
ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR - I

Editör: Prof. Dr. Zekai HALICI

yaz
yayınları

Endokrin Sistem Farmakolojisinde Güncel Yaklaşımlar - I

Editör

Prof. Dr. Zekai HALICI

yaz
yayınları

2025

Endokrin Sistem Farmakolojisinde Güncel Yaklaşımlar - I

Editör: Prof. Dr. Zekai HALICI

© 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 978-625-5547-81-1

Mart 2025 – 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

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Hipofiz Hormonları.....	1
<i>Alperen CANPOLAT, Ayşe BOZKURT, Zekai HALICI</i>	
Hipotalamus Hormonları ve Güncel Yaklaşımlar	21
<i>Şeydanur AVCI, Hamza HALICI, Abdulmecit ALBAYRAK</i>	
Tiroid Hormonları ve Merkezi Sinir Sistemi Etkileri: Güncel Yaklaşımlar.....	49
<i>Soheil POURAKBAR FARZAMİ, Danial ABBAS KABİRİ, Yasin BAYİR</i>	
Osteoporoz Tedavisindeki Güncel Gelişmeler.....	74
<i>Farnaz GHARBALI, Abdulmecit ALBAYRAK, Aslı CEVHER</i>	
Kortikosteroid Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Etkinlik, Yan Etkiler ve Yeni Nesil Moleküller.....	91
<i>Aylin AYDIN, Zeynep KARAKÖY, Rüstem Anıl UĞAN</i>	
Endokrin Bozucular	107
<i>Ali SALEKMAHDAVI, Erol AKPINAR, Elif ÇADIRCI</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."

HİPOFİZ HORMONLARI

Alperen CANPOLAT¹

Ayşe BOZKURT²

Zekai HALICI³

1. GİRİŞ

Hipofiz bezi, pitüiter bez olarak da bilinen, beyin tabanındaki sella turcica adı verilen kemik boşluğunda yer alan, hipofiz sapı aracılığıyla hipotalamusla bağlantılı olan, yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5-1 gram ağırlığında küçük bir endokrin bezdir. Fizyolojik açıdan ele alındığında hipofiz bezi ön hipofiz (adenohipofiz) ve arka hipofiz (nörohipofiz) olmak üzere iki bölümden meydana gelmektedir. Ayrıca ön hipofiz ve arka hipofiz arasında ara lob olarak da bilinen, pars intermedya adı verilen bir bölge bulunmaktadır. Bu bölge kısmen daha damarsız bir yapıya sahiptir (Guyton & Hall, 2021). Ön hipofizden salgılanan altı ana peptit hormonun yanı sıra nispeten daha az önemi olan birkaç hormonun da salınımı gerçekleşirken arka hipofizden antidiüretik hormon (vazopresin) ve oksitosin peptit hormonları salgılanmaktadır. Hipofiz hormonları, büyüme ve gelişmenin düzenlenmesi ve vücuttaki metabolik işlevlerin kontrolü gibi endokrin sistemdeki kritik rolleri sebebiyle uzun

¹ Arş. Gör., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, acanpolat@agri.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7027-5817.

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, aysebozkurt@yyu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1551-949X.

³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, hzekai@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6854-6059.

zamandır biyolojik ve fizyolojik açıdan detaylı olarak araştırılmaktadır (Kayaalp, 2024).

2. ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

Ön hipofizden salgılanan peptit hormonların büyüme ve gelişme, strese karşı yanıt oluşturma ve ara metabolizmanın düzenlenmesi üzerinde son derece önemli rolleri bulunmaktadır. Hipotalamus hormonları ve çeşitli diğer endokrin organlardan salgılanan hormonlar, ön hipofiz hormonlarının sentez ve salgılanmasını denetler. İlaç kullanımı ve hastalık gibi faktörler bu hormonların salgılanmasını normal seviyelerin dışına çıkarabilir (Goodman & Gilman, 2009).

2.1. Büyüme Hormonu (Somatotropin- GH)

Somatotropin olarak da bilinen büyüme hormonu, ön hipofiz bezinde eozinofil somatotrof hücreleri tarafından üretilen ve hücre bölünmesi, yenilenmesi ve büyümesinde görev alan bir peptit hormondur. Büyüme hormonunun bu çok yönlü etkileri, büyüme hormon reseptörü aracılığıyla hem doğrudan tirozin kinaz aktivasyonu ile hem de dolaylı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini tetikleyerek ortaya çıkar. Çeşitli deneysel hayvan modelleri ve insanlarda büyüme hormonu ve/veya IGF-1 fonksiyonunun kaybına bağlı olarak ortaya çıkan büyüme eksiklikleri vakaları, büyüme hormonunun fizyolojisi üzerine yeni bakış açılarının oluşmasını sağlamıştır. Büyüme hormonu salgılanması, somatorelin olarak da bilinen büyüme hormonu saliverici hormon (GHRH) ve somatostatin olarak bilinen büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eden faktör (SRIF) aracılığıyla hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir (Brooks & Waters, 2010).

2.1.1. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Büyüme hormonu, vücutta sebep olduğu çoğu etkiyi özellikle karaciğerde ve daha az oranda diğer dokularda da sentezlenen somatomedinler aracılığıyla meydana getirmektedir. Günümüzde izole edilmiş en az dört adet somatomedin olduğu ve bunların içinde en önem arz edenin somatomedin C (IGF-1) olduğu bilinmektedir. Büyüme hormonu, postnatal longitudinal büyüme (kemiklerin uzaması) ve gelişmeden sorumlu olmasının yanı sıra; protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde de görev almaktadır. Büyüme hormonu aşırı salgılandığında önemli derecede hastalık ve ölüm riski ile ilişkili olan gigantizm veya akromegali gelişebilir. Buna karşılık, büyüme hormonu eksikliği çocuklarda büyüme geriliğine, hipofizer cüceliğe ve yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği sendromuna yol açmaktadır (Ayuk & Sheppard, 2006).

2.1.2. Büyüme Hormonu Tedavisi

Rekombinant DNA teknolojisiinde yaşanan gelişmelerin sayesinde rekombinant insan büyüme hormonunun ilaç olarak kullanımı ortaya çıkmıştır. Bu teknolojiyle üretilmiş olan büyüme hormonu somatropin olarak da bilinmektedir. Çocuklarda hipofizer cücelikte, erişkinlerde büyüme hormonu eksikliğinde, kromozomal hastalıklar olan Prader- Willi Sendromu ve Turner Sendromunda somatropin kullanılmaktadır (Kayaalp, 2024).

Büyüme hormonu tedavisinin kemik metabolizması, vücut yapısı, kardiyovasküler risk faktörleri ile yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Büyüme hormonu tedavisinin yararlı etkilerine rağmen büyüme hormonu replasmanının en yaygın olanı sıvı tutulumu, eklem ağrısı ve kas ağrısı olmak üzere birkaç yan etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Carroll vd., 2010).

Büyüme hormon reseptörlerinde yaşanan duyarsızlaşma sonucu IGF-1 üretiminde aksama meydana gelebilmektedir. Bu

sebepten ortaya çıkan primer IGF-1 eksikliğinde kullanılmak üzere mekasermin rekombinant insan IGF-1''i geliştirilmiştir. 10 mg/mL solüsyon şeklinde bulunan ticari preparatları hipoglisemi riski oluşturmaması adına yemeklerden kısa süre önce veya sonra günde iki defa subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.

Büyüme hormon tedavisinde kullanıma girmiş olan bir diğer ilaç büyüme hormon reseptör antagonisti pegvisomanttır. Gelişmiş cerrahi ve radyoterapi yöntemlerine ek olarak uzun etkili somatostatin analoglarının geliştirilmesine rağmen bazı akromegali hastaları biyokimyasal remisyonda başarılı olamamaktadır. Bunun sonucunda, bu hastalar zayıflatıcı semptomlarla yaşamlarını sürdürmeye devam etmekte ve ölüm oranları yüksek kalmaktadır. Pegvisomant, IGF-1 üretimini baskılamaktadır. Bu ilacın kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, yüzlerce hastayı içeren uzun süreli çalışmalar, pegvisomantın %85'in üzerinde bir etkinlik oranına sahip olduğunu belirlemiştir (Hodish & Barkan, 2008).

2.2. Adrenokortikotropik Hormon (Kortikotropin-ACTH)

Ön hipofizden salgılanan bir diğer hormon adrenokortikotropik hormondur (ACTH). Hipofiz hücrelerinin yaklaşık %20'sini oluşturan kortikotroplar tarafından salgılanırlar. Tek zincir halinde ve 39 aminoasit uzunluğundadır. Ön hipofizden pulsatil bir şekilde (saatte bir) salgılanmaktadır. Adrenal korteksten glukokortikoid ve androjen hormonların yapımını uyarmaktadır. Kortekste bulunan zona fasciculata ve zona reticularis bölgelerinin belirli bir yapısal büyüklükte kalmalarını sağlamaktadır. Bu süreç vücudun metabolizmasını ve hormonal dengesini sürdürmede önemli bir rol oynar (Guyton & Hall, 2021). ACTH'nın terapötik olarak kullanımı çok tercih edilen bir durum değildir. ACTH göstermiş olduğu bütün etkileri kortikosteroidler üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu nedenle

terapötik açıdan ACTH yerine sentetik steroid hormonlarının kullanımı daha yaygın olan ve tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (Goodman & Gilman, 2009).

ACTH; romatoid artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, üveit ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok durumda kullanılabilse de en yaygın kullanım alanları infantil spazmlar, nefrotik sendrom, multipl skleroz ve gut olarak bilinmektedir. West sendromu olarak da bilinen infantil spazmlar, genellikle yaşamın ilk yılında teşhis edilen, nöbetler ve kötü prognoz ile seyreden mental gerilikle karakterize tıbbi bir durumdur.

Domuz ACTH'sinin hipofiz bezinden saflaştırılmasıyla elde edilen enjekte edilebilir bir formülasyonu, infantil spazmlar ve multipl sklerozun akut alevlenmelerinin tedavisinde kullanılmakla birlikte romatizmal, dermatolojik, alerjik veya solunum yolu hastalıkları gibi diğer durumlar için de endikedir. İkinci formülasyon ise ACTH'nin ilk 24 amino asidinden oluşan sentetik bir biçimi olan cosyntropin içerir. Bu formülasyon, tam uzunluktaki proteinin steroid üretme yeteneğini tamamen korur ancak yalnızca adrenal yetmezlik taraması için bir tanı aracı olarak kullanılması amaçlanmıştır (Montero-Melendez, 2015)

2.3. Tiroit Uyarıcı Hormon (Tirotropin- TSH)

Tiroit uyarıcı hormon (TSH), ön hipofiz bezi tarafından salgılanan, tiroit bezinin tiroit hormonları üretmesi için ana uyarıcı veren, 28.000 molekül ağırlığında glikoprotein yapısında bir hormondur (Guyton & Hall, 2021). Tiroit bezinde bulunan tiroksin ve triiyodotironinin salgılanmasını artırmaktadır. Ayrıca TSH, tiroit foliküler hücrelerinin büyümesine etki ederek tiroit büyümesine yol açabilmektedir. TSH salınımı, hipotalamus-hipofiz eksenini tarafından kontrol edilmektedir. Bu bağlamda hipotalamustaki nöronlar tiroit salgılatıcı hormon (TRH) salgılayarak ön hipofizin tiroitroplarını TSH salgılaması için uyarmaktadır. TSH, tiroit foliküler hücrelerinin bazolateral

yüzeyindeki TSH reseptörüne (TSHR) bağlanmakta ve aktivasyonunu sağlamaktadır (Pirahanchi vd., 2018). TSH tiroit bezinin tüm salgılama aktivitelerini artırmaktadır. TSH salınımını takiben oluşmakta olan en önemli etki, 30 dakika içinde tiroglobulin proteolizinin başlaması ve dolayısıyla kanda tiroksin ve triyodotironin serbestleşmesine neden olmasıdır. TSH salınımı pulsatil bir şekilde gerçekleşir ve bu süreç, hipotalamustan salınan TRH ile dolaşımdaki serbest tiroit hormonlarının konsantrasyonu tarafından düzenlenir. TSH'deki kronik stimülasyonun sonucu olarak bezde hiperplazi gerçekleşmekte ve guatr meydana gelmektedir.

TSH'nin kendi reseptörüne bağlanması Gs-adenilil siklaz-siklik AMP yolunu aktive etmesinin yanı sıra yüksek konsantrasyonlarda Gq-PLC yolunu da harekete geçirmektedir. TSH, tiroit fonksiyonları üzerine bu iki sinyal yolağı aracılığıyla da etki göstermektedir.

Tıbbi kullanıma yönelik tiotropin hormonları arasında küçük yapısal farklılıklar mevcuttur ve bir memeliden elde edilen hormon, diğer memelilerde de etkili olabilmektedir. Sığır hipofizi kaynaklı tiotropin ilaç olarak hazırlanmıştır. Buna karşın yabancı kaynaklı tiotropinlere karşı vücut hızla antikör üretir ve bu antikörler, tiotropin hormonunu bağlayarak etkisiz hale getirir. Sonuç olarak, tiotropin preparatlarına karşı kısa süre içinde tolerans gelişimi gözlemlenir. Bu duruma ek olarak tiroit hormon preparatlarının daha kolay ve ucuz bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkması tiotropinin hipotiroidizmin tedavisinde kullanılmamasına neden olmaktadır. Tiroit kanseri ve toksik guatr vakalarında, tiroit bezinin iyot tutma kapasitesini artırmak ve radyoaktif iyodun etkinliğini sağlamak amacıyla yardımcı bir ilaç olarak tiotropin kullanılır. Bu süreçte, genellikle birkaç gün boyunca günde üç kez 10 Ü dozunda tiotropin enjekte edilir ve ardından radyoaktif iyot tedavisi uygulanır (Kayaalp, 2024).

2.4. Prolaktin (PRL)

Prolaktin (PRL), 80 yılı aşkın bir süre önce keşfedilen ve “gizemli hormon” olarak adlandırılan bir hipofiz hormonudur. Meme bezlerinin gelişimi ve süt üretimi ile ilişkili olan bu hormon ismini de bu işlevlerinden almaktadır. Ancak zamanla prolaktinin bu isimden ve işlevlerden bağımsız, farklı filogenetik gruplarda çok farklı fonksiyonlara da sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Prolaktin ön hipofiz bölgesinde laktotrof adı verilen sekretuar hücreler tarafından üretilmektedir. İnsanlarda 23 kDa ağırlığında ve 198 aminoasitten oluşan bir hormondur (Rana vd., 2022).

Prolaktin üreme sistemi üzerinde hayati bir role sahiptir. Bazı memeliler ve kemiricilerde korpus luteumun korunması ve sekretuar aktivitesinin sürdürülmesi için önemlidir; bazı türlerde ise anne davranışını, yuva yapımı ve emzirme gibi davranışları etkilemektedir. Prolaktin plazma hücre zarlarında su ve çözücü taşınmasını düzenlemekte de görev almaktadır. Ayrıca normal fizyolojik durumlarda olduğu kadar patolojik koşullarda da humoral ve hücresele bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde prolaktinin önemli bir rolü bulunmaktadır. Lenfositler tarafından prolaktinin sentezlenip salgılanabildiği bilinmektedir. Bu durum prolaktinin immün sistem aktivitesinde otokrin ve parakrin bir şekilde modülasyon yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Prolaktin yağ dokusu, meme, pankreas ve prostat bezi gibi çeşitli hedef organlarda lipid ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili enzimleri ve taşıyıcıları düzenleyerek metabolizmayı etkilemektedir. Anjiyogenez üzerindeki etkisi, prolaktinin son zamanlarda keşfedilen önemli biyolojik işlevlerinden biridir (Rana vd., 2022).

Aşırı prolaktin salgılanması FSH ve LH salgılanmasında inhibisyona neden olur. Bu durumda ayrıca hirsutizm, amenore ve galaktore gelişebilir. Prolaktinin aşırı salgılanmasının inhibe

edilmesi için dopamin veya bromokriptin mezilat ve lizurid gibi dopamin agonisti maddeler kullanılmaktadır.

2.5. Gonadotropinler

Over ve testislerin endokrin ve gametojenik etkinliklerinin düzenlenmesinden sorumlu iki gonadotropin folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH)'dir. Hipofiz kaynaklı bu iki gonadotropin dışında, hipofiz kaynaklı olmayıp gebelik sürecinde oluşan ve ilaç olarak kullanılan gonadotropinler de bulunmaktadır. Bunlar gebe kısrak serum gonadotropini (pMSG) ve insan koryonik gonadotropini (hCG)'dir. Menotropin olarak da bilinen insan menopozal gonadotropini (hMG) de ilaç olarak kullanılan diğer bir gonadotropindir. Rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler sayesinde hCG, FSH ve LH'nin rekombinant türleri üretime geçmeye başlamıştır. Bunlar genel olarak kısırılık tedavisinde ve in vitro fertilizasyonda ovülasyonun indüklenmesinde, kriptorşidizm ve sekonder hipogonadizm tedavisinde kullanılırlar. FSH ve LH salgılanması hipotalamusta gonadotropin salıverici hormon (GnRH) tarafından kontrol edilmektedir (Bhartiya & Patel, 2021).

- Rekombinant hCG: koryogonadotropin
- Rekombinant FSH: folitropin alfa ve folitropin beta
- Rekombinant LH: lutropin alfa

2.5.1. Gonadotropinlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Overlerdeki theca hücreleri, LH hormonunun etkisiyle androjen salgılar. Bu androjenler, granulos hücrelerine transfer edilerek aromataz enzimi sayesinde estradiol (E2) haline getirilir. Granulos hücrelerinde, FSH, over folliküllerinin gelişimini desteklerken, LH, folliküllerin olgunlaşmasında rol oynar. Eğer

LH ve FSH hormonları yeterince üretilmez veya etkili olamazsa, bu durum yumurta gelişimini ve cinsiyet hormonlarının üretimini olumsuz etkiler ve kadınların doğurganlığında azalma meydana gelebilmektedir. (Bosch vd., 2021)

3. ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

Arka hipofiz hormonları, doğrudan hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamus, oksitosin ve vazopressin hormonlarını sentezler ve bu hormonlar daha sonra arka hipofize taşınır. Arka hipofiz, bu hormonları depolar ve gerektiğinde kana salınımlarını gerçekleştirir. Oksitosin ve vazopressin salınımı geri bildirim mekanizmalarına dayanır. Örneğin, doğum sırasında fetüs rahmi uyarmaya devam eder ve oksitosin salınımını artırır, bu da doğumu hızlandırır. Aynı şekilde, vücut susuz kaldığında vazopressin salınımı artar. Bu süreç, homeostatik dengenin korunmasını sağlar. Dolayısıyla; arka hipofiz hormonları, vücudun sıvı dengesini sağlamak, doğum sürecini düzenlemek ve sosyal etkileşimlerde önemli roller oynamak gibi bir dizi kritik işlevi yerine getirir. Oksitosin ve vazopressin arasındaki denge, vücudun içsel dengesini sürdürebilmesi için çok önemlidir. Bu hormonlar, vücutta önemli fizyolojik işlevlere sahiptir (Rotondo vd., 2016; Hew-Butler, 2010; Perisic, 2024).

3.1. Vazopressin (ADH - Antidiüretik Hormon)

Vazopressin, aynı zamanda antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinir. Bu hormonun vücutta sıvı dengesini düzenlemede kritik rolü vardır. Vazopressin, böbreklerde suyun geri emilimini artırarak vücutta su kaybını engeller. Böbreklerin distal tübülleri ve toplayıcı kanallarda suyun daha fazla geri emilmesini sağlayarak idrarın daha konsantre olmasını sağlar. Eğer vücutta dehidratasyon söz konusuysa veya kan hacmi düşerse, vazopressin salınımı artar, bu da böbreklerden suyun geri emilimini artırarak vücuttaki su dengesini korur. Vazopressin

aynı zamanda vazokonstriktör bir etkiye sahiptir. Bu durum kan basıncının yükselmesine yol açar. Kan basıncı düştüğünde (örneğin, kan kaybı veya hipotansiyon durumunda), vazopressin salınımı artarak damarları daraltarak basıncı artırır. Bazı araştırmalar, vazopressinin sadece fizyolojik işlevlerin yanı sıra, sosyal davranışları da etkileyebileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, sosyal hiyerarşiler üzerinde de etkili olabilir. Vazopressin eksikliğinde, diabetes insipidus adı verilen bir duruma yol açar. Bu durumda, böbrekler aşırı su kaybeder, kişi sık idrara çıkar ve aşırı susar. Vazopressin fazla salgılandığında ise vücutta su tutulumu ve hiponatremi görülebilir. (Atıla vd., 2024; Zink vd., 2011)

3.1.1. Vazopressin Reseptörleri

Vazopressin, vücutta su dengesini sağlamak ve kan basıncını düzenlemek gibi kritik işlevlere sahip bir hormondur. Vazopressin, etkisini vazopressin reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bu reseptörler, G-protein bağlı reseptörler (GPCR) sınıfına aittir. Vazopressin reseptörleri; V1a, V1b ve V2 olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır: V1a Reseptörü, damar düz kaslarında bulunur ve vazopressin bağlandığında vazokonstriksiyon yaparak damarları daraltır. V1a reseptörleri; karaciğer, beyin ve böbrek gibi dokularda da bulunur ve çeşitli hücresel işlevleri düzenler. V1a reseptörü, hipofiz bezinde bulunur ve stres yanıtı ile ilişkili olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgısını tetikler. Bu reseptör, hipotalamustaki stres yanıtlarını düzenler ve hipotalamik-pituiter-adrenal aksı üzerinde önemli bir etkisi vardır. V2 Reseptörleri, böbreklerdeki toplayıcı kanallarda bulunur ve vazopressin bağlandığında, cAMP seviyelerini artırarak su geri emilimini artırır. Bu süreç, aquaporin-2 kanallarının hücre yüzeyine taşınmasını sağlar ve suyun böbreklerden geri emilmesine olanak tanır. V2 reseptörlerinin uyarılması, vücuttaki su dengesini sağlar ve diabetes insipidus gibi hastalıkların tedavisinde bu reseptörlerin

işlev bozukluğu dikkate alınır. V2 reseptörleri ayrıca hemofili A ve bazı böbrek hastalıkları ile ilişkilidir. V3 Reseptörleri, esas olarak hipofiz bezinde bulunur ve vazopressinin hipotalamik-pituiter aksı üzerindeki etkileri ile ilişkilidir. V3 reseptörleri, bazı durumlarda hipofiz bezindeki ACTH salgısını artırarak adrenal bezlerden kortizol üretimini tetikler. V3 reseptörlerinin etkileri hala tam olarak açıklığa kavuşmamış olup bu reseptörlerin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

3.1.2. Vazopressin Reseptörlerinin Klinik Önemi

Neurojenik diabetes insipidus hastalığında vazopressinin yetersiz üretimi veya V2 reseptörlerinin eksikliği nedeniyle, böbreklerde su geri emilimi bozulur ve aşırı idrara çıkma ile aşırı susama görülür. Nefrogenik diabetes insipidus hastalığında böbreklerdeki V2 reseptörlerinin işlev bozukluğu sonucu, vazopressine yanıt verilmez ve suyun geri emilimi bozulur. Vazopressin aşırı salındığında, vücutta su birikmesi ve hiponatremi gelişir bu da elektrolit dengesizliklerine yol açar.

Ayrıca, vazopressin reseptör antagonistleri olan tolvaptan ve conivaptan gibi ilaçlar, SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) tedavisinde kullanılır ve bu ilaçlar V2 reseptörlerini hedef alarak, böbreklerde su geri emilimini engeller. Vazopressin V1a reseptör antagonisti olan relcovaptan, hipertansiyon tedavisinde araştırılmaktadır. Dolayısıyla, vazopressin reseptörleri farklı hücrelerde farklı işlevler gösterir. V1a, V1b ve V2 reseptörleri, kan basıncının düzenlenmesi, su dengesinin sağlanması ve stres yanıtlarının yönetilmesi gibi çok önemli işlevlere sahiptir. Vazopressin reseptörlerinin işlev bozuklukları, çeşitli klinik hastalıklarla ilişkilidir ve bu reseptörlerin hedef alınması, tedavi stratejilerinde önemli bir yer tutmaktadır. (Koshimizu vd., 2012; Tanoue vd., 2004; Serradeil- Le Gall, 2002; Olszewski & Głuszek, 2007)

3.1.3. Vazopressin Preparatları ve Endikasyonları

Vazopressin, doğal formda, genellikle enjeksiyon şeklinde kullanılır. Hipofiz bezinden elde edilen bu formülasyon, esas olarak acil tıbbi durumlar için kullanılır. Vazopressin bazı hastalıklarda kullanılır. Özellikle özofagus varisi kanamaları gibi durumlarda vazopressin kanamanın durdurulması için kullanılır. Vazopressin, kan damarlarını daraltarak kan kaybını azaltmaya yardımcı olur. Vazopressin, kardiyopulmoner arrest durumlarında, kan basıncını yükseltmek ve kardiyak çıkışı artırmak amacıyla kullanılır. Desmopressin, vazopressinin sentetik bir analogudur ayrıca desmopressin; burun spreyi, oral tablet ve enjeksiyon formlarında bulunabilir. V2 reseptörlerine daha yüksek afinitesi vardır. Desmopressin, böbreklerdeki su geri emilimini artırarak aşırı idrara çıkmayı engeller. Ayrıca diabetes insipidus hastalığında ve gece yatağa kaçırma problemini tedavi etmek amacıyla nocturnal enürezis hastalığında da kullanılır. Özellikle çocuklar ve ergenlerde yaygın bir tedavi seçeneğidir.

3.1.4. Vazopressin Antagonistleri

Vazopressin reseptör antagonistleri, vazopressinin etkisini engellemek amacıyla kullanılır ve bu grup ilaçlar özellikle SIADH tedavisinde etkilidir. Bu ilaçlar, V2 reseptörlerini hedef alarak su geri emilimini engeller. İki ana grup vazopressin antagonisti vardır. Tolvaptan selektif bir V2 reseptör antagonistidir. Bu ilaç, aşırı vazopressin salınımı sonucu gelişen hiponatremiyi tedavi etmek için kullanılır. Tolvaptan, SIADH gibi hastalıkların yönetiminde önemli bir yer tutar ve hastaların su dengesini kontrol etmeye yardımcı olur. Conivaptan ise hem V1a hem de V2 reseptörlerini inhibe eden bir antagonisttir. Genellikle hiponatremi tedavisinde, özellikle SIADH'de kullanılır. Bu ilaç, vücutta fazla suyun atılmasını sağlar ve elektrolit dengesini düzenler.

