



FİZYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Gülfem ERBİL
Ekin BİLGE

yaz
yayınları

Fizyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Gülfem ERBİL

Ekin BİLGE

yaz
yayınları

2026

Fizyoloji Alanında Bilimsel Araştırmalar

Yazar: Gülfem ERBİL

Ekin BİLGE

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8574-86-9

Mart 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Functional Properties of Plant-Derived Extracellular Vesicles.....	1
<i>Gülfem ERBİL</i>	
İnsanda Büyümeı Düzenleyen Hormonal Mekanizmalar.....	16
<i>Ekin BİLGE</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

FUNCTIONAL PROPERTIES OF PLANT-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES

Gülfem ERBİL¹

1. INTRODUCTION

Extracellular vesicles (EVs) are nanoscale, nonviable lipid bilayer particles endogenously secreted by cells (Abels & Breakefield, 2016; Théry et al., 2018). They comprise a heterogeneous population, including exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies, and may be derived from various biological fluids and cell culture media (Raposo & Stoorvogel, 2013; Yáñez-Mó et al., 2015). Initially regarded as cellular waste products, EVs are now recognized as key intercellular messengers, conveying bioactive substances including nucleic acids, proteins and metabolites (Couch et al., 2021; O'Brien et al., 2020).

Due to their position in regulating physiological processes, EVs have emerged as a promising therapeutic platform, with mammalian-derived EVs showing beneficial effects in a wide variety of disease models (Wiklander et al., 2019). In addition, their nanoscale size and intrinsic cargo-carrying capacity have positioned EVs as attractive drug delivery systems capable of improving bioavailability and targeting efficiency. However, challenges related to scalability, immunogenicity, and biosafety associated with mammalian EVs have prompted the exploration of alternative EV sources,

¹ Doktora Öğrencisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1127-9380

including plant-derived extracellular vesicles (Dad et al., 2021; Lian et al., 2022).

2. PLANT-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES

Plant cells secrete nanosized extracellular vesicles, commonly known as plant-derived extracellular vesicles (PDEVs) (Mao et al., 2024). These vesicles have attracted increasing attention due to their unique advantages over mammalian cell-derived EVs. Notably, depending on their botanical origin, PDEVs inherently carry diverse bioactive metabolites with well-documented antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer processes (Alzahrani et al., 2023; Nemati et al., 2022). Moreover, plants represent an abundant and cost-effective source for large-scale EV production, overcoming the limitations of low yield and high production costs commonly encountered with mammalian EVs. Accordingly, PDEVs isolated from edible plants namely broccoli, ginger and grapes have been extensively investigated for their potential applications as therapeutic delivery systems (Agrawal et al., 2026).

2.1. Broccoli-Derived Evs

Broccoli-derived extracellular vesicles (BDEVs) and nanovesicles are gaining recognition as effective therapeutic agents due to their unique biological properties and stability. Generally varying between 30 and 1500 nm in size, with a stable distribution mostly between 50 and 150 nm and a negative zeta potential above -20 mV, these vesicles exhibit notable integrity (Alzahrani et al., 2023; Wang et al., 2023). One key bioactive component enriched within broccoli nanovesicles is sulforaphane, which is present in higher concentrations in nanoparticles compared to microparticles and is nearly absent in

broccoli extracts, highlighting the advantage of vesicle encapsulation for delivering this compound (Deng et al., 2017).

Functionally, broccoli-derived extracellular nanoparticles influence intestinal endocrine cells by enhancing the release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a hormone critical for modulating appetite, insulin secretion, and metabolic equilibrium (Deng et al., 2017; Mahalingam et al., 2023). Additionally, broccoli exosomes carry endogenous miRNAs with therapeutic potential; for instance, Del Pozo-Acebo et al demonstrated that loading these vesicles with selected miRNAs increased their expression 600-fold and enhanced their resistance to gastric digestion, effectively reducing the viability of cancer cells in vitro, suggesting a role in targeting tumor survival (del Pozo-Acebo et al., 2022).

Beyond metabolic regulation and cancer cell targeting, broccoli-derived nanoparticles have shown immunomodulatory effects by maintenance of intestinal immune equilibrium by the induction of tolerogenic dendritic cells (DCs) via AMPK activation. This mechanism, partly mediated by sulforaphane delivery, has proven effective in preventing colitis in multiple mouse models, underscoring the potential of edible plant-derived nanoparticles in treating inflammatory diseases (Deng et al., 2017).

Furthermore, a comparative study revealed that selenium-enriched broccoli-derived extracellular vesicles (Se-BDEVs) possess enhanced anti-pancreatic cancer activity relative to conventional BDEVs, largely attributed to elevated levels of miR167a which promotes apoptosis by targeting IRS1 and suppressing pancreatic cancer cell proliferation (Wang et al., 2023). The structural stability and high encapsulation efficiency of broccoli exosomes also enable effective transdermal delivery, allowing these vesicles to penetrate skin layers and support their

application in treating superficial cancers such as melanoma, breast, thyroid, and prostate cancers (Yepes-Molina et al., 2020).

Collectively, these findings underscore the multifaceted therapeutic capability of broccoli-derived extracellular vesicles, ranging from metabolic and immune modulation to targeted cancer therapies and innovative drug delivery systems.

2.2. Ginger-Derived Evs

Edible plant-derived nanoparticles, particularly those from ginger (*Zingiber officinale*), consist of proteins, lipids, and RNAs and have gained significant interest because of their culinary and medicinal properties (Mu et al., 2014). Ginger-derived extracellular vesicles (GDEVs), enriched with bioactive compounds like 6-gingerol and 6-shogaol, exhibit potent immunomodulatory effects by suppressing inflammatory cytokines and inhibiting pathological synoviocyte activity, making them promising candidates to address inflammatory conditions like rheumatoid arthritis (RA) (Chando et al., 2024; Villalvilla et al., 2014). Advances in this field include folic acid-conjugated GDEVs (FA-GDEVs), which selectively target pro-inflammatory M1 macrophages in inflamed joints, promoting their polarization toward a reparative M2 phenotype via the PI3K-AKT pathway; in vivo studies confirm their targeted accumulation in arthritic tissue and their efficacy in alleviating RA symptoms, highlighting their potential as safe and cost-effective nanotherapeutics (Han et al., 2025).

