
ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR - II

Editör: Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

yaz
yayınları

Endokrin Sistem Farmakolojisinde Güncel Yaklaşımlar - II

Editör

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

yaz
yayınları

2025

**Endokrin Sistem Farmakolojisinde
Güncel Yaklaşımlar - II**

Editör: Prof. Dr. Elif ÇADIRCI

© YAZ Yayınları

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

E_ISBN 978-625-5547-82-8

Mart 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

İnsülin Tedavisinde Yeni İlaç ve Teknolojiler	1
<i>Pelin KURT, Elif ÇADIRCI, Rüstem Anıl UĞAN</i>	
Oral Antidiyabetik İlaçlar: Tarihçe, Mekanizmalar ve Klinik Uygulamalar.....	33
<i>Emir Enis YURDGÜLÜ, Elif ÇADIRCI, Yusuf Anıl AY</i>	
Diyabet Tedavisinde Nanoteknoloji Uygulamaları	59
<i>Melis KILIÇ, Zekai HALICI, Abdulmecit ALBAYRAK</i>	
Fitoöstrojenler: Bitkisel Kaynaklı Östrojenler.....	71
<i>Mine SULAK, Zekai HALICI, Yasin BAYIR</i>	
Androjenler ve Güncel Farmakolojik Kullanımları	99
<i>Zeynep KARAKÖY, Yasin BAYIR, Eda YILMAZ</i>	
Oksitosik İlaçlar ve Güncel Farmakolojik Etkileri.....	124
<i>Saliha Sena KARCIOĞLU, Hamza HALICI, Zeynep KARAKÖY</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."

İNSÜLİN TEDAVİSİNDE YENİ İLAÇ VE TEKNOLOJİLER

Pelin KURT¹

Elif ÇADIRCI²

Rüstem Anıl UĞAN³

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM); dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen, kronik bir metabolik hastalıktır. Karakteristik olarak, insülinin yetersiz bir şekilde üretilmesi veya etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu plazma glikoz düzeylerinin yükselmesine neden olur. Farklı tipleri mevcuttur. Diyabet tiplerinin tedavileri farklı olabileceği gibi hastalığın seyrine göre aynı da olabilmektedir.

Diyabetin tedavi yönetimi, bireylerin yaşam kalitesini arttırmak ve komplike hastalıkların riskini azaltmak açısından hayati bir öneme sahiptir. İnsülin tedavisi, özellikle Tip 1 diyabet hastaları için kritik bir uygulama olup, Tip 2 diyabetin yönetiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda insülin tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve yeni nesil insülinler ile teknolojik yenilikler, hastaların tedaviye karşı uyuncunu artırma konusunda önemli katkılar sağlamıştır.

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, kpelin150@gmail.com ORCID: 0009-0001-3633-9968.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, elifcadirci@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0836-7205.

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, anilugan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4837-2343.

Bu bölümde; insülin tedavisindeki yeni ilaçlar ve gelişmekte olan teknolojilere dair bilgiler derlenmiş olup, bu yeniliklerin diyabet tedavi yönetimindeki potansiyel faydalarından ve gelecekteki gelişme olasılıklarından bahsedilmiştir.

2. DİYABETES MELLİTUS

2.1. Diyabetes Mellitus Hastalığı

DM; ana bulgusu kronik hiperglisemi olan, insülinin yetersiz salgılanması veya periferik dokuların insüline direnç göstermesi sebebiyle gelişen bir metabolik bozukluktur.(Petersmann et al., 2019) DM; uzun süre asemptomatik olarak ilerleyebildiği gibi bir veya birden fazla semptom ile de kendini belli edebilir. Erken tanı için semptomlar çok önemlidir. Bunlardan bazıları; polidipsi, poliüri, noktüri, polifaji veya iştahsızlık, ağız kuruluğu, çabuk yorulma, halsizlik sık görülen semptomlardandır. Bunların yanında açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme, çabuk geçmeyen enfeksiyonlar, spesifik olmayan kaşıntı gibi semptomlar da görülebilir.(Kumsar, Yılmaz, & Gündoğdu, 2019)

2.2. Diyabetes Mellitus Sınıflaması

DM'nin farklı tipleri bulunmaktadır. Tip 1 DM'de genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan beta hücre yıkımı vardır. Hastalığın ortalama başlama yaşı 8-12 yaş aralığıdır. 'Juvenil diyabet' olarak da adlandırılır. Tüm diyabet tipleri içinde görülme sıklığı %5-10 arasında değişim göstermektedir. Tip 2 DM'de ise periferik insülin direnci vardır. Genetik yatkınlık, aşırı kilo alımı, hareketsizlik ve obezite gibi durumlarda birleşip ortaya çıkar. Tipik olarak 40 yaş sonrasında görülür. Tüm diyabet tipleri içinde en sık görülen diyabet çeşididir. %90-95 oranında görülür. Gestasyonel diyabet; gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle

doğumdan sonra düzelen diyabet çeşididir. İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluklar, beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar, pankreas hastalıkları, endokrin hastalıklar, ilaçların, diğer kimyasal maddelerin ve infeksiyonların sebep olduğu diyabet türü sınıflandırma dışında kalan diyabet türü olarak belirtilmektedir.(Petersmann et al., 2019) Bunlara ek olarak; Tip 1.5 (Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet-LADA) diyabet olarak tanımlanan Tip 1 ve Tip 2 diyabetin arasında kalmış bir diyabet çeşidi bulunmaktadır. Bu diyabet çeşidi; dışarıdan bakıldığında Tip 2 diyabetin özelliklerini taşısa da mekanizması Tip 1 diyabete dayanmaktadır.(Petersmann et al., 2019; Schäfer-Graf et al., 2019)

2.3. Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabet tanı kriterleri hastanın semptomatik veya asemptomatik olmasına göre değişkenlik göstermektedir. Eğer ki hasta poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomlarını taşıyorsa rastgele bakılan kan glikozu ≥ 200 mg/dL ise diyabet tanısı konabilir. Asemptomatik bireyler için tablodaki değerler esas alınır. Diyabetin klasik semptomlarının yokluğunda tanının doğruluğu için ertesi gün tekrar aynı test yapılmalıdır. 8 saatlik açlıktan sonra ölçülen açlık plazma glikoz (APG) düzeyi ≥ 126 mg/dL ise hastaya aşikar DM tanısı konur. Değer; 100-125 mg/dL arasında değişkenlik gösteriyorsa hastada prediyabet düşünülür. Özellikle gebelerde tercihli oral glikoz tolerans testi (OGTT), tanı için kullanılabilecek bir diğer testtir. 75 g glikoz bir sıvı ile karıştırılarak hastaya verilir ve 2 saat sonra hastanın plazma glikoz düzeyi ölçülür. Ölçülen değer ≥ 200 mg/dL çıkarsa hastaya aşikar DM tanısı konur. Değer; 140-199 mg/dL arasında değişkenlik gösteriyorsa hastada prediyabet düşünülür. Tip 2 diyabet tanısında önemli vücudun 2-3 aylık geriye dönük plazma glikoz düzeyi hakkında bilgi veren hafıza testi olarakta bilinen son test HbA1c testidir. Değer; ≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol) çıkarsa

hasta aşikar DM'dir. %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) arasında bir değer çıkarsa; hasta yüksek risk grubuna girmektedir.("2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025," 2025)

	Aşikar DM	Prediyalet
APG (≥8.st açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT (2.st PG)	≥200 mg/dL	140-199 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet Semptomları	-
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

* DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, 2.st PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c.

2.4. İnsülin

Sağlıklı bir bireyde plazma glikoz düzeyi tablodan da anlaşılabilir gibi 70-100 mg/dL'dir. Yemeği izleyen 1-2 saat içinde bu değer yaklaşık olarak 160-170 mg/dL'ye kadar artar. Fakat 2 saat içinde tekrar normal sınırlarına geri döner. Glikozun plazmadan çekilerek hücrelerin içinde depo edilmesi oldukça önem taşımaktadır. Çünkü beyin, eritrosit, retina gibi öncelikli enerji kaynağı olarak glikoz kullanan organlar plazma glikoz düzeyinin düştüğü durumlarda glikoz deposundan ihtiyaçlarını karşılarlar. Bahsedilen artmış kan glikozunu normal sınırlara geri döndüren, vücudun glikoz homeostazında kritik rol oynayan, anabolik fazı kontrol edip glikozun depo edilmesini sağlayan hormon; insülinidir.(Savaş & Gültekin, 2017)

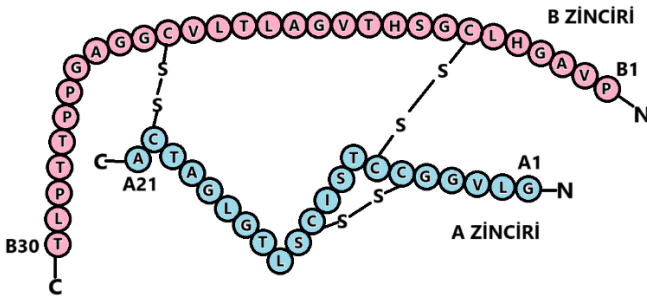
2.5. İnsülin Keşfi

İnsülinin keşfi; 1921 yılında pankreasın iç salgısını izole etmek için çalışan cerrah Frederick Grant Banting ve ekibi sayesinde pankreatektomi sırasında yapılmıştır. Bu keşif

sayesinde diyabet hastalığının mekanizması ve tedavi yöntemleri açıklığa kavuşmuştur.(Gundogan, 2001; Sanjeevi, 2001)

2.6. İnsülin Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

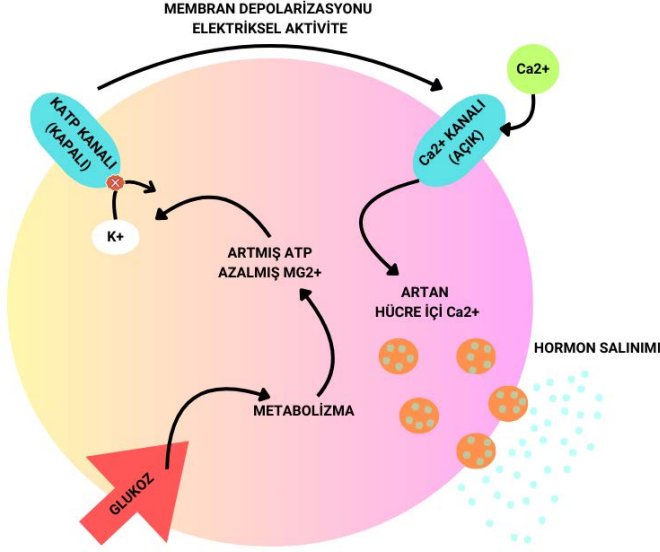
İnsülin; pankreasın Langerhans adacıklarının asinusları arasına konumlandırılmış beta hücrelerinden komplike bir süreçle sentezlenir. İlk olarak insülinin öncüsü, büyük bir molekül olan pre-proinsülin sentezi yapılır. A,B ve C peptidlerini içeren tek bir zincir olarak sentezlenir. Sonrasında pre-proinsülin bazı proteolitik enzimler yardımıyla (PC1, PC2, PC3) kesilerek proinsüline dönüştürülür. Proinsülin son olarak etki gösteren olgun insüline çevrilir. Proinsülinde C-peptidini özgürleştiren spesifik peptid bağlarının her iki bölgeden kopması gerekir. Kopma gerçekleştikten sonra oluşan olgun insülinin yapısı, toplam 51 aminoasit ve A-B olmak üzere 2 zincirden meydana gelir. Bu zincirler sırasıyla 21 ve 30 aminoasit içerir. A ve B zincirleri 2 kovalent disülfid bağı ile birbirlerine bağlarken A zincirinin içinde de 1 tane zincir içi kovalent disülfid bağı bulunmaktadır. Bu sürecin eksiksiz işlemesi insülinin vücutta doğru işlev görmesi için kritik önem taşır.(Ahmad, He, & Perrimon, 2020; Docherty & Steiner, 1982; Galloway et al., 1992; Hirsch, Juneja, Beals, Antalis, & Wright Jr, 2020; Mohan et al., 2014)



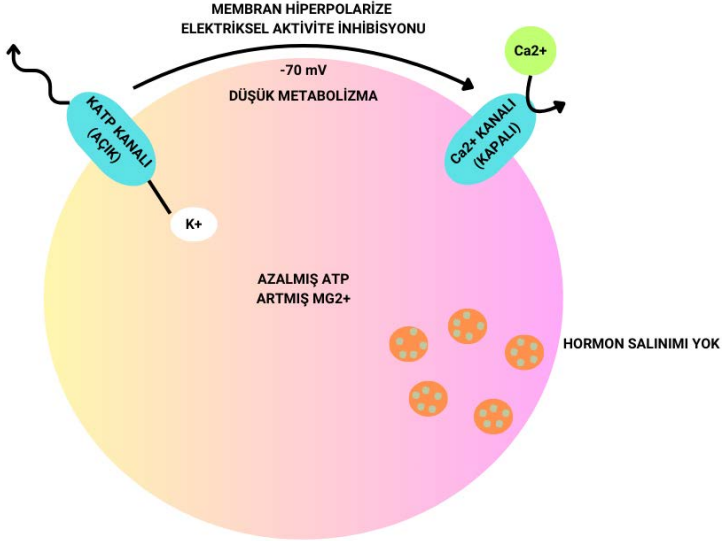
Şekil 1. İnsülin yapısı

2.7. İnsülin Sentezi

İnsülin salınım mekanizması, artan plazma glikoz düzeyleri ile aktifleşir veya yetersiz plazma glikoz düzeyleri ile deaktive olur. Pankreatik beta hücreleri glikoza duyarlı, yani glikoz ile uyarılabilen özelleşmiş hücrelerdir. Plazma glikoz düzeyinde artış meydana geldiğinde; glikoz, glikoz taşıyıcıları (GLUT 2) aracılığıyla pankreatik beta hücrelerine alınarak glikoliz sürecine tabi tutulur. Bu süreç sonucunda hücre içindeki adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonu artarken, magnezyum (Mg^{2+}) nükleotidlerinin konsantrasyonu azalır. Beta hücrelerinin membranlarında bulunan ATP-duyarlı potasyum (KATP) kanalları, ATP seviyelerindeki artışla inhibe olur ve sonucunda kapanır. Kanalin kapanması, membranın depolarizasyonunu tetikler ve bu durum voltaja bağımlı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarının aktive olup açılmasına yol açar. Böylelikle Ca^{2+} 'nın hücre içine girişi sağlanır. Hücre içine alınan Ca^{2+} , insülin salınımını teşvik eder. Yetersiz plazma glikoz düzeylerinde ise sistem tam tersine döner. Pankreatik beta hücrelerinin metabolik aktivitesi azalır. Hücre içinde ATP konsantrasyonu düşerken Mg^{2+} nükleotidlerinin konsantrasyonu artar. Mg^{2+} , KATP kanallarını uyarak açılmalarını sağlar. Bu durum potasyum (K^+) iyonlarının hücre dışına çıkışına sebep olur ve beta hücre membranının hiperpolarizasyonuna neden olarak Ca^{2+} kanallarının kapalı kalmasına sebep olur. Dolayısıyla, hücre içine Ca^{2+} girişi olmadığı için insülin salınımı da gerçekleşmemiş olur.(Delépine et al., 2000; Inoue et al., 1997)



Şekil 2. Aktive İnsülin Salınım Mekanizması



Şekil 3. Deaktive İnsülin Salınım Mekanizması

2.8. İnsülin Etki Mekanizması

İnsülin salınımı yapıldıktan sonra insülinin etkisi, hedef hücre membranında bulunan kendi reseptörüne bağlanması ile başlamaktadır. İnsan vücudunda, insülin reseptörleri çeşitli hücre tiplerinde bulunmaktadır. Özellikle yağ dokusu, karaciğer hücreleri ve iskelet kası hücrelerinin insüline vereceği yanıt, insülinin bu hücrelerdeki reseptörüne bağlanmasına bağlıdır. İnsülin reseptörleri, insülini pikomolar düzeylerde bile yüksek özgüllük ve afinite ile tanıyabilen bir kapasiteye sahiptir. Bu reseptör, tek bir gen tarafından kodlanan iki protein alt birimi içeren bir membran glikoproteini olup, “Büyüme Faktörü Reseptör Ailesi”nin bir üyesidir. İnsülin molekülünün bağlanmasından sorumlu olan alfa alt birimi, 135 kDa ağırlığında olup, tamamen hücre dışına konumlandırılmış bir yapıya sahiptir. Daha küçük olan beta alt birimi ise; 95 kDa ağırlığındadır. Alfa alt birimi ile beta alt birimi birbirleriyle disülfid bağları ile bağlıdır. Beta alt birimi alfa alt biriminin aksine hücre membranını aşarak sitoplazmaya ulaşmakta ve hücre içi kısımda özelleşmiş sinyal yollarını aktive eden tirozin kinaz aktivitesine sahiptir.(David & Temel, 2009)

Anabolik bir hormon olan insülinin başlıca görevleri arasında; glikoz ve aminoasitlerin hücre zarından geçişi, karaciğer ve iskelet kaslarında glikojen sentezi (glikojenez), glikozun trigliseritlere dönüşümü (lipojeniz), nükleik asit sentezi ve protein sentezi yer almaktadır. İnsülinin metabolizmadaki temel fonksiyonu; vücut ağırlığının yaklaşık üçte ikisini oluşturan kalp kası, fibroblastlar, yağ hücreleri ve çizgili kas hücreleri arasında GLUT 4 aracılığıyla glikoz transportunu sağlamak ve bu transportun hızını arttırmaktır.(David & Temel, 2009; Kumar, Abbas, & Aster, 2014)

2.9. İnsülin Tedavisi ve İnsülin Yeni Teknolojileri

İnsülin tedavisi, Tip 1 diyabetin esas tedavi yöntemidir. Gerekli görüldüğü durumlarda insülin kullanımı, Tip 2 diyabet hastaları için de tercih edilebilir. Tip 1 diyabet hastalarının önceden de bahsedildiği gibi pankreatik beta hücrelerinin zarar görmesinden ötürü insülin üretimindeki yetersizlikten dolayı yaşam boyu dışarıdan insülin alması zorunludur. Tip 1 diyabet tedavisinin temel amacı; sağlıklı bireylerde olduğu gibi mümkün olan en stabil plazma insülin seviyelerini elde etmektir. Dünyada şu an için kabul görmüş Tip 1 diyabet için geçerli bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Her tip 1 diyabet vakasında insülin tedavisi, bireyin kendi ihtiyaçlarına göre özelleştirilmelidir.(Şişman, 2024)

İnsülin tedavisi; etkinin başlangıcı, zirvesi ve süresine dayalı olarak farklı türlere ayrılmaktadır. Bu durum bireyselleştirilmiş diyabet yönetimi açısından kritik bir öneme sahiptir. Örneğin hızlı etkili insülinlerden olan insülin lispro ve aspart; genellikle yemeklerden önce uygulanarak yemek sonrasında meydana gelebilecek ani glikoz yükselmelerini kontrol altına almak amacıyla kullanılmaktadır. Normal insülin (regüler insülin) gibi kısa etkili insülinler daha kapsamlı bir glikoz kontrolü için uygundur ve yemeklerden yaklaşık olarak 30 dakika önce uygulanabilir. İzofan (NPH) insülin gibi orta etkili insülinler bazal insülin seviyelerini sürdürmeye yardımcı olurken; insülin glargin ve detemir gibi uzun etkili insülinler ise, gün boyunca stabil bir kan glikoz kontrolü sağlamaktadır. Son yapılan araştırmalara göre; günde iki kez verilen insülin detemirin, tip 1 diyabetli yetişkinlerde hayat kalitesini oldukça arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, optimum sonuçlar elde etmek için uygun insülin türünün seçiminin önemini ortaya koymaktadır.(Dawoud, Fenu, Higgins, Wonderling, & Amiel, 2017; Foering, 2018) Dahası, diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonlar, zamanında ve uygun insülin uygulamasının

ciddi metabolik bozuklukları önleyebileceği için bu sınıflandırmaları anlamanın önemine vurgu yapar.(Bedaso, Oltaye, Geja, & Ayalew, 2019)

İnsülin uygulaması, her biri bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanmış olarak çeşitli biçimlerde yapılabilir. Geleneksel olarak subkütan enjeksiyon (s.c.) kullanılır. Plazma glikoz seviyelerini yönetmek için doğrudan ve etkili bir yol olduğundan yaygın bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun aksine; insülin pompaları, vücudun doğal insülin iletimini çok daha yakından taklit ederek sürekli bir insülin infüzyonu sunar. Bu avantajı glisemik kontrolü artırarak hastanın yaşam tarzı seçimlerinde daha fazla esneklik sağlayabilir. Son gelişmelere bakıldığında; enjeksiyonlara göre daha az invaziv bir alternatif vaat eden ve potansiyel olarak hastanın tedavi rejimlerine uyuncunu arttıran akciğerler yoluyla insülin emilimine izin veren inhalasyon teknolojilerini de içermektedir.(Pantea-Stoian, Stoica, & Stefan, 2019; Woldu & Lenjisa, 2014)

Son 10 yılda glisemik kontrolü iyileştirmeyi, komplikasyonları azaltmayı ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayacak birçok insülin ticarileştirilmiştir veya çalışılmaya başlanmıştır.

İnsülin Glargine U-300

25 Şubat 2015 tarihinde Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanarak, onaylanan ilk ultra uzun etkili bazal insülin olmuştur. İnsülin glargin U-100'e göre daha yoğun bir insülinindir. İnsülin glargin U-100'de her 1 ml çözeltide 100 ünite insülin bulunurken insülin glargin U-300'de her 1 ml çözeltide 300 ünite insülin bulunmaktadır.(Sanofi, 2015) İnsülin glargin U-300'ün etki başlangıcı yaklaşık olarak 6 saattir. İnsülin glargin U-100'ün rapor edilen başlangıç süresinden 3 saat daha uzundur.(Brown, Davis, Fleming, & Fleming, 2016; Sanofi, 2015) Ayrıca insülin glargin U-100'ün etki süresi 24 saatken

insülin glargin U-300'ün etki süresi yaklaşık 36 saate kadar çıkabilmektedir.(Becker et al., 2015; Sanofi, 2015) Kıyaslandığında insülin glargin U-300; daha sürekli ve dengeli glikoz düşürücü etki sağlaması ve daha uzun etki süresinin olması avantajlarıyla öne geçer ve insülin glargin U-100'e göre önceden belirlenen noninferiorluk sınırını karşılar.(Becker et al., 2015)

Tip 2 diyabet hastası olan 807 yetişkinin bulunduğu bir deneyde; insülin glargin U-300 kullanımı, insülin glargin U-100 ile karşılaştırıldığında benzer HbA1c değerleri sağlanmışsa da noktürnal hipoglisemi yönünden insülin glargin U-300 çok daha iyi bir profil çizmiştir.(Riddle et al., 2014)

549 tip 1 diyabet hastası katılımcının bulunduğu bir deneyde ise; insülin glargin U-100 ve insülin glargin U-300 kullanımından sonra deneklerde HbA1c değerlerinde benzer şekilde bir düşüş gözlenmiştir. Ancak çalışmanın ilk 8 haftasında insülin glargin U-300 kullanımının, gece hipoglisemisi veya ciddi hipoglisemiye daha az oluşturmaması sebebiyle insülin glargin U-100'e göre küçük bir avantaj sağlamıştır.(Home et al., 2015)

Ayrıca ABD'de yapılan başka bir çalışmada tip 2 diyabet hastası bireylerde insülin glargin U-300'ün dozlama kalıpları ve glisemik sonuçları analiz edilmiştir. Günde ortalama 0.44 IU/kg insülin dozu 298 bireye uygulanarak incelenmiştir. 6 aylık tedavi sürecinin ardından, HbA1c'nin başlangıç değeri ortalama olarak %8.63 iken en az %1.21 düzeyinde bir azalma gözlemlenmiştir. İnsülin glargin U-100 ile tedavi edilen gruplarla kıyaslandığında da hipoglisemi riskinin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür.(Gupta et al., 2018)

Klinikteki kullanım dozajları açısından literatür incelendiğinde; ortalama olarak insülin dozunun 0.35 ± 0.22 IU/kg olduğu bulunmuştur. İnsülin glargin U-300'ün etkinliğini ve güvenliğini gerçek hayatta test etmek için yapılan bir çalışmada ise 0.39 ± 0.2 IU/kg dozu kullanılmış olup yukarıdaki çalışmalara

benzer şekilde istenen sonuçlar elde edilmiştir.(Stegaru et al., 2021; Wiesli & Schories, 2018; Zhou et al., 2018)

İnsülin Degludec

25 Eylül 2015 tarihinde FDA tarafından onaylanarak, onaylanan ikinci ultra uzun etkili bazal insülin olmuştur. Bir glutamik asit ve yağ asidi yan zincirine sahip ultra uzun etkili bir insülin analogudur. Günde bir kerelik enjeksiyona olanak tanır. Glikoz düşürücü etkisi en az 42 saat kadar sürmektedir. İnsülin glargin U-100 ile karşılaştırıldığında; glikoz düşürücü etkisi dört kat daha stabil seyreder.(T Heise et al., 2012; Hirsch et al., 2020)

Yapılan bazı deneylere göre; insülin degludec ve insülin glargin U-100/insülin glargin U-300 kıyaslandığında semptomatik hipoglisemi ve gece semptomatik hipoglisemi oluşma olasılığının insülin degludekte çok daha az olduğu saptanmıştır.(Lane et al., 2017; Mathieu et al., 2013; Meneghini et al., 2013; Wysham et al., 2017)

İnsülin degludec ile insülin glargin formunun tip 1 diyabet hastalarında karşılaştırıldığı bir bazal-bolus denemesinde, insülin degludec grubunda ortalama günlük bazal insülin düzeyinde %14 oranında, ortalama günlük bolus insülin düzeyinde ise %10 oranında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, insülin degludec'in insülin glargin ile kıyaslandığında, insülin tedavisinin etkinliğini artırmada potansiyel bir avantaj sağladığını ortaya koymaktadır.(Heller et al., 2012)

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan çalışmalara göre; insülin degludec'in hem insülin-naif hem de daha önce insülin tedavisi almış hastalar açısından insülin glargin formları ile karşılaştırıldığında HbA1c konsantrasyonlarını azaltma konusunda eşdeğer oldukları doğrulanmıştır.(Garber et al., 2012; Onishi et al., 2013; Zinman et al., 2012)

İnsülin-naif tip 2 diyabet hastalarından elde edilen klinik veriler, tip 1 diyabet çalışmalarında da görüldüğü gibi, insülin degludek alan bireylerin toplam günlük insülin dozunun, insülin glargin alanlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir.(Gough et al., 2013; Onishi et al., 2013)

Planlanan günlük bazal insülin dozunun zamanında uygulanmaması, insülinin dolaşımdaki konsantrasyonunu olumsuz etkileyebilir. Ancak, insülin degludek'in uzun etki süresi sayesinde, bu preparat 8 saate kadar esneklik sağlamaktadır. Bu durum, insülin degludek'i diğer insülin preparatlarına kıyasla avantajlı bir konuma yerleştirmektedir.(Vora et al., 2015)

İnsülin degludek doz ayarlaması, hastanın açlık plazma glikoz seviyesine bakarak ve hedefe yönelik tedavi amacı belirlenerek hastaya özel yapılır.(Vora et al., 2015)

Oral İnsülin

NN1952 ve insülin 338; gastrointestinal emilimi artırma teknoloji farklılıklarına göre oluşturulan oral insülin formülasyonlardır. NN1952, insan insülininden modifiye edilmiş hızlı etkili insülinlerden olan insülin 106 içerir.(Low et al., 2025) Bu insülin; asidik mide ortamı ve proteolitik enzim etkisine karşı duyarlılığını azaltmak amacıyla bazı değişiklikler yapılarak elde edilmiştir. İnsülin 338 ise; uzun etkili bazal insülin analogudur. İnsülin 338, NN1952 ile benzer şekilde tablet haline getirilmiştir.(Halberg et al., 2019; Low et al., 2025)

Aynı zamanda ORMD-0801 gibi enterik kaplı oral insülin kapsülleri de bulunmaktadır ve hem tip 1 hem de tip 2 tedavisinde kullanılmaktadır. ORMD-0801 ile ilgili prelinik çalışmalar domuzlar ve köpekler üzerinde gerçekleştirilmiş olup belli bir zaman diliminde ölçülen kan glukoz düzeylerini %7.0-%7.5 oranında azalttığı gözlemlenmiştir.(Eldor et al., 2023; Low et al., 2025) ORMD-0801 ek olarak, postprandiyal glukoz kontrolü için glukagon benzeri peptid 1 ile veya bağımsız olarak

kullanılmıştır.(Eldor, Arbit, Greenberg-Shushlav, & Kidron, 2012)

Oral olarak alınan ORMD-0801'in etkinliği; farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan insülin deri altı (s.c.) ile uygulama ve duodenal uygulama ile karşılaştırılarak sağlıklı köpeklerde araştırılmıştır. Sonuçlara göre; oral yolla uygulama esnasında ortalama kan glukoz düzeyi, duodenal uygulama ile benzerken s.c. uygulamaya göre daha büyük bulunmuştur. Ortalama relatif biyoyararlanım %5.41 olarak tespit edilmiş ve etki süresi uygulamadan 15 dakika sonra başlamıştır.(Li, Wu, Zeng, Greenberg-Shushlav, & Kidron, 2016)

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan çalışmalara göre ORMD-0801 tedavisi; HbA1c değerinde 8 mg-32 mg uygulanan doz aralığının çoğunda önemli azalmalar sağlamıştır. Çoğu insülinde karşımıza çıkan hipoglisemi riski ve kilo artışı yan etkisini iyi bir şekilde tolere etmiştir. İlacın etkinlik ve güvenlik bulguları, yatmadan önce alınan 8 mg dozunun geliştirilmesini desteklemektedir.(Eldor et al., 2023)

İnsülinin oral yolla uygulanabilmesi, enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırarak hasta uyuncunu artırma potansiyeli taşımaktadır. Ancak, s.c. uygulamalara göre biyoyararlanımının daha düşük olması, bu yaklaşımın bazı dezavantajlarını beraberinde getirmektedir.(Wilson & Castle, 2020)

Bazal İnsülin Peglispro

İnsülin peglispro (LY2605541); polietilen glikol (PEG) ile üretilmesi amaçlanmış bazal bir insülinidir. İnsülin lispro, 5.8 kDa'lık bir peptit hormondur ve bu hormonun üstüne 20 kDa'lık PEG konjuge edilerek insülin peglispro oluşumu amaçlanmıştır. PEG; üç su molekülünü bağlayarak yüksek oranda sulanmasını sağlar. Bu sayede molekülün hidrodinamik boyutu artar ve emilimi gecikir, böbrek filtrasyonu azalır. Bu işlemlerin sonucunda LY605541'in yarılanma ömrü uzamış olur.

PEGilasyon, ayrıca proteolitik bozunmaya karşı da koruma sağlar.(Sinha, Howey, Choi, Mace, & Heise, 2014)

LY605541'in denendiği faz I çalışmada; glukoz normalizasyonu, prandiyal insülin dozunun azaltılması ve ciddi hipoglisemi olmaması eşliğinde düz bir farmakokinetik-farmakodinamik profiller sergiledi.(Sinha et al., 2014) Bu bilgilere ek olarak LY605541'in sağlıklı bireylerde insülin glargine kıyasla periferik etkiden çok hepatik etki de yaptığı gösterilmiştir.(Henry et al., 2014)

LY605541'in düşük dozlarda artmış glukoz bertaraf etme oranı üzerinde minimal etkiye ve daha yüksek dozlarda kullanıldığında insülin glargin ile kıyasla artmış glukoz bertaraf etme oranı üzerinde önemli bir ölçüde daha az etki gösterdiği anlaşılmıştır.(Hirose, 2016)

Faz III çalışmalarına geçildiğinde LY605541'in çeşitli hasta popülasyonlarındaki etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır.(Bergenstal et al., 2015; Davies et al., 2015; Garg et al., 2015) LY605541, insülin glargin 100 ile karşılaştırıldığında HbA1c'de anlamlı derecede daha büyük bir azalma sağlamıştır; fakat, son zamanlarda piyasaya sürülen diğer bazal insülinler ile kıyaslandığında onların sonuçları ile ilgili bir fark gözlemlenmemiştir.(Bergenstal et al., 2014) Literatürdeki bilgilere göre; hem bazal insülinler arasında bir avantaja sahip olamamasından hem de karaciğerde bazı sorunlara neden olmasından ötürü LY605541'in geliştirilmesi durdurulmuştur.

