

TIBBİ BİYOKİMYA DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ

yaz
yayınları

Tıbbi Biyokimya Değerlendirmeleri

Editör

Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ

yaz
yayınları

2025

Tıbbi Biyokimya Değerlendirmeleri

Editör: Doç.Dr. Meltem ARIKAN MALKOÇ

© 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 978-625-8508-13-0

Ekim 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

E Vitamininin Serbest Radikallere Karşı Etkisi	1
<i>Nuray ÜREMİŞ</i>	
Vitamin D – Biology, Clinical Significance, and Public Health Perspectives	17
<i>Muzaffer KATAR</i>	
Parkinson Hastalığında Dopamin Transporter Üzerine Hesaplamalı Yaklaşımlar	40
<i>Kader ŞAHİN</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."

E VİTAMİNİNİN SERBEST RADİKALLERE KARŞI ETKİSİ

Nuray ÜREMİŞ¹

1. GİRİŞ

Yapısal olarak lipofilik bir bileşik olan E vitamini, yağda çözünebilir antioksidanlar sınıfında yer almaktadır. Endojen olarak sentezlenememesi nedeniyle yalnızca doğal diyet yoluyla dışarıdan alınması gereken esansiyel bir vitamindir (Ungurianu, Zărnescu, Nițulescu, & Margină, 2021). Antioksidan özellikleri, hücre zarının yapısal bütünlüğünü koruma kapasitesi ve bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri, E vitamininin başlıca biyolojik işlevleri arasında yer alır (Üremiş, Gültekin, et al., 2024). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi zararlı moleküllerin hücresel düzeyde uzaklaştırılmasına katkıda bulunmakla birlikte, membran lipidlerinin peroksidatif hasarına karşı hücre zarının yapısal bütünlüğünü korur (Ungurianu et al., 2021; Uremis & Uremis, 2025). Lipofilik yapısı sayesinde yalnızca plazma membranında değil, aynı zamanda mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücre içi zar sistemlerinde de lokalize olarak, oksidatif stresin yoğun olduğu bu organellerde serbest radikallere karşı doğrudan antioksidan savunma sağlar ve organel fonksiyonlarının sürdürülmesine katkıda bulunur (Lauridsen & Jensen, 2012).

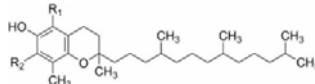
Steroid hormon sentezinin gerçekleştiği böbreküstü bezleri, testisler ve overler, yüksek düzeyde çoklu doymamış yağ

¹ Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş/Türkiye, nurayuremis@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3958-4352.

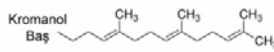
asidi içermeleri ve artmış oksidatif metabolik aktiviteleri nedeniyle oksidatif hasara karşı oldukça duyarlıdır (Takayanagi, Kato, & Ibayashi, 1986). E vitamininin antioksidan etkisi, bu dokularda meydana gelebilecek oksidatif hasarı baskılayarak hücrel yapının korunmasına yardımcı olur (Staats, Lohr, & Colby, 1988). Bununla birlikte, E vitamini yalnızca antioksidan savunma sistemi içinde rol almakla kalmaz; aynı zamanda anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkileriyle de öne çıkar (Lewis, Meydani, & Wu, 2019). Özellikle, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) üretiminden sorumlu olan Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) ile proinflamatuvar gen ekspresyonunu düzenleyen Aktivatör Protein-1 (AP-1) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini inhibe ederek inflamatuvar yanıtın baskılanmasına katkı sağlar (Ekstrand-Hammarström, Osterlund, Lilliehöök, & Bucht, 2007). E vitamininin sahip olduğu bu geniş biyoaktivite göz önünde bulundurularak, bu bölümde serbest radikallere karşı koruyucu etkileri ve antioksidan etkinliği moleküler düzeyde ele alınacaktır.

2. E VİTAMİNİNİN YAPISI

E vitamini, yapısal olarak benzerlik gösteren sekiz farklı bileşikten oluşan bir vitamindir ve iki ana grupta sınıflandırılmaktadır: tokoferoller ve tokotrienoller (Shahidi & de Camargo, 2016) (Şekil 1).



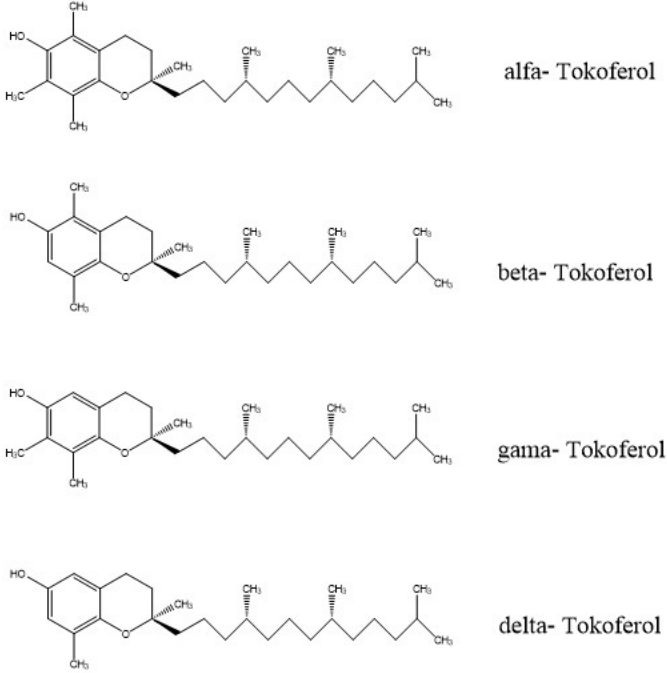
Tokoferoller



Tokotrienoller

Şekil 1. E Vitamininin İki Ana Yapısal Grubu

Her iki grup da α (alfa), β (beta), γ (gama) ve δ (delta) olmak üzere dört izomeri içermektedir. Bu doğrultuda, E vitamini toplamda sekiz farklı bileşiği kapsayan bir aileyi tanımlamaktadır (Shahidi & de Camargo, 2016). α , β , γ ve δ yapılar arasındaki farklılıklar, kromanol halkası üzerindeki metil gruplarının sayısı ve konumlarından kaynaklanır (**Şekil 2**).



Şekil 2. E vitamini formları

Bu bileşikler arasında, insan fizyolojisinde en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan ve en yaygın olarak bulunan form α -tokoferoldür (Suzuki et al., 1993). Genellikle E vitamini ifadesiyle α -tokoferol kastedilmekte olup, bu izomer vücut tarafından selektif olarak tutulmakta ve hastalık belirtilerinin düzeltilmesinde en etkili form olarak kabul edilmektedir (Leonard et al., 2005; M. G. Traber et al., 1993). Bununla birlikte, diğer E vitamini tokoferol izomerleri de kromanol halkasının 6. pozisyonunda hidrojen atomu bağışlayabilen bir hidroksil

grubuna sahiptir. Bu yapısal özellik, onların lipofilik ortamlarda etkili birer antioksidan olarak işlev görmelerine olanak tanımaktadır (Suzuki et al., 1993).

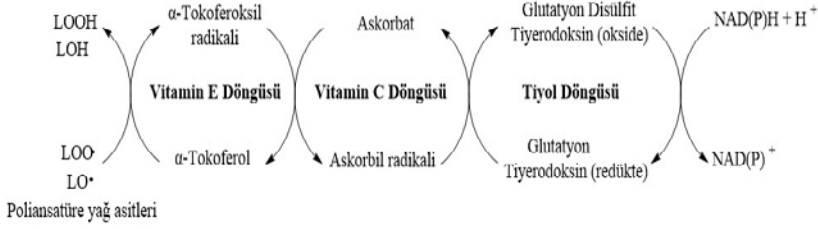
E vitamini formları (α -, β -, γ -, δ -tokoferoller ve tokotrienoller) doğal olarak yalnızca bitkisel kaynaklarda sentezlenir (Jiang, 2014). Bu nedenle, diyetteki E vitamini kaynakları büyük ölçüde bitkisel kökenlidir. İnsan beslenmesinde α -tokoferolün başlıca kaynaklarını; bitkisel yağlar (özellikle buğday tohumu yağı, kanola yağı ve zeytinyağı), kuruyemişler (özellikle badem ve fındık), tohumlar (örneğin ay çekirdeği), yeşil yapraklı sebzeler (örneğin ıspanak ve brokoli) ile tam tahıllar (tam buğday ve yulaf) oluşturmaktadır (M. G. Traber & Manor, 2012). Ayrıca, α -tokoferol ile zenginleştirilmiş besin ürünleri de önemli birer diyetel kaynak olarak değerlendirilmektedir (Shahidi & de Camargo, 2016).

3. E VİTAMİNİNİN SERBEST RADİKAL TUTUCU ETKİSİ

E vitamini, özellikle α -tokoferol formu, biyolojik membranlarda bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerini (polyunsaturated fatty acids, PUFA) oksidatif hasardan koruyan lipofilik bir antioksidandır. Hücre zarının yapısal ve işlevsel bütünlüğünün sürdürülmesine önemli ölçüde katkı sağlar (Burton & Ingold, 1981). Bu koruyucu etkisini, membran fosfolipitlerinde bulunan PUFA zincirlerinin lipid peroksidasyonunu inhibe ederek gerçekleştirir (Shastak, Obermueller-Jevic, & Pelletier, 2023).

Lipid peroksidasyonu süreci, reaktif oksijen türlerinin (özellikle hidroksil radikali, $\bullet\text{OH}$) PUFA zincirlerinden bir hidrojen atomu koparmasıyla başlar (Li & Pratt, 2015). Bu reaksiyon sonucunda karbon merkezli bir lipid radikali ($\text{L}\bullet$) oluşur. $\text{L}\bullet$, moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipid peroksil

radikali ($\text{LOO}\cdot$) oluşturur (Shastak et al., 2023). Bu radikal, komşu bir PUFA molekülünden bir hidrojen atomu çekerek yeni bir lipid radikali ($\text{L}\cdot$) ve bir lipid hidroperoksit (LOOH) meydana getirir (Maret G. Traber & Head, 2021). Böylece zar lipidlerinde zincirleme bir oksidasyon reaksiyonu başlar ve ilerleyici hücrel hasar gelişir (Şekil 3).



Şekil 3. E vitamininin lipid peroksidasyon zincir reaksiyonunu inhibe etme mekanizması ve antioksidan etkileşimleri

E vitamini, bu zincir reaksiyonunu durduran temel biyolojik savunma moleküllerinden biridir. α -Tokoferol, lipid peroksil radikallerine ($\text{LOO}\cdot$) hidrojen atomu bağışlayarak bu reaktif türleri daha kararlı bileşiklere dönüştürür ve böylece lipid peroksidasyon zincirini kırar (Leng et al., 2015). Bu reaksiyon sonucunda toksik olmayan bir lipid hidroperoksit (LOOH) ve daha az reaktif bir tokoferoksil radikali ($\alpha\text{-Toc}\cdot$) oluşur (Burton & Ingold, 1981). α -Tokoferolün $\text{LOO}\cdot$ ile reaksiyonu, $\text{LOO}\cdot$ 'nin PUFA ile reaksiyonuna kıyasla yaklaşık 1000 kat daha hızlı gerçekleştiğinden, E vitamini zincir reaksiyonunun yayılmasını etkili biçimde engeller (Burton & Ingold, 1981; Leng et al., 2015). Ancak bu mekanizma, lipid peroksidasyonunun başlamasını değil, yalnızca devamını önleyebilir (Shastak et al., 2023).