Beyond arthritis, ginger-derived plant-derived vesicles (PDVs) demonstrate therapeutic promise in diverse inflammatory conditions. They are selectively internalized by pathogens like *Porphyromonas gingivalis* through phosphatidic acid-dependent mechanisms, reducing periodontitis by interacting with heme-binding proteins on periodontal tissues (Sundaram et al., 2019). Moreover, these PDVs modulate gut microbiota composition,

alleviating intestinal inflammation (Teng et al., 2018), and have revealed efficacy in respiratory diseases like pneumonia by delivering miRNAs that suppress viral gene expression, thereby reducing lung inflammation (Teng et al., 2021).

In cancer therapy, the overexpression of folate receptors on tumor cells has been exploited by folate-modified ginger-derived PDVs, which can selectively target and destroy Colon-26 tumor cells and efficiently deliver siRNA against survivin to KB cells, underscoring their precision delivery capabilities (Li et al., 2018; Zhang et al., 2016a). From a practical standpoint, ginger-derived PDVs maintain their biological activity after cryopreservation at -80°C , ensuring their functional stability for clinical use (Chen et al., 2019). Furthermore, these vesicles are unable to cross the placental barrier in pregnant mice, indicating safety for fetal exposure and potential for drug delivery during pregnancy (Wang et al., 2013).

Physiologically, ginger-derived extracellular vesicles carry growth factors and proteins required for tissue repair and can be targeted to promote cell proliferation. Their anti-inflammatory properties are also evidenced by orally administered ginger-derived nanoparticles that specifically home to inflamed intestinal mucosa, reduce damaging factors, and enhance healing (Zhang et al., 2016b). Finally, ginger-derived EVs exhibit anti-cancer potential by inhibiting colon cancer cell proliferation through downregulation of cyclin D1 protein levels (Zhang et al., 2016c).

Taken together, these findings position ginger-derived nanovesicles as versatile, effective, and safe agents with broad therapeutic applications across inflammatory diseases, cancer, and tissue repair.

2.3. Grape-Derived Evs

Grapes are among the first edible plants from which extracellular vesicle-like nanoparticles (EVs) were successfully isolated and characterized. Ju et al initially reported the isolation of grape exosome-like nanoparticles (GELNs) using sucrose gradient ultracentrifugation from grape juice (Ju et al., 2013). These GELNs exhibit unique biological properties, including the ability to modulate intestinal inflammation. Notably, oral administration of GELNs conferred protection against dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice, highlighting their potential as nano-scaled therapeutic agents or as biocompatible drug delivery systems.

Building upon this foundational work, Mu et al extended the concept by isolating EV-like particles from various edible plants, such as grapes, and collectively referred to them as edible plant-derived exosome-like nanoparticles (EPDENs) (Mu et al., 2014). These vesicles were shown to carry a rich cargo of bioactive molecules, including proteins, lipids, and microRNAs. Importantly, EPDENs were taken up by intestinal stem cells and macrophages, where they modulated gene expression profiles related to anti-inflammatory signaling and oxidative stress defense. This interspecies communication suggests a conserved and functional mechanism by which plant-derived EVs contribute to host homeostasis.

Further studies have provided supporting evidence for the immunomodulatory potential of plant-derived EVs through investigations of grapefruit-derived nanovesicles (GDNs), which share similar structural and functional characteristics with grape-derived vesicles. Wang et al reported that GDNs, with a mean size of approximately 210 nm, play a role in regulating intestinal immune responses by modulating macrophage activity (Wang et al., 2014). Besides their endogenous bioactivity, GDNs have also

demonstrated efficacy as carriers for small-molecule drugs, facilitating their transport across biological barriers and attenuating inflammation in various disease models. Moreover, intravenous administration of grapefruit-derived PDNVs has been shown to result in successful penetration of the blood–brain barrier, indicating their promise for neurological applications (Niu et al., 2021).

In a remarkable demonstration of their versatility, Huang et al engineered hybrid nanovesicles by fusing grapefruit PDNVs with gingival mesenchymal stem cell-derived EVs, encapsulating the immunosuppressive agent CX5461 (Huang et al., 2023). This hybrid system showed superior efficacy in reducing immune cell infiltration in inflammatory skin disorders such as psoriasis and atopic dermatitis, underscoring the inherent modifiability and translational potential of plant-derived EVs (Yepes-Molina et al., 2020).

Overall, grape-derived EVs and their analogues represent a promising class of naturally occurring, biocompatible nanocarriers with broad therapeutic potential. Their ability to modulate host immune responses, cross biological barriers, and deliver bioactive cargos with high stability positions them as attractive candidates for future drug delivery platforms and immunomodulatory interventions in human disease.

3. CONCLUSION AND FUTURE DIRECTIONS

Extracellular vesicles have become as a powerful and versatile approach for targeted delivery of therapeutic agents due to their biocompatibility, intrinsic cargo-carrying capability, and potential to penetrate biological barriers. However, limitations associated with mammalian-derived EVs, including low yield, high production costs, and challenges in standardization, have restricted their clinical translation. In this regard, PDEVs

represent a highly promising alternative. Owing to their natural abundance, scalability, and sustainability, PDEVs can be isolated in large quantities and exhibit favorable safety profiles. Accumulating preclinical evidence further indicates that PDEVs exhibit intrinsic therapeutic activities and can efficiently deliver diverse bioactive molecules to diseased tissues. Despite these advantages, research on PDEVs remains at an early stage. Future studies should expand the range of plant sources, particularly medicinal plants, and systematically characterize PDEV cargo using advanced multi-omics and bioinformatics approaches. In addition, understanding PDEV-drug interactions and improving isolation, characterization, and loading strategies will be critical for translational success. With continued methodological and mechanistic advances, PDEVs hold strong potential to evolve into a next-generation, naturally derived delivery system for biomedical applications.