Fiasp

2017 yılında FDA tarafından onay almıştır.(Food, 2019) İki yardımcı maddeyi içerir: B₃ (niasinamid) ve L-arginin. Niasinamid; vazodilatatif etki yaparak enjeksiyon bölgesindeki kanın akışını artırır ve emilimi hızlandırır. L-arginin ise stabilizeyi sağlamak amacıyla formülasyona eklenir.(Kildegaard et al., 2019)

Fiasp insülin aspart ile kıyaslandığında; daha erken emilir. Bu durumda erken insülin etkinliğinde artışa neden olmaktadır. Tip 1 diyabet hastası olan yetişkinlerde yapılan bir meta-analiz sonuçlarına göre; Fiasp'ın insülin asparta göre venöz kan içerisinde çok daha hızlı bir şekilde görüldüğü ve ilk 30 dakika içerisinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşp daha fazla etkinlik gösterdiği izlenmiştir.(Tim Heise, Pieber, Danne, Erichsen, & Haahr, 2017) Genel olarak klinik deneyleri değerlendirdiğimizde; Fiasp ile ilgili olumsuz olaylar insülin aspart gibi diğer hızlı etkili insülinlerle benzer seyirlidir. Sadece enjeksiyon bölgesinde görülen hafif reaksiyonlar ve daha sık meydana gelen postprandiyal hipoglisemi açısından farklılık gösterir.(Wilson & Castle, 2020)

Inhale İnsülin

Afrezza 2014 yılında FDA tarafından onaylanan bir ilaçtır.(Heinemann, Baughman, Boss, & Hompesch, 2017; Heinemann & Parkin, 2018; Pettus, Santos Cavaiaola, & Edelman, 2018) Afrezza insülin; insan insülininin Teknofer (fumaril diketopiperazin) mikropartiküllerine adsorbe edilmiş kuru toz formülasyonlarından biridir. Bu mikropartiküller, inhalasyon yoluyla alındıklarında akciğerlerin derinlerine kadar ulaşmakta ve buradan hızla kan dolaşımına geçip çözölmektedirler.(Rave, Heise, PFutzner, & Boss, 2007)

Tip 2 diyabet hastası yetişkinlerin bulunduğı bir deneyde; inhale insülin kullanımından sonra serum insülin seviyeleri 5 dakika içinde çok hızlı bir şekilde artmakta ve 15 dakika içinde zirveye çıkmaktadır. 12 deneyi kapsamakta olan bir meta-analizde ise; Teknofer inhale insülinin glisemik etkinliğinin subkutan insülininkinden daha düşük olduğı görölmüştür. Ancak inhale insülin kullanımında ciddi hipoglisemi ve kilo alımı riskinin daha düşük olduğı sonucuna varılmıştır.(Pittas, Westcott, & Balk, 2015; Rave et al., 2007)

Dance Biopharm firması da; yüksek maliyetli cihazlar, elverişsiz cihaz bakımları, verimsiz pulmoner iletim verimliliği ve doz başına büyük ilaç kaybı engellerini aşmak için teknolojiyen yararlanarak modifiye edilmiş küçük, ayrı bir inhaler sistemi geliştirmeye koyulmuştur. Bu sistemin temel amaçlarından biri, hastaların her öğünden önce gerekli dozda insülin almasını sağlamak olduğundan, tasarım sürecinde 1-5 nefeste 255 µl'ye kadar sıvı insülinin etkin bir şekilde pulmoner dokuya ulaştırılabilmesi öncelikli hedeflerden biri olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda Dance 501, mevcut insülin kalemleriyle rekabet edebilecek bir fiyat noktasında akciğerlere sıvı insülin aerosolünü etkin ve yeterli bir şekilde verebilmek adına tasarlanmıştır.(Fink et al., 2017)

LY900014 Lispro (URLi)

Eli Lilly tarafından geliştirilen yeni ultra hızlı insülin formülasyonlarından biridir. Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet hastalarındaki faz çalışmalarını tamamlamıştır.(Tim Heise et al., 2020; Klaff et al., 2019; Leohr et al., 2019; Linnebjerg et al., 2019; Malecki et al., 2020)

Tip 2 diyabet hastası 1222 yetişkinin bulunduğu bir deneyde ultrarapid lispro ile standart lispro insülinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmada; hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyi üzerinden değerlendirme yapıldığında ultrarapid lispronun standart lisproya göre bir farklılığının oluşmadığı gösterilmiştir. Fakat ultrarapid lispro yemekten sonra 4 saatten uzun sürede daha düşük hipoglisemi riski göstermiş olup yemek sırasında da 1. ve 2. saatlik postprandiyal glikoz seviyelerinde de üstünlük sağlamıştır.(Wilson & Castle, 2020)

BioChaperone Lispro İnsülin

Bu insülin, daha hızlı bir şekilde emilim sağlamak amacıyla modifiye bir oligosakkarit molekülü olan BioChaperone

BC222 içermektedir. Bu molekül yenilikçi bir eksipiyandır ve emilimini hızlandırmak için sitrat eklenmiştir. U100 ve U200 olarak formülasyonları mevcuttur.(Andersen et al., 2018)

İnsülin pompası ile uygulanan çalışmalara bakıldığında; standart asparta oranla daha hızlı emilim ve etki başlangıcı sağlandığı, Fiasp ile benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir.(Tim Heise et al., 2019)

Pramlintid ve İnsülin

Amilin; insülinle benzer şekilde pankreastaki beta hücrelerinden salgılanır. Karışık bir öğünden sonra plazma seviyeleri insüline göre 20-40 kat kadar daha düşük seviyelerde seyreder. Tip 1 diyabet hastasında amilin salgısı da kaybolmaktadır.(Butler et al., 1990; Schmitz, Brock, & Rungby, 2004) Pramlintid; insan amilinin sentetik bir analogudur. Mekanizması muhtemel olarak mide boşalmasını yavaşlatarak postprandiyal glikoz dalgalanmalarını azaltmaya ve postprandiyal glikoz seviyelerini iyileştirmeye dayanmaktadır. Mide boşalmasını yavaşlattığından en sık görülen yan etkisi bulantıdır.(Ryan, Briscoe, & Jobe, 2009)

480 katılımcı ile gerçekleştirilen 52 hafta süren çift-kör bir çalışmada, pramlintid ve insülinin yemek öncesi uygulaması, plasebo grubuna kıyasla başlangıç düzeyinden HbA1c'yi %0.67 oranında azaltmıştır.(Hollander et al., 2003)

Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; insülin ile birlikte kullanılacak olan pramlintidin özellikle tip 1 diyabet hastaları için faydalı olabileceği söylenir. Fakat bu ilacın insülin ile karıştırılması çökelti oluşumuna neden olduğundan ikisi ayrı olarak enjekte edilmelidir. Bu durumda, hasta uyuncunu düşürecek bir etkidir. Dolayısıyla birçok ilaç şirketi, birleşik pramlintid-insülin kombinasyonunun klinikte uygulanabilir olması için çalışmalar yapmaktadır.(Wilson & Castle, 2020)

3. SONUÇ

Dünya çapında insanları büyük ölçüde etkileyen hastalıklardan biri de diyabetes mellitus hastalığıdır. Hastalığın farklı tipleri mevcuttur ve bu tiplere göre hastalığın altında yatan faktörler değişkenlik gösterir. İnsülinler esas olarak tip 1 diyabet tedavisinde kullanılsa da bazı durumlarda hastalığın seyrine göre tip 2 diyabet tedavisinde de tercih edilebilirler.

Son yıllarda geliştirilen yeni insülin formülasyonları, diyabet tedavisinde devrim niteliğinde iyileşmeler sunarak mevcut tedavi seçeneklerine önemli katkılarda bulunmaktadır. Örneğin, uzun etkili bir bazal insülin olan insülin glargin U-300 ile ultra uzun etkili bir insülin analogu olan insülin degludek, hipoglisemi riskinin azalması ve uzun etkileri sayesinde daha az enjeksiyon ihtiyacı doğurması gibi avantajlarıyla dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, bu formülasyonların yüksek kullanım maliyetleri ve bazı bireylerde yeterli kontrol sağlanamaması gibi dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır.

Hızlı etkili insülin analogları olarak geliştirilmiş Fiasp ve LY900014 Lispro, yemeklerden hemen önce alınabilmeleri ve hızlı etkileri ile diğer insülin formlarına kıyasla avantajlı bir konumda bulunmaktadır. Ancak, bu hızlı etkilerinin yanı sıra, kan şekeri düzeylerinin ani bir düşüşü riskini de beraberinde getirdiği için hipoglisemi olasılığı dikkate alınmalıdır.

Geleneksel s.c. uygulama yöntemlerinin ötesine geçerek insulin biyoyararlılığını artırmayı amaçlayan yeni teknolojiler, farklı uygulama yollarıyla insülinin vücuda verilmesine olanak tanımaktadır. Oral insülin ve inhale insülin, bu yenilikçi yöntemlere örnek teşkil etmektedir. Oral insülin, kullanım kolaylığı ve enjeksiyon gerektirmemesi gibi özellikleriyle geleceğin diyabet tedavisinde umut verici bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Ancak, emilim oranının bireyden bireye

değişkenlik göstermesi ve etkinliğinin geleneksel insülin formlarına göre daha düşük olması, bu tedavi seçeneğinin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Öte yandan, inhale insülin; insan insülininin iğne kullanmadan buharlaşarak solunum yoluyla alınmasına olanak tanıyan yeni bir formülasyondur. Uygulama kolaylığı ve hızlı etki süresi açısından avantaj sağlasa da, bazı hastalarda yan etki olarak solunum sorunlarının gelişme riski ve maliyetli cihaz gereksinimi, bu yöntemin kullanımıyla ilgili dezavantajlar arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, yeni insülin formülasyonları bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak tanıdığı gibi, aynı zamanda mevcut zorlukları da göz önünde bulundurmayı gerektirmektedir.

Sonuç olarak; geliştirilen yeni insülin formülasyonları diyabet tedavisinde önemli bir gelişme sunmakta olup hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline de sahiptir. Özellikle yeni çıkan uzun etkili ve hızlı etkili insülinlerin sağladığı kolaylıklar, bireylerin günlük yaşantılarında daha büyük bir esneklik ve kontrol sağlamaktadır. Ancak bu yeniliklerin benimsenmesi ve diyabetin tedavi protokolüne oturması uzun zaman alacaktır.

Gelecekte, yeni çıkan insülinlerin etkilerini ve uzun vadede meydana getirdiği sonuçları daha iyi anlayabilmek için ek araştırmalara ve gözlemlere ihtiyaç vardır. Sunduğumuz derleme bu konu hakkında genel bir bilgi vermesi ve ileride yayınlanacak olan çalışmalara ışık tutabilmesi adına yazılmıştır.

KAYNAKÇA

2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. (2025). *Diabetes Care*, 48(Supplement_1), S27-S49.
- Ahmad, M., He, L., & Perrimon, N. (2020). Regulation of insulin and adipokinetic hormone/glucagon production in flies. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 9(2), e360.
- Andersen, G., Meiffren, G., Lamers, D., DeVries, J. H., Ranson, A., Seroussi, C., . . . Heise, T. (2018). Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(11), 2627-2632.
- Becker, R. H., Dahmen, R., Bergmann, K., Lehmann, A., Jax, T., & Heise, T. (2015). New insulin glargine 300 units· mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units· mL⁻¹. *Diabetes Care*, 38(4), 637-643.
- Bedaso, A., Oltaye, Z., Geja, E., & Ayalew, M. (2019). Diabetic ketoacidosis among adult patients with diabetes mellitus admitted to emergency unit of Hawassa university comprehensive specialized hospital. *BMC research notes*, 12, 1-5.
- Bergenstal, R. M., Lunt, H., Franek, E., Travert, F., Mou, J., Hartman, M. L., . . . Bastyr III, E. J. (2015). *Superior Reduction of HbA1c in a Double-Blind, Randomized Study of Basal Insulin Peglispro (BIL) vs. Insulin Glargine (GL) in Patients (pts) with T1D: IMAGINE*. Paper presented at the Diabetes.

- Bergenstal, R. M., Rosenstock, J., Bastyr III, E. J., Prince, M. J., Qu, Y., & Jacober, S. J. (2014). Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes Care*, 37(3), 659-665.
- Brown, M. A., Davis, C. S., Fleming, L. W., & Fleming, J. W. (2016). The role of Toujeo®, insulin glargine U-300, in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(9), 503-509.
- Butler, P. C., Chou, J., Carter, W. B., Wang, Y.-N., Bu, B.-H., Chang, D., . . . Rizza, R. A. (1990). Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and nondiabetic humans. *Diabetes*, 39(6), 752-756.
- David, G., & Temel, S. D. G. s. L. (2009). Klinik Endokrinoloji, 8. Baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri, 660-667.
- Davies, M. J., Russell-Jones, D., Selam, J.-L., Bailey, T. S., Kerényi, Z., Luo, J., . . . Jacobson, J. G. (2015). *Basal insulin peglispro (BIL) is superior to insulin glargine (GL) in reducing HbA1c at 52 Wks in insulin-naïve T2D patients (Pts) treated with oral antihyperglycemic medications (OAMs): Imagine 2*. Paper presented at the Diabetes.
- Dawoud, D., Fenu, E., Higgins, B., Wonderling, D., & Amiel, S. A. (2017). Basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes mellitus: a cost-utility analysis. *Value in Health*, 20(10), 1279-1287.
- Delépine, M., Nicolino, M., Barrett, T., Golamaully, M., Mark Lathrop, G., & Julier, C. (2000). EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2- α kinase 3, is mutated in

- patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nature genetics*, 25(4), 406-409.
- Docherty, K., & Steiner, D. F. (1982). Post-translational proteolysis in polypeptide hormone biosynthesis. *Annual review of physiology*, 44(1), 625-638.
- Eldor, R., Arbit, E., Greenberg-Shushlav, Y., & Kidron, M. (2012). *Concomitant Oral Insulin and Exenatide Therapies Significantly Curb Postprandial Glucose Excursions in Pigs*. Paper presented at the Diabetes.
- Eldor, R., Francis, B. H., Fleming, A., Neutel, J., Homer, K., Kidron, M., & Rosenstock, J. (2023). Oral insulin (ORMD-0801) in type 2 diabetes mellitus: A dose-finding 12-week randomized placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(4), 943-952.
- Fink, J. B., Molloy, L., Patton, J. S., Galindo-Filho, V. C., de Melo Barcelar, J., Alcoforado, L., . . . de Andrade, A. D. (2017). Good things in small packages: an innovative delivery approach for inhaled insulin. *Pharmaceutical research*, 34, 2568-2578.
- Foering, A. (2018). Pediatric Type II Diabetes Mellitus: Examining the Upward Trend.
- Food, U. (2019). Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Approval package for Basaglar. In.
- Galloway, J. A., Hooper, S. A., Spradlin, C. T., Howey, D. C., Frank, B. H., Bowsher, R. R., & Anderson, J. H. (1992). Biosynthetic human proinsulin: review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience. *Diabetes Care*, 15(5), 666-692.
- Garber, A. J., King, A. B., Del Prato, S., Sreenan, S., Balci, M. K., Muñoz-Torres, M., . . . Hollander, P. (2012). Insulin

- degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*, 379(9825), 1498-1507.
- Garg, S. K., Jinnouchi, H., Dreyer, M., Mou, J., Hartman, M. L., Rosilio, M., & Bastyr III, E. J. (2015). *Greater HbA1c reduction with basal insulin peglispro (BIL) vs. insulin glargine (GL) in an open-label, randomized study in T1D patients (pts): Imagine 1*. Paper presented at the Diabetes.
- Gough, S. C., Bhargava, A., Jain, R., Mersebach, H., Rasmussen, S., & Bergenstal, R. M. (2013). Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*, 36(9), 2536-2542.
- Gundogan, N. (2001). The Story of A Nobel Prize, The 80th Anniversary of the Discovery of Insulin. *Baskent University Publication*, 5-55.
- Gupta, S., Wang, H., Skolnik, N., Tong, L., Liebert, R. M., Lee, L. K., . . . Preblich, R. (2018). Treatment dosing patterns and clinical outcomes for patients with type 2 diabetes starting or switching to treatment with insulin glargine (300 units per milliliter) in a real-world setting: a retrospective observational study. *Advances in Therapy*, 35, 43-55.
- Halberg, I. B., Lyby, K., Wassermann, K., Heise, T., Zijlstra, E., & Plum-Mörschel, L. (2019). Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type

2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(3), 179-188.

Heinemann, L., Baughman, R., Boss, A., & Hompesch, M. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a novel inhaled insulin. *Journal of diabetes science and technology*, 11(1), 148-156.

Heinemann, L., & Parkin, C. G. (2018). Rethinking the viability and utility of inhaled insulin in clinical practice. *Journal of Diabetes Research*, 2018(1), 4568903.

Heise, T., Hermanski, L., Nosek, L., Feldman, A., Rasmussen, S., & Haahr, H. (2012). Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(9), 859-864.

Heise, T., Linnebjerg, H., Coutant, D., LaBell, E., Zijlstra, E., Kapitza, C., . . . Leohr, J. (2020). Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(10), 1789-1798.

Heise, T., Meiffren, G., Alluis, B., Seroussi, C., Ranson, A., Arrubla, J., . . . Soula, R. (2019). BioChaperone Lispro versus faster aspart and insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized euglycemic clamp study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(4), 1066-1070.

Heise, T., Pieber, T. R., Danne, T., Erichsen, L., & Haahr, H. (2017). A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clinical pharmacokinetics*, 56, 551-559.

- Heller, S., Buse, J., Fisher, M., Garg, S., Marre, M., Merker, L., . . . Francisco, A. M. O. (2012). Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*, 379(9825), 1489-1497.
- Henry, R. R., Mudaliar, S., Ciaraldi, T. P., Armstrong, D. A., Burke, P., Pettus, J., . . . Knadler, M. P. (2014). Basal insulin peglispro demonstrates preferential hepatic versus peripheral action relative to insulin glargine in healthy subjects. *Diabetes Care*, 37(9), 2609-2615.
- Hirose, T. (2016). Development of new basal insulin peglispro (LY2605541) ends in a disappointing result. *Diabetology international*, 7, 16-17.
- Hirsch, I. B., Juneja, R., Beals, J. M., Antalis, C. J., & Wright Jr, E. E. (2020). The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine reviews*, 41(5), 733-755.
- Hollander, P. A., Levy, P., Fineman, M. S., Maggs, D. G., Shen, L. Z., Strobel, S. A., . . . Kolterman, O. G. (2003). Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 26(3), 784-790.
- Home, P. D., Bergenstal, R. M., Bolli, G. B., Ziemien, M., Rojeski, M., Espinasse, M., & Riddle, M. C. (2015). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (Edition 4). *Diabetes Care*, 38(12), 2217-2225.

- Inoue, H., Ferrer, J., Warren-Perry, M., Zhang, Y., Millns, H., Turner, R. C., . . . Inagaki, N. (1997). Sequence variants in the pancreatic islet β -cell inwardly rectifying K⁺ channel Kir6. 2 (Bir) gene: identification and lack of role in Caucasian patients with NIDDM. *Diabetes*, 46(3), 502-507.
- Kildegaard, J., Buckley, S. T., Nielsen, R. H., Povlsen, G. K., Seested, T., Ribøl, U., . . . Refsgaard, H. H. (2019). Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharmaceutical research*, 36, 1-14.
- Klaff, L. J., Cao, D., Dellva, M. A., Tobian, J., Miura, J., Dahl, D., & Bue-Valleskey, J. M. (2019). 144-OR: Ultra Rapid Lispro (URLi) Improves Postprandial Glucose (PPG) Control vs. Humalog (Lispro) in T1D: PRONTO-T1D Study. *Diabetes*, 68(Supplement_1).
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2014). *Robbins temel patoloji*: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kumsar, A. K., Yılmaz, F. T., & Gündoğdu, S. (2019). Tip 2 diyabetli bireylerde algılanan semptom düzeyi ile HbA1c ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 44, 61-68.
- Lane, W., Bailey, T. S., Gerety, G., Gumprecht, J., Philis-Tsimikas, A., Hansen, C. T., . . . Warren, M. (2017). Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *Jama*, 318(1), 33-44.
- Leohr, J., Dellva, M. A., Coutant, D. E., Labell, E. S., Reddy, S., Heise, T., . . . Nosek, L. (2019). 1100-P: Ultra Rapid Lispro (URLi) Accelerates Insulin Lispro Absorption and

Insulin Action vs. Humalog (Lispro) in Patients with T2D. *Diabetes*, 68(Supplement_1).

- Li, Y.-Z., Wu, W.-D., Zeng, R., Greenberg-Shushlav, Y., & Kidron, M. (2016). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Orally, Duodenally, and Subcutaneously Delivered Insulin in Beagle Canines*. Paper presented at the Diabetes.
- Linnebjerg, H., Zhang, Q., Labell, E. S., Reddy, S., Coutant, D. E., Hoevelmann, U., . . . Leohr, J. (2019). 1107-P: Ultra Rapid Lispro (URLi) Accelerates Insulin Lispro Absorption and Insulin Action vs. Humalog (Lispro) in Patients with T1D. *Diabetes*, 68(Supplement_1).
- Low, C. Y., Gan, W. L., Lai, S. J., Tam, R. S.-M., Tan, J. F., Dietl, S., . . . Bakhtiar, A. (2025). Critical updates on oral insulin drug delivery systems for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1), 16.
- Malecki, M. T., Cao, D., Liu, R., Hardy, T., Bode, B., Bergenstal, R. M., & Bue-Valleskey, J. (2020). Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONTO-T1D continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 22(11), 853-860.
- Mathieu, C., Hollander, P., Miranda-Palma, B., Cooper, J., Franek, E., Russell-Jones, D., . . . Investigators, N.-T. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 1154-1162.

- Meneghini, L., Atkin, S. L., Gough, S. C., Raz, I., Blonde, L., Shestakova, M., . . . Birkeland, K. I. (2013). The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(4), 858-864.
- Mohan, V., Shah, S. N., Joshi, S. R., Seshiah, V., Sahay, B. K., Banerjee, S., . . . Unnikrishnan, A. (2014). Current status of management, control, complications and psychosocial aspects of patients with diabetes in India: Results from the DiabCare India 2011 Study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18(3), 370-378.
- Onishi, Y., Iwamoto, Y., Yoo, S. J., Clauson, P., Tamer, S. C., & Park, S. (2013). Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Parallel-group, treat-to-target trial. *Journal of diabetes investigation*, 4(6), 605-612.
- Pantea-Stoian, A., Stoica, R. A., & Stefan, S. D. (2019). Insulin therapy in gestational diabetes. In *Gestational Diabetes Mellitus-An Overview with Some Recent Advances*: IntechOpen.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., . . . Schleicher, E. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S1-S7.
- Pettus, J., Santos Cavaiola, T., & Edelman, S. V. (2018). Recommendations for initiating use of Afrezza inhaled

- insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 20(6), 448-451.
- Pittas, A. G., Westcott, G. P., & Balk, E. M. (2015). Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(11), 886-894.
- Rave, K., Heise, T., PFutzner, A., & Boss, A. H. (2007). Coverage of postprandial blood glucose excursions with inhaled technosphere insulin in comparison to subcutaneously injected regular human insulin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(9), 2307-2308.
- Riddle, M. C., Bolli, G. B., Ziemien, M., Muehlen-Bartmer, I., Bizet, F., & Home, P. D. (2014). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (Edition 1). *Diabetes Care*, 37(10), 2755-2762.
- Ryan, G., Briscoe, T. A., & Jobe, L. (2009). Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy*, 203-214.
- Sanjeevi, C. (2001). One hundred years of Nobel Prize and diabetes. *Diabetologia*, 44(9), 37-38.
- Sanofi, U. (2015). Inc. Toujeo (package insert). Bridgewater: Sanofi US. In: Inc.
- Savaş, H. B., & Gültekin, F. (2017). İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 24(3), 116-125. doi:10.17343/sdutfd.264358

- Schäfer-Graf, U., Laubner, K., Hummel, S., Gembruch, U., Groten, T., Kainer, F., . . . Hösli, I. (2019). Gestational diabetes mellitus (GDM), diagnostics, therapy and aftercare: Practice Recommendation–Abstract of the S3 Guideline (AWMF Register Number: 057-008). In: Springer.
- Schmitz, O., Brock, B., & Rungby, J. (2004). Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 53(suppl_3), S233-S238.
- Sinha, V., Howey, D., Choi, S., Mace, K., & Heise, T. (2014). Steady-state pharmacokinetics and glucodynamics of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 dosed once-daily in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(4), 344-350.
- Stegaru, D., Nicodim, S., Vladu, D., Guțu, O., Onaca, A., Pîrvu, F., . . . Guja, C. (2021). Effectiveness and safety of insulin glargine Gla-300 in insulin-naïve type 2 diabetes subjects in a real-life setting—the GOAL_RO trial. *Annals of Translational Medicine*, 9(2).
- Şişman, E. D. (2024). Tedavi ve Yaklaşımlar. *Sağlık & Bilim 2024: Güncel Tıp-III*, 7.
- Vora, J., Cariou, B., Evans, M., Gross, J. L., Harris, S., Landstedt-Hallin, L., . . . Meneghini, L. (2015). Clinical use of insulin degludec. *Diabetes research and clinical practice*, 109(1), 19-31.
- Wiesli, P., & Schories, M. (2018). Improved glycemic control with insulin glargine 300 U/mL (Toujeo®) in patients with type 2 diabetes: real-world effectiveness in Switzerland. *Diabetes Therapy*, 9, 2325-2334.

- Wilson, L. M., & Castle, J. R. (2020). Recent advances in insulin therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 22(12), 929-936.
- Woldu, M. A., & Lenjisa, J. L. (2014). Nanoparticles and the new era in diabetes management. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 3(2), 277-284.
- Wysham, C., Bhargava, A., Chaykin, L., de la Rosa, R., Handelsman, Y., Troelsen, L. N., . . . Norwood, P. (2017). Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *Jama*, 318(1), 45-56.
- Zhou, F. L., Ye, F., Berhanu, P., Gupta, V. E., Gupta, R. A., Sung, J., . . . Blonde, L. (2018). Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(5), 1293-1297.
- Zinman, B., Philis-Tsimikas, A., Cariou, B., Handelsman, Y., Rodbard, H. W., Johansen, T., . . . Investigators, N.-T. (2012). Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (Begin Once Long). *Diabetes Care*, 35(12), 2464-2471.

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR: TARİHÇE, MEKANİZMALAR VE KLİNİK UYGULAMALAR

Emir Enis YURDGÜLÜ¹

Elif ÇADIRCI²

Yusuf Anıl AY³

1. GİRİŞ

Tip 2 diyabet (T2DM), dünya genelinde milyonlarca bireyi etkileyen kronik bir metabolik hastalıktır ve prevalansı, modern yaşam tarzı değişiklikleri, obezite artışı ve yaşlanan nüfusla birlikte hızla yükselmektedir. Hiperglisemi ile karakterize olan bu durum, insülin direnci ve pankreatik β -hücre disfonksiyonunun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar (Defronzo, 2009). T2DM'nin tedavisinde temel hedef, kan glukoz seviyelerini kontrol altına alarak mikro- ve makrovasküler komplikasyonları (kardiyomiyopati, nefropati, retinopati ve nöropati) önlemektir. Bu bağlamda, oral antidiyabetik ilaçlar, hastalığın erken ve orta evrelerinde temel bir terapötik seçenek olarak öne çıkar.

Oral antidiyabetik ilaçlar, farmakolojik çeşitliliği ve hasta uyumu kolaylaştıran uygulama yollarıyla, T2DM yönetiminde uzun süredir kullanılmaktadır. Metformin, sülfonilüreler,

¹ Araştırma Görevlisi, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, emir.yurdgulu@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9636-1753.

² Profesör Doktor, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ecadirci@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0836-7205.

³ Doktora Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, yusufanilay@gmail.com, ORCID: 0009-0002-6007-694X.

tiazolidindionlar (TZD'ler), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i), sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) α -glukozidaz inhibitörleri ve oral olmasa da adı bu grup içerisinde geçirilen GLP-1 reseptör agonistleri gibi sınıflar, farklı biyokimyasal mekanizmalarla glisemik kontrol sağlar. Bu bölümde, oral antidiyabetiklerin tarihçesi, etki mekanizmaları, klinik uygulamaları detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

2. TARİHÇE: ORAL ANTİDİYABETİKLERİN GELİŞİMİ

Oral antidiyabetiklerin kökeni, 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanır. İnsülinin keşfi (Banting & Best, 1922) diyabet tedavisinde devrim yaratmış olsa da, bu enjeksiyon yöntemi Tip 1 diyabet (T1DM) hastaları için vazgeçilmez hale gelirken, T2DM hastaları için daha pratik bir alternatif arayışı sürmüştür. İlk oral antidiyabetik ilaçlar, 1950'lerde sülfonilürelerin tanıtılmasıyla ortaya çıktı. Tolbutamid ve klorpropamid gibi birinci nesil sülfonilüreler, pankreatik β -hücrelerden insülin salınımını artırarak glukoz seviyelerini düşürmede etkili oldu (Yalow & Berson, 1960). Ancak, hipoglisemi riski ve uzun yarı ömürleri nedeniyle sınırlamaları vardı.

Metformin, biguanid sınıfının bir üyesi olarak, 1957'de Avrupa'da kullanıma sunuldu ve kökeni, Galega officinalis bitkisinden türetilen guanidin bileşiklerine dayanır (Bailey & Turner, 1996). İlk olarak Fransa'da "Glucophage" adıyla piyasaya sürülen metformin, hepatik glukoneogenezi inhibe ederek glisemik kontrol sağladı ve 1995'te ABD'de onaylandı. Bu gecikme, diğer biguanidlerin (fenformin) laktik asidoz gibi ciddi yan etkilerinden kaynaklanan endişelerden ileri geliyordu.

1990'lar ve 2000'ler, oral antidiyabetiklerin altın çağı oldu. TZD'ler (pioglitazon, rosiglitazon) 1990'ların sonunda tanıtıldı ve insülin hassasiyetini artıran PPAR- γ agonistleri olarak

dikkat çekti (Yki-Järvinen, 2004). DPP-4 inhibitörleri (örneğin sitagliptin) 2006’da, SGLT2 inhibitörleri (örneğin dapagliflozin) ise 2010’larda onay alarak tedavi seçeneklerini genişletti (Inzucchi et al., 2015). Bu gelişmeler, T2DM tedavisinde daha hedefe yönelik ve yan etkisi az olan ajanların geliştirilmesine olanak tanıdı.

Paralel olarak, enjeksiyon yoluyla uygulanan GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA’lar), T2DM tedavisinde inkretin temelli bir yaklaşım olarak 2000’lerin başında devreye girdi. İlk GLP-1 RA olan eksenatid, 2005’te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı ve Gila canavarından (Heloderma suspectum) türetilen eksendin-4 bazlı bir yapıyı içeriyordu (Eng, Kleinman, Singh, Singh, & Raufman, 1992). Daha sonra, insan GLP-1 analogları olan liraglutid ve semaglutid gibi ajanlar geliştirildi ve kardiyovasküler faydalarıyla dikkat çekti (Marso et al., 2016). 2019’da onaylanan oral semaglutid ise, bu sınıfı oral uygulamaya taşıyarak diyabet tedavisinde yeni bir dönüm noktası oluşturdu (Aroda et al., 2019). GLP-1 RA’lar, ağırlık kaybı ve kardiyoprotektif etkileriyle oral antidiyabetiklerin tamamlayıcısı haline geldi ve tedavi algoritmalarında giderek daha önemli bir rol üstlendi.