Oluşan tokoferoksil radikali, vücutta bulunan diğer antioksidanlar tarafından yeniden indirgenerek aktif α -tokoferol formuna dönüştürülebilir. Bu geri dönüşümde en önemli rolü askorbik asit (C vitamini) üstlenir. C vitamini, tokoferoksil radikale bir elektron vererek onu yeniden α -tokoferol haline getirir; bu sırada askorbik asit, askorbil radikal formuna dönüşür

(M. G. Traber & Stevens, 2011). Oluşan askorbil radikal, glutatyon (GSH) tarafından indirgenerek yeniden askorbik aside çevrilir (Ursini & Maiorino, 2020). Bu reaksiyon sırasında GSH, glutatyon disülfide (GSSG) oksitlenir ve NADPH bağımlı glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla tekrar GSH'ye dönüştürülür. Böylece antioksidan döngü sürdürülebilir (Shastak et al., 2023). E vitamini ile etkileşim içinde görev yapan bir diğer önemli koruyucu mekanizma ise glutatyon peroksidaz 4 (GPx4) enzimidir (Carlson et al., 2016). GPx4, lipid hidroperoksitleri (LOOH) daha kararlı ve toksik olmayan lipid alkollerine (LOH) indirgerken GSH'yi kofaktör olarak kullanır (Jomova et al., 2024). Böylece hem serbest radikallerin neden olduğu zincirleme membran hasarı engellenir hem de oksidatif ürünlerin detoksifikasyonu sağlanır (Ursini & Maiorino, 2020).

Genel olarak değerlendirdiğimizde, E vitamini, lipid peroksidasyonunu durdurarak hücre zarının bütünlüğünü koruyan ve diğer antioksidan sistemlerle sinerjik olarak çalışan temel bir antioksidandır. Bu etkisi, özellikle oksidatif stresin yoğun olduğu durumlarda, hücresel savunma sisteminin sürekliliği açısından kritik öneme sahiptir.

4. E VİTAMİNİNİN ANTIOKSIDAN ÖZELLİĞİ ÜZERİNDEN ETKİ GÖSTERDİĞİ PREKLİNİK VE KLİNİK MODELLER

Son yıllarda E vitamini üzerine yapılan araştırmalar, yalnızca α -tokoferol ve antioksidan etkilerine odaklanmakla sınırlı kalmayıp, tokoferol ve tokotrienol izomerlerinin yapısal farklılıkları ile metabolik özelliklerine de odaklanacak şekilde genişlemiştir. Bu yapısal ve fonksiyonel farklılıklar, E vitamini türevlerinin biyolojik etkinliğini önemli ölçüde belirlemekte olup, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel kullanımları açısından kritik bir rol oynamaktadır (Jiang, 2014) (**Tablo 1**).

Tablo 1. E Vitamini İzomerlerinin Yapısal Özellikleri ve Biyolojik Aktiviteleri

<u>İzomer</u>	<u>Yapısal özellik</u>	<u>Antioksidan Etki</u>	<u>Antiinflatuv ar Etki</u>	<u>Antikanser Potansiyel</u>	<u>Biyoyararlanım</u>
<u>α-Tokoferol</u>	Metil grupları: 5,7,8	Yüksek (özellikle <u>lipid peroksidasyon</u> zincirinin kırılmasında)	Sınırlı	Zayıf	Yüksek (vücutta en fazla tutulan form)
<u>β-Tokoferol</u>	Metil grupları: 5,8	Orta	Sınırlı veri	Sınırlı veri	Orta
<u>γ-Tokoferol</u>	Metil grupları: 7,8	Orta – nitrik oksit türevlerine karşı güçlü	Yüksek – PGE ₂ , LTB ₄ , IL-6 gibi <u>mediatörleri</u> baskılar	Orta–Yüksek <u>kolit kolorektal</u> kanser modellerinde etkili	Orta
<u>δ-Tokoferol</u>	Metil grubu: 8	Düşük–orta	Orta–yüksek	Yüksek – bazı tümör modellerinde etkili	Orta
<u>α-Tokotrienol</u>	Çift bağlar içeren yan zincir + metil grupları: 5,7,8	Yüksek – özellikle <u>nöroprotektif</u> etkilerde	Orta	Yüksek – bazı pankreas ve meme kanseri modellerinde	Orta–düşük
<u>β-Tokotrienol</u>	Çift bağ + metil grupları: 5,8	Orta	Orta	Sınırlı veri	Düşük
<u>γ-Tokotrienol</u>	Çift bağ + metil grupları: 7,8	Orta–yüksek	Yüksek – IL-6, TNF- α gibi <u>sitokinleri</u> baskılar	Yüksek – <u>kolorektal</u> , prostat, meme kanserinde etkili	Orta–düşük
<u>δ-Tokotrienol</u>	Çift bağ + metil grubu: 8	Orta	Orta	Yüksek – <u>antiproliferatif</u> etki	Düşük

Vitamin E, özellikle tokoferol ve tokotrienol izomerleriyle, serbest radikallere karşı gösterdiği antioksidan etkiler nedeniyle önemli bir lipofilik savunma molekülü olarak kabul edilmektedir (Schmölz, Birringer, Lorkowski, & Wallert, 2016). α -tokoferol uzun yıllardır en iyi bilinen formu olmakla birlikte, son dönem literatür verileri, diğer tokoferol formlarının da oksidatif stresle ilişkili pek çok patofizyolojik durumda güçlü veya tamamlayıcı etkilere sahip olabileceğini ortaya koymuştur (Jiang, 2014; Regner-Nelke et al., 2021).

Lipofilik yapısı sayesinde biyolojik membranlarla etkileşime girme kapasitesi yüksek olan E vitamini, özellikle

beyinle ilişkili hastalıklarda (Alzheimer ve Parkinson gibi) antioksidan etkileri bakımından kapsamlı biçimde araştırılmıştır (Icer, Arslan, & Gezmen-Karadag, 2021). Preklinik hayvan çalışmalarında, nörotoksositeye bağlı hasarın oluşturulduğu deneysel modellerde, tokoferollerin endojen antioksidan savunma sistemlerini destekleyerek demiyelinizasyona karşı koruyucu etki gösterdiği ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Özerol et al., 2025; Üremiş, Üremiş, et al., 2024). Tokotrienollerin ise yapısal farklılıkları, özellikle doymamış yan zincir yapıları sayesinde, lipid membran içerisinde daha homojen bir şekilde dağılmalarını ve kroman halkası üzerindeki radikal formlarının daha etkin geri dönüşümünü mümkün kılmaktadır (Serbinova, Kagan, Han, & Packer, 1991). Bu özellikler, tokotrienollere tokoferollere kıyasla karşılaştırılabilir ya da daha belirgin antioksidatif etkiler kazandırmakta; ayrıca, membran lipid düzeninin bozulduğu durumlarda daha elverişli reaksiyon ortamları oluşturarak oksidatif stresin kontrolünde avantaj sağlamaktadır (Serbinova et al., 1991; Suzuki et al., 1993).

γ T'nin çeşitli serbest radikal türlerini etkisiz hâle getirme potansiyelini ve bu etkisinin inflamatuvar süreçler üzerindeki düzenleyici rolünü açıkça göstermektedir. γ T'nin antioksidan etkinliği, özellikle lipid peroksidasyonu sürecinde rol alan serbest oksijen türlerinin (özellikle peroksil radikalleri ve 3-nitrotirozin gibi reaktif azot türevleri) eliminasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (Saldeen, Li, & Mehta, 1999). Hava kesesi inflamasyon modelinde, γ T uygulamasının prostaglandin E_2 (PGE_2), lökotrien B_4 (LTB_4) ve 8-izoprostane üretimini baskıladığı; buna bağlı olarak inflamatuvar yanıtı hafiflettiği ve doku düzeyinde oksidatif hasarı azalttığı raporlanmıştır (Wagner et al., 2014; Wagner et al., 2008). Bu modelde, γ T'nin yalnızca antioksidan etkilerle sınırlı kalmayıp, aspirin kaynaklı mide hasarını da önleyebildiği, bu yönüyle α -tokoferolden farklılaştığı

gösterilmiştir (Jiang, Moreland, Ames, & Yin, 2009). γ T'nin serbest radikal temizleyici etkilerinin inflamatuvar kanser modelleri üzerindeki yansımaları da dikkat çekicidir. Özellikle kolit destekli kolorektal kanser modellerinde, γ T açısından zengin tokoferol karışımlarının COX-2 ve 5-LOX kaynaklı eikosanoid üretimini baskılayarak hem inflamasyonu hem de tümör gelişimini engellediği rapor edilmiştir (Jiang, 2014; Jiang et al., 2009; Ju et al., 2009).

Klinik çalışmalarda da E vitamini izomerlerinin radikallere karşı koruyucu etkileri desteklenmektedir. 65 yaş ve üzeri bireylerde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, yüksek düzeyde diyetle alınan E vitamininin Alzheimer hastalığı gelişme riskiyle ters yönde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Morris et al., 2005). Bu koruyucu etkinin, yalnızca α -tokoferol değil, çeşitli E vitamini izomerlerinin birlikte alındığı durumlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Lloret, Esteve, Monllor, Cervera-Ferri, & Lloret, 2019). Öte yandan, Hemodiyaliz hastalarında γ T takviyesinin, α T'ye kıyasla daha etkili şekilde IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (Himmelfarb et al., 2007; Smith et al., 2003). Benzer şekilde, postprandiyal glisemik artış sonrası gelişen endotel disfonksiyonu ve nitrik oksit (NO) dengesizlikleri de γ T uygulamasıyla hafifletilebilmektedir (Mah et al., 2013).

5. SONUÇ

Sonuç olarak, E vitamini formları farklı antioksidan profil sunmakta; serbest radikallerin zincir reaksiyonlarını kesme, nitrik oksit türevlerini temizleme ve inflamasyonla ilişkili oksidatif hasarı azaltma yönünde önemli avantajlar sunmaktadır. Bu özellikleriyle E vitamini formları, serbest radikallere karşı hem önleyici hem de terapötik potansiyele sahip bir mikronutrient olarak dikkat çekmektedir.

KAYNAKÇA

- Burton, G. W., & Ingold, K. U. (1981). Autoxidation of biological molecules. 1. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *Journal of the American Chemical Society*, 103(21), 6472-6477. doi:10.1021/ja00411a035
- Carlson, B. A., Tobe, R., Yefremova, E., Tsuji, P. A., Hoffmann, V. J., Schweizer, U., . . . Conrad, M. (2016). Glutathione peroxidase 4 and vitamin E cooperatively prevent hepatocellular degeneration. *Redox Biol*, 9, 22-31. doi:10.1016/j.redox.2016.05.003
- Ekstrand-Hammarström, B., Osterlund, C., Lilliehöök, B., & Bucht, A. (2007). Vitamin E down-modulates mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-kappaB and inflammatory responses in lung epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 147(2), 359-369. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03285.x
- Himmelfarb, J., Phinney, S., Ikizler, T. A., Kane, J., McMonagle, E., & Miller, G. (2007). Gamma-tocopherol and docosahexaenoic acid decrease inflammation in dialysis patients. *J Ren Nutr*, 17(5), 296-304. doi:10.1053/j.jrn.2007.05.011
- Icer, M. A., Arslan, N., & Gezmen-Karadag, M. (2021). Effects of vitamin E on neurodegenerative diseases: an update. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 81(1), 21-33. doi:10.21307/ane-2021-003
- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, 72, 76-90. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035

- Jiang, Q., Moreland, M., Ames, B. N., & Yin, X. (2009). A combination of aspirin and gamma-tocopherol is superior to that of aspirin and alpha-tocopherol in anti-inflammatory action and attenuation of aspirin-induced adverse effects. *J Nutr Biochem*, 20(11), 894-900. doi:10.1016/j.jnutbio.2008.08.004
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*, 98(5), 1323-1367. doi:10.1007/s00204-024-03696-4
- Ju, J., Hao, X., Lee, M. J., Lambert, J. D., Lu, G., Xiao, H., . . . Yang, C. S. (2009). A gamma-tocopherol-rich mixture of tocopherols inhibits colon inflammation and carcinogenesis in azoxymethane and dextran sulfate sodium-treated mice. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2(2), 143-152. doi:10.1158/1940-6207.Capr-08-0099
- Lauridsen, C., & Jensen, S. K. (2012). α -Tocopherol incorporation in mitochondria and microsomes upon supranutritional vitamin E supplementation. *Genes Nutr*, 7(4), 475-482. doi:10.1007/s12263-012-0286-6
- Leng, X., Kinnun, J. J., Marquardt, D., Ghefli, M., Kučerka, N., Katsaras, J., . . . Wassall, S. R. (2015). α -Tocopherol Is Well Designed to Protect Polyunsaturated Phospholipids: MD Simulations. *Biophys J*, 109(8), 1608-1618. doi:10.1016/j.bpj.2015.08.032
- Leonard, S. W., Paterson, E., Atkinson, J. K., Ramakrishnan, R., Cross, C. E., & Traber, M. G. (2005). Studies in humans using deuterium-labeled alpha- and gamma-tocopherols demonstrate faster plasma gamma-tocopherol