3.1.5. Vazopressin Yan Etkileri

Vazopressin ve türevleri çeşitli yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler genellikle ilaç türüne, dozajına, kullanım süresine ve bireysel hasta özelliklerine bağlı olarak değişir. Vazopressin preparatlarının bazı yaygın ve ciddi yan etkileri:

Yaygın Yan Etkiler

- **Baş ağrısı:** Vazopressin, özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında baş ağrısına yol açabilir.
- **Bulantı ve kusma:** Vazopressin, mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilir.
- **Karın ağrısı ve kramp:** Bazı hastalar, vazopressin tedavisi sırasında karın ağrısı ve kas krampları yaşayabilir.
- **Cilt reaksiyonları:** Enjeksiyon bölgesinde ciltte kızarıklık veya reaksiyonlar meydana gelebilir.

Ciddi Yan Etkiler

- **Hiponatremi:** Vazopressin tedavisi sırasında aşırı su tutulumu, vücutta sodyum seviyelerinin düşmesine yol açabilir. Hiponatremi, baş dönmesi, kas güçsüzlüğü, nöbetler ve hatta koma gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.
- **Vazokonstriksiyon ve hipertansiyon:** Vazopressin, damarları daraltarak kan basıncını artırabilir, bu da hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler sorunlara yol açabilir. Bu durum, özellikle V1a reseptörlerinin aktive edilmesiyle ilişkilidir.
- **Bradikardi** (yavaş kalp atışı) veya **aritmi:** Vazopressin bazı hastalarda kalp ritmini bozabilir. Bu durum, özellikle yüksek doz kullanımı veya mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda görülür.

- **Koroner arter spazmı:** Vazopressin, özellikle büyük damarlar üzerinde daralma yaparak koroner arter spazmına yol açabilir. Bu durum, angina veya kalp krizine neden olabilir.

3.1.6. Vazopressin Kontrendikasyonları

Vazopressin kullanımı, belirli hastalıklar veya koşullar altında kontrendike olabilir. Yani, bu hastalıkları veya durumları olan kişilerde vazopressin kullanımı önerilmez. Vazopressin ve türevlerinin kontrendike olduğu bazı durumlar:

- **Şiddetli Hiponatremi:** Vazopressin, su tutulumunu artırarak hiponatremiyi daha da kötüleştirir. Bu nedenle, şiddetli hiponatremi olan hastalarda vazopressin kullanımı kontrendikedir.
- **Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Kalp Yetmezliği:** Vazopressin, damarları daraltarak kan basıncını artırabilir ve koroner arter spazmı veya hipertansiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda vazopressin kullanımı genellikle önerilmez.
- **Ağır Böbrek Yetmezliği:** Vazopressin, özellikle böbreklerde suyun geri emilimini artırarak etkisini gösterir. Ancak, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda böbreklerin bu etkiye yanıt verememesi nedeniyle vazopressin kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir. Nefrogenik diabetes insipidus hastalarında, böbreklerin vazopressine karşı dirençli olması nedeniyle bu tedavi kontrendike olabilir.
- **Ağır Hipotansiyon:** Ağır hipotansiyon durumunda, vazopressin kullanımı kan basıncını daha da artırabileceğinden, dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Vazopressin, damarları daraltarak kan basıncını yükseltebilir, bu da özellikle hipovolemik şok gibi durumlarda şok tedavisi gerektirebilir. Ancak düşük kan basıncı olan hastalarda vazopressin kullanımı sınırlıdır

- **Alerjik Reaksiyonlar:** Vazopressin veya türevlerine karşı bilinen bir alerjisi olan hastalarda, ilaç kullanımı önerilmez. Alerjik reaksiyonlar cilt döküntüleri, nefes darlığı veya şişlik gibi semptomlarla kendini gösterebilir (Boron & Boulpaep, 2016; Schneider & Smyth, 2020; Guyton & Hall, 2020).

3.2. Oksitosin (Oxytoxin)

Oksitosin, doğum ve emzirme ile ilişkili olan bir hormon olmasının yanı sıra, sosyal etkileşimlerde de önemli bir rol oynar. Bu hormonun bazı önemli işlevleri şunlardır: Oksitosin, doğum sırasında rahim kasılmalarını artırır. Doğum sırasında fetüs, rahmi uyarır ve bu da oksitosin salınımını tetikler. Bu kasılmalar doğumun ilerlemesine yardımcı olur. Oksitosin, doğumdan sonra da etkisini sürdürür. Rahmin normal boyutlarına geri dönmesine yardımcı olur ve plasentanın atılmasını sağlar. Oksitosin ayrıca emzirme sırasında memelerden süt salınımını başlatır. Bu durum bebek emmeye başladığında sinirsel bir uyarı ile tetiklenir böylece oksitosin süt bezlerinin kasılmasına neden olarak süt akışını artırır. Oksitosin, sosyal bağları güçlendiren bir rol oynar. Hem anne-bebek bağını pekiştirir, hem de romantik ilişkilerde veya arkadaşlıkta güven duygusunun artmasına yardımcı olur. Araştırmalar, oksitosinin sosyal etkileşimi artırdığı, güven duygusunu artırdığı ve empatiyi güçlendirdiği yönünde bulgular sunmaktadır. Oksitosinin eksikliği durumunda, doğum süreci yavaşlar veya durabilir ve süt salınımı az olabilir. Ayrıca, oksitosinin sosyal bağlar üzerindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda, eksikliğinde sosyal izolasyon veya duygusal bağ kurma zorlukları ile ilişkili olabilir. Fazlalık durumunda ise,

aşırı oksitosin salınımı doğumda aşırı kasılmalara ve doğum sırasında komplikasyonlara yol açabilir (Bosch & Young, 2017; Olf vd., 2013; Algoe vd., 2017; Meyerlindenberg, 2014).

4. SONUÇ

Hipofiz hormonları, vücudun homeostazını korumak ve birçok önemli fizyolojik süreçleri düzenlemek için kritik bir rol oynamaktadırlar. Bu hormonlar; büyüme, metabolizma, üreme ve stres yanıtları gibi çeşitli fonksiyonları etkileyerek tüm endokrin sistemle etkileşimde bulunurlar. Dolayısıyla, hipofizin işlevselliği ve salgılattığı hormonların dengesi, sağlık açısından hayati öneme sahiptir. Hipofiz bezi, hormonal dengeyi sağlamada merkezi bir rol oynayarak vücut için her zaman bir anahtar organ görevi görmektedir.

KAYNAKÇA

- Algoe SB, Kurtz LE, Grewen K. Oxytocin and Social Bonds: The Role of Oxytocin in Perceptions of Romantic Partners' Bonding Behavior. *Psychol Sci.* 2017;28(12):1763-1772. doi:10.1177/0956797617716922
- Atila C, Refardt J, Christ-Crain M. Arginine vasopressin deficiency: diagnosis, management and the relevance of oxytocin deficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(8):487-500. doi:10.1038/s41574-024-00985-x
- Ayuk, J., & Sheppard, M. C. (2006). Growth hormone and its disorders. *Postgraduate medical journal*, 82(963), 24–30.
- Bhartiya, D., & Patel, H. (2021). An overview of FSH-FSHR biology and explaining the existing conundrums. *Journal of ovarian research*, 14(1), 144.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology* (3rd ed., pp. 954-960).
- Bosch OJ, Young LJ. Oxytocin and Social Relationships: From Attachment to Bond Disruption. In : ; 2017:97-117. doi:10.1007/7854_2017_10
- Bosch, E., Alviggi, C., Lispi, M., Conforti, A., Hanyaloglu, A. C., Chuderland, D., Simoni, M., Raine-Fenning, N., Crépieux, P., Kol, S., Rochira, V., D'Hooghe, T., & Humaidan, P. (2021). Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(6), 1469–1480.
- Brooks, A. J., & Waters, M. J. (2010). The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 6(9), 515–525.

- Carroll, P. V., Christ, E. R., & Sönksen, P. H. (2000). Growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency: assessment of current knowledge. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 11(6), 231–238.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2009). Goodman ve Gilman'ın tedavinin farmakolojik temeli (Ö. Süzer, Çeviri Editörü). Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2020). *Textbook of Medical Physiology* (13th ed., pp. 400-410)
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji (B. Çağlayan Yeğen, Çeviri Editörü). Güneş Tıp Kitapevleri.
- Hew-Butler T. Arginine Vasopressin, Fluid Balance and Exercise. *Sport Med.* 2010;40(6):459-479. doi:10.2165/11532070-000000000-00000
- Hodish, I., & Barkan, A. (2008). Long-term effects of pegvisomant in patients with acromegaly. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 4(6), 324–332.
- Kayaalp, O. (2024). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi farmakoloji (14. baskı; B. Gümüşle, M. Ö. Babaoğlu, & M. Melli, Editörler). Pelikan Yayıncılık.
- Koshimizu T aki, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b Receptors: From Molecules to Physiological Systems. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1813-1864. doi:10.1152/physrev.00035.2011
- Meyerlindenberg A. Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. In: *Advances in Vasopressin and Oxytocin — From Genes to Behaviour to Disease*. Elsevier; 2008:463-470. doi:10.1016/S0079-6123(08)00436-6

- Montero-Melendez T. (2015). ACTH: The forgotten therapy. *Seminars in immunology*, 27(3), 216–226.
- Olf M, Frijling JL, Kubzansky LD, et al. The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1883-1894.
doi:10.1016/j.psyneuen.2013.06.019
- Olszewski W, Głuszek J. [Vasopressin antagonists in treatment of hyponatremia]. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(8):356-362. doi:18018383
- Perisic M, Woolcock K, Hering A, Mendel H, Muttenthaler M. Oxytocin and vasopressin signaling in health and disease. *Trends Biochem Sci*. 2024;49(4):361-377.
doi:10.1016/j.tibs.2024.01.010
- Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2018). Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Rana, M., Jain, S., & Choubey, P. (2022). Prolactin and its significance in the placenta. *Hormones (Athens, Greece)*, 21(2), 209–219.
- Rotondo F, Butz H, Syro L V., et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophyseal system. *Pituitary*. 2016;19(4):345-355.
doi:10.1007/s11102-015-0703-0
- Schneider, M., & Smyth, P. (2020). Hypothalamic-Pituitary Control. In *Endocrine Physiology* (pp. 112-130).
- Serradeil-Le Gall C, Wagnon J, Valette G, et al. Chapter 15 Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and

V1b receptor ligands. In: ; 2002:197-210.
doi:10.1016/S0079-6123(02)39017-4

Tanoue A, Ito S, Honda K, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. J Clin Invest. 2004;113(2):302-309. doi:10.1172/JCI19656

Zink CF, Kempf L, Hakimi S, Rainey CA, Stein JL, Meyer-Lindenberg A. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. Transl Psychiatry. 2011;1(4):e3-e3. doi:10.1038/tp.2011.2

HİPOTALAMUS HORMONLARI VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Şeydanur AVCI¹

Hamza HALICI²

Abdulmecit ALBAYRAK³

1. GİRİŞ

Endokrin sistem, vücudun homeostazını sağlamak için kritik bir rol oynar. Hipotalamus, bu sistemin merkezi kontrol noktalarından biri olarak temel hormonların üretimi ve salınımını düzenler. Bu süreç, metabolizma, büyüme, üreme ve stres yanıtları gibi fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Hipotalamus, hem nörolojik hem de hormonal mekanizmalar aracılığıyla vücut içi denetimi sağlar. Gonadotropin salıverici hormon (GnRH), tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), kortikotropin salıcı hormon (CRH), büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH) ve somatostatin gibi hormonlar hipotalamus tarafından üretilerek hipofiz bezi üzerinden periferik organları etkiler.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, hipotalamusun endokrin hastalıkların gelişiminde merkezi bir rol oynadığını ve farmakolojik müdahalelerin bu alandaki tedavi seçeneklerini genişlettiğini göstermektedir. Üreme hastalıkları, metabolik

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, avciseydanur2@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2984-1933.

² Dr. Öğr Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Hınıs MYO, hamzahalici@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2028-6603.

³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, dramecit@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1062-1965.

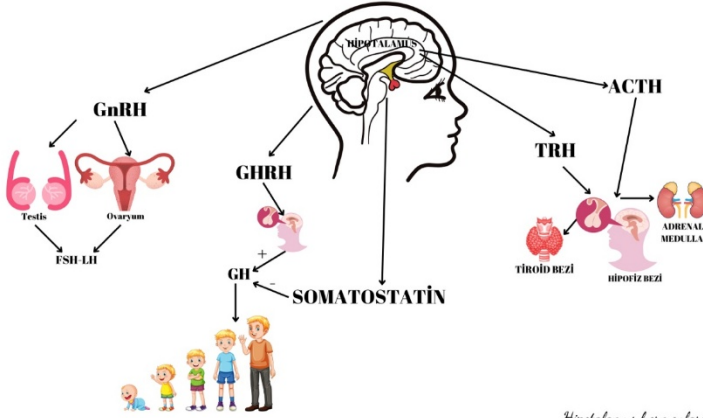
bozukluklar ve stresle ilişkili rahatsızlıklar gibi birçok klinik sorunda hipotalamus hedefli terapiler umut vaat etmektedir. Bu kitap bölümü, hipotalamus üzerindeki güncel tedavi yaklaşımlarını ele alarak, hormon tedavileri, reseptör antagonistleri, nörotransmitter modülasyonları ve genetik yaklaşımlar gibi çeşitli stratejileri inceleyecektir. Ayrıca, bu tedavilerin etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan güncel çalışmalar tartışılacaktır.

1.Hipotalamus ve Hormonları

Hipotalamus, temel yaşam fonksiyonlarını düzenleyen kritik bir yapıdır. Arkuat çekirdek (ARC), paraventricüler çekirdek (PVH), supraoptik çekirdek (SON) gibi çeşitli çekirdeklerden oluşur ve homeostatik işlevlerin kontrolünde önemli rol oynar^{1,2}. Bu yapı, çevresel ve sinirsel girdileri entegre ederek fizyolojik yanıtları düzenler. Paraventricüler çekirdek (PVN), hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aktive ederek homeostazı sürdürür. Lateral hipotalamus (LH), beslenme ve ödül arayışı gibi davranışları etkiler³.

Hipotalamus, preoptik, supraoptik, tüberal ve mamiller bölgeler olmak üzere dört ana bölgeye ayrılır. Bu bölgeler, 5-HT, dopamin, gaba amino bütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler ile hormonlar aracılığıyla fizyolojik işlevleri kontrol eder⁴. Ayrıca hipotalamus, hipofiz portal sistemi yoluyla CRH, TRH, GHRH ve GnRH gibi hormonları salgılayarak, HPA ve hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) eksenlerini düzenler. Bu süreç, adrenal ve tiroid hormonlarının salınımını yönlendirerek metabolizma, stres ve üreme fonksiyonlarını etkiler⁵.

Şekil 1. Hipotalamus hormonları şematik gösterimi



Hipotalamus hormonları Şeydanur AVCI

1.1. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH)

1.1.1. GnRH ve Üreme Sistemindeki Rolü

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotalamustan salgılanan ve memeli üremesinde kritik bir rol oynayan bir decapeptittir. G proteini bağlı reseptörler aracılığıyla etki göstererek hipofizden luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını düzenler. GnRH'nin yalnızca hipotalamus-hipofiz iletişiminde değil, ekstra-hipotalamik dokularda da önemli işlevlere sahip olduğu belirlenmiştir. Yumurtalık, plasenta, endometriyum ve testisler gibi çeşitli üreme dokularında GnRH ve reseptörleri eksprese edilmektedir⁶. Başlangıçta yalnızca üreme fonksiyonları ile ilişkilendirilsede, son yıllarda GnRH'nin beyindeki nöromodülatör etkileri de ortaya konmuştur. İki ana formu bulunan bu hormonun (GnRH I ve GnRH II), otokrin ve parakrin mekanizmalarla çeşitli biyolojik süreçleri düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, GnRH III izoformunun gametogenez ve steroidogenez süreçlerinde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir⁷.

1.1.2. GnRH ve Klinik Kullanım Alanları

GnRH, hipotalamus tarafından belirli aralıklarla salınarak hipofizden LH ve FSH salgılanmasını uyarır. LH atımları belirgin olup, FSH salınımı daha düzensizdir. Yumurtlama sırasında LH seviyeleri zirve yaparken, luteal fazda düşüş gözlenir⁸. GnRH üreten nöronların gelişimi ve dağılımı, üreme hastalıklarının araştırılmasında önemli bir odak noktası olmuştur. Son yıllarda, GnRH ve reseptörlerinin yalnızca hipotalamik işlevlerle sınırlı olmadığı, endometriyum ve yumurtalıklarda da eksprese edildiği gösterilmiştir⁹.

1.1.3. GnRH-R'nin Aşırı Ekspresyonu ve Tedavi Potansiyeli

GnRH reseptörünün (GnRH-R) aşırı ekspresyonu, yumurtalık, endometriyal ve prostat kanseri gibi üreme malignitelerinde önemli bir rol oynar. GnRH antagonistleri, gonadotropinleri doğrudan baskılayarak hızlı ve geri dönüşümlü bir etki sağlar. Ayrıca, hormonal alevlenmeyi önleyip daha hızlı etki göstererek kardiyovasküler riskleri azaltır. Bu özellikleriyle GnRH antagonistleri, ileri prostat kanseri, endometriozis, rahim miyomları ve tüp bebek tedavilerinde önemli bir seçenek haline gelmiştir¹⁰.

GnRH analogları, üreme sağlığında geniş uygulama alanlarına sahiptir. Özellikle lecirelin, yumurtlamayı uyarmak ve yumurtalık kistlerini tedavi etmek amacıyla çeşitli hayvan türlerinde kullanılmaktadır. Lecirelin türevlerinin embriyo sağlığını iyileştirdiği gösterilmiştir¹¹. Uzun etkili GnRH agonistleri (GnRHa), tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF) ve polikistik over sendromu (PCOS) vakalarında gebelik oranlarını artırmaktadır. Ancak, PCOS'lu RIF hastalarındaki etkinliği üzerine daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır¹².

1.1.4. GnRH Antagonistlerinin Tedavi Potansiyeli

GnRH antagonistleri, premenopozal kadınlarda yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır. Özellikle uterin miyomların tedavisinde, Relugolix, Elagolix, Linzagolix ve Cetrorelix'in adet kanaması ve miyom hacmini belirgin şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, GnRH antagonistlerini uterus miyomlarının tedavisinde etkili bir alternatif haline getirmektedir

13.

1.1.5. GnRH Agonistlerinin Diğer Klinik Kullanım Alanları

GnRH agonistleri, yalnızca üreme sağlığında değil, farklı klinik alanlarda da kullanılmaktadır. Deslorelin içeren implantlar, erkek doğurganlığını geçici olarak baskılamak için kullanılır ve sperm üretiminde azalmaya neden olurken tedavi sonrası iyileşme sürecini hızlandırır¹⁴. Ayrıca, GnRH antagonistleriyle birlikte uygulanan kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonu (COH) tedavileri, şiddetli erken yumurtalık hiperstimülasyon sendromunu önlemekte ve oosit/embriyo verimliliğini artırmaktadır¹⁵. GnRH agonistleri, intramural miyomların küçültülmesinde ve endometriyal alıcılığın artırılmasında da etkili olup, dondurulmuş embriyo transferlerinde üreme sonuçlarını iyileştirebilmektedir¹⁶.

1.1.6. GnRH'nin Onkoloji ve Kanser Tedavisindeki Rolü

GnRH analogları, prostat kanseri gibi malign hastalıkların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Triptorelin, LH ve testosteron seviyelerini baskılayarak hastalığın ilerlemesini durdurur ve leuproreline kıyasla avantajlı bir seçenek sunar¹⁷. Ayrıca, kemoterapi sırasında kullanılan Goserelin, over fonksiyonunu baskılayarak hastalıksız sağ kalım oranlarını artırmakta ve gebelik şansını iyileştirmektedir¹⁸.

1.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), hipotalamusta üretilen ve büyüme hormonunun (GH) salınımını uyarıyan bir peptit hormondur. GHRH, G proteinine bağılı reseptör ailesine ait olan ve yedi membrana yayılmış potansiyel alanı bulunan GHRH reseptörüne (GHRH-R) bağlanarak hipofiz bezinden GH salgılanmasını uyarır. Bu mekanizma, vücutta büyüme ve metabolik düzenlemelerde önemli bir rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, GHRH'nin özellikle büyüme ve hücre yenilenme süreçleri üzerinde önemli etkiler yarattığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, GHRH-R'nin sinyal iletimindeki işlev bozuklukları, izole büyüme hormonu eksikliği (IGHD) ve bazı kanser türlerinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir¹⁹.

1.2.1. GHRH'nin Hipotalamus ve Hipofizdeki Yeri

GHRH, özellikle hipotalamusun ventromedial ve arkuat çekirdeklerinde yer alan nöronlar tarafından üretilir ve hipofiz portal sistemi aracılığıyla ön hipofize taşınır. Bu hormon, hipofiz bezinde yer alan somatotroflar adı verilen hücrelerdeki GHRH-R'ye bağlanır. Bu bağlanma, GH salınımını uyarır ve büyüme ile metabolizma üzerinde düzenleyici etkiler yaratır. GHRH, aynı zamanda beyin-bağırsak peptidleri (BGP) ailesinin bir üyesidir ve vazoaktif intestinal peptit (VIP), sekretin, grelin, glukagon gibi hormonlarla benzer işlevler üstlenir²⁰. GHRH'nin hipotalamustaki lokal ekspresyonu, diğer hipotalamik hipofizyotropik hormonlarla kıyaslandığında oldukça sınırlıdır. Ancak bu sınırlı ekspresyon, türler arası farklılıkları ve bu hormonun işlevsel rolünü anlamak açısından ilginçtir. Bu alandaki evrimsel temeller hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak elde edilen bulgular, GHRH'nin birden fazla biyolojik işlevi ve klinik önemi olan bir molekül olduğunu göstermektedir²¹.

1.2.2. GHRH ve Kanseri

GHRH, çeşitli kanser türlerinin gelişimiyle doğrudan ilişkilidir. Özellikle prostat kanseri ve plevral mezotelyoma gibi kanserlerde, GHRH'nin biyolojik işlevi üzerine yapılan araştırmalar, bu hormonun kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Prostat kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalarda, GHRH'nin nöroendokrin farklılaşmayı artırdığı ve bu etkinin GHRH reseptör antagonistleri tarafından engellenebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, GHRH'nin kanser tedavisinde hedef alınması gereken bir molekül olduğunu işaret etmektedir²².

Plevral mezotelyoma (PM), genellikle asbest maruziyeti sonucu gelişen bir kanser türüdür ve tedaviye yönelik sınırlı seçenekler sunmaktadır. GHRH'nin, pemetreksed ve sisplatin gibi kemoterapötik ajanlarla kombinasyonunun, PM hücrelerinin büyümesini engellediği ve apoptozu artırdığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, GHRH antagonisti MIA-690'ın kanser tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir²³.

1.2.3. GHRH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, modern toplumlarda başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Bu hastalıkların tedavisinde GHRH agonistleri üzerine yapılan araştırmalar, bu moleküllerin potansiyel terapötik faydalarını ortaya koymuştur. Kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda, GHRH agonisti MR-356'nın hem in vivo hem de ex vivo etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, MR-356'nın diyastolik disfonksiyonu engellediğini, kasılma zayıflığını düzelttiğini ve kalp kası hücrelerinde kalsiyum işleme mekanizmalarını iyileştirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, GHRH agonistlerinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır²⁴.

1.2.4. Vasküler Kalsifikasyon ve GHRH Agonistleri

Vasküler kalsifikasyon (VC), kalp damarları gibi önemli kan damarlarında kalsiyum birikmesi ile karakterize edilen bir durumdur ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olarak daha yaygın hale gelmektedir. GHRH agonisti MR409'un, diyabetik farelerde VC üzerinde olumlu etkiler yarattığı bulunmuştur. MR409, kalsiyum plaklarını kaybettirerek vasküler kalsiyum birikimini engellemiş ve osteogenik belirteçlerin ekspresyonunu azaltmıştır. Bu etkiler, MR409'un VC tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir²⁵.

1.2.5. GHRH Antagonistlerinin Jinekolojik Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

GHRH antagonistleri, kanser tedavisinin yanı sıra jinekolojik hastalıkların tedavisinde de potansiyel bir rol oynamaktadır. Endometriyal stromal hücrelerde yapılan bir çalışmada, GHRH antagonisti JMR-132'nin apoptozu indüklediği ve desidual stromal hücrelerin sağ kalımını baskıladığı bulunmuştur. Bu etki, hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinazlar 1 ve 2 (ERK1/2) ve janus kinaz (JNK) yolları ile Büyüme Durdurma ve DNA Hasarı ile İndüklenebilir 45 Alfa (GADD45alfa)'nın yukarı regülasyonu yoluyla gerçekleşir. Bu bulgular, GHRH antagonistlerinin jinekolojik hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sunduğunu göstermektedir²⁶.

1.2.6. Sepsis ve GHRH Antagonistleri

Sepsis, vücudun enfeksiyona karşı verdiği aşırı yanıtla karakterize edilen ciddi bir durumdur. GHRH antagonistlerinin, sepsis kaynaklı inflamasyonu ve akciğer hasarını önleyici etkiler gösterdiği saptanmıştır. GHRH antagonisti JV-1-36'nın sepsisle indüklenen inflamatuvar sitokin ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiş ve bu molekülün interlökin 1 alfa (IL-1 α), interlökin

6 (IL-6) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (pSTAT3) aktivasyonunu baskıladığı belirlenmiştir. Bu bulgular, GHRH antagonistlerinin sepsis tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği sunabileceğini göstermektedir²⁷.

