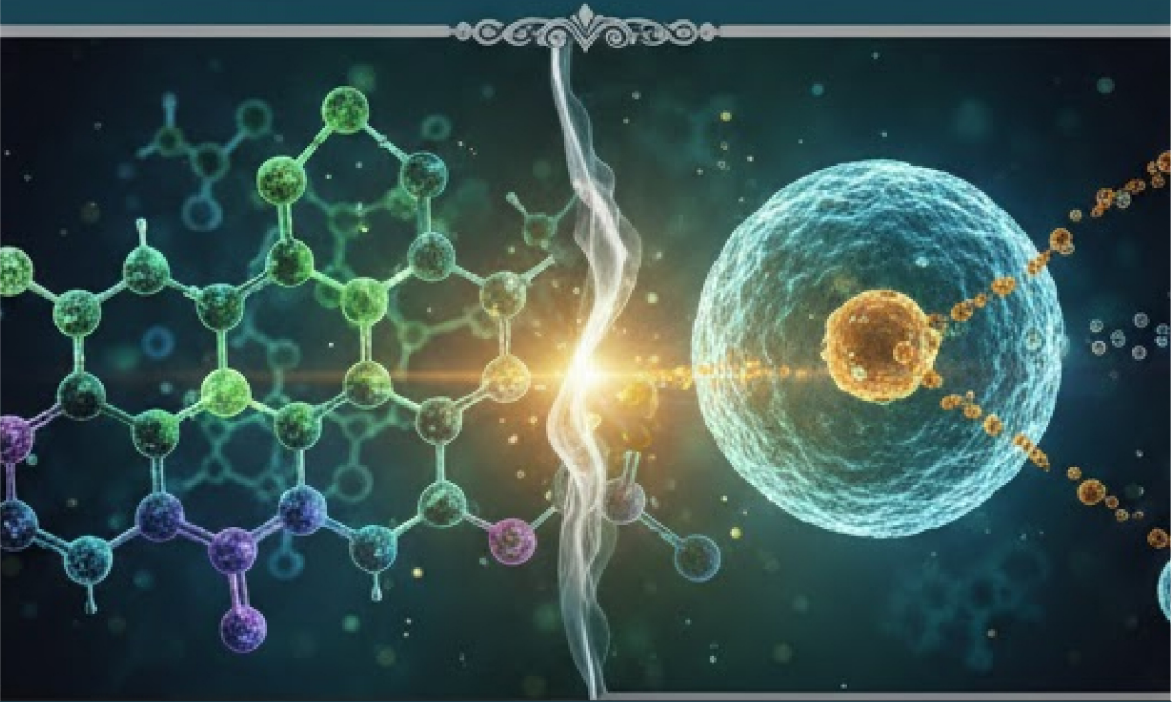


Farmakoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular



ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

Farmakoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8567-10-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Hidrojen sülfür; renksiz, karakteristik kötü kokuya sahip, yanıcı ve toksik özellikte bir gaz molekülüdür. İşlevsel olarak hidrojen sülfür hipokampal uzun vadeli potansiyasyonun, beyin gelişiminin ve kan basıncı düzenlemesinin indüklenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Hidrojen sülfür, birçok memeli hücresinde enzimatik veya non-enzimatik yollarla üretilabilmektedir. Bu bölümde Alzheimer hastalığında hidrojen sülfürün koruyucu etkisine değinildi.

Anabolik androjenik steroidlerin kötüye kullanımı, sadece kullanan bireyin sağlığı için değil, aynı zamanda gelecek nesillerin sağlığı için de tehdit oluşturmaktadır. Kardiyovasküler toksisite, kalp kası hasarı, damar sertliği ve pıhtı oluşumu gibi çoklu biyokimyasal mekanizmalarla ilerleyen karmaşık bir süreçtir. En önemlisi, anabolik androjenik steroidlerin transgenerasyonel epigenetik miras yoluyla babadan çocuğa geçen etkileri, bu konunun halk sağlığı ve üreme sağlığı politikaları açısından yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir. Babanın maruziyetinin spermdeki epigenetik işaretler üzerindeki etkileri, çocuklarda ve torunlarda metabolik ve kardiyovasküler riskleri artırabilir. Bu kapsamda anabolik androjenik steroidlerin kardiyovasküler etkileri ve nesiller arası mirası ele alındı.

Majör depresif bozukluk, semptomları en az iki hafta süre ile devam eden, ilgi ve zevk almada meydana gelen değişikliklerle birlikte bilişsel değişiklikleri de içinde barındıran depresif dönemle karakterize edilmiş, yüksek prevalanslı ve önemi gün geçtikçe artan bir psikolojik rahatsızlıktır. Majör depresif bozukluk ve etiyojisi ile ilgili çalışmalar ilerlemesine rağmen, hastalığın mekanizması tüm yönleri ile açıklanamamıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen tahminlere göre mutasyonlar gibi değişkenlerin majör depresif bozukluk riskine katkıda bulunduğu

düşünülmektedir. Majör depresif bozukluğu olan hastalarda semptomları tedavi edebilmek için farklı sınıf antidepresan ilaçlar denenmiş olsa da tedavi etkinliği önemli oranda eksiktir ve hastaların yaklaşık %40-60'ı tedaviye anlamlı bir yanıt vermemektedir. Bu bölüm depresyon tedavisinde farmakogenetik hakkında bilgi sunmaktadır.

Flavonoit-nanopartikül sistemleri, flavonoitlerin doğal terapötik ve fonksiyonel potansiyelini modern nanoteknoloji ile birleştirerek çok yönlü ve yüksek performanslı uygulama fırsatları sunan yenilikçi bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemler, hem sağlık ve farmasötik bilimlerde hem de gıda, tarım, kozmetik ve çevre teknolojilerinde gelecekte daha etkili, güvenli ve sürdürülebilir çözümler geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu kapsamda flavonoit-nanopartikül sistemlerinin özellikleri ve uygulama alanları değerlendirildi.

Hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan siklik nükleotitlerin (cAMP ve cGMP) düzeylerini düzenleyen fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, fizyolojik denge ve patolojik süreçlerin kontrolünde kritik öneme sahiptir. Bu enzimlerin inhibitörlerinin, hücre içi haberci sistemlerini modüle ederek kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok klinik durumda terapötik potansiyel sunduğu bilinmektedir. Bu nedenle PDE enzimlerinin biyolojik rolleri, sınıflandırılması ve inhibitörlerinin farmakolojik özelliklerinin incelenmesi güncel ve klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Hypericum perforatum; uçucu yağlar, flavonoitler, antrakinon türevleri (naftodiyatronlar gibi), prenilasyonlu floroglusinoller, tanenler, ksantonlar ve diğer çeşitli bileşikler dahil olmak üzere geniş bir yelpazede kimyasal bileşik içerir. Bununla birlikte, *Hypericum* türlerinde terapötik açıdan önemli bileşikler arasında hiperforin dahil floroglusinoller, hiperisin ve psödo

hiperisin dahil naftodiyatronlar ve kuersetin, kuersitrin, rutin ve hiperosid gibi flavonoidler bulunur. Bu bölümde *Hypericum perforatum*'un tıbbi kullanımı ve özellikleri ele alındı.

Hsp27, kanserin gelişimi, progresyonu ve metastatik yayılımında olduğu gibi apoptozun ve kemoterapiye bağlı ilaç direncinin düzenlenmesinde de merkezi role sahip olan kritik bir şaperon proteindir. Hsp27'nin ekspresyon düzeylerinin çeşitli solit tümörlerde belirgin şekilde artmış olması, bu proteini hem tanısal hem de prognostik açıdan önemli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Bu nedenle, Hsp27'nin patolojik süreçlerdeki işlevsel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve bu proteine yönelik yeni farmakolojik hedeflerin geliştirilmesi, gelecekteki onkolojik araştırmalar açısından önemli bir gerekliliktir.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

ANABOLİK ANDROJENİK STEROİDLERİN KARDİYOYASKÜLER ETKİLERİ VE NESİLLER ARASI MİRASI	1
<i>ADA KORHAN ŞEN, İNCİ BANU AYÇA</i>	
LITHIUM-ASSOCIATED THROMBOCYTOSIS: A CASE REPORT IN BIPOLAR DISORDER	13
<i>MEHMET ASOĞLU, ESAT SABUNCU</i>	
CLOMIPRAMINE-ASSOCIATED RETROGRADE EJACULATION: A CASE REPORT	18
<i>MEHMET ASOĞLU, ESAT SABUNCU</i>	
ISI ŞOK PROTEİNİ 27 (HSP27)'NİN YAPISI, FONKSİYONLARI VE KANSERDEKİ ÖNEMİ	24
<i>MUSTAFA ERGÜL</i>	
DEPRESYON TEDAVİSİNDE FARMAKOGENETİK	43
<i>NEJAN SAYGIN, FATMA AYDİNOĞLU, NURAN ÖĞÜLENER</i>	
ALZHEİMER HASTALIĞINDA HİDROJEN SÜLFÜR'ÜN (H ₂ S) PROTEKTİF ETKİSİ	97
<i>ANIL CAN ÇALIK, FATMA AYDİNOĞLU, NURAN ÖĞÜLENER</i>	
FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLER HAKKINDA GÜNCEL BİLGİLER	136
<i>EDA YILMAZ, AYŞE BOZKURT</i>	
HYPERİCUM PERFORATUM'UN (SARI KANTARON) TIBBİ KULLANIMI VE ÖZELLİKLERİ	150
<i>FARUK AKARSLAN, MUSTAFA ORTATATLI</i>	
FLAVONOİD-NANOPARTİKÜL SİSTEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMA ALANLARI	159
<i>ALİ YEŞİLDAĞ, VOLKAN GELEN, ABDULSAMED KÜKÜRT</i>	

BÖLÜM 1

ANABOLİK ANDROJENİK STEROİDLERİN KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ VE NESİLLER ARASI MİRASI¹

ADA KORHAN ŞEN
DOÇ. DR. İNCİ BANU AYÇA

Giriş

Anabolik Androjenik Steroidler (AAS), erkeklik hormonu testosteronun yapay türevleridir. Bu maddeler, kas kütlesini artırmak ve atletik performansı yükseltmek amacıyla yaygın olarak kötüye kullanılmaktadır. Tıbbi dozların çok üzerindeki bu yüksek kullanımlar, başta kalp ve damar sistemi olmak üzere vücuttaki pek çok organda ciddi ve potansiyel olarak kalıcı hasarlara neden olmaktadır.

¹ Ada Korhan ŞEN : Öğrenci, Marmara Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Antrenörlük Eğitimi Bölümü,
Lisans Öğrencisi ORCID ID: 0009-0006-3933-0949
Doç. Dr. İnci Banu AYÇA : Doç. Dr., Marmara Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Sağlık Bilimleri
Anabilim Dalı, ORCID ID: [0000-0001-9683-3813]

Bu inceleme, Anabolik Androjenik Steroid kullanımının kardiyovasküler sistem üzerindeki biyokimyasal etkileşimlerini ve bu kullanımın nesiller arası (epigenetik) aktarımını ayrıntılı olarak ele almayı amaçlamaktadır. Kalp ve damar sağlığına yönelik zararlar, oksidatif stres, androjen reseptörlerinin aşırı uyarılması, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) dengesizliği, kan lipid profilinin bozulması ve pıhtılaşma eğiliminin artması gibi karmaşık biyokimyasal süreçlerle ilerler.

Bu mekanizmaların sonucunda kalp kasında sertleşme, anormal büyüme, ritim bozuklukları ve kalp yetmezliği gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, babanın Anabolik Androjenik Steroidlere maruz kalmasının, spermdeki genetik olmayan işaretleri (epigenetik) değiştirerek, sonraki nesillerin (çocuklar ve torunlar) sağlığını etkileyebileceği yönündeki yeni bilimsel bulgular, bu konunun halk sağlığı açısından ivedilikle ele alınması gereken bir sorun olduğunu göstermektedir.

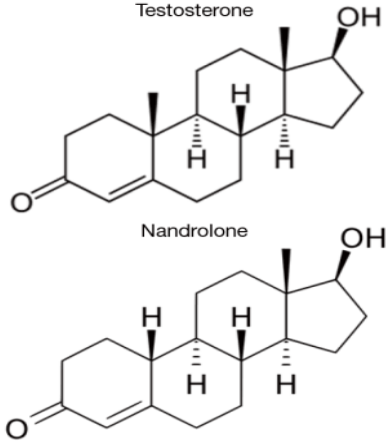
Anabolik Androjenik Steroidler (AAS), testosteron hormonunun sentetik analoglarıdır. Başlangıçta hipogonadizm, anemi ve kas erimesi gibi tıbbi durumların tedavisi için geliştirilmiş olsalar da, günümüzde sporcular ve amatör vücut geliştiriciler tarafından kas kütlesi ve gücü artırma amacıyla yaygın bir şekilde kötüye kullanılmaktadır. Bu kötüye kullanım, genellikle tedavi amaçlı dozların çok üzerinde, suprafizyolojik seviyelerde gerçekleşmektedir. Anabolik Androjenik Steroid kullanımının artmasıyla birlikte, bu maddelerin yol açtığı ciddi yan etkiler de bilim dünyasının ve halk sağlığı otoritelerinin dikkatini çekmektedir.

Anabolik Androjenik Steroidlerin Kimyasal Yapısı: Testosteron ve Nandrolon Örnekleri

AAS'ler, temel olarak testosteronun steroid çekirdeğini taklit eden kimyasal bileşiklerdir. Aşağıdaki görselde, doğal testosteron hormonu ile yaygın kullanılan bir AAS olan Nandrolon'un kimyasal

yapıları arasındaki benzerlik ve küçük farklılıklar gösterilmektedir. Bu yapısal farklılıklar, reseptörlere bağlanma afinitesini ve metabolik etkilerini belirler.

Şekil 1: Testosteron ve Nandrolon Kimyasal Yapıları



Kaynak: Pan ve Kovac (2016)

Bu araştırma, Anabolik Androjenik Steroid kullanımının iki kritik sonucuna odaklanmaktadır: Kardiyovasküler toksisitenin biyokimyasal mekanizmaları ve transgenerasyonel epigenetik miras. Bu çalışma, Anabolik Androjenik Steroid kullanımının yalnızca kullanan bireyin sağlığını değil, aynı zamanda gelecek nesillerin sağlığını da tehdit eden çok boyutlu bir halk sağlığı problemi olduğunu vurgulamaktadır.

Anabolik Androjenik Steroidlerin Kardiyovasküler Toksisite Mekanizmaları

Anabolik Androjenik Steroidlerin kalp ve damar sistemi üzerindeki olumsuz etkileri, tek bir biyolojik yola değil, bir dizi hüresel ve biyokimyasal sürecin etkileşimine bağlıdır. Bu zararlı etkiler, kalp kası hasarı, damar fonksiyon bozukluğu ve artmış pıhtılaşma riski olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir.

AAS Kullanımının Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Temel Etkileri ve Patofizyolojisi

AAS Etkisi	Patofizyoloji	Sonuç
Ateroskleroz	Artan LDL, azalan HDL, Lp(a) ve ApoA; inflamasyon	Miyokardiyal Hasar, İskemi
Tromboz	Prostaglandinlerin değişimi, artan trombosit agregasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin sentezini uyarır	Tromboembolik Olaylar
Vazospazm	Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aşırı düzenlenmesi; Norepinefrin, anjiyotensin II ve tromboksan artışı	Miyokardiyal Enfarktüs
Sol Ventrikül Hipertrofisi	Androjen reseptörlerinin doğrudan uyarılması; RAAS aktivasyonu; artan fibrozis	Kalp Yetmezliği, Hipertansiyon
Sağ Ventrikül Gerginliği	Fibrozis	Kardiyomiyopati

Kaynak: Baggish vd., 2017; Liu & Wu, 2020 verilerinden derlenmiştir.

Kalp Kası Hasarı ve Yapısal Yeniden Düzenlenme

Anabolik Androjenik Steroidlerin yüksek dozları, doğrudan kardiyomiyositler (kalp kası hücreleri) üzerinde etki ederek patolojik değişikliklere yol açar.

Kalp Kası Kalınlaşması (Hipertrofi) ve Sertleşmesi (Fibrozis)

AAS, androjen reseptörlerini aşırı uyararak kalp kası hücrelerinin anormal büyümesini (hipertrofi) tetikler. Bu kalınlaşma,

sporcularda görülen fizyolojik adaptasyon dan farklı olarak, kalp fonksiyonunu bozan hastalıklı bir yapısal değişime neden olur. Uzun süreli AAS maruziyeti, kalp kasında kollajen birikimi ve fibrozis (sertleşme) gelişimine yol açar. Fibrozis, kalp kasının esnekliğini azaltır ve diyastolik disfonksiyonun (kalbin gevşeme

yeteneğinin bozulması) ilerlemesine katkıda bulunur. Bu patolojik süreç, özellikle sol ventrikül (LV) duvar kalınlığında artış ve LV'nin kan atma kapasitesinde azalma ile karakterizedir.

Hücre Ölümü ve Oksidatif Stres

AAS metabolizması ve androjen reseptörlerinin aşırı uyarılması, kardiyomiyositlerde Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğuna ve programlanmış hücre ölümü (apoptoz) yollarının aktivasyonuna neden olur. Kardiyomiyositlerin apoptozu, kalp kası hücrelerinin geri dönüşümsüz kaybına ve dolayısıyla kalp kası zayıflığına yol açar. Bu hücre hasarı, kalp yetmezliği riskini önemli ölçüde yükseltir. Artan oksidatif stres, aynı zamanda antioksidan savunma mekanizmalarının (örneğin, glutatyon) tükenmesine de neden olarak hasarı derinleştirir.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) Düzensizliği

AAS'nin suprafizyolojik dozları, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) üzerinde düzenleyici olmayan etkilere sahiptir. RAAS'ın aşırı aktivasyonu, anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerini yükselterek kalp kasında kalınlaşma ve sertleşmeyi teşvik eder. Bu durum, kan basıncından bağımsız olarak ciddi kardiyak riskleri artırır ve AAS kaynaklı kardiyomiyopatinin (kalp kası hastalığı) patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.

Şekil 2: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) Diyagramı

AAS, damar duvarının iç yüzeyini oluşturan endotel hücrelerinin fonksiyonunu bozar. Damar genişlemesinden (vazodilatasyon) sorumlu olan Nitrik Oksit (NO) biyoyararlanımını azaltır ve damar daraltıcı faktörlerin etkisini artırır. Bu durum, damarlarda daralma eğilimini (vazokonstriksiyon) artırarak kan basıncını yükseltir (hipertansiyon). Endotel işlev bozukluğu, koroner arterlerin gerektiği gibi genişleyememesine ve miyokardiyal iskemi (kalp kası oksijen eksikliği) riskinin artmasına neden olur. Uzun süreli yüksek tansiyon, kalp kası üzerindeki yükü artırarak patolojik kalınlaşmaya katkıda bulunur.

Damar Spazmı (Vazospazm) ve Atardamar Sertliği

AAS, koroner arter duvarlarında bulunan androjen reseptörleri aracılığıyla etki ederek vazospazma (damar spazmı) neden olabilir. Fizyolojik testosteron seviyeleri damar genişlemesini desteklerken, yüksek dozlar kalsiyum akımlarını artırarak damar daralmasına yol açar. Kronik AAS kullanımı, damar düz kas hücrelerinde kalınlaşmaya neden olarak arteriyel sertliği artırır ve bu da vazospazm riskini yükseltir. Vazospazm, koroner arter hastalığı olmayan bireylerde bile miyokardiyal enfarktüsü (kalp krizi) tetikleyebilir.

Artmış Pıhtılaşma Eğilimi ve Tromboz Riski

AAS kullanımı, kanın pıhtılaşma sistemini etkileyerek tromboembolik olay (pıhtı atma) riskini artırır.

Pıhtılaşma Sistemi Değişiklikleri

AAS, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerini değiştirerek kanın hiperkoagülopati (aşırı pıhtılaşma eğilimi) durumunu artırır. Ayrıca, trombositlerin (kan pulcukları) aktivasyonunu ve kümeleşmesini uyarır. Bu protrombotik durum, genç AAS kullanıcılarında bile akut miyokard enfarktüsü ve inme gibi ciddi tromboembolik olayların görülme sıklığını açıklamaktadır.

AAS, tromboksan A2 (TXA2) seviyelerini artırarak trombosit kümeleşmesini engelleyen prostasiklinin etkisini azaltır.

Anabolik Androjenik Steroid Kullanımının Nesiller Arası Mirası

AAS kullanımının en az bilinen ancak potansiyel olarak en ciddi sonuçlarından biri, bu maruziyetin genetik dizilimi değiştirmeden, epigenetik mekanizmalar yoluyla sonraki nesillere aktarılmasıdır. Bu duruma transgenerasyonel epigenetik miras adı verilmektedir.

Babadan Maruziyet ve Sperm Epigenetiği

Geleneksel olarak, bir çocuğun sağlığı üzerindeki çevresel etkilerin yalnızca anne maruziyeti üzerinden geçtiği düşünülürdü. Ancak son araştırmalar, babanın yaşam tarzı ve çevresel maruziyetlerinin (kimyasallar, stres, beslenme) sperm aracılığıyla çocuğun sağlığını etkileyebileceğini göstermektedir.

Sperm Kalitesi Üzerindeki Etkiler

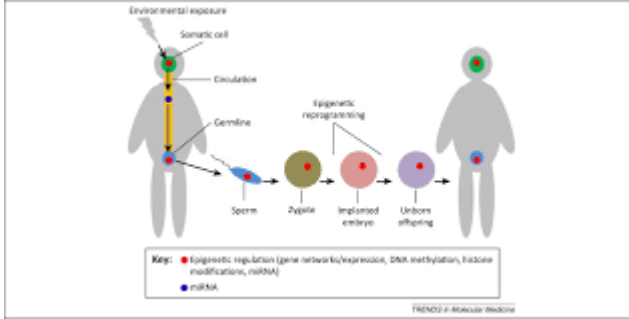
AAS kullanımı, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksı baskılayarak (negatif geri bildirim mekanizması) vücudun kendi testosteron ve gonadotropin üretimini azaltır. Bu durum, spermatogenezi (sperm üretimi) ciddi şekilde bozar, sperm sayısında ve hareketliliğinde azalmaya, hatta kısırlığa yol açar. AAS kesildikten sonra sperm kalitesi genellikle geri dönse de, maruziyet sırasında oluşan hasar kalıcı olabilir.

Epigenetik İşaretlerin Değişimi

AAS gibi endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmak, spermdeki epigenetik işaretleri (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve küçük non-kodlayıcı RNA'lar) değiştirebilir. Epigenetik işaretler, DNA dizilimini değiştirmeden gen ifadesini düzenleyen mekanizmalardır. Babanın AAS maruziyeti, spermdeki

bu işaretleri değiştirerek, döllenme sonrasında embriyoya aktarır. Bu durum, embriyonun gelişimini ve gen ifadesini etkileyerek, çocukta ve hatta torunlarda sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu epigenetik değişiklikler, özellikle metabolik ve kardiyovasküler sistem gelişimini etkileyen gen bölgelerinde yoğunlaşabilir.

Şekil 3: Transgenerasyonel Epigenetik Miras Mekanizması



Kaynak: Szyf (2015)

Nesiller Arası Sağlık Sonuçları

AAS'nin transgenerasyonel etkileri üzerine yapılan çalışmalar henüz başlangıç aşamasında olsa da, hormon bozucu kimyasalların babadan çocuğa geçen etkileri hakkında önemli bulgular mevcuttur.

Metabolik ve Üreme İşlev Bozukluğu

Hayvan modellerinde yapılan araştırmalar, babanın hormon bozucu kimyasallara maruz kalmasının, sonraki nesillerde metabolik disfonksiyon (obezite, insülin direnci) ve üreme sistemi bozukluklarına yol açtığını göstermektedir. AAS'nin de androjen reseptörleri üzerinden etki eden güçlü bir hormon bozucu olduğu göz önüne alındığında, benzer nesiller arası etkilerin insanlarda da görülmesi muhtemeldir. Bu durum, özellikle hormonal dengenin ve metabolik regülasyonun epigenetik olarak bozulmasıyla ilişkilidir.

Kardiyovasküler Risk Faktörleri

AAS'nin kardiyovasküler toksisiteye neden olan biyokimyasal yolları (dislipidemi, hipertansiyon, oksidatif stres), epigenetik mekanizmalar aracılığıyla sonraki nesillere aktarılabilir. Bu, AAS kullanıcısının çocuğunun, kendisi hiç AAS kullanmamış olsa bile, artmış kardiyovasküler risk faktörleriyle doğabileceği anlamına gelmektedir. Bu nesiller arası risk, halk sağlığı açısından uzun vadeli ve ciddi bir tehdit oluşturmaktadır.

Sonuç ve Klinik Çıkarımlar

Anabolik Androjenik Steroidlerin kötüye kullanımı, sadece kullanan bireyin sağlığı için değil, aynı zamanda gelecek nesillerin sağlığı için de ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Kardiyovasküler toksisite, kalp kası hasarı, damar sertliği ve pıhtı oluşumu gibi çoklu biyokimyasal mekanizmalarla ilerleyen karmaşık bir süreçtir.

En önemlisi, AAS'nin transgenerasyonel epigenetik miras yoluyla babadan çocuğa geçen etkileri, bu konunun halk sağlığı ve üreme sağlığı politikaları açısından yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir. Babanın maruziyetinin spermdeki epigenetik işaretler üzerindeki etkileri, çocuklarda ve torunlarda metabolik ve kardiyovasküler riskleri artırabilir.

Bu bulgular ışığında, AAS kullanımının riskleri hakkında farkındalığın artırılması, özellikle genç erkekler arasında üreme sağlığı ve gelecek nesillerin sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri konusunda eğitim verilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Akarsu, G. D. (2018). Doping amacıyla sık kullanılan ilaçların biyokimyasal etkileri. *Mediterranean Journal of Sport Science*, 1(1), 1-10.

Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Lo Balbo, A., Centonze, D., & Sessa, F. (2020). Adverse effects of

anabolic-androgenic steroids: A literature review. *Healthcare*, 8(4), 488.

Baggish, A. L., Weiner, R. B., Kanayama, G., Hudson, J. I., Lu, M. T., Hoffmann, U., & Pope, H. G. (2017). Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*, 135(21), 1991-2002.

El Osta, R., Singh, J., Monoski, M., & Abu-Halawa, O. (2016). Anabolic steroids abuse and male infertility. *Translational Andrology and Urology*, 5(5), 721.

Fadah, K., Amin, M., & Mansour, M. (2021). Anabolic androgenic steroids and cardiomyopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 700000.

Gök, R., Yalçın, A. D., & Tural, Ü. (2018). Anabolik steroidlerin kötüye kullanımı. *Bağımlılık Dergisi*, 19(1), 22-28.

Iliakis, P., Stamou, E., Kasiakogias, A., Manta, E., Sakalidis, A., Vakka, A., & Tsioufis, C. (2020). Anabolic-androgenic steroids induced cardiomyopathy: A narrative review of the literature. *Biomedicines*, 8(11), 488.

Karlsson, O. (2020). Dad's exposure to chemicals can impact his kid's health. *CORDIS, European Commission*. <https://cordis.europa.eu/article/id/425000-dad-s-exposure-to-chemicals-can-impact-his-kid-s-health>

Liu, J. D., & Wu, Y. Q. (2020). Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chinese Medical Journal*, 133(10), 1145-1150.

Nieminen, M. S., Rämö, M. P., Viitasalo, M., Heikkilä, P., Nieminen, H., & Kontula, K. (1996). Serious cardiovascular side effects of anabolic steroids: A case of fatal myocardial infarction in a young athlete. *European Heart Journal*, 17(10), 1598-1600.

Pan, M. M., & Kovac, J. R. (2016). Beyond testosterone cypionate: Evidence behind the use of nandrolone in male health and wellness. *Translational Andrology and Urology*, 5(2), 213.

Pope Jr, H. G., Wood, R. I., Rogol, A., Brown, S., & Kanayama, G. (2014). Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 35(3), 341-375.

Szyf, M. (2015). Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends in Molecular Medicine*, 21(2), 134-144.

Urhausen, A., & Kindermann, W. (2002). Sports, doping and the heart. *Heart*, 88(5), 437-438.

Vanberg, P., & Atar, D. (2010). Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. In *Doping in Sports*(pp. 239-254). Springer, Berlin, Heidelberg.

BÖLÜM 2

Lithium-Associated Thrombocytosis: A Case Report in Bipolar Disorder

MEHMET ASOĞLU ¹
ESAT SABUNCU²

1. Introduction

Lithium and Hematological Changes

Lithium is a long-established agent in the treatment of bipolar disorder with well-known mood-stabilizing efficacy; it may also exert notable effects on the hematopoietic system (Focosi et al., 2009). In clinical practice, the most frequently reported lithium-associated hematological change is an increase in leukocyte count (particularly neutrophilia) (Boggs & Joyce, 1983) however, increases in platelet (PLT) count have also been reported (Joffe et al., 1984).

¹ Prof. Dr., Harran University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry
Orcid: 0000-0001-7515-7844

² Dr., Harran University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Orcid:
0009-0006-8789-6082

The effects of lithium on hematopoiesis have been suggested to involve stimulation at the level of pluripotent stem cells, enhancement of granulopoiesis via colony-stimulating factors, and—in some cases—support of thrombopoiesis (Focosi et al., 2009), (Boggs & Joyce, 1983). Nevertheless, clinically significant thrombocytosis may be confused with reactive (secondary) causes or myeloproliferative processes; therefore, a systematic differential diagnosis is essential (Almanaseer et al., 2024).

In this case report, we present a patient with bipolar disorder receiving long-term lithium therapy who was found to have thrombocytosis that resolved after lithium discontinuation, aiming to highlight a rare yet clinically relevant hematological adverse effect associated with lithium.

2. Case

This case report describes the clinical course of a 29-year-old woman with a approximately 10-year history of bipolar disorder who developed thrombocytosis while receiving lithium treatment.

Patient Information

A 29-year-old woman; married; high school graduate; homemaker. She presented to our clinic after being followed at an external center.

Psychiatric History and Treatment Course

The patient had been diagnosed with bipolar disorder for approximately 10 years, had experienced a total of three manic episodes, and had her most recent inpatient hospitalization due to a manic episode two years earlier. She had reportedly been euthymic for the past two years.

At presentation, she was taking lithium 1200 mg/day. Her serum lithium level was 0.77 mEq/L.

No known additional medical comorbidities

No tobacco, alcohol, or substance use reported

Presenting Complaint and Laboratory Findings

The patient reported chronic headaches.

Routine laboratory tests revealed isolated thrombocytosis (PLT: 614,000/ μ L). No additional abnormalities were detected.

The patient was referred to hematology for evaluation of thrombocytosis etiology. In the hematology assessment, clinical and laboratory work-up for secondary causes (e.g., infection, inflammation, iron deficiency, malignancy, splenectomy/hyposplenism, etc.) was performed, and the findings were considered potentially attributable to lithium therapy.

Clinical Assessment and Follow-up

Given the suspicion that the thrombocytosis was related to lithium use, lithium was gradually discontinued and valproic acid was initiated for mood stabilization.

Valproate was started at 1000 mg/day and titrated up to 1500 mg/day until therapeutic blood levels were achieved.

During follow-up, platelet counts were observed to return to the normal range within six weeks after lithium discontinuation. Concurrently, the patient reported improvement in headache symptoms. She remained euthymic throughout follow-up, and no new mood episodes were observed.

3. Conclusion

Thrombocytosis is commonly defined as a platelet count $>450 \times 10^3/\mu$ L, and reactive (secondary) thrombocytosis is the most frequent form encountered in clinical practice (Rokkam, Killeen & Kotagiri, 2024).

This case provides a clinical reminder that lithium—frequently used in the treatment of bipolar disorder—may be associated with thrombocytosis as part of its hematopoietic effects. In the literature, lithium has been reported to increase platelet counts in addition to leukocytosis, and some studies have described marked platelet elevations (Joffe et al., 1984), (Balon et al., 1986).

In patients with persistent or pronounced thrombocytosis, after excluding reactive causes and myeloproliferative disorders, medication effects should be considered in the differential diagnosis. In this context, systematic evaluation through psychiatry–hematology collaboration and, when appropriate, discontinuation or switching of the suspected agent constitutes a key approach in clinical management.

References

- Focosi, D., Azzarà, A., Kast, R. E., Carulli, G., & Petrini, M. (2009). Lithium and hematology: established and proposed uses. *Journal of leukocyte biology*, 85(1), 20–28. <https://doi.org/10.1189/jlb.0608388>
- Boggs, D. R., & Joyce, R. A. (1983). The hematopoietic effects of lithium. *Seminars in hematology*, 20(2), 129–138.
- Joffe, R. T., Kellner, C. H., Post, R. M., & Uhde, T. W. (1984). Lithium increases platelet count. *The New England journal of medicine*, 311(10), 674–675. <https://doi.org/10.1056/NEJM198409063111016>
- Almanaseer A, Chin-Yee B, Ho J, et al. An Approach to the Investigation of Thrombocytosis: Differentiating between Essential Thrombocythemia and Secondary Thrombocytosis. *Adv Hematol*. 2024;2024:3056216. Published 2024 Feb 12. doi:10.1155/2024/3056216
- Balon R, Berchou R, Lycaki H, Pohl RB. The effect of lithium on platelet count. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;74(5):474-478. doi:10.1111/j.1600-0447.1986.tb06271.x
- Rokkam VR, Killeen RB, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. [Updated 2024 Aug 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560810/?utm_source=chatgpt.com

BÖLÜM 3

Clomipramine-Associated Retrograde Ejaculation: A Case Report

MEHMET ASOĞLU¹
ESAT SABUNCU²

1. Introduction

Antidepressants and Sexual Adverse Effects

Antidepressant medications—particularly agents with prominent serotonergic activity—are frequently associated with sexual dysfunction. These adverse effects may include decreased libido, erectile dysfunction, delayed ejaculation, retrograde ejaculation, and anorgasmia (Wang et al., 2025). Tricyclic antidepressants (TCAs) and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), in addition to their serotonergic effects, may influence ejaculatory physiology through alpha-adrenergic and anticholinergic mechanisms (Zeiss et al., 2024).

Retrograde ejaculation is characterized by the redirection of ejaculate into the urinary bladder and typically results from reduced

¹ Prof. Dr., Harran University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry
Orcid: 0000-0001-7515-7844

² Dr., Harran University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Orcid:
0009-0006-8789-6082

bladder neck tone. Beyond urological etiologies, it has rarely been reported in association with certain psychotropic medications, particularly when used at higher doses (Xi et al., 2024). In the literature, retrograde ejaculation related to venlafaxine and other SNRIs has been described in a limited number of case reports (Halder & Ravindran, 2023).

In this case report, we describe a male patient followed for generalized anxiety disorder and somatization disorder who developed retrograde ejaculation during combined venlafaxine and clomipramine treatment; potential mechanisms and clinical management are discussed.

2. Case

This report presents the clinical course of a 32-year-old male patient followed in the outpatient psychiatry clinic with diagnoses of generalized anxiety disorder and somatization disorder, who developed retrograde ejaculation during pharmacological treatment.

Psychiatric History and Treatment Course

The patient was being followed for generalized anxiety disorder and somatization disorder. Due to insufficient control of anxiety symptoms and somatic complaints with venlafaxine 300 mg/day, clomipramine was gradually titrated up to 225 mg/day.

After maintaining treatment at these doses, the patient reported experiencing orgasmic sensation during sexual intercourse without semen emission, followed by cloudy-appearing urine. After urology consultation, the clinical picture was considered consistent with retrograde ejaculation.

Clinical Assessment and Follow-up

Because no underlying urological, metabolic, or neurological cause was identified; symptoms emerged after initiation of the

clomipramine–venlafaxine combination; and there was no prior history of similar complaints, the condition was considered a medication-related adverse effect.

Accordingly, the clomipramine dose was gradually reduced from 225 mg/day to 75 mg/day, while venlafaxine was continued at the same dose. Following dose reduction, a marked improvement in retrograde ejaculation was observed within approximately 2–3 weeks.

3. Conclusion

In routine clinical practice, particularly in conditions requiring long-term treatment such as anxiety and somatization disorders, sexual adverse effects are often not adequately assessed and may not be spontaneously reported by patients (Kennedy & Rizvi, 2009). Therefore, clinicians should actively evaluate sexual functioning—especially in patients receiving high-dose or combination pharmacotherapy—in order to improve treatment adherence and quality of life.

This case is noteworthy because it demonstrates retrograde ejaculation, a rare yet clinically meaningful adverse effect, occurring during combined venlafaxine and clomipramine therapy. Although sexual dysfunction is common with antidepressant treatment, specific ejaculatory disorders such as retrograde ejaculation have been reported relatively infrequently in the literature (Xi et al., 2024), (Halder & Ravindran, 2023).

The anticholinergic and alpha-adrenergic blocking effects of TCAs may predispose to retrograde ejaculation by impairing the bladder neck closure mechanism (Giuliano & Clement, 2005). In addition, the potent serotonergic effects of SNRIs may suppress the ejaculatory reflex and potentially exacerbate this adverse effect (Zeiss et al., 2024), (Serretti & Chiesa, 2009). As in the present case, high-dose and combination regimens may increase the likelihood of

sexual adverse effects through synergistic pharmacodynamic mechanisms (Wang et al., 2025).

Another notable point is the improvement of symptoms following reduction of clomipramine dosage. This supports the possibility that sexual adverse effects may be dose-dependent and that appropriate dose adjustment can control symptoms without necessarily requiring full discontinuation of treatment (Tran et al., 2025), (Montejo et al., 2019). Consistent with the literature, first-line management strategies for antidepressant-associated sexual adverse effects typically include dose reduction, switching agents, or reassessing combination therapy (Csoka et al., 2008).

In conclusion, this case underscores the importance of considering medication effects in the differential diagnosis of rare sexual adverse events during antidepressant treatment and highlights dose adjustment as a potentially effective clinical intervention.

References

- Wang, Q., Xu, Z., Chen, X., Liu, L., & Liu, X. (2025). Effect of antidepressants on ejaculation dysfunction in patients with depression and anxiety: A systematic review and network meta-analysis. *Andrology*, 13(6), 1333–1345. <https://doi.org/10.1111/andr.13770>
- Zeiss, R., Malejko, K., Connemann, B., Gahr, M., Durner, V., & Graf, H. (2024). Sexual Dysfunction Induced by Antidepressants-A Pharmacovigilance Study Using Data from VigiBase™. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(7), 826. <https://doi.org/10.3390/ph17070826>
- Xi, Y., Bao, Z., Guo, Q., Wang, J., Jing, Z., Di, J., & Yang, K. (2024). Reproductive Toxicity Induced by Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacovigilance Analysis From 2004 to 2023 Based on the FAERS Database. *CNS neuroscience & therapeutics*, 30(12), e70176. <https://doi.org/10.1111/cns.70176>
- Halder, A., & Ravindran, N. P. (2023). Retrograde ejaculation due to venlafaxine-a rare occurrence. *Indian journal of psychiatry*, 65(4), 488–489. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_632_22
- Tran, F. D., Bichai, G. H., Kravetz, Z., & Meriden, Z. (2025). Management of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Cureus*, 17(8), e90170. <https://doi.org/10.7759/cureus.90170>
- Giuliano, F., & Clement, P. (2005). Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annual review of sex research*, 16, 190–216.
- Serretti, A., & Chiesa, A. (2009). Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *Journal of*

clinical psychopharmacology, 29(3), 259–266.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a5233f>

Montejo, A. L., Becker, J., Bueno, G., Fernández-Ovejero, R., Gallego, M. T., González, N., Juanes, A., Montejo, L., Pérez-Urdániz, A., Prieto, N., & Villegas, J. L. (2019). Frequency of Sexual Dysfunction in Patients Treated with Desvenlafaxine: A Prospective Naturalistic Study. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 719.
<https://doi.org/10.3390/jcm8050719>

Csoka, Antonei & Bahrack, Audrey & Mehtonen, Olli-Pekka. (2008). Persistent Sexual Dysfunction after Discontinuation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *The journal of sexual medicine*. 5. 227-33. 10.1111/j.1743-6109.2007.00630.x.

