellikle serbest hücre içi çinko düzeylerinin artması, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres üzerinden nöronal hasarı artırabilir (Frederickson vd., 2005; Sensi vd., 2009; Ilouz vd., 2002). Bu nedenle çinko, eksitotoksik hasarda hem koruyucu hem de hasarı artırıcı etkiler gösterebilen bağlama duyarlı bir düzenleyici olarak ele alınmalıdır.

Metformin ise klasik antidiyabetik etkilerinin ötesinde, santral sinir sistemi üzerinde çok yönlü koruyucu potansiyele sahip bir molekül olarak dikkat çekmektedir. AMPK aktivasyonu, insülin duyarlılığının artırılması, oksidatif stresin azaltılması, NF- κ B ilişkili inflamatuvar yanıtın baskılanması, otofajinin desteklenmesi, mitokondriyal fonksiyonların korunması ve GSK-3 β aktivitesinin modülasyonu metforminin olası nöroprotektif etkileri arasında yer almaktadır (Foretz vd., 2019; Rotermund vd., 2018; Kelly ve O'Neill, 2015; Kim vd., 2011). Bu mekanizmalar, metforminin eksitotoksik hasarın farklı basamaklarına aynı anda etki edebilecek çok yönlü bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

S100 β ve glial yanıtın değerlendirilmesi, eksitotoksik hasarın yalnızca nöronal değil, aynı zamanda nöron-glia bütünlüğünü ilgilendiren bir süreç olduğunu göstermektedir. Astrositler glutamat geri alımı, iyon dengesi, enerji desteği ve antioksidan savunma açısından koruyucu rol oynarken; şiddetli veya uzun süreli stres koşullarında reaktif astrogliz ve proinflamatuvar yanıtlar gelişebilir. S100 β düşük düzeylerde onarıcı ve trofik etkilerle, yüksek düzeylerde ise RAGE/NF- κ B ilişkili inflamasyon ve nöronal hasarla ilişkilendirilmektedir (Donato vd., 2009; Michetti vd., 2019; Sofroniew ve Vinters, 2010). Bu nedenle

S100 β , eksitotoksik süreçlerde hasar/onarım dengesini ve glial yanıtı yansıtan tamamlayıcı bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

Bu bölümde ele alınan mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, metformin-GSK-3 β -çinko-S100 β eksenini glutamat eksitotoksitesini açıklamak için bütüncül bir model sunmaktadır. Bu modelde çinko, NMDA reseptör modülasyonu ve GSK-3 β baskılanması üzerinden; metformin ise AMPK, insülin sinyali, redoks dengesi, mitokondriyal fonksiyon ve inflamatuvar yanıt üzerinden koruyucu etki potansiyeli taşır. S100 β ise bu süreçlerin glial yanıt ve nöron-glia bütünlüğü açısından değerlendirilmesine katkı sağlar. Böylece eksitotoksik hasar yalnızca reseptör aşırı aktivasyonu olarak değil; metabolik, oksidatif, inflamatuvar ve glial bileşenleri olan çok faktörlü bir süreç olarak ele alınabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, bu eksenini tek bir moleküler yoldan ziyade bir ağ modeli olarak incelemesi önemlidir. Metforminin nöroprotektif etkilerinin hangi doz, süre ve patolojik koşullarda ortaya çıktığı; çinko düzeylerinin bu etkileri nasıl değiştirdiği; GSK-3 β aktivitesinin nöronal ve glial hücrelerde hangi yönde düzenlendiği ve S100 β yanıtının hasar/onarım dengesini nasıl yansıttığı daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Özellikle eksitotoksikite modellerinde nöronal hasar belirteçlerinin, glial aktivasyon göstergelerinin, oksidatif stres parametrelerinin ve hücre içi sinyal yollarının birlikte değerlendirilmesi, metformin ve çinko temelli nöroprotektif yaklaşımların daha doğru yorumlanmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak glutamat eksitotoksitesini, nörodejeneratif süreçlerde merkezi bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. GSK-3 β aktivitesi, çinko homeostazı, metformin aracılı metabolik düzenleme ve S100 β ile temsil edilen glial yanıt bu sürecin farklı ama birbiriyle ilişkili bileşenleridir. Bu bileşenlerin ortak değerlendirilmesi, eksitotoksik nöronal hasarın anlaşılması ve yeni nöroprotektif stratejilerin geliştirilmesi açısından değerli bir kuramsal çerçeve sunmaktadır. Ancak bu ilişkiler bağlama duyarlı olduğundan, elde edilen bulguların hücre tipi, hastalık modeli, uygulama süresi, doz ve metabolik durum gibi değişkenler dikkate alınarak yorumlanması gereklidir.

Referanslar

- Aizenman, E., Loring, R. H., Reynolds, I. J., & Rosenberg, P. A. (2020). The redox biology of excitotoxic processes: The NMDA receptor, TOPA quinone, and the oxidative liberation of intracellular zinc. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 778. doi:10.3389/fnins.2020.00778
- Anderson, C. M., & Swanson, R. A. (2000). Astrocyte glutamate transport: Review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia*, 32(1), 1–14. doi:10.1002/1098-1136(200010)32:1<1::AID-GLIA10>3.0.CO;2-W
- Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., Ahima, R. S., . . . Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 168–181. doi:10.1038/nrneurol.2017.185
- Bak, L. K., Schousboe, A., & Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: Aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*, 98(3), 641–653. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x
- Barzilai, N., Crandall, J. P., Kritchevsky, S. B., & Espeland, M. A. (2016). Metformin as a tool to target aging. *Cell Metabolism*, 23(6), 1060–1065. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.011
- Beurel, E., Grieco, S. F., & Jope, R. S. (2015). Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 114–131. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.016
- Bianchi, R., Adami, C., Giambanco, I., & Donato, R. (2010). S100B/RAGE-dependent activation of microglia via NF- κ B and AP-1: Co-regulation of COX-2 expression by S100B, IL-1 β and TNF- α . *Neurobiology of Aging*, 31(4), 665–677. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.017
- Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(1), 57–69. doi:10.1038/nrn2038
- Brosnan, J. T. (2000). Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. *The Journal of Nutrition*, 130(4 Suppl.), 988S–990S. doi:10.1093/jn/130.4.988S
- Butterworth, R. F. (2002). Pathophysiology of hepatic encephalopathy: A new look at ammonia. *Metabolic Brain Disease*, 17(4), 221–227. doi:10.1023/A:1021989230535
- Carling, D. (2017). AMPK signalling in health and disease. *Current Opinion in Cell Biology*, 45, 31–37. doi:10.1016/j.ceb.2017.01.005
- Choi, D. W. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1(8), 623–634. doi:10.1016/0896-6273(88)90162-6

- Choi, Y. B., & Lipton, S. A. (1999). Identification and mechanism of action of two histidine residues underlying high-affinity Zn^{2+} inhibition of the NMDA receptor. *Neuron*, 23(1), 171–180. doi:10.1016/S0896-6273(00)80763-1
- Cull-Candy, S., Brickley, S., & Farrant, M. (2001). NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(3), 327–335. doi:10.1016/S0959-4388(00)00215-4
- Danbolt, N. C. (2001). Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology*, 65(1), 1–105. doi:10.1016/S0301-0082(00)00067-8
- de la Monte, S. M. (2014). Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *European Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1954–1960. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.008
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews*, 51(1), 7–61.
- Donato, R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 540–551. doi:10.1002/jemt.10296
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., . . . Giambanco, I. (2009). S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1793(6), 1008–1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
- Duarte, A. I., Moreira, P. I., & Oliveira, C. R. (2012). Insulin in central nervous system: More than just a peripheral hormone. *Journal of Aging Research*, 2012, 384017. doi:10.1155/2012/384017
- El Mestikawy, S., Wallén-Mackenzie, Å., Fortin, G. M., Descarries, L., & Trudeau, L. E. (2011). From glutamate co-release to vesicular synergy: Vesicular glutamate transporters. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 204–216. doi:10.1038/nrn2969
- Fonnum, F. (1984). Glutamate: A neurotransmitter in mammalian brain. *Journal of Neurochemistry*, 42(1), 1–11. doi:10.1111/j.1471-4159.1984.tb09689.x
- Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 569–589. doi:10.1038/s41574-019-0242-2
- Frame, S., & Cohen, P. (2001). GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochemical Journal*, 359(Pt 1), 1–16. doi:10.1042/0264-6021:3590001
- Frederickson, C. J., Koh, J. Y., & Bush, A. I. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 449–462. doi:10.1038/nrn1671

- Freneau, R. T., Jr., Voglmaier, S., Seal, R. P., & Edwards, R. H. (2004). VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends in Neurosciences*, 27(2), 98–103. doi:10.1016/j.tins.2003.11.005
- Grimes, C. A., & Jope, R. S. (2001). The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Progress in Neurobiology*, 65(4), 391–426. doi:10.1016/S0301-0082(01)00012-9
- Haase, H., & Maret, W. (2005). Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biometals*, 18(4), 333–338. doi:10.1007/s10534-005-3707-9
- Hardie, D. G. (2015). AMPK: Positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Current Opinion in Cell Biology*, 33, 1–7. doi:10.1016/j.ceb.2014.09.004
- Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: Implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(10), 682–696. doi:10.1038/nrn2911
- Hardingham, G. E., Fukunaga, Y., & Bading, H. (2002). Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature Neuroscience*, 5(5), 405–414. doi:10.1038/nn835
- Häussinger, D., & Schliess, F. (2008). Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*, 57(8), 1156–1165. doi:10.1136/gut.2007.122176
- Heizmann, C. W. (1999). Ca²⁺-binding S100 proteins in the central nervous system. *Neurochemical Research*, 24(9), 1097–1100. doi:10.1023/A:1020700117665
- Henley, J. M., & Wilkinson, K. A. (2016). Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(6), 337–350. doi:10.1038/nrn.2016.37
- Hertz, L. (2013). The glutamate-glutamine (GABA) cycle: Importance of late postnatal development and potential reciprocal interactions between biosynthesis and degradation. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 59. doi:10.3389/fendo.2013.00059
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(2), 121–135. doi:10.1038/nrm.2017.95
- Hooper, C., Killick, R., & Lovestone, S. (2008). The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 104(6), 1433–1439. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x
- Ilouz, R., Kaidanovich, O., Gurwitz, D., & Eldar-Finkelman, H. (2002). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by bivalent zinc ions: Insight into the insulin-