1.2.7.GHRH Agonisti MR409 ve Kardiyak Onarım: Hedeflenmiş İletim Sistemi

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) agonisti, miyokard enfarktüsünün tedavisinde kalp dokusunun onarımına yönelik önemli bir potansiyel göstermektedir. Ancak, bu tedavinin etkinliği, GHRH agonistinin etkili bir şekilde hedeflenmiş iletimi ile sınırlıdır. Bu çalışma, reaktif oksijen türlerine (ROS) duyarlı polietilen glikol-polifenilen sülfür-polipropilen glikol (PEG-PPS-PEG) polimerleri kullanarak, GHRH agonisti MR409'un kapsüllenmesi ve hedeflenmiş iletimi için bir sistemin terapötik etkinliğini incelemektedir. Elde edilen bulgular, MR409'un günlük enjeksiyonlarla karşılaştırılabilir şekilde, miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak fonksiyon iyileşmesini anlamlı derecede desteklediğini ortaya koymaktadır²⁸.

1.3. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

1.3.1. Tiroit Hormonları

Hipotalamusun paraventricüler çekirdeğindeki (PVN) tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) nöronları, tirotropin (TSH) ve tiroid hormonu (TH) seviyelerinin doğrudan düzenleyicileri olarak tanımlanmıştır. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz tirotropin (TSH) salgılanmasını uyaran ilk izole edilen hipotalamik hormondur. Daha sonra TRH'nin ayrıca hipofiz prolaktinini uyardığı ve beyin, gastrointestinal sistem ve pankreas β hücrelerine dağıldığı bulunmuştur²⁹.

1.3.2. Tiroid Hormon Reseptörleri ve Klinik Kullanım

Tirotropin salgılatıcı hormon reseptörü (TRH-R), G protein kenetli reseptör (GPCR)'lerin rodopsin/ β -adrenerjik reseptör alt ailesinin bir üyesidir. Tirotropin salgılatıcı hormon reseptörleri üç alt tipe ayrılır: TRH-R1, TRH-R2 ve TRH-R3. İnsanlarda, TRH-R1 olarak adlandırılan yalnızca bir TRH-R tipi vardır. Kemirgenler de dahil olmak üzere diğer birkaç memeli türü, ikinci bir reseptör tipi olan TRH-R2'yi ifade eder. TRH-R3, kuşlarda TRH-R1 ile ifade edilir. Hem TRH-R1 hem de TRH-R2 aynı sinyal yolunu uyarmasına rağmen, beyinde ve periferik dokularda farklı şekilde dağılırlar³⁰.

1.3.3. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) ve TSH

TH üretimi, pozitif ve negatif düzenlemenin karmaşık bir mekanizması tarafından kontrol edilir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofizden TSH salgılanmasını uyarır. TSH daha sonra TH sentezini ve tiroid bezinden salınımını başlatır. TRH ve TSH alt birim genlerinin sentezi, TH tarafından transkripsiyonel düzeyde inhibe edilir ve bu da TSH'nin translasyon sonrası modifikasyonunu ve salınımını da inhibe eder. Karşıt TRH ve TH girdileri hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini düzenlemede, hipofizdeki TH negatif geri bildiriminin serum TSH düzeylerinin birincil düzenleyicisi olduğu düşünülmekteydi Ancak, transgenik hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, TRH'nin hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini düzenlemede beklenmedik, baskın bir rol oynadığını ve TH negatif düzenlemesinde tiroid hormonu reseptörü ligand bağımlı aktivasyon fonksiyonu (AF-2) alanının beklenmedik bir şekilde dahil olduğunu göstermiştir³¹.

TH'ler tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), HPT ekseninin ana hormonlarının fizyolojik seviyelerini korumak için negatif geri bildirim yoluyla TRH ve TSH salgılanmasını kontrol eder. Birincil tiroid yetmezliği nedeniyle dolaşımdaki TH

seviyelerinin azalması, TRH ve TSH üretiminin artmasına neden olurken, dolaşımdaki TH'ler fazla olduğunda bunun tersi gerçekleşir. Diğer nöral, humoral ve lokal faktörler HPT eksenini düzenler ve belirli durumlarda eksenin fizyolojik işlevindeki değişiklikleri belirler. TH'lerin rolleri sinir sistemi gelişimi, doğrusal büyüme, enerji metabolizma ve termojenez için hayati önem taşır. TH'ler ayrıca besinlerin hepatik metabolizmasını, sıvı dengesini ve kardiyovasküler sistemi düzenler³².

1.3.4. TRH ve Kanseri

TRH'nin kanser biyo belirteci olarak rolü sınırlıdır, ancak meme kanserinde TSH ve prolaktin seviyelerine abartılı tepkiler, TRH'nin bu hastalığın patogeneğinde potansiyel bir rolü olduğu hipotezine yol açmıştır. TRH, birden fazla hedefi olan hızla bozulan bir peptittir ve bu da biyobelirteç ve ilaç adayı olarak uygunluğunu sınırlar. Bazı çalışmalar sinir hastalıklarında (depresyon, omurilik yaralanması, amiyotrofik lateral skleroz, vb.) etkili olduğunu bildirmiş olsada, TRH'nin terapötik kullanımı şu anda spinoserebellar dejeneratif hastalıkla sınırlıdır³³.

1.3.5. Tiroid Hormon Reseptörleri ve Diğer Klinik Kullanımları

TSHR Graves hastalığı (GD) için bir ilaç hedefi olarak kullanılabilir. TSHR ayrıca tiroid kanseri oluşumunu ve gelişimini düzenleyen önemli bir proteindir ve bu nedenle tiroid kanserinin teşhisi ve tedavisi için potansiyel bir hedeftir. Araştırmalar, TSHR düzenleyicilerinin GD ve tiroid kanseri gibi tiroid hastalıklarının deneysel modelleri üzerinde müdahaleci bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

TSHR ile karşılaştırıldığında, nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan tiroid reseptörü (TR), çoğu dokuda hücre farklılaşmasını, gelişimini, metabolizmasını ve fizyolojik işlevlerini düzenlemekten sorumludur. Tip III spinal müsküler

atrofisi olan hastaların kas gücünün, bir TRH reseptör modülatörü olan taltirelin hidratının oral yoldan uygulanmasından sonra önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir. Japonya'da spinal serebellar dejenerasyonun tedavisi için onaylanmıştır. Otoimmün tiroid hastalığının (AITD) tedavisi için tiyamazol gibi antitiroid ilaçlar GD hastaları için ana tedavi şemaları olmaya devam etmektedir. Oral tiroid hormonları hipotiroidizmi olan hastalar için birinci basamak klinik tedavilerde yer almayı sürdürmektedir^{34,35}.

1.3.6. TRH ve Nörolojik Hastalıklar

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) analogu olan Taltirelin, Parkinson hastalığı (PD) sıçan modellerinde motor bozukluklarını iyileştirmekte ve striatal dopamin salınımını artırmaktadır. Bu etkinin, striatal GABAerjik nöronlarda TRHR ekspresyonunu artırarak ve Mitojen Aktive Edilen Protein Kinaz-Retinoik Asit Reseptörü Alfa - Dopamin Reseptörü D2 (TRHR-MAPK-RAR α -DRD2) yolunu aktive ederek gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca, Taltirelin striatumdaki orta dikenli nöronlarda tirozin hidroksilaz (TH) ekspresyonunu indüklemektedir. Bu bulgular, Taltirelin'in nörolojik bozukluklardaki potansiyel terapötik rolünü ortaya koymaktadır⁽³⁶⁾.

1.3.7. TRH ve Genital sistem etkileri

Üreme sağlığı alanındaki çalışmalar, IVF/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan kadınlarda serum TSH seviyelerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu değişiklik, özellikle gebelik elde eden kadınlarda ve hipotiroidizm tedavisi görenlerde belirgin olmuştur. İlginç bir şekilde, ilaç tedavisi alan kadınlarda TSH seviyesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir³⁷. GnRH agonist protokolleri ile tedavi edilen kadınlarda, folikül olgunlaşması sırasında ve gebelik testinde TSH seviyelerinin

başlangıç değerine kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği belirlenmiştir. Buna karşılık, GnRH antagonisti kullanan kadınlarda TSH seviyelerinde bir artış rapor edilmiştir ³⁸.

1.3.8. TRH ve opioidlar

Opioid kaynaklı solunum depresyonu (OIRD), opioid kullanımına bağlı olarak gelişen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Mevcut tedaviler arasında yer alan naloksonun çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Alternatif olarak, TRH'nin OIRD'yi tersine çevirme potansiyeli araştırılmış, ancak hayvan ve insan çalışmalarında TRH'nin etkin bir ajan olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, daha güçlü ve uzun süreli etkiye sahip olan Taltirelin'in etkinliği ve güvenliği üzerine daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır ³⁹.

TRH'nin seçici antagonistleri henüz tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte[β -Glu2] TRH gibi yeni izomerik analogların, içsel farmakolojik aktivite göstermeden TRH'nin analeptik ve antidepresan etkilerini baskıladığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bu analog, kendi kolinerjik aktivitesi olmaksızın, sıçan hipokampusünde TRH'nin asetilkolin dönüşümünü tersine çevirmiştir ⁽⁴⁰⁾. Opioid olmayan bağımlı mekanizmaların devreye girmesiyle RX-77368'in ICV'ye enjekte edilmesinin antinöseptif etkisini ortaya koymuştur ⁴¹.

1.3.9. TRH ve motor aktivite üzerinde etkisi

TRH, hipotalamus tarafından üretilmesine rağmen, beyindeki çoğu TRH nöromodülatör olarak farklı bölgelerde işlev görmektedir. TRH pozitif nöronların, hipoglossal motor nöron havuzuna yansıma yaptığı ve burada TRH reseptör RNA'sının yüksek düzeyde eksprese olduğu belirlenmiştir. Obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi yaygın solunum bozukluklarının farmakoterapötik tedavi potansiyeli göz önüne alındığında, TRH'nin hipoglossal motor aktiviteyi düzenleyici rolü ilgi çekicidir. Taltirelinin intraperitoneal enjeksiyonu, uyku-

uyanıklık döngüsünde tonik dil motor aktivitesini artırmış ve bu bulgular, insanlarda OSA tedavisi için potansiyel etkilerinin araştırılmasına yönelik bilgi sağlamaktadır⁴².

1.3.10. TRH ve SCA ataklarında etkisi

Yeni bir TRH analogu olan Rovatiirelin, spinocerebellar dejenerasyon tedavisinde kullanılan Taltirelin ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Rovatiirelin'in spinocerebellar ataksi (SCA) model hayvanlarda motor fonksiyonları iyileştirdiği ve etkisinin Taltirelin'den daha güçlü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, Rovatiirelin'in SCA tedavisinde potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir⁴³.

1.4. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH)

1.4.1. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve Fizyolojik İşlevleri

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), evrimsel olarak korunmuş bir nöropeptit olup, literatürde Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) veya kortikoliberin olarak da adlandırılmaktadır. CRH'nin immünohistokimyasal lokalizasyonu, bu nöropeptidin merkezi sinir sisteminde (MSS) geniş bir ekstrapotalamik dağılım sergilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, CRH, (HPA) ekseninin temel düzenleyicilerinden biri olarak işlev görmektedir. Başlangıçta yalnızca HPA eksenini ile ilişkili olduğu düşünülsede, CRH'nin merkezi sinir sistemi devreleri ile kardiyovasküler, gastrointestinal, üreme ve bağışıklık sistemleri üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır⁴⁴.

1.4.2. CRH ve Stres Yanıtı

CRH, homeostatik mekanizmaların korunmasında kritik bir rol oynamakta olup, stres yanıtı sürecinde otonomik, nöroendokrin, immünolojik ve davranışsal tepkileri düzenlemektedir. Özellikle psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan CRH, depresyon,

anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve madde bağımlılığı gibi hastalıklarla ilişkilidir ⁴⁵.

Strese yanıt olarak CRH'nin aşırı salınımı ve HPA eksenini aktivitesinin düzensizliği, anksiyete ve depresif bozuklukların gelişiminde belirleyici bir faktör olabilir. Yapılan çalışmalar, psikiyatrik rahatsızlıkların belirli alt popülasyonlarında CRH hipersekresyonu ve HPA eksenini işlev bozuklukları saptandığını ortaya koymaktadır ⁴⁶.

1.4.3. CRH Reseptörleri ve Terapötik Hedefler

CRH, biyolojik etkilerini G protein bağlı reseptör süper ailesinin B sınıfına ait iki ana reseptör aracılığıyla gerçekleştirmektedir:

CRF1 reseptörü (CRF1R): Merkezi sinir sisteminde ve ön hipofizde baskın olup, CRH ve urocortin 1 (UCN1) ile yüksek afinite göstermektedir.

CRF2 reseptörü (CRF2R): Daha çok periferik dokularda ifade edilmekte olup, urocortin 2 (UCN2) ve urocortin 3 (UCN3) ile etkileşime girmektedir ⁴⁷. CRF1 reseptörünün farmakolojik inhibisyonu, özellikle depresyon ve anksiyete gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ancak, CRF1R antagonistlerinin klinik kullanımı halen sınırlıdır ve daha seçici, etkili farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır ⁴⁸.

1.4.4. CRH ve Stresle İlişkili Somatik Hastalıklar

CRH yalnızca nöropsikiyatrik süreçlerde değil, aynı zamanda gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemlerde de önemli işlevler üstlenmektedir. Örneğin, irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi stresle ilişkili hastalıklarda, CRH antagonistlerinin visseral hipersensitiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, stres kaynaklı gastrointestinal

bozuklukların tedavisinde CRH reseptör antagonistlerinin umut verici bir terapi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir ⁴⁹.

1.4.5. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

CRH, stres yanıtı ve homeostatik düzenlemede merkezi bir role sahip olması, hem psikiyatrik hem de somatik hastalıkların patogeneğinde önemli bir düzenleyici faktör olarak öne çıkmaktadır. CRH reseptör antagonistleri, özellikle stresle ilişkili psikiyatrik ve somatik hastalıkların tedavisinde yeni farmakolojik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Ancak, bu ajanların klinik etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1.5. Somatostatin ve Reseptörleri

Somatostatin (SST), hipotalamusta sentezlenen ve ön hipofiz bezinden büyüme hormonu (GH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanmasını inhibe eden bir siklik tetradekapeptittir. Hipofiz, pankreas, gastrointestinal sistem ve beyin dahil birçok dokuda bulunur ve G-protein bağı reseptör ailesiyle etkileşime girer. Beş somatostatin reseptörü (SSTR1-5) klonlanmış ve karakterize edilmiştir. SSTR2, büyüme hormonu, glukagon ve gastrik asit sekresyonunun inhibisyonunda önemli bir rol oynarken, SSTR5 insülin sekresyonunu düzenler. Ancak, somatostatinin kısa yarı ömrü (<3 dakika) ve seçicilik eksikliği klinik kullanımını sınırlamaktadır ^{50,51}.

1.5.1. SSTR Dağılımı ve Fonksiyonları

SSTR'ler merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik dokular boyunca yaygın olarak bulunur. Endokrin dokularda en baskın alt tipler SSTR2 ve SSTR5'tir. SSTR1, büyüme hormonu, prolaktin ve kalsitonin salgısını inhibe ederken, SSTR2 büyüme hormonu, adrenokortikotropin, glukagon, insülin ve gastrik asit salgılanmasını baskılar. SSTR3 hücre proliferasyonunu ve

apoptozu düzenlerken, SSTR4'ün işlevleri tam olarak bilinmemektedir ⁵².

1.5.2. Kalıcı Ağrı ve SSTR4 Temelli Yeni Tedavi Yaklaşımları

Kronik ağrı, ciddi işlev kayıplarına yol açan küresel bir sağlık sorunudur. Mevcut tedavi seçenekleri yetersiz kalırken, SSTR4 yeni bir analjezik hedef olarak öne çıkmaktadır. Seçici bir SSTR4 peptidi olan Konsomatin Fj1, stabil ve optimize edilmiş yapısıyla etkili bir ağrı kesici olarak geliştirilmiştir. Preklinik çalışmalar, periferik uygulamasının postoperatif ve nöropatik ağrıyı hafiflettiğini göstermektedir. SSTR4 seçici moleküller, kronik ağrı tedavisinde yeni bir perspektif sunmaktadır ⁵³.

1.5.3. Akromegali Tedavisinde Somatostatin Reseptör Ligandları

Somatostatin reseptör ligandları (SRL'ler), 30 yılı aşkın süredir akromegali tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde oktreotid, lanreotid ve pasireotid en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardır ^{54,55}.

1.5.4. SSTR4 Agonistleri ve MSS Bozuklukları

SSTR4 agonistleri, Alzheimer hastalığı (AD), epilepsi ve depresyon gibi MSS hastalıklarında terapötik potansiyele sahiptir. N-(pirolidin-3-il veya piperidin-4-il) asetamid türevleri, SSTR4 agonistleri olarak geliştirilmiştir ve nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel faydalar sunmaktadır ^{56,61}.

1.5.5. Somatostatinin Endotel Hücreleri Üzerindeki Etkileri

Somatostatin, in vitro ortamda insan umbilikal ven endotel hücrelerinin (HUVEC) hiperpermeabilite ve anjiyogenez süreçlerine hazırlıklı hale gelmesini sağlar. Bu etki, ağırlıklı olarak mitojen aktive edilmiş protein kinaz- hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (MEK/ERK) sinyal yolunun aktivasyonu

aracılığıyla gerçekleşir. Somatostatin, trombin kaynaklı damar geçirgenliği artışına hücrel adaptasyonu desteklerken, aynı zamanda HUVEC proliferasyonunu ve anjiyogenezini teşvik etmektedir ⁵⁷.

1.5.6. Radyoaktif İşaretli Somatostatin Reseptör Antagonistleri

Standart tedaviye dirençli menenjiyom hastalarında, radyoaktif işaretli somatostatin reseptör antagonisti [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-JR11 ile [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC karşılaştırılmıştır. İlk etkinlik verileri, refrakter menenjiyom hastalarında yüksek hastalık kontrol oranı ve kabul edilebilir bir güvenlik profili ortaya koymuştur. Bu bulgular, menenjiyom tedavisinde [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-JR11 kullanımını desteklemekte olup, daha kapsamlı klinik çalışmalara olan ihtiyacı vurgulamaktadır ⁵⁸.

1.5.7. SSTR4 Agonistlerinin Mikroglia Üzerindeki Etkileri

SSTR4, BV2 mikroglia hücrelerinde ifade edilmekte olup, SSTR4 agonistlerinin mikroglia fonksiyonlarını modüle edebileceğini düşündürmektedir. Yeni bir SSTR4 agonisti olan SM-I-26 (SMI), mikroglial aktivasyon durumlarına bağlı olarak belirli genlerin mRNA ekspresyonunu zaman ve konsantrasyona bağlı şekilde etkilemektedir. SMI, tümör nekroz faktör alfa (Tnfa) ve Il-6 inflamatuvar gen ekspresyonunu azaltırken, interlökin 10 (Il-10) anti-inflamatuvar gen ekspresyonunu artırmıştır. Bu bulgular, SSTR4 agonistlerinin anti-inflamatuvar etkilerinin mikroglia düzeyine kadar uzandığını göstermektedir ⁵⁹.

1.5.8. Alzheimer Hastalığında SSTR4 Agonistlerinin Rolü

SSTR4 agonistleri, Alzheimer hastalığı ve diğer merkezi sinir sistemi bozukluklarının tedavisinde umut vadeden ajanlar arasında yer almaktadır. Veldoreotid gibi SSTR4 agonistleri,

nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel terapötik etkiler sunmaktadır^{60,61}.

KAYNAKÇA

1. Fong, H., Zheng, J., & Kurrasch, D. (2023). The structural and functional complexity of the integrative hypothalamus. *Science*, 382(6669), 388-394.
2. Qin, C., Li, J., & Tang, K. (2018). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function, and human diseases. *Endocrinology*, 159(9), 3458-3472.
3. Borgland, S. L., & Dayas, C. (2019). Hypothalamic control of homeostasis. *Neuropharmacology*, 154, 1-3.
4. Gao, Y., & Sun, T. (2016). Molecular regulation of hypothalamic development and physiological functions. *Molecular neurobiology*, 53(7), 4275-4285.
5. Yoo, E. S., Yu, J., & Sohn, J. W. (2021). Neuroendocrine control of appetite and metabolism. *Experimental & molecular medicine*, 53(4), 505-516.
6. Ramakrishnappa, N., Rajamahendran, R., Lin, Y. M., & Leung, P. C. K. (2005). GnRH in non-hypothalamic reproductive tissues. *Animal reproduction science*, 88(1-2), 95-113.
7. Resta, C., Moustogiannis, A., Chatzinikita, E., Ntalianis, D. M., Ntalianis, K. M., Philippou, A., ... & Vlahos, N. (2023). Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)/GnRH receptors and their role in the treatment of endometriosis. *Cureus*, 15(4).
8. Millar, R. P. (2005). GnRHs and GnRH receptors. *Animal reproduction science*, 88(1-2), 5-28.
9. Maggi, R., Cariboni, A. M., Marelli, M. M., Moretti, R. M., Andre, V., Marzagalli, M., & Limonta, P. (2016). GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human

female reproductive system. *Human reproduction update*, 22(3), 358-381

10. Patel, S., Saxena, B., Mehta, P., & Niazi, S. K. (2024). GnRH Peptide Antagonist: Comparative Analysis of Chemistry and Formulation with Implications for Clinical Safety and Efficacy. *Pharmaceuticals*, 18(1), 36.
11. Tahoori, F., Davachi, N. D., Nazari, A., & Ghanizadeh, A. (2025). Investigating the Effectiveness of a New Derivative of Lecirelin in Inducing Ovulation in Mice. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 31(2), 24.
12. Huang, C., Yan, Y., Mei, J., Jiang, Y., Sun, H., & Xing, J. (2025). The impact of long-acting Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on the clinical pregnancy outcomes of hormone replacement therapy-frozen embryo transfer in recurrent implantation failure patients with and without polycystic ovary syndrome: a retrospective clinical study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 133.
13. Sánchez Martín, M. J., Huerga López, C., Cristóbal García, I., & Cristóbal Quevedo, I. (2025). Efficacy of GnRH antagonists in the treatment of uterine fibroids: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 1-12.
14. Greiner, H., Körber, H., Packeiser, E. M., Faks, I., Aslan, S., Ay, S., ... & Goericke-Pesch, S. (2025). Histomorphological Changes in the Canine Epididymis During Downregulation and Recovery After Deslorelin Treatment. *Reproduction in Domestic Animals*, 60(2), e70013.

15. Orvieto, R. (2019). Triggering final follicular maturation for IVF cycles. In *Pick up and oocyte management* (pp. 141-150). Cham: Springer International Publishing.
16. Wei, L., Tian, B., Wang, S., Xu, S., & Zhang, C. (2025). Gonadotropin Releasing Hormone Agonists Combined with Hormone Replacement Therapy Significantly Improves Reproductive Outcomes for Patients with 17.Thin Endometrium and Intramural Fibroids in Frozen Embryo Transfer Cycles. *Drug Design, Development and Therapy*, 173-183.
17. Saardpun, N., Asawesna, C., Kaewklam, S., Sangkhum, P., Kongchareonsombat, W., Kusamran, T., & Pinthong, D. (2025). The Impact of Triptorelin on Hormone Levels in Human and Its Metabolite Confirmation Using Liquid Chromatography–Ion Trap/Time-of-Flight Mass Spectrometry (LC/MS-IT-TOF) and Liquid Chromatography–Orbitrap (LC-Orbitrap) for Doping Control Analysis. *Drug Testing and Analysis*.
18. Chen, C., Xue, L., Han, C., Wu, W., Lu, N., & Lu, X. (2025). GnRHR inhibits the malignant progression of triple-negative breast cancer by upregulating FOS and IFI44L. *Genomics*, 111021.
19. Halmos, G., Szabo, Z., Dobos, N., Juhasz, E., & Schally, A. V. (2025). Growth hormone-releasing hormone receptor (GHRH-R) and its signaling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-10.
20. Pérez-Gómez, J. M., Montero-Hidalgo, A. J., & Luque, R. M. (2024). GHRH and reproductive systems: Mechanisms, functions, and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-18.