Kennedy, S. H., & Rizvi, S. (2009). Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(2), 157–164.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819c76e9>

BÖLÜM 4

ISI ŞOK PROTEİNİ 27 (Hsp27)'NİN YAPISI, FONKSİYONLARI ve KANSERDEKİ ÖNEMİ

MUSTAFA ERGÜL¹

Giriş

Kanser, yaşam kalitesini belirgin ölçüde azaltan ve önemli düzeyde ekonomik kaynak tüketimine yol açan başlıca küresel halk sağlığı problemlerinden biridir. Mevcut epidemiyolojik veriler ile kanser insidansı ve kanser ilişkili mortalitedeki artış eğilimleri, bu hastalığın uzun vadede de insanlık için ciddi bir sağlık yükü olmaya devam edeceğini göstermektedir (Ergul & Bakar-Ates, 2020a). Nitekim 2025 yılı için Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.041.910 yeni kanser vakası ve 618.120 kanser ilişkili ölüm meydana geleceği öngörülmektedir (Siegel & ark., 2025).

Her ne kadar kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve cerrahi gibi çeşitli antikanser tedavi yöntemleri günümüzde etkin bir şekilde kullanılmakta olsa da, bu tedaviler sıklıkla immün sistemin baskılanması, toksisite, veya kanser hücrelerinde kemoterapötik ajanlara karşı direnç gelişimi gibi önemli yan etkilerle sınırlanmaktadır. Bu nedenle, kanser tedavisinde etkinliği artırmak

¹ Doç. Dr, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, Orcid: 0000-0003-4303-2996

ve istenmeyen etkileri önlemek için yeni tedavi stratejileri geliştirme ve etkili kanser tedavisi için moleküler hedefler keşfetme ihtiyacı giderek artmaktadır (Ergul & Bakar-Ates, 2019).

Kanser biyolojisine yönelik güncel çalışmalar, çok sayıda potansiyel terapötik hedef ortaya koymuştur. Bu hedeflerden biri de, hücrel stres koşullarında proteinlerin doğru katlanmasını, stabilitesini ve fonksiyonlarını düzenleyen moleküler şaperonlar, özellikle de ısı şoku proteinleri (Hsp'ler) dir. Hsp'lerin kanser hücrelerinin gelişimi, proliferasyonu, invazyonu, metastazı ve tedaviye direnç mekanizmalarındaki belirgin rolleri dikkate alındığında, bu proteinlerin etkili antikanser tedavilerin geliştirilmesinde önemli ve umut vadeden terapötik hedefler olduğu düşünülmektedir (Yun & ark., 2019).

Hsp'ler; yüksek sıcaklık, anoksi, hipoksi, ağır metaller, su yoksunluğu, açlık, onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu, ilaçlar veya strese veya protein denatürasyonuna neden olabilecek kimyasal maddeler, kemoterapi ve kanser gibi çeşitli stres faktörleri nedeniyle ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde artıran, evrimsel olarak oldukça korunmuş şaperonlardır. Geleneksel olarak, Hsp'ler hücrelerdeki fizyolojik ve koruyucu rolleri nedeniyle moleküler şaperonlar olarak da bilinirler (Wu & ark., 2016). Hsp'ler, prokaryotlardan ökaryotlara kadar her hücrede bulunan yaygın polipeptit proteinlerdir. Hsp'ler, hem orta hem de hasarlı büyüme koşullarında hücrel protein homeostazının ve iç koşulların korunmasına katkıda bulunan temel hücrel bileşenlerdir. Hsp'lerin, protein sentezi, katlanma ve birleştirme, translokasyon, konformasyonel bakım ve hücrel süreçler sırasında bozunma dâhil olmak üzere çeşitli hücrel işlevlerde rol oynadığı yaygın olarak bilinmektedir. Bu proteinler ayrıca hücrelerin normal büyümesine ve gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Hspler, protein sentezine yardımcı olmak, işlevsel yapılar oluşturmak için uygun katlanma ve birleşmeye yardımcı olan katlanmamış veya yanlış katlanmış

proteinlerin toplanmasını önlemek, proteinlerin hücre içinde uygun şekilde yerleşmeleri için taşınmasına yardımcı olmak, uygun konformasyonu koruyarak proteinlerin potansiyel olarak zararlı yapılar edinmesini önlemek, ubiquitin-proteazom sistemi gibi proteolitik yollar aracılığıyla yanlış katlanmış proteinlerin parçalanmasına yardımcı olmak ve hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden sinyal yollarında düzenleyici roller oynayarak hücresel büyüme ve gelişimin düzenli süreçlerine yardımcı olmak gibi çok sayıda hücresel aktivitede temel roller oynamaktadırlar (Somu & ark., 2024).

Hsp'lerin birçoğunun meme, kolon, karaciğer, mide kanseri, prostat, yemek borusu ve serviks dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese olduğu bilinmekte ve artan bu Hsp ekspresyonun, kanser gelişimi, metastaz, invazyon ve kemoterapi/radyoterapiye direnç gibi kötü prognozla ilişkili süreçlere neden olduğu bilinmektedir (Ergul& ark., 2020b, Yun & ark., 2019). Son çalışmalarda serum ve tümör mikro ortamlarındaki Hsp27 düzeyleri analiz edilmiş ve prostat ve meme kanseri hastalarında serum Hsp27 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Hsp27 düzeylerinin mide, akciğer, karaciğer, meme, böbrek ve rektum adenokarsinomu gibi birçok başka kanser türüne sahip hastaların genel sağ kalımıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (Choi & ark., 2019).

Hsp'ler genellikle moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırılmakta ve çoğunluğu Hsp27, Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90 ve büyük Hsp'ler (Hsp110 ve glikoz düzenlemeli protein 170, GRP170) gruplarına aittir (Wu & ark., 2016). Bu bölümde Hsp27'nin kanser üzerindeki rolleri ele alınacaktır.

Hsp27'nin Yapısı ve Hücredeki Fizyolojik Roller

İnsan Hsp27, ilk olarak 1980'lerin başında, HeLa hücre inkübasyonunun sıcaklığının yükseltilmesinin, daha önce bilinmeyen, 27 kDa'lık belirgin bir moleküler kütleye sahip bir proteinin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğunun gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır (Kunachowicz & ark., 2024). Hsp27, ATP'den bağımsız, küçük boyutlu (yaklaşık 27 kDalton moleküler ağırlığında) bir şaperon molekülü ve küçük Hsp ailesinin bir üyesidir. Yaklaşık 2,2 kb transkript kapsayan tek kopyalı bir gendir, 205 amino asitlik bir protein üretmekten sorumlu üç kodlama ekzonuna sahiptir ve HspB1 geni (kromozom 7q11.23) tarafından kodlanmaktadır (Lampros & ark., 2022).

Hsp27, şekil 1'de görüldüğü üzere, WDPF motifini içeren daha az korunmuş N-terminal bölge, oldukça korunmuş α -kristalin domain ve C-terminal domain olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. N-terminal bölgesi, yüksek düzeyde esnek ve düzensiz bir yapıya sahiptir. Bu bölge HSP27 multimerik oluşumu ve şaperon aktivitesi için gereklidir (Lallier & ark., 2021). N-terminal bölgesi, protein-protein etkileşimleri ve oligomerizasyon sürecinin düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır. N-terminalde yer alan WDPF (Trp-Asp-Pro-Phe) motifi, sHSP ailesinin karakteristik yapısal işareti olmakla birlikte multimerik komplekslerin kararlılığı açısından oldukça önemlidir. Ayrıca bu bölge, fosforilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara duyarlı olup, proteinin dinamik konformasyonel değişimlerini kontrol etmektedir (Rizvi & ark., 2023, Asgharzadeh, Moradi-Marjaneh & Marjaneh, 2022).



Şekil 1. İnsan Hsp27 domain yapısının şematik olarak gösterilmesi (Garrido & ark., 2003).

HSP27'nin merkezinde yer alan α -kristalin domain, yaklaşık 80–100 amino asitten oluşan oldukça korunaklı bir bölgedir. Bu domain, sHSP ailesi üyeleri arasında yüksek düzeyde sekans benzerliği göstermektedir. α -kristalin domain, tipik olarak β -sandviç yapısında olmakla birlikte, iki anti-paralel β -tabaka içermektedir ki bu yapı, dimerizasyonun temelini oluşturmaktadır. HSP27, genellikle α -kristalin domain üzerinden homodimerler oluşturmakta ve bu dimerler, daha büyük oligomerik komplekslerin yapı taşlarını meydana getirmektedir. Bu domain ayrıca, hücre çoğalması, invazyon, metastaz, farklılaşma ve hücre ölümünde önemli roller oynamaktadır (Somu & ark., 2024, Boelens, 2020).

C-terminal domain, genellikle negatif yüklü ve esnek bir bölge olmakla birlikte, çözünübilirliği artırır ve oligomerik komplekslerin dinamik yeniden düzenlenmesinde görev almaktadır. C-terminal domaindeki IXI/V motifi α -kristalin domain yüzeyine bağlanmak suretiyle geçici dimer-dimer etkileşimlerini stabilize etmekte; bu etkileşim, HSP27'nin farklı stres koşullarında farklı büyüklüklerde oligomerler oluşturmalarını sağlamaktadır. C-terminal domain, şaperon fonksiyonları için önemli olan esnek bir yapının oluşumunda rol oynamaktadır (Hoter, Rizk, & Naim, 2019, Lallier & ark., 2021).

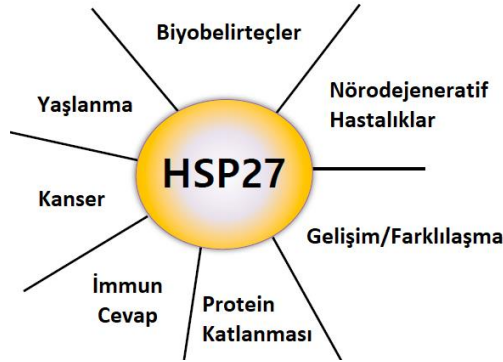
Hsp27, hem çekirdekte hem de sitoplazmada multimerik bir kompleks olarak bulunmaktadır. Normal hücrelerde Hsp27 düşük seviyelerde ifade edilmekte, ancak hücreler stres koşullarına tolerans

gösterdiğinde aşırı ifade edilmekte ve hücre ölümü ile sağ kalımı arasındaki dengeyi kontrol etmekte, hücre iskeleti dinamiklerinin yeniden şekillenmesinde ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır. Hsp27'nin de dahil olduğu küçük Hspler çok çeşitli hücresel proteinlere bağlanır ve yüksek sıcaklık ve kimyasal toksinler gibi çeşitli çevresel ve fiziksel stres faktörlerine karşı koruma sağlamanın yanı sıra çeşitli hücresel işlevlerde rol oynamaktadırlar (Liu& ark., 2020, Javid ark., 2022).

Hasarlı veya yanlış katlanmış proteinlerin yeniden katlanmasına yardımcı olacağı ısı şoku koşullarında yalnızca aktive olduğu düşünülürken, son çalışmalar Hsp27'nin hipoksi, oksidatif stres, enfeksiyonlar ve ultraviyole radyasyon gibi çeşitli hücresel stres faktörlerine maruz kaldıktan sonra aşırı ifade edildiğini ve farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla proteostazı ve hücrenin hayatta kalmasını kolaylaştırdığını göstermektedir (Lampros & ark., 2022). Dahası, hücreler oksidatif stres koşullarına maruz kaldığında, Hsp27 bir antioksidan görevi görür ve hücre içi glutatyon ve E-kadherini artırarak ve hücre içi demiri azaltarak reaktif oksijeni azaltır (Asgharzadeh, Moradi-Marjaneh & Marjaneh, 2022).

Hsp27, protein katlama ve yeniden katlama aktivitesinin yanı sıra hücre içinde çeşitli önemli rollere de sahiptir. Stres toleransı, protein yıkımı, hücre ölümü, farklılaşma, hücre döngüsü, hücre sinyal iletimi ve gelişiminde rol oynamakta, ayrıca sitoskeleton bütünlüğünü korumaktadır. Ayrıca, p53'ün hedef geni olduğu için p53 yolunun ve hücresel yaşlanma programının modülasyonunda da rol oynar. P53 bilinen bir tümör baskılayıcı gen olduğundan; DNA hasarı onarımı, yaşlanma, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz vb. süreçlerde önemli rollere sahiptir. Hsp27'nin fosforilasyonu, p53'ün çekirdeğe girişini artırırken, inhibisyonu p53 indüksiyonunda bir azalmaya yol açar (Rizvi & ark., 2023). Özet olarak Hsp27 protein katlanmasının korunması, sitoskeletal organizasyonun sürdürülmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşma, antioksidan savunma ve

apoptozun düzenlenmesi gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Hsp27'nin majör rolleri Şekil 2.' de özetlenmiştir.



Şekil 2. Hsp27'nin başlıca rolleri şunlardır: şaperon aktivitesiyle protein katlanmasının düzenlenmesi, bağışıklık tepkisi, kanser gelişimi, kanser ilaçlarına karşı direnç oluşturma, yaşlanma, çeşitli hastalıkların biyobelirteçleri, nörodejeneratif hastalıkların alevlenmesi, gelişim ve farklılaşma (Choi & ark., 2019).

Hsp27'nin Kanserdeki Önemi

Diğer tüm ısı şok proteinlerinde olduğu gibi, Hsp27'nin temel görevi hücresel homeostazı sürdürmek ve ağır stres koşullarında hücreyi yaşamsal açıdan korumaktır. Ancak bu koruyucu işlev, tümör hücrelerinde farklı bir boyut kazanmakta, HSP27'nin normal fizyolojik rolü bozulmakta; bunun yerine Hsp27, hücre sağkalımını, hücresel hareketliliği ve kemoterapiye karşı direnç mekanizmalarını destekleyerek tümör progresyonuna katkı sağlayan bir molekül hâline gelmektedir (Lallier & ark., 2021).

Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelere göre daha hızlıdır ve bu metabolizmada rol alan hücre döngüsü ve transkripsiyon faktörleri gibi substrat proteinlerin işlevsel olabilmesi için doğal formda olması gereklidir. Bu nedenle kanser hücreleri, Hsp'lerin bu proteinleri daha kısa sürede düzgün bir şekilde

katlamasını sağlamaktadırlar. Bu durumun neticesi olarak Hsplerin birçoğu kanser hücrelerinde aşırı derecede eksprese olur ki bu yüksek ekspresyon, apoptoz, yaşlanma, proliferasyon, anjiyogenez, metastaz veya kanser kök hücreleriyle ilişkili süreçler dâhil olmak üzere kanserin başlaması, gelişmesi ve ilerlemesindeki katkılarıyla ilişkilidir (Ergul & ark., 2020b, Mazurakova & ark., 2023).

Hsp27 de kanser hücrelerinde aşırı eksprese olmakta ve bu yüksek Hsp27 üretimi, tümör gelişiminde rol oynayan çeşitli onkojenik genlerin ve proteinlerin stabilizasyonu yoluyla tümör büyümesi, metastaz ve kemoterapiye direnç oluşumunda rol oynamaktadır (Alberti & ark., 2022). Hsp27'nin aşırı ekspresyonu, gliomalar, medulloblastomlar, meme, yumurtalık, prostat, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve hepatosellüler karsinom dâhil olmak üzere çok sayıda kanser türünde gözlemlenmiştir. Hsp27, farklı moleküler yolları düzenleyerek tümör başlangıcını, invazivliği ve metastazı etkiler (Lampros & ark., 2022). Hsp27 ayrıca protein kinaz C delta tipi (PKC δ) ile etkileşime girerek kanser tedavisine karşı direnç oluşumuna neden olmaktadır. Bununla birlikte sitoskelet bütünlüğünün korunması için önemli olan mikrotübül aktin proteini ile etkileşime girebilir ve hücrenin hayatta kalmasına ve invazyonuna yardımcı olabilmektedir (Choi & ark., 2019).

Hsp27, hücrel stres yanıtının önemli bir düzenleyicisi olarak, son yıllarda çeşitli malignitelerin biyolojisinde kritik roller üstlendiği için dikkat çekmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalar, Hsp27 ekspresyonundaki artışın özellikle pankreas kanseri tümör dokularında ve hastaların serum örneklerinde belirgin biçimde yükseldiğini göstermektedir. Bu artış, tümör progresyonu, invazyon kapasitesi ve tedaviye yanıt üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır.

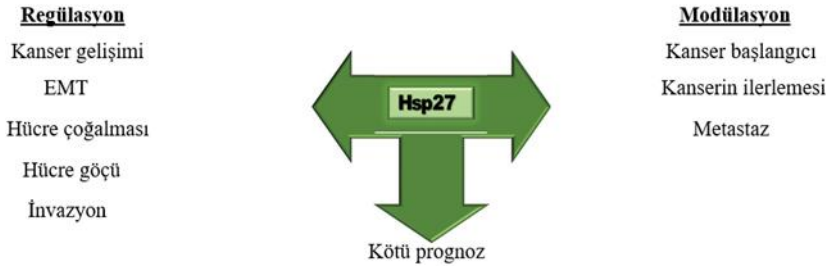
Gastrointestinal sistem tümörlerinde de benzer bulgular elde edilmiş olup özellikle de mide ve kolorektal kanserlerde yüksek Hsp27 seviyeleri, ileri tümör evresi, kötü prognoz ve azalmış genel

sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle Hsp27, yalnızca hastalık biyolojisini yansıtan bir moleküler belirteç değil, aynı zamanda prognostik açıdan da potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir.

Son dönemde yapılan çok merkezli analizler, Hsp27'nin meme, akciğer ve over kanserleri dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlerin patogenezinde de anahtar bir regülatör olduğunu ortaya koymuştur. Bu protein, hücrel stres koşullarında antiapoptotik mekanizmaları destekleyerek kanser hücrelerinin hayatta kalmasına katkıda bulunmakta ve tümörün kemoterapiye karşı direnç geliştirme sürecini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, yüksek Hsp27 ekspresyonunun kanser kök hücrelerinde kendini yenileme kapasitesini artırdığı, tümör başlatma potansiyelini güçlendirdiği ve metastatik davranışın oluşumunu desteklediği bildirilmiştir. Bu bulgular, Hsp27'yi hem tanısal hem prognostik açıdan önemli bir molekül hâline getirmekte; aynı zamanda Hsp27'ye yönelik hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini güncel onkolojik araştırmalar açısından cazip bir alan haline getirmektedir (Soleimani & ark., 2019).

Normal hücrelerin çeşitli stres koşullarına dayanmak için farklı sitoprotektif mekanizmalarla donatılmış olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, stres altında olmayan hücreler, proteom ve hücrel homeostazı korumak için yeterli olan bazal Hsp seviyeleri ifade etmekteyken, stres altındaki hücreler, hayati proteinleri proteotoksik ajanlardan korumalarını sağlayan daha yüksek Hsp seviyeleri ifade etmektedirler. Kanser hücrelerinde metabolik profil, glikoliz, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, oksidatif fosforilasyon, lipid metabolizması ve amino asit metabolizması düzeyinde önemli değişiklikler göstermektedir. Ayrıca, düzensiz sinyal yolları, artan onkogen seviyeleri, çok sayıda mutant protein üretimi ve tümör baskılayıcı proteinlerin inhibisyonu açısından diğer önemli değişiklikler de söz konusudur (Hanahan & Weinberg, 2020). Kanser

hücresi metabolizmasındaki bu ciddi değişiklikler nedeniyle, metabolik ve proteomik yükler büyük ölçüde yoğunlaşmakta bu da hücre işlevselliğini ve hayatta kalmasını korumak için kontrol edilmesi gereken sürekli bir stres durumuna yol açmaktadır. Bu nedenle, Hsp'lerin kanser hücrelerinde yüksek oranda ifade edilen ve ihtiyaç duyulan temel elementler olması şaşırtıcı değildir. Bu yüksek ifade, öncelikle tümör oluşumuna eşlik eden onkoproteinleri katlamaya, stabilitelerini korumaya ve aşırı kalabalık tümör mikro ortamında (TME) potansiyel kümeleşmelerini veya proteolitik bozunmalarını önlemeye hizmet etmektedir (Hoter, Rizk, & Naim, 2019). Hsp27'nin kanser üzerindeki etkileri Şekil 3'de şematize edilmiştir.



Şekil 3. *Hsp27'nin kanserdeki bazı önemli işlevlerinin özeti (Asgharzadeh, Moradi-Marjaneh & Marjaneh, 2022).*

Hsp27, kanser hücrelerinin gelişimi ve hayatta kalmasındaki önemli etkileri nedeniyle bir onkoprotein olarak bilinmektedir. Hsp27'nin aşırı ekspresyonu, tümörlerde damarsal yapının gelişiminde ve metastatik yayılımında rol oynar. Ayrıca kanser hücrelerini çeşitli stresli koşullardan ve apoptotik hücre ölümünden korur (Rizvi & ark., 2023). Bu nedenle Hsp27, hücrelerde stres koşulları altında hücre apoptozunda veya çoklu hücre yolaklarda önemli rol oynaması nedeniyle özellikle kanserde önemli bir terapötik hedef olabilir (Choi & ark., 2019).

Hsp27'nin Apoptoz Üzerindeki Etkileri

Programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptoz; hücrede kromatin yoğunlaşması, nükleusun parçalanması, hücre hacminin küçülmesi gibi belirgin morfolojik değişikliklerin yanı sıra kaspazların etkinleşmesi, DNA ve proteinlerin kontrollü olarak parçalanması ve hücre zarında çeşitli yapısal düzenlemelerin ortaya çıkmasıyla karakterize bir hücresel ölüm biçimidir (Majtnerová P & Roušar, 2018).

Bahsedilen fizyolojik fonksiyonlarının yanı sıra Hsp27, apoptoz ile dolayısıyla kanserle yakından ilişkilidir. Diğer Hsplere benzer şekilde güçlü anti-apoptotik etkilere sahiptir ve yüksek seviyede eksprese edilen Hsp27 apoptotik hücre ölümüne karşı hücreyi korumaktadır. Bu durum kanserin ilerlemesi ve tedaviye karşı dirençe neden olması bakımından kanser tedavisinde önemli bir sorun teşkil etmektedir (Rizvi & ark., 2023, Kunachowicz & ark., 2024).

Hsp27'nin önemli fonksiyonlarından biri, apoptozu çeşitli mekanizmalar üzerinden baskılamaktır. Bu protein; Bax veya Daxx gibi proapoptotik faktörleri inhibe ederek, başta Kaspaz-3 olmak üzere temel kaspaz bileşenlerinin etkinliğini azaltarak, ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini düşürmek suretiyle hücresel stresi azaltarak apoptoz sürecini engeller. Buna ek olarak, Hsp27'nin I- κ B α 'nın yıkımını hızlandırdığı ve böylece NF- κ B sinyal yolunun aktive olmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Bu yolların tümü, Hsp27'nin hücre ölümünü baskılayan bütüncül etkisine katkıda bulunmaktadır (Javid ark., 2022).

Hsp27, dışsal ve içsel (mitokondriyal) apoptoz yollarında yer alan proteinlerle direkt olarak etkileşimler yoluyla antiapoptotik bir protein olarak işlev görür (Asgharzadeh, Moradi-Marjaneh & Marjaneh, 2022). Hsp27, mitokondriden sitoplazmaya sitokrom-c salınımını inhibe ederek ve pro-kaspaz 9 aktivitesini azaltarak bu iki

bileşenin etkileşmesini önlemekte ve sonuç olarak apoptozom oluşumunun önüne geçerek apoptozu inhibe etmektedir. Dahası, doğrudan pro-kaspaz 3 ile etkileşerek aktivitesini azaltmakta ve indirekt olarak stres-uyarımlı Bax oligomerizasyonunu ve Bax'ın mitokondri membranına bağlanmasını engellemektedir. Bunun neticesinde mitokondri membranında porlar oluşmayacak ve sitokrom C sitoplazmaya geçmeyecek ve apoptoz baskılanacaktır. Bunun yanı sıra ön ölüm yolağı olan JNK yolağını inaktive, ön-hayatta kalma yolağı olan Akt/PKB yolağını ise aktive etmektedir (Sharp, Zhan & Liu, 2013). Ayrıca, I- κ B α 'nın bozunmasını artırarak NF- κ B aktivitesini teşvik ederek apoptozu da engeller. Buna ek olarak, Hsp27 programlanmış hücre ölümüne karşı sitoproteksiyon gerçekleştirir. Ayrıca, aktin polimerizasyonu yoluyla aktin sitoskeletal dinamiklerini düzenleme yeteneğine sahiptir ve bir aktin başlık proteini görevi görmektedir (Asgharzadeh, Moradi-Marjaneh & Marjaneh, 2022).

Çeşitli araştırmalar, Hsp27'nin hem kaspaz bağımlı hem de kaspazdan bağımsız apoptotik mekanizmaları baskılayıcı bir işlev üstlendiğini göstermektedir. Kaspaz aracılı hücre ölümünün engellenmesi bağlamında Hsp27; kaspaz-3 veya sitokrom c ile doğrudan etkileşerek onların etkinliğini azaltabilmekte ya da PI3 kinaz aktivitesini artırarak Akt sinyal yolunu uyarabilmektedir. PI3K'nın aktive olması, plazma membranındaki inositol fosfolipidlerinin ek fosforilasyonunu sağlayarak serin/treonin kinaz Akt'nin membrana çekilmesini ve etkinleşmesini mümkün kılar. Akt aktivasyonu ise, apoptotik sürecin pek çok bileşenini modüle eder; örneğin, Bax'ın mitokondriye translokasyonunu engelleyerek dış mitokondriyal membranda por oluşumunu ve sitokrom c salınımını önler. Ayrıca Hsp27'nin hem Akt ile bağ kurabildiği hem de Bax ile doğrudan etkileşime geçebildiği gösterilmiş olup, bu etkileşimler stres altındaki hücrelerde Akt aktivasyonunun sürdürülmesine katkıda bulunmakta ve sonuç olarak apoptotik yanıtın

baskılanmasını sağlamaktadır. Miyeloma hücre hatlarında yapılan çalışmalar, Hsp27'nin ayrıca Smac (kaspazların ikinci mitokondri kaynaklı aktivatörü) ile doğrudan bağlanarak kaspaz-3 aktivasyonunu baskıladığını ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra Hsp27'nin, hücre döngüsünün ilerleyişinde rol oynayan siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21'i düzenleyen p53'ü inaktive ettiği bilinmektedir. Bu durum p21'in fosforilasyonunu, sitoplazmaya taşınmasını ve sonuç olarak hücresel sağkalımın artmasını beraberinde getirmektedir. (Lampros & ark., 2022, Kunachowicz & ark., 2024).

Hsp27'nin Anjiyogenezin Düzenlenmesindeki Etkileri

Hsp27'nin anti-apoptotik etkileri ve kemoterapi direncine katkısının yanı sıra, tümör anjiyogenezini desteklediği de ortaya konmuştur. Thuringer ve arkadaşlarının (Thuringer & ark., 2013) çalışmaları, meme kanseri hücrelerinde Hsp27'nin Toll-benzeri reseptör 3 (TLR3) ile etkileşerek NF- κ B yolunu etkinleştirebildiğini göstermiştir. NF- κ B aktivasyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun artmasına ve buna bağlı olarak VEGF'nin başlıca hedefi olan VEGF reseptörü tip 2'nin salgılanmasının uyarılmasına neden olmaktadır. Bu veriler, Hsp27'nin kanser biyolojisinde üstlendiği çok yönlü işlevleri net biçimde ortaya koymaktadır. Hsp27; kritik sinyal ağlarını düzenleyerek epitel-mezenkimal geçişi (EMT) ve anjiyogenezini desteklemekte, böylece tümör hücrelerinin metastatik kapasitesini artırarak kanser progresyonuna önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Kunachowicz & ark., 2024).

Farklı bir çalışmada, Straume ve arkadaşları, meme kanseri hücrelerinde Hsp27'nin baskılanmasının, NF- κ B ve STAT3'ün aşağı regülasyonu yoluyla VEGF-A, VEGF-C ve temel fibroblast büyüme faktörünün ifadesinde bir azalmaya yol açtığını ve böylece

Hsp27'nin proanjiyogenik rolünü vurguladığını öne sürmüşlerdir (Straume & ark., 2012).

Evans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Huvec hücrelerinde Hsp27'nin özellikle serin-82 fosforilasyonunun, VEGF aracılı anjiyogenezin kritik bir düzenleyicisi olduğunu gösterilmiştir. Aynı şekilde Hsp27'nin siRNA ile susturulması da VEGF'e bağlı migrasyonu yaklaşık %70 oranında azaltmıştır (Evans, Britton & Zachary, 2008). Benzer şekilde Hsp27 inhibisyonunun epitel-mezenkimal geçişi (EMT) tersine çevirdiği ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin yanı sıra kanser hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir (Wu & ark., 2016).

Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler çeşitli kanser türlerinde Hsp27 ekspresyonunun artışının anjiyogenezi artırabileceği bunda kanserin yayılmasının bir nedeni olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla kanserin yayılmasının önüne geçmede Hsp27 dikkate değer bir hedef olarak görülebilmektedir.

SONUÇ

Hsp27, kanserin gelişimi, progresyonu ve metastatik yayılımında olduğu gibi apoptozun ve kemoterapiye bağlı ilaç direncinin düzenlenmesinde de merkezi bir role sahip olan kritik bir şaperon proteindir. Hsp27'nin ekspresyon düzeylerinin çeşitli solid tümörlerde belirgin şekilde artmış olması, bu proteini hem tanısal hem de prognostik açıdan önemli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Bu nedenle, Hsp27'nin patolojik süreçlerdeki işlevsel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve bu proteine yönelik yeni farmakolojik hedeflerin geliştirilmesi, gelecekteki onkolojik araştırmalar açısından önemli bir gerekliliktir.

Hsp27'nin ilaç direncine katkıda bulunan düzenleyici etkileri, onu kemoterapötik ajanlar için potansiyel bir hedef protein

olarak ön plana çıkarmaktadır. Nitekim, çok çeşitli kanser türlerinde Hsp27'nin aşırı ekspresyonunun, antikanser ilaçlara karşı direnç gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda, Hsp27 inhibitörlerinin standart kemoterapi rejimleri ile kombinasyon halinde kullanılması, tedavi etkinliğini artırabilecek ve terapötik yanıtı iyileştirebilecek umut verici bir strateji olarak değerlendirilmektedir.

Kaynakça

Alberti, G., Vergilio, G., Paladino, L., Barone, R., Cappello, F., Conway de Macario, E., Macario, A. J. L., Bucchieri, F., & Rappa, F. (2022). The Chaperone System in Breast Cancer: Roles and Therapeutic Prospects of the Molecular Chaperones Hsp27, Hsp60, Hsp70, and Hsp90. *International journal of molecular sciences*, 23 (14), 7792. <https://doi.org/10.3390/ijms23147792>

Asgharzadeh, F., Moradi-Marjaneh, R., & Marjaneh, M. M. (2022). The Role of Heat Shock Protein 27 in Carcinogenesis and Treatment of Colorectal Cancer. *Current pharmaceutical design*, 28 (32), 2677–2685. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220427140640>

Boelens W. C. (2020). Structural aspects of the human small heat shock proteins related to their functional activities. *Cell stress & chaperones*, 25 (4), 581–591. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01093-1>

Choi, S. K., Kam, H., Kim, K. Y., Park, S. I., & Lee, Y. S. (2019). Targeting Heat Shock Protein 27 in Cancer: A Druggable Target for Cancer Treatment?. *Cancers*, 11 (8), 1195. <https://doi.org/10.3390/cancers11081195>

Ergul, M., & Bakar-Ates, F. (2019). RO3280: A Novel PLK1 Inhibitor, Suppressed the Proliferation of MCF-7 Breast Cancer Cells Through the Induction of Cell Cycle Arrest at G2/M Point. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 19 (15), 1846–1854. <https://doi.org/10.2174/1871520619666190618162828>

Ergul, M., & Bakar-Ates, F. (2020a). A specific inhibitor of polo-like kinase 1, GSK461364A, suppresses proliferation of Raji Burkitt's lymphoma cells through mediating cell cycle arrest, DNA damage, and apoptosis. *Chemico-biological interactions*, 332, 109288. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109288>.

Ergul, M., Aktan, F., Yildiz, M. T., & Tutar, Y. (2020b). Perturbation of HSP Network in MCF-7 Breast Cancer Cell Line Triggers Inducible HSP70 Expression and Leads to Tumor Suppression. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 20 (9), 1051–1060. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200213102210>

Evans, I. M., Britton, G., & Zachary, I. C. (2008). Vascular endothelial growth factor induces heat shock protein (HSP) 27 serine 82 phosphorylation and endothelial tubulogenesis via protein kinase D and independent of p38 kinase. *Cellular signalling*, 20 (7), 1375–1384. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.03.002>

Garrido, C., Schmitt, E., Candé, C., Vahsen, N., Parcellier, A., & Kroemer, G. (2003). HSP27 and HSP70: potentially oncogenic apoptosis inhibitors. *Cell cycle* (Georgetown, Tex.), 2 (6), 579–584.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100 (1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)

Hoter, A., Rizk, S., & Naim, H. Y. (2019). The Multiple Roles and Therapeutic Potential of Molecular Chaperones in Prostate Cancer. *Cancers*, 11(8), 1194. <https://doi.org/10.3390/cancers11081194>

Javid, H., Hashemian, P., Yazdani, S., Sharbaf Mashhad, A., & Karimi-Shahri, M. (2022). The role of heat shock proteins in metastatic colorectal cancer: A review. *Journal of cellular biochemistry*, 123(11), 1704–1735. <https://doi.org/10.1002/jcb.30326>

Kunachowicz, D., Król-Kulikowska, M., Raczycza, W., Slezia, J., Błażejewska, M., & Kulbacka, J. (2024). Heat Shock Proteins, a Double-Edged Sword: Significance in Cancer Progression, Chemotherapy Resistance and Novel Therapeutic

Perspectives.*Cancers*,16(8),1500.

<https://doi.org/10.3390/cancers16081500>

Lallier, M., Marchandet, L., Moukengue, B., Charrier, C., Baud'huin, M., Verrecchia, F., Ory, B., & Lamoureux, F. (2021). Molecular Chaperones in Osteosarcoma: Diagnosis and Therapeutic Issues. *Cells*, 10 (4), 754. <https://doi.org/10.3390/cells10040754>

Lampros, M., Vlachos, N., Voulgaris, S., & Alexiou, G. A. (2022). The Role of Hsp27 in Chemotherapy Resistance. *Biomedicines*,10(4),897.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10040897>

Liu, T., Liu, D., Kong, X., & Dong, M. (2020). Clinicopathological Significance of Heat Shock Protein (HSP) 27 Expression in Gastric Cancer: A Updated Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2020, 7018562. <https://doi.org/10.1155/2020/7018562>

Majtnerová, P., & Roušar, T. (2018). An overview of apoptosis assays detecting DNA fragmentation. *Molecular biology reports*, 45 (5), 1469–1478. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4258-9>

Mazurakova, A., Solarova, Z., Koklesova, L., Caprnda, M., Prosecky, R., Khakymov, A., Baranenko, D., Kubatka, P., Mirossay, L., Kruzliak, P., & Solar, P. (2023). Heat shock proteins in cancer - Known but always being rediscovered: Their perspectives in cancer immunotherapy. *Advances in medical sciences*, 68 (2), 464–473. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2023.10.005>

Rizvi, S. F., Hasan, A., Parveen, S., & Mir, S. S. (2023). Untangling the complexity of heat shock protein 27 in cancer and metastasis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 736, 109537. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109537>

Sharp, F. R., Zhan, X., & Liu, D. Z. (2013). Heat shock proteins in the brain: role of Hsp70, Hsp 27, and HO-1 (Hsp32) and their therapeutic potential. *Translational stroke research*, 4 (6), 685–692. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0271-4>

Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: a cancer journal for clinicians*, 75 (1), 10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>

Soleimani, A., Jalili-Nik, M., Avan, A., Ferns, G. A., Khazaei, M., & Hassanian, S. M. (2019). The role of HSP27 in the development of drug resistance of gastrointestinal malignancies: Current status and perspectives. *Journal of cellular physiology*, 234 (6), 8241–8248. <https://doi.org/10.1002/jcp.27666>

Somu, P., Mohanty, S., Basavegowda, N., Yadav, A. K., Paul, S., & Baek, K. H. (2024). The Interplay between Heat Shock Proteins and Cancer Pathogenesis: A Novel Strategy for Cancer Therapeutics. *Cancers*, 16(3), 638. <https://doi.org/10.3390/cancers16030638>

Straume, O., Shimamura, T., Lampa, M. J., Carretero, J., Øyan, A. M., Jia, D., Borgman, C. L., Soucheray, M., Downing, S. R., Short, S. M., Kang, S. Y., Wang, S., Chen, L., Collett, K., Bachmann, I., Wong, K. K., Shapiro, G. I., Kalland, K. H., Folkman, J., Watnick, R. S., ... Naumov, G. N. (2012). Suppression of heat shock protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (22), 8699–8704. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017909109>

Thüringer, D., Jegou, G., Wettstein, G., Terrier, O., Cronier, L., Yousfi, N., Hébrard, S., Bouchot, A., Hazoumé, A., Joly, A. L., Gleave, M., Rosa-Calatrava, M., Solary, E., & Garrido, C. (2013). Extracellular HSP27 mediates angiogenesis through Toll-like receptor 3. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27 (10), 4169–4183. <https://doi.org/10.1096/fj.12-226977>

Wu, J., Liu, T., Rios, Z., Mei, Q., Lin, X., & Cao, S. (2017). Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 38 (3), 226–256. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.11.009>

Yun, C. W., Kim, H. J., Lim, J. H., & Lee, S. H. (2019). Heat Shock Proteins: Agents of Cancer Development and Therapeutic

Targets in Anti-Cancer Therapy. *Cells*, 9(1), 60.
<https://doi.org/10.3390/cells9010060>

BÖLÜM 5

DEPRESYON TEDAVİSİNDE FARMAKOGENETİK

NEJAN SAYGIN¹
FATMA AYDINOĞLU²
NURAN ÖĞÜLENER³

Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB), semptomları en az iki hafta süre ile devam eden, ilgi ve zevk almada meydana gelen değişikliklerle birlikte bilişsel değişiklikleri de içinde barındıran depresif dönemle karakterize edilmiş, yüksek prevelanslı ve önemi gün geçtikçe artan bir psikolojik rahatsızlıktır (DSM 5, 2013: 155; Malhi & Mann, 2018: 2300).