- disappearance and greater gamma-metabolite production. *Free Radic Biol Med*, 38(7), 857-866. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.12.001
- Lewis, E. D., Meydani, S. N., & Wu, D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4), 487-494. doi:10.1002/iub.1976
- Li, B., & Pratt, D. A. (2015). Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 82, 187-202. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.020
- Lloret, A., Esteve, D., Monllor, P., Cervera-Ferri, A., & Lloret, A. (2019). The Effectiveness of Vitamin E Treatment in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 879. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/879>
- Mah, E., Noh, S. K., Ballard, K. D., Park, H. J., Volek, J. S., & Bruno, R. S. (2013). Supplementation of a γ -tocopherol-rich mixture of tocopherols in healthy men protects against vascular endothelial dysfunction induced by postprandial hyperglycemia. *J Nutr Biochem*, 24(1), 196-203. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.04.015
- Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., & Scherr, P. A. (2005). Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*, 81(2), 508-514. doi:10.1093/ajcn.81.2.508
- Özerol, B. G., Selçuk, E. B., Gürel, E., Üremiş, M. M., Gül, M., Gül, S., . . . Türköz, Y. (2025). Effect of perinatal nicotine exposure on oxidative stress and BDNF levels in the brain tissue of offspring rats: The protective role of Vitamin E.

Tissue and Cell, 95, 102881.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.tice.2025.102881>

Regner-Nelke, L., Nelke, C., Schroeter, C. B., Dziewas, R., Warnecke, T., Ruck, T., & Meuth, S. G. (2021). Enjoy Carefully: The Multifaceted Role of Vitamin E in Neuro-Nutrition. *Int J Mol Sci*, 22(18). doi:10.3390/ijms221810087

Saldeen, T., Li, D., & Mehta, J. L. (1999). Differential effects of alpha- and gamma-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation, superoxide activity, platelet aggregation and arterial thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol*, 34(4), 1208-1215. doi:10.1016/s0735-1097(99)00333-2

Schmölz, L., Birringer, M., Lorkowski, S., & Wallert, M. (2016). Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem*, 7(1), 14-43. doi:10.4331/wjbc.v7.i1.14

Serbinova, E., Kagan, V., Han, D., & Packer, L. (1991). Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Radic Biol Med*, 10(5), 263-275. doi:10.1016/0891-5849(91)90033-y

Shahidi, F., & de Camargo, A. C. (2016). Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *Int J Mol Sci*, 17(10). doi:10.3390/ijms17101745

Shastak, Y., Obermueller-Jevic, U., & Pelletier, W. (2023). A Century of Vitamin E: Early Milestones and Future Directions in Animal Nutrition. *Agriculture*, 13(8), 1526. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0472/13/8/1526>

Smith, K. S., Lee, C.-L., Ridlington, J. W., Leonard, S. W., Devaraj, S., & Traber, M. G. (2003). Vitamin E

- supplementation increases circulating vitamin E metabolites tenfold in end-stage renal disease patients. *Lipids*, 38(8), 813-819. doi:10.1007/s11745-003-1130-9
- Staats, D. A., Lohr, D. P., & Colby, H. D. (1988). Effects of Tocopherol Depletion on the Regional Differences in Adrenal Microsomal Lipid Peroxidation and Steroid Metabolism*. *Endocrinology*, 123(2), 975-980. doi:10.1210/endo-123-2-975
- Suzuki, Y. J., Tsuchiya, M., Wassall, S. R., Choo, Y. M., Govil, G., Kagan, V. E., & Packer, L. (1993). Structural and dynamic membrane properties of .alpha.-tocopherol and .alpha.-tocotrienol: Implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry*, 32(40), 10692-10699. doi:10.1021/bi00091a020
- Takayanagi, R., Kato, K., & Ibayashi, H. (1986). Relative inactivation of steroidogenic enzyme activities of in vitro vitamin E-depleted human adrenal microsomes by lipid peroxidation. *Endocrinology*, 119(2), 464-469. doi:10.1210/endo-119-2-464
- Traber, M. G., & Head, B. (2021). Vitamin E: How much is enough, too much and why! *Free Radical Biology and Medicine*, 177, 212-225. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.028
- Traber, M. G., & Manor, D. (2012). Vitamin E. *Adv Nutr*, 3(3), 330-331. doi:10.3945/an.112.002139
- Traber, M. G., Sokol, R. J., Kohlschütter, A., Yokota, T., Muller, D. P., Dufour, R., & Kayden, H. J. (1993). Impaired discrimination between stereoisomers of alpha-tocopherol in patients with familial isolated vitamin E deficiency. *J Lipid Res*, 34(2), 201-210.

- Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*, 51(5), 1000-1013. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017
- Ungurianu, A., Zănfirescu, A., Nițulescu, G., & Margină, D. (2021). Vitamin E beyond Its Antioxidant Label. *Antioxidants*, 10(5), 634. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/634>
- Uremis, N., & Uremis, M. M. (2025). Oxidative/Nitrosative Stress, Apoptosis, and Redox Signaling: Key Players in Neurodegenerative Diseases. *J Biochem Mol Toxicol*, 39(1), e70133. doi:10.1002/jbt.70133
- Ursini, F., & Maiorino, M. (2020). Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radic Biol Med*, 152, 175-185. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027
- Üremiş, M. M., Gültekin, S., Üremiş, N., Şafak, T., Çiğremiş, Y., Gül, M., . . . Türköz, Y. (2024). Protective role of vitamin E against acrylamide-induced testicular toxicity from pregnancy to adulthood: insights into oxidative stress and aromatase regulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(2), 829-841. doi:10.1007/s00210-023-02638-8
- Üremiş, M. M., Üremiş, N., Gül, M., Gül, S., Çiğremiş, Y., Durhan, M., & Türköz, Y. (2024). Acrylamide, Applied During Pregnancy and Postpartum Period in Offspring Rats, Significantly Disrupted Myelination by Decreasing the Levels of Myelin-Related Proteins: MBP, MAG, and MOG. *Neurochemical Research*, 49(3), 617-635. doi:10.1007/s11064-023-04053-0

- Wagner, J. G., Birmingham, N. P., Jackson-Humbles, D., Jiang, Q., Harkema, J. R., & Peden, D. B. (2014). Supplementation with γ -tocopherol attenuates endotoxin-induced airway neutrophil and mucous cell responses in rats. *Free Radic Biol Med*, 68, 101-109. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.024
- Wagner, J. G., Jiang, Q., Harkema, J. R., Ames, B. N., Illek, B., Roubey, R. A., & Peden, D. B. (2008). Gamma-tocopherol prevents airway eosinophilia and mucous cell hyperplasia in experimentally induced allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*, 38(3), 501-511. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02855.x

VITAMIN D – BIOLOGY, CLINICAL SIGNIFICANCE, AND PUBLIC HEALTH PERSPECTIVES

Muzaffer KATAR¹

1. INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is a major global health issue. The first description of rickets in the 17th century by Whistler (O'riordan et al., 2014) initiated scientific interest in vitamin D. Its fat-soluble nature, photochemical synthesis under ultraviolet (UV) radiation. It also antirachitic properties were identified in the early 20th century. At the same time the discovery of vitamin D2 (ergocalciferol) and vitamin D3 (cholecalciferol) occurred in the 1930s (DeLuca et al., 2014).

Vitamin D plays a critical role in bone metabolism, as well as in multiple cellular and immunological processes. Low vitamin D levels are linked to various chronic and infectious diseases, including diabetes (Hyppönen et al., 2001), cardiovascular disease (Lee et al., 2008), cancer (Holick et al., 2006), multiple sclerosis (VanAmerongen et al., 2004), osteoporosis (Lips et al., 2001), autoimmune disorders (Cantorna et al., 2004). It also microbial infections (White et al., 2008).

The most common causes of vitamin D deficiency are inadequate sun exposure because of clothing habits or excessive sunscreen use. It also insufficient dietary intake or supplementation (Lips et al., 2007). Other contributing factors

¹ Doç. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya A.D., muzafferkatar@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6296-2390.

include atmospheric ozone, which reduces cutaneous vitamin D synthesis (Manicourt et al., 2008), as well as skin pigmentation, age, obesity, malabsorption syndromes. It also disorders of vitamin D metabolism (Holick et al., 2006). Plasma (or serum) 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] is currently accepted as the best biomarker for assessing vitamin D status, reflecting cumulative input from cutaneous synthesis, dietary intake. It also supplementation (Vitamin et al., 2007).

Although consensus on optimal serum 25(OH)D levels is lacking, most experts define deficiency as concentrations below 20 ng/mL (Mf et al., 2007). Approximately 30–50% of the global population is estimated to have insufficient levels (Lee et al., 2008). Despite the magnitude of this problem, vitamin D deficiency is often unrecognized and untreated. Data on vitamin D status in the adult Turkish population remain scarce [16–19].

2. VITAMIN D AND OBESITY

Obesity is strongly linked to disturbances in calcium and vitamin D metabolism. Increased intracellular calcium in adipocytes stimulates lipogenesis while inhibiting lipolysis. Elevated calcium levels activate fatty acid synthase, promoting lipid synthesis. At the same time inhibiting phosphodiesterase activity, which reduces catecholamine-mediated lipolysis, ultimately causing triglyceride accumulation in adipose tissue.

Experimental data support a role for vitamin D in this mechanism. In a study by Shi et al. (Shi et al., 2001), administration of 1,25(OH)₂D₃ significantly enhanced calcium influx into adipocytes in a dose-dependent manner through both genomic and nongenomic actions mediated by the vitamin D receptor (VDR). This effect was proposed as a contributor to obesity development. In adipose tissue, 1,25(OH)₂D₃ increases fatty acid synthase mRNA expression by ~40%. At the same time

simultaneously suppressing uncoupling protein 2 (UCP2) production. Since UCP2 promotes thermogenesis via mitochondrial proton flux, its inhibition further contributes to obesity.

Conversely, increased dietary calcium intake suppresses circulating $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels. Animal studies in transgenic mice showed that reduced calcium influx into adipocytes inhibits lipogenesis, stimulates lipolysis. It also decreases adipose tissue mass through UCP2 expression (Soares et al., 2012). Population-based studies also indicate that vitamin D and calcium-rich diets are associated with reduced or stabilized fat mass (Kamycheva et al., 2003).

Vitamin D is a major determinant of serum parathyroid hormone (PTH) concentrations. Elevated PTH levels stimulate 1α -hydroxylase activity in adipocytes, thereby increasing local $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ synthesis and calcium influx, promoting fat accumulation. Additionally, PTH suppresses lipid oxidation in skeletal muscle, further contributing to weight gain.

Clinical studies consistently demonstrate an association between low vitamin D levels and obesity. In adults, each unit increase in body mass index (BMI) has been associated with a $\sim 1.15\%$ reduction in serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ after adjusting for age, sex, season. It also laboratory parameters (Vimaleswaran et al., 2013). In children, a 5 ng/mL increase in serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ corresponded to a 1 kg/m² decrease in BMI (Vimaleswaran et al., 2013). However, some reports indicate the reverse relationship, where weight reduction is accompanied by declines in serum vitamin D levels (McGill et al., 2009).