REFERENCES

- Abels, E. R., & Breakefield, X. O. (2016). Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2016 36:3, 36(3), 301–312. <https://doi.org/10.1007/S10571-016-0366-Z>
- Agrawal, A. K., Aqil, F., Jeyabalan, J., Spencer, W. A., Beck, J., Gachuki, B. W., ... Gupta, R. C. (2026). Extracellular vesicles for targeted delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(5), 885–911. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.001>
- Alzahrani, F. A., Khan, M. I., Kameli, N., Alsaahfi, E., & Riza, Y. M. (2023). Plant-Derived Extracellular Vesicles and Their Exciting Potential as the Future of Next-Generation Drug Delivery. *Biomolecules*, 13(5), 839. <https://doi.org/10.3390/BIOM13050839>
- Chando, A., Basudkar, V., Gharat, S., Momin, M., & Khan, T. (2024). Development and preclinical assessment of nanoemulgel loaded with phytoconstituents for the management of rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*, 14(2), 524–541. <https://doi.org/10.1007/S13346-023-01416-6/FIGURES/12>
- Chen, X., Zhou, Y., & Yu, J. (2019). Exosome-like Nanoparticles from Ginger Rhizomes Inhibited NLRP3 Inflammasome Activation. *Molecular Pharmaceutics*, 16(6), 2690–2699. https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.9B00246/ASSET/IMAGES/LARGE/MP-2019-00246E_0008.JPEG
- Couch, Y., Buzàs, E. I., Vizio, D. Di, Gho, Y. S., Harrison, P., Hill, A. F., ... Carter, D. R. F. (2021). A brief history of

nearly EV-erything - The rise and rise of extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles*, 10(14). <https://doi.org/10.1002/jev2.12144>

Dad, H. A., Gu, T. W., Zhu, A. Q., Huang, L. Q., & Peng, L. H. (2021). Plant Exosome-like Nanovesicles: Emerging Therapeutics and Drug Delivery Nanoplatfroms. *Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 29(1), 13–31. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.030>

del Pozo-Acebo, L., López de las Hazas, M. C., Tomé-Carneiro, J., del Saz-Lara, A., Gil-Zamorano, J., Balaguer, L., ... Dávalos, A. (2022). Therapeutic potential of broccoli-derived extracellular vesicles as nanocarriers of exogenous miRNAs. *Pharmacological Research*, 185, 106472. <https://doi.org/10.1016/J.PHR.2022.106472>

Deng, Z., Rong, Y., Teng, Y., Mu, J., Zhuang, X., Tseng, M., ... Zhang, H. G. (2017). Broccoli-Derived Nanoparticle Inhibits Mouse Colitis by Activating Dendritic Cell AMP-Activated Protein Kinase. *Molecular Therapy*, 25(7), 1641–1654. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.01.025>

Han, R., Zhou, D., Ji, N., Yin, Z., Wang, J., Zhang, Q., ... Su, J. (2025). Folic acid-modified ginger-derived extracellular vesicles for targeted treatment of rheumatoid arthritis by remodeling immune microenvironment via the PI3K-AKT pathway. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 41. <https://doi.org/10.1186/S12951-025-03096-5/FIGURES/6>

Huang, R., Jia, B., Su, D., Li, M., Xu, Z., He, C., ... Cheng, F. (2023). Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders. *Journal*

- of Extracellular Vesicles*, 12(10), e12361.
<https://doi.org/10.1002/JEV2.12361>
- Ju, S., Mu, J., Dokland, T., Zhuang, X., Wang, Q., Jiang, H., ... Zhang, H. G. (2013). Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis. *Molecular Therapy*, 21(7), 1345–1357. https://doi.org/10.1038/MT.2013.64/ATTACHMENT/D_A1C9427-33D8-40D1-84EB-285B563169C4/MMC1.PDF
- Li, Z., Wang, H., Yin, H., Bennett, C., Zhang, H. ge, & Guo, P. (2018). Arrowtail RNA for Ligand Display on Ginger Exosome-like Nanovesicles to Systemic Deliver siRNA for Cancer Suppression. *Scientific Reports 2018 8:1*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32953-7>
- Lian, M. Q., Chng, W. H., Liang, J., Yeo, H. Q., Lee, C. K., Belaid, M., ... Pastorin, G. (2022). Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications. *Journal of Extracellular Vesicles*, 11(12), 12283. <https://doi.org/10.1002/jev2.12283>
- Mahalingam, S., Bellamkonda, R., Arumugam, M. K., Perumal, S. K., Yoon, J., Casey, C., ... Rasineni, K. (2023). Glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exendin-4, reduces alcohol-associated fatty liver disease. *Biochemical Pharmacology*, 213, 115613. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2023.115613>
- Mao, X., Li, T., Qi, W., Miao, Z., Zhu, L., Zhang, C., ... Wang, D. (2024). Advances in the study of plant-derived extracellular vesicles in the skeletal muscle system. *Pharmacological Research*, 204(1), 107202. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107202>

- Mu, J., Zhuang, X., Wang, Q., Jiang, H., Deng, Z. Bin, Wang, B., ... Zhang, H. G. (2014). Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(7), 1561–1573. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201300729>;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:16134133;WGROU:STRING :PUBLICATION
- Nemati, M., Singh, B., Mir, R. A., Nemati, M., Babaei, A., Ahmadi, M., ... Rezaie, J. (2022). Plant-derived extracellular vesicles: a novel nanomedicine approach with advantages and challenges. *Cell Communication and Signaling* 2022 20:1, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/S12964-022-00889-1>
- Niu, W., Xiao, Q., Wang, X., Zhu, J., Li, J., Liang, X., ... Wang, Y. (2021). A Biomimetic Drug Delivery System by Integrating Grapefruit Extracellular Vesicles and Doxorubicin-Loaded Heparin-Based Nanoparticles for Glioma Therapy. *Nano Letters*, 21(3), 1484–1492. <https://doi.org/10.1021/ACS.NANOLETT.0C04753>/ASSET/IMAGES/LARGE/NL0C04753_0004.JPEG
- O'Brien, K., Breyne, K., Ughetto, S., Laurent, L. C., & Breakefield, X. O. (2020). RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 21(10), 585–606. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0251-y>
- Raposo, G., & Stoorvogel, W. (2013). Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *The Journal of Cell Biology*, 200(4), 373–383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>
- Sundaram, K., Miller, D. P., Kumar, A., Teng, Y., Sayed, M., Mu, J., ... Zhang, H. G. (2019). Plant-Derived Exosomal