MDB ve etiyolojisi ile ilgili çalışmalar ilerlemesine rağmen, hastalığın mekanizması tüm yönleri ile açıklanamamıştır (Lohoff FW, 2010: 539). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) elde edilen tahminlere göre mutasyonlar gibi değişkenlerin

¹ Ecz. Nejan SAYGIN, Ç.Ü Tıp Fakültesi, Hastane Eczanesi, Adana/ Türkiye
Orcid: 0000-0001-5866-7412

² Doç. Dr Fatma Aydınoglu, Ç.Ü Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı
Adana/Türkiye Orcid: 0000-0003-3691-208X

³ Prof. Dr. Nuran ÖĞÜLENER, Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı, Adana/ Türkiye Orcid:0000-0002-0716-3422

MDB riskine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Dunn & ark., 2015: 3). MDB'li hastalarda semptomları tedavi edebilmek için farklı sınıf antidepresan ilaçlar denenmiş olsa da tedavi etkinliği önemli oranda eksiktir ve hastaların yaklaşık %40-60'ı tedaviye anlamlı bir yanıt vermemektedir (Masand PS, 2003: 2289).

Farmakogenetik ise bireyin genetiğinin ilaçlara verdiği yanıtı nasıl etkilediğini, genler ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile ilgili bilgilerle birleştiren çalışmalar bütünüdür. Farmakogenetikte ilk adım polimorfizmlerin tespit edilmesidir (Shi, 2001: 164). Hastaların antidepresan ilaçlara verdiği yanıtlardaki değişimlere odaklanan farmakogenetik çalışmalar; 1990 yıllarında, antidepresan ilaçların etki mekanizmalarında rol oynayan anahtar genlerin araştırılması ile başlamıştır (Fabbri, Di Girolamo, & Serretti, 2013: 507, Fabri& Serretti, 2015: 50).

MDB' de hastalığın süresini ve maliyetini en aza indirebilmek ve oluşabilecek yan etkilerin önüne geçebilmek için; her hastaya uygun, etkili ve tolere edilebilir en iyi terapötik ajanın önceden bilinmesi tedaviye yarar sağlayacaktır (Fabbri, Di Girolamo & Serretti, 2013: 487.). Hala deneme yanılma yolu ile tedavi edilen hastaların birçoğu tedaviden fayda görememekte ve önemli yan tesir risklerine maruz kalmaktadır. Bu anlamda önem kazanan bireyselleştirilmiş tıp, modern tıbbın en umut veren yönlerinden biridir (Maier & Zobel, 2008: 12).

Bu çalışmada klinik depresyon olarak da bilinen majör depresif bozukluk ve tedavisindeki genetik parametrelere ait çalışmaların derlenmesi amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler:

MDB; önemli morbidite, mortalite, üretkenlik kaybı ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili, oldukça yaygın görülen bir psikiyatrik hastalıktır (Epstein, Szpindel & Katzman, 2014: 15). Majör depresyon, 2008 yılında dünya genelinde hastalık yükü

açısından üçüncü yer alırken, 2030 yılına kadar birinci sıraya yükseleceğini öngörülmektedir (Malhi&Mann, 2018: 2299).

Duygusal, bilişsel, fiziksel semptomlarla karakterize, karmaşık ve önemli bir zihinsel bozukluk olan depresyon, görülme sıklığı yönünden önemli bir artış göstermiştir (Fiorillo& ark., 2018: 493; Zhang&ark., 2025: 399). Bu artışın yanı sıra, depresyon görülme yaşının önemli ölçüde düştüğü bildirilmiştir (Zhang& ark., 2025: 399).

Bireyde MDB varlığından söz edilebilmesi için; zevk alma becerisinin azalması, günlük ruh hali değişkenlikleri, suçluluk duyma, iştahsızlık, kilo kaybı gibi örnek verilebilecek semptomların en az 5 tanesinin 2 haftalık süre boyunca belirgin fonksiyonel bozukluklar yaratması gerekir. Depresyon genellikle kademeli bir başlangıç gösterirken bazı durumlarda ani olarak başlayabilmektedir. MDB’ de nüks ihtimali yüksek olup her atakta bu risk artmaktadır. Hastalığı geçiren hastaların %80’inin en az bir atak daha yaşadığı bildirilmiştir (Bircusa&Iacono, 2007: 959; DSM 5, 2013: 155). Semptomların iki yıldan daha uzun sürmesi halinde mevcut hastalık durumu kronikleşir (Kessler&Bromet, 2014: 2,22).

Depresyon Epidemiyolojisi

Majör depresif bozukluk, seyri ve tedaviye yanıtı bakımından değişiklik gösterebilir ve 12 aylık yaygınlığı yaklaşık %6 olarak hesaplanmıştır. Hastaların neredeyse dörtte üçünde nüks eden ve epizodik bir hastalık olan depresyonda ortalama yaşam boyu yaygınlık %14,6 olarak tahmin edilmektedir. Depresyon hastası kişilerin iki yıllık prevalansın, eşlik eden bir fiziksel hastalığı olmayan katılımcılarda ortalama %3,2, kronik hastalığı olan katılımcılarda ise %9,3-23,0 arasında değiştiği bildirilmiştir ve bu durum kronik depresyon olarak tanımlanmaktadır (Kessler&Bromet, 2014: 2,22). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada 1991’den 2001 yılına kadar depresyon

oranının %3,33 ‘ten %7,06’ ya yükseldiği rapor edilmiştir (Compton& ark., 2006: 2141).

Cinsiyet yönünden kıyaslandığında hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1,5-3 kat daha fazladır (DSM 5, 2013: 165). Yüksek gelirli ve düşük gelirli ülkeler, hastalığın 12 aylık yaygınlığı bakımından kıyaslandığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür (Bromet & ark., 2011: 9). Depresyon döneminden etkilenen bireylerin yarısından fazlası 6 ay içinde iyileşmektedir. Fakat bireylerin neredeyse %27’ye kadarlık bir kısmında hastalık iyileşmemekte ve depresyon kronikleşmektedir (Boschloo& ark., 2014: 279).

Depresyon Etiyolojisi

Majör depresif bozuklukta hastalık nedeni tam olarak bilinmemekte ve hastalığa neden olan tek bir mekanizmanın olmadığı düşünülmektedir. Depresyonun patofizyolojisi ile ilgili çalışmalar hızlanmasına rağmen, hastalık mekanizmasının tüm yönleri tatmin edici bir şekilde açıklanamamıştır (Spero& ark., 2025:102855). Depresyona sebep olan nedenler; genetik, biyokimyasal, ve psikososyal faktörler olarak 3 başlıkta toplanabilir.

1.Genetik Faktörler:

Majör depresif bozukluk ile ilgili yapılan meta analizler sonucunda, hastalığın kalıtsallık oranının yaklaşık %37 oranında olduğu düşünülmektedir. İnsanlarda rastlanan kaygı ve karamsarlık gibi bazı kişisel özelliklerin de kısmen kalıtsal olabileceği bildirilmiştir (Sullivan, Neale& Kendler, 2000: 1552).

Depresyon hastalarının birinci dereceden akrabalarında, birinci dereceden akraba olmayanlara kıyasla MDB gelişme riski 2-4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (DSM 5, 2013: 165). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda majör depresyonun tek bir genden kaynaklanmadığı ortaya konmuştur. GWAS, her birinin etkisi küçük

çok sayıda gen tespit etmiştir fakat bu konuda sorumlu genlerin doğru tanımlanmasının zor olduğu düşünülmektedir (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, 2013: 497).

2.Biyokimyasal Faktörler:

a-Nörotrofik Hipotez: Beyinde kök hücrelerden yeni nöronların üretim süreci nöroenez olarak adlandırılmaktadır (Apple, Solano-Fonseca& Kokovay, 2017: 77). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöroenez olayını regüle etmektedir (Waterhouse&ark., 2012: 14318). BDNF'nin nöronal düzeydeki bu etkilerini tropomiyozin ile ilişkili B (TrkB) reseptörü aktive ederek yaptığı düşünülmektedir (Numakawa, Odaka& Adachi N, 2018: 3650). MDB'li bireylerde BDNF'nin düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Sen, Duman& Sanacora, 2008: 527). Depresyonun beyin-omurilik sıvısında ve kanda BDNF seviyesinin düşüşü dolayısıyla tirozin kinaz reseptör B aktivitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu görünmektedir (Tripp& ark., 2012: 1194). Ayrıca kronik antidepresan tedavisinin BDNF düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (Sen, Duman& Sanacora, 2008: 527).

b-Monoamin Hipotezi: Noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi monoaminlerin düşük seviyeleri, postsinaptik monoamin reseptörlerinin up-regülasyonu, monoamin salınımını kontrol eden inhibitör presinaptik ve somatodendritik otoreseptörlerin up-regülasyonu gibi biyolojik değişimlerin depresyonun fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (Haffen & Sechter, 1999: 707; Delgado, 2000:7). Serotonerjik yolların duygudurumda, noradrenerjik yolların ise stres sistemi, dürtü ve enerji durumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalar, 5-hidroksitriptamin (5-HT) seviyelerinin depresyondaki önemini desteklemektedir. Serotonerjik nöronlar çoğunlukla orta beyinde bulunur. MDB'li bireylerde serotonerjik

nöron aktivitesinin azaldığı nöroendokrin çalışmalarla gösterilmiştir. İntihara teşebbüs eden depresyonlu hastaların PET görüntülerinde serotonin taşıyıcı (SERT) bağlanma bölgelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla azaldığı görülmüştür (Miller vd., 2013: 287). Ayrıca depresif hastalarda 5-HT₂ reseptörlerinde up-regülasyon ve serotonin konsantrasyonlarında azalma tespit edilmiştir (Mann&ark., 1989: 7).

Yapılan çalışmalar dopamin içeren yolların depresyonda da rol aldığını göstermektedir. MDB'li hastalarda dopamin taşıyıcı bağlanma bölgelerinin sağlıklı kişilere göre azaldığı PET görüntüleri ile tespit edilmiştir. Tüm bu veriler depresyonda dopamin konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir (Meyer& ark., 2001: 4121). Benzer şekilde, ilaç tedavisi almayan depresyon hastaların serebrospinal sıvıda 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Mann vd., 1996: 576; Mann& Malone,1997: 162). MDB'li hastaların lokus seruleus (LC) bölgesinin orta-kaudal kısmında [3H]nisoksetin'in noradrenalin taşıyıcılarına (NET) bağlanması, sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. NET bağlanmasındaki azalmaların aksine, LC'nin herhangi bir seviyesinde noradrenerjik hücre sayısı açısından majör depresif bireyler ile normal kontrol bireyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada LC'de NET'lere [3H]nisoksetin bağlanmasındaki azalmanın, sinaptik boşlukta noradrenalinin yetersiz bulunmasına karşı gelişen kompanse edici bir taşıyıcı protein downregülasyonu olabilece ileri sürülmüştür (Klimek, V., Stockmeier vd., 1997: 8451).

c-.Nöroendokrin Faktörler: Bazı hormonal bozukluklarla depresyon arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bunlardan en sık rastlanı MDB hastalarında bulunan hipotalamo-hipofizer anomalilerdir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, yıllardır depresyon çalışmalarında araştırılmaktadır (Varghese & Brown,

2001: 151). Ağır depresyonlu hastalarda meydana gelen değişikliklerden elde edilen en tutarlı veri; artmış plazma kortizol miktarıdır. Bu durum, aşırı stres kaynaklı kortizol salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşılık, mevcut MDD tedavilerinin çoğunun kortizol düzeylerini etkilemesine rağmen, klinik veya preklinik kortizol düzeyi ile tedaviye yanıt arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (Nandam vd., 2020: 10).

3. Psikososyal Faktörler:

Bireylerin yaşadığı olayların MDB'nin muhtemel nedeni olma olasılığındaki rolü uzun zamandır araştırılmaktadır. Yapılan araştırmalar, stresli yaşamın depresyon epizodlarıyla yakın bir ilişkisi olduğunu tanımlamıştır (Shapero vd., 2014: 209). DSÖ tarafından, yetişkinlerde; yaşamı tehdit eden hastalıklar, işsizlik, ve yas süreçleri gibi olayların depresyonla güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (WHO, 2025).

Depresyonda Tedavi Yaklaşımları

Depresyon tedavisindeki temel prensipler arasında tanının doğru konulması, tanı doğrultusunda tedavinin oluşturulması, hastalık nüksünün önüne geçilmesi ve hastanın tedaviye yanıtının sağlanması yer almaktadır (Lam & Mok, 2008:1). Depresyon tedavisi, akut dönem ve sürdürüm dönemi olarak ikiye ayrılmaktadır. MDB tedavisine yönelik birden fazla tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Bunlar; psikoterapi, antidepresan ilaç tedavisi, elektrokonvülsif tedaviler ve somatik tedaviler şeklindedir (Karrouri& ark., 2021: 9350).

Antidepresan İlaçlar

Trisiklik Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar (TAA), duygudurum bozukluklarının tedavisinde kullanılan eski bir ilaç grubudur. TCA'ların etki mekanizması nöronal noradrenalin, serotonin ve dopaminin sinir ucuna geri alınımının inhibisyonuna bağlıdır. Bu mekanizma nörotransmitterlerin sinir ucuna geri alınımını sağlayan NET (noradrenalin taşıyıcı protein) ve SERT'i inhibe etmelerine dayanmaktadır (Kayaalp O, 2012: 801). Bu gruptaki *amitriptilin*, *klomipramin*, *doksepin*, *imipramin* ve *trimipramin* gibi üçüncül amin yapısındaki ilaçlar genellikle güçlü serotonin geri alım blokajı yaparken, *desipramin* ve *nortriptilin* gibi ikincil aminler daha güçlü noradrenalin geri alım blokajı yapmaktadırlar.

TCA'ların günümüzde ana terapötik kullanımı nöropatik ağrı olmakla birlikte; obsesif-kompulsif bozukluk, panik atak, anksiyete bozuklukları, bulimia nevroza, enürezis (yatak ıslatma) gibi birçok rahatsızlığın tedavisinde de kullanılabilmektedir (Caldwell, Sureshkumar& Wong 2016: CD002117; Kayaalp, 2012: 807). TSA'lar plazma proteinine %80-97 gibi yüksek bir oranda bağlanırlar. Dağılım hacimleri genişir ve metabolizmaları büyük oranda (CYP450) enzimleri ile gerçekleşmektedir. Bu enzimler arasında CYP2D6, 2C19, 3A3/4 ve 1A2 yer almaktadır (Kayaalp, 2012: 807; Katzung G, 2018: 540; DB01242 DrugBank, 2025). Desipramin ve nortriptilin yüksek oranda CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedirler (Gueorguieva&ark., 2010:523, Dalén P& ark, 1998: 444). İmipramin ve amitriptilin ön ilaçlardır ve bunlar karaciğerde N-demetilasyonla etkinlik kazanırlar. Vücutta imipraminden desipramin, amitriptilinden nortriptilin oluşmaktadır (Venkatakrishnan, 1998:112; Kayaalp, 2012: 811). Terapötik etkide plazma konsantrasyonları nortriptilin için 58–148 ng/ml, imipramin (imipramin+desipramin) için 175–350 ng/ml, ve amitriptilin

(amitriptilin+nortriptilin) için 93–140 ng/ml şeklinde belirlenmiştir (Perry, Zeilmann& Arndt, 1994: 230).

TCA'ların yan tesirleri; antikolinerjik, kardiyak yan tesirler ve ortostatik hipotansiyondur. TCA grubunda sıklıkla görülen ağız kuruluğu, konstipasyon gibi yan tesirlerin çoğu güçlü antikolinerjik etkilerinden kaynaklanmaktadır (Roos, 1983; 439S; Remick, 1988:225). Bunun yanında alfa blokör etkileri ortastatik hipotansiyona neden olmaktadır (Katzung,2018: 547).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI); depresif bozukluklar, obsesif-kompulsif bozukluk, sosyal fobi, yeme bozuklukları, disforik bozukluklar da dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadırlar (Fluoxetin Drugbank, 2025; Paroksetin Drugbank, 2025). SSRI'lar bir presinaptik taşıyıcı protein olan SERT aracılığı ile serotoninin nöronal geri alımını azaltırlar. Terapötik dozlarda bu etkilerini, taşıyıcı üzerindeki serotonin aktif bağlanma bölgesinden başka bir bölgeye bağlanarak taşıyıcıyı %80 oranında inhibe ederek gösterirler. SSRI'ların noradrenalin geri alımı üzerindeki etkileri çok azdır veya hiç yoktur (Katzung, 2018: 541). Muskarinik reseptörler, histamin reseptörleri ve adreno reseptörler üzerine afiniteleri az olduğu için TCA grubuna kıyasla daha az yan etki gözlenmektedir. Bu grup ilaçlar *sitalopram*, *fluoksetin*, *paroksetin*, *fluvoksamin*, *essitalopram* ve *sertralin*'dir (Brunton vd., 2017: 410; Katzung, 2018: 547). Bu ilaçlar reseptörlere karşın farklı afinite göstermektedirler. Paroksetin, muskarinik reseptörlere afinite gösterdiği için antikolinerjik yan tesirlerle, sitalopram ise histamin H1 reseptörlerine düşük afinite göstermesi nedeniyle sedasyon gibi yan tesirlere sahiptir (Leonard,1995: 149). Paroksetin diğer SSRI'lara kıyasla muskarinik asetilkolin reseptörlerine daha yüksek afinite gösterdiği için SSRI grubu ilaçlar arasında istisna oluşturmaktadır (Fujishiro& ark, 2002: 183). Bağırsaktan

absorbsiyonları iyi olup, metabolizmaları karaciğerde gerçekleşir. Bu gruptaki ilaçlardan sitalopram, fluoksetin ve sertralin çok uzun yarılanma ömrüne sahiptirler (DeVane, Liston & Markowitz, 2002: 1247; Katzung, 2018: 540). Fluoksetin ve diğer SSRI grubu ilaçlar CYP2D6 enzim inhibisyonu yaparlar, bu sebeple bu enzim ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırabilirler (Baumann, 1996: 444; Preskorn, 1997: 1; Hemeryck & Belpaire 2002:13)

Bu grup ilaçların prototipi olan fluoksetin, kendisinden daha aktif metaboliti norfluoksetine metabolize edilir. Norfluoksetinin yarılanma ömrü fluoksetinden üç kat daha uzundur. Bu sebeple oluşabilecek serotonin sendromu riskinin önüne geçebilmek için, monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) bir ilaç kullanılmadan 4-5 hafta önce fluoksetin bırakılmalıdır (Katzung, 2018: 539; Brunton vd, 2017: 412). Paroksetin dışındaki diğer SSRI grubu ilaçlarla daha az muskarinik yan tesirler görülmektedir.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri: Klinisyenler tarafından izoniazid ve iproniazid ile yapılan çalışmalar sonucunda bu ilaçların antidepresan etkileri gözlenmiş ve MAOI'lerin etkinliği tesadüfi bir şekilde bulunmuştur (Van Der Walt & Keddy, 2021: 617751; Maxwell & Eckhardt, 1990: 143).

Biyolojik aminlerin metabolizması çoğunlukla katekol-o-metiltransferaz (COMT) ve monoamin oksidaz (MAO) enzimleri ile gerçekleşir (Bortolato, Chen & Shih, 2008: 1528-9). MAO enzimi; noradrenalin, dopamin, serotonin, adrenalin gibi nörotransmitterleri oksidatif deaminasyon ile deaktif etmektedir (Bortolato, Chen & Shih, 2008: 1527). MAOI'ler ise bu enzimi inhibe ederek beyinde noradrenalin, dopamin, serotonin ve adrenalin düzeyini yükseltirler ve bu nöromediyatörlerin etkinliğini arttırarak etkilerini ortaya çıkarırlar. MAO enziminin MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki formu bulunmaktadır. MAO-A öncelikli olarak serotonin,

noradrenalin ve adrenalini metabolize ederken, MAO-B öcellikli olarak dopamin, benzilamin ve tiramini metabolize eder (Katzung, 2018: 543; Shih, Chen& Ridd, 1999 25).

MAOI'ler; hidrazin türevi (*fenelzin ve isokarboksazid*) ve hidrazin türevi olmayanlar (*moklobemid, tranilsipromin, selejilin*) olarak 2 gruba ayrılır. Hidrazin grubu ilaçlar ve tranilsipromin MAO-A ve MAO-B'yi geri dönüşümsüz ve non-selektif biçimde inhibe etmektedirler. Diğer MAO inhibitörleri ise daha selektif ve geri dönüşümlü etkiler göstermektedirler (Katzung, 2018: 543). MAO-B inhibisyonu yapan selejilin, yüksek dozlarda kullanıldığında non-selektif inhibisyon yapmaktadır (Fowler& ark., 2015: 650). Günümüzde antidepresan grubu ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda ve anksiyete durumlarında kullanılmaktadırlar (Katzung, 2018: 539). MAOI grubu ilaçlar gastrointestinal sistemden iyi bir şekilde absorbe edilmektedir ancak karaciğerde büyük oranda ilk geçiş etkisine uğramaları nedeniyle biyoyararlanımları önemli ölçüde azalmıştır (Katzung, 2018: 539).

Bu grup ilaçlarda en sık görülen yan tesirler ortostatik hipotansiyon ve kilo alımıdır. Antikolinerjik yan tesirler ve her iki cinsiyet için de yaygın cinsel işlev bozuklukları görülebilmektedir. Fenelzin hafif-orta derecede sedatif etki gösterebilmektedir. Tranilsipromin, selejilin gibi bazı MAOI ilaçlar veya metabolitleri kimyasal yapı bakımından amfetamine benzediği için santral sinir sistemi stimüle edici etkiler gözlenebilmektedir. Fenelzin kilo artışı ve karaciğer hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Wells & ark., 2012: 725).

Genellikle fermente gıdalarda bulunan tiramin MAO enzimi ile metabolize edilmektedir. MAOI grubu ilaç kullanan bireylerde, enzim inhibisyonu sonucu tiramin metabolize edilemez ve nöronlardan noradrenalin salınımını artırır. Bunun sonucunda kişide hipertansiyon riski oluşur. Bu sebeple MAOI kullanan hastalar

yüksek tiramin içerikli yiyeceklerden uzak durmalıdır (Wells & ark., 2012: 725).

Serotonin Antagonistleri: Bu gruptaki trazodon ve nefazodon temel olarak 5-HT₂ reseptörlerini bloke etmektedirler. Nefazodon ayrıca zayıf etkili olarak SERT ve NET inhibisyonu da yapar. Trazodon ise zayıf ve selektif bir SERT inhibitörüdür. Trazodonun asıl antidepresan etkisinin, metaboliti olan m-klorofenilpiperazin'in güçlü 5-HT₂ antagonist etkisinden kaynaklandığı bilinmektedir (Katzung, 2018: 543). Trazodon ve nefazadonun esas endikasyonları majör depresyon olsa da anksiyete de kullanılmaktadırlar. Ayrıca, günümüzde trazodon bağımlılık ve tolerans gelişimiyle ilişkilendirilmemiş olması ve yüksek sedatif etkisi nedeniyle hipnotik olarak kullanılmaktadır (Katzung, 2018: 538). Nefazadon hızlı ve tama yakın absorbe olur, ancak karaciğerde ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle biyoyararalanımı yaklaşık %20 kadardır (Greene & Barbhaya, 1997: 260). Bu Nefazadon ve trazadonun yarı ömürleri kısa olduğu için genellikle dozlar bölünerek kullanılmaktadır. İki ilacın da aktif metabolitleri serotonin antagonisti etki göstermektedir (Katzung, 2018: 541). ilaç CYP3A4 ile metabolize edilir ve CYP3A4 enzimini inhibe eder. CYP3A4 inhibisyonu yaptığı için ilaç etkileşimlerinde dikkat edilmesi gerekmektedir. CYP2D6'yı zayıf inhibe eder (Greene & Barbhaya, 1997: 260). Trazadonun yan tesirleri arasında sedasyon, konsantrasyon kaybı, uyuşukluk, priapizm, TCA'lar kadar yaygın olmasa da antimuskarinik ve kardiyovasküler yan etkiler bulunmaktadır. Nefazadonun ise uyuşukluk, ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, kabızlık en sık görülen yan tesirleri arasında yer almaktadır. TSA'lara göre daha hafif yan tesirlere sahip olup, SSRI'lere oranla daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, trazadona göre daha az sedasyona neden olmaktadır (Cyr & Brown, 1996: 1006). Nefazodon ile tedavi edilen

hastalarda yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir (Haria, Fitton & McTavish, 1994: 331.) .

Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, hem serotonin hem de noradrenalin üzerinde etkinlik göstermektedirler. Bu grup ilaçlar venflaksasin, desvenlafaksin, minasipran, levomilnasipran ve duloksetin'dir (Brunton& ark., 2018: 405).

Milnasipran, 5-HT ve norepinefrin geri alımını eşit afinitelerle inhibe ederken; duloksetin 5-HT'ye karşı 10 kat, venlafaksin ise 30 kat daha fazla seçicilik gösterdiği bildirilmiştir (Stahl & ark., 2005: 732.). Venlafaksin, CYP2D6 enzimi tarafından karaciğerde metaboliti desvenlafaksine dönüşür. Duloksetinin absorpsiyonu iyidir ve CYP2D6 ve CYP1A2 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir (Katzung, 2018: 540). Histaminik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerle etkileşim olasılıkları düşüktür. Bu sebeple bu ilaçlarla sedasyon, ağız kuruluğu gibi yan tesirlerin görülme sıklığı daha azdır (Lambert& Bourin, 2002: 849). Başlıca yan tesirleri gastrointestinal yan etkiler ve cinsel işlev bozukluklarıdır. Venlafaksin, diğer ilaçların çoğundan farklı olarak kan basıncını yükseltebilir (Weiss, 2009: 45).

Diğer Antidepresan İlaçlar: Mianserin etkisini esas olarak 5-HT₂ ve alfa(α)-2 adrenerjik presinaptik reseptörleri antagonize ederek göstermektedir (Duka, 2010: 769). Mirtazapin de, presinaptik α -2 adrenerjik reseptörleri antagonize eder. Mianserin ve mirtazapin, noradrenalin ve serotonin salınımını monoaminleri veya geri alım pompalarını inhibe etmeden artırırlar (Duka, 2010: 769; Fawcett&, Barkin, 1998: 267-85). Mirtazapin aynı zamanda postsinaptik 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin antagonistidir (Fawcett&, Barkin, 1998: 267-85). Bununla birlikte özellikle mirtazapin güçlü histamin antagonisti olduğu için sedatif etki göstermektedir (Katzung, 2018: 543).

Bupropion, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Bu ilaç, MDD, mevsimsel duygudurum bozukluğu ve sigarayı bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. (Drugbank, 2025). Kimyasal yapısı amfetamine benzediği için santral sinir sistemi stimüle edici özellikler göstermektedir(Katzung, 2018: 543).

Farmakogenetik

İlaçlara verilen yanıtların hastalar arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (Weinshilboum, 2003: 529). Genetik varyasyonlar sonucu bireylerin bir kısmı standart ilaç dozuna yanıt vermezken, bir kısmı toksik etki gösterebilir. Bu genetik varyasyonların araştırılması, bireysel ilaç ve doz seçimi sağlanarak tedavinin optimize edilmesinin yanı sıra ilaç geliştirme çalışmaları için de önem kazanmıştır (Wang, 2010: 3; Evans &Johnson, 2001: 9). Genetik yapıdaki değişiklikler, ilaçların farmakokinetik özelliklerinde değişimlere neden olabileceği gibi bazen de ilacın farmakokinetiğinde bir değişiklik olmaksızın, reseptörlerin modifikasyonuna bağlı olarak ilacın farmakodinamiğinde değişikliklere neden olmaktadır (Evans &Johnson, 2001: 9). Genel olarak yapılan çalışmalar, ilaç metabolizması üzerindeki etkileri düşünüldüğünden farmakokinetik üzerine olan varyasyonlar üzerine olmuştur (Samer, 2013: 165).

“Farmakogenetik, ilaç kinetiğinin ve ilaçlara hastaların verdiği yanıtın genetik yapıya göre bireyler ve etnik gruplar arasında değişmesi ile uğraşan bir bilim dalı” olarak tanımlanmaktadır (Kayaalp, 2012: 123). Modern farmakogenetiğin temelleri, primakin duyarlılığı ve yavaş izoniazid asetilasyonu gibi genetik varyasyonların ilaçlara karşı verilen yanıtlardaki etkisini değiştiren bir dizi olayla 1950'lere dayanmaktadır (Hughes& ark., 1954: 266; Alving& ark., 1956: 484). Moleküler biyoloji ve İnsan Genom Projesi çalışmaları, bu konuya olan ilgiyi büyük oranda arttırmıştır.

İnsan Genom Projesi günümüzde tedavisi bulunmayan çok sayıdaki genetik hastalığa yatkınlıkları saptamak, bu hastalıklardan sorumlu olan genlerin yerini, yapılarını belirleyerek tanı ve tedaviyi sağlayabilmek, gerekli durumlarda genetik düzeltmeleri yapmak için 1990 yılında başlatılmış ve 2000 yılında tamamlanmıştır (Tuğ, Hancı& Balseven, 2002; 56).

Farmakogenetik ve farmakogenomik ifadeleri genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı anlamları olan terimlerdir. Farmakogenetik genellikle tek bir genetik markör etkisi ile ilişkilendirilirken, farmakogenomik daha geniş bir alanı kapsamaktadır ve bireyin ilaç-yanıt profilini düzenlemek için genom boyunca meydana gelen değişkenliklerin toplu etkisi ile ilişkilidir. Farmakogenetik, ilaçların etkilerini farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan değiştirebilir (Bishop, 2018: 60).

Polimorfizm; bir popülasyonda, %1'den daha fazla rastlanan varyant sekanslara verilen isimdir. En sık karşılaşılan varyant tipi tek nükleotid polimorfizmleridir, bunun yanında delesyon, insersiyon ve tekrar gibi varyant tipleri de bulunmaktadır (Kwok, 2003: 1).1000 genom projesi kapsamında, moleküler teknikler kullanılarak 26 popülasyondan 2504 bireyin genomunda toplam varyantın 88 milyondan fazla olduğu ve bunların 84,7 milyonunu tek nükleotid polimorfizm (SNP)'inin oluşturduğu bildirilmiştir (1000 Genomes Project Consortium, 2015: 68).

İlaç Farmakokinetiğinde Genetik Faktörlere Bağlı Değişiklikler:

Genetik yapıya göre ilaç eliminasyon hızının değişmesinin esas nedeni, ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin sentez hızının veya niteliğinin genetik polimorfizm göstermesinden kaynaklanmaktadır. Enzim polimorfizmine göre, bireylerin ilaç metabolize etme fenotipi değişkenlik göstermektedir. Bu fenotipler; *yavaş metabolizör, hızlı metabolizör, ara metabolizör ve çok hızlı*

metabolizör olarak ortaya çıkmaktadır (Eichelbaum & Evert, 1996: 983; Zanger & Schwab, 2013: 103)

İlaç metabolize enzimler polimorfizmlerine göre zayıf mteabolizör, ara metabolizör, hızlı metabolizör ve çok hızlı metabolize şeklinde tanımlanan farklı fenotiplere sahiptirler (Zanger & Schwab, 2013: 103). Çok hızlı metabolizörler ilgili enzimi kodlayan 2' den fazla aktif gene sahip bireylerdir. Hızlı metabolizörlerin 2 fonksiyonel gene olduğu, ara metabolizörlerin ise genellikle 1 fonksiyonel ve 1 noksan alele ya da, 2 kısmen kusurlu aleli taşıyan olabilecekleri bildirilmiştir Yavaş metabolizörler ise noksan genler nedeniyle fonksiyonel enzim bulunmayan bireylerdir (Ingelman-Sundberg vd., 2007: 497). Yavaş metabolizörlerde ilaç eliminasyon hızı azaldığı için plazmadaki ilaç konsantrasyonu artar, genellikle ilacın etkisi şiddetlenir ve toksik belirtiler ortaya çıkabilir Çok hızlı metabolizörde terapötik etkiyi elde etmek için ilaç dozunun artırılması gerekebilmetedir. (Waring& Emery, 1995: 449).

Sitokrom P450 Enzimleri

CYP450 enzimleri; ilaçlar, ksenobiyotikler ve endojen maddelerin metabolizmasından büyük ölçüde sorumlu olan enzim grubudur (Brown, Reisfeld& Mayeno, 2008: 1; Guengerich, 2017: 2). 1962 yılında sıçan karaciğer mikrozomlarında bulunan P450'nin demir – karbonmonoksit kompleksinde görülen, 450 nm'de maksimum absorbsiyon yapan bir pigmenti tarif etmek için 'P450' ifadesi kullanılmıştır (Omura,1962: 1376.).

Memelilerde CYP enzim grubu tüm dokularda bulunur, karaciğerde ve ince bağırsakta konsantrasyonları daha fazladır. Testis, yumurtalık, plasenta gibi dokularda bulunurlar (Seliskar& Rozman, 2007: 458).

Çok fazla allelik varyantta polimorfizm gösteren CYP450 enzimlerinin görülme sıklıkları popülasyonlar arasında farklılık

gösterir. Özellikle CYP2C19 ve CYP2D6 genleri metabolizasyondan sorumlu olan başlıca polimorfik formlar olarak belirtilmektedir (Petrović, Pešić& Lauschke, 2020 Jan: 88; Ingelman-Sundberg, 2004: 89).

CYP’lerde görülen polimorfizmlerin gözden geçirilmesi, kişilerde kullanılan farklı ilaçlara verilen yanıtlardaki fonksiyonel varyasyonların saptanmasında önem arz etmektedir. CYP polimorfizm bilgisi, bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinin gelişimi için önemli bir basamaktır (van Schaik, 2008: 77).

CYP2C19 polimorfizmi: CYP2C19 enzimi, CYP450 ailesinin bir üyesidir. Bu enzim; mefenitoin, omeprazol, sitalopram, diazepam ve birçok antidepresan gibi klinikte sıklıkla kullanılan ilaçların metabolizmasında rol oynadığı için ilaç metabolizmasında önemli bir yeri vardır (Li-Wan-Po, 2010: 223.). İlk olarak 1984 yılında, sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalar sonucunda antikonvülsan etkili bir ilaç olan mefenitoinin zayıf metabolizmasının görülmesi üzerine CYP2C19’da hidroksilasyon polimorfizmi raporlanmıştır. Yapılan tüm çalışmaların sonucunda ilaç yanıtlarındaki değişkenlerin CYP2C19 polimorfizmleri kaynaklı olduğu saptanmıştır (Küpfer& Preisig, 1984: 753).

Bu gen için tanımlanan 37 farklı allel bulunmaktadır (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>). Bu allellerin bir kısmı enzim aktivitesinin kaybına (CYP2C19 *2, *8) veya aktivitede azalmaya (*9, *10, *11, *13) neden olur. Bu varyant allelleri taşıyan bireyler fenotipik olarak yavaş metabolizör olarak adlandırılır. Zayıf metabolizma ile ilişkili olduğu düşünülen ilk varyant CYP2C19 *2 alleli 1994 yılında tespit edilmiştir. Daha sonra birçok yeni varyant raporlanmış ve tanımlama yapılmaya devam edilmiştir (de Morais& ark., 1994 15422; Guo& ark., 2005: 749; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) guidelines; Wanounou& ark., 2022: 156). Raporlanan birçok CYP2C19 varyantının işlevsiz

olduğu kaydedilirken, CYP2C19'un farmakogenetiğinde önemli bir durum, artmış enzim aktivitesi ve hızlı ilaç klirensi ile ilişkilendirilen CYP2C19 * 17 allelinin tanımlanması ile olmuştur (Sim& ark., 2006: 103; 73; Rudberg& ark., 2008: 322).

CYP2D6 polimorfizmi: CYP enzim ailesinden olan CYP2D6, yaygın olarak reçete edilen ilaçların yaklaşık % 20-25'ini metabolize etmektedir. Bu enzim aracılığı ile metabolize edilen ilaç grupları arasında antiaritmikler, antikanser ajanlar, TCA'lar, SSRI'lar, antiemetikler, antihistaminikler ve antipsikotikler yer almaktadır (Zhuge, Yu& Wu, 2004: 234; Nahid& Johnson, 2022: 769).

Polimorfizm gösteren CYP2D6 geni; keşfinden bu yana sıklıkla reçete edilen birçok ilacın metabolizmasında rol aldığından dolayı farmakogenetik alanında en fazla çalışılan genlerden biri olmuştur (Gaedigk & ark., 2016: 1167; Taylor& ark., 2020: 1295). CYP2D6 enziminin keşfi, nortriptilin plazma konsantrasyonunun değişkenliğinden sorumlu olan enzimin 1969 yılında tanımlanmasıyla başlamıştır (Alexanderson, Evans& Sjöqvist, 1969: 764). İlk olarak 1970 yılında antihipertansif bir ilaç olan debrizokin ve antiaritmik bir ilaç olan sparteinin oksidatif metabolizmasının polimorfizmi ile tanımlanmıştır. Bireylerin az bir kısmında bu enzim metabolizmasının yetersiz olduğu gözlemlenmiş ve bu bireyler zayıf metabolizör olarak adlandırılmıştır (Mahgoub& ark., 1977: 584; Skoda&ark., 1988: 5240).

İnsan CYP2D6 proteini 1984 yılında saflaştırılmıştır (Larrey& ark., 1984: 2787). Ardından bu gen klonlanmış, sekanslanmış ve gen lokusunda bulunan, işlevsel olmayan CYP2D7 geni ve CYP2D8 psödogeni içerdiği bulunmuştur. Daha sonra zayıf metabolizör fenotipinden sorumlu olan genetik varyasyonlar belirlenmiştir (Skoda&ark., 1988: 5240; Kimura& ark., 1989: 889). Bununla birlikte birçok varyantın keşfedileceğini düşünen bir grup

araştırmacı, bu varyantları sınıflandırma ihtiyacını fark etmiştir ve CYP2D6 allelik varyasyonunu izleyebilmek için yıldız (*) allel isimlendirme sistemi tanımlanmıştır (Daly & ark., 1996: 193).

Birçok polimorfizmde olduğu gibi allel frekansları popölasyonlar arasında farklılık göstermektedir. Bazı genetik varyantlar, benzer allel frekanslarında popölasyonlar arasında paylaşılırken, bazıları önemli ölçüde farklılık gösterir. Örneğin; en yaygın görölen ve işlevsel olmayan allel olan CYP2D6 *4, Avrupalılarda yaklaşık % 20 sıklıkta gözlenir ve Asyalılarda neredeyse yoktur (<% 1) (Katzung G, 2018: 77).

Bir bireyin CYP2D6 genotipine dayanarak; çok hızlı, normal, orta ve zayıf metabolize edici olmak üzere dört farklı CYP2D6 metabolizma fenotipi belirlenmiştir. Genetik açıdan bir bireyin ilacı metabolize edici fenotipi, CYP2D6 allel kombinasyonuna bağılı olarak değışmektedir.

Normal işlev gösteren alleller CYP2D6 * 1, * 2 ve * 35, azaltılmış işlev gösteren alleller CYP2D6 * 9, * 10, * 17, * 29 ve * 41 ve işlevsel olmayan alleller CYP2D6 * 3, * 4, * 5, * 6, * 7, * 16 ve * 36 olarak örneklendirilebilmektedir (Gaedigk & ark., 2008: 240). Burada önemli olan çok hızlı veya zayıf metabolizör fenotiplerine sahip bireylerin, bir ilacın CYP2D6 tarafından biyoaktif veya elimine edilmiş olmasına bağılı olarak artan toksisite veya azaltılmış etkinlik açısından daha yüksek risk altında olmasıdır. Bu enzimin ilaç metabolizmasındaki önemi ve potansiyel klinik kullanımının gösterilmesi, Hollanda Farmakogenetik Çalışma Grubu ve Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu tarafından bu enzimin substratı olan ilaçlar için uygulama kılavuzlarının hazırlanmasına neden olmuştur (Swen & ark., 2011: 662).