Several mechanisms may explain lower vitamin D status in obesity. First, adipose tissue acts as a reservoir for fat-soluble vitamin D, causing volumetric dilution and sequestration. Wortsman et al. (Wortsman et al., 2000) showed that obese

individuals exposed to ultraviolet radiation exhibited 57% lower increases in circulating 25(OH)D₃ compared to lean controls, despite similar baseline levels and cutaneous 7-dehydrocholesterol concentrations. This indicates that vitamin D is trapped in adipose stores, reducing its bioavailability. Additionally, muscle hypotonicity because of vitamin D deficiency may promote reduced physical activity, indirectly contributing to obesity (Cipriani et al., 2014).

In the Turkish population, Aypak et al. (Aypak et al., 2013) reported that morbidly obese adults had significantly lower 25(OH)D₃ concentrations compared to overweight individuals, despite no significant differences in calcium, phosphate, or alkaline phosphatase levels. This reinforces the hypothesis that body size and adiposity are strongly linked to vitamin D status.

Overall, current evidence indicates a bidirectional relationship: vitamin D deficiency may contribute to the pathogenesis of obesity. At the same time obesity itself predisposes individuals to lower vitamin D bioavailability. Further prospective and mechanistic studies are needed to disentangle cause-effect pathways.

3. VITAMIN D AND DIABETES

3.1. Type 1 Diabetes Mellitus

Vitamin D has been proposed as an immunomodulatory factor in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Low vitamin D intake during early life has been associated with an increased risk of developing T1DM. Given that vitamin D exerts immunosuppressive effects on T-cell-mediated autoimmunity, this association is biologically plausible (Hyppönen et al., 2001).

Large cohort studies support this link. In the Nurses' Health Study, which followed 84,000 women without diabetes for 20 years, the relative risk of developing diabetes was reduced in those with higher vitamin D intake. Women who consumed ≥ 800 IU/day had a 33% reduced risk of T1DM compared to those consuming ≤ 400 IU/day, especially when calcium intake was also adequate (Pittas et al., 2006).

3.2. Type 2 Diabetes Mellitus

Vitamin D deficiency has also been associated with impaired glucose homeostasis and insulin resistance. Low serum 25(OH)D levels are linked to reduced insulin sensitivity and β -cell dysfunction, whereas higher levels correlate with improved postprandial glucose metabolism and insulin responsiveness (Chiu et al., 2004).

Intervention trials provide mixed evidence. In women with type 2 diabetes (T2DM), daily supplementation with ~ 1300 IU of vitamin D improved insulin sensitivity significantly (Hahn et al., 2006). Observational studies demonstrate a positive correlation between 25(OH)D₃ and insulin sensitivity. It also a negative correlation between PTH levels and insulin sensitivity. Mild secondary hyperparathyroidism because of vitamin D deficiency may contribute to insulin resistance.

Epidemiological data further indicate an inverse association between serum 25(OH)D₃ concentrations and all elements of the metabolic syndrome, including hypertension, obesity, glucose intolerance. It also insulin resistance (Prasad et al., 2016). Findings from the NHANES study highlighted parallel increases in obesity, hypertension. It also insulin resistance with declining vitamin D levels over time. Interestingly, morbidly obese patients undergoing bariatric surgery often experience postoperative increases in serum 25(OH)D₃, likely reflecting

mobilization of vitamin D from adipose stores (Yetley et al., 2008).

3.3. Clinical Considerations

Vitamin D deficiency is highly prevalent among obese individuals and patients with diabetes. Moreover, bariatric surgery, increasingly used as a weight-loss intervention, often exacerbates vitamin D deficiency because of malabsorption. Therefore, preoperative and postoperative supplementation strategies are critical (Jorde et al., 2010).

Guidelines differ on replacement dosing. The Institute of Medicine (IOM) does not recommend different dosing for obese versus non-obese individuals (SA et al., 2011), whereas the Endocrine Society indicates that obese patients require 2–3 times higher doses (Holick et al., 2011). Oral vitamin D₃ supplementation is more effective than equivalent doses of D₂, causing ~70% higher serum 25(OH)D₃ levels.

For clinical monitoring, serum 25(OH)D₃ is the preferred biomarker over 1,25(OH)₂D₃. The latter has a short half-life (4–6 hours), circulates at concentrations ~1000 times lower than 25(OH)D₃. It also is tightly regulated by PTH. In contrast, 25(OH)D₃ has a half-life of 2–3 weeks and better reflects both dietary intake and cutaneous synthesis. Modern assays include high-performance liquid chromatography (HPLC), liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS/MS). It also immunoassays such as electrochemiluminescence (ECL) [39–40]. Each method has strengths and limitations, with variability in calibration and standardization contributing to differences in reported prevalence of deficiency.

Routine follow-up of vitamin D therapy typically involves reassessment of serum 25(OH)D₃ after 3–4 months, followed by 6-month intervals for dose optimization (Płudowski et al., 2013).

3.4. Summary

Current evidence indicates that vitamin D deficiency is linked to both type 1 and type 2 diabetes through immune dysregulation, impaired insulin sensitivity. It also metabolic syndrome. However, randomized controlled trials remain inconsistent, highlighting the need for standardized methodologies and further long-term interventional studies to clarify causality.

4. VITAMIN D, AGING. IT ALSO NEUROLOGICAL DISEASES

4.1. Aging and Vitamin D Deficiency

Vitamin D deficiency is especially prevalent among older adults and is estimated to affect nearly one billion people worldwide (F et al., 2011). With aging, cutaneous synthesis declines because of reduced concentrations of 7-dehydrocholesterol in the skin. It also lifestyle factors often limit sun exposure.

Deficiency in the elderly contributes not only to osteoporosis and fractures but also to neuromuscular weakness, falls. It also impaired functional independence. In Turkey, a prevalence study conducted by Hekimsoy et al. (Hekimsoy et al., 2010) in the Aegean region reported vitamin D deficiency in 73.6% and insufficiency in 13.2% of adults over 50 years. These rates were substantially higher than those observed in smaller hospital-based studies, likely reflecting differences in methodology, season of sampling. It also population size.

4.2. Vitamin D and Parkinson's Disease

Emerging evidence indicates that vitamin D may exert neuroprotective effects. Proposed mechanisms include

antioxidative pathways, modulation of neuronal calcium homeostasis. It also detoxification processes [45–47].

In a Finnish cohort study, Knekt et al. (Knekt et al., 2010) followed 3,713 individuals over 29 years and found that low baseline vitamin D levels were associated with an increased risk of Parkinson's disease (PD). Similarly, Evatt et al. (Evatt et al., 2008) observed a higher prevalence of vitamin D deficiency in PD patients compared to both Alzheimer's patients and healthy controls. In their cohort, insufficiency and deficiency rates were 55% and 23%, respectively.

Sato et al. (Sato et al., 1997) reported that PD patients in early disease stages (Hoehn–Yahr stage 1–2) had mean 25(OH)D concentrations around 21.7 ng/mL, whereas more advanced patients had significantly lower levels. Our own hospital-based study detected vitamin D deficiency and insufficiency in 14% of PD patients, lower than international estimates, possibly because of greater sun exposure in our region and dietary differences.

Vitamin D-binding protein (VDBP) has also been studied as a potential biomarker. Zhang et al. (Zhang et al., 2008) found increased VDBP concentrations in cerebrospinal fluid of PD patients, though our own serum-based analyses did not confirm this association.

Overall, vitamin D deficiency appears to be a common comorbidity in PD and may exacerbate morbidity. Routine assessment and supplementation should be considered in clinical management, but larger, longitudinal studies incorporating seasonal variability and standardized assays are needed to clarify causality.

4.3. Vitamin D and Musculoskeletal Pain

Vitamin D deficiency has also been linked to widespread musculoskeletal pain. In a large cross-sectional study of 8,457

patients with chronic diffuse pain, the prevalence of deficiency was 71.7% (Çidem et al., 2013). Logistic regression identified female sex and testing during late winter and early spring months (March–April) as independent risk factors. These findings indicate that musculoskeletal pain may be an important clinical indicator of hypovitaminosis D. It also preventive strategies such as sunlight exposure during summer months could be protective.

4.4. Vitamin D and Other Neurological Conditions

Vitamin D deficiency has also been reported in Alzheimer's disease, depression. It also other neuropsychiatric disorders, although evidence is less consistent than in PD. Neuroimaging and biomarker studies support possible roles in neurodegeneration, but robust clinical trials are lacking.

5. GLOBAL EPIDEMIOLOGY AND PREVALENCE

Vitamin D deficiency is a widespread global health issue, with prevalence rates varying significantly across geographic regions, seasons. It also populations. Key determinants include latitude, clothing practices, sun exposure habits, dietary intake. It also supplementation patterns.

5.1. Prevalence Worldwide

In North America and Northern Europe, vitamin D deficiency is less common because of routine fortification of foods such as milk and cereals, though seasonal fluctuations remain marked. In contrast, deficiency is highly prevalent in the Middle East and South Asia, despite abundant sunlight, largely because of cultural clothing styles, limited outdoor activity. It also dietary insufficiency.

A Danish study in perimenopausal women showed marked seasonal fluctuations, with 25(OH)D concentrations

peaking in summer and reaching their lowest in late winter (Brot et al., 2001). Approximately 40% of the population exhibited insufficiency (serum 25OHD < 50 nmol/L), especially among individuals who avoided sun exposure or supplementation.

In Iran, Hovsepien et al. (Hovsepien et al., 2011) evaluated 1,111 adults and reported an overall prevalence of deficiency (25OHD < 20 ng/mL) in 50.8% of participants. Severe deficiency was more common in younger adults and during autumn–winter months. Median concentrations were significantly lower in women (18 ng/mL) compared to men (21 ng/mL).

In Iceland and Wisconsin (USA), Skarphedinsdottir et al. (Skarphedinsdottir et al., 2014) examined healthcare professionals and found deficiency (25OHD < 50 nmol/L) in 25–35% of participants, with no significant difference between the two populations despite differences in latitude. Vitamin D supplementation and multivitamin use were strong positive predictors of adequate levels.

5.2. Turkey and Mediterranean Populations

In Turkey, several population-based studies confirm widespread vitamin D deficiency. Hekimsoy et al. (Hekimsoy et al., 2010) reported deficiency in 74.9% and insufficiency in 13.8% of adults, with only 11.3% having sufficient levels. Women were significantly more affected than men (78.7% vs. 66.4%). The study also noted that traditional clothing reducing sun exposure strongly predicted deficiency.

Aypak et al. (Aypak et al., 2014) investigated children and adolescents and found that 98% had levels below 20 ng/mL, with pubertal girls most severely affected. Obesity further exacerbated deficiency. It also in pubertal obese children, serum 25(OH)D was inversely correlated with insulin resistance parameters.

Another Turkish study among operating room personnel revealed deficiency in 85% of staff, despite relatively high sun exposure in Antalya (Aykal et al., 2016). This finding underscores that lifestyle and occupational factors can outweigh latitude as determinants of vitamin D status.

5.3. Seasonal and Geographic Factors

Latitude plays a crucial role in seasonal synthesis. Above 37° north, ultraviolet B (UVB) radiation during winter months is insufficient for cutaneous vitamin D production [71, 75]. Consequently, populations in northern latitudes (e.g., Denmark, Finland) show pronounced seasonal deficiency, whereas those in regions closer to the equator (e.g., Iran, Turkey) exhibit less seasonal fluctuation but remain at high overall risk because of clothing and lifestyle factors.

5.4. Summary

Globally, vitamin D deficiency affects between one-third and one-half of the general population, with Middle Eastern and Mediterranean regions showing some of the highest prevalence rates despite ample sunlight. In Turkey, deficiency is a serious public health problem across all age groups, especially among women, obese individuals. It also affects healthcare professionals. These findings emphasize the importance of targeted prevention strategies, including food fortification, supplementation. It also includes public health education.