- Nanoparticles Inhibit Pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis*. *IScience*, 21, 308–327.
<https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2019.10.032/ATTACHMENT/08AC450D-DAA7-415F-9E68-4F7EA4ECF8CE/MMC2.XLSX>
- Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., ... Zhang, H. G. (2018). Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host and Microbe*, 24(5), 637–652.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.001>
- Teng, Y., Xu, F., Zhang, X., Mu, J., Sayed, M., Hu, X., ... Zhang, H. G. (2021). Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12. *Molecular Therapy*, 29(8), 2424–2440.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.05.005>
- Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., ... Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*, 7(1).
<https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- Villalvilla, A., da Silva, J. A., Largo, R., Gualillo, O., Vieira, P. C., Herrero-Beaumont, G., & Gómez, R. (2014). 6-Shogaol inhibits chondrocytes' innate immune responses and cathepsin-K activity. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(2), 256–266.
<https://doi.org/10.1002/MNFR.201200833;WGROU:PUBLICATION>
- Wang, B., Zhuang, X., Deng, Z. Bin, Jiang, H., Mu, J., Wang, Q., ... Zhang, H. G. (2014). Targeted drug delivery to

intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit. *Molecular Therapy*, 22(3), 522–534. <https://doi.org/10.1038/MT.2013.190/ATTACHMENT/BCD652CB-DD0C-4148-9E68-671C98C164F7/MMC2.MP4>

Wang, Q., Zhuang, X., Mu, J., Deng, Z. Bin, Jiang, H., Xiang, X., ... Zhang, H. G. (2013). Delivery of therapeutic agents by nanoparticles made of grapefruit-derived lipids. *Nature Communications*, 4(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS2886;SUBJMETA=152,308,352,639,692,925;KWRD=DRUG+DELIVERY,MEDICAL+RESEARCH>

Wang, X., Wu, B., Sun, G., He, W., Gao, J., Huang, T., ... Zhu, H. (2023). Selenium Biofortification Enhanced miR167a Expression in Broccoli Extracellular Vesicles Inducing Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells by Targeting IRS1. *International Journal of Nanomedicine*, 18, 2431–2446. <https://doi.org/10.2147/IJN.S394133>

Wiklander, O. P. B., Brennan, M., Lötvall, J., Breakefield, X. O., & Andaloussi, S. E. L. (2019). Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Science Translational Medicine*, 11(492). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav8521>

Yáñez-Mó, M., Siljander, P. R. M., Andreu, Z., Zavec, A. B., Borràs, F. E., Buzas, E. I., ... De Wever, O. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4(2015), 1–60. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>

Yepes-Molina, L., Martínez-Ballesta, M. C., & Carvajal, M. (2020). Plant plasma membrane vesicles interaction with keratinocytes reveals their potential as carriers. *Journal of*

Advanced Research, 23, 101–111.
<https://doi.org/10.1016/J.JARE.2020.02.004>

Zhang, M., Collins, J. F., & Merlin, D. (2016b). Do Ginger-Derived Nanoparticles Represent an Attractive Treatment Strategy for Inflammatory Bowel Diseases? *Nanomedicine*, 12(23), 3035–3037.
<https://doi.org/10.2217/NNM-2016-0353>

Zhang, M., Viennois, E., Prasad, M., Zhang, Y., Wang, L., Zhang, Z., ... Merlin, D. (2016c). Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*, 101, 321–340.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2016.06.018>

Zhang, M., Xiao, B., Wang, H., Han, M. K., Zhang, Z., Viennois, E., ... Merlin, D. (2016a). Edible ginger-derived nanoparticles loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy. *Molecular Therapy*, 24(10), 1783–1796.
<https://doi.org/10.1038/MT.2016.159/ATTACHMENT/FD2F88E6-63B8-4479-AB67-B1761C417DEE/MMC1.DOC>

İNSANDA BÜYÜMEYİ DÜZENLEYEN HORMONAL MEKANİZMALAR

Ekin BİLGE¹

1. GİRİŞ

Büyüme, canlıların yaşam döngüsünde yer alan karmaşık ve dinamik bir biyolojik süreçtir. Genel olarak, doku kütleesindeki nicel artışa bağlı boyut kazanımı şeklinde tanımlanır (Wilt, 1999). İnsanlarda büyüme, döllenmiş ovum ile başlayan ve uzun kemiklerde epifiz plaklarının kapanmasına kadar süren uzun bir dönemi kapsar. Ancak bu süreç boyunca büyüme hızı sabit değildir; genetik özellikler, çevresel etkenler ve beslenme durumu gibi çok sayıda faktörden etkilenir. Bununla birlikte, büyümenin fizyolojik düzenlenmesinde hormonal kontrol temel bir rol oynar. Büyüme, yaşamın farklı evrelerinde baskınlığı değişen çok sayıda hormonal mekanizmanın koordineli etkisiyle düzenlenir. Büyümenin endokrin kontrolü, yalnızca tek tek hormonların etkilerinin değil, aynı zamanda bu hormonların zamanlamasının, karşılıklı etkileşimlerinin ve hedef dokular üzerindeki özgül rollerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir (Rosenbloom, 2008; Wei & Gregory, 2009).

Bu bölümde, insan büyümesinin düzenlenmesinde görev alan başlıca hormonal sistemler ele alınacaktır. Bu hormonların fizyolojik özellikleri, büyüme üzerindeki etkileri ve yaşamın farklı dönemlerindeki rolleri incelenerek büyümenin endokrin kontrolünün güncel literatür ışığında açıklanması amaçlanmaktadır.

1 Öğretim Görevlisi Doktor, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-7585-1377.