Yapılan bir çalışmada, CYP2D6 genindeki polimorfizmlerin psikoaktif ilaçlara verilen yanıtta önemli bir rolü olduğu

gösterilmiştir. Bu çalışmada; alınan ilaç dozunun, metabolizör tiplerine göre toksik etki veya yetersiz ilaç yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (Topić vd., 2000:921).

ATP-Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı Proteinleri

ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları, birçok fonksiyona sahip büyük bir zar proteinleri ailesidir. Taşıyıcıların tümü plazma membranlarında lokalizedir. Bu protein grubu; amino asitler, peptitler, lipidler ve ilaçları da içinde bulunduran birçok substratın membran taşınımından sorumludur (Stefková, Poledne & Hubáček, 2004: 235).

ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı proteinleri ATP'yi bağlar ve hidrolizini sağlar. Bir substrat molekülünün taşınımı için iki ATP hidrolizinin gerektiği tahmin edilmektedir (84). Karakteristik bir ABC taşıyıcısı, bir polipeptit aracılığıyla kodlanan iki nükleotid bağlama alanı (NBD) ve iki transmembran alandan oluşmaktadır (Stefková, Poledne & Hubáček, 2004: 235). ABC taşıyıcı sistemde farklı alt ailelere ait 48 farklı taşıyıcı bulunmaktadır (Dean, 2002:1).

P-Glikoprotein: P-gp ilk kez Juliano ve Ling tarafından keşfedilmiştir ve günümüze kadar en fazla çalışılan ABC taşıyıcı protein grubu olmuştur (Juliano & Ling, 1976: 152-62.). Önce kemoterapi sırasında çoklu ilaç direnci gelişimine neden olduğu kanser hücrelerinde bulunmuştur. Daha sonra bu taşıyıcı proteinin bağırsak epiteli gibi çeşitli insan dokularında da varlığı tespit edilmiştir. Geniş bir substrat çeşitliliği gösteren bu taşıyıcı protein, değişik birçok sitotoksik ilaca çapraz direnç gösterdiği için çoklu ilaç direnci (MDR) adını almıştır. Karaciğer, böbrek, ince bağırsak, testis gibi organların apikal membranlarında fazla miktarda ekspresyonu gerçekleşir. Bununla birlikte kan-beyin gibi önemli bariyerlerde de yüksek oranda bulunmaktadır (Fromm, 2004: 423). Birden fazla ilaç bağlama kısımları vardır ve aynı anda birden fazla substratı bağlayabilirler. Ksenobiyotiklere karşı koruyucu bir

mekanizma olarak görev alan P-gp, kan-doku bariyerlerindeki ekspresyonları sayesinde beyin, testis veya fetüsün korunmasını sağlamaktadır (Fromm, 2004: 423; Hennessy & Spiers, 2007: 1; Ahmed& ark., 2022: e09777). P-gp, hepatositlerin safra kanalı zarında ve kalın bağırsak epitelinin apikal zarında yüksek oranda bulunmaktadır. Bu lokasyonlardaki P-gp fonksiyonu, substrat olan ilaçlar ve diğer bileşiklerin safraya ve intestinal lümene atılımıdır (Thiebaut & ark., 1987: 7735). Ayrıca bağırsak epitelindeki yüksek konsantrasyonları sebebi ile lümeninde bulunan substratların absorpsiyon hızlarını kısıtlamaktadır.

Birçok ilaç P-gp substratıdır ve oral yoldan verilen çoğu ilacın biyoyararlanımı, bu taşıyıcı protein tarafından sınırlandırılabilir (Cordon-Cardo & ark., 1989: 695). P-gp substratları, hem küçük moleküller hem de makromoleküller olabilir. Aynı şekilde bu substratlar taşıyıcı proteinin inhibitörü veya indükleyicisi de olabilir (Wessler, 2013: 2495). P-gp substratları olan ilaçlar; analjezikler, kortikosteroidler, antidepresan grubu ilaçlar olarak örneklendirilebilmektedir (Gül, Eryılmaz & Karamustafalıoğlu, 2016: 23). P-gp’lerde meydana gelen ekspresyon veya fonksiyon değişimi sonucunda substratı olan ilaçların kinetiği ve kişinin tedavi yanıtı değişebilir. Bu sebeple meydana gelebilecek olan polimorfizmler tedavide önem kazanmaktadır (96). Mutasyonlar, P-gp ekspresyonu ve işlevini değiştirebileceğinden, bu durumun başlıca hastalıklar ve tedavilerinde risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Son yıllarda, bu gene ait 20’den fazla SNP rapor edilmiştir (97).

İlaç Farmakodinamiğinde Genetik Faktörlere Bağlı Değişiklikler

Reseptörlerde veya ilaçların biyolojik hedeflerinde görülen genetik polimorfizmlerin, hastanın tedaviye yanıtı ve tolerabilitedeki varyasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda

farmakodinamik ile ilişkili gen varyantlarını tanımlamak için çok sayıda araştırma yapılmaktadır (Zou& ark., 2010: 535; Franconi & Campesi, 2014: 580; Feifei& ark., 2020: 254). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nörotransmitterlerin sentez ve inaktivasyonlarında görev alan enzimlerin, adrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerin, nörotransmitter taşıyıcılarının ve iyon kanallarının da genetik polimorfizm gösterdiği raporlanmıştır (Heils& ark., 1996: 2621; Lesch& ark., 1996:1527; Yoshida&ark., 2004: 1575; Schosser & Kasper, 2009: 277). İlaç hedef moleküllerinde gözlenen bu varyasyonların tedavinin bireyselleştirilmesinde önemli sonuçları olabilmektedir. Belirlenen kalıtsal gen; taşıyıcılıklarının saptanması ve depresyon, şizofreni gibi genetik nedenlerin belirgin olduğu hastalıkların tanılarında önem kazanmaktadır. Fakat tanımlanan bu polimorfizmler ile ilgili çalışmaların sonuçları hala rutin pratiğe girmemiştir (Andreassen vd., 2023: 4).

Depresyon Tedavisinde Farmakogenetik

Depresyonda genetik faktörler hem tedaviye yanıtta hem de ilaç yan etkilerinin görülme oranlarında önemli bir rol oynamaktadır (Fabri& Serretti, 2015: 50; Campos vd., 2021: 1). Bu anlamda farmakogenetik çalışmalarda ilaç yanıtları ve olası yan etkiler tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda depresyon patofizyolojisi ve ilaç etki mekanizmaları ile alakalı aday genler üzerinde birçok farmakogenetik çalışma yapılmıştır (Schosser & Kasper, 2009: 277; Fabri& Serretti, 2015: 50). Depresyon tedavisinde reçete edilmiş olan antidepresana yanıt vermeme sık rastlanan bir sorundur. MDB tedavisi gören hastaların yalnızca %40-60'ı başlangıç için reçete edilen antidepresan ilaca istenen yanıtı vermektedir (Masand PS, 2003: 2289). Tedavi yanıtındaki bu durum; bireysel özellikler, çevresel faktörler gibi parametreler yanında farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri kontrol eden genlerdeki varyasyonlar ve buna bağlı bireyler arası farklılıklar nedeniyle gerçekleşir. MDB orta derecede kalıtsal olarak

nitelendirilir ve tedavi yanıtlarındaki bireysel farklılıkların altında genetik nedenler olduğu düşünülmektedir (Mrazek, vd., 2011: 1; Tansey vd., 2013:). 1990’lardan bu yana yapılan çalışmalar çok sayıda genin antidepresan yanıt ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Fabri& Serretti, 2015: 50).

Farmakokinetik Üzerindeki Farmakogenetik Parametreler

Enzim İlişkili Farmakogenetik Parametreler

Çoğu antidepresan ilaç CYP2D6, CYP2C19 ve CYP2B6 enzimleri ile metabolize edilmektedir. Bu enzimlerin aktiviteleri antidepresan ilaçların etkinlikleri ve tolere edilebilirliklerini belirlemektedir. Özellikle CYP2D6 ve CYP2C19 enzimleri polimorfizm göstermeleri nedeniyle, bu enzimlerde yapılan aktivite çalışmaları büyük önem taşımaktadır (Bousman& ark., 2023: 51). Bu enzim polimorfizmlerinin antidepresan ilaçlar üzerindeki etkileri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır.

CYP2D6: Antidepresan ilaç yanıtlarının farmakokinetik özelliklerinin ve yan tesirlerinin bireyler arasındaki farklılık gösterme nedeninin genetik faktörlerden kaynaklanabileceği uzun zamandır bilinmektedir (Rau& ark., 2004:386). CYP2D6enzimi antidepresan ilaçlar, analjezikler ve antiaritmikler gibi birçok ilacın metabolizasyonundan sorumludur (106). Bu enzim tüm CYP enzimleri arasında en fazla varyant alele sahip olan gen olup, 100’den fazla alel ve alt varyantı tanımlanmıştır (Sim, Daly& Gaedigk, 2012; 692; Gaedigk, 2012: 534) CYP2D6 alel varyantlarının çoğu, bir veya daha fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile karakterize edilmiştir (Sim, Daly& Gaedigk, 2012; 692). İlaç metabolize edici fenotip bakımından enzim aktivitesi; zayıf metabolize edici, ara metabolize edici, hızlı metabolize edici ve çok hızlı metabolize edici olarak dört grupta incelenir (Kane, 2021:1).

Fenotip tanımlamaları, CYP2D6 tarafından metabolize edildiği bilinen bir prob ilacın hastaya uygulanması ile yapılır ve ilaç ve metabolitlerinin biyolojik ortamdaki konsantrasyonları takip edilir (Frank, Jaehde& Fuhr, 2007: 321). Bireylerde CYP2D6 metabolizasyon kapasitesi esas olarak tam işlevsel allel sayısı ile saptanır (Rau& ark., 2004: 387). CYP2D6 zayıf metabolize edici fenotipli bireylerde, kullanılan ilacı normal dozlarda alırken bile hızlı metabolizör fenotipli bireylere göre daha fazla istenmeyen ilaç etkisi görülebilmektedir Ancak, bu durum eğer ilacın etkili formu metaboliti ise geçerli değildir ve zayıf metabolizörlerde terapötik yanıt görülmemektedir (Eichelbaum & Evert, 1996: 983). Özellikle terapötik aralığı dar ilaçlar için tedaviden önce genotipleme çalışmalarının yapılması önemlidir. Genotipleme çalışmaları sonucunda elde edilen bilgilerin bireyselleştirilmiş doz önerilerinin uygulanabilirliğini ve böylece terapötik ve farmakoekonomik açıdan fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (Gardiner & Begg, 2006: 521; Steimer vd., 2005: 376).

CYP2D6 substratlarından maprotilin ile yapılan bir çalışmada, sekiz gün boyunca günde iki kez 50 mg ilaç kullanan zayıf metabolizörlerde eğri altında kalan alan, hızlı metabolizörlere kıyasla 3.5 kat daha yüksek ve yarılanma ömrü de buna bağlı olarak daha uzun bulunmuştur (Firkusny & Gleiter, 1994: 383). Ayrıca yüksek maprotilin konsantrasyonuna bağlı gelişen nöbet ile alakalı rapor edilmiştir (Molnar, 1983: 555). Bu nedenle yüksek konsantrasyonda yavaş metabolizörlerde hızlı metabolizörlere göre daha fazla advers ilaç reaksiyon riski bulunmaktadır (Campos vd., 2022: 130). Yapılan çalışmalara göre önerilen yaklaşık % doz önerileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 Antidepresan grubu ilaçların CYP2D6 polimorfizmlerine göre doz önerileri

İlaç	Hızlı metabolizör	Ara metabolizör	Yavaş metabolizör
-------------	--------------------------	------------------------	--------------------------

Amitriptilin	120%	90%	50%
Klomipramin	120%	90%	60%
Desipramin	130%	30%	30%
Fluoksetin	110%	90%	70%
Fluvoksamin	120%	90%	60%
İmipramin	130%	80%	30%
Maprotilin	130%	80%	40%
Mianserin	110%	90%	70%
Nortriptilin	120%	90%	50%
Paroksetin	110%	90%	70%
Venlafaksin	130%	80%	20%

Kaynak: Kirchheiner vd., 2001: 179.

CYP2C19: TSA ve SSRI grubu ilaçlar karaciğerde büyük oranda CYP2C19 enzimi ile metabolize edilir (Kirchheiner vd., 2001: 179). CYP2C19 geni polimorfik bir gendir ve veritabanlarında kayıtlı 35 varyant yıldız alleli bulunmaktadır. CYP2C19 geninde meydana gelen varyasyonlar, enzimin metabolik aktivitesinde değişikliklere neden olmaktadır. Normal işlev gösteren alleller CYP2C19 * 1, * 13, * 11 ve * 18, azaltılmış işlev gösteren alleller CYP2D6 * 9, * 10 ve * 16, işlevsel olmayan alleller CYP2D6 * 2, * 3, * 4, * 5, * 6, * 7 ve * 8 olarak örneklendirilebilmektedir (CPIC®) guidelines; Wanounou& ark., 2022).

CYP2C19 enzimi, sitalopram ve essitalopramın metabolizmasından sorumlu birincil CYP izoformudur. CYP2C19, zayıf metabolize edici bireylerde advers ilaç riskini arttırabildiği, çok hızlı metabolize edici bireylerde ise etkin tedavi yanıtının gözlenmediği saptanmıştır. Hızlı metabolizörlerle kıyaslandığında, çok hızlı metabolize edici bireylerde sitalopram, essitalopram ve sertralin plazma konsantrasyonları daha düşük bulunmuş ve buna bağlı tedavinin başarısızlık riski artmıştır (Aldrich vd., 2019: 99). FDA tarafından, sitalopram günlük dozunun maksimum 20 mg olarak kısıtlandığı koşullar içerisinde CYP2C19 zayıf metabolizörler de yer almaktadır (FDA, 2022: 1) Mrazek ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada, sitalopram

ile tedavi edilen ve CYP2C19 * 2 allelini taşıyan MDB'li hastalarda, ilaca tolerans oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (Mrazek, vd., 2011: 1). Yapılan çalışmalarda CYP2C19'u zayıf metabolize eden bireylerde, hızlı metabolizörlere kıyasla daha düşük imipramin klirensi gözlenmiştir. Standart doz imipramin kullanımında bu bireylerde yüksek konsantrasyonlarda imipramin ve aktif metaboliti desipramin bulunmuştur (Koyama vd., 1994: 860).

Çin'de yapılan bir çalışmada, deneklere 100 mg sertralin uygulamasından sonra zayıf metabolizör iki bireyde mide bulantısı, kusma ve diyare olmak üzere bazı gastrointestinal yan tesirler, ağız kuruluğu ve baş dönmesi gözlemlenmiştir. Yan tesirlerin nedenlerinden birinin CYP2C19'u zayıf metabolize eden bireylerin, sertralini inaktif metaboliti desmetil sertraline hızlı bir şekilde metabolize edememesi ve bunun sonucunda sertralinin vücutta birikmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Diğer muhtemel nedeni ise, iki zayıf metabolizör bireyin sertralin için zayıf bir toleransa sahip olabilmeleridir (Wang vd., 2001: 42). CYP2C19 polimorfizmine göre antidepresan grubu ilaçlarda yaklaşık % doz önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Antidepresan grubu ilaçların CYP2C19 polimorfizmlerine göre doz önerileri

İlaç	Hızlı metabolizör	Ara metabolizör	Yavaş metabolizör
Amitriptilin	110%	80%	60%
Sitalopram	100%	80%	60%
Klomipramin	100%	90%	70%
İmipramin	100%	80%	60%
Moklobemid	100%	80%	60%
Trimipramin	110%	70%	40%

Kaynak: Kirchheiner vd., 2001: 179.

Taşıyıcı İlişkili Farmakogenetik Parametreler

P-Glikoprotein: P-glikoprotein (P-gp) ABCB1 geni tarafından kodlanan; ilaçların, ksenobiyotiklerin ve endojen

maddelerin taşınımını sağlayan ATP'ye bağımlı bir eflüks pompasıdır (Saiz-Rodríguez& ark., 2018: 474). Taşıma mekanizması henüz kesin olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, P-gp'nin plazma zarında bulunan substratları tanıdığı ve bunlara bağlanarak tekrar kan dolaşımına pompaladığı düşünülmektedir (O'Brien& ark.,2012: 289). ABCB1 geninde meydana gelen polimorfizmler, P-gp ekspresyonunu veya işlevini değiştirerek, ilaçların emiliminin ve dağılımının bireyler arasında değişimine neden olmaktadır (Kimchi, Gribar, & Gottesman, 2002: 1). ABCB1 geni ile ilgili yapılan fare deneyleri sonucunda P-gp'nin venlafaksin, amitriptilin, sitalopram, essitalopram veya paroksetin gibi antidepresanların serebral penetrasyonunu etkilediği gözlemlenmiştir (Uhr& ark., 2007: 179). Santral sinir sistemi hedefli ilaçların çoğu P-gp substratı olduğu için bu taşıyıcının psikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle P-gp'de meydana gelen varyasyonlar tedavi yanıtını ve yan tesir riskini etkilemektedir (Uhr& ark., 2000: 380; Uhr& ark., 2008: 203).

Kan beyin bariyerinde yüksek ekspresyonu sonucu daha aktif olan P-gp pompasının, ilacın kan dolaşımına geri pompalanmasına ve antidepresanların beyindeki konsantrasyonlarının daha düşük olmasına yol açacağı düşünülmektedir (Brückl& Uhr, 2016: 2039). Azalmış P-gp aktivitesinde ise, beyinde antidepresan ilaçların geri atılımı azalacağından daha yüksek konsantrasyonda ilaç birikimi gözlenmektedir. ABCB1 geni üzerinde çok sayıda SNP gözlenmiştir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizm, ekson 26'da bulunan ve P-gp aktivitesini etkileyebilecek olan C3435T olarak bilinen SNP rs1045642'dir (128). CC3435 genotipli bireylerde, TT3435 genotipli bireylere göre daha yüksek P-gp ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada TT3435 genotipi ile nortriptilinin indüklediği postural hipotansiyon arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Roberts& ark., 2002: 191). Singh ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada ABCB1 SNP'lerin antidepresanların ilaç dozajı üzerindeki etkisi incelenmiş ve üç eksonik SNP'nin (rs1045642, rs2032582, rs1128503) TT taşıyıcılarının, ilgili diğer allel taşıyıcıları TC (24 mg) ve CC (19 mg) ile kıyaslandığında remisyon için essitalopram dozunun yaklaşık yarısını (11 mg) gerektirdiğini ortaya konmuştur (Singh& ark., 2012: e198).

Farmakodinami Üzerindeki Farmakogenetik Parametreler

Birçok duygudurum bozukluğunda kullanılan antidepresanlar, farmakodinamideki farmakogenetik değişkenler bakımından araştırılmaktadır (Bishop, 2018: 60). Bu doğrultuda COMT ve BDNF gibi genler de biyolojik açıdan aday gen olarak belirlenmiş ve bu genler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Fakat genom çapında çalışmalarında yeterli kanıtlar sağlanamamıştır (Franklin vd., 2025: 88).

Serotonin Taşıyıcı Gen

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri depresyon tedavisinde SERT'i inhibe ederek etki göstermektedirler (Schloss&Williams, 1998:155). Serotonin taşıyıcı gen (SLC6A4), antidepresan yanıt ve tolere edilebilirlikle ilişkilendirilen ve en kapsamlı incelenen farmakodinamik gendir. SLC6A4 geni, serotoninin presinaptik geri alım döngüsüne aracılık eden serotonin taşıyıcısının proteinini kodlar. Serotonin taşıyıcısı, özellikle SSRI'lar için önemli olmakla birlikte sinapslarda bulunan serotonin düzeyini etkilemektedir (Porcelli, Fabbri& Serretti, 2012: 239). İnsan serotonin taşıyıcı geni, SLC6A4 lokusunda 17q11.1 kromozomunda yer alır (Ramamoorthy& ark., 1993: 2542) ve yaklaşık 14 eksondan oluşmaktadır (Lesch& ark., 1994: 157). Bu genin çok sayıda düzenleyici bölgesi mevcuttur. Gen çalışmalarında yoğunlaşılan bölge promotor bölgede meydana gelen

polimorfizmlerdir. Serotonin taşıyıcıya bağlı polimorfik bölge olarak adlandırılan ve SLC6A4 promoterinde bulunan bölge oldukça polimorfiktir. Bu bölgede araştırılan varyantlar kısa (S) ve uzun (L) varyantlardır. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalar L varyantının SERT mRNA ekspresyonunun artmasına, S varyantının ise mRNA ekspresyonunun azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir (Heils& ark., 1996: 2621; Lesch& ark., 1996:1527; Stein& ark. 2021: 1334).

Yapılan birçok çalışmada, L allelinin antidepresan ilaçlara daha iyi tedavi yanıtı sağlayabileceği gösterilmiştir (Feifei& ark., 2020: 254). Sıklıkla araştırılan bir başka polimorfizm ise SLC6A4'ün intron 2'sinde bulunan 'Serotonin Taşıyıcı İntronik VNTR (değişken numaralı ardışık tekrarlar) Arttırıcısı' olmuştur. Bu polimorfizmde görülen varyantlar 9, 10, 12 tekrar sayılarına sahiptir. İn vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda, varyantlardaki daha fazla sayıdaki tekrarın artmış SLC6A4 transkripsiyonunu sağladığı gösterilmiştir (Ogilvie& ark. 1996: 731). Bununla birlikte SLC6A4'de bulunan nadir kodlama bölgesi varyantları I425V, I425L ve G56A da bildirilmiştir (Murphy & Lesch, 2008: 87).

Noradrenalin Taşıyıcı Gen

Öğrenme, hafıza, anksiyete ve duygudurum gibi çeşitli davranışsal ve psikolojik işlevlerle birlikte depresyon, bağımlılık gibi bozukluklarda da rol alan noradrenalin NET (Noradrenalin Taşıyıcı Protein) ile taşınır. NET; TSA'lar, seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri için bir hedeftir ve noradrenalin geri alınımından sorumludur. NET geni (SLC6A2) kromozom 16q12.2 üzerinde lokalizedir ve bu gendeki MDB ilişkili polimorfizmler üzerinde yapılan çalışmalar çoğunlukla T-182C (rs2242446) ve G1287A (rs5569) üzerine odaklanmıştır. SLC6A2 polimorfizmlerinin hem hastalığa genetik yatkınlık hem de antidepresan tedavilere farklı duyarlılık sağlayacağı düşünülmektedir (Ryu& ark., 2004: 174;

Li&ark., 2012: 1985,134). Baffa ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada, SLC6A2 geninin güçlendirici bölgesinde meydana gelen ekleme/silme polimorfizminin (rs58532686) melankolik depresyondaki tedavi yanıtı ile önemli derecede ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Baffa& ark., 2010: 129). SLC6A2 geninde meydana gelen G1287A polimorfizminde A/A genotipinin, milnasiprana daha yavaş yanıt başlangıcı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yoshida&ark., 2004: 1575).

G1287A (rs5569) polimorfizminde G/G genotipinin nortriptiline tedavi yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiş fakat SSRI ilaçlar üzerinde hiçbir etki tespit edilememiştir (Kim& ark., 2006: 1616). G1287A (rs5569) polimorfizmi ve nortriptiline tedavi yanıtı arasında bir ilişki, daha büyük çalışmalarda tekrarlanamamıştır (Uher& ark., 2015: 229). T-182C (rs 2242446) polimorfizminde ise T allelinin milnasiprana daha iyi tedavi yanıtı sağladığı gösterilmiştir (Yoshida&ark., 2004: 1575). Venlafaksin ile yapılan 8 haftalık bir tedavi çalışmasında, MDB'li 243 Çinli hastada SLC6A2 gen polimorfizimleri incelenmiş ve bu gendeki rs28386840 ve rs1532701, rs40434, rs13333066 ve rs187714 polimorfizmlerin venlafaksin tedavisinin 8. haftası sonunda remisyonu etkilediği tespit edilmiştir (Yeh& ark., 2015: 36).

Katekol-O-Metiltransferaz

Birçok gen dopaminerjik yolağa katılır ve hücre dışında dopamin konsantrasyonunu düzenler. COMT; 22q11.1 kromozomu üzerinde bulunur ve dopamin, noradrenalin gibi katekolaminlerin inaktivasyonunda görev alır. Bu nedenle antidepresan etkinin farmakogenetik çalışmalarında umut verici bir aday gendir (Grossman, Emanuel,& Budarf, 1992: 822; Ji& ark., 2012: 85). Majör depresyonlu hastalarda önemli oranda artmış eritrosit COMT aktivitesi gözlenmiştir. Yapılan çalışmada bir COMT inhibitörü olan tolkaponun, sıçan depresyon modelinde durumu tersine çevirdiği

gösterilmiş ve tedavide tolkaponun potansiyel rolünü düşündürmüştür Moreau, 1997: 344). COMT geninin 158 kodonundaki ekson 4'te, aminoasit valinden (Val) metiyonine (Met) bir değişikliğe neden olan bir mutasyon COMT aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Lachman, 1996: 203). Postmortem, dorsolateral prefrontal korteksinde Val / Val homozigot bireylerin Met / Met homozigotlarından daha yüksek stabiliteye sahip olduğu ve Val / Val homozigotların da COMT aktivitesinin Met / Met homozigotlarından yaklaşık % 40 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Chen& ark., 2004: 808). Farmakogenetik bir çalışmada MDB'de, Val varyantının mirtazapine daha iyi yanıtla ilişkili olduğu, ancak paroksetin yanıtını etkilemediği rapor edilmiştir. Mirtazapin tedavisi gören hastalarda, Val/Val veya Val/Met varyantına sahip olanların, Met/Met varyantı hastalara oranla daha iyi yanıt gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, mirtazapin alan hastalarda Val/Val ve Val/Met genotipine sahip olanlarda, 2. haftadan 6. haftaya kadar Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği-17 skorlarında Met/Met homozigotlarına kıyasla anlamlı derecede daha belirgin azalma tespit edilmiştir. COMT genindeki bu allelik varyasyonun mirtazapinin antidepresan etkinliğini ve yanıt süresini etkilediği ileri sürülmüştür (Szegedi& ark., 2005). COMT enziminin Val(108/158)Met polimorfizmine sahip hastalarda, fluvoksaminin antidepresan etkisinin, tedavinin etkisini göstermeye başladığı ilk haftalardan sonra anlamlı hale geldiği belirlenmiştir. Bu çalışmada, Met taşıyıcısı hastaların remisyon kriterlerine ulaşma oranında belirgin artış sağladığı saptanmıştır (Benedetti vd., 2010: 476). Perlis & ark. (2008) tarafından, MDB'li hastalarda COMT genindeki SNP'lerin duloksetin ile tedavi edilen hastalarda semptom değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (Perlis vd., 2008:785).

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

Kromozom 11p13.6 üzerinde lokalize olan BDNF geni, santral sinir sisteminde nörotrofini kodlar (Hanson, Seawright & van

Heyningen, 1992: 1331; Martinowich, Manji,& Lu, 2007: 1089). Nörogenezi etkileyen genlerde meydana gelen varyasyonlar antidepresan ilaç tedavisinde görülen tedavi yanıtı farklılıklarına neden olabilmektedir (Kao& ark., 2018: 6983). Yapılan çeşitli çalışmalarda, düşük BDNF düzeyleri MDB ile ilişkilendirilmiştir. İlaç tedavisi almayan MDB hastalarında sağlıklı deneklere kıyasla daha düşük BDNF seviyeleri saptanmıştır (Karege& ark., 2002: 143). Transgenik farelerde BDNF'nin direkt olarak beyne enjeksiyonu sonucunda, antidepresan ilaçlarda tedavi sonrası gözlenen benzer yanıtlar saptanmıştır (Siuciak&ark., 1997: 131). Bu gende en çok araştırılan polimorfizm Val66Met polimorfizmidir (Gratacòs& ark., 2007: 911). Eksonda tanımlanan bir nükleotid polimorfizmi (rs6265), BDNF'nin prodomainindeki 66 kodonunda valinden metiyonine bir amino asit değişimi ile sonuçlanır (Schumacher& ark., 2005: 307). Val66Met polimorfizmi beyin gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Egan& ark., 2003: 257). BDNF ile ilgili belirtilen etiyolojik durumların yanı sıra bu genin antidepresan tedavi yanıtında da rol oynadığı düşünülmüştür. 2008 yılında 1115 denek kullanılarak yapılan bir çalışmada MDB hastalarında Val66Met polimorfizmi ve tedavi yanıtı arasında genetik bir ilişki tespit edilmiştir. Özellikle Val / Met heterozigot hastalarda, Val / Val homozigot hastalara kıyasla daha iyi bir tedavi yanıtı olduğu gözlenmiştir (Zou& ark., 2010: 535).

Kaynakça

Aldrich, S. L., Poweleit, E. A., Prows, C. A., Martin, L. J., Strawn, J. R., & Ramsey, L. B. (2019). Influence of CYP2C19 Metabolizer Status on Escitalopram/Citalopram Tolerability and Response in Youth With Anxiety and Depressive Disorders. *Frontiers in pharmacology*, 10, 99.

Alexanderson, B., Evans, D.A.P. & Sjöqvist, F. (1969) Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J*, 4(5686), 764-768.

Alving, A.S., Carson, P.E., Flanagan, C.L. & Ickes, C.E. (1956) Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124(3220):484-5.

Andreassen, O. A., Hindley, G. F. L., Frei, O., & Smeland, O. B. (2023). New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 22(1), 4–24.

DrugBank (2025). Amitryptiline (18/12/2025 tarihinde) <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321> adresinden ulaşılmıştır.

Apple, D.M., Solano-Fonseca, R. & Kokovay E. (2017) Neurogenesis in the aging brain. *Biochem Pharmacol*, 141:77-85.

Baffa, A., Hohoff, C., Baune, B.T., Muller-Tidow, C., Tidow, N., Freitag, C., Zwanzger, P., et al. (2010) Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. *Neuropsychobiology*, 62: 121-31.

Baumann P. (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 31(6):444-69.

Benedetti, F., Dallspezia, S., Colombo, C., Lorenzi, C., Pirovano, A., & Smeraldi, E. (2010). Effect of catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(8), 476–478.

Bishop R. (2018) Pharmacogenetics. *Handbook of Clinical Neurology, Neurogenetics, Part I*, 147, 60-71.

Bortolato, M., Chen. K. & Shih, J.C. (2008) Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 60(13-14):1527-33.

Boschloo, L., Schoevers, A., Beekman, F., Smit, H., Van Hemert, M. & Penninx, H. (2014) The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychother Psychosom*, 83: 279–88.

Bousman, C.A., Stevenson, J.M., Ramsey L.B., Sangkuhl, K., Hicks J.K., Strawn, J.R., Singh, A.B., et al. (2023) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*, 114(1):51-68.

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9, 90.

Brown, C.M., Reisfeld, B. & Mayeno, A.N. (2008) Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metab Rev*, 40(1):1-100.

Brückl, T.M. & Uhr, M. (2016) ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics*, 17(18):2039-2069.

Brunton L.L., & Hilal-Dandan R, & Knollmann B.C.(Eds.), Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. McGraw-Hill Education; 2017. Accessed December 17, 2025.

Campos, A. I., Mulcahy, A., Thorp, J. G., Wray, N. R., Byrne, E. M., Lind, P. A., Medland, S. E., Martin, N. G., Hickie, I. B., & Rentería, M. E. (2021). Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications. *Communications medicine*, 1, 45.

Campos, A. I., Byrne, E. M., Mitchell, B. L., Wray, N. R., Lind, P. A., Licinio, J., Medland, S. E., Martin, N. G., Hickie, I. B., & Rentería, M. E. (2022). Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study. *The pharmacogenomics journal*, 22(2), 130–135.

DrugBank(2025). Bupropion, DB01156 (17/12/2025 tarihinde <https://go.drugbank.com/drugs/> adresinden ulaşılmıştır.)

Chandley MJ, Ordway GA. Noradrenergic Dysfunction in Depression and Suicide. In: Dwivedi Y, editor. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. Chapter 3.

Burcusa, L. & Iacono, W.G. (2007) Risk for recurrence in depression. *Clinical psychology review*, 27(8), 959-985.

Chen, J., Lipska, B.K., Halim, N., Ma, Q.D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B.S., et al. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75(5):807-21.

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
Guide (2022) (20/12/2025 tarihinde
<https://www.clinpgx.org/page/cyp2c19RefMaterials> adresinden
ulaşılmıştır.)

Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2141-7.

Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989; 86(2), 695-698.

Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 ;63(4):444-52.

Daly AK, Brockmöller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez FJ, Huang JD, Idle JR, Ingelman-Sundberg M, Ishizaki T, Jacqz-Aigrain E, Meyer UA, Nebert DW, Steen VM, Wolf CR, Zanger UM. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):193-201.

Dean M. The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3/> DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(15):1247-66.

Delgado P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *The Journal of clinical psychiatry*, 61 Suppl 6, 7–11.

Duka, T. Mianserin. In: Stolerman, I.P. (eds) Encyclopedia of Psychopharmacology. Springer, Berlin, Heidelberg. 2010: 769.

Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, Smoller JW. 2015 Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry*. 23(1):1-18.

Eichelbaum, M., & Evert, B. (1996). Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 23(10-11), 983–985.

Epstein I, Szpindel I, Katzman MA. Pharmacological approaches to manage persistent symptoms of major depressive disorder: rationale and therapeutic strategies. *Psychiatry research*, 2014; 220, S15-S33.

Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:9-39.

Fabbri C, Di Girolamo G, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: an update after almost 20 years of research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162B(6):487-520.

Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(7):50.

Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord*. 1998 Dec;51(3):267-85.

FDA (2022) Sertraline
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020822s041lbl.pdf)

Feifei R, Yufeng M, Xiaochen Z, Rongjuan G, Jialin W, Lijuan H. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2020; 273: 254–264.

Fiorillo A, Carpiniello B, De Giorgi S, et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: a clinical review. *Front Psychiatry*, 2018; 9:493.

Drugbank (2025) Fluoxetine
(<https://go.drugbank.com/drugs/DB00472.Fluoxetine>)

Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Shumay E, McCall-Perez F, Jayne M, Wang GJ, et al. Evidence that formulations of the selective MAO-B inhibitor, selegiline, which bypass first-pass metabolism, also inhibit MAO-A in the human brain. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(3):650-7.

Franconi, F., & Campesi, I. (2014). Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *British journal of pharmacology*, 171(3), 580–594.

Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007; 63: 321 – 333.

Franklin, C. E., Altinay, M., Bailey, K., Bhati, M. T., Carr, B. R., Conroy, S. K., Khurshid, K., et al. (2025). Genetics of Response to ECT, TMS, Ketamine and Esketamine. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 198(7), 88–102.

Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Aug;25(8):423-9.

Firkusny, L., & Gleiter, C. H. (1994). Maprotiline metabolism appears to co-segregate with the genetically-determined CYP2D6 polymorphic hydroxylation of debrisoquine. *British journal of clinical pharmacology*, 37(4), 383–388.

Fujishiro J, Imanishi T, Onozawa K, Tsushima M. Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine. *Eur J Pharmacol.* 2002 Nov 15;454(2-3):183-8.

Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Feb;83(2):234-42.

Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(5):534-53.

Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med.* 2017;19(1):69-76.

1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Garrison, E. P., Kang, H. M., Korbel, J. O., Marchini, J. L., et al. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>

Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;61(7):911-22.

Guengerich FP. Intersection of the Roles of Cytochrome P450 Enzymes with Xenobiotic and Endogenous Substrates: Relevance to Toxicity and Drug Interactions. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):2-12.

Gueorguieva I, Jackson K, Wrighton SA, Sinha VP, Chien JY. Desipramine, substrate for CYP2D6 activity: population pharmacokinetic model and design elements of drug-drug interaction trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(4):523-36.

Guo Y, Zhang Y, Wang Y, Chen X, Si D, Zhong D, Fawcett JP, Zhou H. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*13) in the metabolism of lornoxicam in humans. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(6):749-53.

Gül IG, Eryilmaz G, Karamustafalıoğlu KO. P-glycoprotein and its Role in Treatment Resistance. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2016; 8(1), 19-31.

Haffen, E., & Sechter, D. (1999). Neurobiologie de la dépression [The neurobiology of depression]. *La Revue du praticien*, 49(7), 707–712.

Hanson IM, Seawright A, van Heyningen V. The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. *Genomics*. 1992;13(4):1331-3.

Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002;3(1):13-37.

Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.

Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuberc*. 1954;70(2):266-73.

Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;369(1):89-104.

Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeypigenetic and clinical aspects. *Pharmacology & therapeutics*, 116(3), 496–526.

Ji Y, Biernacka J, Snyder K, Drews M, Pelleymounter LL, Colby C, Wang L, Mrazek DA, Weinshilboum RM. Catechol O-methyltransferase pharmacogenomics and selective serotonin reuptake inhibitor response. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(1):78-85.

Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1976; 455(1), 152-162.

Kane M, CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. 2021:

Kao, CF., Liu, YL., Yu, Y.WY. et al. Gene-based analysis of genes related to neurotrophic pathway suggests association of BDNF and VEGFA with antidepressant treatment-response in depressed patients. *Sci Rep* 8, 6983 (2018).

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109(2):143-8.

Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World J Clin Cases.* 2021;9(31):9350-9367.

Katzung G. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw Hill Education. 2018; 14th edition 532-553.

Kimchi SC, Gripar JJ, Gottesman MM. Functional characterization of coding polymorphisms in the human MDR1 gene using a vacciniavirus expression system. *MolPharmacol*, 2002; 62(1):1 –6.

Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, Kim DK. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA*. 2006;296(13):1609-18.

Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet*. 1989;45(6):889-904.

Kirchheiner, J., Brøsen, K., Dahl, M. L., Gram, L. F., Kasper, S., Roots, I., Sjöqvist, F., et al. (2001). CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 104(3), 173–192.

Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H. Y., Kalka, S., Dilley, G., & Ordway, G. A. (1997). Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(21), 8451–8458.

Koyama, E., Sohn, D. R., Shin, S. G., Chiba, K., Shin, J. G., Kim, Y. H., Echizen, H., et al. (1994). Metabolic disposition of imipramine in oriental subjects: relation to metoprolol alpha-hydroxylation and S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 271(2), 860–867.

Küpfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *European journal of clinical pharmacology*, 1984; 26(6), 753-759.

Kwok PT. Single Nucleotide Polymorphisms: Methods and Protocols, Humana Press. 2003; 212: 1-263.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*. 1996;6(3):243-50

Laila S. Hussain; Vamsi Reddy; Christopher V. Maani. Physiology, Noradrenergic Synapse. StatPearls [Internet].

Lambert O, Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Rev Neurother*. 2002;2(6):849-58.

Larrey D, Distlerath LM, Dannan GA, Wilkinson GR, Guengerich FP. Purification and characterization of the rat liver microsomal cytochrome P-450 involved in the 4-hydroxylation of debrisoquine, a prototype for genetic variation in oxidative drug metabolism. *Biochemistry*. 1984;23(12):2787-95.