3. ETKİ MEKANİZMASI

Oral antidiyabetik ilaçlar, glukoz homeostazını düzenleyen farklı fizyolojik yolları hedef alır. Her bir sınıfın mekanizması, hastalığın patofizyolojisindeki spesifik bir bozulmayı ele alacak şekilde tasarlanmıştır. Aşağıda, her bir sınıfın etki mekanizmaları, biyokimyasal yollar, hücresel süreçler, moleküler detaylar ve fizyolojik sonuçlarıyla birlikte kapsamlı bir şekilde açıklanmıştır. Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleri, oral antidiyabetik olmasalar da, inkretin sistemini tamamlayıcı bir perspektif sunmak için eklenmiştir.

3.1. Biguanidler: Metformin

Metformin, T2DM tedavisinde en yaygın kullanılan oral antidiyabetik ilaçtır ve biguanid ailesinin bir üyesidir. Etki mekanizması, çok yönlü bir biyokimyasal yolak ağı üzerinden işler ve esas olarak hepatik glukoz üretimini inhibe etmeye odaklanır. Metforminin temel hedefi, karaciğerdeki glukoneogenez sürecidir; bu süreç, T2DM hastalarında hipergliseminin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir (Stumvoll, Nurjhan, Perriello, Dailey, & Gerich, 1995). Ancak, metforminin etkileri yalnızca karaciğerle sınırlı kalmayıp, periferik dokular, bağırsaklar ve hatta mitokondriyal düzeyde de kendini gösterir.

Metforminin en iyi karakterize edilmiş moleküler hedefi, adenosin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK) enzimidir. AMPK, hücrel enerji dengesini düzenleyen bir anahtar regülatördür ve metformin tarafından aktive edildiğinde, enerji tüketen anabolik yolları baskılar, enerji üreten katabolik yolları ise teşvik eder (Zhou et al., 2001). AMPK aktivasyonu, metformin'in mitokondriyal solunum zincirindeki kompleks I'ı inhibe etmesiyle tetiklenir. Bu inhibisyon, hücrel ATP üretimini azaltır ve AMP/ATP oranını artırarak AMPK'yı fosforile eder. Fosforile olmuş AMPK, glukoneogenezde kilit rol oynayan enzimlerin (fosfoenolpiruvat karboksikinas [PEPCK] ve glukoz-6-fosfat [G6Pase]) transkripsiyonunu baskılar. Bu süreç, karaciğerde glukoz sentezini önemli ölçüde azaltır ve açlık kan şekeri seviyelerini düşürür.

Metforminin periferik dokulardaki etkisi ise, insülin hassasiyetini artırmasıdır. Özellikle iskelet kaslarında, metformin glukoz transporter-4 (GLUT4) proteininin plazma membranına translokasyonunu teşvik eder (Musi et al., 2002). Bu, insülin sinyal yolunun (IRS-1/PI3K/Akt) etkinliğini artırarak glukoz uptake'ini iyileştirir. Ancak, bu etki insülin bağımlı değildir;

metformin, insülinin yokluğunda bile GLUT4 hareketini uyarabilir, bu da ilacın insülin direnci olan hastalarda neden etkili olduğunu açıklar. Moleküler düzeyde, metformin'in Akt kinaz aktivitesini dolaylı yoldan artırdığı ve GLUT4 gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörlerini uyardığı gösterilmiştir.

Bağırsaklar, metformin'in etki mekanizmasında giderek daha fazla önem kazanan bir organdır. Oral yolla alındığında, metformin bağırsaklarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve burada glukoz metabolizmasını doğrudan etkiler. Bağırsak epitel hücrelerinde glukoz kullanımını artırarak sistemik glukoz yükünü azaltır (Buse et al., 2016). Ayrıca, metformin bağırsak mikrobiyotasını modüle eder; özellikle Akkermansia muciniphila gibi türlerin bolluğunu artırır (Bauer et al., 2018). Bu mikroorganizmalar, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretimini teşvik eder; SCFA'lar, insülin hassasiyetini iyileştiren ve hepatik glukoz üretimini baskılayan anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Bu bağırsak temelli mekanizma, metformin'in glisemik kontrol dışındaki faydalarını (kardiyovasküler koruma ve anti-inflamatuar etkiler) açıklamaya yardımcı olur.

Metforminin mitokondriyal düzeydeki etkileri de dikkate değerdir. Kompleks I inhibisyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini azaltır; bu, oksidatif stresin hiperglisemiyle ilişkili komplikasyonlardaki rolü düşünüldüğünde önemlidir (Brownlee, 2005). Ayrıca, metformin mTOR (mammalian target of rapamycin) yolunu baskılayarak hücrel yaşlanma ve otofaji süreçlerini etkileyebilir (Dowling, Zakikhani, Fantus, Pollak, & Sonenberg, 2007).

3.2. Tiazolidindionlar (TZD'ler): Pioglitazon ve Rosiglitazon

Tiazolidindionlar, insülin hassasiyetini artırarak T2DM'de periferik insülin direncini hedefleyen bir oral

antidiyabetik sınıftır. Etki mekanizmaları, nükleer reseptör peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama (PPAR- γ) aktivasyonuna dayanır. PPAR- γ , adipositler, iskelet kasları, karaciğer ve makrofajlar gibi dokularda eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür ve lipid metabolizması ile glukoz homeostazını düzenler (Spiegelman, 1998). TZD'ler, PPAR- γ 'ya bağlanarak gen ekspresyonunu modüle eder ve insülin direncini tersine çeviren bir dizi hücrel ve sistemik değişikliği tetikler.

PPAR- γ aktivasyonu, adiposit farklılaşmasını teşvik eder ve küçük, insülin duyarlı adipositlerin oluşumunu sağlar. Büyük, disfonksiyonel adipositler, serbest yağ asitlerini (FFA'lar) dolaşıma salarak lipotoksisiteye neden olur; bu, insülin sinyal yolunu (IRS-1/PI3K/Akt) inhibe eder ve kas ile karaciğerde glukoz uptake'ini bozar (Savage, Petersen, & Shulman, 2007). TZD'ler, FFA'ların adipoz dokuda depolanmasını artırarak dolaşımdaki seviyelerini %20-30 oranında düşürür; bu, insülin hassasiyetini restore eder. Moleküler düzeyde, PPAR- γ , yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler, örneğin aP2) ve lipoprotein lipaz (LPL) gibi lipogenez genlerinin ekspresyonunu artırır; bu, FFA uptake'ini ve trigliserid sentezini kolaylaştırır (Tontonoz & Spiegelman, 2008).

TZD'ler, adiponektin gibi anti-inflamatuar ve insülin duyarlaştırıcı adipokinlerin salınımını teşvik eder. Adiponektin, plazma konsantrasyonlarını %50-100 artırır ve AMPK yolunu aktive ederek kaslarda glukoz uptake'ini (GLUT4 translokasyonu yoluyla) ve yağ asidi oksidasyonunu (ACC inhibisyonu yoluyla) iyileştirir (Maeda et al., 2001). Ayrıca, adiponektin, hepatik glukoneogenezi bir miktar baskılar; bu etki, metformin kadar güçlü olmasa da, açlık glukoz seviyelerini düşürmeye katkıda bulunur. PPAR- γ aktivasyonu, proinflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-6) üretimini inhibe eder; bu, makrofajlarda NF- κ B yolunun baskılanmasıyla gerçekleşir ve insülin direncine yol açan kronik inflamasyonu azaltır (Jiang, Ting, & Seed, 1998).

Karaciğerde, TZD'ler glukoneogenez enzimlerinin ekspresyonunu dolaylı yoldan düşürür; bu, FFA akışının azalması ve insülin sinyalizasyonunun iyileşmesiyle ilişkilidir. Ancak, PPAR- γ 'nın hepatik lipogenezi teşvik etmesi (SREBP-1c ekspresyonu yoluyla) karaciğer yağlanmasına neden olabilir; bu, TZD'lerin bir yan etkisi olarak karşımıza çıkar (Gavrilova et al., 2003). İskelet kaslarında, TZD'ler GLUT4 ekspresyonunu ve membran translokasyonunu artırır; bu, insülin sinyal yolunun downstream efektörlerini (örneğin AS160 fosforilasyonu) güçlendirir ve glukoz uptake'ini %30-40 oranında iyileştirir (Kramer, Shapiro, Adler, Bush, & Rondinone, 2001). Ayrıca, mitokondriyal biyogenezi teşvik eder; PPAR- γ koaktivatör-1 α (PGC-1 α) ekspresyonunu artırarak oksidatif kapasiteyi yükseltir ve enerji metabolizmasını optimize eder (Wilson-Fritch et al., 2004).

Pioglitazon ve rosiglitazon arasındaki farklar, PPAR reseptör afinitesinden ve ek etkilerden kaynaklanır. Pioglitazon, PPAR- α 'yı da hafifçe aktive eder (afinitesi rosiglitazona göre 10 kat daha fazla); bu, trigliserid düşüşü (%20-30) ve HDL kolesterol artışı (%10-15) gibi lipid profilindeki iyileşmeleri açıklar (Yki-Järvinen, 2004). Rosiglitazon ise PPAR- γ 'ya daha seçici bir afinitedir ve lipid metabolizması üzerindeki etkisi daha sınırlıdır. Moleküler düzeyde, pioglitazonun PPAR- α aktivasyonu, yağ asidi β -oksidasyon genlerini uyarır ve karaciğer ile kaslarda lipid birikimini azaltır. Bu farklılıklar, pioglitazonun kardiyovasküler faydalarını (örneğin ateroskleroz progresyonunu yavaşlatma) rosiglitazona göre daha belirgin hale getirir.

TZD'lerin anti-inflamatuar etkileri, makrofaj fonksiyonunu da etkiler. PPAR- γ aktivasyonu, M2 (anti-inflamatuar) makrofaj polarizasyonunu teşvik eder ve aterosklerotik plaklarda köpük hücre oluşumunu azaltır (Ricote, Li, Willson, Kelly, & Glass, 1998). Bu, TZD'lerin kardiyoprotektif potansiyelini destekler; ancak bu etki, sıvı

retansiyonu gibi yan etkilerle dengelenmelidir. TZD'lerin farmakodinamik etkisi, doz bağımlıdır; pioglitazon 15 mg/gün ile başlar ve 45 mg/gün maksimum etki sağlar, ancak tam yanıt 8-12 hafta sürebilir. Bu gecikme, gen ekspresyon değişikliklerinin zaman alıcı doğasından kaynaklanır.

3.3. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4i): Sitagliptin, Vildagliptin ve Diğerleri

DPP-4 inhibitörleri, inkretin sistemini hedef alarak glisemik kontrolü sağlar. İncretinler, bağırsaklardan salınan ve glukozla bağlı insülin sekresyonunu artıran hormonlardır; temel olarak glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) bu gruba dahildir. DPP-4 enzimi, bu hormonları hızla inaktive eder; DPP-4i'ler ise bu enzimi inhibe ederek GLP-1 ve GIP'nin yarı ömrünü uzatır ve biyoyararlanımını artırır (Drucker & Nauck, 2006). Bu sınıf, oral antidiyabetiklerin inkretin temelli temsilcileri olarak, T2DM tedavisinde önemli bir yer tutar.

GLP-1'in fizyolojik etkisi, β -hücrelerde adenilat siklaz enzimini aktive ederek başlar. Bu aktivasyon, intrasellüler siklik AMP (cAMP) seviyelerini artırır ve protein kinaz A (PKA) yolunu tetikler. PKA, insülin granüllerinin ekzositozunu glukozla bağımlı bir şekilde uyarır; yani, yalnızca kan glukoz seviyeleri yükseldiğinde insülin salınımı artar (Holst, 2007). Moleküler düzeyde, cAMP artışı, cAMP response element-binding protein (CREB) transkripsiyon faktörünü aktive eder ve β -hücre proliferasyonunu destekleyen genlerin ekspresyonunu artırır. PDX-1, β -hücre kütlelerinin korunmasında kritik bir rol oynar ve DPP-4i'lerin uzun vadeli etkilerine katkıda bulunabilir. Ayrıca, GLP-1, KATP kanallarının hassasiyetini artırarak glukoz yanıtını güçlendirir ve VGCC'ler yoluyla kalsiyum girişini optimize eder.

GLP-1'in α -hücreler üzerindeki etkisi de önemlidir; glukagon salınımını baskılar ve bu, hepatik glukoz üretimini

azaltır. Bu baskılama, somatostatin salınımını artırarak veya doğrudan α -hücrelerde cAMP seviyelerini düzenleyerek gerçekleşebilir. GIP ise, β -hücrelerde insülin salınımını artırır; ancak T2DM’de GIP’ye yanıt genellikle bozulmuştur, bu da DPP-4i’lerin etkisini GLP-1’e daha bağımlı hale getirir. DPP-4 inhibisyonu, GLP-1’in bağırsak hareketlerini yavaşlatıcı etkisini de güçlendirir; bu, glukoz emilimini geciktirerek postprandiyal hiperglisemiyi önler (Drucker & Nauck, 2006). Örneğin, yemek sonrası GLP-1 konsantrasyonları, sitagliptin ile 2-3 kat artabilir ve bu, glukoz piklerini %20-30 oranında düşürebilir.

DPP-4i’lerin anti-inflamatuar etkileri, GLP-1’in immünomodülatör özelliklerinden kaynaklanır. GLP-1, adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonunu ve proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır (Makdissi et al., 2012). Moleküler düzeyde, bu etki NF- κ B yolunun baskılanmasıyla ilişkilidir; GLP-1 reseptör sinyali, I κ B kinaz aktivitesini inhibe ederek inflammatuar gen ekspresyonunu düşürür. Ayrıca, DPP-4 enzimi, yalnızca inkretinleri değil, aynı zamanda kemokinler gibi diğer peptidleri de yıkar; bu nedenle DPP-4 inhibisyonu, immün yanıtın düzenlenmesinde daha geniş bir rol oynayabilir.

Sitagliptin ve vildagliptin arasındaki farmakokinetik farklar da mekanizmayı etkileyebilir. Sitagliptin, geri dönüşümlü bir inhibitör olarak DPP-4’e kompetitif bir şekilde bağlanırken, vildagliptin kovalent bir bağ oluşturur ve daha uzun süreli inhibisyon sağlar (Aschner et al., 2006). Bu, vildagliptinin günde iki kez, sitagliptinin ise tek doz uygulanmasını açıklar. DPP-4i’lerin glukoz bağımlı mekanizması, hipoglisemi riskini büyük ölçüde ortadan kaldırır ve bu, yaşlı veya kırılğan hastalarda avantaj sağlar. Ancak, ileri evre T2DM’de β -hücre fonksiyonu azaldığında etkinlikleri sınırlanabilir; bu durumda GLP-1 reseptör agonistleri daha güçlü bir alternatif sunar.

3.4. Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri (SGLT2i): Empagliflozin, Dapagliflozin ve Canagliflozin

SGLT2 inhibitörleri, böbreklerde glukoz homeostazını hedefleyen yenilikçi bir oral antidiyabetik sınıftır. Böbrek proksimal tübüllerinde bulunan sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) proteini, filtrelenen glukozun yaklaşık %90'ını geri emerek kan dolaşımına döndürür; bu, normoglisemide glukoz kaybını önleyen fizyolojik bir mekanizmadır. T2DM'de ise bu süreç, hiperglisemiye sürdüren bir adaptasyon olarak işler. SGLT2i'ler, bu transporteri selektif olarak inhibe eder ve glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek glukozüriye neden olur (Wright, LOO, & Hirayama, 2011). Bu, insülin bağımsız bir glukoz düşürücü mekanizma sağlar ve T2DM'nin ilerleyen evrelerinde bile etkili olabilir.

SGLT2, sodyum ve glukozun eşzamanlı taşınmasını sağlayan bir kotransporterdir; her bir glukoz molekülü, bir sodyum iyonu ile birlikte taşınır ve bu süreç, böbrek proksimal tübül membranındaki sodyum gradientine bağlıdır. SGLT2i'ler, bu proteinin glukoz bağlanma bölgesine kompetitif bir şekilde bağlanarak taşıma kapasitesini bloke eder (Ferrannini & Solini, 2012). Sonuç olarak, filtrelenen glukozun %50-70'i idrarla atılır; bu, günde 50-100 gram glukoz kaybına (yaklaşık 200-400 kcal) denk gelir. Bu enerji kaybı, kalori dengesini olumsuz etkileyerek kilo kaybına yol açar (ortalama 2-3 kg); bu, obez T2DM hastaları için ek bir avantajdır. Ayrıca, SGLT2i'ler natriürezi artırır; bu, plazma hacmini yaklaşık %7 azaltır ve sistolik kan basıncını 3-5 mmHg düşürür, kardiyovasküler faydaların bir kaynağı olarak kabul edilir.

Moleküler düzeyde, SGLT2 inhibisyonu, böbrek glomerüler dinamiklerini etkiler. Tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmasını aktive ederek afferent arteriol konstriksiyonuna

neden olur; bu, glomerüler hiperfiltrasyonu azaltır ve diyabetik nefropatinin erken evrelerinde koruyucu bir etki sağlar (Heerspink, Perkins, Fitchett, Husain, & Cherney, 2016). Bu mekanizma, adenozin salınımını artırarak juxtaglomerüler aparatta vazokonstriksiyonu tetikler ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) dengeler. Ayrıca, SGLT2i'ler ketogenezi artırır; dolaşımdaki keton cisimcikleri %20-50 oranında yükselir. Bu ketonlar, kalp ve böbrek gibi dokular için alternatif bir enerji kaynağı sağlar ve mitokondriyal verimliliği artırarak oksidatif stresi azaltır (Ferrannini & Solini, 2012). Ancak, bu keton artışı, diyabetik ketoasidoz (DKA) riskini artırabilir, özellikle insülin eksikliğiyle birleştiğinde.

SGLT2i'lerin anti-inflamatuar etkileri, NLRP3 inflamazom aktivitesini inhibe etmesiyle ilişkilidir. NLRP3'ün aktivasyonu, IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını tetikler; SGLT2i'ler bu yolu baskılayarak kardiyovasküler ve renal inflamasyonu azaltır (Heerspink et al., 2016). Moleküler düzeyde, bu etki ürik asit seviyelerinin düşmesiyle desteklenir; ürik asit kristalleri inflamazom aktivasyonunu tetikleyen bir uyarıcıdır ve SGLT2i'ler, ürik asit atılımını %30-40 artırır. Ayrıca, SGLT2 inhibisyonu, oksidatif stres belirteçlerini azaltır ve mitokondriyal ROS üretimini baskılar; bu, kardiyoprotektif etkilerin bir başka bileşenidir.

Farklı SGLT2i'ler arasında farmakokinetik varyasyonlar mevcuttur. Empagliflozin, yüksek selektiviteye sahipken (SGLT2'ye SGLT1'e göre 2500 kat daha fazla afinite), dapagliflozin daha uzun bir yarı ömre sahiptir (12-13 saat). Canagliflozin ise SGLT1 üzerinde hafif bir inhibitör etkiye sahiptir; bu, bağırsak glukoz emilimini bir miktar geciktirerek postprandiyal glukoz kontrolüne ek katkı sağlar (Nomura et al., 2010). Bu farklılıklar, klinik uygulamada dozaj ve hasta seçimini etkileyebilir.

3.5. α -Glukozidaz İnhibitörleri: Akarboz

α -Glukozidaz inhibitörleri, bağırsaklarda karbonhidrat emilimini geciktirerek postprandiya glukoz kontrolünü sağlayan oral antidiyabetik bir sınıftır. Akarboz, bağırsak lümenindeki α -glukozidaz enzimlerini (maltaz, sukraz, izomaltaz ve glukoamilaz) kompetitif olarak inhibe eder. Bu enzimler, kompleks karbonhidratları (nişasta, disakkaritler) glukoz ve diğer monosakkaritlere parçalar; inhibisyon, bu sürecin hızını yavaşlatarak glukoz emilimini geciktirir ve kan şekeri piklerini önler (Hanefeld et al., 2004). Akarbozun etkisi, bağırsak mukozasının fırça kenarındaki enzimlerle sınırlıdır ve sistemik absorpsiyonu minimaldir (%1-2); bu, yan etkilerinin çoğunlukla lokal (gastrointestinal) olmasına neden olur.

Moleküler düzeyde, akarboz, α -glukozidazın aktif bölgesine bağlanarak substrat (monosakkaritler) ile rekabet eder. Bu inhibisyon, karbonhidratların parçalanmasını saatler süren bir sürece yayar; örneğin, nişasta emilimi 2-4 saat gecikebilir. Bu, postprandiya glukoz seviyelerini %20-30 oranında düşürür ve HbA1c'yi %0.5-0.8 azaltır (Chiasson et al., 2002). Ayrıca, glukoz bağımlı inkretin salınımını bir miktar artırır; çünkü bağırsaklarda glukoz varlığı GLP-1 sekresyonunu tetikler. Ancak, bu etki DPP-4i'ler kadar güçlü değildir ve genellikle klinik olarak belirgin bir katkı sağlamaz.

Akarbozun bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi, dolaylı faydalar sunar. Fermente olmamış karbonhidratların kolona ulaşması, Bifidobacterium ve Lactobacillus gibi probiyotik türlerin çoğalmasını teşvik eder. Bu bakteriler, SCFA'lar (asetat, propiyonat, butirat) üretir; SCFA'lar, kolonik epitelde enerji kaynağı olarak kullanılır ve sistemik dolaşıma katılarak insülin hassasiyetini artırır (Zeng et al., 2017). Butirat, histon deasetilaz inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuar gen ekspresyonunu teşvik eder ve bağırsak bariyer fonksiyonunu

güçlendirir. Bu, akarbozun kardiyovasküler risk azalımıyla (STOP-NIDDM çalışmasında %49 miyokard infarktüsü azalması) ilişkilendirilen bir mekanizmadır (Chiasson et al., 2002).

Akarbozun farmakodinamik özellikleri, doza bağımlı bir etki gösterir; 50 mg ile başlandığında etkinlik sınırlıyken, 100 mg/gün dozlar maksimum glukoz kontrolü sağlar. Ancak, yüksek dozlarda (300 mg/gün) gastrointestinal yan etkiler (gaz, şişkinlik) artar; bu, fermente olmuş karbonhidratların kolonda hidrogen ve metan üretimine yol açmasından kaynaklanır. Akarbozun bağırsak temelli mekanizması, sistemik yan etkileri minimize eder; ancak karaciğer enzim elevasyonları (%1'den az) gibi nadir komplikasyonlar izlenmelidir.

3.6. GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA'lar): Eksendin-4 Tabanlı (Eksenatid) Ve İnsan GLP-1 Tabanlı (Liraglutid)

GLP-1 reseptör agonistleri, oral antidiyabetik bir sınıf olmasa da, inkretin sisteminin güçlü bir bileşeni olarak T2DM tedavisinde önemli bir yer tutar ve DPP-4 inhibitörleriyle sıkça karşılaştırılır. Bu nedenle, bu bölümde etki mekanizmaları açısından ele alınmıştır. GLP-1 RA'lar (eksenatid, liraglutid, semaglutid), endojen GLP-1'in sentetik analoglarıdır ve GLP-1 reseptörlerini doğrudan stimüle eder. Enjeksiyon yoluyla uygulansalar da, oral bir formülasyon (oral semaglutid) yakın zamanda onaylanmıştır ve bu, GLP-1 RA'ları oral antidiyabetiklerle bağlantılı bir perspektife taşır (Aroda et al., 2019).

GLP-1 RA'lar, β -hücrelerde GLP-1 reseptörlerine (G-protein-coupled reseptörler) bağlanarak adenilat siklazı aktive eder ve cAMP seviyelerini artırır. Bu, PKA ve Epac2 (exchange protein directly activated by cAMP) yollarını tetikler; PKA, insülin granüllerinin ekzositozunu glukoza bağımlı bir şekilde

uyarırken, Epac2, kalsiyum mobilizasyonunu ve granül primingini düzenler (Holst, 2007). GLP-1 RA'lar, KATP kanallarının glukoza hassasiyetini artırır ve VGCC'ler yoluyla kalsiyum girişini optimize eder; bu, DPP-4'i'lere kıyasla daha güçlü bir insülin yanıtına yol açar. Örneğin, liraglutid, yemek sonrası insülin salınımını %50-70 artırabilir ve HbA1c'yi %1-1.5 düşürebilir (Buse et al., 2009).

GLP-1 RA'lar, α -hücrelerde glukagon salınımını baskılar; bu, somatostatin sekresyonunu artırarak veya doğrudan glukagon gen ekspresyonunu inhibe ederek gerçekleşir. Hepatik glukoz üretimindeki bu azalma, açlık glukoz seviyelerini %20-30 düşürür. Ayrıca, GLP-1 RA'lar gastrik boşalmayı geciktirir ve bağırsak glukoz emilimini yavaşlatır; bu, postprandiyal glukoz kontrolünü α -glukozidaz inhibitörlerine benzer şekilde iyileştirir, ancak daha güçlü bir etkiye sahiptir (Meier et al., 2003).

GLP-1 RA'ların kardiyovasküler faydaları, anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik etkilerden kaynaklanır. Liraglutid, LEADER çalışmasında kardiyovasküler mortaliteyi %22 azalttığı gösterilmiştir (Marso et al., 2016); bu, endotel fonksiyonunu iyileştirme (eNOS aktivasyonu) ve makrofaj köpük hücre oluşumunu azaltma (oxLDL uptake inhibisyonu) ile ilişkilidir. Moleküler düzeyde, GLP-1 RA'lar NF- κ B ve JNK yollarını baskılar ve adiponektin ekspresyonunu artırır. Ayrıca, β -hücre proliferasyonunu (PDX-1 ve Bcl-2 ekspresyonu) ve sağkalımını (apoptoz inhibitörü IAP'ler) teşvik ederek pankreas rezervini koruyabilir (Farilla et al., 2002).

Oral semaglutid, bir absorpsiyon artırıcı (SNAC) ile formüle edilmiştir; bu, mide pH'sında stabilite sağlar ve bağırsak emilimini %1-2'ye çıkarır (Buckley et al., 2018). Bu yenilik, GLP-1 RA'ları oral antidiyabetiklerle daha yakın bir konuma getirir ve hasta uyumunu artırabilir. Ancak, enjeksiyon formlarının etkinlik üstünlüğü (örneğin semaglutid enjeksiyonu

HbA1c'yi %1.8 düşürürken, oral form %1.4 düşürür) devam etmektedir (Aroda et al., 2019).

4. KLİNİK UYGULAMALAR

Oral antidiyabetiklerin klinik kullanımı, hastanın bireysel özelliklerine (yaş, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar vb.), hastalığın evresine ve tedavi hedeflerine göre şekillenir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Derneği (EASD), metformin'i T2DM tedavisinde birinci basamak ajan olarak önermektedir (Elsayed et al., 2023). Metformin, düşük maliyeti, kanıtlanmış etkinliği ve kardiyovasküler güvenlik profiliyle tercih edilir. Genellikle 500 mg/gün ile başlanır ve tolere edildikçe doz 2000 mg/gün'e kadar artırılabilir. HbA1c'yi %1-2 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (Garber, Duncan, Goodman, Mills, & Rohlf, 1997). Ancak, böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk) kontrendikasyon teşkil eder; bu durumda doz ayarlaması veya alternatif ajanlar düşünülmelidir. Metformin intoleransı (sıklıkla gastrointestinal şikayetler) sık görüldüğünden, uzun salınımlı formülasyonlar hasta uyumunu artırabilir.

Sülfonilüreler, metformin intoleransı olan veya hızlı glisemik kontrol gereken hastalarda ikinci seçenek olarak kullanılır. Gliklazid ve glimepirid gibi ikinci nesil ajanlar, hipoglisemi riskini azaltır ve günde 1-2 kez dozlanır. HbA1c'yi %1-1.5 düşürme kapasitesine sahip olan bu ilaçlar, düşük maliyetleriyle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır (Nathan et al., 2009). Ancak, yaşlı hastalarda hipoglisemi riski nedeniyle dikkatle uygulanmalı ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Diyabet süresi uzun olan hastalarda β -hücre rezervinin azalması etkinliği sınırlayabilir.

TZD'ler (özellikle pioglitazon), insülin direnci baskın hastalarda tercih edilir. Pioglitazon, 15-45 mg/gün doz aralığında

kullanılır ve HbA1c'yi %0.5-1.4 oranında düşürür (Yki-Järvinen, 2004). PROactive çalışması, pioglitazonun kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermiş; bu etki, HDL kolesterol artışı ve trigliserid düşüşü ile ilişkilendirilmiştir (Dormandy et al., 2005). Ancak, kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda kontrendikedir ve kemik kırığı riski nedeniyle postmenopozal kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. Rosiglitazon ise kardiyovasküler güvenlik endişeleri nedeniyle birçok bölgede kullanımdan çekilmiştir.

DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin), hafif-orta şiddette hiperglisemisi olan hastalarda tercih edilir. Günde 100 mg sitagliptin, HbA1c'yi %0.6-0.8 düşürür ve nötr kilo etkisiyle avantaj sağlar (Aschner et al., 2006). Hipoglisemi riski düşük olduğundan, yaşlı veya polifarmasi alan hastalarda sıklıkla kullanılır. Ayrıca, DPP-4i'lerin kardiyovasküler nötrlüğü (SAVOR-TIMI 53 çalışması ile doğrulanmıştır) onları güvenli bir seçenek yapar (Scirica et al., 2013). Ancak, ileri evre T2DM'de etkinlikleri sınırlı olabilir ve maliyetleri diğer sınıflara göre yüksektir.

SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin), kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan T2DM hastalarında önerilir. EMPA-REG OUTCOME çalışması, empagliflozin'in kardiyovasküler mortaliteyi %38 azalttığını; CANVAS çalışması ise canagliflozin'in renal progresyonu yavaşlattığını göstermiştir (Neal et al., 2017). HbA1c'yi %0.7-1 düşüren bu ajanlar, 10 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanır ve kilo kaybı (yaklaşık 2-3 kg) ile kan basıncı düşüşü (3-5 mmHg) sağlar (Ferrannini & Solini, 2012). Böbrek fonksiyonu (eGFR <45 mL/dk) düştüğünde etkinlik azalır ve idrar yolu enfeksiyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır.

α -Glukozidaz inhibitörleri (akarboz), postprandiyal glukoz kontrolüne odaklanan hastalarda kullanılır. Günde 3 kez 25-100 mg dozlarla HbA1c'yi %0.5-0.8 düşürür (Hanefeld et al.,

2004). Özellikle karbonhidrat ağırlıklı diyetleri olan Asya popülasyonlarında yaygındır. STOP-NIDDM çalışması, akarbozun T2DM progresyonunu %25 azalttığını göstermiştir (Chiasson et al., 2002). Ancak, gastrointestinal yan etkiler hasta uyumunu zorlaştırabilir.

Kombinasyon tedavileri, monoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda yaygındır. Metformin + SGLT2i, glisemik kontrolü optimize ederken kardiyovasküler faydalar sunar. Metformin + DPP-4i, hipoglisemi riskini düşük tutar. Üçlü kombinasyonlar (örneğin metformin + sülfonilüre + SGLT2i), ileri evre hastalarda düşünülebilir. Tedavi seçimi, hasta uyumu, maliyet, eşlik eden hastalıklar ve uzun vadeli sonuçlar göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir.