2. BÜYÜME DÖNEMLERİ

İnsanlarda büyüme süreci, farklı büyüme hızı ve hormonal özellikler gösteren dört döneme ayrılır: fetal dönem, infantil dönem, çocukluk dönemi ve puberte dönemi. Fetal dönemde büyüme son derece hızlıdır ve esas olarak maternal sağlık, beslenme ve plasental fonksiyon tarafından desteklenir; bu dönemin başlıca hormonal düzenleyicileri, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), IGF-2 ve insülin dir. İnfantil dönemde büyüme, fetal büyümenin devamı şeklinde yüksek hızda sürse de ilk yıl içinde belirgin biçimde yavaşlar. Bu evrede beslenme temel düzenleyici olmakla birlikte büyüme hormonu (GH) ve tiroid hormonları da önem kazanır. Çocukluk döneminde ise büyümenin kontrolü daha çok GH-IGF-1 eksenini ve tiroid hormonları tarafından sağlanır; beslenmenin göreceli etkisi azalır ve boy uzama hızı daha sabit bir seyir izler. Puberteyle birlikte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu sonucu artan gonadal steroidler, GH sekresyonunu ve IGF-1 düzeylerini artırarak pubertal büyüme atağını başlatır. Nihayetinde lineer büyümenin tamamlanması, büyüme plaklarının füzyonu ile olur. Böylece insan büyümesi, fetal yaşamda IGF ve insülin ağırlıklı, çocuklukta GH-IGF-1 ve tiroid hormonunun baskın olduğu, pubertede ise gonadal steroidlerin belirgin biçimde devreye girdiği ardışık hormonal evreler içinde düzenlenmektedir (Murray & Clayton, 2013).

3. BÜYÜMEYİ DÜZENLEYEN HORMONLAR

Büyümenin endokrin düzenlenmesi, çok sayıda hormonun koordineli etkileşimi ile gerçekleşir. Bu süreçte rol oynayan başlıca hormonlar; GH, IGF-1, IGF-2, tiroid hormonları, gonadal hormonlar, insülin, D vitamini ve glukokortikoidlerdir. Bu hormonlar, büyüme plağı, kemik dokusu, kas dokusu ve genel

enerji metabolizması üzerindeki etkileri aracılığıyla lineer büyümeyi ve somatik gelişimi düzenler.

3.1. GH–IGF Ekseni

Lineer büyümenin düzenlenmesinde temel rol oynayan hormon, n hipofizdeki somatotrof hücrelerden salgılanan büyüme hormonudur (GH). GH'nin büyüme üzerindeki etkisini ortaya koyan ilk deneysel alışmalar Evans ve Long tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, 1921 yılında sığır n hipofizinden elde ettikleri ekstreleri dişi sıçanlara uygulamış ve bu uygulamanın büyüme hızını artırdığını göstermiştir (Evans & Long, 1921). GH, dolaşımda en yaygın olarak 22 kDa molekül ağırlığında, 191 amino asitten oluşan formuyla bulunan bir protein hormondur. Prolaktin ve insan plasental laktojeni (hPL) ile yapısal homoloji göstermesi nedeniyle bu hormonlarla aynı ailede yer alır. Bununla birlikte, benzer amino asit dizilerine sahip olmalarına karşın GH, prolaktin ve hPL organizmada farklı biyolojik etkiler ortaya çıkarır. GH, diğer peptid hormonlarda olduğu gibi başlangıçta preprohormon olarak sentezlenir; daha sonra endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında posttranslasyonel işlemlerden geçerek sekretuar veziküllerde depolanır ve uygun uyarılarla ekzositoz yoluyla salgılanır (Harvey & Scanes, 1994).

GH salgısı epizodik özellik gösterir; yani bazal sekresyon üzerine binen belirgin pulsatil pikler şeklinde ortaya çıkar. Bu pulsatil salınım gün boyunca sürmekle birlikte gün içindeki dağılımı eşit değildir ve toplam günlük GH sekresyonunun yaklaşık üçte ikisi gece gerçekleşir. GH sekresyonu cinsiyete göre farklılık gösterir ve kadınlarda genel olarak erkeklere kıyasla daha yüksektir. Bu farklılıkta gonadal steroidlerin düzenleyici etkisi rol oynar. Ayrıca GH sekresyonu yaşa göre belirgin değişkenlik gösterir. Doğumda yüksek olan GH düzeyleri zamanla azalır, çocukluk döneminde görece sabit seyrederek ve

puberte ile yeniden artış gösterir. Puberte sonrasında ise GH sekresyonu yeniden azalma eğilimine girer (Wajnrach, 2005).

Ön hipofizde bulunan somatotrof hücrelerden GH sekresyonu, başlıca iki hipotalamik hormon tarafından düzenlenir: büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve somatostatin (SRIH). Bu hormonlardan GHRH, GH sekresyonunu uyarırken somatostatin inhibitör etki gösterir. Diğer hipotalamik peptitler ve karmaşık nörotransmitter ağları tarafından modüle edilen GHRH ve SRIH, hipofizde GH salınımı üzerinde etkili metabolik, endokrin ve nöral sinyallerin başlıca araçlarıdır (Muller, Locatelli, & Cocchi, 1999). Ayrıca GH, kendi eksenine ait kısa ve uzun negatif geri bildirim mekanizmalarının da kontrolü altındadır. GH salgısının düzenlenmesinde bir diğer önemli hormon da ghrelindir. Ghrelin, başlıca mideden, ayrıca hipotalamus ve hipofizden salgılanan bir peptid hormondur. GHRH'ye sinerjistik etki göstererek GH salgısını artırır. Hormonal düzenleyicilere ek olarak hipoglisemi, açlık, serbest yağ asidi düzeylerinde azalma, arjinin infüzyonu, travma, stres ve egzersiz GH salgısını uyarır. Buna karşılık hiperglisemi, serbest yağ asidi düzeylerinde artış, obezite ve yaşlanma GH sekresyonunu baskılayan başlıca faktörlerdir (Hall & Hall, 2026).