Leonard BE. SSRI differentiation: Pharmacology and pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol*. 1995; 10 Suppl 3(S3):S149-S158.

Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect*. 1994;95(2):157-62.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527-31.

Li X, Sun N, Xu Y, Wang Y, Li S, Du Q, Peng J, Luo J, Zhang K. The norepinephrine transporter gene is associated with the retardation symptoms of major depressive disorder in the Han Chinese population. *Neural Regen Res.* 2012;7(25):1985-91.

Li-Wan-Po, A., Girard, T., Farndon, P., Cooley, C. and Lithgow, J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010; 69: 222-230.

Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(6):539-46.

Maier W, Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258 Suppl 1:12-20.

Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Sullivan P, Daly J, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* 2013; 18(4), 497–511.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312.

Mann JJ, Arango V, Marzuk PM, Theccanat S, Reis DJ. Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Dec;(8):7-14.

Mann, J. J., Malone, K. M., Sweeney, J. A., Brown, R. P., Linnoila, M., Stanley, B., et al. (1996). Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 15(6), 576–586.

Maxwell RA, Eckhardt SB. *Drug Discovery.* The Humana Press Inc. 1990: 143-154.

Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Minifie C, Houle S, Hussey D, Kennedy SH. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12(18):4121-5.

Miller, J. M., Hesselgrave, N., Ogden, R. T., Sullivan, G. M., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2013). Positron emission tomography quantification of serotonin transporter in suicide attempters with major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 74(4), 287–295.

de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15419-22.

Moreau JL, Borgulya J, JenckF, MartinJR. Tolcapone: a potential new antidepressant detected in a novel animal model of depression. *Behav Pharmacol*, 1997;5: 344–350.

Mrazek, D. A., Biernacka, J. M., O'Kane, D. J., Black, J. L., Cunningham, J. M., Drews, M. S., Snyder, K. A., et al. (2011). CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenetics and genomics*, 21(1), 1–9.

Murphy, D. L., & Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(2), 85–96.

Nandam, L. S., Brazel, M., Zhou, M., & Jhaveri, D. J. (2020). Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Frontiers in psychiatry*, 10, 974.

Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function,

and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 19;19(11):3650.

O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood– brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165(2), 289–312.

Ogilvie AD, Battersby S, Bubbs VJ, Fink G, Harmer AJ, Goodwin GM, Smith CA. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet.* 1996 Mar;347(9003):731-3.

Omura T. A new cytochrome in liver microsomes. *J. biol. Chem.* 1962; 237, 1375-1376.

Paroxetine, Drugbank,
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>

<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>

Perlis RH, Fijal B, Adams DH, Sutton VK, Trivedi MH, Houston JP. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2009; 65: 785-789.

Perry, PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic Antidepressant Concentrations in Plasma: An Estimate of Their Sensitivity and Specificity as a Predictor of Response. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994; 14(4):p 230-240.

Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(1):88-94.

Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association

with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(4):239-58.

Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(1):1-21

Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(6):2542-6.

Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuermer N, Lunkenheimer J, Lanczik M, Eschenhagen T. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *ClinPharmacolTher.* 2004; 75: 386–393.

Reul JM, Holsboer F. On the role of corticotropin-releasing hormone receptors in anxiety and depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002;4(1):31-46.

Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2:191–196.

Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 Suppl 3(Suppl 3):439S-445S.

Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19* 17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2008; 83(2), 322-327.

Ryu SH, Lee SH, Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Choi MJ, Lee MS. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression. *Neuropsychobiology*. 2004;49(4):174-7.

Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, ... & Abad-Santos F. Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on pharmacokinetics of antipsychotics and antidepressants. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2018; 123(4), 474-485.

Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013 Jun;17(3):165-84.

Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol*. 1998;12(2):115-21.

Schosser, A., & Kasper, S. (2009). The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *International clinical psychopharmacology*, 24(6), 277–288.

Seliskar M, Rozman D. Mammalian cytochromes P450--importance of tissue specificity. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Mar;1770(3):458-66.

Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32.

Shi MM. Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies. *Clin Chem*. 2001;47(2):164-72.

Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior. *Pol J Pharmacol*. 1999;51(1):25-9.

Sim SC, Daly AK, Gaedigk A. CYP2D6 update: revised nomenclature for CYP2D7/2D6 hybrid genes. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(9):692-4.

Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):103-13.

Singh AB, Bousman CA, Ng CH, Byron K, Berk M. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl Psychiatry*. 2012 Nov 27;2(11):e198.

Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Meyer UA. Two mutant alleles of the human cytochrome P-450db1 gene (P450C2D1) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(14):5240-3.

Stein K, Maruf AA, Müller DJ, Bishop JR, Bousman CA. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(12):1334.

Spero V, D'Amelio S, Eligini S, Molteni R, Banfi C, Cattaneo MG. The neurobiology of major depressive disorder: Updates and perspectives from proteomics. *Prog Neurobiol*. 2025;255:102855.

Stefková J, Poledne R, Hubáček JA. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res*. 2004;53(3):235-43.

Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662-73.

Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, Müller MJ, Kohnen R, Stassen HH, Dahmen N. The catechol-O-methyl transferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 49-53.

Tansey, K. E., Guipponi, M., Hu, X., Domenici, E., Lewis, G., Malafosse, A., Wendland, J. R., Lewis, C. M., McGuffin, P., & Uher, R. (2013). Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biological psychiatry*, 73(7), 679–682.

Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020 ;11(11):1295.

Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(21):7735-8.

Topić E, Stefanović M, Ivanisević AM, Blazinić F, Culav J, Skocilić Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(9):921-7.

Tripp A, Oh H, Guilloux JP, Martinowich K, Lewis DA, Sibille E. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1194-202.

Yeh YW, Chen CJ, Jang FL, Kuo SC, Chen CY, Liang CS, Ho PS, et al. SLC6A2 variants may predict remission from major

depression after venlafaxine treatment in Han Chinese population. *J Psychiatr Res.* 2015;61:33-9.

Uher R, Huezo-Diaz P, Perroud N, Smith R, Rietschel M, Mors O, et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*, 2009; 9: 225-33.

Uhr M, Steckler T, Yassouridis A, Holsboer F. Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to *mdr1a* P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 2000; 22: 380–387.

Uhr M, Grauer MT, Yassouridis A, Ebinger M. Blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolites in p-glycoprotein (*abcb1ab*) knock-out mice and controls. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1-2):179-88.

Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene *ABCB1* predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, 2008; 57(2):203 –209.

Van Der Walt M, Keddy KH. The Tuberculosis-Depression Syndemic and Evolution of Pharmaceutical Therapeutics: From Ancient Times to the Future. *Front Psychiatry.* 2021;12:617751.

van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2008 Jun;11(3):77-98.

Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry*, 3(4), 151–155.

Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI. Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro:

dominance of CYP 2C19 and 3A4. J Clin Pharmacol. 1998;38(2):112-21.

Wang, J. H., Liu, Z. Q., Wang, W., Chen, X. P., Shu, Y., He, N., & Zhou, H. H. (2001). Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. Clinical pharmacology and therapeutics, 70(1), 42–47. h

Wang L. Pharmacogenomics: a systems approach. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2010 ;2(1):3-22.

Wanounou M, Shaul C, Abu Ghosh Z, Alamia S, Caraco Y. The Impact of CYP2C9*11 Allelic Variant on the Pharmacokinetics of Phenytoin and (S)-Warfarin. Clin Pharmacol Ther. 2022;112(1):156-163.

Waring, R. H., & Emery, P. (1995). The genetic origin of responses to drugs. British medical bulletin, 51(2), 449–461.

Waterhouse EG, An JJ, Orefice LL, Baydyuk M, Liao GY, Zheng K, Lu B, Xu B. BDNF promotes differentiation and maturation of adult-born neurons through GABAergic transmission. J Neurosci. 2012;32(41):14318-30.

Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med. 2003;348(6):529-37.

Weiss ST. High-yield pharmacology. Weiss ST (ed). 2009; Third edition, 44-45

Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 25;61(25):2495-502.

WHO (2025) Depression. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Ito K, Sato K, Naito S, et al. Prediction of antidepressant response to

milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1575-80.

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & therapeutics*, 138(1), 103–141.

Zhang Y, Li Z, Feng Q, Xu Y, Yu R, Chen J, Gao Z, et al. Global, regional and national burdens of major depression disorders and its attributable risk factors in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):399.

Zhuge J, Yu YN, Wu XD. Stable expression of human cytochrome P450 2D6*10 in HepG2 cells. *World J Gastroenterol*. 2004;10(2):234-7.

Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):535-44.

BÖLÜM 6

ALZHEİMER HASTALIĞINDA HİDROJEN SÜLFÜR'ÜN (H₂S) PROTEKTİF ETKİSİ

ANIL CAN ÇALIK¹
FATMA AYDINOĞLU²
NURAN ÖĞÜLENER³

Giriş

Hidrojen sülfür (H₂S), renksiz, karakteristik kötü kokuya sahip, yanıcı ve toksik özellikte bir gaz molekülüdür (Chitnis vd. 2013: 350; Kimura, 2002: 13). H₂S, eskiden sadece toksik özelliğe sahip bir gaz olduğu bilinmekteyken, 20. yüzyılın sonlarında beyindeki sülfür varlığı tespitiyle endojen yolaklarda rol oynayan bir gaz nörotransmitter olabileceği ileri sürülmüştür (Abe & Kimura, 1996: 1066; Wang, 2002:1792; Jin vd., 2024: e661). İşlevsel olarak H₂S, hipokampal uzun vadeli potansiyasyonun, beyin gelişiminin ve kan basıncı düzenlemesinin indüklenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (Wang, 2002:1792). H₂S, birçok memeli hücresinde enzimatik veya non-enzimatik yolaklarla üretilbilmektedir.

¹ Eczacı, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,

² Doç. Dr. , Ç.Ü., Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3691-208X

³ Prof. Dr., Ç. Ü., Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-0716-3422

Endojen H₂S, sistatyon beta sentaz (Cystathionine- β -synthase; CBS), sistatyon gama liyaz (Cystathionine gamma-lyase; CSE) ve 3-merkaptopürivat sülfür transferaz (3- mercaptopyruvate sulfurtransferase; 3-MST) tarafından, kofaktör sistein amino transferaz ile L-sistein ve homosisteinden sentezlenmektedir (Łowicka & Bełtowski, 2007: 4; Shibuya, 2009: 703; Kimura, 2011: 113). H₂S, bu enzimlerle sentezlendikten sonra hızlıca salınabilmekte ve fizyolojik uyarılara yanıt olarak H₂S salabilen sülfan kükürt olarak da depolanabilmektedir (Kimura, 2011:113).

H₂S'in kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve santral sinir sistemi dahil olmak üzere birçok dokuda çeşitli fizyolojik etkilere sahip olduğu ve patolojik süreçlerde rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (Martelli vd., 2012a: 3325; Martelli vd., 2012b: 1093; Gönbe vd., 2022: 122; Jin vd., 2024: e661). H₂S'in damarlarda vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiş, ateroskleroz, miyokard hasarı ve hipertansiyonun patogenezinde rolünün olduğu bildirilmiştir (Perna vd., 2010: 10; King vd., 2014: 3182). Benzer şekilde, H₂S'in iskemi-reperfüzyon hasarına karşı protektif etkisi de rapor edilmiştir (Ji vd., 2008: 1). Kronik hipoksiye maruz bırakılmış sıçanlarda, ekzojen H₂S uygulamasının pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi azalttığı bildirilmiştir (Hongfang vd., 2006: 1299). Gastrointestinal sistemde, H₂S antienflamatuvar etkisi ile mukozal savunma ve ülser nedbedleşmesini sağlama donörü uygulamasının kolitin şiddeti ve mukozal TNF- α ekspresyonu önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir. Wallace ve vd, sağlıklı sıçanlarda H₂S sentezinin inhibisyonunun ince barsaklarda inflamasyona ve mukozal hasara, kolonda ise siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin mRNA ekspresyonunu ve prostaglandin sentezini azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kolit modeli oluşturulmuş sıçanlara, H₂S donörlerinin intrakolonik uygulanmasıyla kolitin şiddetinin ve

kolonda tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'ün mRNA ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Wallace vd., 2009; 569).

Warenycia ve ark.'ları, inhalasyon ve enjeksiyon yoluyla H₂S uygulanan sıçanların beyin dokularındaki sülfür düzeylerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, H₂S uygulanmamış kontrol grubu sıçanlara ait beyin dokusunun farklı bölgelerinde değişen oranda H₂S tespit edilmiştir (Warenycia vd., 1989: 973). Nitekim, H₂S'in nöronal hipokampal potansiyonu indüklediği ve santral sinir sisteminde sinaptik modülatör ve nöroprotektan etkinliği gözlenmiştir (Abe & Kimura, 1996: 1066; Jin vd., 2024: e661). Ayrıca, H₂S'in, nöronlarda oksidatif stresi azalttığı ve sitoprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir (Kimura vd., 2012: 45). H₂S'in nöronları oksidatif stresten koruyucu etkisini, sistein/sistin transporterlerini artırarak dokulardaki glutatyon (GSH) sentezini artırması ve mitokondriye GSH redistribüsyonunu sağlamasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, mitokondride üretilen H₂S'in de direkt olarak oksidatif stresi baskılayabileceği bildirilmiştir (Kimura vd., 2010: 1).

Oksidatif stres, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır (Sbodio vd., 2019: 1450; Yang, 2025: 276). H₂S'in antioksidan, antiapoptotik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle, nörodejeneratif hastalıklar için terapötik hedef olabileceği ileri sürülmüştür (Hu vd., 2010: 135; Gong vd., 2011: 173). Günümüzde, en sık rastlanan nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer, Parkinson, Huntington, Down sendromu ve Amiyotrofik lateral skleroz olmaktadır (Yang, 2025: 276). Dünyada en yaygın gözlenen nörodejeneratif hastalık Alzheimer olarak kabul edilmektedir. Alzheimer, demansın en yaygın nedeni olup, ilerleyici hafıza kaybı ve tau nörofibriler yumakların ve amiloid- β (A β) plaklarının birikmesi ile karakterize edilmektedir (Lane, 2018; Tenchov vd., 2024: 3800).

Alzheimer hastalarının beyin dokularında, H₂S seviyesinin kontrol grubuna göre dramatik düzeyde azaldığı tespit edilmiştir.

Aynı çalışmada, Alzheimer'lara ait beyin dokusunda CBS enziminin aktivatörü S-Adenozil-L-Metionin (SAM) seviyesi de kontrol grubuna göre daha az saptanmıştır. Bu durumda, CBS enziminin aktivitesinin azaldığı ve homosistein birikimi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Alzheimer hastalarında, bilişsel fonksiyonlardaki gerilemenin, beyin dokularında SAM ve CBS seviyelerindeki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. H₂S Alzheimer'ın önemli patogenezeine katkı sağlamakta ve bu hastalığın tedavisi için yeni bir hedef olabileceği ileri sürülmüştür (Morrison vd., 1996: 1328; Eto vd., 2002: 1485).

Genel Bilgiler

Hidrojen Sülfür

H₂S, çürük yumurta kokusuyla karakterize, renksiz ve yanıcı bir gazdır. H₂S molekül ağırlığı 34,08 g olup, 1,19'luk bir buhar yoğunluğuna (d) sahiptir. Havadan daha ağırdır (d = 1,0). Ayrıca, kaynama noktası -60,3 °C, erime noktası -82,3°C ve donma noktası -86 °C olarak belirlenmiştir (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2016). H₂S, su molekülünün kükürt analogudur ve bir dizi reaksiyonda oksitlenerek kükürt dioksit (SO₂), sülfürik asit gibi sülfatlar ve elementel kükürt oluşturabilmektedir. Çözünmüş H₂S, H₂S ve S⁻² ile dengede olan zayıf bir asittir ve fizyolojik koşullar altında bu türler topluca sülfür olarak adlandırılır ve yaklaşık %20 H₂S, %80 HS⁻ ve %0 S⁻² oranında bulunmaktadır. (Olson, 2009: 856; Ishigami vd., 2009: 205) Yüksek konsantrasyon H₂S'in akut veya kronik zehirlenme bulgularıyla ilişkisi gözlemlenmiştir. Bu gaz 500 ppm'den daha yüksek konsantrasyonlarda maruziyetin ölüme neden olduğu bildirilmiştir. 10–500 ppm gibi daha düşük düzeylerdeki maruziyetlerde rinitten akut solunum yetmezliğine kadar uzanan çeşitli solunumsal semptomlara neden olabileceği de rapor edilmiştir (Doujaiji & Al-Tawfiq, 2010: 76). H₂S'in yüksek konsantrasyonlardaki bu toksik

tesirlerinin aksine, daha düşük konsantrasyonlarda memelilerde fizyolojik ve patolojik proseslerin regülasyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (Pang vd., 2025: 1). H₂S, küçük moleküler ağırlığa sahip bir gaz molekülü olması, lipofilikliği nedeniyle membranlardan kolayca difüze olabilmesi, bir vezikülde depolanmaması nedeniyle, nitrik oksid (NO) ve karbon monoksit (CO) gibi bir gaz nörotransmitter olarak kabul edilmiştir (Pae vd., 2009: 1155). Bu gaz nörotransmitterin memeli dokusunda endojen varlığı ilk olarak Abe ve Kimura tarafından beyin dokusunda gösterilmiştir. (Abe & Kimura, 1996: 1066). Memeli dokularda H₂S oluşumu uzun zamandır bilinmektedir. Beyindeki H₂S düzeyi 50-160 µM aralığında tespit edilmiş (Cheung, vd., 2007: 505) ve NaHS ilavesi ile bu düzeyin arttığı gözlenmiştir (Goodwin vd., 1989; 105).

Hidrojen Sülfür Sentezi

H₂S'in memeli hücrelerinde enzimatik ve enzimatik olmayan yollar aracılığıyla sentezlendiği bildirilmiştir. Endojen H₂S'in vucuttaki varlığı esas olarak enzimatik sentez aracılığıyla gerçekleşmekte olup, enzimatik olmayan sentez oldukça kısıtlıdır (Shibuya vd., 2009: 703; Singh & Lin, 2015: 866).

Hidrojen Sülfür'ün Enzimatik Sentezi:

H₂S'in endojen sentezinden, CSE, CBS ve 3-MST olmak üzere üç enzim aracılığıyla gerçekleşmektedir (Shibuya vd., 2009). H₂S, sitoplazmada L-sistein ve L-homosistein'den CBS ve CSE enzimleri aracılığıyla transsülfürasyon yolağı ile sentez edilmektedir (Chiku vd., 2009: 11601; Kabil & Banerjee, 2014: 771). Bu iki enzimin her ikisinin de kofaktörü piridoksal 5'-fosfattır (vitamin B6) (Łowicka & Beltowski, 2007: 4).

CBS'in beyin parankiminde H₂S'in başlıca kaynağı olduğu, CSE ve MST enzimlerinin ise sırasıyla serebral mikrodamarlar ve astrositlerde H₂S üretimine ağırlıklı olarak katkı sağladığı ileri sürülmüştür (Layal vd., 2025: 181). CSE enzimi, aorta, mezenterik

arter, portal ven ve diğ er vasküler dokular olmak kardiyovasküler sistemde yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir (Hosoki vd., 1997: 527; Cheng, vd., 2004: H2316). Ayrıca, bu enzim, hipertansiyon, kalp ve ateroskleroz gibi hastalıkların tedavisi için yeni bir ilaç hedefi olarak araştırılmaktadır (Yang vd., 2008: 4; Pan vd., 2012: 106; Xu vd., 2014: 313). 3-MST enzimi ilk olarak damar endotelium dokusunda varlığı gösterilmiştir. 3- MST enzimi hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunmakta (Shibuya vd., 2009b: 623). 3-MST enzimi, L-sistein ve  -ketoglutarattan ( -KG) sistein aminotransferaz (CAT) varlığında H₂S sentezine aracılık etmektedir. Bu enzimin aktivitesi için tiyoredoksin ve dihidrolipoik asit varlığı önem taşıtmaktadır. 3-MST karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, timüs, testis, torasik aort ve beyinde bulunmaktadır. Kalp dokusunda H₂S'in kısmen MST-3 enzimiyle sentezlendiği gözlenmiştir (Nagahara, vd., 1998: 243; Shibuya vd., 2009b: 703; Kimura, 2011: 834; Mikami D., 2011: 479;). Son yıllarda, D-sistein'den H₂S sentezinin, D-amino asit oksidaz (DAO) ile 3-MST'nin dahil olduğu yeni bir yolak olarak tanımlanmıştır (Shibuya & Kimura, 2013:4). L-sistein yolağının aksine, D-sistein yolağının serebellum ve böbrek dokularında baskın olduğu ileri sürülmüştür (Shibuya vd., 2013: 1366).

Hidrojen Sülfür' n Enzimatik Olmayan Sentezi:

H₂S'in endojen sentezinin çok az bir kısmını kapsamaktadır. Bu yolda, H₂S kimyasal indirgenme reaksiyonu ile s lfan kükürtten sentezlenmektedir. Genel olarak, non-enzimatik sentez için nikotinamid adenin dinükleotid (NADPH) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) gibi indirgeyiciler gerekmektedir. Bu indirgeyicilerin varlığında, pers lfit, tiyosülfat

ve polisülfid içindeki reaktif kükürt türleri H_2S ve diğer metabolitlere indirgenebilmektedir (Andrés vd., 2025: 6).

Beyinde Hidrojen Sülfür Sentezi:

1989 yılında yapılan bir çalışmada, inhalasyonla ve intraperitoneal NaHS enjeksiyonuyla akut H_2S zehirlenmesine maruz kalan grup ile kontrol grubu sıçanların beyin dokularında H_2S tespit edilmiştir (Warenycia vd., 1989: 973). Abe ve Kimura tarafından ilk olarak, CBS enzim inhibitörü olan, hidroksilamin ve aminooksiasetik asit varlığında, beyinde H_2S sentezinin baskılandığı ve H_2S düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu dokuda CBS enzim aktivatörü, S-adenosil-L-metiyonin'in H_2S üretimini arttırdığı ve CBS' nin endojen H_2S üretimine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada, CSE enzim inhibitörleri olan D, L-propargylglycine ve β -cyano-L-alanin'in karaciğer ve böbrekte H_2S sentezini belirgin derecede azaltmalarına rağmen, beyin dokusunda H_2S sentezini baskılamadıkları bildirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, CBS' nin beyin dokusunda H_2S sentezinden sorumlu enzim olduğu ve CSE enziminin ise bu dokudaki H_2S sentezindeki rolünün kısıtlı olduğu ileri sürülmüştür . Beyinde H_2S sentezinden sorumlu esas enzimin CBS olduğu düşünülmektedir. CBS enzimi özellikle hipokampüste yüksek oranda eksprese edilmiştir. H_2S 'in beyin dokusunda fizyolojik bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (Abe & Kimura, 1996: 1066).

Shibuya vd. (2009) tarafından, CBS-geni silinmiş farelerin beyin homojenatlarında, piridoksal 5'-fosfat bulunmamasına

rağmen, kontrol grubu fareler benzer H₂S üretimi gözlemlenmiştir. Beyinde CBS aktivitesinin azalmasına rağmen, H₂S düzeyinde değişiklik olmamasının 3-MST enzimi aracılığıyla bu durumun kompanse edilmesine bağlı gerçekleştiği ileri sürülmüştür. 3-MST enziminin L-sistein' den CAT ile birlikte bu dokuda H₂S sentezine aracılık ettiği gösterilmiştir. H₂S sentezinden sorumlu üçüncü enzim olan, 3-MST'nin beyin dokusunda eksprese edildiği ve bu enzimin beyin dokusundaki H₂S sentezine katkısı olduğu ileri sürülmüştür (Shibuya vd., 2009: 703). CBS enziminin ekspresyonu astrositler ve mikroglia da gösterilirken, mitokondriyal 3-MST nöronlarda eksprese edilmiştir (Sharif vd., 2023: 1982). Ayrıca, serebellum dokusunda D- sisteinden DAO ve 3-MST aracılığıyla H₂S sentezlendiği bildirilmiştir (Shibuya vd., 2013: 1366). H₂S'in beyinde nispeten yüksek seviyelerde bulunması, santral sinir sistemi fizyolojik mekanizmalarında rol alabileceğini düşündürmektedir.

Hidrojen sülfür'ün Santral Sinir Sistemindeki Fizyolojik Etkileri

H₂S'in santral sinir sisteminde GABAerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerde sinaps ve nörotransmitter düzeyinde etkilerinin olması nedeniyle bir nöromodülatör olarak kabul edilmektedir (Wang vd., 2015: 487; Furuie vd., 2023: 17663). H₂S, uzun süreli potansiyasyonun (LTP) oluşumu, intraselüler Ca⁺² homeostazı ve intraselüler pH'nın ayarlanması gibi nöronal aktivitenin modülasyonunda etkin olarak rol almaktadır (Lee vd.,

2006: 116; Yong vd., 2010: 508; 508; Lu vd., 2010: 92; Furuie vd., 2023: 17663).

İlk olarak 1996 yılında H₂S'in beyin dokusunda endojen nöromediyatör rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada, fizyolojik konsantrasyonlarda H₂S'in selektif olarak NMDA reseptör-aracılı yanıtlarını artırdığı ve hipokampal LTP'yi indüklendiği gösterilmiştir (Abe & Kimura, 1996: 1066). H₂S'in primer beyin hücreleri, nöronal ve glial hücre hatlarında cAMP sentezini arttırdığı ve H₂S'in neden olduğu hipokampal LTP indüksiyonunun cAMP sentezi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. H₂S aracılı cAMP artışının, proteinkinaz A (PKA)'ı aktivite ettiği, buna bağlı olarak da NMDA reseptörlerinin fosforilasyonunu ve uyarılmasını stimüle ettiği bildirilmiştir. NMDA reseptörü ile aktive olan yolların regülasyonu sonucunda LTP'nin oluşumuna ve stabilizasyonuna katkıda bulunmakta, bu da öğrenme bellek yeteneklerinin artmasına yol açmaktadır (Abe & Kimura, 1996: 1066; Kimura, 2000: 129).

Furuie ve ark.'ları tarafından (2023), ekzojen H₂S donörü Na₂S'nin, sıçan hipokampus dokusunda GABA, glutamat ve glisin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (Furuie vd., 2023: 17663).

H₂S, nöron ve glia hücrelerinde intraselüler kalsiyum ([Ca⁺²]_i) ve pH homeostazının regülasyonunda etkin bir rol oynamaktadır (Lee vd., 2006: 116; Yong vd., 2010: 508; Lu vd., 2010: 92). H₂S'in, mikrogliya hücrelerinden intraselüler depolardan ve plazma

membranından Ca^{+2} influksuna neden olarak $[\text{Ca}^{+2}]_i$ 'ı artırdığı gösterilmiştir. H_2S -aracılı $[\text{Ca}^{+2}]_i$ artışında sAMP/PKA'nın katkısının olabileceği ileri sürülmüştür. Mikroglia hücrelerinde CSE enziminin eksprese edildiği ve CSE enzim inhibitörleri varlığında $[\text{Ca}^{+2}]_i$ 'nın azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, endojen H_2S 'in Ca^{+2} homestazına pozitif bir etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. H_2S 'in nöronlar ve mikroglia hücreleri arasındaki sinyal iletimini fasilite eden bir nörotransmitter olduğu ileri sürülmektedir (Lee vd., 2006: 116).

H_2S 'in astrosit hücrelerinde de hücre içine Ca^{+2} girişini artırarak ve daha az derecede olmak üzere hücre içi depolardan Ca^{+2} salınımına neden olarak intraselüler Ca^{+2} 'u artırdığı bildirilmiştir (Nagai vd., 2004: 557). Benzer şekilde, nöronal SH-SY5Y hücrelerinde Ca^{+2} akışının indüksiyonunda H_2S aracılığıyla artış olduğu bildirilmiştir (Yong vd., 2010: 508). H_2S , nöronlarda ve glia hücrelerinde pH homestazının düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır. Lu ve ark.ları tarafından, H_2S 'in $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ve Na^+/H^+ antiportunu regüle ederek intraselüler asidifikasyona neden olduğu glia hücrelerinde gösterilmiştir (Lu vd., 2010:116).

H_2S 'in, in vivo olarak fizyolojik konsantrasyonlarda peroksinitrit aracılı hücre içi protein nitrasyonu ve protein oksidasyon süreçlerinin bir inhibitörü olan glutatyon (GSH) gibi hareket ettiği gözlenmiştir. Beyinde H_2S 'in in vivo olarak peroksinitrit aracılı hasarın derecesini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. (Whiteman, vd., 2004: 767). Yapılan çalışmalarda H_2S 'in, hücre içi glutatyon

düzeyini artırarak nöronları oksidatif glutamat toksisitesinden koruduğu gözlemlenmiştir. H₂S'in glutatyon seviyesini, γ -glutamilsistein sentetazın (hücreSEL GSH biyosentezinin ilk enzimi) aktivitesini artırarak, sistin ve sistein transportunu upregüle ederek yükselttiği düşünülmektedir (Kimura & Kimura, 2004: 1165). Oksidatif glutamat toksisitesinde, hücre dışı glutamat seviyesi artışına bağlı sistein/glutamat anti-porter fonksiyonu bozulmakta ve hücre içine yeterli miktarda sistein girişi yapılamamaktadır (Murphy vd., 1989: 1547). Hücre içi sistein düzeyinin azalması GSH sentezinde azalışa sebep olmaktadır. H₂S, hücre dışında bulunan sistini sisteine indirgemektedir ve bu sayede, GSH sentezi için sistein ihtiyacını karşılanmakta ve antioksidan etkinliğe katkıda bulunmaktadır (Kimura & Kimura, 2004: 1165). Ayrıca H₂S, glial glutamat taşıyıcısı aktivitesini de arttırarak glutamat toksistesinde artan glutmatı hücre içine alarak GSH tükenmesini engellemektedir. Lu ve ark.ları tarafından, H₂S'in, glutamat alım fonksiyonunu artıran bir mekanizma yoluyla oksidatif stres kaynaklı beyin hasarına karşı potansiyel terapötik değere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Lu vd., 2010:116).

Beyin endotel hücre kültürü ve hipokampal nöronal hücre hatları üzerinde yapılan deneylerde, Na₂S ve NaHS uygulanmasıyla süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinde artış gözlenmiştir. Bu bulgular, H₂S'in santral sinir sistemi için antioksidan koruyucu mekanizmaları desteklediğini göstermektedir (Hu vd., 2015: 601;

Yu vd., 2017: 11).

H₂S'in antioksidan, antinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri sayesinde çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif role sahip olduğu bildirilmiştir (Fatima vd., 2025: 540). H₂S'in, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini Cys-59 rezidüsünün sülfidrilasyonu aracılığıyla mitokondriyal ROS üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir. NADPH oksidaz, ROS üretiminde sorumlu enzimlerden biri olup, bu enzimin aktivasyonu p66Shc adlı proteinini ve mitokondriyal redoks sinyalinin aktive etmektedir. H₂S'in, p66Shc protein fosforilasyonunu Cys-59 kalıntısı üzerinden sülfhidrasyon mekanizması aracılığıyla azalttığı buna bağlı mitokondriyal ROS üretimini inhibe ettiği gözlenmiştir (Xie vd., 2014: 2531). Bu etkilerinden dolayı H₂S'in mitokondriyal membran fonksiyonunu, ROS üretimini ve ATP sentezini koruduğu ve nöronlarda oksidatif stresi azalttığı sonucuna varılmaktadır (Fatima vd., 2025: 540).

H₂S'in anti-inflamatuvar etkinliği de bildirilmiştir. H₂S, beyinde immünolojik olarak aktif olan mikrogial ve astrotik hücrelerin aktivasyonu baskılamaktadır. Glial hücreler aktive olduklarında, nöronlar üzerinde yıkıcı bir etkiye sahip olan pro- inflamatuvar sitokinleri sentezlemekte ve çeşitli nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişine sebep olmaktadır. Endojen ve ekzojen H₂S'in, mikrogiallar hücre kültürü ve BV-2 mikrogial hücrelerinde lipopolisakkaritlerin neden olduğu NO salınımını ve TNF-alfa üretimini azaltabildiği bildirilmiştir. Bu anti-inflamatuvar etkinlik,

H₂S'nin mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) inhibitörü etkinliđi sayesinde gerçekleřtiđi ileri sűrűlműřtűr (Hu vd., 2007: 1121).

Nűrodejeneratif Hastalıklar

Nűrodejeneratif hastalık terim olarak, beyin ve omurilik dahil olmak űzere sinir sistemindeki farklı nűron popűlasyonlarını etkileyip űlűmlerine yol açan patolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır (Vejux, 2023: 11465.). Yařlanan kűresel nűfus ve tedavilerin eksikliđi ile yařa bađlı nűrodejeneratif hastalıklar giderek artan bir sađlık sorunu haline gelmektedir. Nűrodejeneratif hastalıklar için bařlıca risk faktűrleri yař olsa da cinsiyetin de űnemli bir risk faktűrű olduđu bildirilmiřtir. Nűrodejeneratif hastalıklar biliřsel ve motor fonksiyonlarda ciddi bozulmalara neden olmaktadır (Douglas & Dillin, 2010: 719; Bloomingdale vd., 2022:1399; Sumien, vd., 2021: bqab185). Alzheimer, parkinson, huntington ve amiyotrofik lateral skleroz hastlıđı gibi hastalıkların her biri farklı klinik sendromlar ve patolojik űzellikler gűsteren nűrodejeneratif hastalıklar olarak bilinmektedir (Kiernan vd., 2011:942; Bloomingdale vd., 2022:1399; Ciurea vd., 2023: 10809).

Gűnűműzde, nűrodejeneratif hastalıklar için yeterli sayıda tedavi bulunmamakta ve kullanılan yűntemler de nispeten dűřűk bir bařarı oranına sahiptir. Bu durum, yeni potansiyel tedavi edici ajanların geliřtirilmesi ve klinik çalıřmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Nűrodejeneratif hastalıkları kusurlu protein bozunumu, serbest radikal oluřumu, reaktif oksijen tűrlerinin (ROS) ařırđı űretimi, bozulmuř metabolizma yolakları, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve ađır metal toksisitesi gibi çeřitli mekanizmalar tetiklemekte ve terapűtik bařarđıyı engellemektedir (Wang vd., 2020: 30; Gadhav vd., 2024: 102357; ; Meng vd., 2025: 327).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, beyindeki nöronların ilerleyici kaybı sonucunda bozulan bilişsel işlevle kendini gösteren, artan yaygınlığı ve yüksek şiddeti nedeniyle dünyada en çok gözlenen nörodejeneratif hastalık olarak bilinmektedir (Wang vd., 2020: 30; Fuso, 2005). Alzheimer hastalığının ilerleyici hafıza kaybı ve tau nörofibriler yumakları boyunca amiloid- β (A β) plaklarının birikmesi ile karakterize olduğu düşünülmektedir (Safiri vd., 2024: 1474043). Alois Alzheimer, 1906 yılında ilk Alzheimer vakasını bildirmiştir (Hippius& Neundörfer, 2003: 101). İlk vakadan bu yana Alzheimer hastalığının patogenezi ve ilerleyişini anlayabilmek amacıyla pek çok araştırma yapılmasına rağmen hastalığı doğrudan iyileştirebilecek bir tedavi bulunamamıştır (Yiannopoulou& Papageorgiou, 2020; 117957352090739).

Alzheimer Prevalansı

Alzheimer hastalığı, demansın başlıca nedenlerinden biri olup ilerleyici özellik gösteren sağlık sorunudur. Alzheimer hastalığı, tüm demans teşhislerinin % 60-70 i kadarını oluşturduğu bilinmektedir (WHO, 2025).

2006 yılında Alzheimer hastalığının dünya çapındaki yaygınlığı 26,6 milyon kaydedilmiştir ve 2050 yılına gelindiğinde ise yaygınlığın dört katına çıkacağı ve bu tarihe kadar dünya çapında 85 kişiden 1'i bu hastalıkla mücadele edeceği ileri sürülmüştür (Brookmeyer vd., 2007; 186). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılı verilerine göre 65 yaş ve üzere yaklaşık 6,9 milyon Alzheimer hastası olduğu tespit edilmiş ve 2060 hasta sayısının 13,8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2024 Alzheimer Hastalığı İstatistiği).

Alzheimer Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, genel olarak kolinerjik işlev bozukluğu, amiloid/tau toksisitesi ve oksidatif stres/mitokondriyal işlev bozuklukları gibi mekanizmalar olarak bildirilmiştir (Mohamed vd., 2016: 258). Alzheimer patolojisinde gözlenen temel değişikliklerden birisi beyinde amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların (NFY) birikmesidir. Alzheimer hastalığında ayırt edici nöropatolojik özellikleri içerisinde Amiloid plak birikimi, serebral amiloid anjiyopatisi, nörofibriler yumak birikimi ve glial aktivasyon artışı gibi "pozitif" lezyonlar ve nöronal, sinaptik kayıp gibi "negatif" lezyonlar bulunmaktadır (Serrano-Pozo vd., 2011: a006189; Mohamed vd., 2016: 258). Alzheimer hastalığının nöropatolojisinde, nöron kaybı ve temporofrontal kortekste atrofi gözlenmiştir (Liv d., 2000: 239).

Alzheimer hastalığının patogeneğinde, birikimi gözlenen amiloid plaklar, beyindeki β ve γ -sekretaz enzimleri tarafından amiloid öncü protein (APP)' nin ardışık olarak parçalanması sonucunda üretilmektedir (Tabaton& Tamagno, 2007: 2211). Patolojik durumun, A β formlarının birikimi veya A β üretimi ile A β klirensi arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürmektedir (Hardy & Selkoe, 2002: 353) Amiloid plaklar, esas olarak APP metabolizmasının iki yan ürünü olan 40 veya 42 amino asitli (A β 40 ve A β 42) anormal şekilde katlanmış A β 'den oluşan hücre dışı birikimler olarak bilinmektedir. A β 42, daha yüksek fibrilleşme ve çözünmezlik oranına sahiptir. Amiloid plak içerisinde A β 42 formu, Alzheimer vakalarında daha sık gözlenmektedir (Azargoonjahromi, 2024: 44; Lane vd., 2018: 59).

Alzheimer vakalarının büyük bir kısmı sporadik bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Az bir kısmı bazı genlerdeki mutasyonlar sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu genlere örnek olarak; amiloid öncü protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) verilebilir. Bu genlerde gözlenen mutasyonlar, nadir ailevi Alzheimer formuna neden olmakta, sporadik Alzheimer'a göre

klinik semptomlar daha erken yaşlarda gözlenmektedir (Hardy & Selkoe, 2002: 353; Rostagno vd., 2010: 581). Yapılan çalışmalar sonucunda, apolipoprotein-E (APOE) geninin $\epsilon 4$ aleli nörodejenerasyonla ilişkili mikrogliyalarda yüksek miktarda gözlenmiştir. Bu durum, sporadik ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı için genetik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. APOE4 için homozigot olan bireylerde, Alzheimer hastalığı görülme sıklığı 10 kat artmaktadır. APOE4 taşıyıcılarının beyin dokusunda, tau fosforilasyonunu ve proinflamatuvar genlerinin ekspresyonunu artıran çeşitli protein kinazların yüksek seviyede olduğu gözlenmektedir. Bu durum Alzheimer'ın genetik temelini de olduğunu göstermektedir (Goetzl, 2025: 15).