6. DIETARY SOURCES AND SUPPLEMENTATION

Vitamin D can be obtained from natural dietary sources, fortified foods. It also includes supplements. Naturally rich sources include fatty fish (salmon, mackerel, sardines), fish liver oils. It also includes egg yolks. However, the vitamin D content of most

unfortified foods is relatively low, making it difficult to meet daily requirements through diet alone.

Food fortification strategies vary across countries. In North America and Northern Europe, vitamin D fortification of milk, margarine. It also breakfast cereals has been an effective measure to prevent deficiency. In contrast, fortification programs are limited or absent in many Mediterranean and Middle Eastern countries, including Turkey, where deficiency prevalence is still high despite abundant sunlight.

Dietary reference intakes differ slightly across organizations. The Institute of Medicine (IOM) recommends 600 IU/day for adults up to age 70 and 800 IU/day for older adults. The Endocrine Society indicates higher intakes, especially for individuals at risk, recommending 1500–2000 IU/day for adults to achieve serum 25(OH)D concentrations above 30 ng/mL. The European Food Safety Authority (EFSA) sets the tolerable upper intake limit at 4000 IU/day for adults.

Vitamin D toxicity is rare but can occur with excessive supplementation, causing hypercalcemia and related complications. Serum 25(OH)D concentrations above 150 ng/mL are generally considered potentially toxic.

7. PREVENTION AND PUBLIC HEALTH STRATEGIES

Public health strategies to address vitamin D deficiency focus on a combination of lifestyle guidance, supplementation. It also fortification.

Sunlight exposure:
Moderate sun exposure is still the most natural and effective way to maintain adequate vitamin D status. Guidelines typically recommend 10–20 minutes of midday sun exposure to face, arms.

It also hands, several times per week, depending on skin pigmentation, latitude. It also season. However, excessive sun exposure carries the risk of skin cancer. It also practical implementation is limited in certain cultural and occupational contexts.

Fortification programs:
National fortification programs, such as those in the US, Canada. It also Finland, have significantly reduced deficiency prevalence. Fortification of staple foods such as milk, oils. It also cereals is a cost-effective strategy that can reach large populations regardless of lifestyle or socioeconomic status.

Supplementation interventions:
Targeted supplementation is especially important for high-risk groups, including infants, pregnant women, the elderly. It also individuals with limited sun exposure (e.g., shift workers, healthcare professionals). In Turkey, where deficiency prevalence exceeds 70% in some populations, routine supplementation and education campaigns could have significant public health benefits.

Cost-effectiveness:
Population-level strategies such as fortification and community-based supplementation are considered highly cost-effective, given the burden of diseases linked to vitamin D deficiency, including osteoporosis, fractures, diabetes, cardiovascular disease. It also neurological disorders.

8. CONCLUSION

Vitamin D deficiency is a highly prevalent yet preventable global health problem. Despite abundant sunlight in many regions, lifestyle, cultural. It also dietary factors contribute to widespread insufficiency. Evidence supports the role of vitamin

D not only in skeletal health but also in obesity, diabetes, neurological conditions. It also overall immune regulation.

Effective prevention requires a multifaceted approach: promoting safe sun exposure, implementing national fortification programs, encouraging supplementation in high-risk groups. It also standardizing laboratory assessment methods. Addressing vitamin D deficiency represents a low-cost, high-impact intervention with substantial benefits for population health.

REFERENCES

1. O'riordan, J.L. and O.L. Bijvoet, Rickets before the discovery of vitamin D. BoneKEy reports, 2014. 3.
2. DeLuca, H.F., History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. BoneKEy reports, 2014. 3.
3. Hyppönen, E., et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. The Lancet, 2001. 358(9292): p. 1500-1503.
4. Lee, J.H., et al., Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? Journal of the American College of Cardiology, 2008. 52(24): p. 1949-1956.
5. Holick, M.F., Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. The New England journal of medicine, 2006. 354(21): p. 2287-8; author reply 2287.
6. VanAmerongen, B., et al., Multiple sclerosis and vitamin D: an update. European journal of clinical nutrition, 2004. 58(8): p. 1095-1109.
7. Lips, P., Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocrine reviews, 2001. 22(4): p. 477-501.
8. Cantorna, M.T., et al., Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. The American journal of clinical nutrition, 2004. 80(6): p. 1717S-1720S.
9. White, J.H., Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. Infection and immunity, 2008. 76(9): p. 3837-3843.

10. Lips, P., Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2007. 103(3-5): p. 620-625.
11. Manicourt, D.-H. and J.-P. Devogelaer, Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. 93(10): p. 3893-3899.
12. Vitamin, D., deficiency. Holick MF. N Engl J Med, 2007. 357: p. 266-281.
13. Holick, M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation, 2006. 116(8): p. 2062-2072.
14. Holick, M.F., Vitamin D and bone health. The Journal of nutrition, 1996. 126(suppl_4): p. 1159S-1164S.
15. Mf, H., Vitamin D deficiency. N Engl j Med, 2007. 357: p. 266-281.
16. Atli, T., et al., The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. Archives of gerontology and geriatrics, 2005. 40(1): p. 53-60.
17. Alagöl, F., et al., Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. Journal of endocrinological investigation, 2000. 23(3): p. 173-177.
18. Guzel, R., et al., Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. Journal of women's health & gender-based medicine, 2001. 10(8): p. 765-770.

19. Erkal, M., et al., High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporosis international*, 2006. 17(8): p. 1133-1140.
20. Shi, H., et al., 1α , 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *The FASEB journal*, 2001. 15(14): p. 1-15.
21. Soares, M., et al., Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obesity Reviews*, 2012. 13(7): p. 592-605.
22. Kamysheva, E., R.M. Joakimsen, and R. Jorde, Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *The Journal of nutrition*, 2003. 133(1): p. 102-106.
23. Wehmeier, K.R., et al., 24, 25-dihydroxycholecalciferol but not 25-hydroxycholecalciferol suppresses apolipoprotein AI gene expression. *Life sciences*, 2011. 88(1-2): p. 110-116.
24. Vimalaswaran, K.S., et al., Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS medicine*, 2013. 10(2): p. e1001383.
25. McGill, A., et al., Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Obesity and metabolism*, 2009. 6(4): p. 52-53.
26. Cipriani, C., et al., Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *International journal of endocrinology*, 2014. 2014.

27. Wortsman, J., et al., Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. The American journal of clinical nutrition, 2000. 72(3): p. 690-693.
28. Aypak, C., et al., Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. Haseki Tıp Bülteni, 2013. 954: p. 95-98.
29. Forsythe, L.K., et al., Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. British Journal of Nutrition, 2012. 107(1): p. 126-134.
30. Pittas, A.G., et al., Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care, 2006. 29(3): p. 650-6.
31. Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. The American journal of clinical nutrition, 2004. 79(5): p. 820-825.
32. Hahn, S., et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2006. 114(10): p. 577-583.
33. Prasad, P. and A. Kochhar, Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2016. 10(2): p. 105-112.
34. Yetley, E.A., Assessing the vitamin D status of the US population. The American journal of clinical nutrition, 2008. 88(2): p. 558S-564S.
35. Jorde, R., et al., No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after

- supplementation with vitamin D3 for 1 year. *Journal of internal medicine*, 2010. 267(5): p. 462-472.
36. SA, R.A.M.J.A., A.J.B.P.C. SK, and D.-A.R.G.J. Gallo, RL Jones G et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011. 96: p. 53-58.
37. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2011. 96(7): p. 1911-1930.
38. Öngen, B., C. Kabaroğlu, and Z. Parıldar, Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*, 2008. 6(1): p. 23-31.
39. Wootton, A.M., Improving the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Clinical Biochemist Reviews*, 2005. 26(1): p. 33.
40. Arneson, W.L. and D.L. Arneson, Current methods for routine clinical laboratory testing of vitamin D levels. *Laboratory Medicine*, 2013. 44(1): p. e38-e42.
41. Yücel, N., et al., Evaluation of Vitamin D Assays in Relation to the Measurement Range and the Statistical Method. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2014. 34(4): p. 406-16.
42. Płudowski, P., et al., Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 2013. 64(4): p. 319-327.

43. F Holick, M., Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Current drug targets, 2011. 12(1): p. 4-18.
44. Knekt, P., et al., Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. Archives of neurology, 2010. 67(7): p. 808-811.
45. Newmark, H.L. and J. Newmark, Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. Movement disorders, 2007. 22(4): p. 461-468.
46. Eyles, D.W., et al., Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. Journal of chemical neuroanatomy, 2005. 29(1): p. 21-30.
47. Buell, J.S. and B. Dawson-Hughes, Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D” ecline? Molecular aspects of medicine, 2008. 29(6): p. 415-422.
48. Sato, Y., M. Kikuyama, and K. Oizumi, High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease [RETRACTED]. Neurology, 1997. 49(5): p. 1273-1278.
49. Evatt, M.L., et al., Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. Archives of neurology, 2008. 65(10): p. 1348-1352.
50. Hekimsoy, Z., et al., Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. BMC Public Health, 2010. 10(1): p. 1-7.
51. Zhang, J., et al., CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. American journal of clinical pathology, 2008. 129(4): p. 526-529.
52. Çidem, M., et al., Yaygın kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği prevalansı ve risk faktörleri. Journal of

- Clinical and Experimental Investigations, 2013. 4(4): p. 488-491.
53. Aykal, G., et al., Ameliyathane personeline D Vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2016. 14(1): p. 18-25.
54. İnci, İ., et al., Erken evre parkinson hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 2012. 15(1): p. 7-11.
55. Eren, E., et al., Heart valve disease: the role of calcidiol deficiency, elevated parathyroid hormone levels and oxidative stress in mitral and aortic valve insufficiency. Redox Report, 2014. 19(1): p. 34-39.
56. Pittas, A.G., et al., The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. 92(6): p. 2017-2029.
57. Ginde, A.A., M.C. Liu, and C.A. Camargo, Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. Archives of internal medicine, 2009. 169(6): p. 626-632.
58. Sahota, O., et al., The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. Bone, 2004. 35(1): p. 312-319.
59. Bozkurt, S., et al., Age, sex, and seasonal variations in the serum vitamin D3 levels in a local Turkish population. Archives of Rheumatology, 2014. 29(1): p. 14-20.
60. Aypak, C., Ö. Türedi, and A. Yüce, The association of vitamin D status with cardiometabolic risk factors, obesity

- and puberty in children. *European journal of pediatrics*, 2014. 173(3): p. 367-373.
61. Halicioglu, O., et al., Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2012. 26(1): p. 53-60.
 62. Prevention, W.S.G.o., M.o. Osteoporosis, and W.H. Organization, Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. 2003: World Health Organization.
 63. Ross, A.C., et al., The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(1): p. 53-58.
 64. Saadé, J., Déficience en Vitamine D chez les hémodialysés: évolution après traitement. 2012.
 65. Rosen, C.J., Vitamin D insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(3): p. 248-254.
 66. Ford, L., et al., Vitamin D concentrations in an UK inner-city multicultural outpatient population. *Annals of clinical biochemistry*, 2006. 43(6): p. 468-473.
 67. Skarphedinsdottir, S., et al., Vitamin D deficiency in anesthesia department caregivers at the end of winter. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2014. 58(7): p. 802-806.
 68. Arunabh, S., et al., Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(1): p. 157-161.

69. Tangpricha, V., et al., Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *The American journal of medicine*, 2002. 112(8): p. 659.
70. Holick, M., L. Matsuoka, and J. Wortsman, Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (British edition)*, 1989. 2(8671): p. 1104-1105.
71. Ingraham, B.A., B. Bragdon, and A. Nohe, Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current medical research and opinion*, 2008. 24(1): p. 139-149.
72. Hovsepian, S., et al., Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *Journal of health, population, and nutrition*, 2011. 29(2): p. 149.
73. Brot, C., et al., Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *British Journal of Nutrition*, 2001. 86(S1): p. S97-S103.
74. McCarthy, et al., Seasonal changes in vitamin D status and bone turnover in healthy Irish postmenopausal women. *International journal for vitamin and nutrition research*, 2007. 77(5): p. 320-325.
75. Valtuena, J., et al., Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2013. 59(3): p. 161-171.
76. Heidari, B. and M.B.H. Mirghassemi, Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian journal of internal medicine*, 2012. 3(4): p. 535.
77. Liu, E., et al., Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *The Journal of nutrition*, 2009. 139(2): p. 329-334.

PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİN TRANSPORTER ÜZERİNE HESAPLAMALI YAKLAŞIMLAR

Kader ŞAHİN¹

1. GİRİŞ

1.1. Parkinson'un Biyokimyasal Temeli

Parkinson hastalığı (PH) esas olarak substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ile karakterizedir. Bu kayıp, striatumdaki dopamin (DA) içeriğinin azalmasına yol açar ve motor semptomların (bradikinezi, tremor, rijidite, postural instabilite) ortaya çıkmasında merkezi rol oynar. Dopamin eksikliği tek başına semptom üretir; ancak DA metabolitleri, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, lizozomal/UPS bozukluğu ve α -sinüklein agregasyonu gibi süreçler birlikte nöronal duyarlılığı artırarak patogenezi hızlandırır. Bu yüzden Parkinson biyokimyası, hem dopamin sentezi/taşınması/metabolizması eksenine hem de protein homeostazı ve oksidatif zarar mekanizmalarına odaklanır (1).

1.2. Dopamin Metabolizması ve DAT'ın Rolü

Dopamin önce tirozin $\rightarrow$ L-DOPA (tirozin hidroksilaz) $\rightarrow$ dopamin (aromatik L-amino asit dekarboksilaz) yoluyla sentezlenir; sentez sonrası DA,

VMAT2 ile veziküllere paketlenir ve salındıktan sonra presinaptik dopamin transporter (DAT) ile geri alınıp yeniden kullanılmak üzere terminale çekilir. Sitozolik dopamin kolay

¹ Doç.Dr., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, kadersahin@bandirma.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9056-9000.

okside olur; MAO aracılığıyla DOPAL gibi toksik aldehitlere dönüşebilir ve bu metabolitler proteinlerde kovalent değişikliklere yol açarak hasarı artırabilir. DAT, sinaptik dopamin konsantrasyonunu hızlı ve hassas şekilde düzenleyerek dopaminerjik iletimin temel “reset” mekanizmasını sağlar: hem sinaptik etkinliği belirler hem de hücre içindeki DA birikimini ve dönüşümünü etkiler. DAT fonksiyon değişiklikleri (azalma veya disfonksiyon), sinaptik DA homeostazını bozarak hem semptomatolojiye katkıda bulunur hem de toksik metabolit maruziyetini etkileyebilir (2).

1.3. Klinik Önemi (Dopamin Homeostazı, Sinaptik Biyokimya, Hedef Protein Olarak DAT)

Dopamin homeostazının korunması hem motor semptomların kontrolü hem de nöron sağkalımı açısından kritiktir. Levodopa ve dopamin agonistleri semptomları düzeltse de hastalığın ilerlemesini durdurmaz; çünkü dopamin metabolitleri ve proteostaz bozumu devam eder. DAT, hem tanıda (DaTscan gibi görüntüleme ile nigrostriatal kaybın ölçülmesi) hem de terapötik stratejilerde merkezi bir role sahiptir: DaT görüntüleme, klinisyenlere dopaminerjik nöron kaybının varlığını ve dağılımını göstermede yardımcı olur; farmakolojik olarak DAT modülasyonu doğrudan PD tedavisinde sınırlı olsa da DAT patofizyolojisinin anlaşılması yeni hedeflerin geliştirilmesine zemin sağlar. Ayrıca MAO-B ve COMT inhibitörleri gibi enzim hedefleri, dopamin yıkımını baskılayarak semptom kontrolünü uzatır ve DA metabolit üretimini azaltarak dolaylı nöron koruyucu etki potansiyeli taşır. Yeni araştırmalar DAT’ın allosterik düzenlenmesi, veziküler taşıma (VMAT2) ve DA oksidasyon ürünlerinin detoksifikasyonu (ör. GSH yolu) gibi mekanizmaları hedef alarak hem semptomatik hem de potansiyel hastalık-modifiye yaklaşımlar geliştirmeyi hedefliyor. Klinik araştırma hattı aktif olup hem semptomatik hem de hastalık modifiye stratejiler değerlendirilmektedir (3).

2. DAT YAPISI VE FONKSİYONU

2.1. Protein Yapısı (Transmembran Heliksler, Bağlanma Bölgeleri)

Dopamin taşıyıcısı (DAT; SLC6A3) 12 transmembran heliks içeren bir solut taşıma ailesi üyesidir. Her heliks lipid çift tabaka içinden geçer ve heliksler arasındaki hizalanma taşıyıcının konformasyonel döngüsünü sağlar (outward-open → occluded → inward-open). Ortak bir merkezi bağlanma cebi (S1) hücre dışı yüzeye yakın, membranın ortasında yer alır; burası dopamin ve birçok inhibitörün doğrudan bağlandığı ana bölgedir. Ek olarak daha yüzeysel bir dış bölge (S2 veya allosterik cep) tanımlanmıştır; bu bölge ligand seçiciliğini ve geçici inhibitör etkileşimlerini etkileyebilir. Taşıyıcı yapısında iyon bağlama helyeleri (Na^+ , Cl^-) substrat bağlanmasını ve konformasyonel değişimleri koordine eder. Son yüksek çözünürlüklü cryo-EM çalışmalar, dopaminin merkezi cebe tamamen yerleştiği occluded konformasyonları ve farklı inhibitörlerin transporteri nasıl stabilize ettiğine dair atomik ayrıntılar göstermiştir (4).

2.2. Dopamin Geri Alımı ve Nörotransmitter Dengesi

DAT, sinaptik aralığa salınan dopamini hızla geri alarak sinaptik iletimin zamanlamasını ve büyüklüğünü belirler. Geri alım enerji bağımlı değil; iyon gradienleri (özellikle Na^+) ile kotransport mekanizmasıyla çalışır: Na^+ ve Cl^- bağlanması substratın yüksek afiniteli bağlanmasına izin verir ve taşıyıcı konformasyon değişikliği ile dopamin hücre içine taşınır. Geri alım hızı hem sinaptik dopamin piklerini sınırlar hem de ekstraselüler dopamin süresini kısaltır; bu, dopaminerjik sinyalleme uzamaması ve reseptörleri aşırı uyarmamasını sağlar. DAT fonksiyonunun azalması veya hücre yüzeyine taşınma defekti, sinaptik dopamin dengesini bozarak kompansatuar reseptör değişikliklerine, artmış oksidatif metabolit üretimine ve hücrel toksisite riskine yol açabilir.

Ayrıca DAT, ilaçlar (kokain, amfetamin benzerleri) ve bazı farmakolojik inhibitörlerle doğrudan etkileşir; bunlar geri alımı bloke ederek sinaptik dopaminin artmasına neden olur. Bu mekanistik çerçeve, nörotransmitter dengesinin hem akut farmakoloji hem de kronik nörodejeneratif süreçler açısından neden kritik olduğunu açıklar (5).

2.3. Hastalıkla İlişkili Mutasyonlar

SLC6A3 genindeki nadir mutasyonlar, tam veya kısmi işlev kaybı ile karakterize edilen Dopamine Transporter Deficiency Syndrome (DTDS) ve erken başlangıçlı parkinsonizm-distoniye içerir. Bu mutasyonlar üç ana mekanizmayla hastalığa yol açabilir: (1) protein katlanma/stabilitesini bozup hücre içi birikime ve düşük yüzey ekspresyonuna neden olmak; (2) merkezi bağlanma cebinin yapısını bozarak dopamin bağlanmasını veya transport döngüsünü engellemek; (3) iyon bağlama veya kapı mekanizmalarını etkileyerek taşıyıcı konformasyonel değişimlerini aksatmak. Klinik spektrum hafif akran bozukluklarından infantile-onset parkinsonizm-dystonia'ya kadar değişir. Son çalışmalar, bazı mutasyonların farmakokimya ve farmakokoreksiyon (ör. farmakolojik chaperonlar) ile kısmen düzelebileceğini; bu da hedefe yönelik tedavi stratejilerinin mümkün olduğunu göstermektedir. Genetik testler ve fonksiyonel karakterizasyon, hastalık mekanizmasını anlamada ve potansiyel tedavi yaklaşımlarını belirlemede kritik önemdedir (6).

3. MOLEKÜLER DOCKİNG YAKLAŞIMLARI

3.1. Docking Prensipleri (Ligand–Reseptör Etkileşimi, Bağlanma Enerjileri)

Moleküler docking, küçük moleküllerin (ligand) protein hedeflerine bağlanma olasılıklarını ve konumlarını simüle eden

hesaplamalı bir yöntemdir. Ligand ve reseptör arasındaki etkileşimler hidrofobik, hidrojen bağı, iyonik etkileşim ve Van der Waals kuvvetlerini içerir. Docking algoritmaları, ligandın farklı konformasyonlarını ve pozisyonlarını protein bağlanma bölgesine “yerleştirir” ve bağlanma enerjilerini hesaplar. Skorlama fonksiyonları bu pozları enerji veya afinitelerine göre derecelendirir; düşük enerji ve yüksek afiniteli bağlanma pozları potansiyel inhibitör veya agonist adaylarını belirler. Modern yaklaşımlar esnek protein docking’i, su moleküllerinin rolünü ve entropi katkılarını da göz önüne alır (7).

3.2. DAT İçin Potansiyel İnhibitör ve Modülatörlerin Taranması

Dopamin taşıyıcısı (DAT) hedefli ilaç keşif çalışmaları, hem klasik inhibitörler (kokain, amfetamin türevleri) hem de yeni allosterik modülatörleri içerir. Sanal tarama (virtual screening) kütüphaneleri kullanılarak binlerce bileşik, DAT’ın S1 ve S2 bağlanma bölgelerine yerleştirilir ve potansiyel afiniteleri hesaplanır. Ligand tabanlı ve yapı tabanlı yaklaşımlar birleştirilerek aday moleküller önceliklendirilebilir. Ayrıca moleküler dinamik simülasyonları ile dock edilen ligandların bağlanma stabilitesi ve taşıyıcı konformasyonel değişiklikleri değerlendirilir. Bu sayede yalnızca yüksek afiniteli değil, aynı zamanda terapötik açıdan güvenli ve seçici moleküller seçilebilir (8).

3.3. Skorlama Fonksiyonları ve Bağlanma Pozu Analizi

Docking sonrası pozlar, skorlama fonksiyonları ile enerjiye dayalı olarak sıralanır: bağlanma enerjisi, Van der Waals ve elektrostatik katkılar, hidrofobik etkileşimler ve H-bağı sayısı gibi parametreler değerlendirilir. Skorlama fonksiyonları genellikle entalpi odaklıdır; ancak bazı modern fonksiyonlar entropi ve çözünürlük etkilerini de içerir. En iyi bağlanma pozu

(pose), ligandın protein bağlanma bölgesine optimal konformasyonudur. Bu pozlar, bağlayıcı residülerle etkileşim haritaları çıkarılarak, hydrogen bond, π - π stacking ve hidrofobik etkileşimler detaylı şekilde analiz edilir. Analiz, ligand tasarımı ve optimize edilecek bölgelerin belirlenmesi için temel veri sağlar (9).

3.4. Klinik Aday Molekül Örnekleri

DAT hedefli klinik aday moleküller arasında klasik inhibitörlerden farklı olarak yeni allosterik modülatörler öne çıkmaktadır. Örnekler: modafinil ve benzeri düşük bağımlılık potansiyeli taşıyan inhibitörler; bupropion türevleri ve çeşitli fenilpiperazin modülatörler. Bu moleküller, dopamin geri alımını kısmen engelleyerek sinaptik dopamin seviyelerini artırmakta ve potansiyel terapötik etki göstermektedir. Klinik ve prelinik çalışmalarda hem motor hem de bilişsel semptomlarda etkinlikleri değerlendirilmiş, bazıları FDA onaylı veya klinik araştırma fazındadır. Moleküller ayrıca allosterik cebe özgü tasarım stratejileriyle optimize edilerek hem seçicilik hem de toksisite profilinde avantaj sağlamaktadır (10).