GH, hedef dokular üzerindeki etkilerini büyüme hormonu reseptörü (GHR) aracılığıyla gösterir. GHR; ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler bölümlerden oluşan bir membran reseptörüdür. GH'nin reseptöre bağlanması, GHR dimerizasyonuna ve buna bağlı olarak reseptörle ilişkili tirozin kinaz JAK2'nin aktivasyonuna yol açar; bu süreç hücre içi sinyal yolaklarını başlatarak hedef hücre yanıtını düzenler. GHR'nin ekstrasellüler kısmının proteolitik olarak ayrılmasıyla oluşan büyüme hormonu bağlayıcı protein (GHBP), dolaşımdaki GH'nin yaklaşık %50'sini bağlayarak taşınmasında rol oynar. Geri kalan

GH ise diğer plazma proteinlerine bağlı ya da serbest halde bulunur (Fisker, 2006).

GH'nin vücutta iki temel etki mekanizması bulunmaktadır: doğrudan ve dolaylı. Doğrudan etkiler, hormonun hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak hücresel yanıt oluşturmasıyla ortaya çıkar. Dolaylı etkiler ise büyük ölçüde GH uyarısına yanıt olarak salgılanan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla gerçekleşir. Bu nedenle GH'nin fizyolojik etkileri, hem hormonun doğrudan etkileri hem de IGF-1 aracılı etkilerin birleşimi olarak değerlendirilebilir (Brinkman, Tariq, Leavitt, & Sharma, 2018).

IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP-1–IGFBP-6), IGF'lere bağlanarak onların yıkımını önler ve vücut kompartımanları arasında taşınmalarını kolaylaştırır. Tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etki gösteren IGF'lerin temel işlevleri; hücre proliferasyonunu artırmak, dokuya özgü hücresel işlevleri desteklemek, insüline benzer metabolik etkiler göstermek ve anti-apoptotik etkiler oluşturmaktır (Ranke & Wit, 2018). Karaciđer, dolaşımdaki IGF-1'in ana kaynağı olmakla birlikte bu peptid çođu dokuda da üretilir ve lokal olarak oto/parakrin etkilere sahiptir. Uzunlamasına kemik büyümesi, epifiz büyüme plağında kondrosit proliferasyonu, hipertrofisi ve ardından kemikleşme ile gerçekleşir. GH/IGF sistemi bu süreci düzenler; ancak GH'nin etkisinin yalnızca karaciğerden salgılanan IGF-1 ile değil, büyüme plağı üzerindeki doğrudan etkileri ve lokal IGF'ler (IGF-1 ve IGF-2) aracılığıyla da oluşabileceği düşünölmektedir (Devesa, Almengló, & Devesa, 2016). Yapılan çalışmalara göre sistemik IGF-1 esas olarak kortikal kemiği etkilerken, kemik dokusundan sentezlenen parakrin IGF-1'in daha çok trabeküler kemik üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Kemik oluşumu üzerindeki etkilerine ek olarak IGF-1, osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu da uyarır. Özetle GH–IGF ekseninin aktivasyonu, kemik yapımında artışa yol açar; bu duruma kemik

rezorpsiyonundaki artış eşlik eder ve sonuç olarak kemik dönüşümü (turnover) hızlanır (Tritos & Klibanski, 2016).

GH'nin büyümeyi artırıcı etkisinin ortaya çıkabilmesi için insülin varlığı ve yeterli karbonhidrat desteği gereklidir. Büyümeyi teşvik edici etkilerine ek olarak GH'nin önemli metabolik etkileri de bulunmaktadır. Ancak bu metabolik etkiler yalnızca büyümeden bağımsız sistemik değişiklikler oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda büyümeyi destekleyen anabolik ve enerji sağlayıcı bir iç ortamın oluşmasına da katkıda bulunur. GH protein sentezini artırır, yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu uyarır ve kandaki serbest yağ asidi düzeylerini yükseltir. Ayrıca yağların enerji amacıyla kullanımını artırırken glukoz kullanımını azaltır. Sonuç olarak GH; vücut proteinini artıran, yağ depolarını azaltan ve karbonhidrat kullanımını sınırlayan; bu nedenle anabolik, lipolitik ve diyabetojenik özellikler gösteren bir hormondur (Hall & Hall, 2026).

3.2. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları olarak adlandırılan triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4), metabolizmanın ve büyümenin temel düzenleyicileri arasında yer alır. Tiroid bezinden esas olarak T_4 sentezlenmesine karşın, bu hormon periferik dokularda büyük ölçüde biyolojik aktivitesi daha yüksek olan T_3 'e dönüştürülür. Tiroid hormonları dolaşımında çoğunlukla proteinlere bağlı halde taşınır. Tiroid hormon sentezi, hipofiz bezinden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından düzenlenir; TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormonun (TRH) kontrolü altındadır. Dolaşımdaki serbest T_3 ve T_4 düzeyleri arttığıında, hem TSH hem de TRH sentez ve salınımı negatif geri bildirim mekanizmasıyla baskılanır. Tiroid hormon reseptörleri (TR), hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer reseptörler olarak işlev görür (Boelaert & Franklyn, 2005).

Tiroid hormonları, hücre döngüsü kontrolünde rol oynayan çeşitli genlerin ekspresyonunu ve bazı düzenleyici proteinlerin düzeylerini değiştirerek büyümeyi doğrudan etkiler. Kemikte özellikle kondrosit, osteoblast ve osteoklastların proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkileyerek büyümeyi yönlendirir. Bu etkiler büyük ölçüde büyüme plağı üzerinde doğrudan gerçekleşir; tiroid hormonları büyüme plağı kondrositlerinde hipertrofik diferansiyasyonu artırırken klonal genişlemeyi ve proliferasyonu sınırlar, böylece endokondral ossifikasyonun ilerlemesine katkı sağlar. Ayrıca IGF-1 ve kemikte rol oynayan diğer büyüme düzenleyici sinyal yollarıyla etkileşime girerek büyüme sürecinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Erken dönemde ortaya çıkan hipotiroidizm, büyüme geriliğinin bilinen nedenlerinden biridir. Öte yandan hipertiroidizmin, çocuklarda boy uzamasını artırırsa da uzun dönemde iskelet matürasyonunu erkene çekerek olumsuz sonuçlara yol açabildiği bildirilmiştir (Tarım, 2011; Kim & Mohan, 2013).