Tanı için birden çok yöntem bulunmaktadır, bunlar arasında pozitif tanı bilgisi sağlamak için bilgisayarlı tomografi veya MRI kullanılarak yapısal görüntüleme sağlanmakta ve beyindeki lezyonlar incelenmektedir. (Panagaki vd., 2019: 18769).

H₂S'in Alzheimer Hastalığıyla İlişkisi

Alzheimer hastalığının patogeneğinde H₂S'in farklı yollarda rol aldığı bilinmektedir. Alzheimer hastalarının beyinleri üzerinde yapılan çalışmada, H₂S seviyesinin %55 oranında azaldığı, ancak beyindeki L-sistein seviyesi ve CBS enzimi aktivitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmediği ileri sürülmüştür (Panagaki vd., 2019: 18769). H₂S seviyelerinin azalması birden fazla sebebe bağlanmıştır. Bunlardan öne çıkanı, Alzheimer hastalığına sahip kişilerde, beyindeki S-Adenosil metiyonin (SAM) miktarı azalmasıdır. SAM'in önemli rollerinden birisi de CBS enziminin aktivatörü olması ve H₂S'in sentezinde önemli rol oynamasıdır. SAM azalışına bağlı gelişen H₂S seviyelerinin düşmesi, Alzheimer hastalığında gelişen bilişsel gerilemede rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Eto vd., 2002: 1485). Alzheimer teşhisi konmuş dokuz hastada kontrol grubuna kıyasla BOS'ta daha düşük SAM

seviyeleri tespit edilmiştir (Bottiglieri vd., 1990: 1096). Alzheimer hastalığı olan postmortem beyin dokusunda yapılan bir çalışmada S-adenosilmetionin (-%67 ile-%85) ve onun demetillenmiş ürünü S-adenosilhomosistein (-%56 ile-%79)'in seviyelerinin kontrol grubuna göre azaldığı rapor edilmiştir (Morrison vd., 1996: 1328). Alzheimer hastalarında bir diğer değişiklik homosistein (Hcy) seviyelerinde artış şeklinde gözlemlenmektedir. Hcy seviyelerinin normalden yüksek olması hiperhomosisteinemiye sebep olmaktadır. Bu durum, demans ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir (Paul & Pieper 2023: 1095). Hücre kültürü ve fare modellerin üzerinde yapılan son çalışmalarda, homosisteinin iki metaboliti olan S-adenosilmetiyonin (SAM) ve S-adenosilhomosisteinin (SAH), Alzheimer patogenezinde önemli olabileceğini, presenilin 1 ve β sekretazın ekspresyonunu etkileyerek A β üretiminde bir artışa yol açabileceği ileri sürülmüştür (Scarpa vd., 2003: 145; Fuso vd., 2005: 195). Bu yüzden, yüksek homosistein düzeyleri, Alzheimer hastalığında bilişsel bozulmayla ilişkili olup plazma homosistein düzeyinin hastalığın biyobelirteci ve demansının ilerlemesi sırasında beyin hasarının göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Kitzlerová vd., 2014: 42).

CBS ve CSE enzimleri H₂S üretmek için homosisteini substrat olarak kullanmaktadır. CBS, H₂S üretmek için sistein ve homosistein kombinasyonunu kullandığı ve CBS aracılı sentezin büyük ölçüde, β -substitüsyon ile gerçekleştiği rapor edilmiştir (Chen vd., 2004: 52082). Homosisteinin daha yüksek düzeyde sıçan karaciğerinde CSE aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Yao, 1975: 401). Patolojik durumda hiperhomosisteinemi, CSE enzim aktivitesini inhibe ederek transsülfürasyon yolunu değiştirmekte, böylece vücuttaki endojen H₂S üretimini azaltmaktadır. Üç hafta boyunca deri altına Hcy enjekte edilen HHcy sıçan modelinde, miyokarttaki H₂S seviyelerinin ve H₂S üreten CSE'nin aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir (Chang vd., 2008: 573).

Mevcut alışmalar, Alzheimer hastalarının beyinde H₂S ve SAM'ın azaldığını, ancak homosisteinin arttığını göstermektedir. Bu gözlemler, Alzheimer hastalarının beyinlerinde CBS aktivitesinin ve H₂S seviyelerinin azalmasının bu hastalığın bilişsel gerilemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Eto vd., 2002: 1485). Alzheimer hastalığının patogeneğinde, karakteristik olan mikrotübül bağlayıcı protein Tau'nun hiperfosforilasyonu, mikrotübüllere bağlanımı azaltır, agregasyona ve yanlış lokalizasyonuna neden olur; bu da hücre iskeletinde aksonal taşımada ve mitokondriyal solunumda değişikliğe yol açarak nörotoksositeye sebep olmaktadır (Weingarten vd., 1975: 1858; Avila vd., 2004: 361; Medina, vd., 2016: 21; Giovinazzo vd., 2021: e2017225118;). Tau protein mutasyonlarını içeren 3xTg- Alzheimer fare modelini kullanarak H₂S'in nöroprotektif rolünü araştırıldığı bir çalışmada, H₂S'nin Tau proteininin hiperfosforilasyonunu önlediği ve nöroprotektif etkinlik sağladığı gösterilmiştir. H₂S'in bu etkiyi, Tau'nun kinazı olan glikojen sentaz kinaz 3β'yi (GSK3β) S-sülfhidrasyon (H₂S aracılığıyla gerçekleşen proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonu) yoluyla oluşturduğu bildirilmiştir (Giovinazzo vd., 2021: e2017225118).

Alzheimer pataogeneğinde, Amiloid proteinlerin yanlış kesilmesi ve birikimi de ön plana çıkmaktadır. Amiloid olmayan yolda APP, α-Sekretaz adı verilen enzimle Aβ biçiminde kesilir ve çözünür formda bulunmaktadır. Az özünür amiloidojenik Aβ, APP'nin β- ve γ-sekretazlar tarafından ardışık olarak kesilmesi sonucu oluşmakta ve birikimi gözlenmektedir (Zhou vd., 2018: 150; Azargoonjahromi, 2024: 44). Aβ1-40'ın sıçan hipokampusuna enjekte edilmesi, Alzheimer hastalığının bazı patolojik ve davranışsal değişikliklerini taklit etmek için etkili bir model sağladığı ileri sürülmüştür (Yamaguchi vd., 2006: 1079; Xuan vd., 2012: 9). Yapılan bir çalışmada, Aβ1-40 grubunun hipokampusu, kontrol grubuna kıyaslandığında, astrogliozis ve mikrogliozis

aktivasyonunun yanı sıra IL-1 β ve TNF- α 'da artış gözlenmiş, bu da iki inflamatuvar sitokin'in Alzheimer'lı sıçanlarda inflamatuvar yanıtta rol oynadığını göstermiştir. Aynı çalışmada, farelere A β 1-40 ve NaHS uygulaması A β 'nın neden olduğu öğrenme bozukluğunu etkili bir şekilde düzelttiği gözlenmiştir. Ayrıca, NaHS uygulamasının A β 1-40 ile indüklenen astrositik ve mikrogial yanıtı baskılayarak inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur (Xuan vd., 2012: 9). Yapılan bir diğer çalışmada ise, H₂S donörü olan NaHS'in, cAMP aracılığıyla γ -sekretazı inhibe ederek SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerinde A β 42 üretimini zayıflattığı gözlenmiştir (Nagpure, & Bian, 2014: e88508).

Alzheimer'da H₂S'in nöroprotektif etkileri, TNF- β ve IL-6 seviyelerinin azaltılması yoluyla anti-inflamatuvar kaskadın inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Dahası, H₂S, β -amiloid plakların boyutunun küçülmesi ve Tau hiperfosforilasyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. H₂S'nin, kaspaz 3 yoluyla apoptozisin inhibisyonuna yol açan mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir. H₂S ayrıca, mitokondriyal DNA'nın bütünlüğünü koruyabilirken, S-sülfhidrasyon (persülfidasyon) yoluyla GSK3 β protein fonksiyonlarını da düzenleyebildiği ileri sürülmüştür (Giovinazzo vd., 2021: e2017225118).

Giovinazzo ve ark. (2021), insan postmortem ve Alzheimer fare modellerini kullanarak Alzheimer'da düzensizleşen sülfhidrasyon ve trans sülfürasyon yollarına bağlı gelişen nörodejenerasyon ve nörotoksiste olaylarının H₂S tarafından tedavi edilmesini ve motor, bilişsel semptomları hafifletmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada PS1M146V, APPSwe ve Tau P301L mutasyonlarını barındıran ve hem NFT'leri hem de amiloid plakları geliştiren Alzheimer'ın 3xTg- Alzheimer fare modeli kullanılmıştır. Her iki örnekte, CSE enzimi beyin çeşitli yerlerinde azalma göstermiş ve sülfidrasyon'un azaldığı gözlemlenmiştir. H₂S ile

tedavi için Alzheimer'lı farelere yavaş H_2S donörü olan GYY4137 molekülü enjekte edilmiş ve tuzlu su enjeksiyonu ile kıyaslanmıştır. GYY4137 molekülünün azalmış sülfhidrasyonu düzelttiği ve Tau sülfhidrasyonunun eski haline döndüğü gözlemlenmiştir. H_2S donörü ile tedavi edilen 3xTg- Alzheimer'lı farelerde yapılan açık alan testinde tuzlu suya kıyasla lokomotor aktivite arttığı gözlemlenmiş ve Barnes labirent hafıza testinde, 3xTg- Alzheimer'lı farelerinin hafıza eksiklikleri tuzlu su ile tedavi edilen kontrolleriyle kıyaslandığında, H_2S donörü ile tedavinin gecikme süresinin azalttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular neticesinde: H_2S 'in ve onun donörlerinin Alzheimer hastalığında motor ve bilişsel semptomları hafiflettiği ve nöroprotektif yolları düzenlediği gözlemlenmiştir (Giovinazzo vd., 2021: e2017225118).

Hidrojen Sülfür'ün Alzheimer Hastalığında Kullanımı

Günümüzde araştırmalar sonucunda, H_2S 'in Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi olduğu ve potansiyel terapötik faydaları olabileceği ileri sürülmüştür. Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalığı dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta azalmış H_2S üretimi gözlenmiştir (Paul & Pieper, 2024: 4) Ancak, H_2S seviyelerinin yükseldiği durumlar da organizma için zararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Örneğin, Down sendromunda kromozom 21 üzerindeki sistatyonin-sentaz (CBS) genindeki mutasyonlar sonucu H_2S seviyeleri artış göstermekte ve mitokondriyal elektron taşıma zincirinin kompleks IV aktivitesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (Panagaki vd., 2019: 18769).

Hidrojen sülfür ile yapılan pek çok çalışmada, nörodejeneratif koşullarda H_2S 'in suda çözünen tuzları (Na_2S ve $NaHS$) ve hibrid H_2S salan moleküllerin etkinliği in vitro ve in vivo şartlarda araştırılmıştır. Nörodejeneratif koşullarda, H_2S salan bileşiklerin fizyolojik seviyelerde uygulanmasının nöroprotektif

etkinlik sağladığı yapılan çalışmalarla ileri sürülmüştür (Xuan vd., 2012: 9; Kashfi vd., 2013: 692; Paul & Pieper, 2024: 102511).

NaHS

Liu & Bian (2010), A β 1-40 uygulamasıyla BV-2 mikrogliya hücrelerinin canlılığında önemli ölçüde azalma gözlemlendiğini ve Ekzojen H₂S donörü NaHS (25-500 μ M) tarafından konsantrasyona bağlı olarak bu etkinin azaltıldığı rapor edilmiştir. Ayrıca, NaHS'in, mitokondriyal membran potansiyeli ($\Delta\Psi_m$) kaybını azaltarak ve hücre içi ROS artışını inhibe ederek, PC12 hücrelerinde A β kaynaklı hasarı iyileştirdiği bildirilmiştir. H₂S'nin Alzheimer hastalığının tedavisinde potansiyel bir terapötik değere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Liu & Bian, 2010: 1189). 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) alfa, beta-doymamış bir aldehit olup, proteinlere ve polinükleotitlere bağlanarak, sitotoksositeye neden olabilmektedirler. Alzheimer hastalarının beyinlerinde 4-HNE konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir. NaHS'in, SH-SY5Y hücrelerini 4-HNE'nin sitotoksik etkilerinden koruduğu ve H₂S'nin beyinde karbonil strese karşı önemli bir koruyucu faktör olabileceği ileri sürülmüştür (Schreier vd., 2010: 249).

Xuan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Alzheimer hastalığında hafıza kaybı ve nöronal hasara sebep olan amiloid plak birikiminde H₂S'in etkili olabileceği ve semptomları hafifletebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla, H₂S'in, amiloid- β (1-40) (A β (1-40)) enjeksiyonları ile indüklenen bilişsel bozukluk ve nöroinflamatuvar değişiklikler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve olası etki mekanizmalarını incelenmiştir. Sıçanların hipokampusüne, Alzheimer modelini taklit etmek için A β (1-40) enjekte edilmiştir. Tedavi amaçlı NaHS enjeksiyonu uygulanmış ve kontrol gruplarıyla kıyaslama yapılmıştır. Öğrenme ve hafıza fonksiyonları için yapılan Morris su labirent testinde, NaHS tedavisi alan sıçanların daha kısa sürede testi tamamladığı gözlenmiştir. Ayrıca, NaHS tedavisinin A β

(1-40) kaynaklı astrosit ve mikrogial yanıtı azaltıp, inflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir. NaHS'in A β (1-40) ile indüklenen öğrenme ve bellek bozukluğu, apoptoz ve nöroinflamasyonu önemli ölçüde hafiflettiğini ve bunun kısmen kısmen p38 MAPK ve p65 NF- κ B aktivitesini inhibe ederek gerçekleştirdiği rapor edilmiştir. NaHS uygulanmasının Alzheimer hastalığı için potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceğini ileri sürülmüştür (Xuan vd., 2012: 9).

Memit

Bu hibrit molekül, memantin molekülünün serbest amin grubunu, H₂S salıveren izotiyosiyanat fonksiyonel grubunun değiştirilmesi elde edilmiş ve memit olarak adlandırılmıştır. Memitin, sistein aracılı bir mekanizma ile H₂S salınımı gerçekleştirerek memantine dönüştüğü gözlemlenmiştir. Memitin ROS oluşumunda azalma ve nöroinflamasyona karşı protektif etki sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, memitin A β (1-42) agregasyonunu azalttığı, insan nöronları ve sıçan mikrogia hücrelerinde A β oligomerlerinin neden olduğu hasara karşı sitoprotektif etki gösterdiği rapor edilmiştir. Memit'in memantin açısından bir ön-ilac olduğu ve ileri düzey in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Sestito vd., 2019: 4612).

ACS84

Liu ve ark. tarafından (2011a), H₂S donorü ve L-DOPA analogu ACS84'ün mikrogialarda amiloid beta (A β) tarafından indüklenen sitotoksiste üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırma için BV-2 hücreleri kullanılmıştır. Hücre canlılığı testi olan MTT ve LDH testinde ACS84 ilave edilen hücrede, L-DOPA'ya göre A β kaynaklı hücresel toksisitenin azaldığı ve hücre canlılığının arttığı gözlemlenmiştir. ACS84'ün anti-inflamatuvar etkisi de incelendiğinde, ACS84'ün NO ve TNF- α düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. A β kaynaklı mitokondriyal fonksiyon

bozukluğu ve buna bağılı ROS artışı için de ACS84 tedavisi ile mitokondriyal membran potansiyelinde artış olduğı gözlenmiş ve mitokondriyal fonksiyona katkı sağladı gözlemlenmiştir (Liu, 2011a: 591).

H₂S donorlerinin Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda etkili olabileceğı ileri sürülmüştür (Xie vd., 2013: e60200.).

S-Aspirinin

Liu ve ark. tarafından (2011b), H₂S salgılayan aspirin analogu S-aspirinin A β kaynaklı hücre toksisitesi üzerindeki nöroprotektif etkilerini incelenmiştir. BV-2 mikrogial hücrelerinde hücre canlılığını gösteren MTT ve Laktat dehidrogenaz testleri uygulanmıştır. Bu testlerin sonuçlarına bakarak S-Aspirin, aspirin ile kıyaslandığında S- Aspirin işlemi ile hücre canlılığının arttığı ve laktat dehidrogenaz salımının büyük ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. S-Aspirin, hücreleri A β kaynaklı hücre hasarına karşı koruyabileceğı ileri sürülmüştür. S-Aspirin'inin, A β kaynaklı artan TNF- α ve NO üretimini azaltarak apoptoz riskini azalttığı gözlemlenmiştir. S-Aspirin ile A β -yukarı regüle edilmiş COX-2 seviyesini baskılandığı gözlemlenmiştir. Bu veriler, S-Aspirinin koruyucu etkisinin aspirin yerine salınan H₂S'den kaynaklandığını düşündürmektedir. S- Aspirin, Alzheimer'da nöronal kayıba sebep olan p-p38 aktivasyonunu önemli ölçüde zayıflattığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda S-Aspirin'in H₂S salıverme yeteneğinden dolayı Alzheimer'da potansiyel terapötik değere sahip olabileceğı ileri sürülmüştür (Liu, 2011b: 80).

ZYZ-802

Gong ve ark.tarafından (2011), kükürt içeren bir amino asit olan ZYZ-802 olarak da adlandırılan S -propargil-sisteinin (SPRC) sıçanlarda A β ile indüklenen bilişsel bozukluk ve nöronal hasar

üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır. ZYZ-82, doğrudan H₂S donörü özelliği ile H₂S seviyelerini arttırdığı; ayrıca CSE enziminin ekspresyonunu ve aktivasyonunu arttırarak H₂S seviyelerini arttırdığı düşünülmektedir. Bu veriler, 40, 80 mg/kg dozlarında intraperitoneal enjeksiyon yoluyla ZYZ-82 uygulamasının, sıçanlarda 10 µg Aβ 25- 35'in intraserebroventriküler enjeksiyonu ile indüklenen bilişsel bozukluğu ve nöronal hasarı inhibe edebileceği gösterilmiştir. Hipokampüsde tümör nekroz faktörü (TNF)-α protein ekspresyonunu inhibe etmektedir. Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK1/2) inhibisyonları ve Aβ tarafından üretilen nükleer faktör κB'nin (NF-κB) transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu için de etkili olduğu gözlemlenmiştir. ZYZ-82'nin Alzheimer tedavisi için potansiyel bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür (Gong vd., 2011: 601).

Rivastigmin-H₂S Donörleri

Sestito ve ark. tarafından (2025), Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisi için etkinliği kanıtlanmış rivastigmin molekülü ile nörofizyolojik yollarda önemli aktivitesi olan gaz iletici H₂S'i salıverme özelliğine sahip bir molekülün hibridizasyonu araştırılmıştır. Araştırmada orta derece Alzheimer semptomları için etkili, fakat ileri düzey semptomlar için etkinliği azalan rivastigmin molekülünü, 8 farklı H₂S donörü molekülle birleştirilerek in vitro AChE'ye karşı inhibitör aktiviteleri, mikroglia ve nöronal hücreler üzerindeki anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri ve H₂S salma kabiliyetleri açısından değerlendirilmiş ve Aβ agregasyon inhibisyonunun anti-inflamatuar, antioksidan ve nöroprotektif özelliklere katkısı araştırılmıştır. AChE enzimi üzerindeki inhibitör etki için Wistar sıçanlarının beyninden izole edilen AChE kullanılmıştır. Bu moleküllerin 2 ila 0,4 µM aralığında değişen IC₅₀ değerleriyle rivastigmine göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Rivastigmin hibritlerinin mikroglialarda nöroinflamasyonu ve ROS üretimini azaltma kabiliyetini değerlendirildiğinde, 1-3

bileşiklerinin (tiyobenzamid, fenil izotiyosiyanat ve benzil izotiyosiyanat grubu taşıyan) en aktif bileşikler olduğu belirlenmiştir. Rivastigminin N,N dimetil- α -etil grubunun tiyoamid ile değiştirilmesiyle elde edilen bileşik 1'in, BV-2 hücrelerinde ROS oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu bileşiğin antioksidan etki göstermesine rağmen, rivastigminin tek başına etkisiz kaldığı belirlenmiştir. Birleşik 1'in rivastigmin aracılığıyla AChE inhibisyonuna neden olan, L-sistein'den bağımsız olarak H₂S salıveren ve salıverilen H₂S sayesinde ROS ve inflamasyonu azaltan nöroprotektif etkiye sahip çok fonksiyonlu bir bileşik olduğu bildirilmiştir (Sestito vd., 2025: 117715).

Kaynakça

Abe, K., & Kimura, H. (1996). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(3), 1066–1071.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US). (2016) Toxicological Profile For Hydrogen Sulfide And Carbonyl Sulfide. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37184180/>)

2024 Alzheimer's disease facts and figures. (2024). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 20(5), 3708–3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>

Andrés, C. M. C., Lobo, F., Lastra, J. M. P., Munguira, E. B., Juan, C. A., & Pérez Lebeña, E. (2025). Reactive Sulfur Species and Protein Persulfidation: An Emerging Redox Axis in Human Health and Disease. *Current issues in molecular biology*, 47(9), 765.

Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological reviews*, 84(2), 361–384.

Azargoonjahromi A. (2024). The duality of amyloid- β : its role in normal and Alzheimer's disease states. *Molecular brain*, 17(1), 44.

Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 3(3), 186–191.

Chang, L., Geng, B., Yu, F., Zhao, J., Jiang, H., Du, J., & Tang, C. (2008). Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats. *Amino acids*, 34(4), 573–585.

Chen, X., Jhee, K. H., & Kruger, W. D. (2004). Production of the neuromodulator H₂S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine. *The Journal of biological chemistry*, 279(50), 52082–52086.

Cheng, Y., Ndisang, J. F., Tang, G., Cao, K., & Wang, R. (2004). Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 287(5), H2316–H2323.

Cheung, N. S., Peng, Z. F., Chen, M. J., Moore, P. K., & Whiteman, M. (2007). Hydrogen sulfide induced neuronal death occurs via glutamate receptor and is associated with calpain activation and lysosomal rupture in mouse primary cortical neurons. *Neuropharmacology*, 53(4), 505–514.

Chiku, T., Padovani, D., Zhu, W., Singh, S., Vitvitsky, V., & Banerjee, R. (2009). H₂S biogenesis by human cystathionine gamma-lyase leads to the novel sulfur metabolites lanthionine and homolanthionine and is responsive to the grade of hyperhomocysteinemia. *The Journal of biological chemistry*, 284(17), 11601–11612.

Chitnis, M. K., Njie-Mbye, Y. F., Opere, C. A., Wood, M. E., Whiteman, M., & Ohia, S. E. (2013). Pharmacological actions of the slow release hydrogen sulfide donor GYY4137 on phenylephrine-induced tone in isolated bovine ciliary artery. *Experimental eye research*, 116, 350–35.

Douglas, P. M., & Dillin, A. (2010). Protein homeostasis and aging in neurodegeneration. *The Journal of cell biology*, 190(5), 719–729.

Doujaiji, B., & Al-Tawfiq, J. A. (2010). Hydrogen sulfide exposure in an adult male. *Annals of Saudi medicine*, 30(1), 76–80.

Eto, K., Asada, T., Arima, K., Makifuchi, T., & Kimura, H. (2002). Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 293(5), 1485–1488.

Fatima, G., Mahdi, A. A., Alhmadi, H. B., & Medvedev, O. (2025). Unveiling Hydrogen Sulfide: A New Frontier in Neuroprotection and Neuromodulation. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 40(4), 540–550.

Furuie, H., Kimura, Y., Akaishi, T., Yamada, M., Miyasaka, Y., Saitoh, A., Shibuya, N., et al. (2023). Hydrogen sulfide and polysulfides induce GABA/glutamate/D-serine release, facilitate hippocampal LTP, and regulate behavioral hyperactivity. *Scientific reports*, 13(1), 17663.

Fuso, A., Seminara, L., Cavallaro, R. A., D'Anselmi, F., & Scarpa, S. (2005). S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Molecular and cellular neurosciences*, 28(1), 195–204.

Goetzl E. J. (2025). Current Developments in Alzheimer's Disease. *The American journal of medicine*, 138(1), 15–20.

Gong, Q. H., Pan, L. L., Liu, X. H., Wang, Q., Huang, H., & Zhu, Y. Z. (2011). S-propargyl-cysteine (ZYZ-802), a sulphur-containing amino acid, attenuates beta-amyloid-induced cognitive deficits and pro-inflammatory response: involvement of ERK1/2 and NF- κ B pathway in rats. *Amino acids*, 40(2), 601–610.

Goodwin, L. R., Francom, D., Dieken, F. P., Taylor, J. D., Warenycia, M. W., Reiffenstein, R. J., & Dowling, G. (1989). Determination of sulfide in brain tissue by gas dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports. *Journal of analytical toxicology*, 13(2), 105–109.

Gönbe, K., Aydınoglu, F. & Ögülene, N. (2022) Hidrojen Sülfür'ün Fizyolojik ve Patolojik Olaylara Katkısı ve Klinikte Kullanımı. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 31(2):122-136.

Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* (New York, N.Y.), 297(5580), 353–356.

Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101–108.

Hongfang, J., Cong Bailin, Zhao Bin, Zhang Chunyu, Liu Xinmin, Zhou Weijin, Shi Ying, Tang Chaoshu, & Junbao, D. (2006). Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling. *Life sciences*, 78(12), 1299–1309.

Hosoki, R., Matsuki, N., & Kimura, H. (1997). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochemical and biophysical research communications*, 237(3), 527–531.

Hu, L. F., Lu, M., Tiong, C. X., Dawe, G. S., Hu, G., & Bian, J. S. (2010). Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging cell*, 9(2), 135–146.

Hu, Y., Li, R., Yang, H., Luo, H., & Chen, Z. (2015). Sirtuin 6 is essential for sodium sulfide-mediated cytoprotective effect in ischemia/reperfusion-stimulated brain endothelial cells. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 24(3), 601–609.

Ishigami, M., Hiraki, K., Umemura, K., Ogasawara, Y., Ishii, K., & Kimura, H. (2009). A source of hydrogen sulfide and a mechanism of its release in the brain. *Antioxidants & redox signaling*, 11(2), 205–214.

Ji, Y., Pang, Q. F., Xu, G., Wang, L., Wang, J. K., & Zeng, Y. M. (2008). Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury. *European journal of pharmacology*, 587(1-3), 1–7.

Jin, Y. Q., Yuan, H., Liu, Y. F., Zhu, Y. W., Wang, Y., Liang, X. Y., Gao, W., Ren, Z. G., Ji, X. Y., & Wu, D. D. (2024). Role of hydrogen sulfide in health and disease. *MedComm*, 5(9), e661. <https://doi.org/10.1002/mco2.661>

Kabil, O., & Banerjee, R. (2014). Enzymology of H₂S biogenesis, decay and signaling. *Antioxidants & redox signaling*, 20(5), 770–782.

Kashfi, K., & Olson, K. R. (2013). Biology and therapeutic potential of hydrogen sulfide and hydrogen sulfide-releasing chimeras. *Biochemical pharmacology*, 85(5), 689–703.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R., & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* (London, England), 377(9769), 942–955.

Kimura H. (2000). Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 267(1), 129–133.

Kimura H. (2002). Hydrogen sulfide as a neuromodulator. *Molecular neurobiology*, 26(1), 13–19.

Kimura, Y., & Kimura, H. (2004). Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(10), 1165–1167.

Kimura, Y., Dargusch, R., Schubert, D., & Kimura, H. (2006). Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 8(3-4), 661–670.

Kimura, Y., Goto, Y., & Kimura, H. (2010). Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxidants & redox signaling*, 12(1), 1–13.

Kimura H. (2011). Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino acids*, 41(1), 113–121.

Kimura, H., Shibuya, N., & Kimura, Y. (2012). Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxidants & redox signaling*, 17(1), 45–57.

King, A. L., Polhemus, D. J., Bhushan, S., Otsuka, H., Kondo, K., Nicholson, C. K., Bradley, J. M., Islam, K. N., Calvert, J. W., Tao, Y. X., Dugas, T. R., Kelley, E. E., Elrod, J. W., Huang, P. L., Wang, R., & Lefer, D. J. (2014). Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(8), 3182–3187.

Kitzlerová, E., Fisar, Z., Jiráček, R., Zvěřová, M., Hroudová, J., Benáková, H., & Raboch, J. (2014). Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms. *Neuro endocrinology letters*, 35(1), 42–49.

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70.

Lee, S. W., Hu, Y. S., Hu, L. F., Lu, Q., Dawe, G. S., Moore, P. K., Wong, P. T., & Bian, J. S. (2006). Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. *Glia*, 54(2), 116–124.

Liu, Y. Y., & Bian, J. S. (2010). Hydrogen sulfide protects amyloid- β induced cell toxicity in microglia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 22(4), 1189–1200.

Liu, Y. Y., Sparatore, A., Del Soldato, P., & Bian, J. S. (2011a). ACS84, a novel hydrogen sulfide-releasing compound, protects against amyloid β -induced cell cytotoxicity. *Neurochemistry international*, 58(5), 591–598.

Liu, Y.-Y. & Sparatore, A. (2011b) Del Soldato, P., & Bian, J.-S. H₂S releasing aspirin protects amyloid beta induced cell toxicity in BV-2 microglial cells. *Neuroscience*, 193, 80–88.

Łowicka, E., & Bełtowski, J. (2007). Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological reports : PR*, 59(1), 4–24.

Lu, M., Choo, C. H., Hu, L. F., Tan, B. H., Hu, G., & Bian, J. S. (2010). Hydrogen sulfide regulates intracellular pH in rat primary cultured glia cells. *Neuroscience research*, 66(1), 92–98.

Meng, K., Jia, H., Hou, X., Zhu, Z., Lu, Y., Feng, Y., Feng, J., Xia, Y., Tan, R., Cui, F., & Yuan, J. (2025). Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Corresponding Therapeutic Strategies. *Biomedicines*, 13(2), 327.

Martelli, A., Testai, L., Marino, A., Breschi, M. C., Da Settimo, F., & Calderone, V. (2012a). Hydrogen sulphide: biopharmacological roles in the cardiovascular system and pharmaceutical perspectives. *Current medicinal chemistry*, 19(20), 3325–3336.

Martelli, A., Testai, L., Breschi, M. C., Blandizzi, C., Viridis, A., Taddei, S., & Calderone, V. (2012b). Hydrogen sulphide: novel opportunity for drug discovery. *Medicinal research reviews*, 32(6), 1093–1130.

Medina, M., Hernández, F., & Avila, J. (2016). New Features about Tau Function and Dysfunction. *Biomolecules*, 6(2), 21.

Mohamed, T., Shakeri, A., & Rao, P. P. (2016). Amyloid cascade in Alzheimer's disease: Recent advances in medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 113, 258–272.

Morrison, L. D., Smith, D. D., & Kish, S. J. (1996). Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 67(3), 1328–1331.

Murphy, T. H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R. L., & Coyle, J. T. (1989). Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron*, 2(6), 1547–1558.

Nagahara, N., Ito, T., Kitamura, H., & Nishino, T. (1998). Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfurtransferase in the rat: confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis. *Histochemistry and cell biology*, 110(3), 243–250.

Nagai, Y., Tsugane, M., Oka, J., & Kimura, H. (2004). Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(3), 557–559. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1052fje>

Olson K. R. (2009). Is hydrogen sulfide a circulating "gasotransmitter" in vertebrate blood?. *Biochimica et biophysica acta*, 1787(7), 856–863.

Pae, H. O., Lee, Y. C., Jo, E. K., & Chung, H. T. (2009). Subtle interplay of endogenous bioactive gases (NO, CO and H₂S) in inflammation. *Archives of pharmacal research*, 32(8), 1155–1162.

Pan, L. L., Liu, X. H., Gong, Q. H., Yang, H. B., & Zhu, Y. Z. (2012). Role of cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide pathway in cardiovascular disease: a novel therapeutic strategy?. *Antioxidants & redox signaling*, 17(1), 106–118.

Panagaki, T., Randi, E. B., Augsburger, F., & Szabo, C. (2019). Overproduction of H₂S, generated by CBS, inhibits mitochondrial Complex IV and suppresses oxidative phosphorylation in Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(38), 18769–18771.

Pang, Q., Huo, F., & Yin, C. (2025). Research Progress in the Field of Hydrogen Sulfide Donors in the Last Five Years. *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, 26(5), e202400817.

Paul, B. D., & Pieper, A. A. (2024). Neuroprotective signaling by hydrogen sulfide and its dysregulation in Alzheimer's disease. *Current opinion in chemical biology*, 82, 102511.

Perna, A. F., Luciano, M. G., Ingrosso, D., Raiola, I., Pulzella, P., Sepe, I., Lanza, D., Violetti, E., Capasso, R., Lombardi, C., & De Santo, N. G. (2010). Hydrogen sulfide, the third gaseous signaling molecule with cardiovascular properties, is decreased in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 20(5 Suppl), S11–S14.

Rostagno, A., Holton, J. L., Lashley, T., Revesz, T., & Ghiso, J. (2010). Cerebral amyloidosis: amyloid subunits, mutants and phenotypes. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 67(4), 581–600.

Safiri, S., Ghaffari Jolfayi, A., Fazlollahi, A., Morsali, S., Sarkesh, A., Daei Sorkhabi, A., Golabi, B., & et al. (2024).

Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Frontiers in medicine*, 11, 1474043.

Scarpa, S., Fusco, A., D'Anselmi, F., & Cavallaro, R. A. (2003). Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: a treatment for Alzheimer disease?. *FEBS letters*, 541(1-3), 145–148.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.

Sestito, S., Daniele, S., Pietrobono, D., Citi, V., Bellusci, L., Chiellini, G., Calderone, V., Martini, C., & Rapposelli, S. (2019). Memantine prodrug as a new agent for Alzheimer's Disease. *Scientific reports*, 9(1), 4612.

Sestito, S., Cirone, I., Sagona, S., Runfola, M., Raffellini, L., La Rocca, V., Citi, V., Martelli, A., Daniele, S., Lai, M., Calderone, V., Martini, C., Manera, C., & Rapposelli, S. (2025). Design, synthesis and biological evaluation of new H₂S-releasing rivastigmine derivatives as neuroprotective molecules. *European journal of medicinal chemistry*, 283, 117175.

Sbodio, J. I., Snyder, S. H., & Paul, B. D. (2019). Redox Mechanisms in Neurodegeneration: From Disease Outcomes to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 30(11), 1450–1499.

Schreier, S. M., Muellner, M. K., Steinkellner, H., Hermann, M., Esterbauer, H., Exner, M., Gmeiner, B. M., Kapiotis, S., & Laggner, H. (2010). Hydrogen sulfide scavenges the cytotoxic lipid oxidation product 4-HNE. *Neurotoxicity research*, 17(3), 249–256.

Sharif, A. H., Iqbal, M., Manhoosh, B., Gholampoor, N., Ma, D., Marwah, M., & Sanchez-Aranguren, L. (2023). Hydrogen Sulphide-Based Therapeutics for Neurological Conditions: Perspectives and Challenges. *Neurochemical research*, 48(7), 1981–1996.

Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., Nagahara, N., & Kimura, H. (2009). Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *Journal of biochemistry*, 146(5), 623–626. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp111>

Shibuya, N., Tanaka, M., Yoshida, M., Ogasawara, Y., Togawa, T., Ishii, K., & Kimura, H. (2009). 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxidants & redox signaling*, 11(4), 703–714.

Shibuya, N., & Kimura, H. (2013). Production of hydrogen sulfide from d-cysteine and its therapeutic potential. *Frontiers in endocrinology*, 4-87.

Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., & Kimura, H. (2013). A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nature communications*, 4, 1366.

Singh, S. B., & Lin, H. C. (2015). Hydrogen Sulfide in Physiology and Diseases of the Digestive Tract. *Microorganisms*, 3(4), 866–889.

Sumien, N., Cunningham, J. T., Davis, D. L., Engelland, R., Fadeyibi, O., Farmer, G. E., Mabry, S., Mensah-Kane, P., Trinh, O. T. P., Vann, P. H., Wilson, E. N., & Cunningham, R. L. (2021). Neurodegenerative Disease: Roles for Sex, Hormones, and Oxidative Stress. *Endocrinology*, 162(11), bqab185.

Tabaton, M., & Tamagno, E. (2007). The molecular link between beta- and gamma-secretase activity on the amyloid beta precursor protein. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 64(17), 2211–2218.

Tenchov, R., Sasso, J. M., & Zhou, Q. A. (2024). Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline. *ACS chemical neuroscience*, 15(21), 3800–3827.

Vejuh A. (2023). Cell Death and Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Cytoprotective Molecules. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11465.

Yang, G., Wu, L., Jiang, B., Yang, W., Qi, J., Cao, K., Meng, Q., Mustafa, A. K., Mu, W., Zhang, S., Snyder, S. H., & Wang, R. (2008). H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5901), 587–590.

Yang H. M. (2025). Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Cells*, 14(4), 276.

Yao K. (1975). Effects of several unusual sulfur-containing amino acids on rat liver cystathionine-gamma-lyase. *Physiological chemistry and physics*, 7(5), 401–408.

Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of central nervous system disease*, 12, 1179573520907397.

Yong, Q. C., Choo, C. H., Tan, B. H., Low, C. M., & Bian, J. S. (2010). Effect of hydrogen sulfide on intracellular calcium homeostasis in neuronal cells. *Neurochemistry international*, 56(3), 508–515.

Yu, Q., Wang, B., Zhao, T., Zhang, X., Tao, L., Shi, J., Sun, X., & Ding, Q. (2017). NaHS Protects against the Impairments

Induced by Oxygen-Glucose Deprivation in Different Ages of Primary Hippocampal Neurons. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 67.

Wallace, J. L., Vong, L., McKnight, W., Dicay, M., & Martin, G. R. (2009). Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats. *Gastroenterology*, 137(2), 569–578.e1.

Wang R. (2002). Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter?. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 16(13), 1792–1798.

Wang, M., Zhu, J., Pan, Y., Dong, J., Zhang, L., Zhang, X., & Zhang, L. (2015). Hydrogen sulfide functions as a neuromodulator to regulate striatal neurotransmission in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*, 93(3), 487–494.

Wang, W., Zhao, F., Ma, X., Perry, G., & Zhu, X. (2020). Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Molecular neurodegeneration*, 15(1), 30.

Warenycia, M. W., Goodwin, L. R., Benishin, C. G., Reiffenstein, R. J., Francom, D. M., Taylor, J. D., & Dieken, F. P. (1989). Acute hydrogen sulfide poisoning. Demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels. *Biochemical pharmacology*, 38(6), 973–981.

Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y., & Kirschner, M. W. (1975). A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), 1858–1862.

Whiteman, M., Armstrong, J. S., Chu, S. H., Jia-Ling, S., Wong, B. S., Cheung, N. S., Halliwell, B., & Moore, P. K. (2004). The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'?. *Journal of neurochemistry*, 90(3), 765–768.

WHO (2025) Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Xie, L., Hu, L.-F., Teo, X. Q., Tiong, C. X., Tazzari, V., Sparatore, A., & Bian, J.-S. (2013) Therapeutic Effect of Hydrogen Sulfide-Releasing L-Dopa Derivative ACS84 on 6-OHDA- Induced Parkinson's Disease Rat Model. *PLoS ONE*, 8(4), e60200.