4. MOLEKÜLER DİNAMİK SİMÜLASYONU

4.1. DAT-Ligand Komplekslerinin Zamana Bağlı Davranışları

Moleküler dinamik (MD) simülasyonları, DAT-ligand komplekslerinin atomik düzeyde zamana bağlı davranışlarını incelemek için kullanılır. Bu simülasyonlar, ligandın bağlanma bölgesindeki stabilitesini, protein konformasyon değişikliklerini ve çözelti ortamındaki etkileşimlerini gözlemlemeye olanak tanır. MD, dock edilmiş ligand pozlarının yalnızca statik bir tahmin olmadığını, zaman içinde nasıl değiştiğini ve proteinin farklı konformasyonlarını nasıl stabilize ettiğini gösterir. Bu yaklaşım,

özellikle allosterik ve kriptik ceplerin açığa çıkışı için kritik öneme sahiptir (11).

4.2. RMSD, RMSF, H-Bond Analizleri

RMSD (Root Mean Square Deviation) ve RMSF (Root Mean Square Fluctuation) analizleri, protein ve ligand atomlarının zaman içindeki hareketlerini nicel olarak ölçer. RMSD, protein-ligand kompleksinin genel stabilitesini gösterirken, RMSF residü bazında esnekliği ortaya koyar. H-bond analizleri, ligandın bağlanma bölgesinde hangi hidrojen bağlarının stabil olduğunu ve bağlanma süresince nasıl değiştiğini gösterir. Bu parametreler, bağlanma pozunun güvenilirliğini ve ligand seçiciliğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir (12).

4.3. Allosterik Ceplerin Açığa Çıkışı ve Kriptik Bağlanma Bölgeleri

Allosterik ve kriptik cepler, protein yapısının zamana bağlı konformasyon değişimleri sırasında açığa çıkar. Bu bölgeler, klasik S1 ana bağlanma cebinin dışında ligand bağlanmasını mümkün kılar ve seçici inhibitör tasarımı için yeni hedefler sunar. MD simülasyonları ve su molekülü analizleri, geçici ceplerin ortaya çıkışını ve potansiyel ligand etkileşimlerini belirlemeye olanak sağlar. Bu ceplerin keşfi, Parkinson terapisi için daha güvenli ve spesifik moleküllerin tasarımında kritik öneme sahiptir (13).

4.4. Parkinson Tedavisinde Stabil Bağlanma Bölgelerinin Önemi

Stabil bağlanma bölgeleri, terapötik moleküllerin uzun süreli etkili olmasını sağlar ve sinaptik dopamin homeostazını korur. Bu bölgeler özellikle S1 ve allosterik cepler içinde bulunur; doğru bağlanma DA geri alımını kontrollü şekilde inhibe ederek hem semptomatik fayda hem de hücrel toksisite riskinin azalmasını sağlar. Stabil bağlanma bölgelerinin tanımlanması,

yeni DAT modölatörlerinin optimize edilmesinde ve Parkinson tedavisinde uzun süreli güvenlik ve etkinlik profilinin artırılmasında kritik bir rol oynar (14).

5. TIBBİ BİYOKİMYA İLE İLİŞKİLENDİRME

5.1. Dopaminerjik Nöron Kaybı, Dopamin Düzeyleri ve DAT Ekspresyonu

arkinson hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik nöronların progresif kaybıyla karakterizedir. Bu nöronların kaybı, striatumda dopamin düzeylerinin azalmasına ve motor fonksiyon bozukluklarına yol açar (15). Dopamin Transporter (DAT), dopaminin sinaptik aralıktan geri alımını sağlayarak nörotransmisyonu düzenler (16). PH'de, DAT ekspresyonu ve fonksiyonu bozulur, bu da dopamin homeostazının bozulmasına neden olur. Bu durum, klinik değerlendirmelerde ve tedavi stratejilerinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (15).

Günümüzde, DAT'ın ekspresyonu ve fonksiyonu, PH'nin erken evrelerinde bile değişiklik gösterir. Bu değişiklikler, dopamin düzeylerindeki azalma ile paralellik gösterir ve hastalığın progresyonunu izlemek için potansiyel biyomarkerler olarak kabul edilir (15). DAT SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) görüntüleme yöntemi, DAT'ın fonksiyonunu non-invaziv olarak değerlendirmeye olanak tanır ve hastalığın tanısında yardımcı olabilir. Ayrıca, DAT ekspresyonundaki değişiklikler, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir (15).

5.2. İnhibisyon/Aktivasyonun Biyokimyasal Yansımaları

DAT'ın inhibisyonu veya aktivasyonu, dopamin düzeylerini doğrudan etkileyerek nörotransmisyonu modüle eder.

DAT inhibitörleri, dopaminin sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlayarak nörotransmisyonu artırabilir (17). Bununla birlikte, aşırı dopamin birikimi, oksidatif stres ve nörotoksositeye yol açabilir, bu da dopaminerjik nöronların hasarına neden olabilir (16). Öte yandan, DAT'ın aktivasyonu, dopaminin geri alımını artırarak nörotransmisyonu azaltabilir (17). Bu durum, dopamin düzeylerinin düşmesine ve motor fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. DAT'ın biyokimyasal modülasyonu, PH'nin tedavisinde önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır.

5.3. Klinik Biyobelirteç ve İlaç Geliştirme Perspektifi

DAT, Parkinson hastalığının erken evrelerinde bile değişiklik gösterdiği için klinik biyobelirteç olarak kullanılabilir (18). DAT SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) görüntüleme yöntemi, DAT'ın fonksiyonunu non-invaziv olarak değerlendirmeye olanak tanır ve hastalığın tanısında yardımcı olabilir (19). Ayrıca, DAT inhibitörleri ve modülatörleri, Parkinson hastalığı tedavisinde potansiyel ilaç adayları olarak araştırılmaktadır (20). Bu bileşikler, dopamin düzeylerini artırarak motor fonksiyonları iyileştirebilir. Ancak, bu tedavilerin güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla klinik veri gerekmektedir (21).

6. GELECEK PERSPEKTİFLERİ

6.1. Yapay Zekâ Destekli Moleküler Docking ve Parkinson İlaç Keşfi

Yapay zekâ (YZ) destekli moleküler docking, ilaç keşif süreçlerinde devrim niteliğinde bir yaklaşım sunmaktadır. YZ, büyük kimyasal kütüphaneleri hızlı ve doğru bir şekilde tarayarak potansiyel bağlayıcıları belirler ve bağlanma enerjilerini tahmin eder. Örneğin, Deep Docking platformu (22), derin öğrenme tekniklerini kullanarak docking süreçlerini optimize eder ve

geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek doğruluk sağlar. Bu yaklaşım, Parkinson hastalığına yönelik ilaç adaylarının keşfini hızlandırmaktadır. Ayrıca, AtomNet gibi derin konvolüsyonel sinir ağları, biyolojik hedeflere yönelik küçük moleküllerin biyolojik etkinliğini tahmin etmede başarılı sonuçlar elde etmiştir. YZ'nin bu alandaki başarısı, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde yeni ilaç adaylarının keşfini hızlandırmaktadır (23).

6.2. Cryo-EM ve Yapısal Biyoinformatik Entegrasyonu: Parkinson Araştırmalarında Yapısal Analiz Yaklaşımları

Cryo-elektron mikroskopu (Cryo-EM), biyomoleküllerin yüksek çözünürlüklü 3D yapılarının belirlenmesinde devrim niteliğinde bir tekniktir (24). YZ, Cryo-EM verilerinden protein yapılarının modellenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (25). Örneğin, DeepEM ve AlphaFold gibi YZ tabanlı araçlar, Cryo-EM haritalarından doğru protein yapıları oluşturmak için kullanılmaktadır. Bu entegrasyon, Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde hedef odaklı ilaç tasarımı mümkün kılmaktadır. Ayrıca, yapısal biyoinformatik araçları, protein-protein etkileşimlerini ve potansiyel bağlanma bölgelerini analiz ederek yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (25).

6.3. Parkinson Hastalığında Kişiselleştirilmiş İlaç Tasarımı

Kişiselleştirilmiş tedavi, bireylerin genetik ve biyolojik özelliklerine göre özelleştirilmiş ilaçların geliştirilmesini amaçlar. YZ ve moleküler docking, bu süreçte önemli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, DJ-1 proteini için yapılan bir çalışmada, moleküler docking ve dinamik simülasyonlar kullanılarak, niraparib ve pteroylglutamik asit gibi potansiyel inhibitörler belirlenmiştir (26). Ayrıca, yapısal biyoinformatik ve

YZ entegrasyonu, protein yapılarını daha iyi anlamamıza ve bu yapılar üzerinden yeni ilaç hedefleri belirlememize yardımcı olmaktadır. Bu entegrasyon, Parkinson hastalığının tedavisinde daha hedeflenmiş ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (27).

6.4. Sıvı Biyobelirteçleri ve Minimal İnvaziv Tanı Yöntemleri

Sıvı biyobelirteçler (CSF, plazma, serum, dış veziküller, tükürük) Parkinson tanı ve prognozlamasında giderek daha fazla umut vermektedir; özellikle α -synuclein seeding-amplification assay (α Syn-SAA) ve nöronal ekzosom- α -synuclein ölçümleri erken tanı ve prodromal olguların altgruplandırılmasında umut vaat etmektedir. Bununla birlikte, farklı örnek tipleri ve ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu halen kritik bir gereksinimdir (28,29,30).

6.5. Multi-omics ve Sistem Farmakolojinin Entegrasyonu (Hedef/Alt-grup Tespiti)

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin entegre analizi PD alt tiplerini, patofizyolojik yolları ve tedaviye duyarlı biyobelirteçleri ortaya koyar. Ağ tabanlı yaklaşımlar ve sistem farmakolojisi (QSP, network pharmacology) ile çok hedefli (polypharmacology) stratejiler ve yeniden konumlandırma adayları daha güvenilir şekilde öne çıkarılabilmektedir (31, 32, 33).

6.6. İn-silico Klinik Denemeler, Niceliksel Sistem Farmakolojisi ve İlaç Yeniden Konumlandırma

Niceliksel sistem farmakolojisi (QSP) ve sanal hasta/popülasyon-temelli in-silico denemeler, PD için klinik deneme tasarımını optimize etmek, biyobelirteç seçimlerini test etmek ve yeniden pozlama (drug repurposing) adaylarını önceliklendirmek için kullanılmaktadır (34). Bu yaklaşımlar,

deneyssel maliyetleri ve deneme başarısızlık riskini azaltma potansiyeline sahiptir; yine de model validasyonu ve klinik veri ile sıkı entegrasyon zorunludur (35, 36).

7. SONUÇ

Dopamin taşıyıcı proteini (DAT), Parkinson hastalığının (PD) patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (37). DAT, dopaminin sinaptik aralıktan geri alımında kritik bir işlev üstlenir ve dopaminerjik nöronların sağlıklı çalışması için gerekli dopamin homeostazının korunmasını sağlar. PD’de dopaminerjik nöron kaybı, DAT ekspresyonunu doğrudan etkiler ve dopaminin sinaptik boşlukta düzensiz birikmesine yol açar. Bu süreç, motor ve non-motor semptomların ortaya çıkmasında belirleyici bir faktördür. Bu nedenle, DAT’ın yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin anlaşılması, hastalığın erken teşhisi ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesinde hayati bir öneme sahiptir.