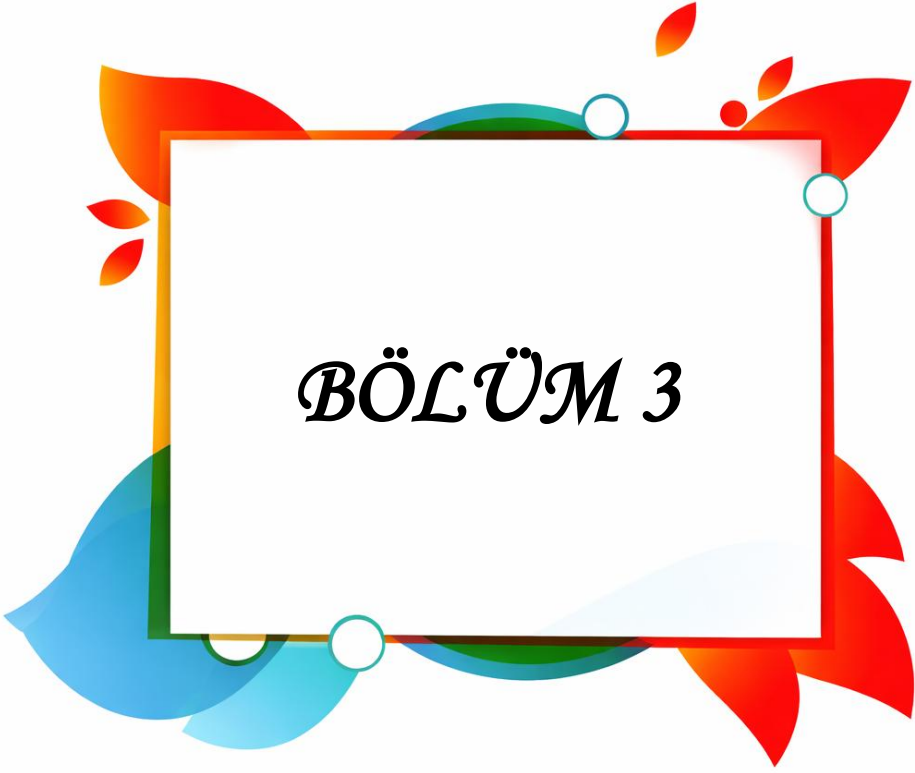
- mimetic action of zinc. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 295(1), 102–106. doi:10.1016/S0006-291X(02)00636-8
- Isaac, J. T. R., Ashby, M. C., & McBain, C. J. (2007). The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*, 54(6), 859–871. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.001
- Jansen, J., Karges, W., & Rink, L. (2009). Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(6), 399–417. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.01.009
- Jewett, B. E., & Thapa, B. (2022). Physiology, NMDA receptor. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Jiang, T., Yu, J. T., Zhu, X. C., Wang, H. F., Tan, M. S., Cao, L., . . . Tan, L. (2014). Acute metformin preconditioning confers neuroprotection against focal cerebral ischaemia by pre-activation of AMPK-dependent autophagy. *British Journal of Pharmacology*, 171(13), 3146–3157. doi:10.1111/bph.12655
- Joep, R. S., & Johnson, G. V. W. (2004). The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in Biochemical Sciences*, 29(2), 95–102. doi:10.1016/j.tibs.2003.12.004
- Kalia, L. V., Kalia, S. K., & Salter, M. W. (2008). NMDA receptors in clinical neurology: Excitatory times ahead. *The Lancet Neurology*, 7(8), 742–755. doi:10.1016/S1474-4422(08)70165-0
- Kelly, B., & O'Neill, L. A. J. (2015). Metformin: A clearer view of its anti-inflammatory effects. *Cell Metabolism*, 22(6), 1099–1100. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.012
- Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K. L. (2011). AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology*, 13(2), 132–141. doi:10.1038/ncb2152
- Krall, R., Gale, J. R., Ross, M. M., Tzounopoulos, T., & Aizenman, E. (2022). Intracellular zinc signaling influences NMDA receptor function by enhancing the interaction of ZnT1 with GluN2A. *Neuroscience Letters*, 790, 136896. doi:10.1016/j.neulet.2022.13689
- Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 460(2), 525–542. doi:10.1007/s00424-010-0809-1
- Lerma, J., & Marques, J. M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron*, 80(2), 292–311. doi:10.1016/j.neuron.2013.09.045
- Low, C. M., Zheng, F., Lyuboslavsky, P., & Traynelis, S. F. (2000). Molecular determinants of coordinated proton and zinc inhibition of N-methyl-D-aspartate NR1/NR2A receptors. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, 97(20), 11062–11067.
doi:10.1073/pnas.18030749
- Lucas, J. J., Hernández, F., Gómez-Ramos, P., Morán, M. A., Hen, R., & Avila, J. (2001). Decreased nuclear β -catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3 β conditional transgenic mice. *The EMBO Journal*, 20(1–2), 27–39. doi:10.1093/emboj/20.1.27
- Magdaleno Roman, J. Y., & Chapa González, C. (2024). Glutamate and excitotoxicity in central nervous system disorders: Ionotropic glutamate receptors as a target for neuroprotection. *Neuroprotection*, 2(2), 137–150. doi:10.1002/nep3.46
- Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2007). AKT/PKB signaling: Navigating downstream. *Cell*, 129(7), 1261–1274. doi:10.1016/j.cell.2007.06.009
- Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, 130(4 Suppl.), 1007S–1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
- Menzies, F. M., Fleming, A., & Rubinsztein, D. C. (2015). Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 345–357. doi:10.1038/nrn3961
- Michetti, F., D'Ambrosi, N., Toesca, A., Puglisi, M. A., Serrano, A., Marchese, E., . . . Cozzolino, V. (2019). The S100B story: From biomarker to active factor in neural injury. *Journal of Neurochemistry*, 148(2), 168–187. doi:10.1111/jnc.14574
- Nicholls, D. G. (2009). Mitochondrial calcium function and dysfunction in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*, 1787(11), 1416–1424. doi:10.1016/j.bbabo.2009.03.010
- Nicoletti, F., Bockaert, J., Collingridge, G. L., Conn, P. J., Ferraguti, F., Schoepp, D. D., . . . Pin, J. P. (2011). Metabotropic glutamate receptors: From the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*, 60(7–8), 1017–1041. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.10.022
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: Physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50, 295–322. doi:10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533
- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain. *The Biochemical Journal*, 348(Pt 3), 607–614. doi:10.1042/0264-6021:3480607

- Paoletti, P., Ascher, P., & Neyton, J. (1997). High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *The Journal of Neuroscience*, 17(15), 5711–5725. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-15-05711.1997
- Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 383–400. doi:10.1038/nrn3504
- Petroff, O. A. C. (2002). GABA and glutamate in the human brain. *The Neuroscientist*, 8(6), 562–573. doi:10.1177/1073858402238515
- Pin, J. P., & Duvoisin, R. (1995). The metabotropic glutamate receptors: Structure and functions. *Neuropharmacology*, 34(1), 1–26. doi:10.1016/0028-3908(94)00129-G
- Reed, S., Taka, E., Darling-Reed, S., & Soliman, K. F. A. (2025). Neuroprotective effects of metformin through the modulation of neuroinflammation and oxidative stress. *Cells*, 14(14), 1064. doi:10.3390/cells14141064
- Rossi, D. J., Oshima, T., & Attwell, D. (2000). Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake. *Nature*, 403(6767), 316–321. doi:10.1038/35002090
- Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J. H. M., & Arolt, V. (2003). S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microscopy Research and Technique*, 60(6), 614–632. doi:10.1002/jemt.10303
- Rotermund, C., Machetanz, G., & Fitzgerald, J. C. (2018). The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 400. doi:10.3389/fendo.2018.00400
- Saisho, Y. (2015). Metformin and inflammation: Its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 15(3), 196–205. doi:10.2174/1871530315666150316124019
- Salminen, A., Hyttinen, J. M. T., & Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: Impact on healthspan and lifespan. *Journal of Molecular Medicine*, 89(7), 667–676. doi:10.1007/s00109-011-0748-0
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. doi:10.1038/414799a
- Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: Many regulators, many consequences. *The Neuroscientist*, 19(1), 62–75. doi:10.1177/1073858411435129
- Sattler, R., & Tymianski, M. (2000). Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. *Journal of Molecular Medicine*, 78(1), 3–13. doi:10.1007/s001090000077

- Sayas, C. L., & Ávila, J. (2021). GSK-3 and tau: A key duet in Alzheimer's disease. *Cells*, 10(4), 721. doi:10.3390/cells10040721
- Sensi, S. L., Paoletti, P., Bush, A. I., & Sekler, I. (2009). Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(11), 780–791. doi:10.1038/nrn2734
- Sheldon, A. L., & Robinson, M. B. (2007). The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochemistry International*, 51(6–7), 333–355. doi:10.1016/j.neuint.2007.03.012
- Shuttleworth, C. W., & Weiss, J. H. (2011). Zinc: New clues to diverse roles in brain ischemia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(8), 480–486. doi:10.1016/j.tips.2011.04.001
- Sies, H. (2015). Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180–183. doi:10.1016/j.redox.2015.01.002
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35. doi:10.1007/s00401-009-0619-8
- Takeda, A. (2011). Insight into glutamate excitotoxicity from synaptic zinc signaling. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 491597. doi:10.4061/2011/491597
- Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., . . . Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316–1338. doi:10.1172/JCI59903
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., . . . Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, 62(3), 405–496. doi:10.1124/pr.109.002451
- Vandenberg, R. J., & Ryan, R. M. (2013). Mechanisms of glutamate transport. *Physiological Reviews*, 93(4), 1621–1657. doi:10.1152/physrev.00007.2013
- Verkhratsky, A., & Nedergaard, M. (2018). Physiology of astroglia. *Physiological Reviews*, 98(1), 239–389. doi:10.1152/physrev.00042.2016
- Yu, H., Xiong, M., & Zhang, Z. (2023). The role of glycogen synthase kinase 3 beta in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1209703. doi:10.3389/fnmol.2023.1209703
- Zerangue, N., & Kavanaugh, M. P. (1996). Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. *Nature*, 383(6601), 634–637. doi:10.1038/383634a0

Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., . . . Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167–1174. doi:10.1172/JCI13505



BÖLÜM 3

Erkek Üreme Fizyolojisinde Kisspeptinin Rolü: Fizyopatolojik Temeller ve Terapötik Yaklaşımlar

Mehmet Güvenç¹ & Mesut Aksakal²

1. Giriş

Erkek üreme sistemi; hipotalamus, hipofiz ve gonadlar arasında çok katmanlı nöroendokrin etkileşimlerin sürdürüldüğü karmaşık bir aks tarafından idare edilmektedir. Hipotalamo-hipofizer-gonadal (HPG) aks; puberte sürecinin başlatılması, gonadal steroidogenez, gametogenez ve üreme kapasitesinin yaşam boyu sürdürülmesi için gerekli bir yapılanmayı temsil etmektedir (Pinilla, Aguilar, Dieguez, Millar ve Tena-Sempere, 2012). Bu aksın harmonik işleyişi, üreme sağlığının korunması açısından belirleyici öneme sahipken; nöroendokrin düzenleyici mekanizmalardaki işlev kayıpları gonadal yetmezlik, sperm kalitesinde gerileme, infertilite ve üreme sistemi patolojileri gibi çeşitli olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Skorupskaite, George ve Anderson, 2014).

Kisspeptin ve bu peptide özgü G proteini eşleşik reseptör olan GPR54'ün (KISS1R) bilimsel literatüre kazandırılması, üreme fizyolojisinin nöroendokrin temellerine ilişkin bilgileri değiştirmiştir. Başlangıçta bir tümör metastaz baskılayıcısı olarak tanımlanan kisspeptinin (Lee ve ark., 1996), sonraki araştırmalarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöronlarının başlıca aktivatörü işlevi gördüğü anlaşılmıştır (Kotani ve ark., 2001; Ohtaki ve ark., 2001). Bu keşif, kisspeptin/KISS1R aksının HPG aksının üst düzey bir düzenleyicisi olduğunu tescil etmiş ve üreme endokrinolojisine dair yerleşik paradigmaları yeniden şekillendirmiştir (de Roux, Genin, Carel, Matsuda, Chaussain ve Milgrom, 2003; Seminara ve ark., 2003). Gerek deneysel gerekse klinik araştırmalar; kisspeptine bağlı sinyal iletiminin pubertenin tetiklenmesi, üreme işlevlerinin sürekliliği ve gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesi açısından vazgeçilmez nitelik taşıdığını kanıtlamıştır (Han ve ark., 2005; Uenoyama, Inoue, Nakamura ve Tsukamura, 2019). KISS1 ve KISS1R genlerindeki kayıp-işlev mutasyonlarının hipogonadotropik hipogonadizm ile gecikmiş puberte gibi klinik tablolarla ilişkilendirilmesi, bu sistemin biyolojik

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9716-0697

² Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 000-0002-6230-2413

önemini açıkça gözler önüne sermektedir (Topaloglu ve ark., 2012; Teles ve ark., 2008).

Kisspeptin sentezi ağırlıklı olarak hipotalamusta, özellikle arkuat çekirdek (ARC) ve anteroventral periventriküler çekirdek (AVPV) bölgelerinde konumlanan nöronal yapılar tarafından gerçekleştirilmektedir (Smith, Clifton ve Steiner, 2006). Salgılanan kisspeptin, GnRH nöronlarını doğrudan uyararak ön hipofizden lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını başlatmaktadır. Erkeklerde LH, Leydig hücrelerini testosteron biyosentezine yönlendirirken FSH, Sertoli hücrelerinin fizyolojik görevlerini ve spermatogenezi kolaylaştırmaktadır (Sharma, Thaventhiran, Minhas, Dhillon ve Jayasena, 2020). Bu mekanizmalar çerçevesinde kisspeptin; merkezi nöroendokrin sinyal ağı ile testiküler işlevler arasında kritik bir geçiş noktası oluşturmaktadır.

Üreme fizyolojisindeki bu yerleşik rolünün ötesinde, kisspeptinin erkek üreme sistemi patolojilerinin patofizyolojisine katkısını inceleyen araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Güncel bulgular; kisspeptinin testiküler işlev regülasyonu, sperm kalitesinin sürdürülmesi, oksidatif stres yanıtlarının modülasyonu ve üreme toksisitesine karşı gelişen savunma mekanizmalarında etkin roller üstlendiğine dikkat çekmektedir (Güvenç ve Aksakal, 2018; Fatima ve ark., 2022). Bu veriler doğrultusunda hipogonadizm, infertilite ve kimyasal maddelere bağlı üreme sistemi hasarı gibi tablolarda kisspeptin merkezli terapötik yaklaşımların potansiyeline olan ilgi belirgin şekilde yoğunlaşmıştır.

Bu bölüm; erkek üreme sisteminde kisspeptin kaynaklı düzenleyici mekanizmaların güncel kanıtlar ışığında kapsamlı bir değerlendirmesini sunmayı amaçlamaktadır. Bu amaç doğrultusunda söz konusu sistemin HPG aksı üzerindeki düzenleyici işlevi, spermatogeneze olan katkıları, erkek üreme sistemi bozuklukları ile ilişkisi ve giderek daha fazla önem kazanan terapötik uygulama potansiyeli ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

2. Kisspeptin ve Hipotalamo–Hipofizer–Gonadal Aks

Hipotalamo–hipofizer–gonadal (HPG) aks, memelilerde üreme işlevlerinin başlıca nöroendokrin düzenleyicisini oluşturmaktadır (Pinilla ve ark., 2012). Yüksek düzeyde entegrasyon gerektiren bu endokrin ağ; cinsel olgunlaşma, gonadal gelişim, steroid hormon biyosentezi ve gametogenezin yönetiminde kilit bir konuma sahiptir. Söz konusu düzenleyici hiyerarşinin en tepesinde hipotalamik GnRH nöronları yer almakta; bu nöronlardan gerçekleşen pulsatil GnRH sekresyonu, ön hipofizden LH ve FSH salınımını yönlendirerek testiküler işlevlerin düzenlenmesini sağlamaktadır. LH, Leydig hücrelerinden testosteron biyosentezini artırırken FSH, Sertoli hücrelerini desteklemekte ve seminifer tübüllerde spermatogenezin devamlılığına katkıda bulunmaktadır (Mei, Doran, Kyle, Yeo ve Colledge, 2013).

Uzun yıllar boyunca GnRH sekresyonunu yönlendiren mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır. Kisspeptin/KISS1R sisteminin tanımlanması, GnRH nöronları üzerinde doğrudan etkili olan üst düzey bir düzenleyicinin belirlenmesini mümkün kılarak üreme endokrinolojisi alanında çığır açıcı bir gelişme niteliği kazanmıştır (de Roux ve ark., 2003). Kisspeptin salınımını başlatan nöronlar öncelikle hipotalamik ARC ve AVPV çekirdeklerinde toplanmakta; bu nöronlar GnRH nöronlarına doğrudan sinaptik projeksiyonlar göndererek üreme işlevlerinin regülasyonunda rol oynayan hormonal, metabolik ve çevresel uyaranları algılayıp bütünleştiren reseptör sistemleri barındırmaktadır (Smith ve ark., 2006).

KISS1 geni tarafından kodlanan kisspeptinler, biyolojik etkilerini G proteini eşleşik bir reseptör olan KISS1R aracılığıyla ortaya koymaktadır (Kotani ve ark., 2001; Muir ve ark., 2001). Bugüne dek kisspeptin-10, kisspeptin-13, kisspeptin-14 ve kisspeptin-54 dahil olmak üzere çeşitli biyoaktif izoformlar tanımlanmış olup bu formların tamamı reseptör aktivasyonu için zorunlu olan ortak bir C-terminal dizisi paylaşmaktadır. Kisspeptin-10, yüksek biyolojik potansiyeli ve KISS1R'ye olan güçlü bağlanma afinitesi nedeniyle deneysel araştırmalarda en sık başvurulan izoform konumundadır (George ve ark., 2011).

GnRH nöronlarındaki KISS1R'nin aktivasyonu hücre içi sinyal kaskadlarını harekete geçirerek GnRH salınımını uyarmakta; artan GnRH ise ön hipofiz gonadotrop hücrelerinden LH ve FSH sekresyonunu artırmaktadır (Han ve ark., 2005). İnsan ve hayvan modellerinde yürütülen çok sayıda araştırma, ekzojen kisspeptin uygulamasının dolaşımdaki LH ve FSH düzeylerinde hızlı ve belirgin yükselişlere yol açtığını kanıtlamıştır (Dhillon ve ark., 2005; George ve ark., 2011). Bu gözlemler, kisspeptinin üreme hormon sekresyonunu yönlendiren temel fizyolojik etkenlerden biri olduğunu doğrulamaktadır. Erkeklerde artan LH düzeyleri Leydig hücrelerinden testosteron üretimini stimüle ederken, FSH Sertoli hücreleri üzerinden spermatogenez ve sperm olgunlaşmasını desteklemektedir.

Kisspeptin sisteminin fizyolojik önemi genetik araştırmalarla da teyit edilmiştir. KISS1 veya KISS1R genlerindeki mutasyonlar; hipogonadotropik hipogonadizm, gecikmiş puberte ve üreme sistemi matürasyonunda bozulma ile ilişkilendirilmektedir (de Roux ve ark., 2003; Seminara ve ark., 2003; Topaloglu ve ark., 2012). Fonksiyonel KISS1R'den yoksun deney hayvanlarında gonadotropin sekresyonunda belirgin düşüş, cinsel olgunlaşmada gecikme ve infertilite gözlenirken; ekzojen kisspeptin uygulamalarının çeşitli hayvan modellerinde üreme hormonu salınımını artırdığı ve üreme işlevlerinin çeşitli boyutlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Kirilov ve ark., 2013).