Xie, Z. Z., Shi, M. M., Xie, L., Wu, Z. Y., Li, G., Hua, F., & Bian, J. S. (2014). Sulfhydrylation of p66Shc at cysteine59 mediates the antioxidant effect of hydrogen sulfide. *Antioxidants & redox signaling*, 21(18), 2531–2542.

Xu, S., Liu, Z., & Liu, P. (2014). Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis. *International journal of cardiology*, 172(2), 313–317.

Xuan, A., Long, D., Li, J., Ji, W., Zhang, M., Hong, L., & Liu, J. (2012). Hydrogen sulfide attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation in β -amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 9, 202.

BÖLÜM 7

FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLER HAKKINDA GÜNCEL BİLGİLER

EDA YILMAZ¹

AYŞE BOZKURT²

¹ Dr. Öğr. Üyesi Eda YILMAZ, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1632-8348

² Dr. Öğr. Üyesi Ayşe BOZKURT, Van Yüzüncüyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-1551-949X

ÖZET

Hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan siklik nükleotidlerin (cAMP ve cGMP) düzeylerini düzenleyen fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, fizyolojik ve patolojik birçok süreçte kritik görevler üstlenmektedir. Bu enzimlerin inhibitörleri, hücre içi haberci sistemleri modüle ederek kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner ve inflamatuvar hastalıklar gibi geniş bir yelpazede tedavi potansiyeli sunmaktadır. PDE inhibitörleri, özellikle düz kas gevşemesi, vazodilatasyon ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi gibi farmakolojik etkileriyle dikkat çekmektedir. Günümüzde PDE inhibitörlerinin kullanımı, erektil disfonksiyondan pulmoner hipertansiyona, kalp yetmezliğinden inflamatuvar hastalıklara kadar uzanan birçok klinik alanda artış göstermektedir. Bu çalışmada, PDE enzimlerinin biyolojik rollerini, sınıflandırılmasını, inhibitörlerinin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini detaylı bir şekilde incelemek hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fosfodiesteraz inhibitörleri, cAMP / Cgmp, Farmakoloji

ABSTRACT

Intracellular signaling cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) are regulated by phosphodiesterase (PDE) enzymes, which play critical roles in numerous physiological and pathological processes. By modulating intracellular messenger systems, inhibitors of these enzymes offer therapeutic potential across a wide range of conditions, including cardiovascular, neurological, pulmonary, and inflammatory diseases. PDE inhibitors are particularly notable for their pharmacological effects such as smooth muscle relaxation, vasodilation, and regulation of immune responses. Today, the clinical use of PDE inhibitors is increasingly expanding across various fields, from erectile dysfunction and pulmonary hypertension to heart failure and inflammatory disorders. This study aims to comprehensively examine the biological roles and classification of PDE enzymes, as well as the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of their inhibitors.

Keywords: Phosphodiesterase inhibitors, cAMP / cGMP, Pharmacology

1. GİRİŞ

Hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynayan siklik nükleotidlerin (cAMP ve cGMP) düzeylerini düzenleyen fosfodiesteraz (PDE) enzimleri, fizyolojik denge ve patolojik süreçlerin kontrolünde kritik öneme sahiptir. Bu enzimlerin inhibitörlerinin, hücre içi haberci sistemlerini modüle ederek kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner ve inflamatuvar hastalıklar gibi birçok klinik durumda terapötik potansiyel sunduğu bilinmektedir. Bu nedenle PDE enzimlerinin biyolojik rolleri, sınıflandırılması ve inhibitörlerinin farmakolojik özelliklerinin incelenmesi güncel ve klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

2.1 Fosfodiesteraz Enzimlerinin Genel Özellikleri

Fosfodiesterazlar (PDE'ler), hücre içi siklik nükleotidlerin hidrolitik olarak yıkımını katalize eden enzimler sınıfına aittirler. Bu enzimler, ikincil haberci moleküllerin konsantrasyonunu modüle ederek hücrel biyokimyasal süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynarlar ve farklı sinyal transdüksiyon yollarını entegre ederek hücre içi iletişimin etkinliğini düzenlerler. PDE'ler (fosfodiesterazlar) organizmanın homeostatik dengesinin korunmasında, fizyolojik ve patolojik birçok biyolojik süreçte anahtar rol üstlenirler. Bu enzimlerin inhibitörleri, cAMP ve cGMP'nin hücre içi konsantrasyonlarını artırarak düz kas gevşemesi, vazodilatasyon, inflamasyonun baskılanması ve nöronal iletimin modülasyonu gibi etkiler oluşturur (Jureidini, 2000). Fosfodiesteraz inhibitörleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), erektil disfonksiyon (ED), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), benign prostat hiperplazisi (BPH), akut dekompanse kalp yetmezliği, sedef hastalığı, psoriatik artrit (PA), atopik dermatit (AD) ve neonatal apne tedavisinde kullanılan ilaç sınıfıdır. cAMP ve/veya cGMP bozunumunu önleyen ilaçlar sınıfında yer alan bu ajanlar, düz kas gevşemesi, vazodilatasyon ve bronkodilatör etkiler gösterir (Dhaliwal & Gupta, 2025).

2.2 Fosfodiesteraz Enzimlerinin Sınıflandırılması

Literatürü incelediğimizde insan genomu 21 PDE geni içerir ve bu 21 gen PDE ailelerine (PDE1'den PDE11'e) ayrılmıştır; her aile, farklı alt tiplere sahiptir (Tablo 1). PDE'ler, siklik adenosin monofosfatın (cAMP) ve siklik guanosin monofosfatın (cGMP) hidrolizini katalize ederek, bu siklik nükleotidlerin hücre içindeki konsantrasyonlarını, sinyal yollarını düzenler (Maurice & ark.,2014). Şu ana kadar elde edilen bilgiler ışığında, farklı PDE izoenzimlerinin cAMP veya cGMP sinyalleşmesini özgül hücrel mikro alanlarda seçici biçimde düzenlediği ve bireysel PDE'lerin, farklı uyarılara/aktive edici faktörlere dayanarak belirli yerlerde belli zaman dilimlerinde etkinlik göstermesi muhtemeldir (Johnstone & ark., 2018).

100'den fazla PDE izoformu tanımlanmış olup, her biri insan vücudu üzerinde birbirinden farklı fizyolojik etkiler gösterir ki bu da çok sayıda faydalı biyolojik yanıtları hedef alabilecek birçok benzersiz PDE izoenziminin bulunduğu anlamına gelir. Bu

nedenle, düzenleyici mekanizmaları içeren karmaşık bir sinyal ağında tek bir PDE'ye odaklanmak yerine, birden fazla PDE varyantının katılımını dikkate almamız gerekmektedir.(Matera & ark.,2021).

PDE1–3 ve PDE10–11 aileleri çift substratlı PDE'lerdir ve hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilirler. PDE4, 7 ve 8 sadece cAMP'ye özgü; PDE5, 6 ve 9 ise sadece cGMP'ye özgüdür. Bu enzimler, bulundukları dokulara özgü dağılım gösterirler. Ayrıca aile ve izoform bazında da farklılıklar gösterirler. Bu durum, PDE'lerin, hastalık ve organ bazlı görece özgüllüğü olan farmakoterapiler için uygun ilaç hedefleri olabileceği anlamına gelmektedir .(Snyder & ark.,2016)

TABLO 1 : Fosfodiesteraz enzimlerinin dokulara dağılımı ve fonksiyonları

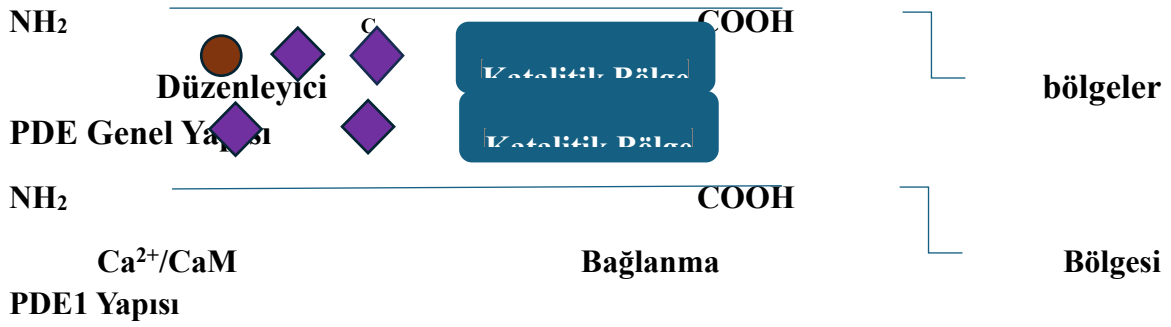
PDE	Başlıca doku/organ dağılımı	cAMP/cGMP afinitesi
PDE1	Kalp, beyin, akciğer, düz kas	
PDE2	Adrenal bez, kalp, akciğer, karaciğer, trombosit	
PDE3	Kalp, akciğer, karaciğer, trombosit, immün hücre	cAMP-selektif
PDE4		cAMP-spesifik
HPDE4	Beyin, pariyetal hücre, immün hücre, havayolu düz kası	
LPDE4	İmmün hücre (bazofil, eozinofil, makrofaj, mast hücre monosit, nötrofil, T-hücre, B-hücre) Havayolu düz kası	
PDE5	Akciğer, trombosit, düz kas	cGMP-spesifik
PDE6	Fotoreseptörler	cGMP-spesifik
PDE7	İskelet kası, kalp, böbrek, beyin, T-hücre	cAMP-spesifik
PDE8	Testis, karaciğer, iskelet kası, kalp, böbrek, beyin, T-hücre	cAMP-selektif
PDE9	Böbrek, karaciğer, akciğer, beyin	cGMP-spesifik
PDE10	Testis, beyin	cAMP-selektif, cGMP-sensitiv
PDE11	İskelet kası, böbrek, karaciğer, hipofiz	cAMP/cGMP afinitesi

Fosfodiesteraz-1 İnhibitörleri

Hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilme yeteneğine sahip çift substratlı enzimlerden oluşan fosfodiesteraz 1 (PDE1) ailesi, üç temel izoformu içerir: PDE1A, PDE1B ve PDE1C. Bu izoformlar, fonksiyonel olarak farklı roller üstlenmelerinin yanı sıra, çeşitli doku ve hücre tiplerinde farklı ifade düzeylerine de sahiptir. PDE1 izoformlarının yapısal özellikleri incelendiğinde, enzimin N-terminal bölgesinde iki adet kalmodulin (CaM) bağlanma bölgesi, C-terminal kısmında ise hem cAMP hem de cGMP'nin yıkımından sorumlu olan katalitik domain yer almaktadır (Şekil 1). Özellikle PDE1A izoformunun varyantları, N-terminal bölgelerinde gösterdikleri yapısal farklılıklar nedeniyle Ca^{2+} /CaM aracılığıyla aktivasyon duyarlılıklarında değişkenlik sergiler. Bu

farklılıklar, izoformların hücre içi sinyal iletim yollarında farklı fizyolojik tepkiler üretmesine zemin hazırlar. PDE1 ailesi, bilinen fosfodiesterazlar arasında Ca^{2+} ile doğrudan aktive edilebilen tek grup olma özelliği taşır. Bu benzersiz özellik, PDE1 enzimlerinin aktivitesinin değerlendirilmesinde Ca^{2+} ve CaM varlığının kritik öneme sahip olmasına yol açar. Geleneksel deneysel yaklaşımlarda, PDE1 izoformlarının cAMP ve cGMP metabolik aktiviteleri, hücre lizati kullanılarak Ca^{2+} ve CaM varlığında ve yokluğunda karşılaştırmalı olarak ölçülmektedir. Bazal düzeyde (Ca^{2+} yokluğunda) dahi aktif durumda bulunan PDE1, Ca^{2+} /CaM kompleksinin bağlanmasıyla birlikte döngüsel nükleotidlerin (cAMP/cGMP) döngüsüz formlarına dönüşüm hızını, yani maksimum metabolik hızını (V_{max}) anlamlı düzeyde artırmaktadır. Bu aktivasyonun, muhtemelen iki CaM bağlanma bölgesi arasında yer alan oto-inhibitör bir dizinin Ca^{2+} /CaM bağlanması sonucu inaktive edilmesiyle gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu mekanizma, PDE1 izoformlarının Ca^{2+} bağımlı sinyal yollarında özel düzenleyici roller üstlenmesine olanak tanır (Roks, 2022).

Şekil 1: PDE1 ve genel PDE yapısı karşılaştırması.



Katalitik C-terminal kısmı, cGMP, cAMP veya her ikisinin dönüşümünü gerçekleştirebilmek için göreceli olarak korunmuştur. N-terminal kısmı ise düzenleyici (regülatör) bölgeleri içerir. PDE1 izoformlarında (1A1–2, 1B1, 1C1–4) bu bölgeler Ca^{2+} /kalmodulin (CaM) bağlanma bölgeleridir ve bu bağlanma gerçekleştiğinde inhibitör bir diziyi etkisiz hale getirirler. Diğer PDE alt tiplerinde ise bu düzenleyici bölgeler cGMP'ye (GAF), protein kinaz A'ya veya protein kinaz B'ye duyarlı diziler olabilir.

PDE1 ailesi, çeşitli doku ve organlarda yaygın olarak bulunmakta olup özellikle sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve immün sistemde önemli roller üstlenmektedir. PDE1 inhibitörleri, son yıllarda nörodejeneratif hastalıklar (örneğin Alzheimer hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli klinik durumlarda terapötik hedef olarak araştırılmaktadır. PDE1B'nin dopamin metabolizmasındaki rolü nedeniyle, bu izoformun inhibisyonu şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca PDE1A ve PDE1C'nin kardiyak hücrelerde aşırı ekspresyonu, kalp hipertrofisi ve fibrozis ile ilişkilendirildiğinden, bu

izoformları hedef alan inhibitörler kardiyoprotektif ajanlar olarak öne çıkmaktadır. PDE1 inhibitörlerinin klinik uygulamaları halen deneysel aşamada olsa da, bu alandaki ilerlemeler, özellikle kompleks sinyal yollarının düzenlenmesinde daha hassas ve etkili tedavi yaklaşımlarının önünü açmaktadır (Huang & ark.,2022).

Fosfodiesteraz-2 İnhibitörleri

PDE2 geni, yalnızca tek bir gen olan PDE2A tarafından kodlanmakta olup, bu gen alternatif kesilme (splicing) mekanizması aracılığıyla üç farklı izoform şeklinde ifade edilmektedir. PDE2 enzimi, insan, sıçan ve fare kalplerinde varlığı gösterilmiş bir fosfodiesterazdır (Baliga & ark., 2018). PDE2A, hem kardiyomiyositlerde hem de kalp fibroblastlarında tespit edilmiştir; ancak fibroblastlarda ifade düzeyinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu izoformlar, hücre içerisinde farklı subselüler lokalizasyonlara sahiptir: PDE2A1 sitoplazmada çözünür formda bulunurken, PDE2A2 ve PDE2A3 daha çok partikül fraksiyonlarda yer almaktadır.

Özellikle, PDE2A3 izoformu Golgi aygıtında lokalize olurken, PDE2A2 izoformunun mitokondride bulunduğu ve mitokondriye özgü cAMP havuzlarını düzenlediği gösterilmiştir. PDE2A'nın yalnızca kardiyomiyositlerde değil, aynı zamanda yenidoğan kalp fibroblastlarında ve endotelial hücrelerde (EC'ler) de ifade edildiği belirtilmiştir. Fonksiyonel açıdan PDE2, PDE1'e benzer bir profil sergilemekte olup hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilmekte, her iki halkasal nükleotid için düşük Km değerleri ve benzer maksimum hızlara sahip bulunmaktadır; ancak cGMP'ye karşı hafif bir tercih göstermektedir. Bu biyokimyasal özellikler, PDE2A'nın kardiyak hücrelerde sinyal iletimini hassas biçimde düzenleyen kritik bir düzenleyici rol üstlendiğini ortaya koymaktadır (Monterisi & ark.,2017).

Fosfodiesteraz-3 İnhibitörleri

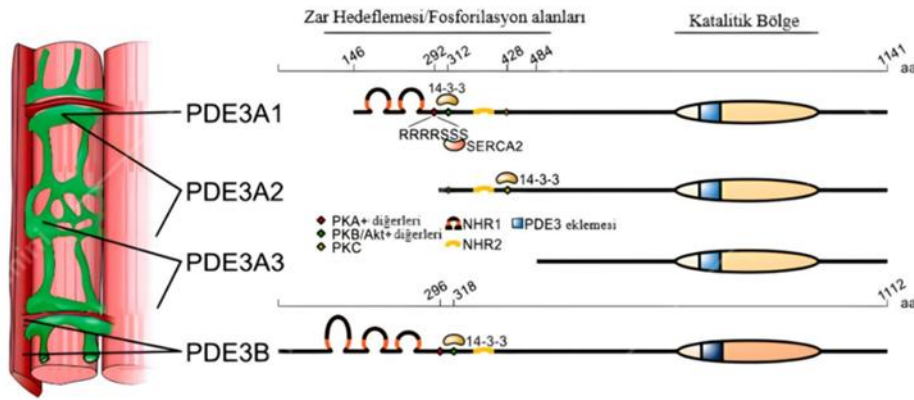
PDE3 ailesine ait enzimler, PDE3A ve PDE3B olmak üzere iki ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. PDE3A geni, farklı transkripsiyon başlangıç bölgeleri ve mRNA üzerindeki alternatif başlama kodonları (AUG) aracılığıyla üç farklı izoform (veya bazı kaynaklarda belirtildiği üzere "varyant") üretmektedir. Bu izoformlar, yalnızca N-terminal bölgelerindeki uzunluk farklılıklarıyla birbirinden ayrılmaktadır.

PDE3A izoformları arasında, PDE3A1, hücre içi zarlarla ilişkili olan hidrofobik döngüler içerir ve üç farklı fosforilasyon bölgesine sahiptir; bu bölgeler, protein-protein etkileşimlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PDE3A2, PDE3A1'in daha kısa bir formudur ve N-terminal bölgesindeki ilk fosforilasyon bölgesi ile transmembran döngüleri içermez. PDE3A3 ise PDE3A2 ile aynı mRNA'dan sentezlenir ve hiçbir fosforilasyon bölgesi ya da hidrofobik döngü barındırmaz. Bu üç izoform, bazal katalitik aktiviteleri ve katalitik bölge inhibitörlerine karşı duyarlılıkları açısından birbirinden ayırt edilememektedir (Şekil 2) (Movsesian & ark.,2018).

Öte yandan, şu ana dek yalnızca bir PDE3B izoformu tanımlanmıştır. Bu izoform, PDE3A1'e benzer şekilde altı adet hidrofobik döngü ve fosforilasyon bölgesi içerir. Katalitik aktivitenin gerçekleştiği C-terminal bölge, PDE3A ile %80'den fazla dizi benzerliği göstermektedir. Ayrıca, PDE3B izoformu, diğer PDE ailelerinde bulunmayan 44 amino asitlik özgün bir diziye sahiptir (Ahmad & ark.,2015).

Hem PDE3A hem de PDE3B, kardiyovasküler sistem, metabolik süreçler ve hücre içi sinyal iletimi gibi çeşitli fizyolojik mekanizmalarda kritik roller üstlenmektedir. Bu nedenle, söz konusu gen ürünleri; kalp yetmezliği, aritmi, obezite ve diyabet gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel farmakolojik hedefler arasında yer almaktadır (Maurice & ark.,2014).

Şekil 2: PDE3 Genlerinin Yapısı ve Subselüler Lokalizasyonu ile İzofomları



Bu şekil, PDE3 genlerinin ve izoformlarının yapısını ve subselüler lokalizasyonunu göstermektedir. Amino asit (aa) uzunluğu, iki PDE3 izoformu için üst kısımda belirtilmiştir. PDE3A1, PDE3 mRNA'sında bulunan açık okuma çerçevesinin ikinci AUG kodonundan çevrilir. PDE3A'nın en uzun varyantı olan PDE3A1, çoğunlukla sarkoplazmik retikulumda lokalizedir. PDE3A2 ve PDE3A3 hem membranlarda hem de sitoplazmada bulunur. PDE3B, plazma membranındaki invaginasyonlarda yer alır ve bunlar T tübülleri olarak bilinir. Fosforilasyon bölgeleri sarı renkli işaretlenmiştir. Ayrıca, PDE3 ile etkileşen seçili proteinler, kesin bağlanma dizilerinin bulunduğu yerlerde listelenmiştir. Membrane bağlı N-terminal hidrofobik bölgeler (NHR1 ve NHR2) döngüler olarak gösterilmiştir. Katalitik bölge, PDE3A ve PDE3B arasında yüksek derecede korunmuş olup, şeritli oval olarak işaretlenmiş ve bu bölge, bu enzim ailesine özgü 44-amino asitlik ek içerir.

Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

PDE4 enzimleri, özellikle cAMP'ye karşı yüksek selektivite gösterir ve bu nükleotid için çok düşük Km değerleriyle etkinliklerini kanıtlamaktadır. Kemirgen kalplerinde, PDE4, cAMP hidrolize eden enzim aktivitelerinin baskın ailesi olarak bulunmakta olup, PDE3 ile birlikte toplam cAMP hidrolize eden aktivitelerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Ancak, insan kalplerinde, PDE3 ve PDE4 aracılı cAMP hidroliz aktiviteleri, toplam cAMP hidroliz aktivitelerinin yalnızca %40'ını oluştururken, diğer PDE4 dışı enzimler, özellikle PDE1, çok daha yüksek aktiviteler sergilemektedir. İnsan ve kemirgen kalplerinde üç farklı PDE4 geni tanımlanmıştır: PDE4A, PDE4B ve PDE4D. PDE4D, dişi fare kalplerinde erkeklerden daha yüksek ekspresyon seviyelerine sahipken, ovariektomi (OVX) uygulaması, sıçan kalplerinde PDE4B mRNA ekspresyonunu artırmaktadır. Bu iki durum, heyecan-kontraksiyon bağlantısı (ECC) üzerindeki cinsiyetle ilişkili farklılıkların açıklanmasına katkıda bulunabilir (Schick & Schlegel, 2022).

PDE4, cAMP seviyelerini kontrol etmek için önemli bir geri besleme mekanizması sağlar ve bu, kardiyomiyositler (76–78), düz kas hücreleri (SMC) (79, 80), endotel hücreleri (EC) (27, 81) ve fibroblastlar (82, 83) gibi çeşitli hücre tiplerinde görülür. Bu enzim ailesi, özellikle inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. PDE4 ailesinin genetik mutasyonları, çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve psoriasis gibi hastalıkların gelişiminde etkilidir. Bu hastalıklar genellikle bağışıklık sisteminin aşırı tepki gösterdiği ve iltihaplanmanın yaygın olduğu durumlarla karakterizedir (Cedervall & ark., 2015).

PDE4 inhibe edici tedaviler, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir yaklaşımdır çünkü bu tedavi, cAMP seviyelerini artırarak inflamatuvar yanıtları azaltabilir. PDE4 ailesi, özellikle akciğerler, bağırsaklar, cilt ve sinir sistemi gibi çeşitli vücut bölgelerinde etkili olur. Akciğerlerde, astım ve KOAH gibi hastalıklarda inflamasyon ve bronşiyal daralma süreçlerini tetiklerken; bağırsaklarda IBD'de, ciltte ise psoriasis, aşırı inflamasyon ve hücre proliferasyonu görülebilir. Bu enzim ailesinin rolü, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde merkezi bir öneme sahiptir (Parks & ark., 2017).

Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

PDE5, cGMP'nin hidrolizinde yüksek özgülüğe sahip bir fosfodiesteraz enzimi olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda, bu enzim PDE5A geninden türeyen üç farklı izoform—PDE5A1, PDE5A2 ve PDE5A3—şeklinde ifade edilmektedir. Ancak bu izoformlar arasında sinyal iletimi ya da işlevsel açıdan anlamlı farklılıklar bildirilmemiştir. (Lugnier & ark., 2020) Başlangıçta kalpte PDE5 ekspresyonunun bulunmadığına dair bazı olumsuz

raporlar olsa da, daha sonraki çalışmalar PDE5'in kardiyomiyositlerde ifade edildiğini ortaya koymuştur. Kardiyomiyositlerde, PDE5 hem sitoplazmada hem de Z çizgilerine lokalize bir biçimde bulunmakta ve burada, çözünür guanilat siklaz (sGC) tarafından üretilen cGMP havuzlarını düzenlemektedir. Buna karşılık, PDE2 ve PDE9, natriüretik peptid reseptörleri (NPR) yoluyla sentezlenen cGMP'yi kontrol eden başlıca enzimlerdir (Duranti & ark.,2017).

PDE5'in ekspresyonu yalnızca kardiyomiyositlerle sınırlı olmayıp, kalp fibroblastlarında da saptanmış; bu hücrelerin dönüşüm ve proliferasyon süreçlerinde aktif rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, endotelial hücrelerde (EC'ler), kavelolardaki PDE5, nitrik oksit sentaz 3 (NOS3) kaynaklı sinyal iletimini negatif yönde düzenlemektedir. PDE5'in, damar düz kas hücrelerinde (SMC'ler) yüksek düzeyde ifade edildiği bilinmekte olup, bu hücrelerde damar tonusunun düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlendiği vurgulanmaktadır (Delhaye & Bardoni, 2021).

Yapısal olarak PDE5, amino terminalinde GAF-A ve GAF-B olmak üzere iki önemli domain içermektedir. GAF-A domainine cGMP'nin bağlanması, enzimin allosterik olarak aktivasyonunu artırırken; GAF-B domaini, enzimin dimerizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz G (PKG) aracılığıyla gerçekleşen fosforilasyon, GAF-A domaininin cGMP'ye olan afinitesini artırmakta ve bu sayede PDE5'in aktif konformasyonunun stabilizasyonunu sağlayarak hidrolitik aktivitenin sürdürülmesine olanak tanımaktadır. Bu mekanizma doğrultusunda, cGMP kendi yıkımını negatif geri besleme yoluyla teşvik ederek sinyal iletiminde dengeleyici bir rol oynamaktadır (Li & ark.,2019).

PDE5 İnhibitörlerinin Farmakolojik Özellikleri

PDE5 inhibitörleri sınıfındaki başlıca ajanlar şunlardır: sildenafil, tadalafil, vardenafil ve avanafil (**Şema 1**). Bu ajanlar, yapısal olarak cGMP'ye benzerlik göstererek PDE5 enzimine bağlanır ve onun cGMP'yi hidrolize etmesini engeller. Her bir ilacın farmakokinetik profili farklılık göstermektedir:

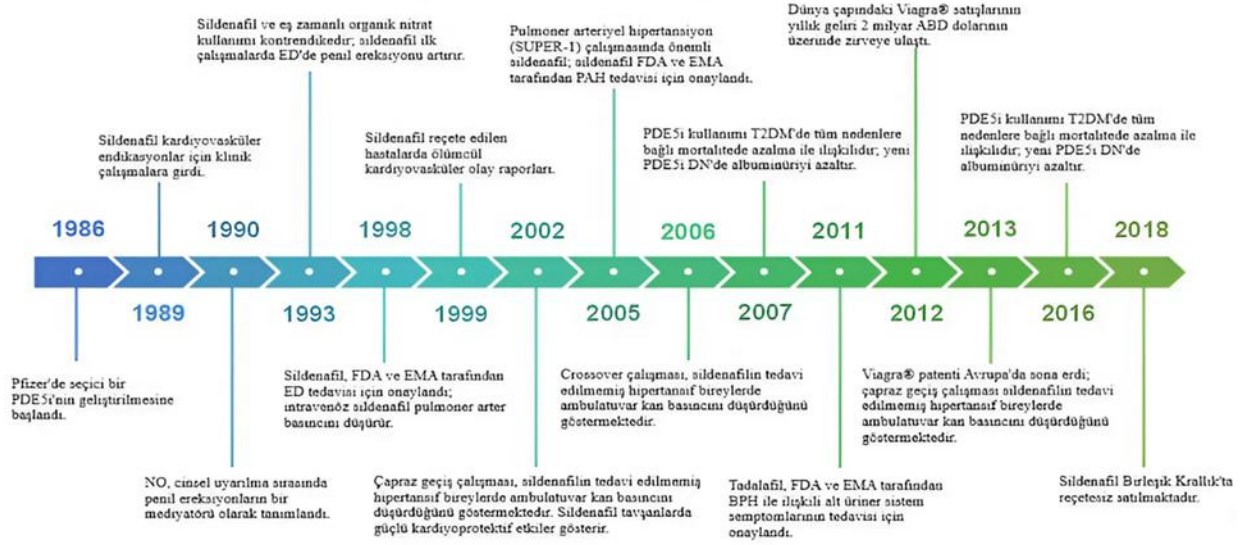
Sildenafil: Etki başlangıcı 30–60 dakika, etki süresi yaklaşık 4–6 saattir. Yüksek yağlı yemeklerle alındığında emilimi gecikebilir.

Tadalafil: Uzun yarı ömrü (~17.5 saat) sayesinde günde bir kez kullanım için uygundur. Bu özelliği nedeniyle bazal tedavi gerektiren durumlar için avantajlıdır.

Vardenafil: Sildenafil'e benzer farmakokinetik özellikler gösterir ancak daha yüksek PDE5 seçiciliğine sahiptir.

Avanafil: Etki başlangıcı hızlıdır (yaklaşık 15 dakika) ve cinsel aktivite öncesinde kısa sürede etki sağlaması açısından avantaj sunar (Andersson, 2018).

Şema 1: PDE 5 inhibitörlerinin kullanımı ve geliştirilmesinin tarihsel gelişimi



PDE6'dan PDE11'e: Daha Az Bilinen Fosfodiesterazların Kardiyak ve Ekstrakardiyak Ekspresyonları ile Potansiyel Klinik Önemi

PDE6–PDE11 alt tipleri, daha yaygın çalışılan izoformlara kıyasla görece daha az karakterize edilmiştir; ancak son bulgular bu enzimlerin dokular arası özgün lokalizasyonları ve fizyolojik işlevleriyle önemli klinik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Fu & ark.,2024).

PDE6, esas olarak retinal fotoreseptör hücrelerinde – çubuk ve konilerde – yüksek düzeyde ifade edilen, cGMP'ye yüksek özgüllük gösteren bir izoformdur. Uzun süre yalnızca retina ile sınırlı olduğu düşünülse de, özellikle fare akciğerlerinde PDE6C izoformunun varlığı rapor edilmiştir. PDE6C'nin, p42/p44 mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yollarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve sıçan pulmoner vasküler yapılarında ve insan akciğer düz kas hücrelerinde (SMC) ifade edildiği gösterilmiştir. Bu bulgular, PDE6'nın bazı alt tiplerinin pulmoner hipertansiyon gibi vasküler patolojilerde tedavi hedefi olabileceğine işaret etmektedir (Cote & ark.,2021).

PDE7, PDE7A ve PDE7B olmak üzere iki gen tarafından kodlanmakta olup, kalp dokusunda da tespit edilmiştir. Bu enzim, PKA fosforilasyon bölgeleri ile karakterize

edilen amino-terminal bölgeye, Zn^{2+} ve Mg^{2+} bağlayıcı alanlar içeren katalitik bölgeye ve bir karboksi-terminal dizilime sahiptir. PDE7A2 izoformu, iskelet ve kardiyak kas dokularında ifade edilmekteyse de, kardiyak fonksiyon üzerindeki etkileri henüz detaylı biçimde tanımlanmamıştır (Zorn & Baillie, 2023).

PDE8, Fosfodiesteraz 8 (PDE8), PDE8A ve PDE8B olmak üzere iki gen tarafından kodlanır ve her ikisi de insan ve fare kalbinde bulunmaktadır. Bu enzim ailesi, cAMP'yi yüksek özgüllükle hidrolize eder ve IBMX gibi non-selektif PDE inhibitörlerine duysız olmasıyla diğer PDE'lerden ayrılır. PDE8'in çeşitli alternatif eklenmiş izoformları tanımlanmıştır ve özellikle kalpte PDE8A'nın PKA tarafından fosforilasyon yoluyla aktive edildiği bilinmektedir (Lyck & Engelhardt, 2012).

Yakın tarihli bir çalışmada, hem PDE8A hem de PDE8B alt tiplerinin insan atriyal miyositlerinde (HAMS) bulunduğu ve kronik atriyal fibrilasyon (cAF) hastalarında PDE8B2 izoformunun, L-tipi kalsiyum kanalının (LTCC) gözenek oluşturan Cav1.2a1C alt birimine daha güçlü bağlandığı gösterilmiştir. PDE8'in selektif inhibisyonu, Cav1.2a1C üzerinde Ser1928 fosforilasyonunu (pS1928) artırmış, subsarkolemik cAMP seviyelerini yükseltmiş ve azalmış ICa,L akımlarını geri kazandırarak aksiyon potansiyelinin uzamasına yol açmıştır. Bu bulgular, cAF'deki ICa,L azalmasının proaritmik etkilerini açıklayan yeni bir moleküler mekanizma ortaya koymakta ve PDE8B2'yi atriyumda özgü potansiyel bir tedavi hedefi olarak önermektedir (Grammatika Pavlidou & ark., 2023).

PDE9, tek bir gen olan PDE9A tarafından kodlanmakta ve bu genin 20'den fazla alternatif varyantı bildirilmektedir. PDE9A, cGMP'ye son derece yüksek afinite göstermekte ($K_m = 170$ nM) olup, cAMP için bu değer oldukça düşüktür ($K_m = 230$ μ M). Bu özellik, PDE9'un cGMP sinyalizasyonunun seçici düzenlenmesinde ön plana çıkmasını sağlar. Enzim, Mn^{2+} varlığında Mg^{2+} veya Ca^{2+} ya göre yaklaşık iki kat daha fazla aktivite göstermektedir. İlginç şekilde, PDE9A birçok PDE inhibitörüne (örneğin rolipram, vinpocetin, SKF-94120, dipiridamol, IBMX) dirençlidir; ancak PDE5 inhibitörü zaprinast tarafından inhibe edilebilir ($IC_{50} = 35$ μ M). Miyokardiyal düzeyde, PDE9A özellikle natriüretik peptid (NP) aracılı cGMP sinyallerini hedef alırken, NO-sGC kaynaklı cGMP üzerine sınırlı etki göstermektedir. Buna karşın düz kas hücrelerinde NO-sGC yoluyla üretilen cGMP'nin hidrolizinden sorumludur (Lee & ark., 2015).

PDE10, hem cAMP hem de cGMP'yi hidrolize edebilen çift substratlı bir enzimdir ve PDE1–3 ile bu yönüyle benzerlik gösterir. Enzim, iki amino-terminal GAF bölgesi ve bir PKA fosforilasyon bölgesi içerir. Dikkat çekici olarak, cAMP'nin PDE10'un katalitik bölgesine bağlanması cGMP hidrolizini inhibe ederken, GAF bölgesine bağlanması PDE10 aktivitesini artırır. Bu çift yönlü etki, cAMP konsantrasyonuna bağlı olarak PDE10'un aktivitesinde bifazik düzenlemeye yol açar. PDE10A2, kardiyak dokuda ifade edilen başlıca izoformdur. Normal kalpte düşük seviyelerde ifade edilirken, hem insan hem de hayvan modellerinde kalp yetmezliği koşullarında belirgin şekilde yukarı regülasyona uğradığı bildirilmiştir (Butoyi & ark.,)

PDE11, PDE11A adlı tek bir gen tarafından kodlanmakta olup dört alternatif varyanta sahiptir. Hem cAMP hem de cGMP'yi benzer maksimum hızlarla hidrolize eden çift işlevli bir esterazdır. Kalpte mRNA düzeyinde ekspresyonu gösterilmiş olmasına karşın, protein düzeyinde sadece parasempatik gangliyonlardaki nöronal hücrelerde zayıf şekilde tespit edilmiştir(Jäger & ark.,2012).

PDE11A1 izoformu, amino terminalinde GAF benzeri bir bölge içerir ve bu bölge cGMP gibi küçük moleküller için potansiyel bir allosterik bağlanma yeri oluşturur. PDE11A, PDE5 inhibitörü tadalafil tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilebilmektedir; ancak kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik rolü halen tam olarak aydınlatılamamıştır (Lee & ark.,2022).

KAYNAKLAR

- Ahmad, F., Shen, W., Vandeput, F., Szabo-Fresnais, N., Krall, J., Degerman, E., Goetz, F., Klusmann, E., Movsesian, M., & Manganiello, V. (2015). Regulation of SERCA2 activity by PDE3A in human myocardium: Phosphorylation-dependent interaction of PDE3A1 with SERCA2. *J Biol Chem*, 290(11), 6763-6776.
- Andersson, K. E. (2018). PDE5 inhibitors—pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *British journal of pharmacology*, 175(13), 2554-2565.
- Baliga, R. S., Preedy, M. E., Dukinfield, M. S., Chu, S. M., Aubdool, A. A., Bubb, K. J., Moyes, A. J., Tones, M. A., & Hobbs, A. J. (2018). Phosphodiesterase 2 inhibition preferentially promotes NO/guanylyl cyclase/cGMP signaling to reverse the development of heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(31), E7428-E7437.
- Butoyi, C., Iqbal, M. A., & Boateng, I. D. Human Nutrition & Metabolism.
- Cedervall, P., Aulabaugh, A., Geoghegan, K. F., McLellan, T. J., & Pandit, J. (2015). Engineered stabilization and structural analysis of the autoinhibited conformation of PDE4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(12), E1414-E1422.

- Cote, R. H., Gupta, R., Irwin, M. J., & Wang, X. (2021). Photoreceptor phosphodiesterase (PDE6): structure, regulatory mechanisms, and implications for treatment of retinal diseases. *Protein Reviews: Volume 22*, 33-59.
- Delhaye, S., & Bardoni, B. (2021). Role of phosphodiesterases in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 4570-4582.
- Dhaliwal, A., & Gupta, M. (2025). PDE5 Inhibitors.[Updated 2023 Apr 10]. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Duranti, G., Ceci, R., Sgrò, P., Sabatini, S., & Di Luigi, L. (2017). Influence of the PDE5 inhibitor tadalafil on redox status and antioxidant defense system in C2C12 skeletal muscle cells. *Cell stress and chaperones*, 22(3), 389-396.
- Fu, Q., Wang, Y., Yan, C., & Xiang, Y. K. (2024). Phosphodiesterase in heart and vessels: from physiology to diseases. *Physiological Reviews*.
- Grammatika Pavlidou, N., Dobrev, S., Beneke, K., Reinhardt, F., Pecha, S., Jacquet, E., Abu-Taha, I. H., Schmidt, C., Voigt, N., & Kamler, M. (2023). Phosphodiesterase 8 governs cAMP/PKA-dependent reduction of L-type calcium current in human atrial fibrillation: a novel arrhythmogenic mechanism. *European heart journal*, 44(27), 2483-2494.
- Huang, M.-X., Tian, Y.-J., Han, C., Liu, R.-D., Xie, X., Yuan, Y., Yang, Y.-Y., Li, Z., Chen, J., & Luo, H.-B. (2022). Structural modifications of nimodipine lead to novel PDE1 inhibitors with anti-pulmonary fibrosis effects. *Journal of medicinal chemistry*, 65(12), 8444-8455.
- Jäger, R., Russwurm, C., Schwede, F., Genieser, H.-G., Koesling, D., & Russwurm, M. (2012). Activation of PDE10 and PDE11 phosphodiesterases. *Journal of Biological Chemistry*, 287(2), 1210-1219.
- Johnstone, T. B., Smith, K. H., Koziol-White, C. J., Li, F., Kazarian, A. G., Corpuz, M. L., Shumyatcher, M., Ehlert, F. J., Himes, B. E., & Panettieri Jr, R. A. (2018). PDE8 is expressed in human airway smooth muscle and selectively regulates cAMP signaling by β 2-adrenergic receptors and adenylyl cyclase 6. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 58(4), 530-541.
- Jureidini, J. (2000). What is in an unconscious? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(sup1), A34-A34.
- Lee, D. I., Zhu, G., Sasaki, T., Cho, G.-S., Hamdani, N., Holewinski, R., Jo, S.-H., Danner, T., Zhang, M., & Rainer, P. P. (2015). Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature*, 519(7544), 472-476.
- Lee, H., Park, S., Kong, G., Kwon, S. H., Park, J., Park, J., & Kim, S.-H. (2022). Phosphodiesterase 11 A (PDE11A), a potential biomarker for glioblastoma. *Toxicological Research*, 38(3), 409-415.
- Li, E. A., Xi, W., Han, Y. S., & Brozovich, F. V. (2019). Phosphodiesterase expression in the normal and failing heart. *Archives of biochemistry and biophysics*, 662, 160-168.