21. Carlos, D., Miguel, L., & Felipe, C. (2025). Hypothalamic GHRH. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-7.
22. Munoz-Moreno, L., Carmena, M. J., Schally, A. V., Prieto, J. C., & Bajo, A. M. (2020). Stimulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells by GHRH and its blockade by GHRH antagonists. *Investigational new drugs*, 38(3), 746-754.
23. Gesmundo, I., Pedrolli, F., Vitale, N., Bertoldo, A., Orlando, G., Banfi, D., ... & Granata, R. (2022). Antagonist of growth hormone-releasing hormone potentiates the antitumor effect of pemetrexed and cisplatin in pleural meso
24. Kanashiro-Takeuchi, R. M., Takeuchi, L. M., Dulce, R. A., Kazmierczak, K., Balkan, W., Cai, R., ... & Hare, J. M. (2023). Efficacy of a growth hormone-releasing hormone agonist in a murine model of cardiometabolic heart failure with preserved ejection fraction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 324(6), H739-H750.
25. Ren, H. L., Cai, R., Xue, R., Zhang, Y., Xu, Q., Zhang, X., ... & Zhou, M. S. (2023). Growth hormone-releasing hormone agonist attenuates vascular calcification in diabetic db/db mice. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1102525.
26. Wu, H. M., Chen, L. H., Schally, A. V., Huang, H. Y., Soong, Y. K., Leung, P. C., & Wang, H. S. (2022). Impact of growth hormone-releasing hormone antagonist on decidual stromal cell growth and apoptosis in vitro. *Biology of reproduction*, 106(1), 145-154

27. Fakir, S., Kubra, K. T., Akhter, M. S., Uddin, M. A., & Barabutis, N. (2024). Protective effects of growth hormone–releasing hormone antagonists in the lungs of septic mice. *Cellular Signalling*, 121, 111260.
28. Xiang, P., Liu, Q., Jing, W., Wang, Y., & Yu, H. (2024). Combined ROS sensitive PEG-PPS-PEG with peptide agonist for effective target therapy in mouse model. *International Journal of Nanomedicine*, 9109-9120.
29. Costa-e-Sousa, R. H., Rorato, R., Hollenberg, A. N., & Vella, K. R. (2023). Regulation of thyroid hormone levels by hypothalamic thyrotropin-releasing hormone neurons. *Thyroid*, 33(7), 867-876.
30. Kondo, Y., Ozawa, A., Kohno, D., Saito, K., Buyandalai, B., Yamada, S.,... & Yamada, M. (2022). The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels. *Thyroid*, 32(1), 105-114.
31. Trubacova, R., Drastichova, Z., & Novotny, J. (2022). Biochemical and physiological insights into TRH receptor-mediated signaling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 981452.
32. Chiamolera, M. I., & Wondisford, F. E. (2009). Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, 150(3), 1091-1096.
33. Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., & Wondisford, F. E. (2011). Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1387-1428.
34. Fröhlich, E., & Wahl, R. (2019). The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: Metabolic functions and

- medical applications. *Frontiers in neuroendocrinology*, 52, 29-43.
35. Cheng, X., Zhang, H., Guan, S., Zhao, Q., & Shan, Y. (2023). Receptor modulators associated with the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1291856.
36. Alvarez-Salas, E., García-Luna, C., & de Gortari, P. (2023). New efforts to demonstrate the successful use of TRH as a therapeutic agent. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11047.
37. Zhu, K., Meng, L., Luo, J., Wen, T., Dan, L., Wang, Z., ... & Chen, G. (2024). Taltirelin induces TH expression by regulating TRHR and RAR α in medium spiny neurons. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 1158.
38. Busnelli, A., Cirillo, F., & Levi-Setti, P. E. (2021). Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 116(1), 218-231.
39. Algera, M. H., Cotten, J. F., van Velzen, M., Niesters, M., Boon, M., Shoham, D. S., ... & Dahan, A. (2022). Are thyrotropin-releasing hormone (TRH) and analog taltirelin viable reversal agents of opioid-induced respiratory depression?. *Pharmacology Research & Perspectives*, 10(3), e00974.
40. Prokai-Tatrai, K., Nguyen, V., & Prokai, L. (2021). [β -Glu2] TRH Is a Functional Antagonist of Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in the Rodent Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6230.
41. Larauche, M., Kim, Y. S., Mulak, A., Duboc, H., & Taché, Y. (2024). Intracerebroventricular administration of TRH

- Agonist, RX-77368 alleviates visceral pain induced by colorectal distension in rats. *Peptides*, 175, 171181.
42. Liu, W. Y., Liu, H., Aggarwal, J., Huang, Z. L., & Horner, R. L. (2020). Differential activating effects of thyrotropin-releasing hormone and its analog taltirelin on motor output to the tongue musculature in vivo. *Sleep*, 43(9), zsaa053.
43. Ijiro, T., Yaguchi, A., Yokoyama, A., Abe, Y., & Kiguchi, S. (2020). Ameliorating effect of rovatirelin on the ataxia in rolling mouse Nagoya. *European Journal of Pharmacology*, 882, 173271.
44. Halmos, G., Dobos, N., Juhasz, E., Szabo, Z., & Schally, A. V. (2020). Hypothalamic Releasing Hormones. In *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* (pp. 43-68). Academic Press
45. Matsoukas, M. T., Panagiotopoulos, V., Karageorgos, V., Chrousos, G. P., Venihaki, M., & Liapakis, G. (2024). Structural and Functional Insights into CRF Peptides and Their Receptors. *Biology*, 13(2), 120.
46. Hauger, R. L., Risbrough, V., Brauns, O., & Dautzenberg, F. M. (2006). Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 5(4), 453-479.
47. Tsatsanis, C., Dermitzaki, E., Venihaki, M., Chatzaki, E., Minas, V., Gravanis, A., & Margioris, A. N. (2007). The corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides as local modulators of adrenal function. *Cellular and molecular life sciences*, 64, 1638-1655.

48. Liapakis, G., Karageorgos, V., Andreadelis, I., Holz, G. G., Dermitzaki, E., Kordopati, G. G., ... & Mavromoustakos, T. (2020). Discovery of a stable tripeptide targeting the N-domain of CRF1 receptor. *Amino acids*, 52, 1337-1351.
49. Larauche, M., Erchegeyi, J., Miller, C., Sim, M. S., Rivier, J., Behan, D., & Taché, Y. (2022). Peripheral CRF-R1/CRF-R2 antagonist, astressin C, induces a long-lasting blockade of acute stress-related visceral pain in male and female rats. *Peptides*, 157, 170881.
50. Barnett, P. (2003). Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine*, 20, 255-264.
51. Janecka, A., Zubrzycka, M., & Janecki, T. (2001). Somatostatin analogs. *The Journal of Peptide Research*, 58(2), 91-107.
52. Rai, U., Thrimawithana, T. R., Valery, C., & Young, S. A. (2015). Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacology & therapeutics*, 152, 98-110.
53. Bjørn-Yoshimoto, W. E., Ramiro, I. B. L., Koch, T. L., Engholm, E., Yeung, H. Y., Sørensen, K. K., ... & Safavi-Hemami, H. (2024). Venom-inspired somatostatin receptor 4 (SSTR4) agonists as new drug leads for peripheral pain conditions. *bioRxiv*, 2024-04.
54. Gadelha, M. R., Wildemberg, L. E., & Kasuki, L. (2022). The future of somatostatin receptor ligands in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(2), 297-308.
55. Bhat, S. Z., & Salvatori, R. (2024). Current role of pasireotide in the treatment of acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(4), 101875.

56. Abdel-Magid, A. F. (2024). Somatostatin Receptor Subtype 4 Agonists for Potential Treatment of Alzheimer's Disease and Other Central Nervous System Disorders. ACS Medicinal Chemistry Letters, 15(6), 766-768.
57. Aslam, M., Idrees, H., Ferdinandy, P., Helyes, Z., Hamm, C., & Schulz, R. (2022). Somatostatin primes endothelial cells for agonist-induced hyperpermeability and angiogenesis in vitro. International Journal of Molecular Sciences, 23(6), 3098.
58. Eigler, C., McDougall, L., Bauman, A., Bernhardt, P., Hentschel, M., Blackham, K. A., ... & Cordier, D. (2024). Radiolabeled somatostatin receptor antagonist versus agonist for peptide receptor radionuclide therapy in patients with therapy-resistant meningioma: PROMENADE Phase 0 Study. Journal of Nuclear Medicine, 65(4), 573-579.
59. Silwal, A., House, A., Sandoval, K., Vijeth, S., Umbaugh, D., Crider, A., ... & Witt, K. A. (2022). Novel Somatostatin Receptor-4 Agonist SM-I-26 Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Gene Expression in Microglia. Neurochemical research, 47(3), 768-780.
60. Abdel-Magid, A. F. (2024). Somatostatin Receptor Subtype 4 Agonists for Potential Treatment of Alzheimer's Disease and Other Central Nervous System Disorders. ACS Medicinal Chemistry Letters, 15(6), 766-768.
61. Dasgupta, P., Günther, T., & Schulz, S. (2021). Pharmacological characterization of veldoreotide as a somatostatin receptor 4 agonist. Life, 11(10), 1075.

TIROID HORMONLARI VE MERKEZİ SINIR SİSTEMİ ETKİLERİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Soheil POURAKBAR FARZAMİ¹

Danial ABBAS KABİRİ²

Yasin BAYİR³

1. GİRİŞ

Tiroid bezi, vücudun alt boyun bölgesinde, önde bulunan bir endokrin bezdir. Temel fonksiyonu, tiroid hormonlarını üretmek ve vücuttaki iyot dengesini sağlamaktır. Tiroid bezi, yaklaşık olarak %90 oranında inaktif tiroid hormonu olan tiroksin (T4) ve %10 oranında aktif tiroid hormonu olan triiodotironin (T3) üretir. İnaktif tiroid hormonu, çevresindeki dokularda aktif tiroid hormonuna veya başka bir inaktif tiroid hormonuna dönüşebilir (Armstrong et al., 2025). Tiroid divertikülü, endodermal kökenli olup, foramen cecumdan gelişir ve tiroglozul kanal aracılığıyla aşağıya doğru göç eder. Yedinci haftanın sonunda iki ayrı loba ayrılır ve C hücreleri, kalsitonin üretir (Coste et al., 2025). Tiroid hormonları, vücuttaki birçok hücreyi etkileyerek onların fonksiyonlarını ve metabolizmalarını artırır. Bu hormonlar, kalp debisini, kan basıncını, termojenezi, oksijen tüketimini ve kırmızı kan hücrelerinin salınımını artırır. Ayrıca sinir sistemini uyarır ve üreme fonksiyonu, hipofiz hormonları ve

¹ Doktora Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, soheil.farzami@gmail.com, ORCID: 0009-0003-2385-7154.

² Doktora Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, danialkb696@gmail.com, ORCID: 0009-0001-3162-0152.

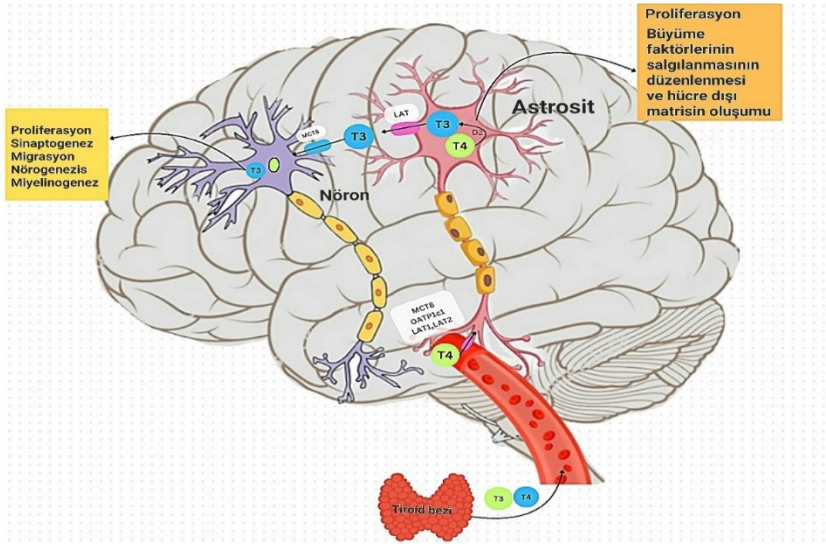
³ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ybayir@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3562-6727.

böbrek atılımı üzerinde etkili olurlar. T3, embriyonik gelişimi ve kemiklerin yeniden yapılanmasını düzenleyen hormondur (Choi et al., 2018; Yasoda, 2018). Bu hormonal etkileşimler, yalnızca vücudun fizyolojik işlevlerini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda merkezi sinir sistemi üzerinde de belirgin etkiler yaratır. Beyin ve omuriliği içeren merkezi sinir sistemi, özellikle tiroid hormonları tarafından büyük ölçüde etkilenir. Bu hormonlar, nörotransmitterler, hücrel sinyal iletimi ve beynin metabolik süreçleri üzerinde etkili olarak, ruh hali, hafıza, zekâ ve hatta davranışın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Sawicka-Gutaj et al., 2022). Hipotiroidizmdeki hormon eksiklikleri veya hipertiroidizmdeki aşırıliklar, çeşitli nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunun yanı sıra, otoimmün tiroid hastalıkları sürecinde, uzun süre ötiroid durumda kalmış ve kompanzasyon mekanizmalarıyla tiroid fonksiyonlarını sürdüren bireylerde sinir sistemi üzerinde hasar tespit edilmiştir (Waliszewska-Prosół & Ejma, 2022). Bu nedenle, endokrin ve sinir sistemi arasındaki etkileşimi anlamak, nörolojik-hormonel bozukluklar ve tiroidle ilişkili hastalıklar üzerine daha fazla araştırma yapılmasını teşvik edebilir.

2. TİROİD HORMON TRANSPORTERLERİ VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Tiroid hormonları (TH), başlıca albumin (T4 ve T3), tiroksin bağlayıcı protein (TBP; T4) ve transtiretin (TTR; T4) gibi serum proteinleri tarafından taşınmaktadır. Hedef dokuya ulaştıklarında, spesifik taşıyıcı proteinlere bağlanarak hücre içine giriş yaparlar. TH taşıyıcılarının farklı dokulardaki değişen ekspresyon profili, bu hormonların dokulara erişilebilirliğini düzenleyen önemli bir faktördür. Tiroid hormonu (TH) taşıyıcılarının ekspresyonu, belirli dokulara özgü olup gelişim sürecine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tiroid

hormonlarının taşınmasında rol oynayan üç ana taşıyıcı ailesi bulunmaktadır: organik anyon taşıyıcı polipeptitleri (OATP), L-amino asit taşıyıcıları (LAT) ve monokarboksilat taşıyıcıları (MCT). Bu gruptaki MCT8 ve MCT10, özellikle merkezi sinir sisteminde hormonların taşınmasında hayati bir öneme sahiptir. MCT8, T3 hormonunu konsantrasyon gradyanına bağlı olarak çift yönlü bir şekilde taşıyan bir transmembran proteini olarak işlev görmektedir. Başlangıçta insan nöronlarının yalnızca MCT8 eksprese ettiği ve OATP1'in bulunmadığı düşünülmektedir. Ancak, SLCO1C1 geninde homozigot mutasyona sahip bir hastada gözlemlenen belirgin beyin hipometabolizması ve progresif nörodejenerasyon, OATP1'in merkezi sinir sistemindeki potansiyel fizyolojik rolüne işaret etmektedir (Giannocco et al., 2021).



Şekil 1. Tiroid hormonlarının merkezi sinir sistemine (MSS) geçişi ve astrositler ile nöronlar üzerindeki etkileri

3. HİPOTİROİDİZM VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Tiroid hormonları, merkezi sinir sisteminin büyümesi ve gelişiminde önemli bir rol oynamakta olup, sinir sistemi üzerindeki etkileri vücudun diğer bölümlerine kıyasla daha belirgindir (Shahid et al., 2025). Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının yetersiz üretimi nedeniyle gelişen bir durumdur ve genellikle tiroid bezinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Bu durum, TSH, T3 ve T4 seviyelerindeki anormalliklerle teşhis edilir ve vücutta çeşitli fizyolojik bozukluklara yol açabilir. hipotiroidizm, tiroid uyarıcı hormon (TSH), triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sırasıyla >4.94 mIU/mL, <1.71 pg/mL ve <0.7 ng/dL olduğunda teşhis edilir. Hipotiroidizm, genetik faktörler veya kazanılmış etmenler nedeniyle ortaya çıkabilir. Kazanılmış hipotiroidizm, özellikle çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde gelişebilir ve genetik olmayan nedenlere dayanır. En yaygın kazanılmış hipotiroidizm nedeni, otoimmün tiroidit olan Hashimoto hastalığıdır. Ayrıca, iyot eksikliği, tiroid bezi cerrahisi, radyoaktif iyot tedavisi ve bazı ilaç kullanımları gibi faktörler de hipotiroidizme yol açabilir. Düşük gelirli ülkelerde iyot eksikliği, gelişmiş ülkelerde ise otoimmün tiroidit daha yaygın bir nedendir (Osnaya-Brizuela et al., 2024). Hipotiroidizm belirtileri değişkenlik göstermekle birlikte spesifik değildir. En yaygın semptomlar arasında nörobilişsel değişiklikler, özellikle bellek ve konsantrasyon güçlüğü, bunun ardından ise depresyon yer almaktadır. Hastalık sürecinde dikkat verme, soyut düşünme ve problem çözme yetileri olumsuz etkilenebilir. Tedavi edilmediği takdirde ciddi bilişsel bozukluklara ve demansa kadar ilerleyebilir (Almeida et al., 2007).

4. HİPERTİROİDİZM VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ

Hipertiroidizm (Hyperthyroidism), tiroid bezinin tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını aşırı miktarda salgıladığı bir durumu ifade eder. Bu hormonal artış, vücut metabolizmasının hızlanmasına yol açarak anksiyete, uykusuzluk, çarpıntı, istemsiz kilo kaybı, ishal ve ısı intoleransı gibi semptomlara neden olabilir. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni, kadınlarda %2 ve erkeklerde %0.5 oranında görülen Graves hastalığıdır. Diğer nedenler arasında toksik tiroid nodülleri ve tiroiditin tirotoksik fazı yer almaktadır. Hipertiroidizmin uygun şekilde tedavi edilmemesi, kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği, osteoporoz ve gebelik komplikasyonları gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Hastalığın teşhisi, klinik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri ve gerektiğinde ek görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavi yöntemleri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi müdahale bulunmakta olup, seçilecek yöntem hastanın durumuna ve altta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. Graves hastalığı, tiroid TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikörlerin tiroid hormonlarının üretim ve salınımını artırmasına neden olan otoimmün bir hastalıktır. İyot açısından yeterli bölgelerde hipertiroidizmin en yaygın nedenidir ve kadınlarda %2, erkeklerde ise %0.5 oranında görülür. Tiroid nodüllerindeki genetik değişiklikler, hormon sentezini düzenleyen mekanizmaları etkileyerek otonom olarak fazla tiroid hormonu salgılar ve bu durum toksik nodüler hastalık olarak adlandırılır. Bu hastalık, hipertiroidizmin ikinci en yaygın nedenidir ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha fazla rastlanır. Hamileliğin erken dönemlerinde, insan koryonik gonadotropin (hCG) tiroid TSH reseptörünü uyarır ve tiroid hormonlarının üretimini artırır. Otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve tiroid bezine uygulanan travmalar, iltihaplanma yaratır ve depo

edilmiş hormonların kana salınımını tetikler. Ancak bu durumda tiroid hormon üretimi artmadığı için hipertiroidizm gelişmez. Amiodaron, iki tip tirotozise neden olabilir: Tip 1 AIT, amiodaronun yüksek iyot içeriği nedeniyle tiroid hormon üretiminin artmasına yol açar, Tip 2 AIT ise yıkıcı bir tiroid iltihabına sebep olarak, önceden üretilmiş hormonların kana salınmasına neden olur. Bu iki durum farklı tedavi gereksinimlerine sahip olduğu için ayırt edilmesi önemlidir. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, kanser tedavisinde giderek daha fazla kullanılmakta olup, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi endokrin yan etkilere yol açabilir. Hem hipertiroidizm hem de tiroiditlerin tirotozik fazı, bu tedavi sonrasında görülebilir. Ayrıca, dışsal tiroid hormonu alımı da hipertiroidizme yol açabilir. Subklinik hipertiroidizm, açık hipertiroidizme neden olan her türlü etyolojiye bağlı olarak gelişebilir (Lee & Pearce, 2023). Hipertiroidizm, beyin bağlantılarında geniş çaplı değişikliklere yol açar, özellikle hafıza, duygular ve bilişsel işlevler için önemli olan hipokampus, sigmoidal korteks ve temporal loblar gibi bölgelerde. Tiroid hormonlarındaki bozukluklar, sinir iletimi ve plastiklikte önemli rol oynayan glutamat ve GABA gibi nörotransmitter sistemlerini etkiler. Araştırmalar, hipokampus ve sigmoidal korteks gibi anahtar beyin bölgeleri arasındaki zayıf bağlantının hafıza pekiştirme ve duygusal işleme bozukluklarına yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, beyin ağının varsayılan halindeki bozukluklar ve bu bölgelerdeki yapısal değişiklikler, bilişsel ve duygusal bozukluklara neden olmaktadır. Bu değişiklikler, tiroid bozuklukları ile beyin sağlığı arasındaki karmaşık ilişkiyi açıkça göstermektedir (Tesfaye et al., 2024).

5. TIROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARININ MSS HASTALIKLARINDAKİ YERİ

5.1. Bilişsel Bozukluk

Biliş, genellikle birden fazla ve çoğu zaman örtüşen beyin alanlarını içeren belirli sinir sistemleri aracılığıyla gerçekleşen bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, algılama, dikkat ve konsantrasyon, dil kullanımı, bellek, psikomotor beceriler ve yürütücü işlevler gibi temel bilişsel yetenekleri kapsamaktadır. Duygudurum, bilişsel süreçlerin bir bileşeni olarak doğrudan kabul edilmese de, tiroid fonksiyon bozukluğunun bilişsel etkileri ele alınırken dikkate alınması gereken bir unsurdur. Bunun arkasındaki sebep, tiroid işlev bozukluğunun duygudurumda değişikliklere neden olabilmesi ve bu duygusal bozulmaların bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkileyebilmesidir (Samuels, 2008). Bazı araştırmacılar, tiroid hormonu eksikliğinin hipokampus tarafından kontrol edilen sinir yollarında değişikliklere neden olabileceğini ve bunun bilişsel işlevleri etkileyebileceğini öne sürmektedir (Grigorova & Sherwin, 2012). Hipotiroidisi olan bireylerde bilişsel bozukluğun derecesi, sinir sistemleri gelişirken ne kadar süre yetersiz tiroid hormonuna maruz kaldıkları ile ilişkilidir. Bu etki, zaman ve doza bağlıdır. Sinir sistemi gelişimi sırasında, özellikle birinci trimesterde, fetal tiroid olgunlaşana ve yeterli hormon sentezleyene kadar, fetüsün tiroid hormonu ihtiyacı anneden karşılanmaktadır. Tiroid hormonları, sinir sisteminin gelişiminde önemli rol oynayarak nöronların büyümesi ve hareketi, nöronlar ile glial hücrelerin farklılaşması ve nöronlar arasındaki yeni bağlantıların oluşumu süreçlerine katkıda bulunmaktadır (Noda, 2018). Düşük tiroid hormon (TH) seviyeleri, glikoz metabolizmasının azalmasına bağlı olarak merkezi sinir sisteminin enerji teminini olumsuz etkiler. Bu durum, bilişsel işlevlerde bozulmalara neden olan nörotransmisyon sorunlarıyla kendini gösterir. Uzun süreli enerji tedarikinin kısıtlanması, beyin yapısında değişikliklere yol açma

potansiyeline sahiptir (Przybylak et al., 2021). Bladowska ve ark, beyin aktivitesindeki değişimler ile azalmış tiroid hormonu (TH) seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmalarında, nöropsikiyatrik hastalığı bulunmayan ancak tiroid fonksiyonu kompanse edilmiş Hashimoto hastaları incelenmiştir. Bu hastalarda, posterior singulat girusta (PCG) N-asetil aspartat/kreatin (NAA/Cr) oranında bir azalma tespit edilmiş ve bu düşüş ile serum T3 seviyelerindeki azalma arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, hipotiroidisi olan bireylerin bilişsel gerilemeye karşı daha duyarlı olabileceğini göstermektedir (Bladowska et al., 2019). T4 tedavisi sonrasında bilişsel ve davranışsal semptomlarda iyileşme

bildirildiği halde (Kramer et al., 2009; Miller et al., 2006; Smith et al., 2015), bazı çalışmalar kalıcı davranışsal ve bilişsel zorlukların devam ettiğini göstermektedir. Bu zorluklar arasında zihinsel sağlık ölçeklerinde düşük skorlar, karmaşık dikkat gerektiren görevlerde düşük performans ve zayıf sözel bellek yer almaktadır (Samuels et al., 2007; Saravanan et al., 2002; Smith et al., 2015; Wekking et al., 2005). Bu bulgular, tiroid hormonu eksikliğinin beyin yapıları üzerinde geri dönüşümsüz etkilere yol açabileceğini veya farmakolojik olarak yerine konan tiroid hormonunun merkezi sinir sisteminde (MSS) biyoyararlanımının normal hipofiz-tiroid aksı fonksiyonuna kıyasla daha düşük olabileceğini düşündürmektedir (Samuels, 2014).

5.2. Depresyon

Depresyonun patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, gelişimine yönelik çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bu teorilerden biri, serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin biyoyararlanımındaki düşüşün, depresyonun gelişiminde önemli bir etken olduğunu öne sürmektedir (Malhi & Mann, 2018). Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında meydana gelen düzensizlikler, stresli durumlarda kan

kortizol seviyelerinin aşırı artmasına yol açarak depresyonun gelişimini tetikleyebilir (Keller et al., 2017). Daha önce ifade edildiği üzere, tiroid fonksiyon bozuklukları ruh hali bozukluklarıyla bağlantılıdır (Jurado-Flores et al., 2022). Endokrin kliniğine başvuran hipotiroidi hastalarının %33,9'unda farklı derecelerde depresyon görülmüştür. Ayrıca, antidepresan tedavisi alan birçok depresyon hastasında tekrar eden semptomlar gözlemlenmiştir (Mohammad et al., 2019). Düşük T3 ve T4 düzeyleri, depresif durumların artışıyla ilişkilidir. Bu biyokimyasal göstergeler, depresyonun takibi, olası alevlenmelerin tahmin edilmesi ve tedavi sürecinin önceden daha yoğun hale getirilmesi için faydalı bir araç olarak değerlendirilebilir (Qiao et al., 2022). Tiroid hormonları (TH) ile depresyon arasındaki bağlantı, metabolik süreçlerin inhibisyonu açısından incelenebilir. Hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, depresyon belirtileri gösteren ratların beyinlerinde oksidatif fosforilasyonun azaldığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu değişimlerin, hem depresyon hem de hipotiroidizm durumlarının bir arada bulunduğu modellerde daha belirgin bir şekilde gözlemlendiği anlaşılmıştır (Głombik et al., 2020). Birçok araştırma, tiroid hormonlarının eksikliğinin depresif bozukluklarla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu çerçevede, tiroid hormon takviyelerinin depresyon tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği önerilmektedir. Bazı çalışmalar, levotiroksin takviyesinin etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini ve ruh hali bozukluklarında iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır (Bauer & Whybrow, 2021).

5.3. Hipokampal Nörogenez

Erişkin nörojenez, olgun beyinde yeni nöronların oluşumunu ifade eder ve özellikle hipokampustaki dentat girusun subgranüler bölgesinde gerçekleşir. Bu süreç, nöral kök hücrelerin çoğalması, nöroblastların granüler nöronlara

dönüşümü ve yeni nöronların mevcut nöral devrelere entegrasyonunu kapsar. Düşük seviyelerdeki erişkin hipokampal nörojenez, HHA aksının aşırı aktivasyonu ve duygusal bağlamaların kodlanmasındaki bozulmalarla depresyonun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Hayvan modellerinden elde edilen bulgular, erişkin dönemde ortaya çıkan hipotiroidizmin nörojenezi bozarak özellikle postmitotik hücreler üzerinde

olumsuz etkiler yarattığını göstermektedir. Hipotiroidizm, Tip 2b ve Tip 3 hücreler, postmitotik nöroblastlar ve olgunlaşmamış granüler nöronların sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu azalmış nörojenez mekanizmasının, hipotiroidizm koşullarında baskın hale gelen ve proneüral genlerin ve hücre sağkalımına yönelik genlerin ekspresyonunu baskılayabilen TR α 1 aporeseptörleri tarafından aracılık edildiği öne sürülmektedir. Hipotiroidi bulunan yetişkin sıçanlarda görülen nörojenez eksikliği, hipokampustaki BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) ifadesinin azalmasıyla bağlantılıdır. Bu durum, BDNF promotörünün tiroid hormonlarına duyarlı olmasından dolayı önem taşımaktadır (Osnaya-Brizuela et al., 2024).