5. SONUÇ

Oral antidiyabetik ilaçlar, T2DM tedavisinde köklü bir geçmişe ve geniş bir klinik uygulama yelpazesine sahiptir. Metformin'den SGLT2 inhibitörlerine kadar uzanan bu farmakolojik yaklaşım, glukoz homeostazını düzenlemenin ötesinde, komplikasyonları önleme ve yaşam kalitesini artırma potansiyeli taşır. Tarihsel olarak sülfonilürelerle başlayan bu yolculuk, modern ajanlarla (SGLT2i, DPP-4i ve GLP-1 RA) çok yönlü bir tedavi paradigmasına evrilmiştir. Her sınıfın kendine özgü mekanizmaları, T2DM'nin heterojen patofizyolojisine hitap ederken, klinik uygulamalar hasta merkezli bir yaklaşımla şekillenir. Ancak, bu ilaçların yan etkileri ve sınırlamaları, tedavi başarısını etkileyebilir. Metformin'in gastrointestinal intoleransı, sülfonilürelerin hipoglisemi riski, TZD'lerin kalp yetmezliği potansiyeli, SGLT2i'lerin enfeksiyon riskleri ve DPP-4i'lerin sınırlı etkinlik yelpazesi, GLP-1 RA'ların idrar yolları enfeksiyonu riski, dikkatli bir hasta seçimi ve izlem gerektirir. Buna rağmen, bu ajanların glukoz dışı faydaları (kardiyovasküler

koruma, anti-inflamatuar etkiler ve kanser riskinde azalma vb.) modern tıbbın sınırlarını zorlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Aroda, V. R., Rosenstock, J., Terauchi, Y., Altuntas, Y., Lalic, N. M., Villegas, E. C. M., ... Haluzík, M. (2019). PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 42(9). <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
- Aschner, P., Kipnes, M. S., Lunceford, J. K., Sanchez, M., Mickel, C., & Williams-Herman, D. E. (2006). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(12). <https://doi.org/10.2337/dc06-0703>
- Bailey, C. J., & Turner, R. C. (1996). Metformin. *New England Journal of Medicine*, 334(9), 574–579. <https://doi.org/10.1056/nejm199602293340906>
- Banting, F. G., & Best, C. H. (1922). The internal secretion of the pancreas. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 7(5). <https://doi.org/10.3138/9781442656918-008>
- Bauer, P. V., Duca, F. A., Waise, T. M. Z., Rasmussen, B. A., Abraham, M. A., Dranse, H. J., ... Lam, T. K. T. (2018). Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metabolism*, 27(1). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.019>
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6). <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Buse, J. B., DeFronzo, R. A., Rosenstock, J., Kim, T., Burns, C., Skare, S., ... Fineman, M. (2016). The primary glucose-

lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: Results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care*, 39(2). <https://doi.org/10.2337/dc15-0488>

Buse, J. B., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Brett, J. H., ... Blonde, L. (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, 374(9683). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60659-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60659-0)

Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., & Laakso, M. (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 359(9323). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5)

DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4). <https://doi.org/10.2337/db09-9028>

Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., ... Tatoň, J. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9493). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)

Dowling, R. J. O., Zakikhani, M., Fantus, I. G., Pollak, M., & Sonenberg, N. (2007). Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Research*, 67(22). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2310>

- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, Vol. 368. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., ... Gabbay, R. A. (2023). Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, Vol. 46. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
- Eng, J., Kleinman, W. A., Singh, L., Singh, G., & Raufman, J. P. (1992). Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom: Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*, 267(11). [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)42531-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)42531-8)
- Farilla, L., Hongxiang, H., Bertolotto, C., Kang, E., Bulotta, A., Mario, U. D. I., & Perfetti, R. (2002). Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*, 143(11). <https://doi.org/10.1210/en.2002-220405>
- Ferrannini, E., & Solini, A. (2012). SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: Rationale and clinical prospects. *Nature Reviews Endocrinology*, Vol. 8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.243>
- Garber, A. J., Duncan, T. G., Goodman, A. M., Mills, D. J., & Rohlf, J. L. (1997). Efficacy of metformin in type II diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *American Journal of Medicine*, 103(6). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00254-4)

- Gavrilova, O., Haluzik, M., Matsusue, K., Cutson, J. J., Johnson, L., Dietz, K. R., ... Reitman, M. L. (2003). Liver Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Contributes to Hepatic Steatosis, Triglyceride Clearance, and Regulation of Body Fat Mass. *Journal of Biological Chemistry*, 278(36). <https://doi.org/10.1074/jbc.M300043200>
- Hanefeld, M., Cagatay, M., Petrowitsch, T., Neuser, D., Petzinna, D., & Rupp, M. (2004). Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: Meta-analysis of seven long-term studies. *European Heart Journal*, 25(1). [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00468-8](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00468-8)
- Heerspink, H. J. L., Perkins, B. A., Fitchett, D. H., Husain, M., & Cherney, D. Z. I. (2016). Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*, 134(10). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, Vol. 87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ... Matthews, D. R. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care*, 38(1). <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>

- Jiang, C., Ting, A. T., & Seed, B. (1998). PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 391(6662). <https://doi.org/10.1038/34184>
- Kramer, D., Shapiro, R., Adler, A., Bush, E., & Rondinone, C. M. (2001). Insulin-sensitizing effect of rosiglitazone (BRL-49653) by regulation of glucose transporters in muscle and fat of Zucker rats. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 50(11). <https://doi.org/10.1053/meta.2001.27202>
- Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., ... Matsuzawa, Y. (2001). PPAR γ Ligands Increase Expression and Plasma Concentrations of Adiponectin, an Adipose-Derived Protein. *Diabetes*, 50(9). <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2094>
- Makdissi, A., Ghanim, H., Vora, M., Green, K., Abuaysheh, S., Chaudhuri, A., ... Dandona, P. (2012). Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9). <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1544>
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- Meier, J. J., Gallwitz, B., Salmen, S., Goetze, O., Holst, J. J., Schmidt, W. E., & Nauck, M. A. (2003). Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6). <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030049>

- Musi, N., Hirshman, M. F., Nygren, J., Svanfeldt, M., Bavenholm, P., Rooyackers, O., ... Goodyear, L. J. (2002). Metformin increases AMP-activated protein-kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(7). <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2074>
- Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., Ferrannini, E., Holman, R. R., Sherwin, R., & Zinman, B. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*, 32(1). <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., ... Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- Nomura, S., Sakamaki, S., Hongu, M., Kawanishi, E., Koga, Y., Sakamoto, T., ... Tsuda-Tsukimoto, M. (2010). Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus (1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(17). <https://doi.org/10.1021/jm100332n>
- Ricote, M., Li, A. C., Willson, T. M., Kelly, C. J., & Glass, C. K. (1998). The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 391(6662). <https://doi.org/10.1038/34178>
- Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*, Vol. 87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2006>

- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J. A., Hirshberg, B., ... Simmons, D. (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1317–1326.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- Spiegelman, B. M. (1998). PPAR- γ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*, Vol. 47.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.47.4.507>
- Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., & Gerich, J. E. (1995). Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 333(9).
<https://doi.org/10.1056/nejm199508313330903>
- Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: The diverse biology of PPAR γ . *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 77.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829>
- Wilson-Fritch, L., Nicoloso, S., Chouinard, M., Lazar, M. A., Chui, P. C., Leszyk, J., ... Corvera, S. (2004). Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone. *Journal of Clinical Investigation*, 114(9).
<https://doi.org/10.1172/JCI21752>
- Wright, E. M., LOO, D. D. F. L., & Hirayama, B. A. (2011). Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews*, 91(2).
<https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
- YALOW, R. S., & BERSON, S. A. (1960). Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *The Journal of*

Clinical Investigation, 39.
<https://doi.org/10.1172/JCI104130>

Yki-Järvinen, H. (2004). Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine*, 351(11).
<https://doi.org/10.1056/NEJMra041001>

Zeng, H., Huang, C., Lin, S., Zheng, M., Chen, C., Zheng, B., & Zhang, Y. (2017). Lotus Seed Resistant Starch Regulates Gut Microbiota and Increases Short-Chain Fatty Acids Production and Mineral Absorption in Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(42).
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02860>

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

DİİYABET TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI

Melis KILIÇ¹

Zekai HALICI²

Abdulmecit ALBAYRAK³

1. GİRİŞ

Diyabet diğer adıyla bilinen şeker hastalığı, hiperglisemi ile karakterize bir hastalık olup karbonhidrat metabolizması bozukluğunun neden olduğu birçok hastalığı tanımlar (“Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,” 2011; Prausnitz & Langer, 2008). Diyabetin 2030 yılına kadar dünya çapında en büyük ölüm nedenlerinin 7. sırasında gösteriliyor (Sowers & Lester, 1999). Tip1 ve Tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde günlük deri altı insülin enjeksiyonları, günlük kan glikoz takibi için sık sık parmak delmeyi içerir. Günlük insülin enjeksiyonları ağırlıdır ve yüksek dozları toksik etki göstermektedir (Mo, Jiang, Di, Tai, & Gu, 2014). Tip1 diyabetli bireylerde pankreasın içinde β hücreleri olarak bilinen insülin üreten hücrelerin yıkılması sonucunda insülin üretimini gerçekleştiremezler (Ahlqvist et al., 2018). Nanoteknoloji uygulaması diyabet hastalığının tedavisinde son yıllarda kullanımı yaygınlaşmaktadır. Nanoteknoloji nanometre

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, mlskiliç98@gmail.com, ORCID: 0009-0002-7437-7890.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, hzekai@atauni.edu.tr, 0000-0001-6854-6059.

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

boyutlarında fiziksel, kimyasal ve biyolojik olayların anlaşılması ile kontrol edilebilen sistemlerin veya cihazların geliştirilmesidir. Nanoteknolojide kullanılan nanopartiküllerin başta solunum sistemi olmak üzere birçok hastalıkta önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir. İnsan yaşamına olumlu yönde katkı sağlayan, daha fazla tüketilmeye başlayan nanoteknolojinin avantaj ve dezavantajları gün geçtikçe artmaktadır. Bu teknoloji gelecek adına büyük bir umut vaat etmesinden dolayı insanların bu teknolojinin uygulaması hakkında zararlı ve faydalı yönlerini göz önünde bulundurması gerekir. Nanoteknolojinin tıpta uygulanması küçük olması ve klinik olarak hücre alanlarına erişimi gibi birçok avantaja sahiptir. Onun dışında kuantum özelliğinin bulunması da yararlı fiziksel özelliklere sebep olabilir (Pickup, Zhi, Khan, Saxl, & Birch, 2008). Geliştirilmiş glikoz sensörü teknolojisi sayesinde diyabet hastaları üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahiptir ve gelişmiş algılama yöntemi sayesinde doğru bir insülin dozlaması ve diyabet hastalığını daha iyi kontrol altına alabilmeyi sağlamaktadır. Nano tıptaki bu gelişmeler daha sık ve uygun bir şekilde kan glikoz ölçümünü yapabilen yeni sensörlerin işini oldukça kolaylaştırmıştır (Bahshi, Freeman, Gill, & Willner, 2009; Bratlie, York, Invernale, Langer, & Anderson, 2012; DiSanto, Subramanian, & Gu, 2015). Nanotıp kan glikoz seviyesindeki (BGL) dalgalanmaları teşhis edebilen ve kan glikoz seviyesini normalde tutmak için insülin salınım hızını otomatik olarak regüle eden insülin verme sistemini etkinleştirmiştir. Bu tür sistemler modern çağdaki büyük bir ilerlemeyi göstermektedir (Bratlie et al., 2012; Ravaine, Ancla, & Catargi, 2008).

1.1. Nanoteknolojinin Tıptaki Yeri

Nanoteknolojide emilebilirliğin artırılması için ilaç tasarımında nanoteknoloji kullanılmaktadır. Örneğin birçok ilaç hafif suda çözünüyorken diğerleri hızla emilip vücuttan hızlıca uzaklaştırılırlar. Ayrıca doğrudan tedavi için belirli hücre tiplerine çeken parçacıklar üretme kabiliyetlerinden dolayı

nanoteknoloji dikkatleri üzerine çekmiştir. California Üniversitesindeki araştırmacılar ApolipoproteinE (ApoE)'si olmayan farelerde aterosklerotik plaklara seçici olarak bağlanan ve bir florofor içeren çok işlevli bir ilaç geliştirdiler (Peters et al., 2009). Son zamanlarda yaralı dokudaki kök hücre sayısını artırmak için kök hücre nano vezikülleri inşa edildi (Tang et al., 2018).

1.2. Tip1 Diyabette Hücre Değiştirme Tedavilerinde Nanoteknoloji Uygulamaları

Tip-1 diyabet hastalığında vücut yeterli miktarda insülin üretilmediği ve glisemik kontrolden yoksun metabolik bir hastalıktır (Atkinson, Eisenbarth, & Michels, 2014). Tip1 diyabet hastalığının patofizyoloji karışık olması ve tam olarak anlaşılmamasına rağmen genel olarak insülin salgılayan, pankreasın Langerhans adacıklarının kümelerinde bulunan B hücrelerinin aşamalı olarak otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır (DiMeglio, Evans-Molina, & Oram, 2018). Tip1 diyabet hastalığı son yıllarda sık kan şekeri ölçümleri ve insülin preparatları ile tedavi edildi. Son zamanlarda ise bu tedavilerin ötesinde devamlı bir şekilde glikoz izleme sistemleri ve insülin pompaları hastaların tedavileri için bir seçenek olarak sunulmuştur (Miller et al., 2015). Diyabet açısından bu hastalıktaki eksiklikleri gidermek için 2 strateji ortaya çıkmıştır. Bunlardan ilki kapalı döngü insülin dağılım sistemleri diğer adıyla yapay olarak adlandırılan glikoza duyarlı insülin pompaları, bir diğeri ise B hücre replasman tedavileri olarak bilinen biyoyapay pankreaslardır. MiniMed 670G sistemi bu tip nanoteknolojilerin piyasaya girmesinde oldukça etkili olmuştur (Bergenstal et al., 2016). 2000 yılında Edmonton protokolünde insülin den bağımsız olarak portal ven yoluyla karaciğere allojenik adacık nakli gerçekleştirildiği belirtilmiştir(Shapiro et al., 2000; Shapiro, Pokrywczynska, & Ricordi, 2017). Kalıcı sistemik immunsupresyon nakledilen doku üzerindeki bağışıklık

saldırısını önlemek için bir prosedür haline gelmiştir. Adacık transplantasyonu en büyük şekilde etkilenmiş hastalarla sınırlı olmaktadır (Shapiro et al., 2017). Edmontonun sınırlamalarını iyileştirmek adına paralel stratejiler olan immüno-izolasyonu ve açık adacık transplantasyon sistemleri geliştirilmiştir. Yarı geçirgen immüno-izole edici ya da cihaz içinde kapsüllenme özelliğine sahip adacıklar kapsüllenmiş hücrelere ve bu hücrelerden besinlerin, oksijenin ve insülinin serbest geçişini sürdürürken aynı zamanda bağışıklık sistemini önleyerek immün supresyon ihtiyacını ortadan kaldırarak adacık kapsamını büyük ölçüde genişletmeyi vaat etmektedir (Nostro & Keller, 2012; Scharp & Marchetti, 2014). Bu greft işlevi besinlerin ve insülinin zamanında gösterdiği değiş-tokuş sistemine bağlıdır. Yarı geçirgen bariyer eklenmesi sonucunda oksijen ve besin iletim sıkıntısını şiddetlendirebilmektedir (Korsgren, 2017).

1.3. Diyabet Teşhisinde Kullanılan Farklı Parametreler

Diyabet hastalığındaki vücuttaki fizyolojik göstergeleri takip etmek adına biyoelektrik kullanımı son yıllarda oldukça yaygın hale gelmiştir (W. Zhang et al., 2018). Kalp hastalığı, diyabetik ayak, böbrek yetmezliği ölüme yol açabilecek durumlardır. Erken evrede gelişen şeker hastalığı klinik belirtiler göstermeden ortaya çıkabilmektedir ve bundan dolayı da belirti gösteren hastaların diyabet teşhisini oldukça zorlaştırmaktadır. Bu hastalığın önlenmesinde devamlı bir şekilde idrar takibi, kan glikoz düzeyleri günlük yaşamda izlenmesi gerekmektedir (Wild, Roglic, Green, Sicree, & King, 2004).

1.3.1. İdrar Şekeri İzleme Yöntemi

İdrardaki yüksek glikoz seviyeleri diyabet hastalığının ilerlemesinde tehlike arz etmektedir. İdrardaki idrar glikoz seviyelerinin 50-100mg/dl'den yüksek olması pozitif sonucu göstermektedir (Su et al., 2012). İlk kez 1996 yılında Japon

çalışmacı idrar glikoz ölçüm cihazı ile 0 ila 500 mg/dl arasındaki idrar glikoz seviyelerini dikkatli ve önemli bir şekilde izlemiştir (Makaram, Owens, & Aceros, 2014; Miyashita et al., 2009). Siyang ve arkadaşları diyabetin teşhisinde elektronik burun olarak kullanılan e-burun olarak da bilinen idrar kokusunun doğrudan değerlendirilmesinde etkili olabileceğini düşündüler ve bu yaklaşımını önerdiler (Hemmingsen, Richter, & Metzendorf, 2019).

1.3.2. Kan Şekeri İzleme Yöntemi

Yapılan son araştırmalarda yemek yedikten sonra plazma glikoz seviyesinin düşürülmesinin diyabet ilerlemesinde öngörü veren azaltılmış Hemogloblin A1c'ye ulaşmak için kritik olarak görülmektedir (Y. Zhang, Sun, Liu, & Qiao, 2021). Kan şekerinin kendi kendine izlenmesinin önemli derecede etkili ve strateji olduğu da kanıtlanmıştır. Diyabetik kan glikoz seviyelerini takibinde ve kan tasarlama adına birçok çalışma yapılmıştır (Cui et al., 2000).

1.3.2.1. Glukometre

Ticari glikoz sensörleri delme testlerine dayanmaktadır. Günde 7 kere yapılabilir. Günümüzde tanınmış olan ve ileri bir teknolojiye sahip olan glukometreler hızlı ve hassas bir şekilde doğru sonuç vermektedir (Vashist, Zheng, Al-Rubeaan, Luong, & Sheu, 2011). 1970 yılında başlangıçta kan ölçüm cihazı glikoz seviyelerini tahmin etmek adına bir pedin glikoza özgü cevabını basılı bir renk şemasıyla şemalandırarak yarı nicel şekilde ve görsel bir araç olarak sunulmuştur. İlk kan şekeri ölçüm cihazı çok sayıda aşama içermesiyle, belli miktarda yetecek kadar kan hacmine ihtiyaç duyulması dezavantaj olarak görülmüştür. Hassas zamanlamayla diyabet hastalarının kan glikoz düzeylerini düzenlemelerine yardımcı olabilmiştir. Glikoz oksidaz (GOx) ve glikoz 6 fosfataz (GDH) enzimleri bu ölçümlerde rol oynamaktadır. Bu iki enzimin redoks

potansiyelleri stabilite, devir hızları, glikoz afinitesi, seçiciliği yönünden farklılıkları bulunmaktadır (Yoo & Lee, 2010). GOx enzimi pH, iyonik güç ve sıcaklık dalgalanmaları yönünden GDH'dan daha seçicidir ve GDH'a göre uzun süre hayatta kalabilmektedir. Öte yandan GOx GDH'nin 11.800'lük hızına kıyasla karşılaştırıldığında glikoz oksidasyonunu 5.000s'lik bir hızda katalize edebilmektedir (Heller & Feldman, 2008).

1.3.2.2. Kolorimetrik Şerit

Başka bir çalışmada Li ve arkadaşları glikoz olmayan kantitatif özellikli tespit sistemi olarak klasik bir kan şekeri cihazını birleştiren ve piyasada bulunmakta olan bir fikir sundular. Cihazın temel tasarımı altın parçacıklara dayanmaktadır. Diğer cihazların aksine görsel tespit yerine yalnızca nicel bilgi sağlamaktadır (Zhu, Sarwar, Yue, Chen, & Li, 2017).

1.4. Diyabet İçin Biyosensörler

Diyabetli hastalar rutin olarak devamlı kan glikoz seviyelerini kontrol etmelidir ve sıklıkla enjeksiyon yaptırmaları gerekir. Kan şekerini sürekli takip eden giyilebilir bir cihaz oluşabilecek yan etkileri iyileştirebilir ve kan şekeri kontrolünü büyük ölçüde basitleştirmektedir. Hassas glikoz tespiti ve diyabetin önlenmesinde sistemsel bir cihaz geliştirilmesi esastır. Biyoalgılama ve algılama dönüştürücüsü ve çevresel elektronik ekipman diyabet hastalarının kan glikoz seviyelerini gerçek zamanlı olacak şekilde izleyebilir. Algılama süresi, doğruluk ve sistem maliyetini kapsayan bu sistem birkaç temel parametreyi etkileyebilmektedir (Pedraza et al., 2015).

2. SONUÇ

Son yıllarda artan diyabet hastalığının oluşturabilecek komplikasyonları nedeniyle glikoz izlenim cihazlarının

kullanımında önemli bir artış olmuştur. Diyabetli hastalara ilerisi için önerilebilecek birçok yöntem bulunmaktadır. Diyabet için göz ardı edilen tedaviler tekrar gözden geçirilmelidir. Hastaların teşhis ve tedavisinde hastalıkların başlangıç seviyesinde iken tedavi edilmesi gereklidir. Hastalığın teşhisinde kullandığımız biyosensörler uygun fiyatlı ve hassas kullanımlı olmalıdır. Biyosensörler tıp alanında klinik bakım, tedavi, hastalık kontrolü gibi kolaylıklar sağlamıştır. Kullanılan nano malzemeler birçok gelişimle ortaya çıkmıştır. Son yıllarda biyosensörlerin klinik kullanımı kolaylaşmıştır ve amaç hastaları göstergelere göre sınıflandırmaktır. Sağlık hizmetlerinde tedavi ve tanı seçeneklerinde düşük invazivlik ve glikozun sürekli takip edilmesi hasta konforunu ve anlayışını artırabilir ve glisemik durumlarının ve klinik belirtilerinin iyileştirilmesi tıbbi alanda büyük avantajlar sağlamıştır. Hücre yenileme tedavisi ilerledikçe nanoteknoloji gelişim göstermeye devam edecektir. Kullanılan kapsülleme cihazlarının ölçekleme boyutları uzun süredir bilinmektedir. Nano kapsülleme gelecek için vaat etmektedir. Elde edilen klinikte sınırlı olan başarı nano ölçekli düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., ... Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Bahshi, L., Freeman, R., Gill, R., & Willner, I. (2009). Optical Detection of Glucose by Means of Metal Nanoparticles or Semiconductor Quantum Dots. *Small*, 5(6), 676–680. <https://doi.org/10.1002/smll.200801403>
- Bergenstal, R. M., Garg, S., Weinzimer, S. A., Buckingham, B. A., Bode, B. W., Tamborlane, W. V., & Kaufman, F. R. (2016). Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*, 316(13), 1407. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11708>
- Bratlie, K. M., York, R. L., Invernale, M. A., Langer, R., & Anderson, D. G. (2012). Materials for Diabetes Therapeutics. *Advanced Healthcare Materials*, 1(3), 267–284. <https://doi.org/10.1002/adhm.201200037>
- Cui, G., Kim, S. J., Choi, S. H., Nam, H., Cha, G. S., & Paeng, K.-J. (2000). A Disposable Amperometric Sensor Screen Printed on a Nitrocellulose Strip: A Glucose Biosensor Employing Lead Oxide as an Interference-Removing Agent. *Analytical Chemistry*, 72(8), 1925–1929. <https://doi.org/10.1021/ac991213d>
- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2011). *Diabetes Care*, 34(Supplement_1), S62–S69.

<https://doi.org/10.2337/dc11-S062>

- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- DiSanto, R. M., Subramanian, V., & Gu, Z. (2015). Recent advances in nanotechnology for diabetes treatment. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(4), 548–564. <https://doi.org/10.1002/wnan.1329>
- Heller, A., & Feldman, B. (2008). Electrochemical Glucose Sensors and Their Applications in Diabetes Management. *Chemical Reviews*, 108(7), 2482–2505. <https://doi.org/10.1021/cr068069y>
- Hemmingsen, B., Richter, B., & Metzendorf, M.-I. (2019). (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013498>
- Korsgren, O. (2017). Islet Encapsulation: Physiological Possibilities and Limitations. *Diabetes*, 66(7), 1748–1754. <https://doi.org/10.2337/db17-0065>
- Makaram, P., Owens, D., & Aceros, J. (2014). Trends in Nanomaterial-Based Non-Invasive Diabetes Sensing Technologies. *Diagnostics*, 4(2), 27–46. <https://doi.org/10.3390/diagnostics4020027>
- Miller, K. M., Foster, N. C., Beck, R. W., Bergenstal, R. M., DuBose, S. N., DiMeglio, L. A., ... Tamborlane, W. V. (2015). Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*, 38(6), 971–978. <https://doi.org/10.2337/dc15-0078>
- Miyashita, M., Ito, N., Ikeda, S., Murayama, T., Oguma, K., & Kimura, J. (2009). Development of urine glucose meter

- based on micro-planer amperometric biosensor and its clinical application for self-monitoring of urine glucose. *Biosensors and Bioelectronics*, 24(5), 1336–1340. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2008.07.072>
- Mo, R., Jiang, T., Di, J., Tai, W., & Gu, Z. (2014). Emerging micro- and nanotechnology based synthetic approaches for insulin delivery. *Chemical Society Reviews*, 43(10), 3595. <https://doi.org/10.1039/c3cs60436e>
- Nostro, M. C., & Keller, G. (2012). Generation of beta cells from human pluripotent stem cells: Potential for regenerative medicine. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 23(6), 701–710. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.06.010>
- Pedraza, E., Karajić, A., Raoux, M., Perrier, R., Pirog, A., Lebreton, F., ... Lang, J. (2015). Guiding pancreatic beta cells to target electrodes in a whole-cell biosensor for diabetes. *Lab on a Chip*, 15(19), 3880–3890. <https://doi.org/10.1039/C5LC00616C>
- Peters, D., Kastantin, M., Kotamraju, V. R., Karmali, P. P., Gujraty, K., Tirrell, M., & Ruoslahti, E. (2009). Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(24), 9815–9819. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903369106>
- Pickup, J. C., Zhi, Z., Khan, F., Saxl, T., & Birch, D. J. S. (2008). Nanomedicine and its potential in diabetes research and practice. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 24(8), 604–610. <https://doi.org/10.1002/dmrr.893>
- Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261–1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>

- Ravaine, V., Ancla, C., & Catargi, B. (2008). Chemically controlled closed-loop insulin delivery. *Journal of Controlled Release*, 132(1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.08.009>
- Scharp, D. W., & Marchetti, P. (2014). Encapsulated islets for diabetes therapy: History, current progress, and critical issues requiring solution. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 67–68, 35–73. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.018>
- Shapiro, A. M. J., Lakey, J. R. T., Ryan, E. A., Korbitt, G. S., Toth, E., Warnock, G. L., ... Rajotte, R. V. (2000). Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *New England Journal of Medicine*, 343(4), 230–238. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>
- Shapiro, A. M. J., Pokrywczynska, M., & Ricordi, C. (2017). Clinical pancreatic islet transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(5), 268–277. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.178>
- Sowers, J. R., & Lester, M. A. (1999). Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 22 Suppl 3, C14–20.
- Su, L., Feng, J., Zhou, X., Ren, C., Li, H., & Chen, X. (2012). Colorimetric Detection of Urine Glucose Based ZnFe 2 O 4 Magnetic Nanoparticles. *Analytical Chemistry*, 84(13), 5753–5758. <https://doi.org/10.1021/ac300939z>
- Tang, J., Su, T., Huang, K., Dinh, P.-U., Wang, Z., Vandergriff, A., ... Cheng, K. (2018). Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nature Biomedical Engineering*, 2(1), 17–26.

<https://doi.org/10.1038/s41551-017-0182-x>

- Vashist, S. K., Zheng, D., Al-Rubeaan, K., Luong, J. H. T., & Sheu, F.-S. (2011). Technology behind commercial devices for blood glucose monitoring in diabetes management: A review. *Analytica Chimica Acta*, 703(2), 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.07.024>
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>
- Yoo, E.-H., & Lee, S.-Y. (2010). Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice. *Sensors*, 10(5), 4558–4576. <https://doi.org/10.3390/s100504558>
- Zhang, W., Zhang, L., Gao, H., Yang, W., Wang, S., Xing, L., & Xue, X. (2018). Self-Powered Implantable Skin-Like Glucometer for Real-Time Detection of Blood Glucose Level In Vivo. *Nano-Micro Letters*, 10(2), 32. <https://doi.org/10.1007/s40820-017-0185-x>
- Zhang, Y., Sun, J., Liu, L., & Qiao, H. (2021). A review of biosensor technology and algorithms for glucose monitoring. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 35(8), 107929. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107929>
- Zhu, X., Sarwar, M., Yue, Q., Chen, C., & Li, C.-Z. (2017). Biosensing of DNA oxidative damage: a model of using glucose meter for non-glucose biomarker detection. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 12, 979–987. <https://doi.org/10.2147/IJN.S125437>

FİTOÖSTORJENLER: BİTKİSEL KAYNAKLI ÖSTROJENLER

Mine SULAK¹

Zekai HALICI²

Yasin BAYIR³

1. GİRİŞ

Fitoöstrojen terimi literatürde ilk kez 1980'lerin sonlarında kullanılmış ve o zamandan beri önemli araştırma konusu olmuştur (Dixon, 2004). Fitoöstrojenler genel olarak, çeşitli sebzelerde, meyvelerde, tahıllarda ve özellikle soya fasulyesi ve soya sütü gibi ilgili ürünlerde yaygın olarak bulunan steroid olmayan fenolik bitki bileşikleridir (Wang et al., 2020). Diyet östrojeni olarak da adlandırılan fitoöstrojenler endokrin sistem tarafından üretilemez, bitkilerin tüketilmesiyle vücuda alınabilirler (Cos et al., 2003) . Gıdalardaki fitoöstrojenlerin çoğu inaktif glikozit konjugat formunda bulunur. Alımından sonra bu moleküller bakteriyel β -glukozidaz tarafından hidrolize edilir, ince bağırsaklarda ve kolonda birincil metabolitler olarak aglikonlar serbest bırakılır. Kolon mikroflorası tarafından dönüştürülen aglikonlar ve ikincil metabolitler emilir veya atılır (Viggiani et al., 2019). Bireyler arasında geniş bir fitoöstrojen biyoyararlanımı aralığı bulunur. Bununla birlikte, her bir bileşik için, diyet alımı ile plazma konsantrasyonu arasında ve diyet

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, minesulak@outlook.com.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, hzekai@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0836-7205.