3.3. Gonadal Hormonlar

Gonadal hormonlar, başlıca testis ve overlerde sentezlenen steroid yapılı hormonlar olup üreme fonksiyonlarının, cinsel gelişimin ve çeşitli sistemik fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Steroid hormonlar kolesterolden köken alır. Biyosentez sürecinde kolesterol, çeşitli steroidogenik enzimlerin etkisiyle ardışık dönüşümlere uğrayarak farklı steroid hormonlara dönüştürülür. Gonadal steroidogenez, hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) uyarısıyla, hipofizden salgılanan luteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormonun (FSH) kontrolü altında gerçekleşir (Ghayee & Auchus, 2007; Thompson & Kaiser, 2014). Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks, çocukluk boyunca düşük düzeyde aktif olsa da özellikle doğum sonrası erken dönemde ve puberte sırasında aktivitesi artar. Puberte başlangıcında

hipotalamusun gonadal steroidlere duyarlılığı azalır; bunun sonucunda GnRH salınımı önce gece artar, ardından LH ve FSH salınımı yükselir ve gonadlardan testosteron ya da östradiol üretimi uyarılır. Zamanla bu hormon salınımı geceyle sınırlı kalmayıp gündüze de yayılır ve böylece sekonder cinsiyet özellikleri, büyüme ve puberteye özgü vücut kompozisyonu değişiklikleri ortaya çıkar (Rogol, 2010).

Gonadal steroidler, GH eksenini üzerinde hem hipotalamik hem de hipofizer düzeyde düzenleyici etkilere sahiptir. Androjenler ve östrojenler, özellikle puberte döneminde GH salgısını artırarak büyüme hızının yükselmesine katkıda bulunur. Bunun yanı sıra gonadal steroidler, büyüme plağı üzerinde doğrudan lokal etkiler de gösterir. Androjen ve östrojen reseptörlerinin büyüme plağı kondrositlerinde bulunması, bu hormonların kıkırdak doku üzerinde doğrudan etkili olduğunu desteklemektedir. Androjenlerin büyüme plağı kıkırdağında proliferasyon ve diferansiyasyonu artırabildiği, östrojenin ise kondrosit proliferasyonunu sınırlandırarak büyüme plağı matürasyonu ve epifiz kapanmasında belirleyici rol oynadığı düşünölmektedir (Perry, Farquharson, & Ahmed, 2008).

3.4. İnsölin

İnsölin, başlıca pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinden sentezlenip salgılanan, 51 amino asitten oluşan peptid yapılı bir hormondur. Temel olarak glukoz homeostazının sürdürölmesinde görev alır; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda glukozun kullanımını ve depolanmasını artırarak anabolik etki gösterir. İnsölin salınımı esas olarak dolaşımdaki glukoz düzeyini tarafından düzenlenir ve hedef hücrelerdeki etkilerini hücre membranında yer alan insölin reseptörüne bağlanarak gösterir. Bu etkileşim sonucunda glukoz alımı, glikojen sentezi, lipogenez, protein sentezi, hücre büyümesi ve

farklılaşma gibi çok sayıda metabolik ve hücreSEL süreç düzenlenir (Rahman et al., 2021).

İnsülin, IGF-1 ile yüksek derecede yapısal homoloji gösterir ve biyolojik etkileri GH ve IGF-1'in etkileriyle yakından ilişkilidir; bu hormonlar arasında birbirini uyarıcı ve baskılayıcı karmaşık etkileşimler bulunmaktadır. Ayrıca insülinin, büyüme plağı düzeyinde kondroblast ve kondrosit diferansiyasyonunu, hücre proliferasyonunu ve matriks sentezini artırabildiğı gösterilmiştir. Klinik olarak insülin eksikliği; intrauterin dönemde ve çocuklukta büyüme geriliğı, kemik olgunlaşmasında gecikme ve büyüme hızında azalma ile ilişkilendirilirken, hiperinsülinemi fetal makrozomi, obez çocuklarda artmış lineer büyüme ve hızlanmış büyüme ile ilişkilidir. Bu bulgular, insülinin yalnızca metabolik değıl, aynı zamanda büyümeyi doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla etkileyen önemli bir büyüme düzenleyicisi olduğunu düşündürmektedir (Laron, 2008).

3.5. D Vitamini

D vitamini, başta kalsiyum-fosfor homeostazı ve kemik mineralizasyonu olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan önemli bir endokrin düzenleyicidir. D vitamininin bilinen etkilerinin büyük bölümü, aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ bağılandığı nükleer reseptör olan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla gerçekleşir. D vitamininin başlıca kaynağı güneş ışığıdır; ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride provitamin D oluşur ve bu yapı vücutta sırasıyla 25-hidroksivitamin D $[25(\text{OH})\text{D}_3]$, kalsidiol ve 1,25-dihidroksivitamin D $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$, kalsitriol formlarına metabolize edilir. Bunun yanında D vitamini besinlerle de alınabilir (Zhang, Wu, & Sun, 2013).

D vitamini, kemik büyümesi ve mineralizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Çocuklarda ciddi D vitamini eksikliği, kemik dokusunun yetersiz mineralizasyonu ile

karakterize olan raşitizme neden olur. Bu tablo klinik olarak büyüme geriliği ve kemik deformiteleri ile seyreder. Bununla birlikte, D vitamininin GH eksenine de etkileşim içinde olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Buna göre D vitamini; IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini, çeşitli dokularda IGF-1 reseptör ekspresyonunu ve epifiz büyüme plağındaki hücrelerin GH/IGF-1'e duyarlılığını etkileyebilir. Buna karşılık GH ve IGF-1 de D vitamini metabolizmasında görev alan enzimlerin aktivitesini artırabilir (Esposito et al., 2019).