Kisspeptin sistemi üreme hormonlarının düzenlenmesinin ötesinde, üreme işlevleri ile organizmanın genel fizyolojik durumu arasında kritik bir köprü işlevi de görmektedir. Enerji dengesi, beslenme durumu, stres ve çeşitli çevresel

etkenler kisspeptin nöronal aktivitesini şekillendirebilmekte; bu durum GnRH sekresyonunu ve dolayısıyla üreme kapasitesini doğrudan etkilemektedir (Castellano, Bentsen, Mikkelsen ve Tena-Sempere, 2010; Manfredi-Lozano, Roa ve Tena-Sempere, 2018). Mevcut kanıtların bütünü değerlendirildiğinde kisspeptin/KISS1R sisteminin HPG aksinin temel düzenleyicilerinden biri olarak işlev gördüğü görülmektedir.

3. Kisspeptinin Erkek Üreme Fizyolojisindeki İşlevleri

3.1. Kisspeptin ve Pubertal Gelişim

Puberte; üreme sisteminin işlevsel olgunluk ve gametogenez yetkinliği kazandığı kritik bir gelişimsel dönüşüm evresini temsil etmektedir. Bu sürecin başlatılması, hipotalamik nöronlardan GnRH'nin yeniden aktive olması ve bunun tetiklediği HPG aksı aktivasyonuna bağlıdır (Uenoyama ve ark., 2019). Puberte başlangıcının çok etkenli bir doğa sergilediği bilinmekle birlikte, güncel kanıtlar kisspeptin sisteminin bu sürecin merkezinde konumlanan nöroendokrin bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Han ve ark., 2005).

Prepubertal dönemde GnRH nöronal aktivitesi büyük ölçüde baskılanmış haldedir. Puberte başlangıcı ile hipotalamik çekirdeklerdeki kisspeptin ekspresyonundaki artış, GnRH nöronlarını harekete geçirerek pulsatil GnRH salınımını başlatmaktadır. Bu aktivasyon; ön hipofizden LH ve FSH sekresyonunda belirgin artışa yol açmakta, beraberinde testiküler büyüme, testosteron üretimi ve spermatogenez süreçleri de gerçekleşmektedir (Pinilla ve ark., 2012). Deneysel çalışmalar; kisspeptin uygulamasının üreme aksinin erken aktivasyonunu tetikleyebildiğini, buna karşın KISS1 veya KISS1R sinyal sistemlerinin bozulmasının pubertal gelişimde gecikme ya da tam puberte yokluğuna neden olduğunu ortaya koymuştur (Seminara ve ark., 2003).

Kisspeptinin pubertal olgunlaşmadaki fizyolojik işlevi hem hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında doğrulanmıştır. KISS1R genindeki kayıp-işlev mutasyonları; gecikmiş puberte, azalmış gonadotropin sekresyonu ve bozulmuş fertilite ile seyreden hipogonadotropik hipogonadizm olgularıyla ilişkilendirilmektedir (de Roux ve ark., 2003). Öte yandan, KISS1R'nin esas işlev yapan mutasyonlarının puberteye zemin hazırlayabileceğinin gösterilmesi, kisspeptin sisteminin üreme olgunlaşma zamanlamasının belirlenmesindeki belirleyici rolünü gözler önüne sermektedir (Teles ve ark., 2008). Çevresel ve metabolik etkenlerin de pubertal süreci kisspeptin nöronal aktivitesi üzerinden yönlendirdiği düşünülmektedir. Beslenme durumu, vücut bileşimi ve enerji yeterliliği kisspeptin ekspresyonunu etkileyerek üreme olgunlaşmasını organizmanın genel fizyolojik kapasitesiyle ilişkilendirmektedir (Castellano ve Tena-Sempere, 2016).

3.2. Gonadotropin Sekresyonunun Regülasyonu

Kisspeptinin en kapsamlı biçimde incelenmiş fizyolojik görevlerinden biri, GnRH nöronlarının aktivasyonu yoluyla gonadotropin sekresyonunu yönetmesidir. Hipotalamik GnRH'nin pulsatil salınımı sağlıklı üreme işlevi için vazgeçilmez olup kisspeptin bu sürecin en üst düzenleyicisi konumundadır (Skorupskaite ve ark., 2014). Kisspeptin salgılatan nöronlar, GnRH nöronlarıyla doğrudan sinaptik bağlantılar kurmakta ve çeşitli hormonal ile metabolik uyarılara yanıt verebilen reseptör sistemleri taşımaktadır. Kisspeptinin KISS1R'ye bağlanması hücre içi sinyal yollarını aktive ederek nöronal uyarılabilirliği artırmakta ve GnRH sekresyonunu güçlendirmektedir (Han ve ark., 2005).

Pek çok deneysel çalışma, kisspeptinin hem santral hem de periferik uygulamalarının dolaşımdaki LH düzeylerinde hızlı ve belirgin yükselişlere neden olduğunu; bunun yanı sıra FSH ve testosteron düzeylerinde de artışlar gözlemlendiğini bildirmiştir (Dhillon ve ark., 2005; George ve ark., 2011). Özellikle LH sekresyonunun kisspeptin stimülasyonuna daha duyarlı olması, bu peptidlerin GnRH puls frekansının oluşturulması ve korunmasında kritik rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Kisspeptin nöronlarının aktivitesi, gonadal steroidlerin aracılık ettiği geri bildirim mekanizmaları tarafından sıkı biçimde denetlenmektedir. Testosteron, doğrudan ya da östradiyole aromatisasyon yoluyla HPG aksı üzerinde negatif geri bildirim etkisi göstermektedir (Smith ve ark., 2006). Bu steroid hormonlar kisspeptin nöronlarının aktivitesini düzenleyerek GnRH sekresyonunu etkilemekte ve endokrin homeostazın korunmasına katkı sağlamaktadır.

Güncel veriler, kisspeptin nöronlarının enerji metabolizması ve stres yanıtlarında görev alan çeşitli nöropeptit sistemleriyle de etkileşim içinde olduğunu göstermekte; nörokinin B, dinorfin, leptin ve ghrelin sinyalizasyonu ile olan bu etkileşimler kisspeptinin üreme ve metabolik fizyolojiyi bütünleştiren merkezi bir regülatör olduğu görüşünü pekiştirmektedir (Castellano ve ark., 2010; Smith, Acohido, Clifton ve Steiner, 2006).

3.3. Kisspeptin ve Testiküler İşlevler

Kisspeptin çoğunlukla hipotalamik etkileriyle tanınmakla birlikte, giderek artan bir araştırma literatürü bu peptidin testisler üzerinde de doğrudan etkiler oluşturabileceğini ileri sürmektedir. Çeşitli memeli türlerinin testiküler dokularında hem kisspeptin hem de KISS1R ekspresyonunun gösterilmesi, HPG aksının ötesinde yerel düzenleyici mekanizmaların varlığına işaret etmektedir (Mei ve ark., 2013; Anjum, Krishna, Sridaran ve Tsutsui, 2012). Testisler; spermatogenezin gerçekleştiği seminifer tübüller ile testosteron sentezini üstlenen Leydig hücrelerini barındıran interstisyel kompartmandan oluşmakta olup erkek fertilitésinin idamesi için bu iki kompartman arasındaki uyumun korunması gerekmektedir.

LH aracılı Leydig hücre stimülasyonu testosteron biyosentezinin temel regülatör mekanizması olarak bilinmektedir. Bununla birlikte çeşitli araştırmalar, kisspeptin sisteminin steriodogenezi doğrudan lokal reseptör aktivasyonu ya da gonadotropin sekresyonunu dolaylı yollardan etkileyerek yönlendirebileceğini düşündürmektedir (Salehi ve ark., 2015; Sharma ve ark., 2020). Deneyssel kisspeptin uygulamalarının hem hayvan modellerinde hem de insanlarda dolaşımdaki testosteron düzeylerini artırdığının bildirilmesi, kisspeptinin androjen üretim regülasyonundaki işlevini vurgulamaktadır (Dhillon ve ark., 2005). Testosteron; spermatogenezin devamı, sekonder cinsiyet özelliklerinin şekillenmesi, libido, kas kitlesinin korunması ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi açısından temel bir hormondur; dolayısıyla kisspeptin sistemindeki değişiklikler androjen üretimi üzerinden pek çok fizyolojik sistemi etkileyebilmektedir.

Bunun yanı sıra kisspeptinin testis içi hücrelerarası iletişim süreçlerine de katkıda bulunduğu öne sürülmekte; araştırmalar kisspeptin kaynaklı sinyal yollarının germ hücre viabilitesi, hücrel farklılaşma ve doku yeniden şekillenmesini düzenleyen faktörlerle etkileşebileceğini göstermektedir (Chianese ve ark., 2015). Son olarak, kisspeptinin testiküler dokuyu patolojik hasara karşı koruyucu rolü de ilgi odağı haline gelmiş; kisspeptin aktivitesi ile antioksidan savunma kapasitesi ve oksidatif stres koşullarında testiküler fonksiyonların sürdürülmesi arasındaki ilişkiye dikkat çeken çalışmalar yayımlanmaktadır (Güvenç ve Aksakal, 2018; Aydın, Oktar, Yonden, Ozturk ve Yılmaz, 2010).

3.4. Kisspeptin ve Spermatogenez

Spermatogenez; seminifer tübüllerde gerçekleşen ve olgun spermatozoonların kesintisiz üretimiyle sonuçlanan, ileri düzeyde organizasyon gerektiren biyolojik bir süreçtir. Bu süreç; spermatogoniumların mitotik proliferasyonunu, spermatositlerin mayotik bölünmesini ve haploid spermatitlerin spermiogenez aracılığıyla olgun sperm hücrelerine farklılaşmasını kapsamaktadır. Spermatogenezin etkin biçimde sürdürülebilmesi; endokrin, parakrin ve otokrin sinyal ağlarının koordineli etkileşimini zorunlu kılmakta olup testosteron ve FSH bu sürecin başlıca hormonal yöneticileri arasında yer almaktadır (Sharma ve ark., 2020).