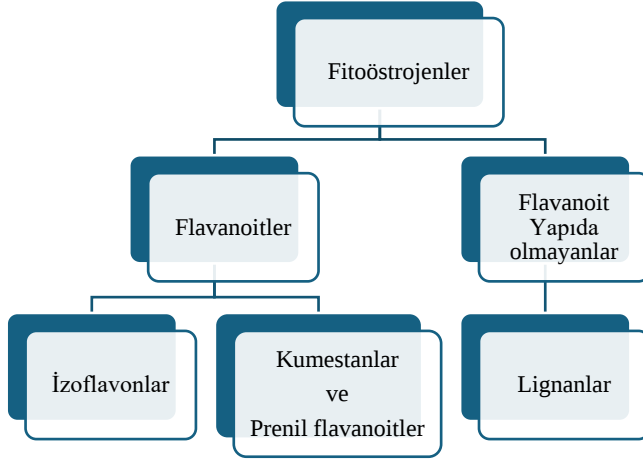
³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ybayir@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0836-7205.

alımını ile idrar atılımını arasında yakın korelasyonlar bulunmuştur. Göreceli biyoyararlanım cinsiyet, bağırsak geçiş süresi ve bağırsak florasından etkilenebilir (Domínguez-López et al., 2020)

Fitoöstrojenler, estradiolün taklidini yapan yapıları nedeniyle östrojenik potansiyele sahip bileşiklerdir (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023). Östrojenlere yapısal benzerlikleri sayesinde, bu bileşikler hem ER α hem de ER β 'ye bağlanabilir ancak östrojenlerden çok daha düşük bağlanma afinitesine sahiptirler. Estradiol, ER α ve ER β 'ye benzer bir afiniteye sahipken, fitoöstrojenler ER β reseptörüne ER α reseptöründen daha yüksek bir afinite gösterir (Seo et al., 2024). Fitoöstrojenler östrojen reseptörlerine bağlandıktan sonra oluşan biyolojik aktivite, östrojen agonisti veya östrojen antagonisti şeklindedir. Agonist olarak endojen östrojenler gibi hareket etmekte, östrojenik etkiler göstermektedirler. Antagonist olarak ise östrojen reseptörlerin ya yapısını değiştirirler ya da bloke ederler ve böylece östrojenik aktiviteyi önleyerek, antiöstrojenik etki ortaya çıkarırlar (Ososki & Kennelly, 2003). Estradiol ile yapısal benzerlik göstermesinden dolayı prostat kanseri, meme kanseri, endometriyozis, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi östrojenle ilişkili hastalıklar üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (Cos et al., 2003; Jang et al., 2022). Ancak fitoöstrojenler konusu oldukça geniş olup tartışmaya açıktır. Bilindiği gibi doğada fitoöstrojenik yapıda çok çeşit bitki vardır ve bu bitkilerin içeriklerinin de birbirlerinden oldukça farklı olması bunların kullanımı konusunda dikkatli olmayı gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı, fitoöstrojenleri kullanımı, güvenliği ve etkinliği açısından incelemektir.

2. FİTOESTROJENLERİN KAYNAKLARI, KİMYASAL YAPISI VE SINIFLANDIRILMASI

Fitoöstrojenler biyolojik aktivite ve fonksiyonel özellikleri açısından sınıflandırılabilir gibi yapısal olarak da farklılık göstermesi nedeniyle de sınıflandırılabilir. Tüm fitoöstrojenlerin ortak özelliği, temelde molekülün zıt konumlarında en az iki hidroksil grubuna sahip olmaları ve bu iki zıt kutup arasında estradiolun yapısında da olduğu gibi genellikle 10 angstrom mesafe olmasıdır (Kostelac et al., 2003) . Bu hidroksil grupları ile fitoöstrojenler estradiol reseptörlerinin ligand bağlanma alanı ile etkileşime girerler. Fitoöstrojenler, doğal olarak türetilen bitki bileşikleridir ve izoflavonlar, lignanlar, kumestanlar ve stilbenler olmak üzere dört sınıfta toplanabilir (Chavda et al., 2024) Flavonoidlerin sayısı lignanlardan daha fazladır ve östrojenik olarak da daha yüksek aktiviteye sahiptirler (Ho et al., 2002).



Şekil 1. Fitoöstrojenlerin sınıflandırılması (Wyse et al., 2021)

2.1. İzoflavonlar

İzoflavonlar, en az 12 tip fenolik bileşik içeren fitoöstrojenin bir alt sınıfını oluştururlar (Yu et al., 2019). Soya fasulyesi, izole soya proteinleri, soya sütü ve tofu, natto ve soya

soyu gibi fermente soya fasulyesi yiyecekleri, izoflavonların ana diyet kaynaklarını temsil eder (Yu et al., 2019). İzoflavonlar genellikle genistein, daidzein ve glisitin gibi glikozitler olarak bulunur ve estradiol ile yapısal benzerliklere sahiptir. Bu bileşiklerin ER'lere, özellikle ER β ile yüksek bağlanma afinitesi vardır ve bunun için estradiol ile yarışır (Seo et al., 2024). Genistein, daidzein ve glisitin şeker konjugatları, soya fasulyesinden türetilen yiyeceklerden alınan toplam izoflavon alımının %90'ını oluşturur. Kapsamlı çalışmalar, izoflavonların çoğunlukla menopozun; kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve bilişsel işlevlerin gerilemesi üzerindeki olumsuz etkilerini iyileştireceği belirtmiştir (Kang et al., 2022).

Fitoöstrojenler şeker molekülüne bağlı olduklarında biyoaktivite gösteremezler ancak β -glukozidaz tarafından hidrolize edildiklerinde şeker molekülü ayrılır ve böylece biyoaktif formları olan genistein, daidzein gibi aglukagon yapılara dönüşürler. Aglukagonlar bağırsaklardan hızlı şekilde emilir ve karaciğerde konjuge olurlar. Oluşan konjugatlar ya safra yoluyla atılır ya da enterohepatik siklusla reabsorbe olurlar ve idrarla atılırlar. Tavsiye edilen günlük izoflavon dozu yaklaşık olarak 40-50 mg arasında değişmektedir (Gün & Demirci, 2015). Emilim oranı %20-55 aralığındadır ancak emilimi bağırsaklardan olduğundan dolayı bağırsak rahatsızlıkları, alkol alımı ve antibiyotik kullanımı emilimini etkilemektedir (Lv et al., 2023; Wen et al., 2022).

Genistein (5,7,4'-trihidroksiizoflavon), soya fasulyesi ve diğer baklagillerde bulunmaktadır. ER β 'ye daha yüksek afinite gösteren ve seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak işlev gören bir izoflavondur (Nestor et al., 2024). ER β 'yi aktive eden genistein, östrojenle ilişkili kanser gelişimi ve ilerlemesinde kritik faktörler olan hücre çoğalması ve apoptozisin modülasyonu gibi çeşitli yolları etkilemektedir (Hur et al., 2024). Günümüzde genistein, osteoporoz için endike olan tıbbi gıdaların

ana bileşeni olarak klinik olarak kullanılmaktadır (Bitto et al., 2013). Genistein aglikon, D3 vitamini ve çinko kombinasyonu veya fosfat, çinko, kalsiyum, D3 ve K2 vitaminleri kombinasyonu mevcuttur (Meiliana et al., 2015; Yu et al., 2021). Yapılan çalışmalar, genistein bazlı tıbbi gıdaların etkilerinin çok yönlü olduğunu ve osteoporoz, obezite, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklara karşı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (Özer & Konuklugil, 2008).

2.1.1. Apigenin

Apigenin, sebzelerde (maydanoz, kereviz, soğan), meyvelerde (portakal), bitkilerde (papatya, kekik, mercanköşk, fesleğen) ve bitki bazlı içeceklerde (çay, bira, şarap) önemli miktarlarda bulunan doğal bir biyoaktif flavonoiddir (Majma Sanaye et al., 2022). Bu flavanoid uzun zamandır gıda, bitki, sağlık takviyesi ve geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır ve kullanımını sonucu çok az veya hiç potansiyel risk oluşturmadığı görülmüştür (Ali et al., 2017) Apigenin, hücre döngüsünü durdurması, apoptozis indüksiyonu, anti-inflamatuvar ve serbest radikal temizleme mekanizmalarında rol alarak hastalık ilerlemesini önler veya inhibe eder; bu nedenle üreme bozukluklarında potansiyel bir tedavi edici ajan olarak da önerilmektedir (Jin et al., 2017) .Ayrıca apigenin tedavisi aşırı östrojenin neden olduğu östrojen bozukluklarını da düzenleyebilir (Yao et al., 2021)

2.1.2. Baicalein

Baicalein (5,6,7-trihidroksiflavon), Çin bitkisel tıbbında geleneksel bir bitki olan *Scutellaria baicalensis* Georgi kökünden türetilen bir flavonoiddir (Liu et al., 2016). Baicaleinin anti-tümör, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-alerjik, antioksidan ve sitoprotektif etkiler gibi farmakolojik özellikleri yakın zamanda incelenmiştir (Sabry et al., 2024). Yapılan çalışmalara göre, bu bileşikler esas olarak nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklar,

hepatik ve kardiyovasküler bozukluklar, metabolik sendrom ve kanserlerin tedavisinde anti-inflamatuar ve antioksidan yollarla etkili olmuştur (Sabry et al., 2024). Mesane, melanom, prostat ve meme kanseri gibi birçok malignite türünde ayrıca serviks ve yumurtalık kanseri gibi jinekolojik tümörlerdeki etkileri gözlemlenmiştir (Kotha & Luthria, 2019). Baicalein, 17 β -estradiol kaynaklı transaktivasyonu baskılayarak meme kanseri MCF-7 hücrelerinin çoğalmasını güçlü bir şekilde engellemiş ve apoptozu indüklemiştir (Chowdhury et al., 2019).

2.1.3. Kurkumin

Bis- α , β -doymamış β -diketon olarak tanımlanan kurkumin, 1815'ten itibaren belgelenmiş doğal bir bileşendir. Kurkumin, iltihap önleyici, kanser karşıtı ve yaşlanma karşıtı gibi bazı terapötik olarak potansiyel roller sunar (Batiha et al., 2020). Kanser ve inflamatuvar hastalıklar dahil olmak üzere farklı hastalıklarda çoklu biyolojik etkilere sahiptir. Akut toksisitesi olmayan iyi bir güvenlik profili oluşturur. Ancak zayıf emilim, yüksek metabolizma hızı nedeniyle düşük oral biyoyararlanıma sahiptir. Düşük biyoyararlanım etkinliğini etkileyebilmektedir (Ulusoy & Sanlier, 2020).

2.1.4. Quersetin

Flavanol sınıfına ait olan kuersetin latince terim olan “Quercetum” meşe ormanı anlamına gelmektedir ve insan vücudunda sentezlenememektedir. Kuersetin'in kanser, alerjik reaksiyonlar, iltihaplanma, artrit ve kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu flavonoid ayrıca trombosit agregasyonunda ve lipidlerin peroksidasyonunda önemli bir rol oynar ve mitokondrinin biyogenezini artırmaktadır (Huang et al., 2020). Kuersetin hem in vivo hem de in vitro antioksidan özellikler göstermektedir ve bu etkileri sayesinde serbest radikal temizlenir böylece insanları yaşa bağlı oluşabilecek çeşitli bozukluklardan korur (Krebs et al.,

2004). Kuersetin açısından zengin bir diyetin çeşitli sağlık geliştirici faydaları vardır. Pıhtılaşmayı, hiperglisemiye, iltihabı ve hipertansiyonu düşürmek için bir ajan görevi görür. Çeşitli klinik çalışmalar, kuersetin takviyesinin kardiyovasküler bozukluklar gibi çeşitli kronik hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için kullanıldığını göstermektedir (Guo et al., 2019).

2.2. Stilbenler

Fitoöstrojenik stilbenlerin temel kaynağı yer fıstığı ve kırmızı şaraptır. Şarapta bulunan stilben türü resveratrol'dur (Jang et al., 2022). 1939'da Takaoka tarafından keşfedilmesinden bu yana (Meng et al., 2020), resveratrol üzerine yapılan araştırmalar büyük ölçüde artmıştır. Günümüzde resveratrolün antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör aktivitesi nedeniyle kanser, karaciğer hastalıkları, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli kronik hastalıklarda koruyucu bir faktör olduğu bildirilmiştir (Aehle et al., 2011). Bahsedilen patolojiler için farmakolojik etkinliği, p53, Bax/Bcl2, FOXO, PGE2, aromataz, NO, COX, STAT3, TNF, AMPK, SIRT1 ve henüz keşfedilmemiş daha farklı sinyal yollarıyla ilgili çok sayıda moleküllü etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Podgrajsek et al., 2024)

2.3. Lignanlar

Kepekli tahıllar, tohumlar, kahve, çay sebzeler ve baklagillerde başta olmak üzere birçok bitkide bulunmaktadır ve genellikle östrojenik potansiyele sahiptirler (Baldi et al., 2023). Geleneksel anti-inflamatuvar ajanlar, örneğin kortikosteroid deksametazon, kas atrofisi gibi ciddi yan etkilere neden olmaktadır (Cea et al., 2016). Bu vb diğer yan etkileri ortadan kaldırmak için, doğal bileşikler tarafından inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonunu ele alan birçok çalışma yürütülmüştür. Sonuç olarak, birçok bitkiden elde edilen lignanların anti-

inflamatuvar aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur (Jang et al., 2022). Ayrıca lignanlar kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve psikolojik bozukluklar dahil olmak üzere menopoza sonrası semptomlar için terapötik potansiyele sahip olabilir (Baldi et al., 2023). Dahası, lignanların antitümör etkinliği hormona bağlı meme kanseri ve prostat kanseri ile kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli kanser hücre hatlarında gösterilmiştir (Jang et al., 2022)

2.4. Prenil Flavanoitler

Prenile edilmiş flavonoidler, flavonoidin ana çekirdeğinde bir veya daha fazla prenil grubu bulunan özel bir flavonoid türüdür(Hošek et al., 2011) . Prenile edilmiş flavonoidler, Morus alba, Glycyrrhiza uralensis, Humulus lupulus, Artocarpus heterophyllus, Glycine max ve Ficus carica meyveleri gibi birçok geleneksel Çin tıbbının ana aktif bileşenidir (Jakimiuk et al., 2021). Prenile edilmemiş flavonoidlerle karşılaştırıldığında, prenil edilmiş flavonoidler prenil gruplarının varlığı nedeniyle daha yüksek lipid çözünürlüğüne, hücre zarına afiniteye ve gastrointestinal emilim kapasitesine sahiptir (Montero et al., 2019; Ohta et al., 2021). Bu nedenle, prenil edilmiş flavonoidler çeşitli hücresel hedeflerle etkileşime girme konusunda daha fazla potansiyel göstermektedir. Prenile edilmiş flavonoidler, kanser karşıtı, iltihap karşıtı, nöroprotektif, diyabet karşıtı, obezite karşıtı, kardiyoprotektif etkiler ve osteoklastojenik karşıtı aktiviteler gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Özellikle son yıllarda, bu bileşikler biyolojik aktivitesi nedeniyle birçok araştırma ekibinin ilgisini çekmektedir (Hošek et al., 2011).

2.5. Kumestanlar

Kumesterol, Leguminosae bitkilerinde bulunan biyolojik olarak aktif bir bileşiktir (Park et al., 2018). Bu bileşik, antioksidan ve potansiyel kanser kemoprevansiyon ajanı olarak

umut vadeden terapötik uygulamalara sahip bir polifenol yapılı fitoöstrojendir. Kimyasal yapısında, estradiole benzer yönelime sahip iki hidroksil grubunun bulunması nedeniyle hem antioksidan kapasitesi mevcuttur hem de östrojenik aktiviteye sahiptir. Ancak, birkaç çalışma polifenollerin gıda ve plazma proteinleriyle etkileşiminin antioksidan etkinliklerini azalttığını göstermektedir (Salehi et al., 2019) .

3. FİTOÖSTROJENLERİN BAZI HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

3.1. Fitoöstrojenler ve Menopoz

Menopoz, sıcak basması, terleme ve ruh hali değişiklikleri gibi rahatsız edici semptomlar taşıyabilen bir yaşlanma sürecidir. Menopoz sendromunu hafifletmenin en etkili yolu hormon replasman tedavisidir (HRT). Bununla birlikte, Kadın Sağlığı Girişimi tarafından yapılan bir çalışma, menopoz sonrası kadınlarda HRT'nin koroner kalp hastalığı, felç ve meme kanseri risklerini artırdığını açıkça göstermiştir (Hill et al., 2016). Postmenopozal kadınlarda, sıcak basması, terleme ve çarpıntı gibi vazomotor semptomlar oldukça yaygındır (Chen et al., 2019). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan östrojen bazlı tedavi, vazomotor semptomları azaltmak için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir (LeBoff et al., 2022). HRT'nin endikasyonları arasında vazomotor semptomları rahatlatmak, menopozla ilişkili atrofik vulvovajiniti tedavi etmek ve osteoporozu önlemek yer alır. Dahası, HRT kemiklerin mineral yoğunluklarını yükseltir ve osteoporoz nedeniyle oluşan kırıkların oluşumunu azaltır (Cheng et al., 2007). Ancak HRT'nin istenmeyen yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, FDA tarafından yalnızca osteoporoz önleme amacıyla HRT kullanmadan önce onaylı östrojen olmayan tedavilerin dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir (Cheng et al., 2007).

Çalışmalar vazomotor semptomların tedavisi olarak izoflavonların kullanılmasını desteklemektedir. Küçük ölçekli prospektif bir çalışma, 12 hafta boyunca günlük 60 mg izoflavon alan menopozlu kadınlarda sıcak basmasının şiddetinde ve sıklığında %57 oranında bir azalma olduğunu bildirmiştir (Chen & Chen, 2021). Kupperman Menopoz İndeksini kullanan Cancellieri ve arkadaşları ayrıca soya fasulyesi ve kırmızı yoncadan elde edilen 72 mg izoflavonun 6 aylık tedavi boyunca sıcak basmasını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir (Martiniakova et al., 2020). Ancak, izoflavonlar geleneksel HRT ile karşılaştırıldığında hala daha az etkilidir ve yapılan araştırmalar, menopoz dönemindeki kadınlarda semptomları hafifletmede geleneksel HRT'nin rolünün yerini tamamen alamayacağını ortaya koymuştur(Ren et al., 2007).

3.2. Fitoöstrojenler ve Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinin azalması ve kemik mikromimarisinin bozulmasıyla karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır ve bu da kemik kırılabilirliğine ve kırık riskinin artmasına neden olur. Geleneksel anti-osteoporotik ilaçlar osteoporozun tedavisi ve profilaksisinde etkilidir, ancak birçok kadını alternatif bir tedavi olarak bitkisel ürünler aramaya iten çeşitli yan etkileri mevcuttur. Çoğu izoflavon ER β -seçici ligandlar olduğundan, meme ve rahim gibi diğer östrojene duyarlı dokular üzerinde istenmeyen bir etki yaratmadan seçici olarak kemik hücrelerini hedef aldıkları düşünülmektedir (Słupski et al., 2021).

Postmenopozal kadınlarda 3 yıl boyunca günde 80 veya 120 mg izoflavon içeren bir tablet alındıktan sonra hacimsel kemik mineral yoğunluğunda (vBMD) artış gözlenmiştir (Alekel et al., 2010). Tit ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda BMD ve kemik erimesi üzerindeki etkiler açısından hormonal replasman tedavisinin ve fitoöstrojenlerin benzer etkililiğini

bildirmiştir. 1 yıl boyunca oral olarak verilen %40 standardize ekstrakt içeren iki kapsül (kapsül başına 20 mg soya izoflavonları genistein ve daidzein) kemik erimesini önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir (Tit et al., 2018). Bugüne kadar bu konu üzerinde birçok klinik çalışma, sistematik inceleme ve meta-analiz yürütülmüştür. Sonuçları soya fitoöstrojenlerinin kemik metabolizması üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu ve menopoza sonrası kadınlarda osteoporozu belirli bir dereceye kadar engellediğini göstermektedir (Jolly et al., 2018)

Kurkumin alan farelerde BMD ve trabeküler kemik kütlesinde artış ve TNF-a ve IL-6 seviyelerinde azalma görülmüştür. Kurkuminin OVX kaynaklı kemik kaybı üzerindeki koruyucu etkileri Kim ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (Robb & Stuart, 2011). Yazarlar kurkuminin antioksidan aktiviteyi artırarak ve RANKL sinyallemesini bozarak osteoklastogenezi azaltarak kemik kaybını engellediğini göstermişlerdir. Klinik ve deneysel çalışmalar, resveratrolün oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltarak kemik kaybını önlediğini görülmüştür. Daha spesifik olarak, resveratrol, antioksidan etkisi nedeniyle RANKL üretimini etkili bir şekilde azaltmış ve osteoklastogenezi inhibe etmiştir (Šušanićová et al., 2019).

3.3. Fitoöstrojenler ve Kanser

Fitoöstrojenlerin östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek birkaç hedef genin transkripsiyonunu aktive ettiği belirlenmiştir. Bu aktivasyon sonucu, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (Gpx) gibi antioksidan enzimlerin seviyelerinin artmasına ve mitokondriyal fonksiyonun iyileşmesine neden olduğu görülmüştür (Park et al., 2019).

Fitoöstrojenler ayrıca östrojen reseptörlerinden bağımsız etkilere de sahiptirler. Örneğin, genistein ve resveratrol, bazı kinazlarının aktivitesini değiştirerek tirozin kinaz inhibitörleri

olarak etki edebildiği görülmüştür (Rodríguez-Enríquez et al., 2019). Ayrıca bazı çalışmalar, fitoöstrojenlerin yüksek konsantrasyonlarda oksidan bir etkiye sahip olabileceğini ve hücre ölümünü indükleyebileceğini bildirmektedir. Bu etki, genistein (Barnes, 2010; Blanquer-Rosselló et al., 2017), resveratrol ve ksantohumol dahil olmak üzere çeşitli bileşikler için tanımlanmıştır.(Ko et al., 2017; Sastre-Serra et al., 2019) Bu konuda resveratrol en çok çalışılan fitoöstrojenlerden biridir ve kanser karşıtı tedavi olarak potansiyelini test etmek için çeşitli klinik çalışmalar yürütülmüş ve resveratrolun bazı analoglarının tasarlanması amaçlanmıştır (Domańska et al., 2021; Gulati et al., 2025).

3.4. Fitoöstrojenler ve Kardiyovasküler Sistem

Fitoöstrojenler, insan östrojenine benzeyen bitki kökenli bileşiklerdir ve son zamanlarda kardiyovasküler sağlığı iyileştirmedeki potansiyel rolleri nedeniyle ilgi görmektedir. Bu bileşikler, östrojen reseptörleri, büyüme faktörü reseptörleri, inflammatuar mediatörler, trombojenik reaksiyonlar ve apoptotik yollar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla etkilerini gösterirler (Sobenin et al., 2016). Bu mekanizmalar, endotel fonksiyonunu düzenleme, damar tonusunu azaltma, inflamasyonu azaltma, lipid profillerini değiştirme ve aritmogenezi etkileme gibi kardiyoprotektif etkilere neden olur. Son çalışmalar fitoöstrojen alımının miyokard enfarktüsü (MI) riskini düşürdüğüne, ateroskleroza önlediğine, kalp fonksiyonunu iyileştirdiğine, hipertansiyonu önlediğine ve aritmi riskini azalttığına dair kanıtlar olmasına rağmen, çelişkili sonuçlar gösteren çalışmalar da olmuştur. Bu nedenle, son derece ümit verici görünen fitoöstrojenlerin kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki terapötik kullanımı, fitoöstrojenlerin bireysel farklılıkları, dozajı ve spesifik bileşenleri göz önünde bulundurularak dikkatli şekilde kullanılmasını gerekli kılmaktadır (Gulati et al., 2025)

3.5. Fitoöstrojenler ve Öğrenme-Bellek

Alzheimer hastalığı (AD), esas olarak yaşlılar arasında artan bir insidans oranına sahip en yaygın demans türüdür. Önemli bilişsel kayba yol açan nörodejeneratif, ilerleyici bir hastalıktır. Çok sayıda araştırmaya rağmen, hastalığı durdurmak için henüz bir tedavi bulunamamıştır. Fitoöstrojenler Alzheimer hastalığı semptomları ve nöropatolojileri üzerinde yararlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Antioksidan olarak hareket ettikleri, görsel-mekansal hafızayı iyileştirdikleri, amiloid-beta üretimini azalttıkları ve beyin hücrelerinin büyümesini, hayatta kalmasını ve esnekliğini artırdıkları gözlemlenmiştir (Domínguez-López et al., 2020).

4. FİTOÖSTROJEN KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

Günümüzde fitoöstrojen içeren bitki özleri birçok hastalık türü için alternatif tıp olarak oldukça popülerdir. Özellikle menopoza giren ve hormon replasman tedavisinin yan etkilerinden endişe duyan kadınlar tarafından tercih edilirler (Ślupski et al., 2021). Yapılan çalışmalarla etkileri bildirilmiş ve meta-analizlerle doğrulanmış olsa da, fitoöstrojenlerin menopoz semptomları üzerindeki etkileri hala tartışılmaktadır. Bunun nedenleri arasında kişiler arası büyük değişkenlik, peri-menopoz veya post-menopozal duruma göre farklı etkiler, güçlü plasebo etkisi ve çalışmaların esas olarak kişilerin kendi beyanlarına dayalı olması sayılabilir (Canivenc-Lavier & Bennetau-Pelissero, 2023)

Birçok diyetle, özellikle de yüksek miktarda soya ve baklagiller içeren Asya diyetlerinde oldukça yüksek fitoöstrojen alımı mevcuttur. Diyetle alınan fitoöstrojenlerinin meme kanseri, prostat kanseri ve daha az ölçüde endometriyal ve testis kanseri gibi östrojenle ilişkili kanserlerin önlenmesinde rol

oynayabileceği öne sürülmüştür (Allemailem et al., 2024; Okamoto, 2005). Ancak olası olumsuz etkiler neredeyse hiç değerlendirilmemiştir.

Alman Araştırma Vakfı'nın (SKLM) Daimi Senato Gıda Güvenliği Komisyonu, 2006 ve 2009 yıllarında gıda takviyelerinde ve destekleyici dengeli diyetlerde izoflavonların güvenliğini değerlendirdi. izoflavonların izole bir formda mevcut meme tümörü hücrelerini olumsuz etkileyebileceği, subklinik hipotiroidizm geliştirme riskini artırabileceği veya iyot eksikliği gibi belirli koşullar altında guatr gelişimine katkıda bulunabileceği endişesini dile getirdi (Hüser et al., 2018)

Quersetin ile yürütülen bir çalışmada 40-1.900 mg/kg/gün dozunda quercetin diyeti hem erkek hem de dişi F344/N sıçanlarına 2 yıl boyunca uygulanmış ve 2 yılın sonunda erkek çıkanlarda metabolizmayı ve detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu ve kimyasalların etkisine daha duyarlı hale geldiği görülmüştür (75).

Apigenin sağlık üzerindeki olumlu etkilerine rağmen hem lipid hem de suda düşük çözünürlüğü nedeniyle düşük oral biyoyararlanıma sahip olduğu görülmüştür. Bu durum fitoöstrojen alımın da standart dozlama yapılmasını ve güvenli doz aralığını belirlemeyi zorlaştırmaktadır (Adel et al., 2022)

Kurkuminin de biyoyararlanımı düşüktür ve bu durum alım etkinliğini etkileyebilir (Anand et al., 2007). Güvenli doz araştırması net olarak belli olamadığı için takviye için kullanılırken dikkatli olunması gerekir çünkü fare modellerinde değişmiş merkezi sinir sistemi ve beyin atrofiksi dahil olmak üzere çeşitli olumsuz etkiler bildirilmiştir (Carrizzo et al., 2013).

Brown ve arkadaşlarının resveratrol ile yaptığı doz artırım çalışmasında, günde 1 g'dan fazla resveratrol alan kişilerde özellikle ishal, mide bulantısı ve karın ağrısı görülmüştür (Rocha et al., 2009). Toksikite sorunları yaratmadan resveratrolün sağlık

yararlarını en üst düzeye çıkarabilecek optimum dozajı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (Rocha et al., 2009).

5. SONUÇLAR

Fitoöstrojenler, antikarsinojenik, antianjiyojenik, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antioksidatif etkilere sahip biyoaktif bileşiklerdir ve bu bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar yıllardır devam etmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları fitoöstrojenlerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir. Geleneksel anti-östrojenik bileşiklerle karşılaştırıldığında daha az yan etkilere sahiptirler. Ek olarak uygun fiyatlı doğal bileşikleri pazara sunma şansı yaratmaları fitoöstrojenleri avantajlı kılmaktadır. Ancak, günlük klinik uygulamada doğal tedavi stratejilerinin başarılı bir şekilde uygulanması için hala aşılması gereken birçok engel bulunmaktadır. Doğal bileşiklerin heterojen yapıda olması ve bu heterojen yapının birçok faktörden etkilenmesi (bitki materyalinin hangi türden olduğu, hangi gelişme döneminde toplandığı vs.) deneysel çalışmaların sonuçlarında neden-sonuç ayrımını zorlaştırmaktadır. Dahası, fitoöstrojenlerde farmakokinetik-farmakodinamik klinik öncesi çalışmalar yetersizdir. Fitoöstrojenler ile geleneksel farmakoterapi birlikte kullanıldığında bitki-ilaç etkileşimlerinin dikkatlice incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Fitoöstrojen kullanımında doz-tepki ilişkilerinin incelenmesi ve insan popülasyonu üzerine geniş araştırmalar yapılması fitoöstrojenler hakkında daha güvenilir bilgilere erişmemizi sağlayacaktır. O zamana kadar, konsantre fitoöstrojenler kullanırken uygulanacak tedavinin mutlaka uzmanlar tarafından yapıp sıkı kontrol altına alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Adel, M., Zahmatkeshan, M., Akbarzadeh, A., Rabiee, N., Ahmadi, S., Keyhanvar, P., Rezayat, S. M., & Seifalian, A. M. (2022). Chemotherapeutic effects of Apigenin in breast cancer: Preclinical evidence and molecular mechanisms; enhanced bioavailability by nanoparticles. *Biotechnol Rep (Amst)*, 34, e00730. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00730>
- Aehle, E., Müller, U., Eklund, P. C., Willför, S. M., Sippl, W., & Dräger, B. (2011). Lignans as food constituents with estrogen and antiestrogen activity. *Phytochemistry*, 72(18), 2396-2405. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.08.013>
- Alekel, D. L., Van Loan, M. D., Koehler, K. J., Hanson, L. N., Stewart, J. W., Hanson, K. B., Kurzer, M. S., & Peterson, C. T. (2010). The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 91(1), 218-230. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28306>
- Ali, F., Rahul, Naz, F., Jyoti, S., & Siddique, Y. (2017). Health Functionality of Apigenin: A Review. *International Journal of Food Properties*, 20. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1207188>
- Allemailem, K. S., Almatroudi, A., Alharbi, H. O. A., AlSuhaymi, N., Alsugoor, M. H., Aldakheel, F. M., Khan, A. A., & Rahmani, A. H. (2024). Apigenin: A Bioflavonoid with a Promising Role in Disease Prevention and Treatment. *Biomedicines*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061353>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and

- promises. *Mol Pharm*, 4(6), 807-818.
<https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Baldi, S., Tristán Asensi, M., Pallecchi, M., Sofi, F., Bartolucci, G., & Amedei, A. (2023). Interplay between Lignans and Gut Microbiota: Nutritional, Functional and Methodological Aspects. *Molecules*, 28(1).
<https://doi.org/10.3390/molecules28010343>
- Barnes, S. (2010). The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat Res Biol*, 8(1), 89-98.
<https://doi.org/10.1089/lrb.2009.0030>
- Batiha, G. E., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., El-Hack, M. E. A., Taha, A. E., Algammal, A. M., & Elewa, Y. H. A. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*, 9(3).
<https://doi.org/10.3390/foods9030374>
- Bitto, A., Burnett, B. P., Polito, F., Russo, S., D'Anna, R., Pillai, L., Squadrito, F., Altavilla, D., & Levy, R. M. (2013). The steady-state serum concentration of genistein aglycone is affected by formulation: a bioequivalence study of bone products. *Biomed Res Int*, 2013, 273498.
<https://doi.org/10.1155/2013/273498>
- Blanquer-Rosselló, M. D., Hernández-López, R., Roca, P., Oliver, J., & Valle, A. (2017). Resveratrol induces mitochondrial respiration and apoptosis in SW620 colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1861(2), 431-440.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.10.009>
- Canivenc-Lavier, M. C., & Bennetau-Pelissero, C. (2023). Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients*, 15(2).
<https://doi.org/10.3390/nu15020317>