5.4. Şizofreni

Şizofreni, birey ve toplum üzerinde derin etkileri olan, davranışsal ve bilişsel düzensizliklerle seyreden kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Şizofreni hastalarında tiroid fonksiyonlarında değişiklikler gözlemlenmekte olup, bu konuda yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Şizofreni hastalarında dopaminerjik fonksiyon bozukluğu gözlemlenmekte olup, akut psikotik evrede bu durum dopamin sentezi ve salınımındaki artış ile dinlenme halindeki sinaptik dopamin konsantrasyonlarının yükselmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tiroid hormonlarının gen ekspresyonunu düzenleyen genomik

reseptörleri (TR α 1 ve TR β 1) beyin korteksi ve hipokampusta bulunur ve dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistemleri modüle eder. Klinik olarak, hipertiroidizm psikotik semptomlarla, hipotiroidizm ise şizofreninin negatif semptomlarına benzer duygudurum bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Hipotiroidi hastalarında şizofreni tanısının daha yaygın olduğu bildirilmiş (Misiak et al., 2021).

Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi merkezi nörotransmitterler, hipotalamus tarafından kontrol edilen ön hipofiz fonksiyonlarıyla etkileşimde bulunur. Özellikle dopaminin, tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımını inhibe ettiği bilinmektedir; dopamin veya dopamin agonistleri uygulandığında, dolaşımdaki TSH seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, primer tiroid yetmezliği yaşayan bireylerde dopamin reseptör blokleri olan metoklopramidin serum TSH seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, şizofreni ile ilişkili serotonerjik ve glutamaterjik sistemlerin tiroid hormonlarıyla bağlantılı olduğu da rapor edilmiştir. Bu bağlamda, hipotiroidi veya yüksek TSH seviyeleri ile şizofreni gelişimi arasında bir nedensellik ilişkisi olabileceği öne sürülmekte, ancak bu durumun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır (Freuer & Meisinger, 2023).

5.5. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde en yaygın görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir ve son yıllarda prevalansında artış gözlemlenmektedir. Konsantrasyon güçlüğü, davranış kontrolünde zorluk ve fiziksel hiperaktivite gibi belirtilerle karakterize edilen bu bozukluk, bireyin akademik, sosyal ve duygusal işlevselliği üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır ve birçok vakada yetişkinlik dönemine kadar devam etmektedir.

DEHB'nin ortaya çıkışı, genetik ve çevresel faktörlerin birleşik etkisiyle şekillenmektedir. İkiz ve evlat edinme çalışmaları, bu bozukluğun yaklaşık %77 oranında kalıtsal olduğunu göstermektedir. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), özellikle dopamin ile ilişkili genlerde, DEHB gelişiminde rol oynayabilir; ancak bu genetik değişimlerin etkisi oldukça sınırlıdır. Bunun yanı sıra, gebelik dönemi ve erken çocuklukta kurşun, organofosfat pestisitler ve poliklorlu bifeniller gibi toksik maddelere maruz kalmak, DEHB riskini artırabilmektedir. Ancak, beslenme eksiklikleri, aşırı şeker tüketimi veya yapay gıda renklendiricilerinin DEHB gelişimine doğrudan etkisi olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Tiroid hormonları, beyin gelişimi ve işlevselliğinde kritik bir rol oynar ve bu hormonların dengesizliği, merkezi sinir sisteminde yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açarak bilişsel ve davranışsal sorunlara sebep olabilir. Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HPT) aksı, tiroid hormonlarının düzenlenmesinden sorumludur. Hipotalamus tarafından salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizi tiroid uyarıcı hormon (TSH) üretmeye teşvik eder ve TSH, tiroid bezinin tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salgılamasını uyarır. Bu hormonlar, hücrel büyüme, sinirsel farklılaşma, miyelinleşme ve sinaptogenez süreçlerinde hayati bir rol oynar ve herhangi bir bozulma, uzun vadeli nörolojik değişikliklere yol açabilir.

Tiroid bozuklukları ile DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu bağlamda en önemli bulgulardan biri, gebelik sırasında annede görülen hipertiroidinin çocuklarda DEHB riskini artırabilmesidir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde tiroid hormonlarının aşırı seviyede olması, fetüsün beyin yapısını değiştirebilir ve ilerleyen dönemlerde bilişsel ve davranışsal sorunlara yol açabilir. Ayrıca, gebelik sırasında yüksek tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri ve otoimmün tiroidit varlığı da çocuklarda DEHB riskini artırabilecek faktörler

arasındadır. Bununla birlikte, gebelikte iyot alımı ile çocuklarda DEHB teşhisi arasındaki ilişki hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar, yetersiz iyot alımının çocuklarda DEHB semptomlarının artmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürse de, iyot alımı ile DEHB teşhisi arasında kesin bir bağlantı kurmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tiroid bozukluklarının fetal dönem dışında, çocukluk dönemindeki etkileri de incelenmiştir. Çocuklarda hipertiroidi, DEHB ile benzer belirtiler gösterebilir. Kaygı, sinirlilik, aşırı hareketlilik ve huzursuzluk gibi semptomlar, hem hipertiroidi hem de DEHB’de yaygın olarak görülmektedir ve bu benzerlik, araştırmacıları iki durum arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı incelemeye yönlendirmiştir. Bazı çalışmalar, hipertiroidili çocukların, sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksek oranda DEHB tanısı aldığını ortaya koymuştur. Daha da dikkat çekici olan ise, bazı vakalarda DEHB tanısının hipertiroidi tanısından önce konmuş olmasıdır. Bunun yanı sıra, normal referans aralığında olsa bile, TSH seviyeleri üst çeyrekte olan çocukların daha fazla DEHB semtomu gösterdiği belirlenmiştir.

Tiroid fonksiyonu ile DEHB arasındaki ilişki, endokrinoloji ve nörobilim araştırmalarında güncelliğini koruyan bir konudur. Tiroid bozukluklarının, özellikle hipertiroidinin, DEHB gelişiminde rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmasına rağmen, bu ilişkinin doğası hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalar arasında yöntemsel farklılıklar, küçük örneklem büyüklükleri ve değişken tanı kriterleri, bu alandaki bulguların tutarsız olmasına neden olabilmektedir. Tiroid hormonlarının beyin gelişimindeki kritik rolü göz önüne alındığında, DEHB’li çocuklarda ve annelerinde tiroid fonksiyonlarının daha ayrıntılı incelenmesi, bu bozukluğun altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Daha geniş örneklem gruplarıyla yürütülecek uzunlamasına

çalışmalar, genetik ve çevresel faktörlerin detaylı analizi, bu ilişkinin daha net bir şekilde aydınlatılmasına ve etkili önleyici ve tedavi edici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Albrecht et al., 2020).

5.6. Parkinson

Merkezi sinir sisteminin optimal işlevselliği, hormonal, metabolik ve genetik faktörlerin kusursuz dengesine bağlıdır. Bu faktörlerde meydana gelen en ufak bir düzensizlik, nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlayabilir. Bu bağlamda, tiroid hormonlarının nörolojik dengeyi sağlama ve merkezi sinir sisteminin sağlığını koruma konusundaki kritik rolü göz ardı edilemez. Son yıllarda yapılan araştırmalar, tiroid fonksiyon bozukluklarının yalnızca beyin aktivitesi üzerinde etkili olmadığını, aynı zamanda Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif rahatsızlıkların gelişme riskini artırabileceğini ortaya koymuştur.

Parkinson hastalığı, en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biri olup, substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Titreme, hareketlerde yavaşlama, kas sertliği ve denge bozuklukları gibi belirtilerle kendini gösteren bu hastalık, hem genetik hem de çevresel etmenlerden etkilenmektedir. Ancak, güncel çalışmalar, metabolik ve hormonal durumun, özellikle de tiroid fonksiyonlarının, hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi üzerinde belirleyici olabileceğini vurgulamaktadır.

Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3), hücrel metabolizmanın düzenlenmesi ve sinir hücrelerinin sağlıklı işleyişinin korunmasında kilit rol oynar. Hipotiroidi ve hipertiroidi, tiroid bezinin en yaygın işlev bozuklukları olup, her ikisi de hücrel metabolizmayı değiştirme ve nörolojik dengenin bozulmasına yol açma potansiyeline sahiptir. Hipotiroidi, tiroid hormonlarının yetersiz üretimi ile karakterizedir ve dopaminerjik

nöronların aktivitesini düşürerek oksidatif strese duyarlılığı artırabilir. Bu süreç, beyin fonksiyonlarının azalmasına ve Parkinson hastalığında görülen nöronal yıkımın hızlanmasına neden olabilir. Buna karşılık, hipertiroidi, tiroid hormonlarının aşırı üretimi ile tanımlanır ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak nöroinflamasyonu tetikleyebilir, bu da nörodejeneratif süreçleri hızlandırabilir.

Yapılan değerlendirmeler, her iki tiroid işlev bozukluğunun da Parkinson hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipotiroidi hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla Parkinson'a yakalanma olasılığı daha yüksektir. Benzer şekilde, hipertiroidi hastalarında da bu nörodejeneratif bozukluğa yakalanma riski belirgin şekilde artmıştır. Bu bulgular, tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinin, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve yönetilmesinde önemli bir strateji olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, birkaç olası biyolojik yolak öne sürülmektedir. İlk olarak, tiroid hormonlarının dopaminerjik nöronların gelişimi ve işlevselliği üzerinde belirleyici bir rol oynadığı bilinmektedir; dolayısıyla bu hormonlardaki dengesizlikler, bu hassas sinir ağlarında bozulmalara yol açabilir. İkinci olarak, oksidatif stres ve inflamasyonun, Parkinson hastalığının patogeneziindeki temel faktörlerden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, hipotiroidi kaynaklı antioksidan savunma mekanizmalarındaki zayıflama veya hipertiroidi ile ilişkili aşırı inflamasyon süreçleri, nöronal kaybı hızlandırabilir. Ayrıca, her iki hastalık arasında genetik düzeyde ortak biyolojik yolların bulunabileceği ve belirli genetik faktörlerin hem tiroid bozukluklarına hem de Parkinson hastalığına yatkınlık sağlayabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, tiroid tedavilerinin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkisi de dikkat çeken bir konudur. Yapılan bazı araştırmalar, tiroid hormon düzeylerinin titizlikle düzenlenmesi

ile bilişsel fonksiyonların iyileştirilebileceğini ve sinir sistemi üzerindeki olumsuz etkilerin hafifletilebileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yönelik önemli bir bilimsel temel oluşturmakta ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin şekillendirilmesine katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak, tiroid işlev bozuklukları ve Parkinson hastalığı arasındaki bağlantının daha iyi anlaşılması, önleyici ve terapötik müdahalelerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Gelecekteki araştırmalar, bu ilişkinin moleküler ve fizyolojik temellerini daha ayrıntılı şekilde ortaya koyarak, tedaviye yönelik yenilikçi stratejilerin oluşturulmasına olanak tanıyabilir. Bu alana yönelik artan ilgi, yalnızca Parkinson hastalığının yönetiminde değil, genel olarak nörodejeneratif hastalıkların yükünün azaltılmasında da kritik bir rol oynayacaktır (Charoenngam et al., 2022).

5.7. Alzheimer

Merkezi sinir sistemi hastalıkları oldukça geniş bir spektrumda yer almakta olup, bu hastalıklar arasında Alzheimer hastalığı (AH) önemli bir yer tutmaktadır. AH, en yaygın nörodejeneratif hastalık olarak bilinir ve demansın en sık rastlanan sebebidir. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, amiloid plak birikimi, hiperfosforile tau proteinlerinin nörofibriler yumaklar oluşturması ve glinfatik sistemin işlev bozukluğu gibi mekanizmaların hastalığın gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, Parkinson hastalığı ile ilişkili dopaminerjik sistemdeki bozuklukların da AH'nın ortaya çıkmasında rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

Tiroid hormonlarının (TH) Alzheimer hastalığı üzerindeki etkilerine dair mevcut veriler çelişkili bir tablo çizmektedir. Alzheimer hastalarında hafif hipotiroidi ile ilişkili olarak serumda artmış TSH ve azalmış T4 seviyeleri gözlemlenmiştir. Tiroid hormonlarının amiloid prekürsör protein gen ekspresyonunu

baskılayarak, tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin AH gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, T3 hormonunun sinir büyüme faktörü ekspresyonunu artırarak nörit büyümesini desteklediği ve β -sekretazı inhibe ederek β -amiloid birikimini azalttığı gösterilmiştir. AD hastalarında T3 seviyeleri ile bellekle ilişkili beyin bölgelerinde azalmış serebral perfüzyon arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı araştırmalar AH ile artmış T3 ve T4 seviyeleri arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Hafif demans hastalarında yüksek T4 seviyeleri rapor edilmiş, ayrıca normal FT3 ve T3 seviyelerine rağmen FT3/FT4 ve TT3/TT4 oranlarının düşük olması, T4'ün aktif T3'e periferik dönüşümündeki bozulmayı işaret etmektedir. Ek olarak, ajitasyon ve iritabilite gösteren AH hastalarında yüksek TSH seviyeleri tespit edilmiştir. Artmış tiroid hormonlarının metabolizmayı hızlandırarak oksidatif stresi artırabileceği ve bu durumun Alzheimer hastalarında nöronal fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmektedir (Sawicka-Gutaj et al., 2022).

5.8. Epilepsi

Epilepsi, nöronların anormal ve senkronize bir şekilde aktive olmasıyla tanımlanan bir nörolojik hastalıktır. Bu durum, elektriksel deşarjların uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar. Her yaş grubunu ve her iki cinsiyeti etkileyebilen epilepsi, özellikle çocuklar ve yetişkinlerde fokal nöbetlerin sık görülmesiyle dikkat çeker. Ancak, vakaların yaklaşık yarısında kesin bir etiyolojik faktör belirlenememektedir. Epilepsinin patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır ve genel olarak genetik ve edinsel nedenler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Edinsel epilepsi, kafa travmaları, inme, enfeksiyonlar, tümörler ve zamanla moleküler ve hücrel değişikliklere yol açan beyin hasarları gibi etkenlerle tetiklenebilir. Epilepsinin gelişiminde rol oynayan diğer etmenler arasında oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve inhibitör

ile uyarıcı amino asitlerin düzenlenmesindeki değişiklikler bulunmaktadır. Bu süreçlerin çoğunda tiroid hormonları (TH'ler) önemli bir rol üstlenmektedir. Mitokondriler, epileptogenezde oksidatif stresin oluşumunu tetikleyerek epilepsiye neden olabilir. Daha önce belirtildiği gibi, mitokondriyal metabolizma TH'ler tarafından düzenlenmektedir ve bu durum, tiroid fonksiyon bozukluklarının epilepsinin patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, TH'ler, nörotrofinler gibi epileptik nöbetlerin tetiklenmesinde rol oynayan gen ürünlerinin ekspresyonunu da etkileyebilir. Bu ürünlerin nöbet oluşumundaki potansiyel ilişkisi iyi bir şekilde belgelenmiştir ve TH'lerin nörotrofin transkripsiyonunu modüle etme etkisi ile bağlantılı olabilir. Epilepsi tedavisi, tiroid hormon seviyelerini ve bunların biyosentezini, taşınmasını, salgılanmasını ve metabolizmasını etkileyebilir. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların başlanması sonrasında özellikle T4 seviyelerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, ilaçların TH'leri taşıyıcı proteinlerinden ayırması, TH metabolizmasını düzenleyen enzimleri uyarması, sitokrom P450 aktivasyonunu tetiklemesi ve T4'ün T3'e dönüşümünü artırmasıyla ilişkilendirilmiştir. Tüm bu mekanizmalar hem subklinik hem de belirgin hipotiroidiye yol açabilir. Bu nedenle, epilepsi tedavisi sırasında tiroid hormon seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi önem taşımaktadır (Sawicka-Gutaj et al., 2022).

6. SONUÇ

Tiroid hormonları (TH'ler), merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimi ve işlevselliğinde kritik bir rol oynar ve enerji metabolizmasını düzenleyerek nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Tiroid hormonları, nöronal farklılaşma, miyelinizasyon, sinaptik plastisite ve nörotransmitter dengesi gibi temel süreçleri düzenleyerek beyin fonksiyonlarını

şekillendirir. Hem hipotiroidi hem de hipertiroidi, beyin metabolizmasını etkileyerek Parkinson hastalığı, demans, depresyon ve Alzheimer gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının özellikle şizofreni ile güçlü bir bağı olduğu gösterilmiş, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının dopamin, serotonin, glutamat ve GABA sistemleriyle etkileşimi bu bağlantıyı desteklemiştir. Tiroid disfonksiyonunun depresyon (şizofreninin negatif semptomları) ve psikoz (pozitif semptomlar) ile ilişkili olması nedeniyle, bu hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, gebelik sırasında annenin tiroid fonksiyon bozuklukları, fetüsün beyin gelişimini etkileyerek çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) riskini artırabilir. İlk trimesterde hipertiroidi, nörogelişimsel süreçleri bozarak ilerleyen yaşlarda bilişsel ve davranışsal problemlere yol açabilir. Tüm bu veriler, tiroid fonksiyonlarının MSS sağlığı üzerindeki kritik etkisini vurgulamakta ve nöropsikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisini daha iyi anlamak için ileri araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

- Albrecht, D., Ittermann, T., Thamm, M., Grabe, H.-J., Bahls, M., & Völzke, H. (2020). The association between thyroid function biomarkers and attention deficit hyperactivity disorder. *Scientific Reports*, 10(1), 18285. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75228-w>
- Almeida, C., Vaisman, M., Costa, A. J. L., Reis, F. A. A., Reuters, V., Teixeira, P., Ferreira, M., Teixeira, L. B. B. de M., Araújo, G. R. B. de, & Brasil, M. A. (2007). Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51, 606–611. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000400016>
- Armstrong, M., Asuka, E., & Fingeret, A. (2025). Physiology, Thyroid Function. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>
- Bauer, M., & Whybrow, P. C. (2021). Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(11), 2341–2347. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01600-w>
- Bladowska, J., Waliszewska-Prosół, M., Ejma, M., & Sasiadek, M. (2019). The metabolic alterations within the normal appearing brain in patients with Hashimoto's thyroiditis are correlated with hormonal changes. *Metabolic Brain Disease*, 34(1), 53–60. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0318-z>
- Charoenngam, N., Rittiphairoj, T., Ponvilawan, B., & Prasongdee, K. (2022). Thyroid Dysfunction and Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 863281. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.863281>

- Choi, J.-H., Cho, J. H., Kim, J. H., Yoo, E.-G., Kim, G.-H., & Yoo, H.-W. (2018). Variable Clinical Characteristics and Molecular Spectrum of Patients with Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in the THRB and SLC16A2 Genes. *Hormone Research in Paediatrics*, 90(5), 283–290. <https://doi.org/10.1159/000493468>
- Coste, A. H., Lofgren, D. H., & Shermetaro, C. (2025). Branchial Cleft Cyst. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499914/>
- Freuer, D., & Meisinger, C. (2023). Causal link between thyroid function and schizophrenia: A two-sample Mendelian randomization study. *European Journal of Epidemiology*, 38(10), 1081–1088. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01034-z>
- Giannocco, G., Kizys, M. M. L., Maciel, R. M., & de Souza, J. S. (2021). Thyroid hormone, gene expression, and Central Nervous System: Where we are. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 114, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.007>
- Głombik, K., Detka, J., Kurek, A., & Budziszewska, B. (2020). Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.586939>
- Grigorova, M., & Sherwin, B. B. (2012). Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: A correlational study. *Hormones and Behavior*, 61(4), 617–622. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.014>
- Jurado-Flores, M., Warda, F., & Mooradian, A. (2022). Pathophysiology and Clinical Features of

- Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the Endocrine Society*, 6(2), bvab194. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194>
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy, G. M., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular Psychiatry*, 22(4), 527–536. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.120>
- Kramer, C. K., von Mühlen, D., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2009). Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: The Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, 161(6), 917–921. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0606>
- Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2023). Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*, 330(15), 1472–1483. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., van Herle, K., Rasgon, N., van Herle, A., Martinez, D., Silverman, D. H., & Bauer, M. (2006). Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *The International Journal of Neuroscience*, 116(8), 895–906. <https://doi.org/10.1080/00207450600550154>
- Misiak, B., Stańczykiewicz, B., Wiśniewski, M., Bartoli, F., Carra, G., Cavaleri, D., Samochowiec, J., Jarosz, K., Rosińczuk, J., & Frydecka, D. (2021). Thyroid hormones in persons with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*

& *Biological Psychiatry*, 111, 110402.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110402>

- Mohammad, M. Y. H., Bushulaybi, N. A., AlHumam, A. S., AlGhamdi, A. Y., Aldakhil, H. A., Alumair, N. A., & Shafey, M. M. (2019). Prevalence of depression among hypothyroid patients attending the primary healthcare and endocrine clinics of King Fahad Hospital of the University (KFHU). *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(8), 2708.
https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_456_19
- Noda, M. (2018). Chapter Thirteen - Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron–Glia Interaction. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 106, pp. 313–331). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.05.005>
- Osnaya-Brizuela, N., Valenzuela-Peraza, A., Santamaría-del Ángel, D., García-Martínez, Y., Pacheco-Rosado, J., Pérez-Sánchez, G., & Sánchez-Huerta, K. (2024). Is the acquired hypothyroidism a risk factor for developing psychiatric disorders? *Frontiers in Psychiatry*, 15.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1429255>
- Przybylak, M., Grabowski, J., & Bidzan, L. (2021). Cognitive functions and thyroid hormones secretion disorders. *Psychiatria Polska*, 55(2), 309–321.
<https://doi.org/10.12740/PP/112470>
- Qiao, D., Liu, H., Zhang, X., Lei, L., Sun, N., Yang, C., Li, G., Guo, M., Zhang, Y., Zhang, K., & Liu, Z. (2022). Exploring the potential of thyroid hormones to predict clinical improvements in depressive patients: A machine learning analysis of the real-world based study. *Journal of Affective Disorders*, 299, 159–165.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.055>

- Samuels, M. H. (2008). Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 15(5), 429. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32830eb84c>
- Samuels, M. H. (2014). Thyroid disease and cognition. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(2), 529–543. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.006>
- Samuels, M. H., Schuff, K. G., Carlson, N. E., Carello, P., & Janowsky, J. S. (2007). Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(7), 2545–2551. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0011>
- Saravanan, P., Chau, W.-F., Roberts, N., Vedhara, K., Greenwood, R., & Dayan, C. M. (2002). Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine: Results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clinical Endocrinology*, 57(5), 577–585. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x>
- Sawicka-Gutaj, N., Zawalna, N., Gut, P., & Ruchała, M. (2022). Relationship between thyroid hormones and central nervous system metabolism in physiological and pathological conditions. *Pharmacological Reports: PR*, 74(5), 847–858. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00377-w>
- Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2025). Physiology, Thyroid Hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
- Smith, C. D., Grondin, R., LeMaster, W., Martin, B., Gold, B. T., & Ain, K. B. (2015). Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. *Thyroid*:

Official Journal of the American Thyroid Association,
25(1), 28–36. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0371>

Tesfaye, E., Getnet, M., Anmut Bitew, D., Adugna, D. G., & Maru, L. (2024). Brain functional connectivity in hyperthyroid patients: Systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1383355. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1383355>

Waliszewska-Prosół, M., & Ejma, M. (2022). Hashimoto Encephalopathy—Still More Questions than Answers. *Cells*, 11(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/cells11182873>

Wekking, E. M., Appelhof, B. C., Fliers, E., Schene, A. H., Huyser, J., Tijssen, J. G. P., & Wiersinga, W. M. (2005). Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 153(6), 747–753. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02025>

Yasoda, A. (2018). [Secondary osteoporosis. Hyperthyroidism.]. *Clinical Calcium*, 28(12), 1619–1625.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDEKİ GÜNCEL GELİŞMELER

Farnaz GHARBALI¹

Abdilmecit ALBAYRAK²

Aslı CEVHER³

1. GİRİŞ

Osteoporoz, kemik kütleinde azalma ve kemik mikro mimarisinde değışiklik ile karakterize, kırıklarda artışa neden olan ilerleyici sistemik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Osteoporoz, proksimal femurun kemik mineral yoğunluğunu (KMY) ölçmek ve bir T-skoru elde etmek için Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) taraması kullanılarak teşhis edilir. Hastanın T-skoru $\leq -2,5$ standart sapması (SD) altında olur ise osteoporoz ile ilişkilendirilir ve kırıklar mevcut ise şiddetli osteoporozu gösterir (Karasik et al., 2010). Dünya çapında tahmini 200 milyon kişiyi etkileyen ve yılda 8,9 milyon kırığa neden olan en yaygın kronik metabolik kemik hastalığıdır (Barnsley et al., 2021). Yaşlanan nüfus nedeniyle osteoporoz prevalansının önemli ölçüde artması muhtemeldir.

Osteoporoz, aşırı kemik erimesinin kemik oluşumunu geride bırakarak düşük kemik kütleine yol açması ve bu

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, farnaz_gharbali@yahoo.com, ORCID: 0009-0000-5997-115X.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, dramecit@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1062-1965.

³ Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı, cevherasl99@gmail.com, ORCID: 0009-0006-6547-5463.

durumun kırık riskini artırması ile karakterize edilir. Omurga, el bileği, kalça ve pelviste yaygın olarak görülen osteoporozla ilişkili kırıklar, kronik ağrı ve bakıma bağımlılığın artmasıyla birlikte yüksek morbidite ve mortaliteye yol açar (Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Osteoporoz tedavisinin temel dayanağı olarak çeşitli ilaç sınıflandırmaları olsa da, bunların güvenliği ve etkinliği ile ilgili endişeler önemli bir sorun haline gelmiştir. Osteoporozun hafife alınması ve yetersiz tedavi edilmesi, ilaç güvenliği ve hastanın uzun süreli tedaviye uyumunun yanı sıra bir diğer önemli endişe kaynağıdır. Bu çalışmanın amacı, osteoporozun patogenezi ve mevcut tedavi seçeneklerini kısaca gözden geçirmek, ardından yeni tedavi yöntemlerini ve bunların etkinlik ve güvenliğine ilişkin kanıtların yanı sıra gelecekteki beklentileri tanıtmaktır.

2. İSKELET BİYOLOJİSİ

Kemik, hem organik (osteoid) hem de inorganik bileşenleri olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Organik matriks esas olarak kemik metabolizmasını düzenleyen tip I kolajen ve kolajen olmayan proteinlerden oluşurken, hidroksiapatit formundaki kalsiyum ve fosfor başta olmak üzere inorganik bileşen mekanik güç sağlar ve kemik kütlesinin %50-70'ini oluşturur (Clarke ,2008 ; Robey ,1996). Kemik, kortikal (kemik kütlesinin %80'i) ve trabeküler (%20) tiplere ayrılır. Kortikal kemik yoğun, düşük devir hızına sahip ve yapısal bütünlüğü korurken, trabeküler kemik metabolik olarak daha aktif, daha yüksek devir hızına sahip ve kırılabilir kırıklarına daha yatkındır (Clarke ,2008 ; Oftadeh et al .,2014). Kemik hücresel bileşeni başlıca üç hücreden oluşur: osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar. Osteositler, matrisin lakünalarında bulunur ve kemik oluşumunda mekanik duyuşsal bir işlevi vardır. Osteoblastlar osteoid sentezlerken, osteoklastlar kemik dokusunu

enzimatik olarak rezorbe eder (Olsen et al., 2000; Gao ,2021). Bu üç hücre tipi, kemik büyümesi ve yenilenmesi için hayat boyu önemlidir.

2.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

KMY ölçümü osteoporoz tanısında, kırık riskinin değerlendirilmesinde ve hastaların takibinde kullanılmaktadır. Ölçüm yöntemi ne olursa olsun, düşük KMY artmış kırık riskini göstermektedir. (Sindel et al., 2015).

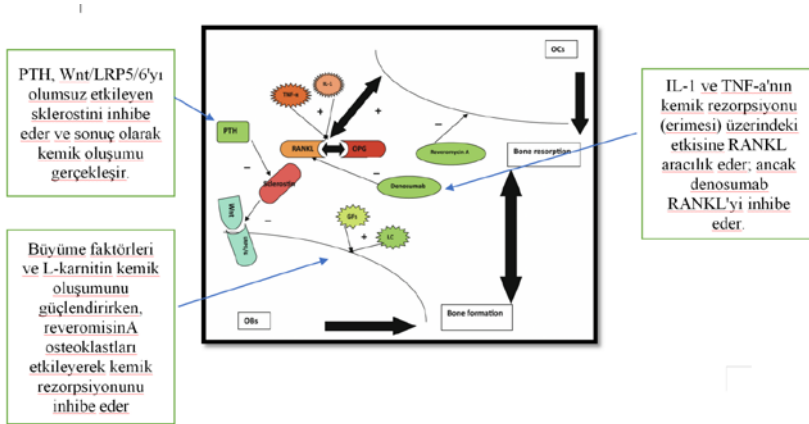
2.1.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü İçin Endikasyonlar

- 65 yaş ve üstündeki tüm kadınlar ve 70 yaş üstündeki tüm erkekler
- 65 yaş altındaki perimenopozal ve postmenopozal kadınlar ile 50-69 yaş arasındaki kemik kırılma riski taşıyanlar erkekler,
 - o Düşük vücut ağırlığı (vücut kitle indeksi $< 20 \text{ kg/m}^2$)
 - o Uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi (≥ 3 ay) devam eden veya yakın zamanda başlanmış olanlar
 - o Osteoporotik kırık öyküsü bulunan aile üyeleri
 - o Erken menopoz (< 45 yaş)
 - o Sigara içme
 - o Aşırı alkol tüketimi
- 50 yaş ve sonrası fragilite kırığı geçiren yetişkinler
- Sekonder osteoporoz (Bağcıacı et al., 2021).

2.2. Patogenez

Kemik yeniden şekillenmesi, kemik gücü ve kalitesinin korunmasında çok önemli bir süreçtir. İnflamatuar mediatörler de dahil olmak üzere farklı hücreler ve mediatörler çeşitli sinyal yolları oluşturarak bu yenilenme sürecine katkıda bulunur (Salari et al.,2008).

Ana inflamatuvar sitokin olan TNF-a kemik rezorpsiyonunda önemli bir role sahipken, IL-1 ve IL-6 gibi diğer inflamatuvar araçların rolü de göz ardı edilmemelidir. Nükleer faktör-kB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve reseptörü, osteoblastların yüzeyinde eksprese edilen ve aktivasyonları osteoklastları uyaran TNF-a ailesine aittir. RANKL, ilik stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilir ve osteoklastların yüzeyine bağlanarak osteoklast farklılaşmasını uyarır (Gallagher et al.,2010). Bu yolları etkileyen farklı faktörler artık ilgi odağı haline gelmiştir. Oksidatif stres, doymamış yağ asitleri, prostaglandinler ve homosistein, TNF- α yolu gibi farklı yollar aracılığıyla kemik yeniden şekillenmesini etkilemektedir (Abdollahi et al.,2005). Tedavi yöntemleriyle ilişkili olarak patogenezin şematik bir görünümü Şekil 1 (Salari Sharif et al.,2010) 'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Osteoporoz patofizyolojisinin kısa bir şematik görünümü

3. GÜNCEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Osteoporoz için mevcut tedavi seçenekleri arasında farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleler yer almaktadır. Farmakolojik olmayan müdahaleler osteoporozun

önlenmesi ve tedavisi için önemlidir ve osteoporozu olan tüm hastalar için düşünülmelidir. Bununla birlikte, kırık riski daha yüksek olan osteoporoz hastaları için farmakolojik tedavi gereklidir. Osteoporoz tedavisi genellikle tek bir farmakolojik ajanla başlar. Tedavi sırasında bir kırık meydana gelirse veya tedavi etkinliği ile ilgili endişeler varsa, farmakolojik ajanın değiştirilmesi gerekebilir. Ayrıca, bazı hastalar tedavide değişiklik yapılmasını gerektirecek yan etkiler yaşayabilir (Tabatabaei-Malazy et al., 2017). Farmakolojik müdahaleler arasında bifosfonatlar, hormon replasman tedavisi, seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler), kalsitonin, denosumab, teriparatid ve diğer yeni geliştirilen ajanlar yer almaktadır. Bifosfonatlar genellikle osteoporoz için ilk tedavi seçeneği olarak kullanılır. Hastalar belirli farmakolojik ajanlara farklı yanıtlar verebildiğinden tedavi planlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması önemlidir.

3.1. Farmakolojik Müdahaleler

Farmakolojik müdahaleler, hastalık veya ilaç kaynaklı kemik kaybı olan osteoporozun başlıca tedavi yöntemidir. Farmakolojik ajanlar genel olarak antirezorptif ajanlar veya anabolik ajanlar olarak sınıflandırılabilir (Tabatabaei-Malazy et al., 2017).

Antirezorptif ajanlar ayrıca hormonal veya hormonal olmayan ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Hormonal ajanlar östrojen ve paratiroid hormonunu, hormonal olmayan ajanlar ise bifosfonatları, kalsitonini, seçici östrojen reseptör modölatörlerini ve denosumabı içerir (Asafo-Adjei et al.,2016).

3.1.1. Günümüzde Kullanılan Antirezorptif İlaçlar

3.1.1.1. Bifosfonatlar

Osteoporoz tedavisi için reçete edilen ilk basamak ilaçlardır. Vertebral, kalça ve diğer vertebral olmayan kırıklar da

dahil olmak üzere her türlü kırık riskini azaltmada etkilidirler (Fontalis et al., 2019). Bifosfonatlar KMY'yi iyileştirir ve kırık riskini azaltır (Wells et al.,2008), kemik rezorpsiyonunu engelleyerek, kemik mimarisini restore eder (Dufresne et al.,2003). Etki mekanizmalarına göre, nitrojen içeren alkil amino bifosfonatlar (pamidronat, neridronat, alendronat, ibandronat olpandronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimi üzerinden; nitrojen içermeyen bifosfonatlar ise (tiludronate, etidronat, klodronat) adenozin trifosfat üzerinden etki ederler (Sindel ,2013).

3.1.1.2. Kalsitonin

Osteoklastların aktivitesini inhibe eden bir polipeptit hormonudur ve burun spreyi veya enjeksiyon formlarında mevcuttur. Yeni vertebral kırık riskini azaltmada etkilidir ancak vertebral olmayan kırıklar üzerinde etkisi yoktur (McLaughlin et al., 2023). Zayıf anabolik etkisi nedeniyle osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için ikinci veya üçüncü basamak ilaç sınıfı olarak sınıflandırılır (Salari Sharif et al.,2010).

3.1.1.3. Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri

Kemik ve kardiyovasküler sistemler üzerinde östrojene benzer özelliklere, meme ve endometriyum üzerinde östrojen antagonistik etkilere sahip nonsteroidal sentetik bileşiklerdir (Salari Sharif et al.,2010). SERM'ler, hedef dokuya bağlı olarak östrojen reseptörlerinde agonist veya antagonist aktivite gösteren hormonal olmayan ajanlardır. Osteoporotik kadınlarda KMY'de iyileşme sağlar ve vertebra kırık riskini azaltır. Ayrıca, meme kanserini önlemede etkili ve güvenlidir. Östrojenin kemik ve lipid profili üzerindeki etkinliği ile uterus ve meme hücrelerinde anti-östrojen etkileri bulunur. Seçici östrojen reseptör modülatörleri, bisfosfonatları tolere edemeyen yüksek kırık riski taşıyan kadınlar için uygundur(Sindel,2013; Byun et al., 2024).

3.1.1.4. Denosumab

Osteoklast (OC) öncüllerinin yüzeyindeki RANK reseptörlerinin ligandına (RANKL) karşı geliştirilen insan IgG2 monoklonal antikordur (mAb) (Lacey et al., 2012).TNF reseptörü ile ilişkili faktörlerin ve RANK'ın sitoplazmik alanındaki spesifik bölgelere bağlanması, OC'lerin farklılaşması ve hayatta kalması için çok önemlidir (Boyce et al .,2008) . OC öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek olan ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kullanım için onaylanmıştır (Diab et al.,2013; Seeman et al.,2010). Denosumab, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) yolunu bloke ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bunu, RANKL'nin osteoklast öncü hücrelerinin ve olgun osteoklastların yüzeyinde bulunan bir reseptör olan RANK'a bağlanmasını önleyerek yapar. RANKL'nin bu inhibisyonu, pre-osteoklastların farklılaşmasını durdurur ve olgun osteoklastlarda apoptozu indükler (Kendler et al.,2022).

3.1.2. Günümüzde Kullanılan Anabolik Ajanlar

3.1.2.1. Paratiroid Hormonu (PTH) Analogları

Osteoporoz tedavisinde genellikle antiresorptif ilaçlar kullanılmasına rağmen alternatif osteoporoz tedavisinde aralıklı PTH verilebilmektedir. PTH tedavisinin faydalı etkileri PTH'nın osteoblastogenezi ve osteoblast ömrünü uzatması ile açıklanabilir. PTH'nın tedavide en sık kullanılan iki formu PTH 1-34 (Teriparatid) ve PTH 1-84'dür (Sindel ,2013).

3.1.2.2. Stronsiyum Ranelat

Kemik yıkımını baskılayan ve aynı zamanda kemik oluşumunu uyarıcı bir etki mekanizmasına sahiptir. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri uyatarak preosteoblastların osteoblastlara farklılaşmasını artırır ve osteoblastlardan

osteoprotegerin sentezini artırarak osteoklastları inhibe eder. Stronsiyum ranelat KMY'yi artırır ve vertebral ve vertebral olmayan kırık riskini azaltır (Das et al.,2013 ; Hurtel-Lemaire et al.,2008) .Buna ek olarak, osteoblast farklılaşmasını ve çoğalmasını indükleyebilir ancak kemik üzerindeki etkisi oldukça azdır ve etkilerinin bir kısmı prostaglandinler aracılığıyla düzenleniyor gibi görünmektedir (Zhu et al., 2007; Choudhary et al., 2007).

3.2. Farmakolojik Olmayan Müdahaleler

Farmakolojik olmayan müdahaleler, osteoporoz riskini ve etkilerini ilaçsız olarak iyileştirmeyi amaçlar ve farmakolojik müdahalelere kıyasla basit, daha ucuz ve daha erişilebilir tedavi seçenekleridir. Diyet düzenlemesi, rutin olarak değerlendirilen ilk farmakolojik olan müdahale olmalıdır. Kalsiyum ve D vitamini kemik sağlığı için en kritik besin maddeleridir ve bunların eksikliği osteoporoz gelişimiyle doğrudan bağlantılıdır. Sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri de osteoporoz yönetimi için temel farmakolojik olmayan müdahaleler olarak kabul edilmektedir (Senderovich et al., 2017).

3.3. Yeni Gelişen Tedaviler

Son yıllarda, osteoporoz tedavisinde halen araştırılmakta olan bir dizi yeni farmakolojik ajan ortaya çıkmıştır. Osteoporoz yönetiminde yeni kuşak terapötiklerin hedefi; aşırı kemik rezorpsiyonunu önlemek, kemik formasyonunu artırmak, kırıkların prevalansını azaltmak, uygulanacak ajanların uygulama kolaylığı, düşük yan etki insidansı, diğer ilaçlar ile etkileşimi olmaması, düşük maliyet ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır(Aibar-Almazán et al.,2022).

3.3.1. Wnt-İnhibitör Antagonistleri

Sklerostin (SOST) ve dickkopf-1 (dkk1), kemiğe spesifik standart Wnt/ β -katenin yolunun endojen inhibitörleridir. SOST, osteoblastlardaki Wnt ligantı ve LRP5/6 koreseptörleri arasındaki karşılıklı etkileşimi antagonize ederek doğal Wnt sinyalinin inhibisyonu yoluyla kemik formasyonunun bir negatif regülatörüdür. Yeni geliştirilen Romosozumab, kemik hücreleri tarafından salgılanıp kemik formasyonunu inhibe eden bir protein olan sklerostini inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Antirezorptif ajandan daha çok kemik formasyonunu stimüle eden anabolik bir ajandır (Lippuner ,2012 ; Song et al., 2025).

3.3.2. Katepsin K İnhibitörleri

Katepsinler, büyük ölçüde proteolitik aktiviteleri yoluyla çok sayıda biyolojik süreçte yer alan temel enzimlerdir. Katalitik mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar: Katepsinler B, C, F, H, K, L, V, O, S, W ve X sistein proteazlardır; Katepsinler D ve E aspartil proteazlardır; Katepsinler A ve G ise serin proteazlardır (Frolova et al.,2023). Kemik yeniden şekillenmesi sırasında, aktive olmuş osteoklastlar bir serin proteaz olan ve matriks proteinlerini ve tip I kolajeni parçalayan katepsin K üretir (Gauthier et al.,2008 ; Drake et al.,2017).Katepsin K'nın kemik rezorpsiyonundaki önemli rolü kanıtlanmıştır. Osteoklastlarda katepsin K'nın aşırı üretimi ile kemik döngüsünün hızlanması arasındaki bağlantı çeşitli hayvan çalışmalarında doğrulanmıştır. Katepsin K'nın serum konsantrasyonunun kırık insidansı, KMY ve kemik biyobelirteçleri ile korelasyonu belirtilmiştir ve kırık riskini tahmin etmek için bir belirteç olarak bilinmektedir. Asodanacatib, odanacatib ve balicatib gibi katepsin K inhibitörleri antirezorptif ajanlar olarak değerlendirilmiş ve etkinlikleri farklı faz II klinik çalışmalarda doğrulanmıştır. Geri dönüşümlü nonpeptidik biaril katepsin K inhibitörü olan

odanacatib, 93 saate kadar yarı ömürlü olup KMY arttırılmasında etkilidir. (Sindel ,2013).

3.3.3. Glukagon Benzeri Peptid 2 (GLP-2)

Gıda alımına yanıt olarak bağırsak mukozasından salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur. Gece yatmadan önce kullanıldığında kemik oluşumunu etkilemeden antirezorptif etki gösterir (Deal ,2009).İnsanlarda GLP2 ve kemik sağlığı arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar, karışık gıda tüketmenin GLP2 seviyelerinde artışla birlikte kemik erimesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, GLP2 tedavisinin kemik erimesini önemli ölçüde azalttığı ve kemik kütlesini artırdığı bulunmuştur(Montes Castillo et al.,2019) .Yapılan bir çalışmada altmış postmenopozal kadına, 14 gün boyunca 1.6 mg ve 3.2 mg olmak üzere iki farklı doz GLP-2 subkutan olarak uygulanmış olup sonuçlar plasebo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; GLP-2 uygulanan kadınların serum ve idrar CTX seviyelerinde azalma görülmesine rağmen, serum osteokalsin ve prokollajen tip I N-terminal propeptid düzeylerinde değişiklik olmamıştır. (Henriksen et al.,2007).

4. SONUÇ

Son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, osteoporoz ve buna bağlı kırıkların önlenmesi ve tedavisi karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Osteoporozda halen bifosfonatlar en önemli tedavi yöntemidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan bifosfonatlarda olduğu gibi osteoporoz tedavisinde kullanılan ideal bir ilaçtan; kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken aynı zamanda kemik formasyonunu da artırması beklenir. Wnt yolunun epigenetik düzenlemesi de dahil olmak üzere osteoporoz patogenezindeki moleküler olayların derinlemesine anlaşılması, daha iyi etkinlik

ve daha az yan etkiye sahip yeni ilaçların geliştirilmesini kolaylaştırabilir

KAYNAKÇA

- Abdollahi, M., Larijani, B., Rahimi, R., & Salari, P. (2005). Role of oxidative stress in osteoporosis. *Therapy*, 2(5), 787–796. doi:10.2217/14750708.2.5.787
- Aibar-Almazán, A., Voltes-Martínez, A., Castellote-Caballero, Y., Afanador-Restrepo, D. F., Carcelén-Fraile, M. D. C., & López-Ruiz, E. (2022). Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 9465. doi:10.3390/ijms23169465
- Asafo-Adjei, T. A., Chen, A. J., Najarzadeh, A., & Puleo, D. A. (2016). Advances in Controlled Drug Delivery for Treatment of Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, 14(5), 226–238. doi:10.1007/s11914-016-0321-4
- Bağcı S, Uğurlu İ (2021) .Sık Karşılaşılan Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümü (DXA: Dual X-ray Absorbsiyometri) Hataları: Tek Merkezli, Retrospektif Kesitsel Çalışma. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi* 4 2 28–33.doi:10.33713/egotbd.897655
- Barnsley, J., Buckland, G., Chan, P. E., Ong, A., Ramos, A. S., Baxter, M., ... Patel, H. P. (2021). Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(4) , 759–773. doi:10.1007/s40520-021-01817-y
- Boyce, B. F., & Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 139–146. doi:10.1016/j.abb.2008.03.018
- Byun, S. E., Kim, H., Lee, S. Y., & Kim, S. M. (2024). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) with vitamin D

- composite agent can prevent fracture better than SERMs treatment: based on the National Health Claims Database 2017–2019. *Osteoporosis International*, 35(5), 775–783.
- Choudhary S, Halbout P, Alander C et al (2007). Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prosta glandins. *J Bone Miner Res* 22:1002–1010. doi: 10.1359/jbmr.070321
- Clarke B (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:S131–S139. doi:10.2215/CJN.04151206
- Das S, Crockett JC.(2013). Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.*;7:435-48. doi: 10.2147/DDDT.S31504
- Deal C. (2009). Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*;21:380-5. doi:10.1097/BOR.0b013e32832cbc2a
- Diab, D. L., & Watts, N. B. (2013). Denosumab in osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(2), 247–253. doi:10.1517/14740338.2014.860133
- Drake, M. T., Clarke, B. L., Oursler, M. J., & Khosla, S. (2017). Cathepsin K inhibitors for osteoporosis: biology, potential clinical utility, and lessons learned. *Endocrine reviews*, 38(4), 325–350. doi:10.1210/er.2015-1114
- Dufresne, T. E., Chmielewski, P. A., Manhart, M. D., Johnson, T. D., & Borah, B. (2003). Risedronate Preserves Bone Architecture in Early Postmenopausal Women In 1 Year as Measured by Three-Dimensional Microcomputed Tomography. *Calcified Tissue International*, 73(5), 423–432. doi:10.1007/s00223-002-2104-4

- Fontalis, A., Kenanidis, E., Kotronias, R. A., Papachristou, A., Anagnostis, P., Potoupnis, M., & Tsiridis, E. (2019). Current and emerging osteoporosis pharmacotherapy for women: state of the art therapies for preventing bone loss. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1–12. doi:10.1080/14656566.2019.1594772
- Frolova, A. S., Tikhomirova, N. K., Kireev, I. I., Zernii, E. Y., Parodi, A., Ivanov, K. I., & Zamyatnin Jr, A. A. (2023). Expression, intracellular localization, and maturation of cysteine Cathepsins in renal embryonic and cancer cell lines. *Biochemistry (Moscow)*, 88(7), 1034-1044.
- Gallagher JC, Sai AJ (2010). Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas* 65:301–307. doi:10.1016/j.maturitas.2010.01.002
- Gao, Y., Patil, S., & Jia, J. (2021). The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8182. doi:10.3390/ijms22158182
- Gauthier, J. Y., Chauret, N., Cromlish, W., Desmarais, S., Duong, L. T., Falgoutret, J.-P., Black, W. C. (2008). The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(3), 923–928. doi:10.1016/j.bmcl.2007.12.047
- Henriksen, D. B., Alexandersen, P., Hartmann, B., Adrian, C. L., Byrjalsen, I., Bone, H. G., Christiansen, C. (2007). Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2. *Bone*, 40(3), 723–729. doi:10.1016/j.bone.2006.09.025

- Hurtel-Lemaire, A. S., Mentaverri, R., Caudrillier, A., Cournarie, F., Wattel, A., Kamel, S., Brazier, M. (2008). The Calcium-sensing Receptor Is Involved in Strontium Ranelate-induced Osteoclast Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 284(1), 575–584. doi:10.1074/jbc.m801668200
- Karasik, D., & Kiel, D. P. (2010). Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone*, 46(5), 1226–1237. doi:10.1016/j.bone.2010.01.382
- Kendler, D. L., Cosman, F., Stad, R. K., & Ferrari, S. (2022). Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review. *Advances in Therapy*, 39(1), 58–74. doi:10.1007/s12325-021-01936-y
- Lacey, D. L., Boyle, W. J., Simonet, W. S., Kostenuik, P. J., Dougall, W. C., Sullivan, J. K., Dansey, R. (2012). Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(5), 401–419. doi:10.1038/nrd3705
- Lippuner K. (2012). The future of osteoporosis treatment - a research update. *Swiss Med Wkly*;142:13624. doi:10.4414/smw.2012.13624
- McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al.(2013). Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126:13-20
- McLaughlin, M. B., Awosika, A. O., & Jialal, I. (2023). Calcitonin. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Montes Castillo, M. C., Martínez Ramírez, M. J., Soriano Arroyo, R., Prieto Gomez, I., Segarra Robles, A. B., Garrido-Martínez, M., Delgado Rodríguez, M. (2019). Glucagon-

like peptide 1 and Glucagon-like peptide 2 in relation to osteoporosis in non-diabetic postmenopausal women. Scientific Reports, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-50117-z

- Oftadeh, R., Perez-Viloria, M., Villa-Camacho, J. C., Vaziri, A., & Nazarian, A. (2014). Biomechanics and Mechanobiology of Trabecular Bone: A Review. Journal of Biomechanical Engineering, 137(1), 010802. doi:10.1115/1.4029176
- Olsen BR, Reginato AM, Wang W (2000). Bone development. Annu Rev Cell Dev Biol 16:191–220
- Robey PG (1996). Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. Connect Tissue Res 35:131–136
- Salari P, Rezaie A, Larijani B, Abdollahi M (2008.) A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. Med Sci Monit 14(3):RA37–RA44
- Salari Sharif, P., Abdollahi, M., & Larijani, B. (2010). Current, new and future treatments of osteoporosis. Rheumatology International, 31(3), 289–300.
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al.(2010). Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. J Bone Miner Res ;25:1886-94.
- Senderovich, H., Tang, H., & Belmont, S. (2017). The Role of Exercises in Osteoporotic Fracture Prevention and Current Care Gaps. Where Are We Now? Recent Updates. Rambam Maimonides medical journal, 8(3), e0032. doi:10.5041/RMMJ.10308

- Sindel, D (2013) Osteoporosis Treatment at Present and in the Future .2013;59:330-7
- Sindel, D., Gula, G.. (2015). Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Osteoporosis, 21(1), 23-29.
- Song, J., Chang, W., Wang, Y., Gao, P., Zhang, J., Xiao, Z., & Yan, C. (2025). Inhibitors of the Wnt pathway in osteoporosis: A review of mechanisms of action and potential as therapeutic targets. *Biomolecules and Biomedicine*, 25(3), 511-524.
- Tabatabaei-Malazy, O., Salari, P., Khashayar, P., & Larijani, B. (2017). New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 25(1), 2. doi:10.1186/s40199-017-0167-z
- Wells, G., Cranney, A., Peterson, J., Boucher, M., Shea, B., Robinson, V., Coyle, D., & Tugwell, P. (2008). Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD004523. doi:10.1002/14651858.CD004523.pub3
- Zhu, L.-L., Zaidi, S., Peng, Y., Zhou, H., Moonga, B. S., Blesius, A., Sun, L. (2007). Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 355(2), 307–311. doi:10.1016/j.bbrc.2007.01.120

KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: ETKİNLİK, YAN ETKİLER VE YENİ NESİL MOLEKÜLLER

Aylin AYDIN¹

Zeynep KARAKÖY²

Rüstem Anıl UĞAN³

1. GİRİŞ

İnsan vücudunun strese yanıtında kritik rol oynayan adrenal korteks hormonlarının varlığı, ilk kez 19. yüzyılda Addison hastalığının tanımlanmasıyla dolaylı olarak fark edildi. 1855 yılında Thomas Addison, adrenal korteks yetmezliğine bağlı gelişen klinik tabloyu ayrıntılı biçimde tarif ederek bu hormon eksikliğinin ölümcül bir durumla sonuçlandığını ortaya koydu.(Hiatt & Hiatt, 1997) 1920'lerde Mayo Kliniği'nde yapılan hayvan çalışmaları sonucunda kortizonun keşfedildiği bildirilmiştir.(Stone, Malanga, & Capella, 2021) Takip eden yıllarda, Dr. Edward C. Kendall liderliğindeki bir araştırma ekibi, bu hormonun kimyasal yapısını ve fizyolojik etkilerini daha ayrıntılı incelemek amacıyla adrenal korteksi araştırmaya başlamıştır.(EC, 1949) Edward C. Kendall (Mayo Klinik) ve Tadeus Reichstein (Zürich Üniversitesi) liderliğindeki ekipler,

¹ Arş. Gör. Aylin AYDIN, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, aylinaydin@atauni.edu.tr, ORCID: 0009-0006-5793-5562.