HPG aksının üst düzey düzenleyicisi sıfatıyla kisspeptin, GnRH sekresyonunu stimüle ederek LH ve FSH salınımını artırmak suretiyle spermatogenez dolaylı yoldan etkilemektedir. Artan LH Leydig hücrelerinden testosteron üretimini aktive ederken, FSH Sertoli hücrelerini destekleyerek germ hücrelerinin gelişimine elverişli bir ortamın oluşmasını sağlamaktadır (Pinilla ve ark., 2012). Bu dolaylı endokrin etkilerinin yanı sıra, çeşitli çalışmalar kisspeptinin testis içi düzenleyici süreçlere de doğrudan iştirak ettiğini ortaya koymaktadır. Çeşitli türlerde Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve olgunlaşmakta olan germ hücrelerinde KISS1 ve KISS1R ekspresyonunun gösterilmesi, kisspeptinin testis

içinde özerk etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Hsu ve ark., 2014; Anjum ve ark., 2012).

Son dönem çalışmalar, kisspeptin sisteminin germ hücre matürasyonunun farklı evrelerinde önemli roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Kisspeptin/KISS1R yolunun deneysel olarak baskılanmasının spermatogenezde aksaklık, testiküler atrofi ve fertilité düşüşüne neden olduğu bildirilirken; bu yolun fizyolojik aktivasyonunun yeterli gonadotropin sekresyonu ve androjen üretiminin devamına katkıda bulunarak normal üreme işlevlerini desteklediği gösterilmiştir (Kirilov ve ark., 2013). Spermatogenez açısından giderek daha fazla araştırılan bir diğer alan ise kisspeptin sistemi ile oksidatif stres arasındaki ilişkidir. Testisler; yüksek metabolik aktiviteleri, zengin çoklu doymamış yağ asidi içerikleri ve süregelen hücresel proliferasyon kapasiteleri nedeniyle oksidatif hasara karşı son derece duyarlıdır (Aitken ve Roman, 2008). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı birikimi germ hücre gelişimini sekteye uğratabilmekte, DNA hasarına yol açabilmekte ve seminifer epitel apoptozunu tetikleyebilmektedir (Sanocka ve Kurpisz, 2004). Çeşitli araştırmalar, kisspeptinin antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirebileceğini ve oksidatif stres ortamlarında spermatogenik aktivitenin korunmasına destek olabileceğini ortaya koymuştur (Güvenç ve Aksakal, 2018).

3.5. Kisspeptin ve Sperm Kalitesi

Sperm kalitesi, erkek fertilitésinin belirleyici göstergelerinden birini oluşturmakta ve sperm konsantrasyonu, motilite, morfoloji, viabilite ile DNA bütünlüğü gibi parametreler üzerinden değerlendirilmektedir (Agarwal, Virk, Ong ve du Plessis, 2014). Bu parametrelerden herhangi birinde ortaya çıkan bozulmalar fertilizasyon kapasitesini önemli ölçüde azaltarak erkek infertilitesine zemin hazırlayabilmektedir. Sperm üretimi ve matürasyonunun büyük ölçüde uygun endokrin düzenlemeye bağımlı olması nedeniyle HPG aksini etkileyen faktörler, sperm kalitesi üzerinde de belirgin yansımalar oluşturmaktadır. Kisspeptin/KISS1R sistemi, üreme hormonu sekresyonu ve testiküler işlevler üzerindeki etkileri aracılığıyla sperm kalitesinin potansiyel düzenleyicileri arasında ön plana çıkmaktadır (Pinto ve ark., 2012).

Deneysel araştırmalar, kisspeptin uygulaması ile çeşitli sperm kalite parametrelerindeki iyileşmeler arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Farklı hayvan modellerinde kisspeptin tedavisinin sperm motilitesini artırdığı, morfolojik anormallikleri azalttığı ve genel üreme performansını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Hsu ve ark., 2014; Cunha-Silva ve ark., 2023). Hormonal düzenlemenin yanı sıra oksidatif stres de sperm kalitesini belirleyen temel etkenler arasında sayılmaktadır. Spermatozonlar; membranlarındaki yüksek çoklu doymamış yağ asidi içeriği ve sınırlı antioksidan kapasiteleri nedeniyle oksidatif hasara karşı belirgin bir kırılganlık sergilemektedir (Agarwal ve ark., 2014). Aşırı ROS birikimi membran

akışkanlığını bozabilmekte, sperm motilitesini azaltabilmekte, DNA fragmentasyonuna neden olabilmekte ve anormal spermatozoon oranını yükseltebilmektedir(Güvenç ve Aksakal, 2018).

Güncel bulgular, kisspeptinin oksidatif stres koşullarında koruyucu etkiler sergileyebileceğine işaret etmektedir. Üreme toksisitesi modellerinde gerçekleştirilen araştırmalar, kisspeptin uygulamasının oksidatif hasarı hafiflettiğini, antioksidan kapasiteyi güçlendirdiğini ve üreme işlevlerinin korunmasına katkı sağladığını ortaya koymuştur (Güvenç ve Aksakal, 2018; Fatima ve ark., 2022). Örneğin metotreksata bağlı üreme toksisitesi oluşturulan sıçan modelinde, kisspeptin tedavisinin yalnızca metotreksat alan gruba kıyasla sperm motilitesini artırdığı ve anormal spermatozoon oranlarını belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir (Güvenç ve Aksakal, 2018). Ayrıca kisspeptin uygulamasının testosteron düzeylerinin yeniden kazanılması ve antioksidan parametrelerin iyileşmesiyle de ilişkili olduğu gösterilerek bu bulguların üreme sistemi işlevleri üzerinde koruyucu bir etki mekanizmasına işaret ettiği vurgulanmıştır(Qureshi ve ark., 2013).

4. Erkek Üreme Sistemi Patofizyolojisinde Kisspeptin

Kisspeptin çoğunlukla üreme işlevlerinin fizyolojik regülasyonundaki rolü ile tanınmakla birlikte, kisspeptin/KISS1R sistemindeki bozuklukların çeşitli üreme hastalıklarının patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren araştırmalar sürekli artmaktadır (Trevisan ve ark., 2018). HPG aksinin odak noktasında yer alan bu sistemde gelişen değişiklikler; gonadotropin sekresyonu, testosteron üretimi, spermatogenez ve fertilite üzerinde olumsuz etkiler bırakabilmektedir. Günümüzde kisspeptinin hipogonadotropik hipogonadizm, erkek infertilitesi, metabolik bozukluklar ve üreme toksisitesi gibi patolojik durumlarla ilişkisi yoğun araştırma gündemindedir.

4.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH); gonadotropin sekresyonundaki yetersizlik sonucunda testosteron üretiminin düşmesi, cinsel fonksiyonun bozulması ve infertilite ile karakterize klinik bir tablodur. Bu hastalık hipotalamik ya da hipofizer işlev kaybına bağlı olarak ortaya çıkmakta ve büyük çoğunlukla yetersiz GnRH sekresyonu ile ilişkilendirilmektedir. KISS1 ve KISS1R genlerinde tanımlanan mutasyonlar, kisspeptin sisteminin insan üreme patolojilerindeki işlevini gözler önüne seren ilk bulgular arasında yer almaktadır (de Roux ve ark., 2003; Seminara ve ark., 2003; Topaloglu ve ark., 2012). KISS1R'de kayıp-işlev mutasyonları taşıyan bireylerde LH ve FSH sekresyonunun belirgin biçimde azaldığı, pubertenin gecikmeli başladığı ya da hiç başlamadığı, testiküler gelişimin yetersiz kaldığı ve infertilite geliştiği rapor edilmiştir.

Tüm bu bulgular, kisspeptinin üreme endokrin sisteminin başlıca üst düzenleyicisi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. GnRH nöronlarının kisspeptin sinyalinin yoksun kalması üreme aksinin ciddi ölçüde baskılanmasına zemin hazırlamakta; bu nedenle kisspeptin yetersizliği günümüzde konjenital HH'nin belirli formlarının temel mekanizmaları arasında sayılmaktadır (Skorupskaite ve ark., 2014). Öte yandan ekzojen kisspeptin uygulamasının hem sağlıklı bireyler hem de çeşitli üreme endokrin patolojisi taşıyan hastalarda gonadotropin sekresyonunu artırabildiğinin gösterilmesi, kisspeptinin seçilmiş olgularda potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Young ve ark., 2013).

4.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi dünya genelinde erkek nüfusun yaklaşık %7-12'sini etkilemekte ve çiftlerde gözlenen infertilite olgularının yaklaşık yarısından sorumlu tutulmaktadır (Agarwal, Mulgund, Hamada ve Chyatte, 2015). Etiyolojisi sıklıkla çok etkenli olmakla birlikte hormonal bozukluklar, spermatogenez defektleri, genetik anomaliler, çevresel maruziyetler, oksidatif stres ve açıklanamayan faktörler bu tabloya katkıda bulunabilmektedir. Kisspeptin sistemi üreme endokrinolojisinin merkezinde konumlandığından, bu sistemdeki işlev kayıpları fertilitiyi birden fazla mekanizma üzerinden olumsuz etkileyebilmektedir.

Kisspeptin aktivitesindeki düşüş; GnRH sekresyon yetersizliği, LH ve FSH düzeylerinde gerileme, testosteron üretiminde azalma ve spermatogenez aksaklıkları ile sonuçlanabilmekte; bu hormonal değişiklikler nihayetinde sperm üretimi ve sperm kalitesini sekteye uğratmaktadır. Çeşitli araştırmalar infertil erkeklerde değişen kisspeptin düzeyleri ile bozulmuş üreme parametreleri arasında ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur (Padda ve ark., 2021). Bununla birlikte dolaşımdaki kisspeptin düzeylerinin üreme fonksiyonlarının potansiyel biyobelirteçleri olarak ve gonadal işlevin değerlendirilmesinde yardımcı araçlar olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar giderek güçlenmektedir. Bu gözlemler kisspeptini erkek infertilitesinin tanı ve tedavisinde umut verici bir hedef molekül olarak öne çıkarmaktadır.