- Carrizzo, A., Forte, M., Damato, A., Trimarco, V., Salzano, F., Bartolo, M., Maciag, A., Puca, A. A., & Vecchione, C. (2013). Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food Chem Toxicol*, 61, 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.021>
- Cea, L. A., Balboa, E., Puebla, C., Vargas, A. A., Cisterna, B. A., Escamilla, R., Regueira, T., & Sáez, J. C. (2016). Dexamethasone-induced muscular atrophy is mediated by functional expression of connexin-based hemichannels. *Biochim Biophys Acta*, 1862(10), 1891-1899. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.003>
- Chavda, V. P., Chaudhari, A. Z., Balar, P. C., Gholap, A., & Vora, L. K. (2024). Phytoestrogens: Chemistry, potential health benefits, and their medicinal importance. *Phytother Res*, 38(6), 3060-3079. <https://doi.org/10.1002/ptr.8196>
- Chen, L. R., & Chen, K. H. (2021). Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*, 22(6). <https://doi.org/10.3390/ijms22063212>
- Chen, L. R., Ko, N. Y., & Chen, K. H. (2019). Medical Treatment for Osteoporosis: From Molecular to Clinical Opinions. *Int J Mol Sci*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092213>
- Cheng, G., Wilczek, B., Warner, M., Gustafsson, J. A., & Landgren, B. M. (2007). Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*, 14(3 Pt 1), 468-473. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>
- Chowdhury, I., Banerjee, S., Driss, A., Xu, W., Mehrabi, S., Nezhat, C., Sidell, N., Taylor, R. N., & Thompson, W. E. (2019). Curcumin attenuates proangiogenic and

- proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway. *J Cell Physiol*, 234(5), 6298-6312. <https://doi.org/10.1002/jcp.27360>
- Cos, P., De Bruyne, T., Apers, S., Vanden Berghe, D., Pieters, L., & Vlietinck, A. J. (2003). Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med*, 69(7), 589-599. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41122>
- Dixon, R. A. (2004). Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol*, 55, 225-261. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141729>
- Domańska, A., Orzechowski, A., Litwiniuk, A., Kalisz, M., Bik, W., & Baranowska-Bik, A. (2021). The Beneficial Role of Natural Endocrine Disruptors: Phytoestrogens in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 3961445. <https://doi.org/10.1155/2021/3961445>
- Domínguez-López, I., Yago-Aragón, M., Salas-Huetos, A., Tresserra-Rimbau, A., & Hurtado-Barroso, S. (2020). Effects of Dietary Phytoestrogens on Hormones throughout a Human Lifespan: A Review. *Nutrients*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/nu12082456>
- Gulati, A., Banker, H., Muhammad, A. A., Anamika, F., & Jain, R. (2025). Unlocking the Potential: Phytoestrogens and Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rev*. <https://doi.org/10.2174/011573403x333952241203050033>
- Guo, P. P., Li, P., Zhang, X. H., Liu, N., Wang, J., Chen, D. D., Sun, W. J., & Zhang, W. (2019). Complementary and alternative medicine for natural and treatment-induced vasomotor symptoms: An overview of systematic reviews

- and meta-analyses. *Complement Ther Clin Pract*, 36, 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.07.007>
- Gün, Ç., & Demirci, N. (2015). Menopozda Bitkisel Tedavi Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 24, 520. <https://doi.org/10.17827/aktd.52798>
- Hill, D. A., Crider, M., & Hill, S. R. (2016). Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician*, 94(11), 884-889.
- Ho, H. M., Chen, R. Y., Leung, L. K., Chan, F. L., Huang, Y., & Chen, Z. Y. (2002). Difference in flavonoid and isoflavone profile between soybean and soy leaf. *Biomed Pharmacother*, 56(6), 289-295. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00191-9](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00191-9)
- Hošek, J., Bartos, M., Chudík, S., Dall'Acqua, S., Innocenti, G., Kartal, M., Kokoška, L., Kollár, P., Kutil, Z., Landa, P., Marek, R., Závalová, V., Žemlička, M., & Šmejkal, K. (2011). Natural compound cudraflavone B shows promising anti-inflammatory properties in vitro. *J Nat Prod*, 74(4), 614-619. <https://doi.org/10.1021/np100638h>
- Huang, H., Liao, D., Dong, Y., & Pu, R. (2020). Effect of quercetin supplementation on plasma lipid profiles, blood pressure, and glucose levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 78(8), 615-626. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz071>
- Hur, J. Y., Lee, S., Shin, W. R., Kim, Y. H., & Ahn, J. Y. (2024). Correction: The emerging role of medical foods and therapeutic potential of medical food-derived exosomes. *Nanoscale Adv*, 6(3), 1023. <https://doi.org/10.1039/d3na90122j>
- Hüser, S., Guth, S., Joost, H. G., Soukup, S. T., Köhrle, J., Kreienbrock, L., Diel, P., Lachenmeier, D. W.,

- Eisenbrand, G., Vollmer, G., Nöthlings, U., Marko, D., Mally, A., Grune, T., Lehmann, L., Steinberg, P., & Kulling, S. E. (2018). Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *Arch Toxicol*, 92(9), 2703-2748. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2279-8>
- Jakimiuk, K., Gesek, J., Atanasov, A. G., & Tomczyk, M. (2021). Flavonoids as inhibitors of human neutrophil elastase. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 36(1), 1016-1028. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1927006>
- Jang, W. Y., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2022). Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anti-Menopausal, and Anti-Cancer Effects of Lignans and Their Metabolites. *Int J Mol Sci*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/ijms232415482>
- Jin, Z., Huang, J., & Zhu, Z. (2017). Baicalein reduces endometriosis by suppressing the viability of human endometrial stromal cells through the nuclear factor- κ B pathway in vitro. *Exp Ther Med*, 14(4), 2992-2998. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4860>
- Jolly, J. J., Chin, K. Y., Alias, E., Chua, K. H., & Soelaiman, I. N. (2018). Protective Effects of Selected Botanical Agents on Bone. *Int J Environ Res Public Health*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph15050963>
- Kang, I., Rim, C. H., Yang, H. S., Choe, J. S., Kim, J. Y., & Lee, M. (2022). Effect of isoflavone supplementation on menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res Pract*, 16(Suppl 1), S147-s159. <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.S1.S147>
- Ko, J. H., Sethi, G., Um, J. Y., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Kumar, A. P., Bishayee, A., & Ahn, K. S. (2017). The Role

- of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*, 18(12).
<https://doi.org/10.3390/ijms18122589>
- Kostelac, D., Rechkemmer, G., & Briviba, K. (2003). Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors alpha and beta to the estrogen response element. *J Agric Food Chem*, 51(26), 7632-7635.
<https://doi.org/10.1021/jf034427b>
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24(16).
<https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- Krebs, E. E., Ensrud, K. E., MacDonald, R., & Wilt, T. J. (2004). Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 104(4), 824-836.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3>
- LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022). The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 33(10), 2049-2102.
<https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
- Liu, H., Dong, Y., Gao, Y., Du, Z., Wang, Y., Cheng, P., Chen, A., & Huang, H. (2016). The Fascinating Effects of Baicalein on Cancer: A Review. *Int J Mol Sci*, 17(10).
<https://doi.org/10.3390/ijms17101681>
- Lv, H. W., Wang, Q. L., Luo, M., Zhu, M. D., Liang, H. M., Li, W. J., Cai, H., Zhou, Z. B., Wang, H., Tong, S. Q., & Li, X. N. (2023). Phytochemistry and pharmacology of natural prenylated flavonoids. *Arch Pharm Res*, 46(4), 207-272. <https://doi.org/10.1007/s12272-023-01443-4>
- Majma Sanaye, P., Mojaveri, M. R., Ahmadian, R., Sabet Jahromi, M., & Bahramsoltani, R. (2022). Apigenin and

- its dermatological applications: A comprehensive review. *Phytochemistry*, 203, 113390. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113390>
- Martiniakova, M., Babikova, M., & Omelka, R. (2020). Pharmacological agents and natural compounds: available treatments for osteoporosis. *J Physiol Pharmacol*, 71(3). <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.3.01>
- Meiliana, A., Mustika, N., & Wijaya, A. (2015). Resveratrol: A Sirtuin Activator and The Fountain of Youth. *The Indonesian Biomedical Journal*, 7, 1. <https://doi.org/10.18585/inabj.v7i1.16>
- Meng, X., Zhou, J., Zhao, C. N., Gan, R. Y., & Li, H. B. (2020). Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/foods9030340>
- Montero, G., Arriagada, F., Günther, G., Bollo, S., Mura, F., Berríos, E., & Morales, J. (2019). Phytoestrogen coumestrol: Antioxidant capacity and its loading in albumin nanoparticles. *Int J Pharm*, 562, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.029>
- Nestor, M. S., Bhupalam, V., Awad, N., & Hetzel, J. D. (2024). The Therapeutic Role of Genistein in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Clin Aesthet Dermatol*, 17(10), 45-53.
- Ohta, T., Uto, T., & Tanaka, H. (2021). Effective methods for increasing coumestrol in soybean sprouts. *PLoS One*, 16(11), e0260147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260147>
- Okamoto, T. (2005). Okamoto T Safety of quercetin for clinical application (Review). *Int J Mol Med* 16(2): 275-278.

- International journal of molecular medicine*, 16, 275-278.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.16.2.275>
- Ososki, A. L., & Kennelly, E. J. (2003). Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res*, 17(8), 845-869. <https://doi.org/10.1002/ptr.1364>
- Özer, O., & Konuklugil, B. (2008). Phytoestrogens and their effects on menopause. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 36, 199-222. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000534
- Park, C., Cha, H. J., Lee, H., Hwang-Bo, H., Ji, S. Y., Kim, M. Y., Hong, S. H., Jeong, J. W., Han, M. H., Choi, S. H., Jin, C. Y., Kim, G. Y., & Choi, Y. H. (2019). Induction of G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis by Genistein in Human Bladder Cancer T24 Cells through Inhibition of the ROS-Dependent PI3k/Akt Signal Transduction Pathway. *Antioxidants* (Basel), 8(9). <https://doi.org/10.3390/antiox8090327>
- Park, S., Lim, W., Bazer, F. W., & Song, G. (2018). Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells. *J Cell Physiol*, 233(4), 3055-3065. <https://doi.org/10.1002/jcp.26054>
- Podgrajsek, R., Ban Frangez, H., & Stimpfel, M. (2024). Molecular Mechanism of Resveratrol and Its Therapeutic Potential on Female Infertility. *Int J Mol Sci*, 25(7). <https://doi.org/10.3390/ijms25073613>
- Ren, P., Ji, H., Shao, Q., Chen, X., Han, J., & Sun, Y. (2007). Protective effects of sodium daidzein sulfonate on trabecular bone in ovariectomized rats. *Pharmacology*, 79(3), 129-136. <https://doi.org/10.1159/000098115>
- Robb, E. L., & Stuart, J. A. (2011). Resveratrol interacts with estrogen receptor- β to inhibit cell replicative growth and

- enhance stress resistance by upregulating mitochondrial superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med*, 50(7), 821-831. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.038>
- Rocha, K. K., Souza, G. A., Ebaid, G. X., Seiva, F. R., Cataneo, A. C., & Novelli, E. L. (2009). Resveratrol toxicity: effects on risk factors for atherosclerosis and hepatic oxidative stress in standard and high-fat diets. *Food Chem Toxicol*, 47(6), 1362-1367. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.03.010>
- Rodríguez-Enríquez, S., Pacheco-Velázquez, S. C., Marín-Hernández, Á., Gallardo-Pérez, J. C., Robledo-Cadena, D. X., Hernández-Reséndiz, I., García-García, J. D., Belmont-Díaz, J., López-Marure, R., Hernández-Esquivel, L., Sánchez-Thomas, R., & Moreno-Sánchez, R. (2019). Resveratrol inhibits cancer cell proliferation by impairing oxidative phosphorylation and inducing oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*, 370, 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.03.008>
- Sabry, K., Jamshidi, Z., Emami, S. A., & Sahebka, A. (2024). Potential therapeutic effects of baicalin and baicalein. *Avicenna J Phytomed*, 14(1), 23-49. <https://doi.org/10.22038/ajp.2023.22307>
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., Kręgiel, D., Sharifi-Rad, J., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Souto, E. B., Novellino, E., Antolak, H., Azzini, E., Setzer, W. N., & Martins, N. (2019). The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061305>
- Sastre-Serra, J., Ahmiane, Y., Roca, P., Oliver, J., & Pons, D. G. (2019). Xanthohumol, a hop-derived prenylflavonoid present in beer, impairs mitochondrial functionality of

- SW620 colon cancer cells. *Int J Food Sci Nutr*, 70(4), 396-404. <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1540558>
- Seo, H., Seo, H., Lee, S. H., & Park, Y. (2024). Receptor mediated biological activities of phytoestrogens. *Int J Biol Macromol*, 278(Pt 2), 134320. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134320>
- Ślupski, W., Jawień, P., & Nowak, B. (2021). Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051609>
- Sobenin, I. A., Myasoedova, V. A., & Orekhov, A. N. (2016). Phytoestrogen-Rich Dietary Supplements in Anti-Atherosclerotic Therapy in Postmenopausal Women. *Curr Pharm Des*, 22(2), 152-163. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151112150520>
- Šušaníková, I., Puchl'ová, M., Lachová, V., Švajdlenka, E., Mučaji, P., Smetana, K., Jr., & Gál, P. (2019). Genistein and Selected Phytoestrogen-Containing Extracts Differently Modulate Antioxidant Properties and Cell Differentiation: an in Vitro Study in NIH-3T3, HaCaT and MCF-7 Cells. *Folia Biol (Praha)*, 65(1), 24-35. <https://doi.org/10.14712/fb2019065010024>
- Tit, D. M., Bungau, S., Iovan, C., Nistor Cseppento, D. C., Endres, L., Sava, C., Sabau, A. M., Furau, G., & Furau, C. (2018). Effects of the Hormone Replacement Therapy and of Soy Isoflavones on Bone Resorption in Postmenopause. *J Clin Med*, 7(10). <https://doi.org/10.3390/jcm7100297>
- Ulusoy, H. G., & Sanlier, N. (2020). A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60(19),

3290-3303.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1683810>

- Viggiani, M. T., Polimeno, L., Di Leo, A., & Barone, M. (2019). Phytoestrogens: Dietary Intake, Bioavailability, and Protective Mechanisms against Colorectal Neoproliferative Lesions. *Nutrients*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/nu11081709>
- Wang, T., Wang, Y., Zhuang, X., Luan, F., Zhao, C., & Cordeiro, M. (2020). Interaction of Coumarin Phytoestrogens with ER(α) and ER(β): A Molecular Dynamics Simulation Study. *Molecules*, 25(5). <https://doi.org/10.3390/molecules25051165>
- Wen, L., Zhou, T., Jiang, Y., Chang, S. K., & Yang, B. (2022). Prenylated flavonoids in foods and their applications on cancer prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(18), 5067-5080. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1881437>
- Wyse, J. M., Latif, S., Gurusinghe, S., Berntsen, E. D., Weston, L. A., & Stephen, C. P. (2021). Characterization of Phytoestrogens in *Medicago sativa* L. and Grazing Beef Cattle. *Metabolites*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/metabo11080550>
- Yao, L., Fan, Z., Han, S., Sun, N., & Che, H. (2021). Apigenin acts as a partial agonist action at estrogen receptors in vivo. *Eur J Pharmacol*, 906, 174175. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174175>
- Yu, D., Shu, X. O., Rivera, E. S., Zhang, X., Cai, Q., Calcutt, M. W., Xiang, Y. B., Li, H., Gao, Y. T., Wang, T. J., & Zheng, W. (2019). Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *J Am Heart*

Assoc, 8(1), e010606.
<https://doi.org/10.1161/jaha.118.010606>

Yu, L., Rios, E., Castro, L., Liu, J., Yan, Y., & Dixon, D. (2021).
Genistein: Dual Role in Women's Health. *Nutrients*, 13(9).
<https://doi.org/10.3390/nu13093048>

ANDROJENLER VE GÜNCEL FARMAKOLOJİK KULLANIMLARI

Zeynep KARAKÖY¹

Yasin BAYIR²

Eda YILMAZ³

1. GİRİŞ

Androjenler, insan cinsel gelişimi ve üremesi için gerekli olan steroid hormonlardır, ancak kemik, kas, yağ dokusu, deri, saç, beyin ve kardiyovasküler sistem gibi diğer organları da modüle ederek büyümeyi, vücut şeklini ve insan davranışını etkilerler. Androjenler yetişkin kadın yumurtalıklarında, erkek testislerinde ve adrenal bezlerde üretilir ve buradan hedef organlar üzerinde biyolojik etkilerini göstermek üzere dolaşıma salgılanırlar. Buna ek olarak, salgılanan androjenler, ara steroid metabolizması ve etkisi için periferik organlar için substrat görevi de görür. Androjenler ayrıca gonadlarda ve periferik olarak östrojen biyosentezi için öncü görevi görür. Nihayetinde, adrenallerde ve gonadlarda biyosentezlenen androjenler karaciğerde metabolize edilir ve daha sonra idrarla atılır. Erkek yetişkinlerde testosteron (T, 4-androsten-17b-ol-3-one), testislerde üretilen ve dolaşımda bulunan en bol androjendir

¹ Arş. Gör., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, zeynep.karakoy@erzincan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4281-0103.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ybayir@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3562-6727.

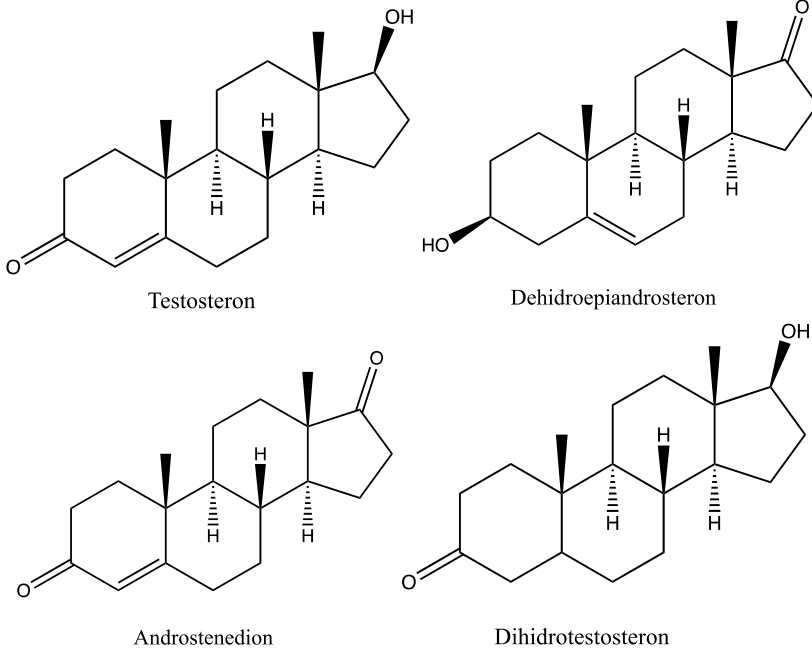
³ Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, eda.yilmaz@erzincan.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1632-8348.

(Bhasin et al., 2018; Fanelli et al., 2018; Naamneh Elzenaty, du Toit, & Flück, 2022).

Yetişkin gonadlarında androjen üretimi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), lüteinizan hormon (LH) ve foliküler uyarıcı hormonu (FSH) içeren ve dengeli ileri ve geri besleme döngülerinden oluşan hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini tarafından kontrol edilir. Bu sistem cinsiyete özgüdür ve bu nedenle hedef organlar olarak testis veya yumurtalık ile karakterize edilir. Testis içinde Leydig hücreleri bol miktarda Testosteron üretir ve salgılar. Buna karşın yumurtalıkta teka hücreleri androstenedion (A49) üretir ve bu madde çoğunlukla östrojen üretimi için öncül olarak granüloza hücrelerine aktarılırken, sadece küçük miktarlar dolaşıma salgılanır. Yetişkin adrenal korteks, zona retikülarisinde (zR) adrenal androjenler üretir (baskın olarak DHEA/-S, A4 ve 11b-hidroksiandrostenedion [11OHA4, 4-androsten-11b-ol-3,17-dion])(Turcu, Rege, Auchus, & Rainey, 2020). (Tablo 1) (Şekil 1).

Tablo 1. Başlıca androjen türleri, işlevleri ve üretim yerleri

Tür	Üretim yeri	İşlev
Testosteron	Testis	Gonadotropin regülasyonu Spermatogenez Wolffian kanallarının virilizasyonu
Dihidrotestosteron	Periferik doku	Dış genital organların ve ürogenital sistemin virilizasyonu İkincil cinsiyet özellikleri
Dehidroepiandrosteron	Böbreküstü	Testosteron öncüsü
Androstenedion	Böbreküstü	Testosteron öncüsü



Şekil 1. Başlıca androjen türleri

Klasik androjen biyosentez yolunun biyokimyasal mekanizmaları uzun süredir detaylı bir şekilde incelenmiş ve bu yolak üzerinden üretilen konvansiyonel androjenlerin androjen reseptörü (AR) aracılığıyla gerçekleştirdiği biyolojik etkiler kapsamlı olarak tanımlanmıştır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, alternatif androjen biyosentez yollarının varlığını ortaya koymuş ve bu süreçte rol oynayan yeni biyolojik olarak aktif androjen türleri tanımlanmıştır. Bu gelişmeler, androjenlerin endokrin sistemdeki düzenleyici rollerini daha iyi anlamamızı sağlamakla birlikte, androjen eksikliği veya fazlalığı ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisine dair yeni bakış açıları sunmaktadır (Miller & Auchus, 2011).

Son yıllarda androjenlerin biyosentezi, metabolizması ve biyolojik etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bu hormonların yalnızca üreme sistemi üzerindeki etkilerinin değil, aynı zamanda kas-iskelet sağlığı, kardiyovasküler fonksiyon, bilişsel yetiler ve

bağışıklık yanıtları üzerindeki rollerinin de ortaya koymuştur (Christiansen, Lipshultz, Hotaling, & Pastuszak, 2020; Naamneh Elzenaty et al., 2022). Özellikle androjenlerin terapötik kullanımları, hipogonadizm tedavisinden kas kaybı ve osteoporozun önlenmesine, hatta bazı nörodejeneratif hastalıkların yönetimine kadar geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, androjenlerin aşırı veya yanlış kullanımı, prostat kanseri gibi hormon bağımlı hastalıklar için risk teşkil edebileceğinden, klinik uygulamalarda dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu bölümde, androjenlerin güncel klinik ve farmakolojik kullanımlarını, potansiyel terapötik hedeflerini ve ilgili hastalıklarda oynadığı rolleri ele alarak, bu önemli steroid hormonların tıptaki yerini kapsamlı bir şekilde inceleyeceğiz.

2. ANDROJEN SENTEZİ VE METABOLİZMASI

Testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT) biyosentezinin iyi bilinen klasik yoluna ek olarak, son yıllarda alternatif biyokimyasal yollar ve yeni biyoaktif androjenler keşfedilmiştir (Pretorius, Arlt, & Storbeck, 2017). Araştırmalar, ara metabolizmanın ve periferal androjen havuzunun, şimdiye kadar çoğunlukla vücuttan atılmadan önce "inaktif" ürünler olarak kabul edilen aktif androjen metabolitlerinin oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu durum, normal steroidogenezden sapmalara neden olan bazı hastalıklarda gözlemlenmiş olup, bu hastalıklar yeni steroidlerin ve metabolik yolların rollerini tam olarak anlamak için modeller olarak kullanılmaktadır.

Backdoor (alternatif) yolak olarak adlandırılan androjen üretimi, ilk olarak *Tammar wallaby* keseli yavrularının cinsel gelişimi araştırılırken tanımlanmıştır (Wilson et al., 2003). Kısa süre içinde bu yolakta rol oynayan genlerde (*aldo-keto redüktaz*

ailesi üyesi C2/C4, AKR1C2/4) mutasyonlar tespit edilerek bu alternatif yolun insan biyolojisindeki önemi ortaya konmuştur (Flück et al., 2011)

Bu yolda, başlıca 17α -hidroksiprogesteron (17OHPROG), 5α -redüktaz tip 1 (SRD5A1) enzimiyle 5α -redüksiyona uğrar, ardından 3α -redüktaz (AKR1C2/4) tarafından indirgenerek 17α -hidroksi-allopregnanolon (5α -pregnan- $3\alpha,17\alpha$ -diol-20-one) oluşur. Bu bileşik, CYP17A1 enzimi için mükemmel bir substrat olup androsterona (5α -androstan- 3α -ol-17-one) dönüştürülür. Daha sonra androsteron, androstandiole (5α -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol) ve nihayetinde DHT'ye dönüşür. Alternatif olarak, bu yolak progesteronun (PROG) 5α -redüksiyonu ile başlayarak dihidroprogesteron (5α -pregnan-3,20-dion) oluşumuna yol açabilir. Önemli bir nokta, androsteron ve androstandiol'ün androjenik aktiviteye sahip olmasıdır. Ancak androsteronun, testosterona kıyasla yedi kat daha düşük androjen reseptörü (AR) bağlanma afinitesi varken, androstandiolün bağlanma afinitesi oldukça düşük olup, androjenik aktivitesi zayıftır (Handelsman, Cooper, & Heather, 2022).

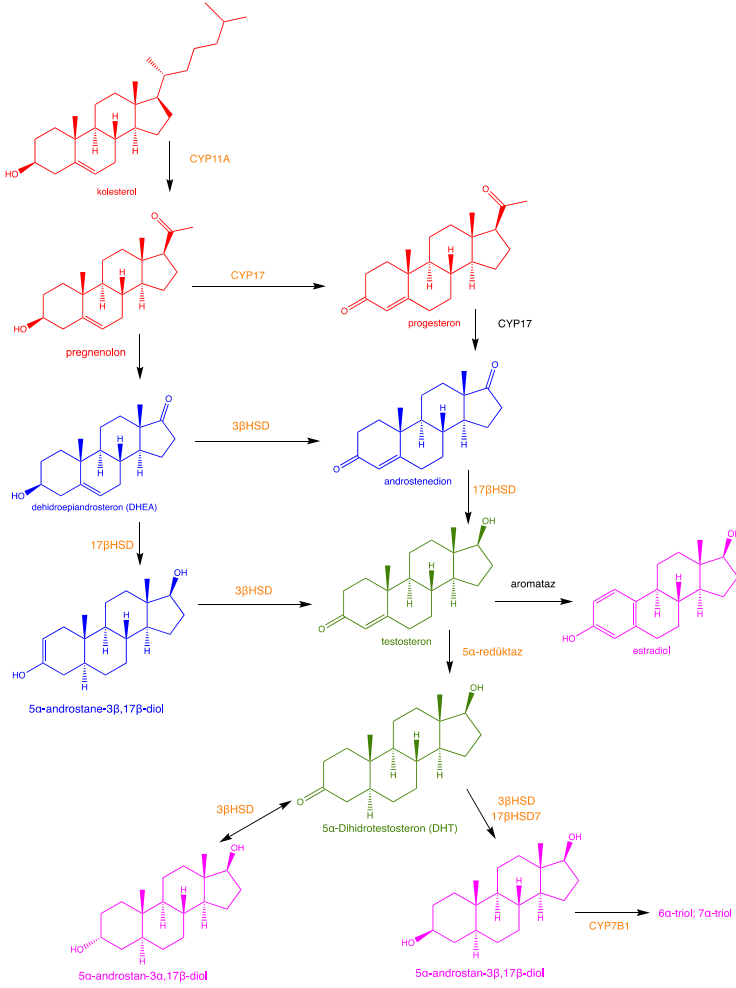
11-Oksi androjenlerin varlığı uzun zamandır bilinmektedir. Ancak insan adrenal korteksinin bu C11-oksi yolunu besleyen bol miktarda öncül madde (öncelikle 11OHA4 , daha az miktarda 11β -hidroksi-testosteron (11OHT , 4-androsten- $11\beta,17\beta$ -diol-3-one)) ürettiği ve bunun periferde aktif androjenlerin oluşumu için önemli bir kaynak sağladığı yakın zamanda keşfedilmiştir (Storbeck et al., 2013).

Bu C11-oksi yolunda, adrenal bezlerde 11β -hidroksilaz (CYP11B1) enzimi aracılığıyla A4 'ün 11β -hidroksilasyonu sonucunda 11OHA4 oluşur. Ardından bu bileşik, 11β -hidroksi steroid dehidrojenaz tip II (HSD11B2) tarafından 11-keto- A4 (11KA4 , 4-androsten-3,11,17-trion)'a dönüştürülür. Daha sonra HSD17B3/5 aracılığıyla 11-keto-testosteron (11KT , 4-androsten-

17 β -ol-3,11-dion) ve nihayetinde SRD5A1/2 tarafından 11-keto-DHT (11KDHT, 5 α -androstan-17 β -ol-3,11-dion) üretilir. Diğer paralel metabolik yollar da bulunmakla birlikte, bunlar aktif androjen üretimine yol açmaz (Naamneh Elzenaty et al., 2022) (Şekil 2).

Genel olarak 11-oksi androjenler, konjenital adrenal hiperplazi (CAH), erken adrenarş ve polikistik over sendromu (PCOS) (Swart et al., 2021) gibi androjen fazlalığına bağlı hastalıklarla ilişkilidir. Son zamanlarda ise meme kanseri ile de bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (Houghton et al., 2021).

En güncel çalışmalarda, C11-oksi ve backdoor yollarının bağlantılı olabileceği in vitro deneylerle gösterilmiştir (van Rooyen, Gent, Barnard, & Swart, 2018). Bu C11-oksi backdoor yoluna giriş noktası ya PROG ya da 17OHPROG'un CYP11B tarafından 11 β -hidroksilasyona uğraması ile başlamaktadır. Sonrasında bu bileşikler, backdoor yolunun ortak enzimleri aracılığıyla birçok dönüşüm geçirerek çok güçlü bir androjen olan 11KDHT'ye dönüşmektedir. Ancak bu yolun insan biyolojisinde hangi koşullarda ve ne ölçüde rol oynadığı halen araştırılması gereken bir konudur (Naamneh Elzenaty et al., 2022).



Şekil 2. Androjen sentezi ve metabolizması

3. ANDROJENLERİN ÇEŞİTLİ FİZYOLOJİK İŞLEVLERİ

Androjenler hem erkeklerde hem de kadınlarda önemli fizyolojik işlevlere sahip steroid hormonlardır. Özellikle erkeklerde primer ve sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişiminde kilit rol oynarlar (Alemany, 2022). Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT), en önemli androjenlerdir ve bu

hormonlar testisler, adrenal bezler ve kadınlarda da overler tarafından sentezlenir (Naamneh Elzenaty et al., 2022) .

3.1. Üreme Sistemi ve Cinsiyet Gelişimi

Androjenler, erkek fetüsünde internal ve eksternal genital organların gelişimini düzenleyerek üreme sisteminin doğru şekilde oluşmasını sağlar (Murashima, Kishigami, Thomson, & Yamada, 2015). Puberte döneminde ise testislerin büyümesi, spermatogenezisin başlaması ve sekonder cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkması androjenler tarafından kontrol edilir. Bu hormonlar aynı zamanda sperm üretimini destekleyerek erkek fertilitasını doğrudan etkiler (O'Donnell, Stanton, & de Kretser, 2015) Kadınlarda ise androjenler östrojen sentezi için prekürsör olarak görev yaparak üreme sağlığında dolaylı bir rol oynar (Horstman, Dillon, Urban, & Sheffield-Moore, 2012).

3.2. Kas ve Kemik Sağlığı

Androjenler, kas protein sentezini artırarak kas kitlesini ve gücünü korur. Bu nedenle testosteron eksikliği, sarkopeni (kas kaybı) ve osteoporoz riskini artırabilir. DHT ve testosteron, kemik mineral yoğunluğunu koruyarak kemik erimesini engeller ve kırık riskini azaltır. Özellikle yaşlı erkeklerde androjen eksikliğinin osteoporotik kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (Shigehara, Izumi, Kadono, & Mizokami, 2021).