² Arş. Gör. Zeynep KARAKÖY, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, zeynep.karakoy@erzincan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4281-0103.

³ Doç. Dr. Rüstem Anıl UĞAN, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, anil.ugan@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4837-2343.

farklı yöntemler kullanarak adrenal bezlerden çeşitli steroid moleküllerini ayırtmışlardır.

Kortikosteroidlerin tıbbi alandaki ilk uygulamaları, adrenal yetmezlik tablosunun tedavisine yönelikti. 1930' lu yıllarda adrenal korteks özütlerinin Addison hastalığı olan bireylere verilmesiyle klinik belirtilerde geçici iyileşmeler sağlandığı rapor edildi. Daha saf ve güçlü bir mineralkortikoid hormon olan deoksikortikosteron asetat, 1937'de Reichstein tarafından sentezlendi ve ilk defa Addison hastalığının tedavisinde denenebilecek miktarlarda üretildi.(Benedek, 2011)

Kortikosteroidlerin en çarpıcı klinik başarısı, kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde ortaya çıktı. 20. yüzyıl ortalarına dek romatoid artrit gibi ciddi enflamatuvar/otoimmün hastalıklar için etkili bir tedavi mevcut değildi. Bu durumu değiştiren gelişme, Dr. Philip S. Hench liderliğinde 1948 yılında Mayo Klinik' te gerçekleşti. Hench, 21 Eylül 1948'de şiddetli romatoid artritli bir hastaya ilk kez yeterli saflıktaki kortizon hormonunu enjekte etti ve hastanın birkaç gün içinde ağrı, eklem sertliği gibi semptomlarında dramatik bir iyileşme gözlemlendi.(Benedek, 2011)

Bu başarılı tedavi denemesi 1949 yılında bilim camiasına duyurulduğunda büyük heyecan uyandırdı ve kortizonun güçlü anti-inflamatuvar etkisi tüm dünyada yankı buldu. Sadece iki yıl gibi kısa bir süre içinde, laboratuvar ortamında keşfedilen kortizonun klinikte mucizevi bir iyileşme sağlaması ve ardından bu başarının onurlandırılması gerçekleşti. Hench ile birlikte Edward Kendall ve Tadeus Reichstein, 1950 Nobel Ödülü' ne layık görüldüler.(Burns, 2016)

Kortikosteroidler glukokortikoidler ve mineralokortikoidler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Her iki grup hormonun farmakokinetik özellikleri (emilim, dağılım,

metabolizasyon, eliminasyon ve uygulama yolları) birbirinden farklılık gösterebilir.(KAYAALP, 2024)

2. GLUKOKORTİKOİDLER

Glukokortikoidler genellikle oral yoldan yüksek oranda emilir. Ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden emilimleri %60–100 gibi oldukça yüksek bir orandadır.(Deng, Chalhoub, Sherwin, Li, & Brunner, 2019) Lipid ve suda çözünürlüklerinin iyi olması, özellikle sentetik glukokortikoidlerde (ör. hidrokortizon gibi) hidroksil gruplarının asetillenmesiyle artarak bağırsaklardan emilimi kolaylaştırır.(Deng et al., 2019) Glukokortikoidler kana geçtikten sonra geniş bir dağılım gösterir ve büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanırlar. Endojen kortizolün %90'ından fazlası plazmada kortikosteroid bağlayıcı globüline (transkortin) sıkı şekilde bağlı halde taşınır; geriye kalan kısmın çoğu albüminle zayıf biçimde bağlı olup yalnızca %5 kadar bir fraksiyon serbest bulunur.(Deng et al., 2019) Glukokortikoidler esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Hepatik mikrozomal enzimler (özellikle sitokrom P450 enzimleri) ve diğer enzimatik dönüşüm reaksiyonları, glukokortikoidlerin fizyolojik aktivitesini azaltarak onları daha suda çözünür hale getirir; böylece böbreklerden atılımı kolaylaşan inaktif metabolitler oluşur.(Deng et al., 2019; McKay & Cidlowski, 2003) Glukokortikoidlerin eliminasyonu başlıca idrar yoluylaadır. Metabolize edilen glukokortikoidlerin >%90'ı inaktif konjugatlar (glukuronid veya sülfat) şeklinde böbrekler yoluyla atılır.(McKay & Cidlowski, 2003)

Glukokortikoidler çeşitli farmasötik formlarda ve çeşitli uygulama yollarıyla kullanılabilir. Oral yol (tablet/kapsül) sistemik glukokortikoid tedavisinde en sık tercih edilen yoldur. İntravenöz (IV) uygulama, acil durumlarda veya yüksek doz ihtiyaçlarında hızlı etki sağlamak için kullanılır.(Deng et al.,

2019) İntramüsküler veya intraartiküler enjeksiyon formları, genellikle steroidlerin depo ester formları kullanılarak gerçekleştirilir.(Deng et al., 2019; Yasir, Goyal, & Sonthalia, 2018) İnhalasyon yoluyla glukokortikoid uygulanması, astım veya KOAH gibi hastalıklarda kullanılır.(Yasir et al., 2018) İntranazal glukokortikoidler alerjik rinit tedavisinde, topikal glukokortikoidler dermatolojik hastalıklarda lokal etki amacıyla kullanılır.(Yasir et al., 2018) Göz damlası, rektal lavman/süpozituar (örn. ülseratif kolitte budesonid) gibi diğer lokal uygulama formları da mevcuttur.(Yasir et al., 2018)

3. MİNERALOKORTİKÖİDLER

Mineralokortikoidler kanda büyük ölçüde proteinlere bağlanarak taşınır ve vücutta geniş bir dağılım hacmine sahip olurlar. Endojen aldosteron için özgün bir bağlayıcı protein olmamakla birlikte, aldosteron da kısmen albümine bağlanarak taşınır.(McKay & Cidlowski, 2003) Mineralokortikoidlerin metabolizması büyük oranda karaciğerde gerçekleşir. Endojen aldosteron ise karaciğerde hızlıca metabolize olur: Dolaşımdaki aldosteron, yapısal olarak tetrahidroglukuronid türevine dönüştürülüp glukuronik asit ile konjüge edilir ve bu şekilde etkisiz hale gelir.(McKay & Cidlowski, 2003) Mineralokortikoidlerin atılımı başlıca böbrekler aracılığıyla olur.(Rahman & Anjum, 2024) Aldosteron hormonunun serbest formda idrar çıkışı düşüktür (<%10) ve çoğu glukuronid konjugatı olarak atılır.(McKay & Cidlowski, 2003) Oral uygulama, mineralokortikoid eksikliğinde tercih edilen yoldur.(Rahman & Anjum, 2024)

4. KORTİKOSTEROİDLERİN FARMAKOLOJİK ÖNEMİ VE GELECEKTEKİ ARAŞTIRMA POTANSİYELİ

Klinik ve farmakoloji dünyasında kortikosteroidler, benzersiz etki mekanizmaları ve geniş terapötik kullanım alanlarıyla merkezi bir konuma sahiptir. Glukokortikoidler hücre içinde glukokortikoid reseptörlerine (GR) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler ve bu sayede vücutta inflamatuvar yanıtı çok yönlü biçimde baskırlar.(Barnes, 2011) Tek bir molekülün, bağışıklık sistemi hücrelerinden salgılanan birçok sitokin ve mediatörün üretimini azaltabilmesi, pek çok enflamatuvar hastalıkta hızlı ve güçlü bir iyileşme sağlamaktadır. Nitekim glukokortikoidler, günümüzde bilinen en etkili ve geniş spektrumlu anti-enflamatuvar ajanların başında gelmektedir.(Barnes, 2011) Bunun altında yatan neden, kortikosteroidlerin hücre çekirdeğinde doğrudan transkripsiyon düzeyinde etki göstererek yüzlerce geni eşzamanlı olarak etkilemesidir.(Meijer, Buurstede, & Schaaf, 2019; Pelaia, Vatrella, Cuda, Maselli, & Marsico, 2003) Glukokortikoid reseptörü aktive olduğunda, bir yandan enflamatuvar genlerin aktifleşmesini engellerken, diğer yandan anti-enflamatuvar proteinlerin sentezini arttırabilir.(Barnes, 1998; Oh et al., 2017) Ancak bu gen düzenleyici etkilerin iki yüzü vardır: aynı mekanizmalar metabolizma, kemik homeostazı, kardiyovasküler sistem gibi alanlarda istenmeyen değişikliklere de yol açabilmektedir.(Chrousos & Kino, 2009; Walker, 2007) Bu nedenle, kortikosteroidlerin farmakolojik gücü, beraberinde getirdiği yan etki potansiyeli ile dengelenmesi gerekmektedir. Kortikosteroidlerin farmakolojik önemini artıran bir diğer unsur da, başka hiçbir ilaç grubunun sağlamadığı ölçüde çok yönlü bir etki sunmalarıdır.(Swartz & Dluhy, 1978; Williams, 2018) Günümüzde ve gelecekteki araştırmalarda temel hedef, kortikosteroidlerin terapötik etkilerini maksimize ederken yan

etkilerini en aza indirebilmek üzerine kuruludur.(Kulkarni et al., 2020; Manson, Brown, Cerulli, & Vidaurre, 2009) Bu amaçla sürdürülen çalışmaların başında, seçici glukokortikoid reseptör modölatörleri (SEGRM) veya “ayrışmış” glukokortikoid moleküller geliştirme çabaları gelmektedir.(De Bosscher, Beck, Ratman, Berghe, & Libert, 2016; Kurimoto et al., 2021) Bu yeni nesil bileşiklerle, steroidlerin arzu edilen anti-enflamatuvar (trans-represyon) etkilerinin, istenmeyen metabolik/genomik (trans-aktivasyon) etkilerinden ayrıştırılması hedeflenmekte ve daha güvenli kortikosteroidlerin geliştirilmesi için ümit vaat etmektedir.(Sundahl, Bridelance, Libert, De Bosscher, & Beck, 2015; Zhang, Liang, & Zhang, 2020; Zhang et al., 2019) Diğer bir yenilikçi yaklaşım, kortikosteroid direncinin mekanizmalarını hedef alan tedavilerdir ve özellikle kronik astım ve KOAH gibi durumlarda uzun süreli steroid kullanımına rağmen yeterli yanıt alınamaması sık rastlanan bir sorundur; bu olgunun altında yatan moleküler mekanizmalar aydınlatıldıkça, bu dirençleri kırmaya yönelik yeni ilaç hedefleri ortaya çıkmaktadır.(Barnes, 2013; Liu, Li, Zhang, & Zhang, 2020; Mei, Tan, & Wong, 2019) Ancak bugüne dek hiçbir alternatif tedavi, kortikosteroidlerin sağladığı geniş spektrumlu etkiyi tam anlamıyla ikame edememiştir ve bu yüzden, kortikosteroidlerin farmakolojik önemi devam etmekte ve onları daha güvenli kılmaya yönelik araştırmalar büyük bir ivmeyle sürmektedir. Gelecekte, yan etki profili iyileştirilmiş yeni steroid türevlerinin klinikte kullanıma girmesi ve mevcut steroid dirençlerinin aşılmasına yardımcı olacak adjuvan tedavilerin geliştirilmesi olası görünmektedir.

Sonuç olarak, kortikosteroidler hem tarihsel gelişimleriyle tıbbın çehresini değiştiren bir keşif alanı olmuş, hem de günümüzde vazgeçilmez tedaviler sunarak milyonlarca hastaya şifa sağlamıştır. Farmakolojik önemi tartışılmaz olan bu hormon ilaçları, bilimsel ilerlemelerle birlikte evrilmeye ve klinik değeri artmaya devam edecektir.

5. YENİ GELİŞTİRİLEN GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoid tedavinin yaygın yan etkileri (hiperglisemi, osteoporoz, kilo artışı, enfeksiyon riski vb.) ilaç endüstrisini ve akademiyi daha seçici ve daha güvenli glukokortikoid molekülleri geliştirmeye yöneltmiştir. Son yıllarda, glukokortikoid reseptörüne daha seçici şekilde etki ederek istenmeyen etki profilini iyileştirmeyi amaçlayan yenilikçi moleküller üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.(Du et al., 2019) Bu kapsamda, seçici glukokortikoid reseptör modölatörleri (Selective Glucocorticoid Receptor Modulators, SEGRM) adı verilen bir ilaç grubu tanımlanmıştır.(Van Moortel, Gevaert, & De Bosscher, 2020) SEGRM ajanlar, klasik glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerini koruyup yan etkilerini azaltmayı hedefler ve bunu, glukokortikoid reseptörünün DNA üzerinde dimerize olarak yaptığı gen transkripsiyonunu azaltırken; pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerini baskılayan “transrepresyon” mekanizmasını koruyarak başarmaya çalışırlar .(Van Moortel et al., 2020) SEGRM, GR’yi bu açıdan ayırarak terapötik indeksi yükseltmeyi amaçlar. Teorik olarak bu yaklaşım, benzer anti-inflamatuvar etkinlikte fakat daha az hiperglisemi, daha az osteoporoz gibi yan etkilerle sonuçlanmasını istemektedir.

SEGRM alanında birçok molekül prelinik ve klinik çalışmalarda denenmiştir. Ancak bugüne kadar bu hedefe ulaşmak beklenenden zor olmuş, pek çok umut verici bileşik klinik öncesi aşamayı geçememiş veya ileri klinik denemelerde başarısız olmuştur.(Van Moortel et al., 2020) Yine de araştırmalar devam etmekte ve bazı yeni adaylar klinik değerlendirme aşamasındadır. Örneğin, AZD7495 (astım tedavisi amacıyla) ve AZD9567 (romatoid artrit tedavisi amacıyla) gibi seçici GR modölatörleri halen klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir .(Van Moortel et al., 2020) Bu ajanların amacı, klasik steroidlere

benzer immünsüpresif etkiyi daha az yan etkiyle sağlamaktır. İnhalasyon uygulanan non-steroid yapılı bir SEGRM olan AZD7594'ün astım hastalarında erken dönem çalışmalarında güvenlilik ve etkinlik açısından umut vaat ettiği bildirilmektedir fakat bu moleküllerin hiçbiri henüz rutin klinik kullanıma girmiş değildir.(Brown et al., 2019)

Klasik steroid molekülünün yapısı modifiye edilerek yan etkilerin azaltılmasına yönelik en somut gelişme, dissosiyatif steroid kavramıdır ve bu grupta vamorolon bilinmektedir. Vamorolon, prednizolon türevi yeni bir glukokortikoid molekülü olup, glukokortikoid reseptöründe kısmi agonist olarak davranırken aynı zamanda mineralokortikoid reseptörü antagonize eder; bu sayede benzer anti-enflamatuvar etkiyi daha iyi bir yan etki profiliyle sunabileceği gösterilmiştir.(McGowan & Kuntz, 2023) Vamorolon özellikle Duchenne müsküler distrofi (DMD) hastalığında denenmiş ve çalışmalarda klasik prednizonu takiben ortaya çıkan yan etki biyobelirteçlerinde belirgin iyileşme sağlamıştır.(McGowan & Kuntz, 2023) Klinik veriler, Vamorolon'un anti-inflamatuvar faydasının prednizon kadar olduğunu ancak yan etkilerinin daha az olduğunu göstermektedir.(McGowan & Kuntz, 2023)

Yan etki profilini iyileştirmeyi hedefleyen yeni glukokortikoidlerden bir diğeri, modifiye klasik steroidlerdir. Örneğin deflazakort, prednizolona yapısal benzerliği olan bir kortikosteroid olup bazı çalışmalarda çocuklarda daha az kilo alımı ve daha az büyüme geriliği yaptığı öne sürülmüştür.(Ferraris & Pasqualini, 1993)

Özetle, yeni geliştirilen glukokortikoid molekülleri alanında seçici GR modülatörleri, dissosiyatif/parsiyel agonist steroidler ve modifiye klasik steroid analogları gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Güncel klinik çalışmalardan elde edilen veriler temkinli bir iyimserlik sunsa da, bugüne dek hiçbir

yeni molekül geleneksel glukokortikoidlerin yerini alabilecek düzeyde yaygın kullanıma ulaşmış değildir. Bununla birlikte, yan etkileri azaltılmış glukokortikoid tedavi arayışı, gerek kronik enflamatuvar hastalıklardaki hala karşılanmamış ihtiyaçlar, gerekse biyolojik tedavilere erişimin kısıtlı olduğu durumlar göz önüne alındığında son derece önemli görülmektedir.

6. YENİ GELİŞTİRİLEN MİNERALOKORTİKOİDLER

Son yıllarda, mineralokortikoid reseptör aktivitesini modüle eden yeni moleküller geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Klasik steroid yapılı MR antagonistlerine alternatif olarak non-steroidal selektif MR modülatörleri ortaya çıkmıştır.(Sueta, Yamamoto, & Tsujita, 2020)

Finerenon: Finerenon (BAY 94-8862), üçüncü nesil bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir ve steroid olmayan bir yapıya sahiptir. Bu ilacın en önemli özelliği, daha düşük advers etki riskiyle benzer veya üstün etkinlik sağlamasıdır.(Zhai, Ma, Chen, & Zhao, 2024) Finerenon, tip 2 diyabetik kronik böbrek hastalarında kardiyorenal koruyucu etkileri kanıtlandığı için onay almıştır.(Zhai et al., 2024)

Esaxerenon: Esaxerenon (CS-3150), yeni nesil non-steroidal bir diğer mineralokortikoid reseptör blokörüdür. Faz III klinik araştırmalarının ardından 2019'da Japonya'da hipertansiyon tedavisi için onaylanmıştır.(Wan, Rahman, & Nishiyama, 2021)

Diğer yeni ajanlar (seçici MR modülatörleri): Finerenon ve esaxerenona ek olarak, çeşitli yeni moleküller klinik değerlendirme aşamasındadır. Apararenon (MT-3995) bunlardan biridir; non-steroidal bir MRA olarak özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı alanlarında

araştırılmıştır.(Okanoue et al., 2021) 72 hafta süren bir faz II randomize çalışmada, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda apararenon 10 mg/gün kullanımı ALT düzeylerini belirgin düşürmüş, karaciğer fibrozis belirteçlerini iyileştirmiş ve güvenli bulunmuştur.(Okanoue et al., 2021)

Baxdrostat, selektifliği sayesinde kortizol sentezine etki etmeden yalnızca aldosteron düzeylerini düşürmekte ve dirençli hipertansiyonda kan basıncını düşürdüğü faz II çalışmalarda gösterilmektedir.(Siddiqui, Qureshi, Siddiqui, & Ain, 2024)

Genel olarak, yeni geliştirilen mineralokortikoid ilaçlar daha hedefe yönelik ve güvenli tedaviler sunma potansiyeli taşır. Finerenon ve esaxerenon, halihazırda klinikte kullanım gören seçici MRA örnekleridir ve özellikle kardiyovasküler ve renal riskli hastalarda yan etki profilini iyileştirerek prognozu düzeltmişlerdir. Devam eden klinik çalışmalar, bu ajanların farklı hasta gruplarındaki rolünü genişletmeyi amaçlamakta ve gelecekte mineralokortikoid fazlalığına bağlı hastalıkların tedavisinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımların önünü açmayı amaçlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Barnes, P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*, 94(6), 557-572. doi:10.1042/cs0940557
- Barnes, P. J. (2011). Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol*, 163(1), 29-43. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x
- Barnes, P. J. (2013). Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 131(3), 636-645. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1564
- Benedek, T. (2011). History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 29(5 Suppl 68), 5-12.
- Brown, M. N., Fuhr, R., Beier, J., Su, H.-L., Chen, Y., Forsman, H., . . . Aggarwal, A. (2019). Efficacy and safety of AZD7594, an inhaled non-steroidal selective glucocorticoid receptor modulator, in patients with asthma: a phase 2a randomized, double blind, placebo-controlled crossover trial. *Respiratory research*, 20, 1-11.
- Burns, C. M. (2016). The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(1), 1-+. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.001
- Chrousos, G. P., & Kino, T. (2009). Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 1179, 153-166. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x
- De Bosscher, K., Beck, I. M., Ratman, D., Berghe, W. V., & Libert, C. (2016). Activation of the Glucocorticoid Receptor in Acute Inflammation: the SEDIGRAM

- Concept. *Trends Pharmacol Sci*, 37(1), 4-16.
doi:10.1016/j.tips.2015.09.002
- Deng, J., Chalhoub, N. E., Sherwin, C. M., Li, C., & Brunner, H. I. (2019). Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 49(2), 251-259. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.03.010
- Du, X., Eksterowicz, J., Zhou, H., Rew, Y., Zhu, L., Yan, X., . . . Sun, D. (2019). Discovery of a Potent Steroidal Glucocorticoid Receptor Antagonist with Enhanced Selectivity against the Progesterone and Androgen Receptors (OP-3633). *J Med Chem*, 62(14), 6751-6764. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00711
- EC, K. (1949). *Some observations on the hormone of the adrenal cortex designated compound E*. Paper presented at the Proceedings of the Staff meetings. Mayo Clinic.
- Ferraris, J. R., & Pasqualini, T. (1993). Therapy with a new glucocorticoid: effect of deflazacort on linear growth and growth hormone secretion in renal transplantation. *The Journal of rheumatology. Supplement*, 37, 43-46.
- Hiatt, J. R., & Hiatt, N. (1997). The conquest of Addison's disease. *The American journal of surgery*, 174(3), 280-283.
- KAYAALP, S. O. (2024). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*.
- Kulkarni, S., Durham, H., Glover, L., Cousens, L., Blomgran, P., Ather, O., & Ambery, P. (2020). Abstract P176: Metabolic Side Effects Of Systemic Corticosteroids-A Systematic Review. *Hypertension*, 76(Suppl_1), AP176-AP176.

- Kurimoto, T., Tamai, I., Nakagawa, T., Miyai, A., Yamamoto, Y., Kosugi, Y., . . . Yamada, T. (2021). JTP-117968, a novel selective glucocorticoid receptor modulator, exhibits significant anti-inflammatory effect while maintaining bone mineral density in mice. *Eur J Pharmacol*, 895, 173880. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173880
- Liu, J. H., Li, C., Zhang, C. H., & Zhang, Z. H. (2020). LncRNA-CASC7 enhances corticosteroid sensitivity via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway by targeting miR-21 in severe asthma. *Pulmonology*, 26(1), 18-26. doi:10.1016/j.pulmoe.2019.07.001
- Manson, S. C., Brown, R. E., Cerulli, A., & Vidaurre, C. F. (2009). The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*, 103(7), 975-994. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.003
- McGowan, B., & Kuntz, N. L. (2023). Updates in the Use of Vamorolone and Steroids in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. *touchREVIEWS in Neurology*, 19(2).
- McKay, L. I., & Cidlowski, J. A. (2003). Pharmacokinetics of corticosteroids. *Holland-frei cancer medicine*, 6.
- Mei, D., Tan, W. S. D., & Wong, W. S. F. (2019). Pharmacological strategies to regain steroid sensitivity in severe asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol*, 46, 73-81. doi:10.1016/j.coph.2019.04.010
- Meijer, O. C., Buurstede, J. C., & Schaaf, M. J. M. (2019). Corticosteroid Receptors in the Brain: Transcriptional Mechanisms for Specificity and Context-Dependent Effects. *Cell Mol Neurobiol*, 39(4), 539-549. doi:10.1007/s10571-018-0625-2

- Oh, K. S., Patel, H., Gottschalk, R. A., Lee, W. S., Baek, S., Fraser, I. D. C., . . . Sung, M. H. (2017). Anti-Inflammatory Chromatinscape Suggests Alternative Mechanisms of Glucocorticoid Receptor Action. *Immunity*, 47(2), 298-309 e295. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.012
- Okanoue, T., Sakamoto, M., Harada, K., Inagaki, M., Totsuka, N., Hashimoto, G., & Kumada, H. (2021). Efficacy and safety of apararenone (MT-3995) in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled study. *Hepatol Res*, 51(9), 943-956. doi:10.1111/hepr.13695
- Pelaia, G., Vatrella, A., Cuda, G., Maselli, R., & Marsico, S. A. (2003). Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci*, 72(14), 1549-1561. doi:10.1016/s0024-3205(02)02446-3
- Rahman, M., & Anjum, F. (2024). Fludrocortisone. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Siddiqui, M. O., Qureshi, A. A., Siddiqui, A., & Ain, N. U. (2024). Aldosterone synthase inhibitor "Baxdrostat" for resistant hypertension: A clinical approach or futuristic idea? *Chronic Dis Transl Med*, 10(2), 146-148. doi:10.1002/cdt3.100
- Stone, S., Malanga, G. A., & Capella, T. (2021). Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*, 24(S1), S233-S246. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33492920>
- Sueta, D., Yamamoto, E., & Tsujita, K. (2020). Mineralocorticoid Receptor Blockers: Novel Selective Nonsteroidal

- Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Curr Hypertens Rep*, 22(3), 21. doi:10.1007/s11906-020-1023-y
- Sundahl, N., Bridelance, J., Libert, C., De Bosscher, K., & Beck, I. M. (2015). Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther*, 152, 28-41. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.05.001
- Swartz, S. L., & Dluhy, R. G. (1978). Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 16(3), 238-255. doi:10.2165/00003495-197816030-00006
- Van Moortel, L., Gevaert, K., & De Bosscher, K. (2020). Improved Glucocorticoid Receptor Ligands: Fantastic Beasts, but How to Find Them? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 559673. doi:10.3389/fendo.2020.559673
- Walker, B. R. (2007). Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*, 157(5), 545-559. doi:10.1530/EJE-07-0455
- Wan, N., Rahman, A., & Nishiyama, A. (2021). Esaxerenone, a novel nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker (MRB) in hypertension and chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*, 35(2), 148-156. doi:10.1038/s41371-020-0377-6
- Williams, D. M. (2018). Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*, 63(6), 655-670. doi:10.4187/respcare.06314
- Yasir, M., Goyal, A., & Sonthalia, S. (2018). Corticosteroid adverse effects.
- Zhai, S., Ma, B., Chen, W., & Zhao, Q. (2024). A comprehensive review of finerenone-a third-generation non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. *Front Cardiovasc Med*, 11, 1476029. doi:10.3389/fcvm.2024.1476029

- Zhang, T., Liang, Y., & Zhang, J. (2020). Natural and synthetic compounds as dissociated agonists of glucocorticoid receptor. *Pharmacol Res*, 156, 104802. doi:10.1016/j.phrs.2020.104802
- Zhang, T., Liang, Y., Zuo, P., Yan, M., Jing, S., Li, T., . . . Wei, Z. (2019). Identification of 20(R, S)-protopanaxadiol and 20(R, S)-protopanaxatriol for potential selective modulation of glucocorticoid receptor. *Food Chem Toxicol*, 131, 110642. doi:10.1016/j.fct.2019.110642

ENDOKRİN BOZUCULAR

Ali SALEKMAHDAVI¹

Erol AKPINAR²

Elif ÇADIRCI³

1. GİRİŞ

Endokrin bozucular, endokrin sistemin normal işleyişini ve gelişimini bozabilen dış kaynaklı kimyasal maddeler veya bu maddelerin kombinasyonlarıdır. Bu bileşenler, hormonların üretimi, salınımı, taşınması, bağlanması, aktivitesi, yıkımı ve vücuttan atılım süreçleri üzerinde değişikliklere yol açabilmektedir. Hem doğal ortamda bulunabilen hem de çeşitli sentetik ve endüstriyel ürünlerin içeriğinde yer alabilen bu maddeler, farklı kaynaklardan maruziyete neden olabilmektedirler (Bigsby vd., 1999; Fendoglu vd., 2019).