4.3. Metabolik Bozukluklar ve Üreme İşlevlerinde Gerileme

Üreme işlevlerinin etkin biçimde sürdürülebilmesi yeterli enerji yeterliliğini ve metabolik homeostazın korunmasını zorunlu kılmaktadır. Bu çerçevede üreme aksı; enerji dengesi, vücut kompozisyonu ve beslenme durumunu düzenleyen mekanizmalarla yakın bir etkileşim içindedir (Castellano ve ark., 2010). Kisspeptin nöronları, metabolik ve üreme sistemleri arasındaki sinyalizasyonu sağlayan stratejik bir ara yüzde konumlanmaktadır. Obezite, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi durumlar erkeklerde sıklıkla üreme işlevlerinde bozulma ile birlikte seyretmektedir; testosteron üretiminde düşüş, spermatogenez yetersizliği, gonadotropin sekresyonunda değişiklikler ve fertilitite

kaybı bu tabloların sık gözlenen klinik yansımalarıdır (Ghaderpour, S., Ghiasi, R., Heydari, H., & Keyhanmanesh, R. 2022).

Leptin, insülin ve grelin gibi metabolik hormonlar kisspeptin nöronlarıyla doğrudan ya da dolaylı etkileşim içindedir; normal fizyolojik koşullarda bu etkileşimler üreme işlevlerinin enerji dengesiyle uyumlu biçimde devam etmesini güvence altına almaktadır (Smith ve ark., 2006; True ve ark., 2011). Ancak kronik metabolik bozukluklar bu düzenleyici ağı sekteye uğratarak HPG aksinin kisspeptin kaynaklı aktivasyonunu baskılayabilmektedir. Deneysel araştırmalar, obezite ve yetersiz beslenme durumlarında hipotalamik kisspeptin ekspresyonunun belirgin biçimde değiştiğini ortaya koymuştur (Quennell ve ark., 2011; Tolson ve ark., 2014). Dolayısıyla kisspeptin, günümüzde metabolizma ile üreme sistemi arasındaki bağlantıyı sağlayan başlıca nöroendokrin köprülerden biri olarak kabul görmektedir.

4.4. Üreme Toksisitesi ve Oksidatif Stres

Çevresel kirleticiler, farmakolojik preparatlar, endüstriyel kimyasallar ve kemoterapötik ilaçlara bağlı üreme toksisitesi, günümüzde giderek ağırlaşan bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Pek çok toksik etken; endokrin işlevleri sekteye uğratarak, oksidatif stres oluşturarak, testiküler dokuda yapısal hasar yaratarak ve spermatogenezi baskılayarak erkek fertilitasını tehdit etmektedir (Levine ve ark., 2017). Oksidatif stres bu hasarın altında yatan temel mekanizma olarak tanımlanmakta; reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin antioksidan savunma kapasitesinin sınırlarını aşması hücrel hasara yol açmaktadır (Aitken ve Roman, 2008). Aşırı ROS birikimi lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, mitokondriyal işlev bozukluğu, DNA hasarı ve apoptozu tetiklemekte olup yüksek çoklu doymamış yağ asidi içeriği ve sınırlı antioksidan kapasiteleri nedeniyle spermatozoonlar bu hasara özellikle duyarlıdır (Darbandi ve ark., 2018).

Kemoterapötik ajanlar arasında metotreksat (MTX), yaygın klinik kullanımı ve iyi karakterize edilmiş üreme toksisitesi profili nedeniyle en kapsamlı araştırılan ilaçlar arasında yer almaktadır. MTX uygulamasının testiküler dejenerasyon, spermatogenez bozukluğu, testosteron üretiminde gerileme, sperm motilitesinde düşüş ve sperm anomalilerinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Padmanabhan, Tripathi, Vikram, Ramarao ve Jena, 2008; Felemban, Aldubayan, Alhowail ve Almami, 2020); deneysel kanıtlar bu olumsuz etkilerin büyük ölçüde oksidatif stres mekanizmaları aracılığıyla ortaya çıktığına işaret etmektedir.

Son dönem araştırmalar, kisspeptinin üreme toksisitesine karşı koruyucu özellikler taşıyabileceğini ortaya koymuştur. Deneysel bulgular; kisspeptin uygulamasının kimyasal kaynaklı testiküler hasar modellerinde antioksidan kapasiteyi güçlendirebildiğini, lipid peroksidasyonunu hafifletebildiğini ve üreme işlevlerini koruyabildiğini göstermektedir (Güvenç ve Aksakal, 2018; Fatima ve ark., 2022). MTX uygulanan sıçanlarda kisspeptin tedavisinin

testiküler malondialdehit düzeylerini düşürdüğü ve glutatyon bağlantılı antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirdiği bildirilmiş; buna ek olarak testosteron düzeylerinin yeniden yükselmesi, sperm motilitesinin iyileşmesi ve anormal spermatozoon oranlarının azalması gibi olumlu sonuçlar da raporlanmıştır (Güvenç ve Aksakal, 2018). Çevresel toksikoloji boyutunda ise endokrin bozucu kimyasallar, ağır metaller, pestisitler ve çeşitli kirleticilerle kisspeptin yolları arasındaki etkileşimleri irdeleyen araştırmalar gündem kazanmaktadır (Fatima ve ark., 2022).

5. Kisspeptinin Terapötik Potansiyeli ve Klinik Uygulama Alanları

Kisspeptinin HPG aksinin temel düzenleyicisi olarak tanımlanması, bu molekülün klinik uygulama potansiyeline yönelik ilgiyi kayda değer ölçüde artırmıştır. Gonadal işlevleri doğrudan hedefleyen ya da ekzojen hormon uygulamasına dayanan klasik tedavi yaklaşımlarından farklı olarak, kisspeptin endojen GnRH sekresyonunu aktive ederek fizyolojik üreme mekanizmalarını harekete geçirmektedir (Skorupskaite ve ark., 2014). Bu özgün etki profili, kisspeptini çeşitli üreme sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde umut verici bir aday haline getirmektedir. Deneysel ve klinik araştırmalar; kisspeptin uygulamasının gonadotropin sekresyonunu etkin biçimde artırabildiğini ve bunu gerçekleştirirken üreme aksinin fizyolojik yapısını koruduğunu göstermiştir (Dhillon ve ark., 2005; George ve ark., 2011, Güvenç ve Aksakal, 2018).

5.1. Kisspeptinin Tanısal Kullanım Alanları

Üreme sistemi patolojilerinin doğru biçimde sınıflandırılabilmesi için HPG aksinin işlevsel durumunun kapsamlı değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Geleneksel tanısal yaklaşımlar ağırlıklı olarak bazal hormon ölçümlerine ya da hipofiz yanıtını değerlendirmeye yönelik GnRH uyarı testlerine dayanmakta; ancak bu yöntemler hipotalamik işlevler hakkında her zaman yeterli bilgi sunamamaktadır. GnRH nöronlarının doğrudan üst düzey aktivatörü sıfatıyla kisspeptin, hipotalamik üreme aktivitesinin işlevsel bir göstergesi olarak uygulanabilir nitelik taşımaktadır. Araştırmalar, sağlıklı bireylerde kisspeptin uygulamasının belirgin LH sekresyonuna yol açtığını; bazı üreme sistemi bozukluklarında ise bu yanıtın zayıflayabildiğini ortaya koymuştur (Dhillon ve ark., 2005; Young ve ark., 2013). Bu nedenle kisspeptin uyarı testlerinin, hipotalamik GnRH nöronal ağlarının işlevsel bütünlüğünün değerlendirilmesinde tanısal açıdan yararlı bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

5.2. Terapötik Ajan Olarak Kisspeptin Agonistleri

Kisspeptinin en dikkat çekici klinik uygulama potansiyeli, endojen üreme hormonu sekresyonunu stimüle etmek amacıyla kisspeptin agonistlerinin kullanımıdır. Ekzojen gonadotropin tedavilerinden farklı olarak kisspeptin temelli yaklaşımlar, fizyolojik endokrin yolları aktive ederek üreme

işlevlerinin yeniden kazanılmasına yönelik doğal bir tedavi çerçevesi sunmaktadır. Kisspeptin uygulamasının hem deneysel modellerde hem de insan araştırmalarında LH ve FSH düzeylerini anlamlı ölçüde artırdığı kanıtlanmıştır (Dhillon ve ark., 2005; George ve ark., 2011); erkeklerde bu hormonal yanıt çoğunlukla artan testosteron üretimiyle birlikte seyretmekte ve HPG aksinin tüm katmanlarının aktive edildiğine işaret etmektedir.

Endojen gonadotropin sekresyonunun uyarılması çeşitli teorik üstünlükler barındırmaktadır: fizyolojik hormon salınım paternlerinin korunması aşırı hormonal uyarım riskini azaltabilir, doğal geri bildirim mekanizmalarının yürürlükte tutulmasına katkıda bulunabilir ve uzun süreli ekzojen hormon kullanımına özgü yan etkilerin önüne geçme potansiyeli taşıyabilir. Günümüzde iyileştirilmiş farmakokinetik özelliklere sahip sentetik kisspeptin analogları üzerinde araştırmalar yürütülmekte; bu analogların daha uzun süreli reseptör aktivasyonu sağlayarak terapötik etkinliği artırabileceği ve gelecekteki klinik uygulama alanlarını genişletebileceği öngörülmektedir (MacLean, Matsui, Suri, Neuwirth ve Colombel, 2014; Roseweir ve ark., 2009).

5.3. Erkek İnfertilitesindeki Potansiyel Uygulama Alanları

Yardımcı üreme teknolojilerindeki önemli ilerlemeye karşın erkek infertilitesi ciddi bir klinik sorun olma niteliğini korumaktadır (Agarwal ve ark., 2015). Özellikle endokrin kaynaklı bozukluklar veya nedeni açıklanamayan infertilite olgularında mevcut tedavi seçenekleri yetersiz kalabilmekte; bu durum üreme işlevlerinin üst düzey düzenleyicilerini hedef alan yenilikçi stratejilere olan ilgiyi artırmaktadır. Gonadotropin sekresyonu ve testosteron üretiminin regülasyonundaki merkezi konumu nedeniyle kisspeptin, belirli erkek infertilitesi olgularında umut verici bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir (Meccariello, R. 2022; Qie ve ark., 2022).