3.6. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, böbrek üstü bezi korteksinden üretilen steroid hormonlardır. Bu hormonlar metabolizma ve immün yanıt gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görev alır ve organizmanın hem bazal koşullarda hem de stres altında homeostazını sürdürmesinde önemli rol oynar. Vücutta bulunan temel glukokortikoid kortizoldr. Dolaşımdaki glukokortikoid düzeyleri temel olarak hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aks tarafından kontrol edilir; bu aks içerisinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol arasında negatif geri bildirim ilişkisi bulunur (Chourpiliadis & Aeddula, 2020).

Büyüme ve gelişme açısından glukokortikoidlerin en önemli etkisi baskılayıcı olmalarıdır. Kronik glukokortikoid artışı ya da HPA aksının uzun süreli aktivasyonu, GH salgısını azaltabilir ve hedef dokularda IGF-1 ile diğer büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe edebilir. Bu baskılayıcı etki, glukokortikoidlerin doğrudan etkileriyle oluşabileceği gibi, CRH'ye bağlı somatostatin salınımındaki artış üzerinden dolaylı olarak da gelişebilir. Ayrıca artmış HPA aksı aktivitesi, tiroid fonksiyonlarını baskılayarak ve gonadal aks üzerinde inhibitör etki oluşturarak büyüme ve matürasyonu ikincil olarak da olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle glukokortikoidler, fizyolojik

düzeylelerde homeostaz için gerekli olmakla birlikte, uzun süreli artışlarında büyüme ve gelişmeyi sınırlandıran önemli endokrin düzenleyiciler olarak değerlendirilir (Charmandari, Kino, & Chrousos, 2004).

4. SONUÇ

İnsan büyümesi, tek bir hormonun etkisiyle değil, yaşamın farklı dönemlerinde görece önemi değişen çok sayıda hormonal mekanizmanın koordineli etkileşimiyle düzenlenir. Fetal dönemde insülin ve IGF'ler ön planda iken, postnatal dönemde GH-IGF eksenini ve tiroid hormonları lineer büyümenin temel belirleyicileri haline gelir. Puberteyle birlikte gonadal steroidler büyüme hızını artırırken aynı zamanda büyüme plağı matürasyonu ve epifiz kapanmasını yönlendirir. İnsülin ve D vitamini büyümeyle destekleyici rol oynarken, glukokortikoidlerin uzun süreli artışı büyüme ve gelişme üzerinde baskılayıcı etki oluşturur. Sonuç olarak normal büyüme; hormonların yalnızca varlığına değil, uygun zamanda, uygun düzeyde ve birbirleriyle dengeli biçimde etkileşmesine bağlıdır. Bu hormonal ağın anlaşılması, çocukluk ve ergenlik dönemindeki büyüme bozukluklarının değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Boelaert, K., & Franklyn, J. (2005). Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, 187(1), 1–15.
- Brinkman, J. E., Tariq, M. A., Leavitt, L., & Sharma, S. (2018). *Physiology, growth hormone*.
- Charmandari, E., Kino, T., & Chrousos, G. P. (2004). Glucocorticoids and their actions: An introduction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1), 1–8.
- Chourpiliadis, C., & Aeddula, N. R. (2020). *Physiology, glucocorticoids*.
- Devesa, J., Almengló, C., & Devesa, P. (2016). Multiple effects of growth hormone in the body: Is it really the hormone for growth? *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 9, CMED-S38201.
- Esposito, S., Leonardi, A., Lanciotti, L., Cofini, M., Muzi, G., & Penta, L. (2019). Vitamin D and growth hormone in children: A review of the current scientific knowledge. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 87.
- Evans, H. M., & Long, J. A. (1921). The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. *Anat Rec*, 21(1), 62–63.
- Fisker, S. (2006). Physiology and pathophysiology of growth hormone-binding protein: Methodological and clinical aspects. *Growth Hormone & IGF Research*, 16(1), 1–28. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2005.11.001>
- Ghayee, H. K., & Auchus, R. J. (2007). Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 8(4), 289–300.

- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2026). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 15th Edition*.
- Harvey, S., & Scanes, C. G. (1994). *Growth Hormone*. CRC Press.
- Kim, H.-Y., & Mohan, S. (2013). Role and mechanisms of actions of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Research, 1*(1), 146–161.
- Laron, Z. (2008). Insulin—a growth hormone. *Archives of Physiology and Biochemistry, 114*(1), 11–16.
- Muller, E. E., Locatelli, V., & Cocchi, D. (1999). Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiological Reviews, 79*(2), 511–607.
- Murray, P. G., & Clayton, P. E. (2013). *Endocrine control of growth*. Presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. Wiley Online Library.
- Perry, R., Farquharson, C., & Ahmed, S. (2008). The role of sex steroids in controlling pubertal growth. *Clinical Endocrinology, 68*(1), 4–15.
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., ... Pang, M.-G. (2021). Role of insulin in health and disease: An update. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(12), 6403.
- Ranke, M. B., & Wit, J. M. (2018). Growth hormone—Past, present and future. *Nature Reviews Endocrinology, 14*(5), 285–300. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.22>
- Rogol, A. D. (2010). Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev, 17*, 77–85.

- Rosenbloom, A. L. (2008). Physiology of Growth. *Annales Nestlé (English Ed.)*, 65(3), 97–108. <https://doi.org/10.1159/000112232>
- Tarım, Ö. (2011). Thyroid hormones and growth in health and disease. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3(2), 51.
- Thompson, I. R., & Kaiser, U. B. (2014). GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 385(1–2), 28–35.
- Tritos, N. A., & Klibanski, A. (2016). Effects of growth hormone on bone. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 138, 193–211.
- Wajnrajch, M. P. (2005). Physiological and pathological growth hormone secretion. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 18(4).
- Wei, C., & Gregory, J. W. (2009). Physiology of normal growth. *Paediatrics and Child Health*, 19(5), 236–240.
- Wilt, F. H. (1999). Growth. In *Britannica*. Retrieved from <https://www.britannica.com/science/growth-biology>
- Zhang, Y., Wu, S., & Sun, J. (2013). Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers*, 1(1), e23118.

FİZYOLOJİ ALANINDA BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com