Bir maddenin endokrin bozucu olarak kabul edilebilmesi için, sağlık üzerinde zararlı etkiler yaratması ve bu etkileri endokrin sistem üzerinden gerçekleştirmesi gerekmektedir (Diamanti-Kandarakis, Palioura, Kandarakis, & Koutsilieris, 2010; Kortenkamp vd., 2011). Endokrin bozucuların etkileri, endokrin sistemin düzenlediği tüm fizyolojik süreçlerde görülebilir ve herhangi bir fizyolojik işlevin bu maddelerden tamamen etkilenmediği düşünülmemektedir. Ayrıca, doğrudan

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, alism752@yahoo.com, ORCID: 0009-0006-9178-7831.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, erol.akpinar@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1428-6807.

³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ecadirci@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0836-7205.

hedef almadıkları organ ve sistemler üzerinde de dolaylı yoldan etkili olabilme kapasitesine sahiptirler (Casals-Casas & Desvergne, 2011).

2. ENDOKRİN BOZUCULARIN SINIFLANDIRILMASI

2.1. Doğal Endokrin Bozucular

Bu maddeler, dokularda birikmemeleri ve kısa yarı ömürleri sayesinde genellikle hızla vücuttan atılır ve ciddi yan etkilere sebep olmazlar. En yaygın örneklerinden biri fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler, vücutta doğal olarak üretilen östrojenlere kıyasla daha zayıf bir etkiye sahiptir ve sarımsak, soya fasulyesi, hububat, maydanoz, havuç ve patates gibi yaygın besinlerde bulunur. Ancak, belirgin bir etki gösterebilmeleri için yüksek ve aşırı miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir (Kabir, Rahman, & Rahman, 2015).

2.2. Sentetik Endokrin Bozucular

Endüstri, tarım ve ev ürünlerinde yaygın olarak kullanılan çeşitli maddelerin ve gıda ürünlerinin içeriğinde bulunurlar. Ayrıca, bu maddelere gıdalar yoluyla yüksek oranda maruz kalmak da mümkündür (Kelce & Wilson, 2006).

Gıda ambalajlarında kullanılan bazı plastik bileşenler, temizlik ürünleri, pestisitler, fungusitler, herbisitler ve çözücüler gibi organik kimyasallar endokrin bozucu etkiye sahip olabilir. Bu maddelerin çoğu yağda çözünerek yağ dokusunda birirmektedir ve uzun süre vücutta kalarak zararlı etkilere yol açabilmektedirler (Metzler & Pfeiffer, 2006).

3. ENDOKRİN BOZUCULARIN ETKİLEME YOLLARI

- Oral (örn; ftalatlar, dioksinler),
- Deri (örn; bromlu alev geciktiriciler, güneş koruyucuları, kozmetikler, ilaçlar),
- Solunum,
- İntravenöz yol (örn; damar içi borularda kullanılan ftalatlar),
- Anne sütü (Kabir vd., 2015).

4. ETKİ MEKANİZMALARI

Endokrin bozucular, hormonların üretimini, transferi, yıkımını ve atılımını etkileyebildiği gibi, hedef hücreler üzerindeki işlevlerini de değiştirebilir. Bu etkilerden biri veya birkaçı aynı anda meydana gelebilir. Klinik belirtiler ise genellikle bu etkilerin birleşimine bağlı olarak ortaya çıkar (Teilmann, Juul, Skakkebæk, & Toppari, 2002).

Endokrin bozucuların etki mekanizmaları şu şekildedir:

1. Hormon üretimini artırma veya azaltma
2. Hormonların taşınma süreçlerini etkileme
3. Hormonların metabolizmasını hızlandırma veya yavaşlatma
4. Hormonların vücuttan atılımını artırma veya azaltma
5. Hormonların hedef hücrede oluşturduğu etkiye benzer veya zıt bir etki gösterme

5. ENDOKRİN BOZUCULARIN ORGANİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREBİLEN FAKTÖRLER

5.1. Maruz Kalma Yaşı

Endokrin bozucu kimyasallara (EBK) hangi yaşta maruz kalındığı, etkilerinin şiddeti açısından büyük bir öneme sahiptir. Gelişmekte olan bir organizmanın (örneğin bebek veya fetüs) bu maddelere maruz kalması, yetişkin bireylerde görüldenden farklı sonuçlar doğurabilir. Özellikle erken yaşta maruziyetin, daha kalıcı ve ciddi etkiler bırakma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (Barker, 2004).

5.2. Maruziyet Sonrası Geçen Zaman

Endokrin bozucu kimyasalların etkileri, maruz kalındıktan hemen sonra ortaya çıkmayabilir; bu etkiler yıllar içinde belirgin hale gelebilir. Bu durum, EBK'lerin neden olduğu hastalıkların kesin olarak belirlenmesini güçleştirmektedir (Caliman & Gavrilescu, 2009).

5.3. Karışım Etkisi

Farklı endokrin bozucu kimyasallar bir araya geldiğinde, birbirlerinin etkilerini değiştirme, engelleme veya sinerjik bir etki oluşturarak daha güçlü bir sonuç yaratma potansiyeline sahiptirler (Caliman & Gavrilescu, 2009).

5.4. Alışılmamış Doz-yanıt İlişkisi

Endokrin bozucu kimyasalların doz-yanıt ilişkisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmalar, en düşük dozlar da dahil olmak üzere her seviyedeki dozun EBK'lerin etkili olabileceğini belirtirken, diğer çalışmalar düşük ve yüksek dozların farklı etkiler gösterebileceğini ifade etmektedir. Bu durum, klasik doz-yanıt ilişkisinden farklı bir tablo sunmaktadır (Caliman & Gavrilescu, 2009).

5.5. Epigenetik ve Genotoksik Etkiler

Endokrin bozucu kimyasalların etkileri, sadece maruz kalan birey veya nesil ile sınırlı kalmayıp, epigenetik değişikliklere yol açarak sonraki nesillerde de ortaya çıkabilir. Bu durum, etkilerinin kuşaklar boyu devam edebileceğini göstermektedir (Erkekoglu & Kocer-Gumusel, 2014).

Tablo 1. Endokrin sistemini etkileyen kimyasalların yaygın olarak kullanıldığı alanlar (Kabir vd., 2015).

Endokrin Bozucu Kimyasal Madde	Kullanım Alanları
Diklorodifenil-trikloroetan (DDT), klorpirifos, atrazin	Pestisitler
Kurşun, ftalatlar, kadmiyum	Çocuklar için tasarlanan ürünlerde (diş kaşıma aparatları, oyuncaklar vb.)
Bisfenoller, ftalatlar	Gıda ambalajlarında
Bromlu alev geciktiriciler, Poliklorlu bifeniller	Elektronikler, elektrik kabloları, inşaat malzemeleri
Perforooktanoik asit (PFOA) türevleri	Halı sanayi, teflon kaplamalı tencereler ve tavalar, tekstil ürünleri gibi alanlar
Ftalatlar	Kişisel bakım ürünleri, diyaliz ve kan torbaları, medikal malzemeler, giysiler gibi çeşitli ürünler
Trikloran	Antibakteriyel etkisi olan maddeler
Parabenler, ftalatlar, glikol eterler, kokular	Kişisel bakım ürünleri, kozmetik ürünler, ilaçlar ve temizlik maddeleri gibi çeşitli ürünler
Tributiltin (TBT)	Çürümeye karşı boyalar
Alkilfenoller	Petrol ve türevlerini temizlemek için kullanılan bazı deterjanlar
Etinil estradiol	Kontraseptifler

6. ENDOKRİN BOZUCULARIN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ZARARLI ETKİLERİ

6.1. Üreme Sağlığına Etkileri

Endokrin bozucu kimyasallar, kadınların puberteden menopoza kadar çeşitli dönemlerinde farklı etki mekanizmaları ve patogenezlere sahip olabilmektedir. Bu maddeler, kadınlarda erken veya geç puberte, polikistik over sendromu, doğurganlıkta azalma, kısırlılık, endometriozis, erken over yetmezliği, rahim tümörleri, anöploidi, gebelik komplikasyonları, meme tümörleri ve endometriyal tümörler gibi sorunlara yol açabilmektedir (Diamanti-Kandarakis vd., 2010). Bir araştırmada, kadınların herbisit ve fungisit gibi endokrin bozucu maddelere maruz kalmasının üreme sağlığı sorunları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Greenlee, Arbuckle, & Chyou, 2003).

Erkek üreme sistemlerinde endokrin bozucu kimyasallar, sperm kalitesinin azalmasına, kısırlığa, ürogenital anormalliklere ve testiküler germ hücreli tümörlere yol açabilmektedir (Czarnywojtek vd., 2021).

6.1.1. Endokrin Bozucuların Üreme Sistemi Üzerindeki Etki Mekanizmaları

1. Östrojen Reseptörlerini Aktive Edenler: Bisfenol A ve B, Dietilstilbestrol, Klordekon, Metoksiklor, Oksilfenol, Nonilfenol, Genistein, DDT ve türevleri.
2. Androjen Reseptörlerini Engellenenler: DDT ve türevleri, Vinklozin, Flutamid, Prosimidon, Metoksiklor, Fenitroton, Linuron.
3. Apoptozis Tetikleyiciler: Deltametrin, Oksilfenol, 1,2-dibromo-3-kloropropan.
4. Steroid Hormon Üretimini Engelleme: Trifeniltin, Fitalatlar, Ketokonazol, Fenarimol, Fadrozol, Endosulfan. (McLachlan, Simpson, & Martin, 2006).

6.2. Tiroit Üzerindeki Etkileri

İnsanlarda metabolizma hızının düzenlenmesi ve zeka gelişimi, tiroit hormonlarının etkisiyle kontrol edilmektedir. Tiroit hormonlarındaki bozulmalar, zihinsel ve metabolik bozukluklara yol açabilir ve bu durum beyinde hasar meydana getirebilir. Endokrin bozucular, tiroit sistemini çeşitli yollarla etkileyebilmektedir. Bu maddeler, tiroit hormonlarının etkilerini agonist veya antagonist olarak taklit edebilir ve hormonların etki gösterdiği süreçlerde veya tiroit hormonlarının sentez yollarında değişiklikler oluşturabilir (Cheek, Kow, Chen, & McLachlan, 1999). Ftalat maruziyetinin yenidoğanlarda tiroit hormon metabolizmasını olumsuz etkilediği belirlenmiştir. Bu durum, tiroit hormonlarının normal işleyişini bozarak potansiyel sağlık sorunlarına yol açabilir (Green vd., 2005).

6.3. Obezite ve Diyabet

Endokrin sistemdeki bir bozukluk, obezitenin başlıca nedenlerinden biridir. İnsanlarda endokrin bozuculara maruz kalma, yağ hücrelerinin artışına, iştah ve metabolizma değişikliklerine yol açarak lipid metabolizmasında ve insülin duyarlılığında farklılıklar oluşturabilir, bu da obeziteye katkıda bulunabilir (Tang-Péronard, Andersen, Jensen, & Heitmann, 2011).

Bazı endokrin bozucular, pankreasın beta hücrelerine müdahale ederek insülinin üretilme ve salgılanma süreçlerinde değişikliklere neden olabilir. Ayrıca, bu maddeler immünotoksik etkiler göstererek bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir (Alonso-Magdalena, Quesada, & Nadal, 2011).

6.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkiler

Endokrin bozukluklar, obezite ve diyabetin yanı sıra kardiyovasküler sorunlarda da önemli bir etkiye sahiptir. Endokrin sistemin normal işleyişindeki aksaklıklar, kalp ve

damar sağlığını olumsuz etkileyerek hipertansiyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların riskini artırabilir (Poirier & Després, 2003).

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, DES (dietilstilbestrol) maruziyeti ile kardiyovasküler sorunlar arasında bir bağlantı olduğunu kanıtlamıştır. Öte yandan, endokrin bozucuların neden olduğu obezitenin, inme, kan basıncı değişiklikleri ve koroner kalp hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıkların önemli nedenlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (Collins, 2005). Endokrin bozuculara maruz kalma, kardiyovasküler sorunlar ve diyabetin gelişmesine neden olabilir, bu da genel popülasyonda mortalite oranlarının artmasıyla sonuçlanabilir. Bu durum, EBK'lerin sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerinin ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir (Uemura vd., 2009).

6.5. Sinir Sistem Üzerindeki Etkiler

Herbisitler ve kalıcı organik kirleticiler gibi çeşitli endokrin bozucu maddeler, serotonin, dopamin ve asetilkolin reseptörleri gibi farklı reseptörler üzerinden sinir sistemini etkileyebilir. Bu durum, santral sinir sisteminin yapısında değişikliklere yol açabilir ve davranışsal özellikler üzerinde etkili olabilir. Özellikle prenatal dönem ve ergenlik gibi kritik gelişim evrelerinde endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmanın, önemli nörotoksik etkilere yol açabileceği belirtilmektedir. (Frye vd., 2012). Örneğin, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda BPA'nın (bisfenol A) şizofreni ve diğer nörotoksik patolojilerle güçlü bir ilişkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Yenidoğanlar, bebekler ve çocuklar üzerinde yapılan araştırmalar, BPA maruziyetinin nöronal, davranışsal bozukluklar ve bipolar bozukluklarla ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. (J. S. Brown, 2009).

7. BESLENME VE ENDOKRİN BOZUCULAR

1. Endokrin bozucular, gıda yoluyla insan vücuduna girebilir. Ürünlerin yetiştirilmesi, depolanması veya işlenmesi aşamalarında bu maddeler besinlere sızabilir. Örneğin, inorganik civa su kaynaklarını kirleterek, bu suyu kullanan deniz canlılarının yağ dokusunda birikmesine neden olur. Balık ve deniz ürünlerinin tüketimiyle birlikte, bu maddeler besin zinciri aracılığıyla insan vücudunda da birikmektedir (Clarkson, Magos, & Myers, 2003).

2. Beslenme durumu, çevresel endokrin bozuculara maruz kalma seviyesini ve bu durumun etkilerini değiştirebilir. Oksidatif stress, lipid profili ve antioksidan seviyeleri gibi faktörler, beslenme alışkanlıklarından etkilenerek hücresel işlevleri bozabilir. Bu durum, endokrin bozucuların hastalıklara ve işlev bozukluklarına yol açmasına sebep olabilir. Örneğin, yetersiz beslenen çocuklarda zararsız bir dozda kurşun maruziyeti bile olumsuz etkilere neden olabilir (Lanphear vd., 2005).

3. Endokrin bozucu maddeler, besin öğeleriyle ve bu öğelerin metabolizmasıyla etkileşimde bulunur. Arsenik maruziyeti ve beslenme arasındaki bağlantı, bu durumu açıklayan iyi bir örnek olarak gösterilebilir. Arseniğe maruz kalmak, oksidatif stresi artırarak vücudun antioksidan savunma sistemlerini zayıflatabilir. Ancak, antioksidan destek (örneğin, askorbik asit, alfa tokoferol, flavonoidler ve selenyum alımı) arseniğin oluşturduğu toksisiteyi hafifletebilir. Bu etkileşim, beslenme ile çevresel toksinler arasındaki önemli bağlantıyı ortaya koymaktadır (K. G. Brown & Ross, 2002).

8. ENDOKRİN BOZUCULARDAN NASIL KORUNABİLİRİZ

1. Ürün etiketlerini düzenli olarak kontrol etmek alışkanlık haline getirilmelidir. Ftalat içeren yumuşak PVC malzemeden yapılmış gıda ambalajlarından uzak durulmalıdır. Plastik kaplar yerine cam kapların tercih edilmesi daha sağlıklı bir seçenek olacaktır. Ayrıca, mümkünse, daha az koruyucu madde ve renk ile koku sabitleyici içeren kozmetik ürünler tercih edilmelidir.

2. Plastik malzemelere kesme, doğrama gibi mekanik işlemler uygulamaktan kaçınmak gerekir. Bu tür işlemler için plastik dışındaki malzemelerin kullanılması daha güvenli bir tercih olacaktır.

3. Plastik kapları doğru şekilde kullanmak önemlidir. Yiyecek ve içecekler için tek kullanımlık plastik kapların tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca, yüzeyi aşınmış, çizilmiş veya hasar görmüş plastik ürünlerin kullanılmaması sağlık açısından daha güvenli bir yaklaşım olacaktır. Sıcak yiyecek ve içeceklerin plastik kaplarda saklanması veya tüketilmesi önerilmemektedir; bu durumlarda cam kapların tercih edilmesi daha sağlıklı bir seçenektir. Ayrıca, plastik kaplardaki yiyecekler için dondurma veya çözme işlemi yapılmamalıdır.

4. Hamilelik sürecinde daha dikkatli ve özenli davranmak gereklidir. Gebelik döneminde kozmetik kullanımının minimumda tutulması önerilmektedir. Kullanılan kozmetiklerin içeriğine özen gösterilmelidir. Plastik malzeme kullanımında daha dikkatli olunmalıdır. Giysi seçimlerinde pamuk oranı yüksek, az renklendirilmiş ve az baskısı olan ürünler tercih edilmelidir. Ayrıca, çok ucuz ve kalitesiz olduğu düşünülen kıyafetlerden uzak durulması önerilir.

5. Bebekler-çocuklar için kullanılan ürünlere dikkat edilmeli. Cam biberonların tercih edilmesi önerilmektedir. Plastik

biberon ve sulukların sıcak su veya mamayla temas etmesinden kaçınılmalıdır. Bebek bakım ürünleri seçerken paraben ve ftalat içermeyen ürünler tercih edilmelidir. Baskılı giysiler ve plastik tabanlı ayakkabılar yerine, pamuk oranı yüksek, sade ve az renklendirilmiş ürünler tercih edilmelidir (Endocrine Society).

9. SONUÇ

Endokrin bozucuların sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu birçok araştırmayla kanıtlanmıştır. Bu maddeler, yağ dokusunda birikebildikleri için vücutta birikme özelliğine sahiptir. Günümüzde bu tür maddelerden tamamen korunmak mümkün olmasa da etkilerini azaltmak için yaşam tarzında değişiklikler yapmak büyük önem taşır.

Endokrin bozucuların zararlı etkilerini en aza indirmek için sağlıklı, dengeli ve yeterli beslenme alışkanlıkları edinmek önemlidir. Örneğin, antioksidan vitaminler arsenik kaynaklı oksidatif strese karşı koruma sağlayabilir. Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, çevresel ve metabolik stresi azaltmada etkili bir yöntemdir. Gıda hijyenine dikkat edilmesi, tarım ilaçlarından arındırılmış sebze ve meyvelerin tüketilmesi, kirli bölgelerden elde edilen balık ve etlerden uzak durulması önemlidir.

Plastik malzemelerden, özellikle BPA içeren biberonlar ve gıda saklama kaplarından kaçınılmalı, cam gibi güvenli malzemeler tercih edilmelidir. Ayrıca, üretim-tüketim zincirinde güvenliğin sağlanması için Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı onaylı ürünlerin kullanılması gereklidir. Bu önlemler, endokrin bozucuların etkilerini azaltmada etkili bir rol oynar.

KAYNAKLAR

- Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, C. 7. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.56>
- Barker, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- Bigsby, R., Chapin, R. E., Daston, G. P., Davis, B. J., Gorski, J., Gray, L. E., ... vom Saal, F. S. (1999). Evaluating the Effects of Endocrine Disruptors on Endocrine Function during Development. *Environmental Health Perspectives*, 107. <https://doi.org/10.2307/3434553>
- Brown, J. S. (2009). Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: An endocrine-disruption theory of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, C. 35. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm147>
- Brown, K. G., & Ross, G. L. (2002). Arsenic, drinking water, and health: A position paper of the American Council on Science and Health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, C. 36. <https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1573>
- Caliman, F. A., & Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment - A review. *Clean - Soil, Air, Water*, C. 37. <https://doi.org/10.1002/clen.200900038>
- Casals-Casas, C., & Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology*, 73. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142200>

- Cheek, A. O., Kow, K., Chen, J., & McLachlan, J. A. (1999). Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: Interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environmental Health Perspectives*, 107(4). <https://doi.org/10.1289/ehp.99107273>
- Clarkson, T. W., Magos, L., & Myers, G. J. (2003). The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations. *New England Journal of Medicine*, 349(18). <https://doi.org/10.1056/nejmra022471>
- Collins, S. (2005). Overview of clinical perspectives and mechanisms of obesity. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 73(7). <https://doi.org/10.1002/bdra.20140>
- Czarnywojtek, A., Jaz, K., Ochmanska, A., Zgorzalewicz-Stachowiak, M., Czarnocka, B., Sawicka-Gutaj, N., ... Ruchała, M. (2021). The effect of endocrine disruptors on the reproductive system - Current knowledge. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, C. 25. https://doi.org/10.26355/eurrev_202108_26450
- Diamanti-Kandarakis, E., Palioura, E., Kandarakis, S. A., & Koutsilieris, M. (2010). The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. *Hormone and Metabolic Research*, C. 42. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1252034>
- Erkekoglu, P., & Kocer-Gumusel, B. (2014). Genotoxicity of phthalates. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 24(9). <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.960987>
- Fendoglu, B. Y., KOÇER-GÜMÜŞEL, B., & ERKEKOĞLU, P. (2019). Endokrin Bozucu Kimyasal Maddelere ve Etki Mekanizmalarına Genel Bir Bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39(1).

- Frye, C., Bo, E., Calamandrei, G., Calzà, L., Dessì-Fulgheri, F., Fernández, M., ... Panzica, G. C. (2012). Endocrine disrupters: A review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *Journal of Neuroendocrinology*, C. 24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x>
- Green, R., Hauser, R., Calafat, A. M., Weuve, J., Schettler, T., Ringer, S., ... Hu, H. (2005). Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environmental Health Perspectives*, 113(9). <https://doi.org/10.1289/ehp.7932>
- Greenlee, A. R., Arbuckle, T. E., & Chyou, P. H. (2003). Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology*, 14(4). <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000071407.15670.aa>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, C. 40. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Kelce, W. R., & Wilson, E. M. (2006). Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. İçinde *Endocrine Disruptors – Part I*. https://doi.org/10.1007/10690734_3
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., Mckinlay, R., Orton, F., & Rosivatz, E. (2011). State of the art assessment of endocrine disrupters. *Project Contract Number 070307/2009/550687/SER/D3*, (070307).
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., ... Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environmental*

Health Perspectives, 113(7).
<https://doi.org/10.1289/ehp.7688>

McLachlan, J. A., Simpson, E., & Martin, M. (2006). Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, C. 20. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.09.009>

Metzler, M., & Pfeiffer, E. (2006). Chemistry of Natural and Anthropogenic Endocrine Active Compounds. İçinde *Endocrine Disruptors – Part I*.
https://doi.org/10.1007/10690734_4

Poirier, P., & Després, J. P. (2003). Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, C. 23.
<https://doi.org/10.1097/00008483-200305000-00001>

Tang-Péronard, J. L., Andersen, H. R., Jensen, T. K., & Heitmann, B. L. (2011). Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obesity Reviews*, C. 12.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00871.x>

Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E., & Toppari, J. (2002). Putative effects of endocrine disrupters on pubertal development in the human. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 16(1).
<https://doi.org/10.1053/beem.2002.0184>

Uemura, H., Arisawa, K., Hiyoshi, M., Kitayama, A., Takami, H., Sewachika, F., ... Suzuki, T. (2009). Prevalence of metabolic syndrome associated with body burden levels of dioxin and related compounds among Japan's general population. *Environmental Health Perspectives*, 117(4).
<https://doi.org/10.1289/ehp.0800012>

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNDE GÜNCEL

YAKLAŞIMLAR - I

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