GnRH nöronlarını aktive ederek LH ve FSH sekresyonunu artıran kisspeptin, testiküler işlevleri destekleyerek spermatogenezin devamlılığına katkı sağlamaktadır. Deneysel araştırmalar; kisspeptin uygulamasının testosteron üretiminde artış, sperm motilitesinde iyileşme ve sperm kalitesinde düzelme gibi çeşitli üreme parametrelerini olumlu yönde etkileyebildiğini ortaya koymuştur (Cunha-Silva ve ark., 2023; Güvenç ve Aksakal, 2018). Bunun yanı sıra kisspeptinin testiküler homeostazın korunmasına katkı sağladığı ve üreme dokularındaki oksidatif hasarı azaltabileceğine ilişkin bulgular da mevcuttur. Klinik kanıtlar henüz sınırlı olmakla birlikte mevcut sonuçlar, erkek üreme bozukluklarının tedavisinde kisspeptin temelli yaklaşımların araştırılmaya devam edilmesini önermektedir.

5.4. Üreme Toksikolojisinde Yeni Uygulama Alanları

Son dönem deneysel bulgular, kisspeptinin kullanım potansiyelinin klasik üreme endokrinolojisinin sınırlarını aştığına işaret etmektedir. Artan kanıtlar,

kisspeptinin toksik hasara ve oksidatif strese karşı üreme dokularını koruma işlevi üstlenebileceğini göstermektedir. Kemoterapötik ajanlar, çevresel kirleticiler, endokrin bozucu kimyasallar ve ağır metaller erkek üreme sağlığını olumsuz etkileyerek spermatogenezi sekteye uğratabilmekte ve hormonal regülasyonu bozmaktadır (Arkali ve ark., 2025; Felemban ve ark., 2020). Oksidatif stresin bu toksik etkilerin ortak paydası olması nedeniyle antioksidan savunma sistemlerini güçlendiren yaklaşımlar önemli bir araştırma aksini oluşturmaktadır.

Deneyssel çalışmalar; kisspeptin uygulamasının üreme toksisitesi modellerinde antioksidan kapasiteyi artırabildiğini, lipid peroksidasyonunu azaltabildiğini ve testiküler hasarı hafifletebildiğini ortaya koymaktadır (Güvenç ve Aksakal, 2018; Fatima ve ark., 2022). Kisspeptin tedavisinin ardından gözlenen testosteron düzeylerinde artış, sperm motilitesinde iyileşme ve sperm morfolojisinde düzelme gibi olumlu bulgular, bu molekülün olumsuz koşullar altında üreme işlevlerinin korunmasındaki potansiyel rolünü desteklemektedir. Bu bulgular çevresel maruziyetin artması ve erkek üreme sağlığındaki küresel gerilemeye yönelik kaygıların yoğunlaşması bağlamında özellikle önem kazanmakta; kisspeptin sinyal yollarının düzenlenmesinin üreme toksisitesine maruz kalan bireylerde fertilitenin korunmasına yönelik yenilikçi bir strateji sunabileceğine işaret etmektedir (Levine ve ark., 2017; Güvenç ve Aksakal, 2018).

5.5. Gelecek Perspektifleri

Kisspeptin fiziyojisine ilişkin bilgiler son yıllarda kayda değer ölçüde genişlemiş olsa da yanıt bekleyen pek çok kritik soru gündemdeki yerini korumaktadır. Özellikle santral ve periferik kisspeptin yollarının göreceli katkıları ile kisspeptinin testiküler işlevler, spermatogenez ve oksidatif stres yanıtları üzerindeki doğrudan etkilerini yönlendiren moleküler mekanizmalar hâlâ yeterince aydınlatılamamıştır (Sharma ve ark., 2020). Gelecekteki araştırmaların; erkek üreme sistemi hastalıklarında kisspeptin temelli tedavilerin etkinliğini değerlendiren geniş ölçekli klinik çalışmalara ve daha seçici ile gelişmiş farmakolojik özelliklere sahip agonist ve antagonistlerin geliştirilmesine yönelmesi gerekmektedir (MacLean ve ark., 2014). Ayrıca çevresel üreme toksikolojisine yönelik artan ilgi, kisspeptin sinyal yollarının yeni terapötik hedefler olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.

6. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Kisspeptin, GnRH nöronlarının temel aktivatörü olarak tanımlandığından bu yana üreme işlevlerinin en önemli nöroendokrin koordinatörlerinden biri konumuna yükselmiştir. Kapsamlı deneyssel ve klinik araştırmalardan derlenen kanıtlar; kisspeptin/KISS1R sisteminin HPG aksinin ayrılmaz bir parçasını oluşturduğunu ve puberte başlangıcı, gonadotropin sekresyonu, testosteron biyosentezi, spermatogenez ile genel üreme kapasitesinin düzenlenmesinde kilit işlevler üstlendiğini gözler önüne sermiştir (Pinilla ve ark., 2012; Skorupskaite

ve ark., 2014). Erkeklerde kisspeptin; GnRH, LH ve FSH sekresyonunu koordine ederek üreme fizyolojisinin bütüncül işleyişinde merkezi bir rol üstlenmektedir. Ancak güncel araştırmalar kisspeptinin yalnızca merkezi sinir sistemi düzeyinde etki göstermediğini, testisler üzerinde de doğrudan etkiler oluşturabildiğini ortaya koymaktadır (Sharma ve ark., 2020; Hsu ve ark., 2014).

Güncel araştırmalar kisspeptin sisteminin çeşitli patolojik süreçlerde de belirleyici roller üstlendiğini tescil etmektedir. Kisspeptin/KISS1R yolundaki değişikliklerin hipogonadotropik hipogonadizm, gecikmiş puberte, fertilitate bozuklukları, metabolik düzensizlikler ve çeşitli üreme hastalıkları ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (de Roux ve ark., 2003; Topaloglu ve ark., 2012). Bunun yanı sıra artan sayıda araştırma, kisspeptinin üreme dokularındaki oksidatif stres yanıtlarının ve hücrel savunma mekanizmalarının regülasyonuna katkıda bulunduğuna dikkat çekmekte; bu durum kisspeptinin hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında testiküler homeostazın korunmasında önemli bir işlev üstlenebileceğini ortaya koymaktadır (Güvenç ve Aksakal, 2018).

Bununla birlikte alandaki önemli ilerlemelere karşın yanıt bekleyen pek çok temel soru mevcuttur. Testislerdeki periferik kisspeptin sinyalizasyonunun fizyolojik işlevi henüz yeterince açıklığa kavuşturulamamış; kisspeptin ile oksidatif stres regülasyonu arasındaki moleküler ilişkiler de tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Ayrıca mevcut bilgilerin önemli bir bölümü hayvan çalışmalarına dayandığından, bu bulguların klinik uygulanabilirliğini sorgulayacak iyi tasarlanmış insan çalışmalarına acil ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç itibarıyla kisspeptin sistemi, erkek üreme fizyolojisinin temel düzenleyici mekanizmalarından birini oluşturmakta ve gelecekteki terapötik uygulamalar için stratejik bir hedef konumunda bulunmaktadır.

Teşekkür

Bu kitap bölümünün hazırlanması sürecinde Mehmet GÜVENÇ'in "Ratlarda Metotreksatın Oluşturduğu Lipid Peroksidasyon, Oksidatif Stres ve Sperm Kalitesindeki Değişiklikler Üzerine Kisspeptinin Etkisi" başlıklı doktora tezinden faydalanılmıştır (Güvenç, 2015).

Kaynaklar

- Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 37. doi:10.1186/s12958-015-0032-1
- Agarwal, A., Virk, G., Ong, C., & du Plessis, S. S. (2014). Effect of oxidative stress on male reproduction. *The World Journal of Men's Health*, 32(1), 1–17. doi:10.5534/wjmh.2014.32.1.1
- Aitken, R. J., & Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1(1), 15–24. doi:10.4161/oxim.1.1.6843
- Anjum, S., Krishna, A., Sridaran, R., & Tsutsui, K. (2012). Localization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), kisspeptin and GnRH receptor and their possible roles in testicular activities from birth to senescence in mice. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 317(10), 630–644. doi:10.1002/jez.1765
- Arkalı, G., Acısu, T. C., Güler Ekmen, E., Sağiroğlu, M., Koçyiğit, F. B., Çay, M., Yüce, A., & Aksakal, M. (2025). The Effect of Kisspeptin-10 on Cisplatin-Induced Testicular Oxidative Stress. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(1), 184-191. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1609836>
- Aydin, M., Oktar, S., Yonden, Z., Ozturk, O. H., & Yilmaz, B. (2010). Direct and indirect effects of kisspeptin on liver oxidant and antioxidant systems in young male rats. *Cell Biochemistry and Function*, 28(4), 293–299. doi:10.1002/cbf.1656
- Castellano, J. M., Bentsen, A. H., Mikkelsen, J. D., & Tena-Sempere, M. (2010). Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Research*, 1364, 129–138. doi:10.1016/j.brainres.2010.08.057
- Castellano, J. M., & Tena-Sempere, M. (2016). Metabolic control of female puberty: Potential therapeutic targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 20(10), 1181–1193. doi:10.1080/14728222.2016.1212015
- Chianese, R., Cobellis, G., Chioccarelli, T., Ciaramella, V., Migliaccio, M., Fasano, S., Meccariello, R. (2015). Kisspeptins, estrogens and male fertility. *Current Medicinal Chemistry*, 23(36), 4070–4091. doi:10.2174/0929867323666160902155434
- Cunha-Silva, M., Ribeiro, V. B., Honorato-Sampaio, K., Reis, F. M., Reis, A. M., Silveira-Loss, L. S., & Cota, D. (2023). Kisspeptin treatment reverses high prolactin levels and improves gonadal function in hypothyroid male rats. *Scientific Reports*, 13(1), 16557. doi:10.1038/s41598-023-44056-z