Son yıllarda yapılan moleküler modelleme ve dinamik simülasyon çalışmaları, DAT’ın allosterik modülasyonunu ve bağlanma bölgelerinin dinamiklerini daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır (38). Özellikle, DAT’ın allosterik bağlanma bölgelerinin keşfi, yeni ilaç adaylarının tasarımında önemli bir adım olarak öne çıkmaktadır. Bu bölgeler, geleneksel aktif bölge inhibitörlerinden farklı mekanizmalarla dopamin geri alımını modüle edebilme potansiyeline sahiptir. Böylece, yan etkileri minimize eden ve daha spesifik etkileşimler sağlayan moleküllerin geliştirilmesi mümkün olmaktadır (39). Moleküler docking ve dinamik simülasyon teknikleri, DAT ile etkileşime giren potansiyel inhibitörlerin ve modülatörlerin belirlenmesinde etkili araçlar olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar, ligand–reseptör etkileşimlerinin detaylı bir şekilde incelenmesine, bağlanma enerjilerinin hesaplanmasına ve poz analizi ile olası stabil bağlanma bölgelerinin belirlenmesine olanak tanır.

Simülasyon sonuçları, deneysel çalışmalara rehberlik ederek PD tedavisinde klinik aday moleküllerin daha hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilmesine katkıda bulunur. Klinik biyokimya perspektifinden bakıldığında, DAT ekspresyonu ve dopamin düzeyleri arasındaki ilişki, hastalığın seyrini izlemek ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için önemli biyomarkerler sunmaktadır (40). DAT-SPECT ve diğer nöroimaging teknikleri, PD'nin tanı ve prognozunda değerli bilgiler sağlamaktadır. Özellikle, erken evre hastalıkların tespiti ve dopaminerjik sistemdeki değişimlerin objektif ölçümü, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, bu tekniklerin bazı sınırlamaları, alternatif biyobelirteçlerin araştırılmasını ve moleküler düzeyde doğrulama çalışmalarının yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Gelecekte, yapay zekâ destekli moleküler docking, makine öğrenimi tabanlı skorlama fonksiyonları ve gelişmiş yapısal biyoinformatik yaklaşımları, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır. Yapay zekâ algoritmaları, büyük kimyasal kütüphaneleri hızlı bir şekilde tarayarak potansiyel DAT inhibitörlerini ve modülatörlerini öngörebilir, böylece ilaç keşif sürecinde zaman ve maliyeti önemli ölçüde azaltır. Ayrıca, bu yöntemler, DAT'ın farklı allosterik bölgelerine özgü bağlanma profillerini belirleyerek, hastaya özgü terapötik yaklaşımların tasarımını destekler (37, 38)

Sonuç olarak, DAT hedefli hesaplamalı yaklaşımlar, Parkinson hastalığının patofizyolojisini anlamak, klinik biyobelirteçler geliştirmek ve yeni ilaç adaylarını tasarlamak için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

1. Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., & et al. (2023). Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 12(44). <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>
2. Lee, H., Elkamhawy, A., Rakhalskaya, P., Lu, Q., Nada, H., Quan, G., & Lee, K. (2024). Small molecules in Parkinson's disease therapy: From dopamine pathways to new emerging targets. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1688.
3. Dzialas, V., Bischof, G. N., Möllenhoff, K., Drzezga, A., & van Eimeren, T. (2025). Dopamine transporter imaging as objective monitoring biomarker in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 98(1), 120–135. <https://doi.org/10.1002/ana.27223>
4. Srivastava, D. K., Navratna, V., Tosh, D. K., et al. (2024). Structure of the human dopamine transporter and mechanisms of inhibition. *Nature*, 632, 672–677. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07739-9>
5. Nepal, B., Das, S., Reith, M. E., & Kortagere, S. (2023). Overview of the structure and function of the dopamine transporter and its protein interactions. *Frontiers in Physiology*, 14, 1150355. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1150355>
6. Ng, J., Barral, S., Waddington, S. N., & Kurian, M. A. (2023). Dopamine transporter deficiency syndrome (DTDS): Expanding the clinical phenotype and precision medicine approaches. *Cells*, 12(13), 1737. <https://doi.org/10.3390/cells12131737>
7. Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., et al. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management.

Scientific Reports, 13, 13398.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>

8. Mortensen, O. V., & Kortagere, S. (2015). Designing modulators of monoamine transporters using virtual screening techniques. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 223. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00223>.
9. Vittorio, S., Lunghini, F., Morerio, P., Gadioli, D., Orlandini, S., Silva, P., ... Beccari, A. R. (2024). Addressing docking pose selection with structure-based deep learning: Recent advances, challenges and opportunities. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23, 2141–2151. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.05.024>.
10. Deng, S., Zhang, H., Gou, R., Luo, D., Liu, Z., Zhu, F., & Xue, W. (2023). Structure-based discovery of a novel allosteric inhibitor against human dopamine transporter. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(14), 4458–4467. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00477>.
11. Zhu, R., Sandtner, W., Stockner, T., et al. (2025). Revealing the location and dynamics of a concealed binding site in the dopamine transporter. *Nature Communications*, 16, 4197. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59511-w>.
12. El Fadili, M., Er-Rajy, M., Kara, M., Assouguem, A., Belhassan, A., Alotaibi, A., ... Elhallaoui, M. (2022). QSAR, ADMET in silico pharmacokinetics, molecular docking and molecular dynamics studies of novel bicyclo (aryl methyl) benzamides as potent GlyT1 inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Pharmaceuticals*, 15(6), 670. <https://doi.org/10.3390/ph15060670>.
13. Gašparíková, D., Chikhale, R., Cole, J., & Pohl, E. (2025). Recent computational advances in the identification of cryptic binding sites for drug discovery. *Bioinformatics*

Advances, 5(1), vbaf156.
<https://doi.org/10.1093/bioadv/vbaf156>.

14. Lababidi, J. M., & Azzazy, H. M. E. (2025). Revamping Parkinson's disease therapy using PLGA-based drug delivery systems. *NPJ Parkinson's Disease*, 11(1), 248. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-01081-1>.
15. Dou, L., Zhang, X., Wang, J., et al. (2025). A network-based systems genetics framework identifies potential risk genes and repurposable drugs for Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00870-y>.
16. Harraz, M. M. (2023). Selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: New insights into the role of DAT. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1219441. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1219441>.
17. Huot, P., Fox, S. H., & Brotchie, J. M. (2016). Dopamine reuptake inhibitors in Parkinson's disease: A review of nonhuman primate studies and clinical trials. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(3), 562–569. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.232371>
18. Yamashita, K. Y., Bhoopatiraju, S., Silverglate, B. D., & Grossberg, G. T. (2023). Biomarkers in Parkinson's disease: A state of the art review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 9, 100074. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2023.100074>.
19. Seibyl, J. P. (2022). What is the role of dopamine transporter imaging in Parkinson's disease? *Neurology*, 98(13), 1000–1002. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200786>.
20. Shaikh, A., Ahmad, F., Teoh, S. L., Kumar, J., & Yahaya, M. F. (2023). Targeting dopamine transporter to ameliorate cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Frontiers in*

Cellular Neuroscience, 17, 1292858.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1292858>.

21. Murakami, H., Shiraishi, T., Umehara, T., Omoto, S., & Iguchi, Y. (2023). Recent advances in drug therapy for Parkinson's disease. *Internal Medicine*, 62(1), 33–42. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8940-21>.
22. Gentile, F., Agrawal, V., Hsing, M., Ton, A.-T., Ban, F., Norinder, U., ... Cherkasov, A. (2020). Deep docking: A deep learning platform for augmentation of structure based drug discovery. *ACS Central Science*, 6(6), 939–949. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00229>.
23. Lutgens, A., Cabeza de Vaca, I., Sparring, L., et al. (2025). Rapid traversal of vast chemical space using machine learning-guided docking screens. *Nature Computational Science*, 5, 301–312. <https://doi.org/10.1038/s43588-025-00777-x>
24. Creekmore, B. C., Chang, Y. W., & Lee, E. B. (2021). The Cryo-EM effect: Structural biology of neurodegenerative disease aggregates. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 80(6), 514–529. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab039>.
25. Guerrero-Ferreira, R., Taylor, N. M. I., Mona, D., Ringler, P., Lauer, M. E., Riek, R., ... Stahlberg, H. (2018). Cryo-EM structure of alpha-synuclein fibrils. *eLife*, 7, e36402. <https://doi.org/10.7554/eLife.36402>.
26. Ali, I., Fawad, Z. A., Yassir, B., Sadia, J., Huma, H., Amal, M., ... Zaki, M. E. A. (2024). Computational exploration of acefylline derivatives as MAO-B inhibitors for Parkinson's disease: Insights from molecular docking, DFT, ADMET, and molecular dynamics approaches.

- Frontiers in Chemistry*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1449165>.
27. Kim, J., & Choi, C. (2024). Orphan GPCRs in neurodegenerative disorders: Integrating structural biology and drug discovery approaches. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(10), 11646–11664. <https://doi.org/10.3390/cimb46100691>.
28. Yan, S., Jiang, C., Janzen, A., et al. (2024). Neuronally derived extracellular vesicle α -synuclein as a serum biomarker for individuals at risk of developing Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 81(1), 59–68. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.4398>.
29. Okuzumi, A., Hatano, T., Matsumoto, G., et al. (2023). Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. *Nature Medicine*, 29(9), 1448–1455. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02358-9>.
30. Wang, Z., Gilliland, T., Kim, H. J., et al. (2024). A minimally invasive biomarker for sensitive and accurate diagnosis of Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 12, 167. <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01873-1>.
31. Schilder, B. M., Navarro, E., & Raj, T. (2022). Multi-omic insights into Parkinson's disease: From genetic associations to functional mechanisms. *Neurobiology of Disease*, 163, 105580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105580>.
32. Wang, Z., Zhang, Z., Li, P., et al. (2024). Multi-omics analysis reveals the genetic aging landscape of Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 14, 31167. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82470-z>

33. Denaro, C., Stephenson, D., Müller, M. L. T. M., Piccoli, B., & Azer, K. (2024). Advancing precision medicine therapeutics for Parkinson's utilizing a shared quantitative systems pharmacology model and framework. *Frontiers in Systems Biology*, 4, 1351555. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2024.1351555>.
34. Rose, R., Mitchell, E., Van Der Graaf, P., Takaichi, D., Hosogi, J., & Geerts, H. (2022). A quantitative systems pharmacology model for simulating OFF-time in augmentation trials for Parkinson's disease: Application to preladenant. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 49(6), 593–606. <https://doi.org/10.1007/s10928-022-09825-9>.
35. Han, M., Jung, S., & Lee, D. (2024). Drug repurposing for Parkinson's disease by biological pathway based edge-weighted network proximity analysis. *Scientific Reports*, 14, 21258. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71922-1>
36. Guo, X., Wang, J., Fan, H., Tao, W., Ren, Z., Li, X., Liu, S., Zhou, P., & Chen, Y. (2025). Computational drug repurposing in Parkinson's disease: Omaveloxolone and cyproheptadine as promising therapeutic candidates. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1539032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1539032>.
37. Penmatsa, A., Wang, K. H., & Gouaux, E. (2013). X-ray structure of dopamine transporter elucidates antidepressant mechanism. *Nature*, 503(7474), 85–90. <https://doi.org/10.1038/nature12533>.
38. Zhu, R., Sandtner, W., Stockner, T., et al. (2025). Revealing the location and dynamics of a concealed binding site in the dopamine transporter. *Nature Communications*, 16, 4197. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59511-w>.

39. Castillo-Garit, J. A., Soria-Merino, M., Mena-Ulecia, K., Romero-Otero, M., Pérez-Doñate, V., Torrens, F., & Pérez-Giménez, F. (2025). Combining QSAR and molecular docking for the methodological design of novel radiotracers targeting Parkinson's disease. *Applied Sciences*, 15(15), 8134. <https://doi.org/10.3390/app15158134>.
40. Hutchison, R. M., et al. (2021). Evaluating dopamine transporter imaging as an enrichment biomarker in Parkinson's disease clinical trials. *BMC Neurology*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02470-8>

TIBBİ BİYOKİMYA DEĞERLENDİRMELERİ

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