3.3. Cinsiyete Bağlı Yağ Dağılımı üzerine etkisi

Vücut yağ dağılımında cinsiyet farkı gözlemlenir; erkekler abdominal (android tip), kadınlar gluteofemoral (jinoid tip) yağ birikimine yatkındır. Erkeklerde intra-abdominal yağ dokusu kadınlara kıyasla iki kat fazladır ve bu durum metabolik profil ve kardiyovasküler risk farklarını açıklar. Çalışmalar, erkeklerde düşük androjen seviyelerinin intra-abdominal yağlanma ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kadınlarda ise düşük seks hormonu bağlayıcı

globulin (SHBG) seviyeleri, serbest androjenlerin visseral yağ birikimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Androjenler, yağ dokusunda bölgesel değişimlere neden olabilir; preadiposit proliferasyonu, lipid sentezi ve lipolizi etkileyebilir. Adipositlerde androjenlerin adipogenezi azalttığı ve lipolizi artırdığı gözlemlenmiştir (Blouin, Boivin, & Tchernof, 2008)

3.4. Beyin ve Bilişsel Fonksiyonlar

Yaşlılarda cinsiyet hormonlarının seviyeleri yaşla birlikte azalır ve yaşlı erkek bireylerde düşük androjen seviyeleri bilişsel bozukluk gelişimiyle yakından ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, androjenlerin nöroprotektif etkilere sahip olduğunu ve androjen eksikliğinin diğer etkilerinin yanı sıra oksidatif stresi artırarak ve sinaptik plastisiteyi azaltarak bilişsel işlevi bozduğunu göstermiştir. Ayrıca, klinik çalışmalar da androjen eksikliğinin bilişsel bozulma ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Cai & Li, 2020).

3.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Androjenlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri karmaşıktır. Optimal testosteron seviyeleri, endotelial fonksiyonları iyileştirerek damar genişlemesini destekleyebilir ve hipertansiyon riskini azaltabilir. Ancak, aşırı androjen seviyeleri kan basıncını artırabilir ve aterosklerotik süreçleri hızlandırabilir. Orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde düşük testosteron seviyeleri, insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkilidir; bu durumlar kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artırır. düşük testosteron seviyeleri ileri yaşlardaki erkeklerde inme ve geçici iskemik atak gibi kardiyovasküler olayları öngörmekte ve daha yüksek kardiyovasküler ile genel ölüm oranlarıyla ilişkili bulunmaktadır (Rosano, Cornoldi, & Fini, 2005)

Bu nedenle, testosteronun kardiyovasküler sağlığa etkileri doz bağımlı olup bireysel değişkenlik gösterebilir.

3.6. Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Biyolojik cinsiyeti belirlemenin yanı sıra, cinsiyet hormonlarının bağışıklık hücresi faaliyetlerinin düzenlenmesi ve bağışıklık aracılı hasara karşı hedef organ duyarlılığının modülasyonu yoluyla sağlık ve hastalığı etkilediği bilinmektedir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve multipl skleroz gibi sistemik otoimmün bozukluklar kadınlarda daha sık görülürken, kanser bunun tam tersini göstermektedir (Gubbels Bupp & Jorgensen, 2018).

Sonuç olarak, androjenler yalnızca üreme sistemi ile sınırlı kalmayıp, kas-iskelet sağlığından beyin fonksiyonlarına, metabolizmadan bağışıklık sistemine kadar birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde kritik roller üstlenmektedir. Testosteron seviyelerindeki dengesizlikler, çeşitli hastalıkların gelişimine yol açabilir ve bu nedenle androjenlerin biyolojik etkileri üzerine yapılan araştırmalar klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

4. ANDROJEN EKSİKLİĞİ VEYA FAZLALIĞININ ETKİLERİ

Androjen biyosentezi (testislerdeki Leydig hücrelerinde Luteinize Hormon (LH) kontrolü altında testosteron (T) üretimi ve periferik dokularda lokal kontrol altında 5 α -dihidrotestosteron (5 α -DHT) üretimi), erkeklerde cinsiyet belirlenmesi ve olgun cinsel gelişim için esastır. Bu androjenlerin yokluğunda hipogonadizm ve psödohermafroditizm meydana gelir (Geissler et al., 1994). Androjen etkisinin hem eksikliği hem de fazlalığı, genel metabolizma, kardiyovasküler sistem, kaslar, kemikler, beyin ve psikolojik sistem dahil olmak üzere diğer organ sistemleri üzerinde olumsuz etkilerle yaşamın herhangi bir döneminde de ortaya çıkabilir (Naamneh Elzenaty et al., 2022). Erkekler yaşlandıkça, dolaşımdaki testosteronda yavaş bir azalma görülür ve bu durum libidonun azalması, osteoporoz ve kas

kütlesi kaybı gibi olumsuz etkilere yol açabilir. Bu belirtiler, tüm erkekleri eşit şekilde etkilemeyen ve “andropoz” olarak adlandırılan durumun semptomlarıdır (Beg, Al-Khoury, & Cunningham, 2008). Prostat hastalıkları, örneğin benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri, yaşlanan erkeklerde yaygın olup, gonadlardan salınan dolaşımdaki testosteronun azaldığı dönemde androjen bağımlı olarak gelişir (Penning, 2010).

5. ANDROJENLERİN GÜNCEL FARMAKOLOJİK KULLANIMI

Androjenler, özellikle testosteron ve türevleri, birçok klinik durumda terapötik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde androjenlerin farmakolojik kullanımı başlıca hipogonadizm, kas kaybı sendromları, osteoporoz, anemi ve bazı cinsiyet uyum terapileri gibi endikasyonları içermektedir (Handelsman, 2000) (Tablo 2).

Tablo 2. Androjen İçeren İlaçlar ve Kullanım Şekilleri

İlaç Adı	Etken Madde	Kullanım Alanı	Uygulama Yolu
Testosteron Enanthate	Testosteron Enantat	Hipogonadizm, cinsiyet uyumu	Kas içi enjeksiyon
Testosteron Cypionate	Testosteron Sipionat	Hipogonadizm, anemi	Kas içi enjeksiyon
Testosteron Undecanoate	Testosteron Undekanoat	Hipogonadizm	Oral / Kas içi enjeksiyon
Mesterolone (Proviron)	Mesterolone	Hipogonadizm, erkek infertilitesi	Oral
Fluoxymesterone	Fluoksimesteron	Hipogonadizm, anemi, osteoporoz	Oral
Danazol	Danazol	Endometriozis, anjiyoödem, meme hastalıkları	Oral
Oxandrolone	Oksandrolon	Kas kaybı, sarkopeni, yanık sonrası rehabilitasyon	Oral
Nandrolone Decanoate	Nandrolon Dekanoat	Anemi, osteoporoz, kas kaybı	Kas içi enjeksiyon
Stanozolol	Stanozolol	Anemi, herediter anjiyoödem	Oral /Kas içi enjeksiyon
Oxymetholone	Oksimetolon	Şiddetli anemi, kas kaybı	Oral

6. GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE YENİ YAKLAŞIMLAR

6.1. Selektif Androjen Reseptör Modölatörlerinin Mevcut ve Gelecekteki Klinik Uygulamaları

6.1.1. Osteoporoz

Osteoporoz için mevcut tedaviler, kemik yıkımını durdurabilen ancak süreci tersine çeviremeyen anti-resorptif olsa da çok sayıda SARM, hayvan modellerinde yeni kemik büyümesini teşvik etme ve kemik gücünü artırma yeteneğini göstermiştir. Son zamanlarda, dört seçici androjen reseptör modölatörü (SARM) olan BA321, YK11, ostarine ve LY305, osteoporozun potansiyel tedavisinde umut vadetmektedir. Bunlar Tablo 2'de listelenmiştir. BA321, orşiektomize farelerde hem androjen reseptör (AR) hem de östrojen reseptörlerine (ER) bağlanarak androjenik etkiler olmaksızın kemik kaybını tersine çevirebilir (Watanabe et al., 2016) Yatsu ve arkadaşları, AR aracılı genomik olmayan aktivite yoluyla osteoblast hücre proliferasyonunu hızlandırabilen YK11'i tanımlamıştır. Fare osteoblast hücreleri (MC3T3-E1) YK11 ile tedavi edildiğinde, osteojenik aktiviteyi de teşvik etmiş, osteoblasta özgü farklılaşma belirteçlerini artırmış ve alkalın fosfataz (ALP) aktivitesini (osteoblast olgunlaşmasının bir belirteci) artırmıştır (Yatsu et al., 2018). Hoffmann ve arkadaşları, menopoz sonrası osteoporozun sıçan modelinde ostarinin (Enobosarm) kemik güçlendirici özelliklerini araştırmıştır (11). Ovariektomiden sekiz hafta sonra, dişi sıçanlar 5 hafta boyunca günlük olarak düşük, orta veya yüksek dozlarda ostarin ile tedavi edilmiş, düşük doz grubunun hiçbir faydası görülmezken, orta ve yüksek doz grupları kemik hacmi, yoğunluğu ve kemik mineral yoğunluğu dahil olmak üzere mikroyapısal endekslerde karşılaştırılabilir iyileşmeler göstermiştir (Hoffmann et al., 2019) (Tablo 3).

6.1.2. Alzheimer hastalığı

Yaşlı erkeklerde dolaşımdaki testosteron seviyeleri beyindeki amiloid β ($A\beta$) protein seviyeleri ile ters orantılı olduğundan, androjen tükenmesi Alzheimer hastalığının gelişiminde rol oynamaktadır (Akita et al., 2013). Hipogonadal erkekler ayrıca epizodik bellek, çalışma belleği, işlem hızı, görsel-uzamsal işlem ve yürütme işlevi dahil olmak üzere bilişsel süreçlerde bir düşüş yaşarken (Ciocca et al., 2016; Holland, Bandelow, & Hogervorst, 2011), daha yüksek bir serbest testosteron endeksi, gelişmiş görsel ve sözel bellek, görsel-uzamsal işlevsellik, görsel-motor tarama ve görsel bellekte daha düşük bir düşüş oranı ile ilişkilidir (Moffat et al., 2002). Bu işlevlerin beynin AR-modülasyonlu bölgeleri tarafından düzenlendiği göz önüne alındığında (Burkhardt et al., 2006), SARM'lerin hipogonadizm ile ilişkili bilişsel bozukluklar için bir tedavi olarak potansiyel etkisi önemlidir. 2013 yılında, NEP28 SARM'nin prostat üzerinde ciddi etkileri olmaksızın $A\beta$ parçalayıcı bir enzim olan neprilysin aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (Akita et al., 2013) (Tablo 3).

6.1.3. Meme kanseri

Meme kanseri tedavi sonuçlarındaki iyileşme, artan androjen sentezi ile ilişkilendirilmiştir (Burkhardt et al., 2006). Bununla birlikte, androjenler kadınlarda virilizasyona da neden olabilir. Meme kanseri sağkalımındaki iyileşme, ER-pozitif meme kanserlerinin %85'inde ve ER-negatif meme kanserlerinin %95'inde görülen AR ekspresyonu ile ilişkilidir (McNamara et al., 2013) (Tablo 3).

6.1.4. Stres üriner inkontinans (SUI)

Kadınlar yaşlandıkça, menopoiz sonrası dolaşımdaki hormon seviyeleri azalır ve pelvik taban kasları atrofiye uğrar. Pelvik organlar ve alt üriner traktusun desteği zayıfladığında, idrar yapmada zorluk ortaya çıkar. Virilizasyon ve uterin

hiperplaziye neden olabileceğinden, androjenler SUI tedavisi için optimal bir seçenek değildir ve günümüzde bu durumu tedavi edebilecek başka bir tıbbi tedavi bulunmamaktadır. GTx-024 (Enobosarm) ve GTx-027 (GTx-024 analogu) adlı iki SARM, overleri alınmış fare modelinde pelvik taban kas kütleini seçici olarak artırarak SUI tedavisinde prelinik düzeyde potansiyel göstermiştir (Ponnusamy et al., 2017) (Tablo 3).

6.1.5. Prostat Kanseri (PCa)

Solomon ve arkadaşları, PCa tedavisi için araştırılan iki SARM olan FL442 ve MK-4541'i yakın zamanda gözden geçirmiştir. FL442, prostat kanseri hücre modellerinde androjen reseptörü (AR) antagonisti olarak hareket etmiş ve enzalutamid ile karşılaştırılabilir bir etkinlik göstermiştir (Poutiainen et al., 2014). Öte yandan, MK-4541, androjen bağımsız ve AR pozitif PCa hücre hatlarında apoptozu indüklemiştir (Schmidt et al., 2014).

S42 SARM, PCa için ileriye dönük bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. S42'nin prostatı korurken kas üzerinde anabolik etkileri olduğu gözlemlenmiştir (Gao et al., 2006) (Tablo 3).

6.1.6. Duchenne musküler distrofi (DMD)

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), iskelet kası proteini olan distrofindeki mutasyonlar nedeniyle ilerleyici kas kaybı ve zayıflığa yol açan ciddi bir genetik hastalıktır. Günümüzde kortikosteroidler standart tedavi olarak kullanılmaktadır, ancak uzun süreli kullanımının yan etkilerinden biri kas kaybıdır. SARMs, hedef dışı androjenik yan etkiler oluşturmada kas ve kemik üzerinde anabolik faydalar sağlayarak androjenlere göre belirgin bir avantaj sunmaktadır. Çalışmalar, GLP0492'nin vücut ağırlığını, kas kütleini, diyafram kasılma gücünü ve koşu performansını artırabildiğini göstermiştir (Cozzoli et al., 2013; Solomon et al., 2019).

Başka bir çalışmada Ponnusamy ve ark., anabolik androjen aktivitesinin yokluğunun DMD’li genç erkeklerin sağlık durumunu daha da kötüleştirdiğini ve SARM tedavisinin fiziksel işlev kaybını tersine çevirerek yaşam süresini uzatabileceğini öne sürmüştür. GTx-026 (GTx-024’ün bir analogu) kullanıldığında, distrofin mutasyonu taşıyan farelerde fibröz dokunun azaldığı; kardiyopulmoner fonksiyon, vücut ağırlığı, yağsız kütle, kavrama gücü ve hayatta kalma süresinin arttığı gözlemlenmiştir (Ponnusamy et al., 2017) (Tablo 3).

6.1.7. Kas erimesi

Androjenik yan etkiler olmadan seçici anabolik aktivite göstermeleri nedeniyle, SARMs kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), HIV, son dönem karaciğer ve böbrek hastalıkları, kronik enfeksiyonlar, uzun süreli hareketsizlik ve kronik glukokortikoid kullanımı gibi birçok kronik hastalığa bağlı kas kaybını tedavi etme potansiyeline sahiptir (Christiansen et al., 2020).

Son dönemde yapılan birkaç Faz I çalışması, SARM GSK2881078’in güvenliği, tolere edilebilirliği, farmakokinetiği ve farmakodinamiğini değerlendirmiştir. Clark ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada (NCT02045940), sağlıklı erkekler ve postmenopozal kadınlara 7 veya 14 gün boyunca farklı dozlarda oral GSK2881078 uygulanmış ve bunun, diğer SARMs’lerde de gözlemlendiği gibi HDL seviyelerinde düşüşle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılanların yarısında advers etkiler görülmesine rağmen, bu etkiler plasebo ve aktif tedavi grupları arasında eşit şekilde dağıldığı için, doz aralığının iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır. Bu erken aşama klinik çalışmalar, GSK2881078’in kaşeksi tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Clark et al., 2017) (Tablo 3).

Tablo 3. SARM'lerin potansiyel uygulamaları (Christiansen et al., 2020).

İlaç Adı	Potansiyel Uygulama	Subject of trials	Uygulama Yolu	Trials progress
BA321	Osteoporoz	İn vivo	Subkutan	-
YK11	Osteoporoz	İn vitro	N/A	-
LY305	Osteoporoz, kas kaybı, DMD	İn vivo/kadavra/insan	Jel	Faz 1
Ostarine/Enobosarm	Osteoporoz	İn vivo	Oral	-
Enobosarm/GTx-024	SUI	İnsan	Oral	Faz 2
GTx-027 (GTz-024 analog)	SUI	İn vivo	Oral	-
Enobosarm/GTx-024	Meme kanseri	İnsan	Oral	Faz 2
NEP28	Alzheimer Hastalığı	İn vitro/İn vivo	Subkutan	-
GTx-026 (analog GTx-024)	DMD	İn vivo	Oral	-
GLP0492	DMD	İn vitro/İn vivo	Subkutan	-
LY2452473	Prostat kanseri	İnsan	Oral	Faz 2
S42	Prostat kanseri	İn vitro	N/A	-
FL442	Prostat kanseri	İn vitro/İn vivo	Oral	-
MK-4541	Prostat kanseri	İn vitro/İn vivo	Oral	-
S-23	Doğum kontrolü	İn vivo	Oral/IV	-
S42	Kas erimesi	İn vitro	N/A	Faz 1
GSK2881078	Kas erimesi	İnsan	Oral	Faz 2
Gtx-024/Enobosarm	Kas erimesi	İnsan	Oral	Faz 3

7. SONUÇLAR VE PERSPEKTİFLER

Androjenler, özellikle testosteron ve türevleri, hipogonadizm, kas kaybı sendromları, osteoporoz, anemi ve cinsiyet uyumu terapileri gibi birçok klinik durumda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hormonlar, erkeklerde ve belirli durumlarda kadınlarda endokrin dengeyi sağlamaya, kas-kemik bütünlüğünü korumaya ve metabolik işlevleri desteklemeye yardımcı olmaktadır. Ancak androjen tedavisi her hasta için

bireysel olarak değerlendirilmelidir. Günümüzde, androjenlerin daha güvenli kullanımını sağlamak amacıyla yapılan araştırmalar hızla ilerlemektedir. Selektif androjen reseptör modölatörleri (SARMs) gibi yeni ajanlar, yalnızca kas ve kemik dokusunu hedef alarak istenmeyen yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, kontrollü salınım sağlayan transdermal formlar, testosteron mikrogramları ve biyoteknolojik implantlar gibi yeni yaklaşımlar, tedavi etkinliğini artırırken advers etkileri en aza indirmeyi hedeflemektedir. Sonuç olarak, androjen tedavisi gelişen farmakolojik yaklaşımlar ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarıyla daha güvenli ve etkili hale gelmektedir. Gelecekte, daha spesifik etki gösteren, minimal yan etkiye sahip yeni androjen terapötik ajanlarının geliştirilmesiyle, bu tedavilerin klinik kullanımı daha yaygın ve güvenilir hale gelecektir.

KAYNAKÇA

- Akita, K., Harada, K., Ichihara, J., Takata, N., Takahashi, Y., & Saito, K. (2013). A novel selective androgen receptor modulator, NEP28, is efficacious in muscle and brain without serious side effects on prostate. *European Journal of Pharmacology*, 720(1), 107-114. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.042>
- Aleman, M. (2022). The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *Int J Mol Sci*, 23(19). doi:10.3390/ijms231911952
- Beg, S., Al-Khoury, L., & Cunningham, G. R. (2008). Testosterone replacement in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 15(4), 364-370. doi:10.1097/MED.0b013e328305081a
- Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., . . . Yialamas, M. A. (2018). Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 103(5), 1715-1744. doi:10.1210/jc.2018-00229
- Blouin, K., Boivin, A., & Tchernof, A. (2008). Androgens and body fat distribution. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 108(3), 272-280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.09.001>
- Burkhardt, M. S., Foster, J. K., Clarnette, R. M., Chubb, S. A. P., Bruce, D. G., Drummond, P. D., . . . Yeap, B. B. (2006). Interaction between Testosterone and Apolipoprotein E ε4 Status on Cognition in Healthy Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 1168-1172. doi:10.1210/jc.2005-1072

- Cai, Z., & Li, H. (2020). An Updated Review: Androgens and Cognitive Impairment in Older Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 586909. doi:10.3389/fendo.2020.586909
- Christiansen, A. R., Lipshultz, L. I., Hotaling, J. M., & Pastuszak, A. W. (2020). Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? *Transl Androl Urol*, 9(Suppl 2), S135-s148. doi:10.21037/tau.2019.11.02
- Ciocca, G., Limoncin, E., Carosa, E., Di Sante, S., Gravina, G. L., Mollaioli, D., . . . Jannini, E. A. (2016). Is Testosterone a Food for the Brain? *Sexual Medicine Reviews*, 4(1), 15-25. doi:https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.10.007
- Clark, R. V., Walker, A. C., Andrews, S., Turnbull, P., Wald, J. A., & Magee, M. H. (2017). Safety, pharmacokinetics and pharmacological effects of the selective androgen receptor modulator, GSK2881078, in healthy men and postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol*, 83(10), 2179-2194. doi:10.1111/bcp.13316
- Cozzoli, A., Capogrosso, R. F., Sblendorio, V. T., Dinardo, M. M., Jagerschmidt, C., Namour, F., . . . De Luca, A. (2013). GLPG0492, a novel selective androgen receptor modulator, improves muscle performance in the exercised-mdx mouse model of muscular dystrophy. *Pharmacological Research*, 72, 9-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.003
- Fanelli, F., Baronio, F., Ortolano, R., Mezzullo, M., Cassio, A., Pagotto, U., & Balsamo, A. (2018). Normative Basal Values of Hormones and Proteins of Gonadal and Adrenal Functions from Birth to Adulthood. *Sex Dev*, 12(1-3), 50-94. doi:10.1159/000486840
- Flück, C. E., Meyer-Böni, M., Pandey, A. V., Kempná, P., Miller, W. L., Schoenle, E. J., & Biason-Lauber, A. (2011). Why

boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. *Am J Hum Genet*, 89(2), 201-218. doi:10.1016/j.ajhg.2011.06.009

Gao, W., Wu, Z., Bohl, C. E., Yang, J., Miller, D. D., & Dalton, J. T. (2006). Characterization Of The In Vitro Metabolism Of Selective Androgen Receptor Modulator Using Human, Rat, And Dog Liver Enzyme Preparations. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(2), 243-253. doi:https://doi.org/10.1124/dmd.105.007112

Geissler, W. M., Davis, D. L., Wu, L., Bradshaw, K. D., Patel, S., Mendonca, B. B., . . . Andersson, S. (1994). Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet*, 7(1), 34-39. doi:10.1038/ng0594-34

Gubbels Bupp, M. R., & Jorgensen, T. N. (2018). Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol*, 9, 794. doi:10.3389/fimmu.2018.00794

Handelsman, D. J. (2000). Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatriya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencé, & D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.

Handelsman, D. J., Cooper, E. R., & Heather, A. K. (2022). Bioactivity of 11 keto and hydroxy androgens in yeast and

- mammalian host cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 218, 106049. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.106049
- Hoffmann, D. B., Komrakova, M., Pflug, S., von Oertzen, M., Saul, D., Weiser, L., . . . Sehmisch, S. (2019). Evaluation of ostarine as a selective androgen receptor modulator in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(2), 243-255. doi:10.1007/s00774-018-0929-9
- Holland, J., Bandelow, S., & Hogervorst, E. (2011). Testosterone levels and cognition in elderly men: A review. *Maturitas*, 69(4), 322-337. doi:https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.05.012
- Horstman, A. M., Dillon, E. L., Urban, R. J., & Sheffield-Moore, M. (2012). The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(11), 1140-1152. doi:10.1093/gerona/gls068
- Houghton, L. C., Howland, R. E., Wei, Y., Ma, X., Kehm, R. D., Chung, W. K., . . . Terry, M. B. (2021). The Steroid Metabolome and Breast Cancer Risk in Women with a Family History of Breast Cancer: The Novel Role of Adrenal Androgens and Glucocorticoids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 30(1), 89-96. doi:10.1158/1055-9965.Epi-20-0471
- McNamara, K. M., Yoda, T., Miki, Y., Chanplakorn, N., Wongwaisayawan, S., Incharoen, P., . . . Sasano, H. (2013). Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci*, 104(5), 639-646. doi:10.1111/cas.12121
- Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis

and its disorders. *Endocr Rev*, 32(1), 81-151.
doi:10.1210/er.2010-0013

Moffat, S. D., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Blackman, M. R., Harman, S. M., & Resnick, S. M. (2002). Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5001-5007. doi:10.1210/jc.2002-020419

Murashima, A., Kishigami, S., Thomson, A., & Yamada, G. (2015). Androgens and mammalian male reproductive tract development. *Biochim Biophys Acta*, 1849(2), 163-170. doi:10.1016/j.bbagr.2014.05.020

Naamneh Elzenaty, R., du Toit, T., & Flück, C. E. (2022). Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 36(4), 101665. doi:10.1016/j.beem.2022.101665

O'Donnell, L., Stanton, P., & de Kretser, D. M. (2015). Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis.

Penning, T. M. (2010). New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17(3), 233-239. doi:10.1097/MED.0b013e3283381a31

Ponnusamy, S., Sullivan, R. D., Thiyagarajan, T., Tillmann, H., Getzenberg, R. H., & Narayanan, R. (2017). Tissue Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Increase Pelvic Floor Muscle Mass in Ovariectomized Mice. *J Cell Biochem*, 118(3), 640-646. doi:10.1002/jcb.25751

Poutiainen, P. K., Huhtala, T., Jääskeläinen, T., Petsalo, A., Küblbeck, J., Kaikkonen, S., . . . Pulkkinen, J. T. (2014).

- Preclinical pharmacology of FL442, a novel nonsteroidal androgen receptor modulator. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 387(1), 8-18.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.02.008>
- Pretorius, E., Arlt, W., & Storbeck, K. H. (2017). A new dawn for androgens: Novel lessons from 11-oxygenated C19 steroids. *Mol Cell Endocrinol*, 441, 76-85.
doi:[10.1016/j.mce.2016.08.014](https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.014)
- Rosano, G. M., Cornoldi, A., & Fini, M. (2005). Effects of androgens on the cardiovascular system. *J Endocrinol Invest*, 28(3 Suppl), 32-38.
- Schmidt, A., Meissner, R. S., Gentile, M. A., Chisamore, M. J., Opas, E. E., Scafonas, A., . . . Ray, W. J. (2014). Identification of an anabolic selective androgen receptor modulator that actively induces death of androgen-independent prostate cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 143, 29-39.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.005>
- Shigehara, K., Izumi, K., Kadono, Y., & Mizokami, A. (2021). Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med*, 10(3). doi:[10.3390/jcm10030530](https://doi.org/10.3390/jcm10030530)
- Solomon, Z. J., Mirabal, J. R., Mazur, D. J., Kohn, T. P., Lipshultz, L. I., & Pastuszak, A. W. (2019). Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sexual Medicine Reviews*, 7(1), 84-94.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.09.006>
- Storbeck, K. H., Bloem, L. M., Africander, D., Schloms, L., Swart, P., & Swart, A. C. (2013). 11 β -Hydroxydihydrotestosterone and 11-ketodihydrotestosterone, novel C19 steroids with androgenic activity: a putative role in castration resistant

- prostate cancer? *Mol Cell Endocrinol*, 377(1-2), 135-146. doi:10.1016/j.mce.2013.07.006
- Swart, A. C., du Toit, T., Gourgari, E., Kidd, M., Keil, M., Faucz, F. R., & Stratakis, C. A. (2021). Steroid hormone analysis of adolescents and young women with polycystic ovarian syndrome and adrenocortical dysfunction using UPC(2)-MS/MS. *Pediatr Res*, 89(1), 118-126. doi:10.1038/s41390-020-0870-1
- Turcu, A. F., Rege, J., Auchus, R. J., & Rainey, W. E. (2020). 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 16(5), 284-296. doi:10.1038/s41574-020-0336-x
- van Rooyen, D., Gent, R., Barnard, L., & Swart, A. C. (2018). The in vitro metabolism of 11 β -hydroxyprogesterone and 11-ketoprogesterone to 11-ketodihydrotestosterone in the backdoor pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 178, 203-212. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.12.014
- Watanabe, K., Hirata, M., Tominari, T., Matsumoto, C., Endo, Y., Murphy, G., . . . Miyaura, C. (2016). BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 478(1), 279-285. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.027
- Wilson, J. D., Auchus, R. J., Leihy, M. W., Guryev, O. L., Estabrook, R. W., Osborn, S. M., . . . Renfree, M. B. (2003). 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol is formed in tammar wallaby pouch young testes by a pathway involving 5 α -pregnane-3 α ,17 α -diol-20-one as a key intermediate. *Endocrinology*, 144(2), 575-580. doi:10.1210/en.2002-220721

Yatsu, T., Kusakabe, T., Kato, K., Inouye, Y., Nemoto, K., & Kanno, Y. (2018). Selective Androgen Receptor Modulator, YK11, Up-Regulates Osteoblastic Proliferation and Differentiation in MC3T3-E1 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(3), 394-398. doi:10.1248/bpb.b17-00748

OKSİTOSİK İLAÇLAR VE GÜNCEL FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Saliha Sena KARCIOĞLU¹

Hamza HALICI²

Zeynep KARAKÖY³

Uterus düz kasını uyararak uterus motilitesini artıran oksitosik ilaçlar, rahim kasılmalarını uyararak öncelikle doğum eylemini başlatmak ve güçlendirmek, doğumun hızını artırmak ve doğum sonrası kanamayı kontrol etmek için ayrıca gerekli durumlarda ise tıbbi-terapötik abortusu sağlamak için obstetride kullanılırlar (Parry Smith et al., 2020). Oksitosik olarak;

1. Oksitosin,
2. Ergot alkaloidleri (ergonovin, metilergonovin)
3. Prostaglandinler (PGE₂, PGF_{2α}, 15-metil-PGF_{2α} vb.) (A. J. Jones, Federspiel, & Eke, 2023) ve
4. Hipertonik solüsyonlar kullanılır.

1. OKSİTOSİN

Hipotalamusta sentezlenip arka hipofiz bezinden salgılanan oksitosin siklik nonapeptid yapısı ile vazopressine

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD., ssenakarci_25@hotmail.com, ORCID: 0009-0002-4894-568X.

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Hıms Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri AD., hamzahalici@gmail.com, 0000-0002-2028-6603.

³ Araş.Gör., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji AD., aylinaydin@atauni.edu.tr, 0009-0006-5793-5562.

benzemektedir. Oksitosin kendine özgü reseptörleri (OTR) ve vazopressin reseptörlerini (V_1 , V_2) aktiveştirerek etki oluşturur. Oksitosinin kendi reseptörlerine karşı afinitesi, vazopressin reseptörlerine karşı afinitesinden 30-80 kat daha fazladır. Oksitosinin salgılanmasını uterus ve vajinanın genişlemesi (doğum, koitus), hemoraji, meme emme, psikolojik stres, plazmanın hipertonikliği, anjotensin, noradrenalin gibi faktörler artırır (C. Jones, Barrera, Brothers, Ring, & Wahlestedt, 2017; Uvnäs-Moberg, Handlin, & Petersson, 2014). Etil alkol, relaksin, narkotik analjezikler ve atriyal natriüretik hormon ise oksitosinin salgılanmasını azaltan faktörlerdir (King, Gano, & Becker, 2020).

Oksitosin gebelere ufak dozlarda uygulandığında myometriyumun kontraksiyonlarının gücünü ve sıklığını artırırsa da kasılma sonrası gevşeme engellenmez. Böylece fizyolojik doğum ağrılarıyla örtüşen bir tablo görülür. Yüksek dozda verildiğinde ise gevşeme engellenir ve uterus tonüsünü artırır; bu da uterusu kontraktür oluşumuna neden olabilir. Gebelik süresince artan östrojene bağlı olarak myometriyumun oksitosine duyarlılığı artış gösterir. Doğumun başlangıcında ise duyarlılık maksimum düzeydedir. Oksitosin alveollerin çevresindeki myoepitelial hücreleri kasarak anne sütünün duktuslara ve sinuslara geçmesini sağlar. Oksitosin vazodilatasyon yaparak doza bağımlı hipotansiyona neden olur. Aşırı dozda vazopressin reseptörlerinin aktivasyonu nedeniyle tansiyonda kısa süren düşme ve sonrasında uzun süren bir yükselme yapar. Antidiüretik hormona göre oldukça zayıf bir antidiüretiktir. Doğumun gerçekleşmesi için verilen oksitosin i.v. infüzyonu 20ml/dk' nın üzerinde ve gebeye bununla birlikte 3 litrenin üstünde hipotonik sıvı takviyesi su zehirlenmesine yol açar. V_{1B} reseptörleri aracılığı ile ön hipofizden ACTH, laktotrof hücrelere direkt etkisi ile prolaktin salgılanmasını artırır. Santral etki ile annelik içgüdüsünü destekler ve amnezi yapar.