- Darbandi, M., Darbandi, S., Agarwal, A. *et al.* Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol* **16**, 87 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0406-2>
- de Roux, N., Genin, E., Carel, J. C., Matsuda, F., Chaussain, J. L., & Milgrom, E. (2003). Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(19), 10972–10976. doi:10.1073/pnas.1834399100
- Dhillon, W. S., Chaudhri, O. B., Patterson, M., Thompson, E. L., Murphy, K. G., Badman, M. K., Bloom, S. R. (2005). Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(12), 6609–6615. doi:10.1210/jc.2005-1468
- Fatima, S., Alwaznah, R., Aljaser, F. S., Hassan, A., Wajid, S., Naz, N., Tahir, S. (2022). Intraperitoneal kisspeptin-10 administration ameliorates sodium arsenite-induced reproductive toxicity in adult male mice. *Andrologia*, 54(4), e14347. doi:10.1111/and.14347
- Felemban, S. G., Aldubayan, M. A., Alhowail, A. H., & Almami, I. S. (2020). Vitamin B17 ameliorates methotrexate-induced reproductive toxicity, oxidative stress, and testicular injury in male rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 4372719. doi:10.1155/2020/4372719
- George, J. T., Veldhuis, J. D., Roseweir, A. K., Newton, C. L., Faccenda, E., Millar, R. P., & Anderson, R. A. (2011). Kisspeptin-10 is a potent stimulator of LH and increases pulse frequency in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(8), E1228–E1236. doi:10.1210/jc.2011-0089
- Güvenç, M. (2015). Ratlarda metotreksatın oluşturduğu lipid peroksidasyon, oksidatif stres ve sperm kalitesindeki değişiklikler üzerine kisspeptinin etkisi (Tez No. 409583) [Doktora tezi, Fırat Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Güvenç, M., & Aksakal, M. (2018). Ameliorating effect of kisspeptin-10 on methotrexate-induced sperm damages and testicular oxidative stress in rats. *Andrologia*, 50(8), e13057. doi:10.1111/and.13057
- Han, S. K., Gottsch, M. L., Lee, K. J., Popa, S. M., Smith, J. T., Jakawich, S. K., Herbison, A. E. (2005). Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *Journal of Neuroscience*, 25(49), 11349–11356. doi:10.1523/JNEUROSCI.3328-05.2005
- Hsu, M. C., Wang, J. Y., Lee, Y. J., Jong, D. S., Tsui, K. H., & Chiu, C. H. (2014). Kisspeptin modulates fertilization capacity of mouse spermatozoa. *Reproduction*, 147(6), 835–845. doi:10.1530/REP-13-0368

- Ghaderpour, Saber, Ghiasi, Rafighe, Heydari, Hamed and Keyhanmanesh, Rana. "The relation between obesity, kisspeptin, leptin, and male fertility" *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, vol. 43, no. 2, 2022, pp. 235-247. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0058>
- Kirilov, M., Clarkson, J., Liu, X., Roa, J., Campos, P., Porteous, R., Herbison, A. E. (2013). Dependence of fertility on kisspeptin-Gpr54 signaling at the GnRH neuron. *Nature Communications*, 4, 2492. doi:10.1038/ncomms3492
- Kotani, M., Detheux, M., Vandenbogaerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J. M., Le Poul, E., Parmentier, M. (2001). The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, 276(37), 34631–34636. doi:10.1074/jbc.M104847200
- Lee, J. H., Miele, M. E., Hicks, D. J., Phillips, K. K., Trent, J. M., Weissman, B. E., & Welch, D. R. (1996). KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(23), 1731–1737. doi:10.1093/jnci/88.23.1731
- Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., Swan, S. H. (2017). Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*, 23(6), 646–659. doi:10.1093/humupd/dmx022
- MacLean, D. B., Matsui, H., Suri, A., Neuwirth, R., & Colombel, M. (2014). Sustained exposure to the investigational kisspeptin analog, TAK-448, down-regulates testosterone into the castration range in healthy men and in patients with prostate cancer: Results from two phase I studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(8), E1445–E1453. doi:10.1210/jc.2013-4236
- Manfredi-Lozano, M., Roa, J., & Tena-Sempere, M. (2018). Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 48, 37–49. doi:10.1016/j.yfrne.2017.07.008
- Meccariello, R. (2022). The Kisspeptin System in Male Reproduction. *Endocrines*, 3(2), 168-174. <https://doi.org/10.3390/endocrines3020015>
- Mei, H., Doran, J., Kyle, V., Yeo, S. H., & Colledge, W. H. (2013). Does kisspeptin signaling have a role in the testes? *Frontiers in Endocrinology*, 4, 198. doi:10.3389/fendo.2013.00198
- Muir, A. I., Chamberlain, L., Elshourbagy, N. A., Michalovich, D., Moore, D. J., Calamari, A., ... Harrison, D. C. (2001). AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*, 276(31), 28969–28975. doi:10.1074/jbc.M102743200

- Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., Fujino, M. (2001). Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 411(6837), 613–617. doi:10.1038/35079135
- Padda J, Khalid K, Moosa A, et al. (2021) Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction *Cureus* 13(8): e17600. DOI 10.7759/cureus.17600
- Padmanabhan, S., Tripathi, D. N., Vikram, A., Ramarao, P., & Jena, G. B. (2008). Methotrexate-induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: Intervention of folic and folinic acid. *Mutation Research*, 673(1), 43–52. doi:10.1016/j.mrgentox.2008.11.011
- Pinilla, L., Aguilar, E., Dieguez, C., Millar, R. P., & Tena-Sempere, M. (2012). Kisspeptins and reproduction: Physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*, 92(3), 1235–1316. doi:10.1152/physrev.00037.2010
- Pinto, F. M., Cejudo-Román, A., Ravina, C. G., Fernández-Sánchez, M., Martín-Lozano, D., Illanes, M., Candenás, M. L. (2012). Characterization of the kisspeptin system in human spermatozoa. *International Journal of Andrology*, 35(1), 63–73. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01177.x
- Xie Q, Kang Y, Zhang C, Xie Y, Wang C, Liu J, Yu C, Zhao H and Huang D (2022) The Role of Kisspeptin in the Control of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Reproduction. *Front. Endocrinol.* 13:925206. doi: 10.3389/fendo.2022.925206
- Quennell, J. H., Howell, C. S., Roa, J., Augustine, R. A., Grattan, D. R., & Anderson, G. M. (2011). Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*, 152(4), 1541–1550. doi:10.1210/en.2010-1100
- Qureshi, I.Z., Abbas, Q. Modulation of Testicular and Whole Blood Trace Element Concentrations in Conjunction with Testosterone Release Following Kisspeptin Administration in Male Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Biol Trace Elem Res* **154**, 210–216 (2013). <https://doi.org/10.1007/>
- Roseweir, A. K., Kauffman, A. S., Smith, J. T., Guerriero, K. A., Morgan, K., Pielecka-Fortuna, J., ... Millar, R. P. (2009). Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation. *Journal of Neuroscience*, 29(12), 3920–3929. doi:10.1523/JNEUROSCI.5740-08.2009
- Salehi, S., Adeshina, I., Chen, H., Zirkin, B. R., Hussain, M. A., Wondisford, F., Radovick, S. (2015). Developmental and endocrine regulation of kisspeptin expression in mouse Leydig cells. *Endocrinology*, 156(4), 1514–1522. doi:10.1210/en.2014-1606

- Sanocka, D., & Kurpisz, M. (2004). Reactive oxygen species and sperm cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2, 12. doi:10.1186/1477-7827-2-12
- Seminara, S. B., Messenger, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno, J. S., Jr., Shagoury, J. K., Colledge, W. H. (2003). The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1614–1627. doi:10.1056/NEJMoa035322
- Sharma, A., Thaventhiran, T., Minhas, S., Dhillon, W. S., & Jayasena, C. N. (2020). Kisspeptin and testicular function—Is it necessary? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2958. doi:10.3390/ijms21082958
- Skorupskaite, K., George, J. T., & Anderson, R. A. (2014). The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update*, 20(4), 485–500. doi:10.1093/humupd/dmu009
- Smith, J. T., Acohido, B. V., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2006). KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(4), 298–303. doi:10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x
- Smith, J. T., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2006). Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*, 131(4), 623–630. doi:10.1530/rep.1.00368
- Teles, M. G., Bianco, S. D., Brito, V. N., Trarbach, E. B., Kuohung, W., Xu, S., Latronico, A. C. (2008). A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, 358(7), 709–715. doi:10.1056/NEJMoa073443
- Tolson, K. P., Garcia, C., Yen, S., Simonds, S., Stefanidis, A., Lawrence, A., Kauffman, A. S. (2014). Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 124(7), 3075–3079. doi:10.1172/JCI171075
- Topaloglu, A. K., Tello, J. A., Kotan, L. D., Ozbek, M. N., Yilmaz, M. B., Erdogan, S., Yuksel, B. (2012). Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*, 366(7), 629–635. doi:10.1056/NEJMoa1111184
- Trevisan, C. M., Montagna, E., de Oliveira, R., Christofolini, D. M., Barbosa, C. P., Crandall, K. A., & Bianco, B. (2018). Kisspeptin/GPR54 system: What do we know about its role in human reproduction? *Cellular Physiology and Biochemistry*, 49(4), 1259–1276. doi:10.1159/000493406
- True, C., Kirigiti, M. A., Kievit, P., Grove, K. L., & Smith, M. S. (2011). Leptin is not the critical signal for kisspeptin or luteinising hormone restoration during exit from negative energy balance. *Journal of Neuroendocrinology*, 23(11), 1099–1112. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02144.x

- Uenoyama, Y., Inoue, N., Nakamura, S., & Tsukamura, H. (2019). Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 312. doi:10.3389/fendo.2019.00312
- Young, J., George, J. T., Tello, J. A., Francou, B., Bouligand, J., Guiochon-Mantel, A., Millar, R. P. (2013). Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: Physiological, pathophysiological and therapeutic implications. *Neuroendocrinology*, 97(2), 193–202. doi:10.1159/000336376