Oksitosinin **enjeksiyonluk solüsyonu**, doğumda amniyon kesesi açılmış kadına 10 iü oksitosin 1 lt % 0.9'luk sodyum klorür veya laktatlı Ringer gibi izotonik tuz solüsyonuna katılır; infuzyona dakikada 10 damla (0.5 ml) hızı ile başlanır. 15 dakikada bir infüzyon hızı duruma göre 5-10 damla artırılabilir; maksimum hız sınırı 60 damla (3 ml) / dk'dır. Doğum sonu kanamayı durdurmak için yavaş uygulama ile i.v. yolla 5 iü ya da i.m. 5-10 iü verilir. Oksitosin **burun spreyi** emzirmeden 2-5 dk önce her iki burun deliğine bir kez sıkılır. **Oksitosin sitrat ve dezaminoksotin** 100 Ü' lik tablet formunda dilaltı yolla uygulanır. **Arka hipofiz tozu** ise ADH ile birlikte mililitresinde 10 iü'lik oksitosin içerir.

Oksitosin uygulaması aşırı duyarlılık, geçirilmiş sezaryen öyküsü, prematürite, anormal fetal pozisyon, fetal distres, plasenta previa ve sefalopelvik uyuşmazlıkta kontrendike olup çoğul gebelik ve hipertansiyon varlığında önlem alınmalıdır.

Oksitosinin bu kullanım alanlarına dair ya da ek olarak güncel çalışmaları inceleyecek olursak, oksitosinin otizm spektrum bozukluğu (ASD), şizofreni, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik durumlar üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Şöyle ki otizmlili bireylerde burun spreyi formunda oksitosin kullanımının sosyal etkileşim becerilerini artırabileceği gösterilmiştir. Ancak etkinin bireyler arasında değişkenlik gösterdiği ve genetik faktörlerin bu yanıtı etkileyebileceği belirtilmiştir (Feng, Wong, Mahendran, Chan, & Spencer, 2017; Quintana et al., 2021). Sosyal anksiyetesi olan bireylerde oksitosin kullanımının, sosyal etkileşim sırasında stres düzeylerini azalttığı ancak uzun vadeli etkinliğinin daha fazla araştırılması gerektiği belirtilmiştir (Neumann & Slaterry, 2016). Son yıllarda oksitosinin Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı üzerine araştırmalar artmaktadır (Ye et al., 2024). Oksitosinin nörotransmitter sistemlerle etkileşimi, beyin ağları üzerindeki

etkisi ve nörogörüntüleme çalışmaları ile oksitosinin sosyal biliş üzerindeki etkisini inceleniyor (Davies et al., 2024; Wu, Feng, Lu, Liu, & Liu, 2020). Oksitosinin romantik ilişkiler, ebeveyn-çocuk bağlanması ve stres yönetimi üzerindeki etkileri araştırılıyor. 2022' de yayınlanan sistematik bir inceleme, erken ebeveyn-çocuk ilişkisi oluşumunda oksitosinin rolünü vurguladı. Ebeveyn oksitosin seviyelerinin, bağlanma için çok önemli olan ebeveyn dokunuşu, bakışı ve duygulanım senkronizasyonu ile pozitif ilişkili olduğunu buldu (Shorey, Asurlekar, Chua, & Lim, 2023). 2012'de yayınlanan bir çalışma, oksitosinin erken romantik bağlanmadaki rolünü inceledi. Oksitosin seviyelerinin yeni sevgililerde bekarlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve bu seviyelerin çiftlerde etkileşimli karşılıklılık, olumlu etki ve senkronize ikili durumlarla ilişkili olduğunu buldu (Schneiderman, Zagoory-Sharon, Leckman, & Feldman, 2012). 2018'den bir başka çalışma, oksitosinin romantik çiftlerde sosyal desteğin ağrı kesici etkilerini nasıl artırdığını araştırdı. Oksitosinin, ağrıyla ilişkili sinirsel aktiviteyi azaltarak partner desteğinin faydalı etkilerini artırdığını buldu (Kreuder et al., 2019).

Oksitosinin kalp-damar sağlığı ve metabolik süreçler üzerindeki etkileri de araştırılmaktadır. Oksitosinin, miyokardiyal iskemi-reperfüzyona tabi tutulan sıçanlarda enfarktüs boyutunu ve ventriküler aritmiyi azaltması oksitosinin kalp yetmezliğine karşı koruma potansiyelini ortaya koymaktadır. Ayrıca antiinflamatuvar ve antioksidan yolları aktive ederek kardiyomiyosit apoptozunu ve miyokardiyal fibrozisi azaltır (Szczepanska-Sadowska, Cudnoch-Jedrzejewska, & Wsol, 2020). Oksitosin, vasküler yatağa bağlı olarak hem vazokonstriksiyon hem de vazodilatasyona neden olarak vasküler tonusu ve kan akışını düzenleyebilir. Kök hücrelerin endotel ve düz kas hücrelerine farklılaşmasını uyararak anjiyogenezi destekler (Jankowski, Broderick, & Gutkowska, 2020).

Oksitosin, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etkiler gösterir (Jankowski et al., 2020). İnflamasyondaki bu azalma, kardiyovasküler ve metabolik sağlığın korunması için çok önemlidir.

Oksitosin, kardiyomiyositlerde glikoz alımını artırarak glikoz toleransını iyileştirdiği ve bu etkinin, özellikle diyabet gibi durumlarda metabolik sağlık için faydalı olduğu belirtilmiştir (Jankowski et al., 2020). Oksitosin yağ kütlesini ve sitokin seviyelerini azaltır, bu da obeziteyle ilişkili metabolik sorunların hafifletilmesine yardımcı olabilir (Reiss et al., 2019).

Oksitosinin hipotalamus üzerindeki etkileri incelenerek, iştah kontrolünde nasıl bir rol oynadığı özellikle, oksitosinin ghrelin (açlık hormonu) ve leptin (tokluk hormonu) gibi hormonlarla etkileşimi araştırılmıştır (Liu, Spaulding, Rea, Noble, & Kanoski, 2021). Oksitosin spreyinin iştahı baskılayıcı etkilerini değerlendiren bir meta-analiz çalışması da bulunmaktadır (C.-Y. Chen, Chiang, Kuo, Tam, & Loh, 2021). Oksitosin burun spreyi gibi uygulamaların obez bireylerde kilo kaybını destekleyici olup olmadığı obez bireylerde oksitosin kullanımının kilo kaybına etkisini test eden bir klinik çalışma da bulunmaktadır (Wronski et al., 2022). Bu araştırmalar oksitosinin kilo kontrolü ve obezite tedavisinde potansiyel bir araç olabileceğini göstermektedir. Ancak, insanlarda uzun vadeli etkilerini netleştirmek için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir. Günümüzde oksitosin preparatlarının farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek amacıyla yeni formülasyonlar geliştirilmektedir. Günümüzde oksitosin preparatlarının farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek amacıyla yeni formülasyonlar geliştirilmektedir. Oksitosinin kısa yarı ömrünü uzatmak amacıyla nanopartikül bazlı taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Yeni nesil analogların daha stabil olduğu ve

biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir (Oppong-Damoah, Zaman, D'Souza, & Murnane, 2019).

Özetle, oksitosin obstetrik uygulamalarda halen önemli bir yere sahip olmakla birlikte, daha güvenli ve uzun etkili alternatiflerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Psikiyatrik hastalıklarda oksitosin tedavisinin potansiyeli büyük olsa da, bireysel farklılıklar ve uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Nörodejeneratif ve metabolik hastalıklarda oksitosin umut vaat eden bir ajan olarak görülmektedir. Yeni formülasyonlar ve oksitosin analogları, klinik kullanımı daha etkili ve pratik hale getirebilir.

2. ERGOT ALKALOİDLERİ

Oksitosik etkinliklerinin üstünlüğüne göre ergot alkaloidlerinin sadece aminli olanı **Ergometrin (ergonovin, ergobazin)** ve bunun yarı sentetik türeği olan **Metilergometrin (metilergonovin, metilergobazin)** doğumun 3. Döneminde plasentanın doğumunu kolaylaştırmak ve kan damarı duvarlarındaki düz kas dokusunun daralmasını sağlayıp kan akışını azaltarak doğum sonrası kanamayı önlemek için obstetride kullanılmaktadırlar. Bunlar α -adrenerjik reseptörlerinin zayıf agonistleri ve 5-HT₁ (serotonin) reseptörlerinin parsiyel agonistleri olup uterus myometriyumunda bulunan bu reseptörleri uyarak oksitosik etkilerini gösterirler.

Ergot alkaloidleri normal dozda uterusun doğal kasılmalarının gücünü vesıklığı artırırken aşırı dozda kasılma sonrası gevşetam gerçekleşmez ve artan tonus ile uterusun bir bütün olarak kasılmasına neden olur. Yani, fetüsü dışarı atmak yerine sıkıştırma eğilimi gösterir. Ergometrin ve metilergometrin oral, i.m., s.c. ve i.v. yoldan uygulanırken etkileri çabuk başlar . Absorbsiyonlarının hızı olmaları nedeniyle oral ve i.m. dozları aynıdır. Plasental doğum olur olmaz ivedilikle 0.2 mg dozunda

metilergometrin maleat i.m. uygulanır. Uterus involüsyonunun idamesi için lohusalığın ilk haftasında ise günde 3 kez 0.25 mg oral verilir.

Ergometrin ve metilergometrinin doğumun 1. ve 2. dönemlerinde, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, periferik damar ve koroner kalp hastalığında, sitokrom 3A4 inhibitörleri ve sempatomimetikler ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Obstetrik ve jinekolojik kullanımlarıyla bilinen ergot alkaloidlerine ait son yıllarda yayınlanan çalışmalar, bu bileşiklerin farmakolojisi, klinik etkinliği ve potansiyel yeni kullanımları hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. **Ergometrin ve metilergometrinin**, postpartum kanamada oksitosin, karboprost ve mizoprostol ile etkinlik bakımından karşılaştırıldığında ergometrin, oksitosine kıyasla daha güçlü uterus kasılmalarına neden olurken, yan etki profili (örneğin hipertansiyon riski) nedeniyle daha dikkatli kullanılmalıdır (Gallos et al., 2018; A. J. Jones et al., 2023; Rajendran, Shivanagappa, Siddesh, & Gowda, 2016). Ergometrin, özellikle oksitosin yetersiz olduğunda postpartum kanama için ikinci basamak tedavi olarak önerilir. Genellikle etkinliğini artırmak için oksitosinle birlikte kullanılır (Gallos et al., 2018; Spencer & Lowe, 2019). Metilergometrin, PPH'yi önlemek ve tedavi etmek için Amerika Birleşik Devletleri'nde daha yaygın olarak kullanılır (A. J. Jones et al., 2023).

Ergot alkaloidlerinin doğal kaynaklardan elde edilmesi yerine biyoteknolojik fermentasyon yöntemleriyle üretimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Genetik olarak modifiye edilmiş *claviceps purpurea* ve *aspergillus* türleri, ergometrin ve metilergometrin üretiminde daha verimli hale getirilmiştir (J.-J. Chen, Han, Gong, Yang, & Zhu, 2017; Volnin, Parshikov, Tsybulko, Mizina, & Sidelnikov, 2024; Yao et al., 2022). Yeni farmasötik formülasyonlar (sublingual vb.) geliştirilerek

biyoyararlanımının artırılacağı düşünülmektedir. Ayrıca ergot alkaloidlerinin migren tedavisinde potansiyel kullanımı araştırılmakta olup özellikle metilergometrinin triptanlar ve diğer migren ilaçlarına dirençli hastalarda ve migren ataklarının erken evresinde kullanımı, bazı hastalarda etkili bir vazokonstriktör etki göstermiştir, ancak kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Diener et al., 2002; Snow et al., 2002; Taylor, 2010; Whyte & Tepper, 2009).

3. PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinlerden PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ oksitosik etkileri nedeniyle obstetride kullanılmaktadırlar. PGE_2 'nin oksitosik etkisi $PGF_{2\alpha}$ 'dan 10 kat daha fazladır. PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ i.v. yoldan verildiğinde yarılanma ömrü 30 saniyedir. Karboprost (15 metil $PGF_{2\alpha}$) ise metil grubu sayesinde oksitosik etkisi uzun sürer. Prostaglandinlerin güvenlik aralığı oksitosine göre daha dar olduğu için dozların daha dakik ve titiz bir şekilde ayarlanması gerekmektedir. Uterus gebeliğin son trimestrinde hatta doğumda oksitosine karşı oldukça duyarlıdır ama prostaglandinlere karşı duyarlılığı ise gebelik boyunca duyarlıdır. Bu nedenle doğum indüksiyonu haricinde gebelik süresince oksitosik bir ilacın gerekli olduğu 2. trimestr terapötik-tamamlanmamış-missed abortuslar, intrauterin ex fetüs ve amniyon kesesinin erken rüptürü gibi girişimlerde oksitosinin yerine prostaglandinler tercih edilmektedirler. Etki mekanizmalarının farklılıkları nedeniyle prostaglandinler ile oksitosinin birlikte kullanımı uterusun aşırı stimülasyonuna yol açar.

Prostaglandinler uterusu kasılma servikte gevşeme yaparak servikal kanalı genişletirler. Fetoplasental bariyeri geçebilseler de fetal toksisite nadirdir ve neonatal sarılık insidansını artırmazlar. **Dinoproston(PGE_2)** jel veya tablet şeklinde intravajinal, çözölmüş formuyla ekstraamniyotik olarak

verilir. % 95 oranında akciğerlerde metabolize edilir ve yarılanma süresi yaklaşık 5 dakikadır. Su ve tuz tutulumu yapmadığı için preeklampsili ve eklampsili gebeler için oksitosinden daha üstündür.

Sistemik uygulamalarda bulantı, kusma ve diyare insidansı oksitosine göre fazladır. Ciltte kızarma, baş ağrısı ve baş dönmesi, ateş ve lökosit sayısında artma, hipotansiyon ve kardiovasküler kollaps yapabilir. **Karboprost (15 metil PGF₂α)** ve **Dinoprost (PGF₂α)** kan basıncını yükseltebilir, bronkospazm ve konvülsiyon oluşturabilirler. Dinoprost ayrıca aritmojenik etkiye sahiptir. **PGE₁ analogları Misoprostol** ve **Gemeprost** servikal olgunlaşma ve doğum indüksiyonu için ve gebeliğin 1. ve 2. trimestrinde abortus için kullanılmaktadır. Prostaglandinlerin kullanımı geçirilmiş sezayen ve uzun süren uterus kontraksiyonları tehlikeli ise kontraendikedir. PG'ler göz içi basıncını yükselttikleri için glokomlu hastalarda, aktif kalp hastalığı, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir. Dinoprost ve Karboprost bronşiyal astımlılarda ve epilepsililerde kontrendikedir.

Son yıllarda prostaglandin bileşiklerinin kullanımı, yeni formülasyonları ve farmakolojik etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. 2023 yılında yapılan bir meta-analiz, dinoprostonun servikal olgunlaştırmada ve doğum indüksiyonunda mekanik yöntemlerle (örneğin Foley kateteri) karşılaştırıldığında benzer başarı oranları sunduğunu, ancak yan etkiler açısından farklılıklar gösterebildiğini ortaya koymuştur (Sanchez-Ramos et al., 2024; Taliento et al., 2023). Vajinal ve oral formülasyon karşılaştırmalarına ait yeni çalışmalar, dinoprostonun kontrollü salınım yapan vajinal jellerinin veya sistemlerinin (örn. dinoproston vajinal insert) geleneksel formlara göre daha iyi doz kontrolü sağladığını ve yan etki oranlarını azalttığını göstermektedir (Anh et al., 2022; Nien, Kung, Chen, & Chen, 2023; Yokoyama & Suzuki, 2023). PGF₂α analogu olan

karboprost, özellikle oksitosin ve diğer uterotonik ajanlara dirençli postpartum hemorajide (PPH) kullanılır. 2023'te yapılan bir derleme karboprostun PPH yönetiminde etkinliğini ve güvenliğini vurgulamaktadır. Ancak, gastrointestinal yan etkilerinin sık görülmesi, doz ayarlamalarının önemini ortaya koymuştur (A. J. Jones et al., 2023). İnhalasyon veya intramüsküler yerine intrauterin uygulama yöntemleri üzerine çalışmalar devam etmektedir.

Misoprostol, PGE₁ analogu olarak düşük maliyetli ve etkili bir prostaglandindir. Bir randomize kontrollü çalışmada, sublingual misoprostolün oral ve rektal formlara kıyasla daha hızlı absorbe olduğu ve daha kısa sürede etki gösterdiği ortaya konmuştur (Sheldon et al., 2019). Geleneksel olarak yüksek dozlarda kullanılan misoprostolün daha düşük dozlarla da etkili olabileceği üzerine çalışmalar yapılmaktadır. 2024'te yayınlanan bir çalışmada, 25 mcg misoprostolün bile servikal olgunlaştırmada yeterli olabileceği ve yan etkilerin azaltılabileceği bildirilmiştir (Yenuberi et al., 2024). Meteneprost, daha çok deneysel ve hayvan çalışmalarında incelenen bir prostaglandindir. Biyoyararlanımı artıran Liposomal veya nanopartikül bazlı taşıyıcı sistemlerle meteneprostun daha kontrollü salınım sağlayacağı yönünde fikirler öne sürülebilir potansiyele sahiptir (Lu, Zhang, Wang, & Chen, 2021). Gemeprost, vajinal yolla uygulanan bir prostaglandin olması nedeniyle, servikal olgunlaştırma ve düşük indüksiyonunda alternatif ilaçlarla karşılaştırmalı çalışmalara konu olmaktadır. Son yıllarda, gemeprost ve misoprostolün klinik etkinlikleri ve güvenlik profilleri karşılaştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, gemeprost ve misoprostolün ikinci trimester gebelik sonlandırmalarında benzer başarı oranlarına sahip olduğunu, ancak misoprostolün daha az maliyetli ve daha az yan etki profiline sahip olduğunu göstermiştir (Leichombam & Bawiskar, 2023). Yeni nesil dozaj formlarının geliştirilmesi üzerine yapılan

araştırmalar, gemeprostun kontrollü salınım sağlayan vajinal tablet veya jel formülasyonlarının geliştirilmesi üzerine odaklanmaktadır.

Endometriyal kanser hücreleri üzerinde prostaglandin analoglarının etkisinin araştırılması, gemeprostun bazı kanser hücre hatlarında büyümeyi inhibe edebileceğini yönünde çalışmalar için teşvik etmektedir (Modugno, Ness, Chen, & Weiss, 2005). Ancak, bu konuda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ve şu an için kanser tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir. Özetle, prostaglandinlerin obstetrik ve jinekolojik kullanımına yönelik yeni dozaj ayarlamaları, farklı uygulama yolları ve formülasyonlar üzerine birçok güncel araştırma bulunmaktadır. Özellikle güvenlik profillerini iyileştirmeye yönelik çalışmalar, prostaglandinlerin gelecekteki klinik kullanımını şekillendirmeye devam edecektir.

4. HİPERTONİK SOLÜSYONLAR

Hipertonik solüsyonlar, geçmişte oksitosik ajan olarak intrauterin fötüsün tahliyesi için kullanılmıştır. Ancak günümüzde, bu solüsyonların kullanımı ciddi komplikasyonlar nedeniyle oldukça sınırlıdır. Bunlar;

1. %20 Hipertonik Salin (NaCl)
2. %50 Dekstroz (Glukoz) Solüsyonu
3. Üre Solüsyonu (%30-40)' dur.

Bu solüsyonlar, ikinci trimesterde intrauterin ölü fetüsün tahliyesi için amniyotik kaviteye enjekte edilerek kullanılmıştır. Mekanizması, intrauterin hiperosmolarite oluşturarak sıvının fötal dokulara çekilmesine ve uterus kasılmalarının tetiklenmesine dayanır.

Günümüzde hipertonic solüsyonların oksitosik kullanımına dair araştırmalar azalmış olup, yerini misoprostol (prostaglandin E1), oksitosin ve mifepriston gibi farmakolojik ajanlar almıştır. Ancak geçmişte yapılan çalışmalar bu yöntemlerin etkinliği ve riskleri hakkında bilgi sunmaktadır. Örneğin, %20 hipertonic salinin intraamniyotik uygulanmasının ikinci trimester abortus için etkili olduğu ancak hiponatremi, DIC (dissemine intravasküler koagülopati) ve rahim rüptürü gibi ciddi yan etkilere yol açabileceği belirtilmiştir (Dominguez de Villota, 1973). Üre solüsyonunun kullanıldığı bir çalışmada ise uterus kasılmalarını artırarak gebeliğin sonlandırılmasına yardımcı olduğu, ancak şiddetli dehidratasyon ve elektrolit dengesizliklerine neden olabileceği için günümüzde tercih edilmediği belirtilmiştir (Grimes & Schulz, 1985; Wallach & Castadot, 1986). Bir diğer çalışmada ise hipertonic dekstrozun (glukoz) intraamniyotik infüzyonunun uterotonic etkisi olduğu, ancak maternal hiperglisemi, asidoz gibi potansiyel riskleri taşıdığı için günümüzde güvenli farmakolojik ajanların tercih edildiği bildirilmiştir (Kunders & Hemalatha, 1972; Philipson, Kalhan, Riha, & Pimentel, 1987). Yani, geçmişte hipertonic salin, üre ve dekstroz solüsyonları ikinci trimesterde gebelik sonlandırma amacıyla kullanılmış olsa da, elektrolit dengesizlikleri, koagülopati ve ciddi maternal yan etkiler nedeniyle modern tıpta terk edilmiştir.

KAYNAKÇA

- Anh, N., Duc, T., Ha, N., Giang, D., Dat, D., Thuong, P., ... Duc, N. (2022). Dinoprostone Vaginal Insert for Induction of Labor in Women with Low-Risk Pregnancies: A Prospective Study. *Medical Archives*, 76(1), 39. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.39-44>
- Chen, C.-Y., Chiang, Y.-C., Kuo, T.-C., Tam, K.-W., & Loh, E.-W. (2021). Effects of intranasal oxytocin in food intake and craving: A meta-analysis of clinical trials. *Clinical Nutrition*, 40(10), 5407–5416. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.08.011>
- Chen, J.-J., Han, M.-Y., Gong, T., Yang, J.-L., & Zhu, P. (2017). Recent progress in ergot alkaloid research. *RSC Advances*, 7(44), 27384–27396. <https://doi.org/10.1039/C7RA03152A>
- Davies, C., Martins, D., Dipasquale, O., McCutcheon, R. A., De Micheli, A., Ramella-Cravaro, V., ... Fusar-Poli, P. (2024). Connectome dysfunction in patients at clinical high risk for psychosis and modulation by oxytocin. *Molecular Psychiatry*, 29(5), 1241–1252. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02406-x>
- Diener, H.-C., Jansen, J.-P., Reches, A., Pascual, J., Pitei, D., Steiner, T. J., & Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. (2002). Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *European Neurology*, 47(2), 99–107. <https://doi.org/10.1159/000047960>
- Dominguez de Villota, E. (1973). Complication of hypertonic saline induction of abortion. *Heart & Lung : The Journal*

- of *Critical Care*, 2(1), 116–121. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4488775>
- Feng, L., Wong, J. C., Mahendran, R., Chan, E. S., & Spencer, M. D. (2017). Intranasal oxytocin for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010928.pub2>
- Gallos, I. D., Williams, H. M., Price, M. J., Merriel, A., Gee, H., Lissauer, D., ... Coomarasamy, A. (2018). Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD011689.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub2>
- Grimes, D. A., & Schulz, K. F. (1985). Morbidity and mortality from second-trimester abortions. *The Journal of Reproductive Medicine*, 30(7), 505–514. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3897528>
- Jankowski, M., Broderick, T. L., & Gutkowska, J. (2020). The Role of Oxytocin in Cardiovascular Protection. *Frontiers in Psychology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02139>
- Jones, A. J., Federspiel, J. J., & Eke, A. C. (2023). Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 5(2S), 100731.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100731>
- Jones, C., Barrera, I., Brothers, S., Ring, R., & Wahlestedt, C. (2017). Oxytocin and social functioning. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 193–201.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones>
- King, C. E., Gano, A., & Becker, H. C. (2020). The role of

- oxytocin in alcohol and drug abuse. *Brain Research*, 1736, 146761. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146761>
- Kreuder, A., Wassermann, L., Wollseifer, M., Ditzen, B., Eckstein, M., Stoffel-Wagner, B., ... Scheele, D. (2019). Oxytocin enhances the pain-relieving effects of social support in romantic couples. *Human Brain Mapping*, 40(1), 242–251. <https://doi.org/10.1002/hbm.24368>
- Kunders, P., & Hemalatha, H. (1972). Intra-amniotic injection of hypertonic solution as a method for termination of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 22(6), 610–616. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12332898>
- Leichombam, R., & Bawiskar, D. (2023). Exploring the Safety and Efficacy of Medical Termination of Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46444>
- Liu, C. M., Spaulding, M. O., Rea, J. J., Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2021). Oxytocin and Food Intake Control: Neural, Behavioral, and Signaling Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10859. <https://doi.org/10.3390/ijms221910859>
- Lu, H., Zhang, S., Wang, J., & Chen, Q. (2021). A Review on Polymer and Lipid-Based Nanocarriers and Its Application to Nano-Pharmaceutical and Food-Based Systems. *Frontiers in Nutrition*, 8, 783831. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.783831>
- Modugno, F., Ness, R. B., Chen, C., & Weiss, N. S. (2005). Inflammation and Endometrial Cancer: A Hypothesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14(12), 2840–2847. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0493>

- Neumann, I. D., & Slattery, D. A. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biological Psychiatry*, 79(3), 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.004>
- Nien, Y.-C., Kung, H.-F., Chen, M.-J., & Chen, W.-C. (2023). Dinoprostone tablet versus continuous vaginal insert (Propess®) for elective induction in low-risk nulliparous women at term. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 62(6), 858–862. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.03.016>
- Oppong-Damoah, A., Zaman, R. U., D’Souza, M. J., & Murnane, K. S. (2019). Nanoparticle encapsulation increases the brain penetrance and duration of action of intranasal oxytocin. *Hormones and Behavior*, 108, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.12.011>
- Parry Smith, W. R., Papadopoulou, A., Thomas, E., Tobias, A., Price, M. J., Meher, S., ... Gallos, I. D. (2020). Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD012754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012754.pub2>
- Philipson, E. H., Kalhan, S. C., Riha, M. M., & Pimentel, R. (1987). Effects of maternal glucose infusion on fetal acid-base status in human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157(4), 866–873. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(87\)80075-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(87)80075-3)
- Quintana, D. S., Lischke, A., Grace, S., Scheele, D., Ma, Y., & Becker, B. (2021). Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 80–91. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00864-7>

- Rajendran, D., Shivanagappa, M., Siddesh, A., & Gowda, S. (2016). Oxytocin versus methyl ergometrine in the management of third stage of labor: a comparative study from a South Indian tertiary care hospital. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 1327–1330. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20161000>
- Reiss, A. B., Glass, D. S., Lam, E., Glass, A. D., De Leon, J., & Kasselman, L. J. (2019). Oxytocin: Potential to mitigate cardiovascular risk. *Peptides*, 117, 170089. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.05.001>
- Sanchez-Ramos, L., Levine, L. D., Sciscione, A. C., Mozurkewich, E. L., Ramsey, P. S., Adair, C. D., ... McKinney, J. A. (2024). Methods for the induction of labor: efficacy and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 230(3), S669–S695. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.009>
- Schneiderman, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2012). Oxytocin during the initial stages of romantic attachment: Relations to couples' interactive reciprocity. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1277–1285. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.021>
- Sheldon, W. R., Durocher, J., Dzuba, I. G., Sayette, H., Martin, R., Velasco, M. C., & Winikoff, B. (2019). Early abortion with buccal versus sublingual misoprostol alone: a multicenter, randomized trial. *Contraception*, 99(5), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.02.002>
- Shorey, S., Asurlekar, A. R., Chua, J. S., & Lim, L. H. K. (2023). Influence of oxytocin on parenting behaviors and parent–child bonding: A systematic review. *Developmental Psychobiology*, 65(2). <https://doi.org/10.1002/dev.22359>

- Snow, V., Weiss, K., Wall, E. M., Mottur-Pilson, C., American Academy of Family Physicians, & American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. (2002). Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Annals of Internal Medicine*, 137(10), 840–849. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00014>
- Spencer, S. P. E., & Lowe, S. A. (2019). Ergometrine for postpartum hemorrhage and associated myocardial ischemia: Two case reports and a review of the literature. *Clinical Case Reports*, 7(12), 2433–2442. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2516>
- Szczepanska-Sadowska, E., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Wsol, A. (2020). The role of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of heart failure in pregnancy and in fetal and neonatal life. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 318(3), H639–H651. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00484.2019>
- Taliento, C., Manservigi, M., Tormen, M., Cappadona, R., Piccolotti, I., Salvioli, S., ... Greco, P. (2023). Safety of misoprostol vs dinoprostone for induction of labor: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 289, 108–128. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.382>
- Taylor, F. R. (2010). Acute treatment of migraine headaches. *Seminars in Neurology*, 30(2), 145–153. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249223>
- Uvnäs-Moberg, K., Handlin, L., & Petersson, M. (2014). Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation.

- Frontiers in Psychology*, 5, 1529.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01529>
- Volnin, A., Parshikov, A., Tsybulko, N., Mizina, P., & Sidelnikov, N. (2024). Ergot alkaloid control in biotechnological processes and pharmaceuticals (a mini review). *Frontiers in Toxicology*, 6.
<https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1463758>
- Wallach, E. E., & Castadot, R. G. (1986). Pregnancy termination: techniques, risks, and complications and their management. *Fertility and Sterility*, 45(1), 5–17.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49089-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49089-8)
- Whyte, C. A., & Tepper, S. J. (2009). Adverse effects of medications commonly used in the treatment of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(9), 1379–1391.
<https://doi.org/10.1586/ern.09.47>
- Wronski, M.-L., Plessow, F., Kerem, L., Asanza, E., O'Donoghue, M. L., Stanford, F. C., ... Lawson, E. A. (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 8-week intranasal oxytocin administration in adults with obesity: Rationale, study design, and methods. *Contemporary Clinical Trials*, 122, 106909.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106909>
- Wu, H., Feng, C., Lu, X., Liu, X., & Liu, Q. (2020). Oxytocin effects on the resting-state mentalizing brain network. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2530–2541.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00205-5>
- Yao, Y., Wang, W., Shi, W., Yan, R., Zhang, J., Wei, G., ... Gao, S.-S. (2022). Overproduction of medicinal ergot alkaloids based on a fungal platform. *Metabolic Engineering*, 69, 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2021.12.002>
- Ye, C., Wang, S., Niu, L., Yang, F., Wang, G., Wang, S., ...

- Wang, J. (2024). Unlocking potential of oxytocin: improving intracranial lymphatic drainage for Alzheimer's disease treatment. *Theranostics*, 14(11), 4331–4351. <https://doi.org/10.7150/thno.98587>
- Yenuberi, H., Mathews, J., George, A., Benjamin, S., Rathore, S., Tirkey, R., & Tharyan, P. (2024). The efficacy and safety of 25 µg or 50 µg oral misoprostol versus 25 µg vaginal misoprostol given at 4- or 6-hourly intervals for induction of labour in women at or beyond term with live singleton pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 164(2), 482–498. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14970>
- Yokoyama, N., & Suzuki, S. (2023). Comparison of Obstetric Outcomes Between Controlled-Release Dinoprostone Vaginal Delivery System (PROPESS) and Administration of Oral Dinoprostone for Labor Induction in Multiparous Women at Term. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.40907>

ENDOKRİN SİSTEM FARMAKOLOJİSİNDE GÜNCEL

YAKLAŞIMLAR - II

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