- Lyck, R., & Engelhardt, B. (2012). Going against the tide—how encephalitogenic T cells breach the blood-brain barrier. *Journal of vascular research*, 49(6), 497-509.
- Maurice, D. H., Ke, H., Ahmad, F., Wang, Y., Chung, J., & Manganiello, V. C. (2014). Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nature reviews Drug discovery*, 13(4), 290-314.
- Monterisi, S., Lobo, M. J., Livie, C., Castle, J. C., Weinberger, M., Baillie, G., Surdo, N. C., Musheshe, N., Stangherlin, A., & Gottlieb, E. (2017). PDE2A2 regulates mitochondria morphology and apoptotic cell death via local modulation of cAMP/PKA signalling. *elife*, 6, e21374.
- Movsesian, M., Ahmad, F., & Hirsch, E. (2018). Functions of PDE3 isoforms in cardiac muscle. *Journal of cardiovascular development and disease*, 5(1), 10.
- Parks, R. J., Bogachev, O., Mackasey, M., Ray, G., Rose, R. A., & Howlett, S. E. (2017). The impact of ovariectomy on cardiac excitation-contraction coupling is mediated through cAMP/PKA-dependent mechanisms. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 111, 51-60.
- Roks, A. J. (2022). Phosphodiesterase-1 in the cardiovascular system. *Cellular signalling*, 92, 110251.
- Schick, M. A., & Schlegel, N. (2022). Clinical implication of phosphodiesterase-4-inhibition. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1209.
- Zorn, A., & Baillie, G. (2023). Phosphodiesterase 7 as a therapeutic target—Where are we now? *Cellular signalling*, 108, 110689.

BÖLÜM 8

Hypericum perforatum’un (Sarı Kantaron) Tıbbi Kullanımı ve Özellikleri

Dr. Faruk AKARSLAN¹

Prof. Dr. Mustafa ORTATATLI²

Giriş

Hypericum perforatum’un Genel Özellikleri

Hypericum perforatum L., Hypericaceae (eski sınıflamada Guttiferae/Clusiaceae) familyasına ait, sarı çiçekli, çok yıllık ve otsu bir tıbbi bitki olup, özellikle Avrupa ve Asya’nın ılıman bölgelerinde doğal yayılış göstermekle birlikte farklı iklim özelliklerine adapte olarak Kuzey Amerika ve diğer kıtalara yayılmıştır. Bitkinin gövdesi genellikle dallanmış, yaprakları karşılıklı dizili ve ışığa tutulduğunda saydam salgı bezeleriyle noktalı görünümde olup, bu “delikli” yapı bitkiye “perforatum” adının verilmesine neden olmuştur (Barnes ve ark 2001, Ersoy ve Özkan 2019). Akdeniz Havzası, 22 bölümde 150’den fazla türe ev sahipliği yaparak cins için önemli bir çeşitlilik merkezidir ve burayı *Hypericum* biyoçeşitliliği için önemli bir nokta

¹ Dr., Tarım ve Orman Bakanlığı, Patoloji Anabilim Dalı Orcid: 0000-0001-7663-0648

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Orcid: 0000-0002-3713-813X

haline getirir (Crockett ve Robson 2011). Türkiye'de, güncel literatüre göre 20 bölümde 109 takson tanımlamaktadır ve bunların 48'i endemik olması nedeniyle *Hypericum* türleri açısından önemli bir gen merkezidir (Duman ve Çakır-Dindar 2020). *Hypericum* türleri, dünyanın dört bir yanındaki ülkelerde geleneksel tıp sistemlerine dahil edilmiş olmakla birlikte en bilineni *Hypericum perforatum*'dur. *H. perforatum*'un çiçekli kısımları genellikle dekoksiyon olarak hazırlanır ve yatıştırıcı etkisi nedeniyle veya siyatik, nevralji tedavisi ve yara iyileşmesini hızlandırmak için geleneksel olarak uygulanır. İslami geleneksel tıbbının tanınmış hekimleri İbn Sina, Râzi , Şirazi ve İbn Beytâr, sarı kantaronun çeşitli tedavi edici uygulamalarından bahsetmişlerdir. İslam geleneksel tıbbi referans kitaplarında yazılanlara göre, sarı kantaron, enfekte yaralar, yanıklar ve morluklar, hazımsızlık ve siyatik ağrılarının tedavisi için kullanılmıştır (Ansâri Shirâzi 1993, İbn Beytar 2001, İbn-e-Sina 2005)

Birçok farmakope tarafından öncelikli olarak depresyonu yönetmek için geleneksel ilaç olarak Amerika ve Avrupa'da pazarlanmak üzere onay alan (ESCOP 1997) *Hypericum perforatum*'un çiçek salkımlarının ve üst gövde yapraklarının özleri, Avrupa'da uzun yıllardır reçete edilmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hafif ila orta derecede depresyonu tedavi etmek için besin takviyesi olarak kullanılmaktadır (Müller 2005). *Hypericum perforatum*, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok satan on bitkisel besin takviyesi arasında yer almış ve satışları yaklaşık 8,2 milyon ABD doları olarak tahmin edilmiştir (Cavaliere ve ark 2009). Sarı kantaronun bitkisel ürün endüstrisi için ekonomik değeri, özellikle *H. perforatum*'un ve genel olarak cinsin diğer üyelerinin fitokimyasal çeşitliliğine yönelik araştırmaları teşvik eden çeşitli faktörlerden biridir (Crockett ve Robson 2011).

***Hypericum perforatum* 'un Tıbbi Bitki Potansiyeli**

Hypericum perforatum, uçucu yağlar, flavonoidler, antrakinon türevleri (naftodiyatronlar gibi), prenilasyonlu floroglusinoller, tanenler, ksantonlar ve diğer çeşitli bileşikler dahil olmak üzere geniş bir yelpazede kimyasal bileşik içerir. Bununla birlikte, *Hypericum* türlerinde terapötik açıdan önemli bileşikler arasında hiperforin dahil floroglusinoller, hiperisin ve psödo hiperisin dahil naftodiyatronlar ve kuersetin, kuersitrin, rutin ve hiperosid gibi flavonoidler bulunur (Stojanovic ve ark 2013).

Hypericum perforatum farmakolojik olarak özellikle antidepresan etkinliğiyle bilinir. Bu etkinlikte hiperisin, olası ana aktif bileşiklerden biri olarak tanımlanır. Hiperisin için olası etki mekanizması monoamin oksidaz enziminin inhibisyonudur (Bladt ve Wagner 1994). Sarı kantaron bileşimindeki hiperforin sinir uçlarında dopamin, serotonin, noradrenalin, L-glutamat ve γ -aminobütirik asidin yeniden emilimini inhibe ederek yatıştırıcı etkinlik gösterebilmektedir (Oliveira ve ark 2016). Hiperisinin etkinliğine ilaveten sarı kantaronun bileşimindeki kuersetin, luteolin ve kaempferol gibi çeşitli flavonoidlerin antidepresan etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Greenson ve ark 2001).

Sarı kantaron ekstraktının düşük dozlarının analjezik etkiler gösterdiği akut ve kronik ağrı modellerinde opioidlerin etkisini güçlendirdiği görülmüştür. Bu etkinin hiperisin ve hiperforin bileşiklerinin ağrı kesici özelliği nedeniyle şekillendiği düşünülmektedir (Galeotti ve ark 2010).

Sarı kantaronun *Staphylococcus aureus*, *Trichophyton rubrum*, *Fusarium oxysporum*, *Microsporum canis*, *Pichia fermentans*, *Exophiala dermatitidis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* gibi mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Reichling ve ark 2001, Sytar ve ark 2016). Hiperisinin,

herpes simpleks, bronşit, influenza A ve HIV gibi çeşitli virüslere karşı viral proteazlarını inhibe ederek antiviral etkinlik gösterebildiği düşünülmektedir (Chen ve ark 2019).

Sarı kantaronun antineoplastik etkinliğini araştıran çalışmalarda sarı kantaronun dikkat çekici antineoplastik etkilere sahip olduğu ve kanser tedavisine yardımcı olan bir fototerapi ilacı olarak uygulandığı çalışmalarda bildirilmiş (Maduray ve Davids 2011) ve kanserli hücre hatlarına karşı inhibitör etkileri olduğu düşünülmektedir (Liu ve ark 2016). Sarı kantaronun antineoplastik özelliklerinin yanı sıra, antineoplastik ajanların yol açtığı yan etkilerden korunma ve toksik etkilerin azaltılmasına yönelik potansiyelini inceleyen bir çalışmada, sarı kantaronun sisplatine bağlı nefrotoksisiteye karşı antioksidan mekanizmalar aracılığıyla terapötik etki gösterebileceği bildirilmiştir (Akarslan 2025).

Sarı kantaronun endokrin bozukluklar üzerindeki etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sarı kantaron bileşenlerinin endokrin bozukluklara karşı umut vadeden aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. PMS ve menopoz bozukluklarındaki semptomları iyileştirmede olumlu sonuçlar göstermiştir (Abdali ve ark 2010, Eatemadnia ve ark 2019).

Sezaryen ve epizyotomi vakalarında sarı kantaronun iltihap, kaşıntı ve kızarıklığı azaltmada olumlu etkileri olduğu (Samadi ve ark 2010, Hajhashemi ve ark 2018) ayrıca asiklovir ile karşılaştırıldığında, HSV-1 ve HSV-2 lezyonlarında yanma hissi ve ağrı, eritem ve vezikülasyon parametrelerinde daha iyi etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Clewell ve ark 2012). Sarı kantaronun taksonomisi, farmakolojik özellikleri, diğer ilaçlarla birlikte kullanım endikasyonu hakkında literatürde kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır (Crockett ve Robson 2011, Nobakht ve ark 2022).

Geleneksel kullanımlar ve modern klinik veriler doğrultusunda Avrupa İlaç Ajansı, *H. perforatum* herbasına ait farklı

preparatların hafif depresif epizotların tedavisi, kısa süreli depresif duygu durum bozuklukları ve hafif mental tükenmişlik hâllerinde geleneksel/yerleşik tıbbi kullanım kapsamına alınabileceğini belirtmekte; ayrıca topikal preparatlar için minör deri inflamasyonları ve yüzeysel yara iyileşmesinde kullanım alanları tanımlamaktadır. Güvenlik açısından bakıldığında, *H. perforatum* preparatları genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, özellikle hiperisin ve hiperforin içeriğine bağlı olarak fototoksiste, gastrointestinal yakınmalar, baş ağrısı ve hafif santral sinir sistemi semptomları gibi yan etkiler bildirilmiştir (European Medicines Agency 2021). Bu nedenle *Hypericum perforatum* preparatlarının özellikle antidepresanlar, antikoagülanlar, oral kontraseptifler, immünsüpresanlar ve antineoplastik ajanlarla birlikte kullanımında dikkatli olunması ve hekim gözetimi altında değerlendirilmesi gerekmektedir (European Medicines Agency 2022). Güncel deneysel ve klinik veriler, bitkinin antioksidan, antiinflamatuvar ve metabolik düzenleyici özellikleri sayesinde yalnızca primer tedavi alanlarında değil, aynı zamanda kemoterapiye bağlı yan etkilerin azaltılması gibi destekleyici yaklaşımlarda da potansiyel bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir; ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya güvenli ve etkili biçimde aktarılabilmesi için standartlaştırılmış ekstraktlarla yapılacak geniş çaplı, kontrollü ve mekanizma odaklı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır .

Kaynakça

- Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR, 2010. Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*, 17, 2, 326-31.
- Akarslan F, 2025. Farelerde Sisplatine Bağlı Şekillenen Nefrotoksisite Üzerine *Hypericum Perforatum*'un (Sarı Kantaron) Terapötik Etkisinin Moleküler Ve Patolojik Yöntemlerle Araştırılması, Doctora- PhD, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Ansâri Shirâzi A, 1993. *Ekhtiyârât Badi'i. Badi'i's Choises*). Tehran: Pakhshe Razi Private Joint Stock Co.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD, 2001. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 5, 583-600.
- Bladt S, Wagner H, 1994. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 7, 1, 57-9.
- Cavaliere C, Rea P, Lynch ME, Blumenthal M, 2009. Herbal supplement sales experience slight increase in 2008. *HerbalGram*, 82.
- Chen H, Muhammad I, Zhang Y, Ren Y, Zhang R, Huang X, Diao L, Liu H, Li X, Sun X, 2019. Antiviral activity against infectious bronchitis virus and bioactive components of *Hypericum perforatum* L. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1272.
- Clewell A, Barnes M, Endres JR, Ahmed M, Ghambeer D, 2012. Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and *hypericum perforatum* on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized

- controlled trial. Journal of drugs in dermatology: JDD, 11, 2, 209-15.
- Crockett SL, Robson NK, 2011. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. Med Aromat Plant Sci Biotechnol, 5, Special Issue 1, 1-13.
- Duman H, Çakır-Dindar EG, 2020. *Hypericum alacamdaglariense* (Hypericaceae), a new species from Turkey.
- Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najari S, 2019. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. Complementary therapies in medicine, 45, 109-13.
- Ersoy E, Özkan EE, 2019. Yeni Çalışmalar Işığında *Hypericum Türlerinin* Farmakolojik Aktiviteleri. Journal of Advanced Research in Health Sciences, 2, 2, 71-9.
- ESCOP, 1997. Monographs on the medicinal uses of plant drugs, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, p.
- European Medicines Agency E, (2021). European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established and traditional use), European Medicines Agency London.
- European Medicines Agency E, (2022). European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba: 14.
- Galeotti N, Vivoli E, Bilia AR, Vincieri FF, Ghelardini C, 2010. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and ϵ activity. Biochemical pharmacology, 79, 9, 1327-36.
- Greeson JM, Sanford B, Monti DA, 2001. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. Psychopharmacology, 153, 4, 402-14.
- Hajhashemi M, Ghanbari Z, Movahedi M, Rafieian M, Keivani A, Haghollahi F, 2018. The effect of *Achillea millefolium* and

- Hypericum perforatum ointments on episiotomy wound healing in primiparous women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31, 1, 63-9.
- Ibn-e-Sina A, (2005). *Al-qanun fit-tib [The canon of medicine]*, Beirut, Lebanon: Alaalami Beirut lib Press.
- Ibn Beytar Z, 2001. *Al-Jamee Le-Mofradaat al-Adwiah wal-Aghziyah (Comprehensive Book in Simple Drugs and Foods)*. Beirut: Dar-Al-Kotob Al-ilmiyah, 467.
- Liu Y-h, Liu G-h, Mei J-j, Wang J, 2016. The preventive effects of hyperoside on lung cancer in vitro by inducing apoptosis and inhibiting proliferation through Caspase-3 and P53 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 381-91.
- Maduray K, Davids L, 2011. The anticancer activity of hypericin in photodynamic therapy. *J Bioanal Biomed S*, 6, 004.
- Müller WE, 2005. *St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety*, Springer Science & Business Media, p.
- Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour AH, Tafazoli Moghadam A, Emami SA, 2022. Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci*, 25, 9, 1045-58.
- Oliveira AI, Pinho C, Sarmiento B, Dias AC, 2016. Neuroprotective activity of Hypericum perforatum and its major components. *Frontiers in plant science*, 7, 1004.
- Reichling J, Weseler A, Saller R, 2001. A current review of the antimicrobial activity of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 34, Sup. 1, 116-8.
- Samadi S, Khadivzadeh T, Emami A, Moosavi NS, Tafaghodi M, Behnam HR, 2010. The effect of Hypericum perforatum on the wound healing and scar of cesarean. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16, 1, 113-7.

- Stojanovic G, Dordevic A, Smelcerovic A, 2013. Do other *Hypericum* species have medical potential as St. John's wort (*Hypericum perforatum*)? *Current medicinal chemistry*, 20, 18, 2273-95.
- Sytar O, Švedienė J, Ložienė K, Paškevičius A, Kosyan A, Taran N, 2016. Antifungal properties of hypericin, hypericin tetrasulphonic acid and fagopyrin on pathogenic fungi and spoilage yeasts. *Pharmaceutical biology*, 54, 12, 3121-5.

BÖLÜM 9

FLAVONOİD-NANOPARTİKÜL SİSTEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMA ALANLARI

ALİ YEŞİLDAĞ¹

VOLKAN GELEN²

ABDULSAMED KÜKÜRT³

Giriş

Flavonoidler, bitkilerde sekonder metabolit olarak sentezlenen geniş bir polifenolik bileşik sınıfıdır. Doğada 9.000'den fazla flavonoid türevi tanımlanmış ve bu bileşikler bitkilere renk kazandırma, UV radyasyondan korunma, patojenlere karşı savunma ve oksidatif stresle mücadele gibi önemli biyolojik fonksiyonlar sağladığı tespit edilmiştir. İnsan sağlığında ise antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, antiviral ve kardiyoprotektif gibi özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Kumar & ark., 2013).

Bununla birlikte, flavonoidlerin terapötik ajan olarak kullanımının önündeki en büyük engellerden biri düşük

¹ Doçent, Kafkas Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, ORCID ID: 0000-0002-7217-0899

² Doçent, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-5091-1262

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-3603-0506

biyoyararlanım, zayıf çözünürlük, hızlı metabolizma, düşük kimyasal stabilite ve hızlı eliminasyon gibi farmakokinetik limitasyonlardır. Flavonoidler; antioksidan, antienflamatuvar, antikanser ve kardiyoprotektif özellikleriyle bilinen, bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşiklerdir. Ancak flavonoidlerin klinik uygulamaları, genellikle suda az çözünürlük, zayıf gastrointestinal emilim, hızlı metabolizma ve düşük biyoyararlanım gibi farmakokinetik sınırlamalar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır (Barrón & ark., 2023; Wasilewska & ark., 2023). Bu durum, flavonoidlerin terapötik potansiyelini artırmaya yönelik yeni taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. İşte burada nanoteknoloji, özellikle nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler devreye girmekte ve bu sınırlılıkları aşmak için etkili bir platform olarak ortaya çıkmaktadır.

Nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler, flavonoidlerin bu dezavantajlarını aşmak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, biyoaktif bileşiğin nanopartikül matrisi içine hapsedilmesi veya yüzeye bağlanması yoluyla kimyasal stabiliteyi artırmakta, kontrollü ve uzatılmış salım sağlamaktadır. Bu sayede flavonoidlerin dolaşımdaki yarı ömrü uzamakta ve hedef dokularda daha etkin konsantrasyonlara ulaşması mümkün olmaktadır (Singh & ark., 2020).

Ayrıca nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin absorpsiyonunu artırarak biyoyararlanımı iyileştirmekte, ilk geçiş metabolizmasını azaltmakta ve non-spesifik dağılımı sınırlandırarak yan etkileri minimize etmektedir. Yüzey modifikasyonu ve hedeflendirme stratejileri sayesinde, flavonoidlerin belirli hücre veya dokulara yönlendirilmesi mümkün hale gelmekte, böylece terapötik etkinlik artarken sistemik toksisite azalabilmektedir.

Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin farmakokinetik profillerini iyileştirerek bu doğal bileşiklerin klinik ve farmasötik uygulamalardaki potansiyelini önemli ölçüde artıran yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca daha önce

ifade edildiği gibi flavonoidler; antioksidan, antienflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal ve kardiyoprotektif etkileriyle bilinen, bitkisel kaynaklı polifenolik bileşikler olduğu bilinmektedir. Buna karşın flavonoidlerin tıbbi ve farmasötik uygulamaları, çoğunlukla sudaki az çözünürlük, yetersiz biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve kısa dolaşım süresi gibi farmakokinetik ve biyofarmasötik sınırlamalar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır. Bu zorlukların aşılmasında nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler yenilikçi ve etkili bir yaklaşım sunmaktadır (Barrón & ark., 2023).

Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nanopartikül matrisi içine enkapsüle edilmesi veya yüzeye bağlanması yoluyla stabilitelerini artırmakta, kontrollü ve hedefli salım sağlamaktadır. Bu sistemler sayesinde flavonoidlerin terapötik konsantrasyonları hedef dokularda daha uzun süre korunabilmekte, böylece tedavi etkinliği artarken sistemik yan etkiler azalmaktadır. Özellikle polimerik ve metal nanopartiküller gibi farklı nanopartikül türleri, flavonoidlerin özelliklerine ve hedef uygulama alanına göre özelleştirilebilmektedir (Zverev & Rykunova, 2022; Kumar & ark., 2022). Dahası nanopartiküller, flavonoidleri fiziksel olarak kapsüle ederek, kimyasal, veya fizikokimyasal olarak etkileşerek; stabiliteyi artırması, kontrollü ve hedefli salım sağlaması, biyoyararlanımı önemli ölçüde yükseltmesi, terapötik dozun azaltılmasına olanak sağlaması ve yan etkileri azalttığı görülmüştür. Bu bölümde, flavonoid-nanopartikül yapılarının özellikleri, türleri ve sağlık, gıda, tarım, kozmetik ve çevre bilimleri gibi çeşitli alanlarda giderek genişleyen uygulamaları ayrıntılı şekilde incelenmektedir.

Polimerik Nanopartiküller

Biyobozunur polimerler (PLGA, chitosan, alginate, PEG, PCL vb.) flavonoid taşıyıcı sistemlerinde yaygın olarak kullanılır. Polimerik nanopartiküller, genellikle 1-1000 nm boyut aralığında olan ve doğal ya da sentetik polimerlerden oluşan nanoboyutlu taşıyıcı sistemler olarak bilinmektedir. Bu yapılar, sahip oldukları

yüksek yüzey alanı, uygun fizikokimyasal özellikler ve biyouyumluluk gibi avantajlar sayesinde özellikle son yıllarda bilim ve teknolojinin birçok alanında yoğun ilgi görmektedir (Atanase & ark., 2020).

Polimerik nanopartiküller son zamanlarda en yaygın olarak ilaç taşıma sistemleri, gen tedavisi, aşı geliştirme, kanser tedavisi, biyosensörler ve kontrollü salım uygulamaları gibi biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır. Polimer matrisi, aktif maddenin nanopartikül içine hapsedilmesine veya yüzeyine bağlanmasına olanak tanıyarak ilacın kararlılığını artırır, hedefli taşınmasını sağlar ve yan etkileri azalttığı görülmüştür. Bu nanopartiküller; nanokapsül çekirdek-kabuk yapısı ve homojen polimer matrisi olmak üzere iki ana yapısal formda sınıflandırılabilir. Üretimlerinde sıklıkla PLGA, PEG, kitosan ve PCL gibi biyobozunur polimerler tercih edilmektedir. Ayrıca emülsifikasyon, nanopresipitasyon ve iyonik jelasyon gibi çeşitli sentez yöntemleriyle boyut, yüzey yükü ve salım profili kontrol edilebilmektedir. Polimerik nanopartiküller, kontrollü ve hedefli taşıma yetenekleri, biyobozunur olmaları ve çok yönlü kullanım alanları sayesinde modern nanoteknolojinin en umut verici materyallerinden biridir (Mohanraj & ark., 2006; Lu & ark., 2020).

Metal Nanopartiküller

Gümüş, altın, demir oksit ve çinko oksit nanopartikülleri; flavonoidler tarafından indirgeme ajanı olarak yeşil sentez yöntemiyle sentezlenebilmektedir. Metal nanopartiküller, genellikle 1-100 nm boyut aralığında bulunan ve metal veya metal alaşımlarından oluşan nanoölçekli yapılardır. Sahip oldukları benzersiz optik, elektriksel, manyetik ve katalitik özellikler, onları hem bilimsel araştırmalarda hem de endüstriyel uygulamalarda son derece önemli hale getirmiştir. Bu özellikler, nanopartiküllerin boyut küçülmesine bağlı olarak ortaya çıkan yüzey etkileri ve kuantum sınırlandırılması ile yakından ilişkilidir. Altın (Au), gümüş (Ag), bakır (Cu), platin (Pt), demir (Fe) ve oksit türevleri gibi metallerden

sentezlenen nanopartiküller; kataliz, biyomedikal uygulamalar, antibakteriyel sistemler, sensör teknolojileri, enerji depolama ve çevresel arıtım gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Özellikle altın ve gümüş nanopartiküller, yüzey plazmon rezonansı özellikleri sayesinde biyogörüntüleme ve tanı sistemlerinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Metal nanopartiküller, fiziksel (buharlaştırma-yoğunlaştırma), kimyasal (indirgeme, sol-jel) ve biyolojik (yeşil sentez) yöntemlerle üretilmektedir. Sentez yöntemi, nanopartiküllerin boyutunu, şekil dağılımını, yüzey kimyasını ve stabilitesini doğrudan etkilemektedir. Yüzey modifikasyonu ile bu nanopartiküllerin biyoyumluluğu artırılabilir ve hedefli uygulamalar için fonksiyonelleştirilmeleri mümkün hale gelir. Metal nanopartiküller, yüksek reaktivite, fonksiyonel yüzey özellikleri ve geniş uygulama potansiyelleri sayesinde nanoteknolojinin temel yapı taşlarından biri olarak kabul edilmektedir (Sharma & ark., 2021; Mohanraj & ark., 2006; Lu & ark., 2020; Ameer & ark., 2017).

Flavonoid-Nanopartikül Sistemlerinin Uygulama Alanları

Tıbbi alanda flavonoid-nanopartikül sistemleri

Özellikle kanser tedavisi, inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonların tedavisi gibi pek çok alanda araştırılmaktadır. Farmasötik açıdan ise bu sistemler, oral, parenteral ve topikal ilaç formlarında, biyoyararlanımı artırılmış ve kontrollü salım özelliklerine sahip yeni nesil ilaç taşıyıcılar olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca flavonoid-nanopartikül sistemleri, kombinasyon tedavileri ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları için de önemli fırsatlar sunmaktadır (Stewart & Khachemoune, 2025; Kumar & ark., 2022). Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin doğal terapötik potansiyelini modern nanoteknoloji ile birleştirerek tıp ve farmasötik bilimlerde daha etkili, güvenli ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin

geliştirilmesine katkı sağlayan umut verici bir platform olarak değerlendirilmektedir.

Nörodejeneratif hastalıklarda flavonoid-nanopartikül sistemleri

Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi, ilerleyici nöronal kayıp ile karakterize edilen ve günümüzde etkin tedavi seçenekleri sınırlı olan ciddi hastalık gruplarını kapsamaktadır. Bu hastalıkların patogeneğinde oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve protein agregasyonu gibi çoklu mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu nedenle, çok hedefli etki gösterebilen doğal bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

Flavonoidler, güçlü antioksidan, antienflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri sayesinde nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Ancak flavonoidlerin klinik kullanımını sınırlayan en önemli faktörler; düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve özellikle kan-beyin bariyerini geçme konusundaki yetersizlikleridir. Bu noktada nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler, flavonoidlerin merkezi sinir sistemine etkin şekilde ulaştırılmasını mümkün kılan yenilikçi bir strateji sunmaktadır. Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nanopartikül yapısı içerisinde korunmasını sağlayarak stabiliteyi artırmakta, kontrollü ve uzatılmış salım sunmakta ve kan-beyin bariyerinin aşılmasını kolaylaştırmaktadır. Yüzey modifikasyonu ve hedeflendirme ligandları sayesinde bu sistemler, nöronal dokulara özgül dağılım gösterebilmekte; böylece terapötik etkinlik artarken sistemik yan etkiler azaltılabilmektedir. Polimerik ve metal nanopartiküller, nörodejeneratif hastalıklara yönelik flavonoid taşınımında yaygın olarak araştırılan nanopartikül türleri arasında yer almaktadır. Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nöroprotektif potansiyelini artırarak nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde daha

etkili, hedefe yönelik ve güvenli yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyan umut verici bir nanoteknolojik platform olarak öne çıkmaktadır.

Gıda alanında flavonoid-nanopartikül sistemleri

Fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi, besin takviyeleri, akıllı gıda ambalajları ve doğal antioksidan katkı maddeleri olarak kullanılmaktadır. Beslenme açısından ise bu sistemler, flavonoidlerin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bağışıklık sistemi destekleyici etkilerinin daha etkin şekilde ortaya konmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca biyobozunur ve gıda ile uyumlu polimerlerden elde edilen nanopartiküller, güvenli kullanım açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Barrón & ark., 2023; Wasilewska & ark., 2023). Flavonoid–nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin besinsel ve fonksiyonel potansiyelini artırarak gıda ve beslenme alanında daha stabil, biyoyararlanımı yüksek ve sağlık odaklı ürünlerin geliştirilmesine olanak tanıyan umut verici bir teknoloji olarak değerlendirilmektedir.

Tarım alanında flavonoid-nanopartikül sistemleri

Tarım ve bitki koruma alanında kimyasal pestisitlerin yoğun ve bilinçsiz kullanımı; çevresel kirlilik, insan sağlığına yönelik riskler, hedef dışı organizmalara zarar ve pestisit direnci gelişimi gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu durum, sürdürülebilir tarım yaklaşımları kapsamında doğal, çevre dostu ve etkili biyopestisitlerin geliştirilmesine olan ihtiyacı artırmıştır. Bitkisel kaynaklı flavonoidler, antimikrobiyal, antifungal, insektisit ve repelant özellikleri sayesinde bu bağlamda önemli doğal biyopestisit adayları arasında yer almaktadır. Flavonoidlerin tarımsal uygulamalardaki kullanımı, çevresel koşullara karşı düşük stabilite, hızlı degradasyon, düşük hedef özgüllüğü ve kısa etki süresi gibi sınırlamalar nedeniyle kısıtlı kalmaktadır. Nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler, flavonoidlerin bu dezavantajlarını aşmak ve

tarımsal etkinliklerini artırmak için yenilikçi bir çözüm sunmaktadır. Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nanopartikül matrisi içerisinde korunmasını sağlayarak kontrollü ve uzun süreli salım, artırılmış stabilite ve daha yüksek biyolojik etkinlik sağlamaktadır (Barrón & ark., 2023). Tarım ve bitki koruma uygulamalarında flavonoid-nanopartikül sistemleri; fungal ve bakteriyel bitki patojenlerinin kontrolü, zararlı böceklere karşı biyoinsektisit geliştirilmesi ve bitki savunma mekanizmalarının uyarılması gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca nanopartiküllerin yüzey özellikleri sayesinde flavonoidlerin bitki yüzeylerine tutunma kapasitesi artmakta, yıkanma ve buharlaşma kayıpları azalmaktadır. Bu durum, daha düşük dozlarda daha etkili ve çevreyle uyumlu biyopestisitlerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Flavonoid–nanopartikül sistemleri, doğal flavonoidlerin biyopestisit potansiyelini güçlendirerek tarım ve bitki koruma alanında sürdürülebilir, çevre dostu ve yüksek etkinliğe sahip alternatiflerin geliştirilmesine katkı sağlayan umut verici bir nanoteknolojik yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Kozmetik alanında flavonoid-nanopartikül sistemleri

Kozmetik ve dermokozmetik ürünler, cilt sağlığının korunması, yaşlanma belirtilerinin geciktirilmesi ve çeşitli dermatolojik problemlerin önlenmesi amacıyla geliştirilmektedir. Bu alanda doğal kökenli biyoaktif bileşiklere olan ilgi giderek artarken, flavonoidler; güçlü antioksidan, antienflamatuvar, fotoprotektif ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde kozmetik formülasyonlarda öne çıkan aktif maddeler arasında yer almaktadır. Ancak flavonoidlerin kozmetik ürünlerdeki etkin kullanımı, çoğunlukla düşük stabilite, sınırlı deri penetrasyonu ve hızlı degradasyon gibi faktörler nedeniyle kısıtlı kalmaktadır (Stewart & Khachemoune, 2025). Nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler, flavonoidlerin bu sınırlamalarını aşmak için kozmetik ve dermokozmetik alanında yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır.

Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nanopartikül yapısı içerisinde korunmasını sağlayarak oksidasyona ve fotodegradasyona karşı stabiliteyi artırmakta, kontrollü ve uzun süreli salım sunmakta ve deri içine penetrasyonu iyileştirmektedir. Bu sayede flavonoidlerin ciltteki biyolojik etkinliği artarken, istenmeyen irritasyon ve yan etkiler azaltılabilmektedir. Kozmetik ve dermokozmetik uygulamalarda flavonoid-nanopartikül sistemleri; anti-aging ürünler, güneş koruyucular, akne ve hassas cilt ürünleri, leke giderici ve cilt tonu dengeleyici formülasyonlar ile yarı-tıbbi cilt bakım ürünlerinde yaygın olarak araştırılmaktadır. Lipid bazlı nanopartiküller, nanoemülsiyonlar ve polimerik nanopartiküller gibi taşıyıcı sistemler, flavonoidlerin cilt yüzeyinde daha uzun süre kalmasını ve hedeflenen deri katmanlarında etkili olmasını sağlamaktadır. Flavonoid–nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin doğal ve çok yönlü etkilerini modern nanoteknoloji ile birleştirerek kozmetik ve dermokozmetik alanda daha etkili, stabil ve güvenli ürünlerin geliştirilmesine olanak tanıyan umut verici bir platform olarak değerlendirilmektedir.

Çevre ve endüstri alanında flavonoid-nanopartikül sistemleri

Günümüzde çevresel kirlilik, endüstriyel atıklar ve sürdürülebilir üretim gereksinimleri, çevre dostu ve yenilikçi teknolojilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Doğal kökenli flavonoidler; güçlü antioksidan, indirgeme, şelatlama ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde çevre ve endüstri alanlarında dikkat çeken biyoaktif bileşikler arasında yer almaktadır. Ancak flavonoidlerin doğrudan kullanımı, düşük stabilite, sınırlı etki süresi ve uygulama zorlukları nedeniyle pratikte kısıtlı kalabilmektedir. Nanopartikül tabanlı sistemler, flavonoidlerin bu sınırlamalarını aşmak ve fonksiyonel özelliklerini güçlendirmek amacıyla çevre ve endüstriyel uygulamalarda yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin nanopartikül

yapısı içerisinde stabilize edilmesini sağlayarak artırılmış reaktivite, kontrollü etkileşim ve uzun süreli fonksiyonellik kazandırmaktadır. Ayrıca flavonoidlerin metal nanopartikül sentezinde yeşil indirgeme ajanı ve stabilizatör olarak kullanılması, çevre dostu üretim süreçlerine önemli katkılar sağlamaktadır (Gressler & ark., 2025).

Çevresel uygulamalarda flavonoid-nanopartikül sistemleri; atık su arıtımı, ağır metal ve toksik kirletici giderimi, antimikrobiyal yüzeyler, hava ve su filtrasyon sistemleri ile çevresel sensörler gibi alanlarda araştırılmaktadır. Endüstriyel alanda ise bu sistemler; kataliz, korozyon önleyici kaplamalar, biyobozunur ve fonksiyonel malzemeler, ambalaj endüstrisi ve akıllı yüzey teknolojileri gibi çeşitli uygulamalarda potansiyel sunmaktadır. Flavonoidlerin doğal ve biyobozunur yapısı, bu sistemlerin çevresel sürdürülebilirliğini artıran önemli bir avantajdır (Gressler & ark., 2025). Flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin doğal fonksiyonlarını nanoteknoloji ile birleştirerek çevre ve endüstriyel alanlarda daha sürdürülebilir, çevre dostu ve yüksek performanslı çözümlerin geliştirilmesine olanak tanıyan çok yönlü ve umut verici bir platform olarak öne çıkmaktadır.

Biyosensör teknolojisinde flavonoid-nanopartikül sistemleri

Biyolojik veya kimyasal analitlerin hızlı, hassas ve seçici bir şekilde tespit edilmesini sağlayan analitik sistemler olup, sağlık, çevre, gıda güvenliği ve endüstriyel kalite kontrol gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda biyosensör performansını artırmaya yönelik çalışmalarda nanoteknoloji temelli yaklaşımlar ön plana çıkmış, özellikle nanopartiküller sahip oldukları yüksek yüzey alanı ve ayarlanabilir yüzey özellikleri sayesinde biyosensör tasarımlarında önemli avantajlar sunmuştur (Barrón & ark., 2023; Zverev & Rykunova, 2022). Flavonoidler; redoks aktif yapıları, metal iyonlarıyla kompleks oluşturma yetenekleri ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde biyosensör

uygulamalarında fonksiyonel bileşenler olarak dikkat çekmektedir. Ancak flavonoidlerin tek başına kullanımı, stabilite sorunları ve sınırlı sinyal üretimi gibi nedenlerle kısıtlı kalabilmektedir. Bu noktada flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin fonksiyonel özelliklerini güçlendirerek biyosensör performansını artıran yenilikçi bir platform sunmaktadır.

Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, biyosensör yüzeylerinde biyoreseptör immobilizasyonunu kolaylaştırmakta, elektron transfer hızını artırmakta ve sinyal amplifikasyonu sağlamaktadır. Özellikle metal ve metal oksit nanopartiküller ile birleştirilen flavonoidler, elektrokimyasal ve optik biyosensörlerde yüksek duyarlılık ve düşük tespit limiti elde edilmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca flavonoidlerin doğal seçicilik özellikleri, hedef analitlere karşı sensör özgünlüğünü artırmaktadır. Biyosensör teknolojilerinde flavonoid-nanopartikül sistemleri; glikoz ve biyomolekül tespiti, ağır metal iyonlarının belirlenmesi, patojen mikroorganizmaların algılanması, antioksidan kapasite ölçümleri ve çevresel toksin analizleri gibi geniş bir uygulama alanına sahiptir. Doğal, biyoyumlu ve çevre dostu yapıları sayesinde bu sistemler, sürdürülebilir ve maliyet etkin sensör teknolojilerinin geliştirilmesine de katkı sunmaktadır (Barrón & ark., 2023; Zverev & Rykunova, 2022). Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin fonksiyonel özelliklerini nanoteknoloji ile entegre ederek biyosensör teknolojilerinde daha hassas, seçici ve sürdürülebilir algılama sistemlerinin geliştirilmesine olanak tanıyan umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç

Flavonoid-Nanopartikül yapıların kullanımı hızla genişleyen bir araştırma alanıdır ve tıp, gıda, çevre, tarım ve kozmetik sektörlerinde çok farklı uygulamalara sahiptir. Nanoteknoloji

sayesinde flavonoidlerin sınırlayıcı farmakokinetik özellikleri büyük ölçüde aşılmakta, daha etkili ve güvenli ürünlerin geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Mevcut araştırmalar ışığında, flavonoid-nanopartikül teknolojilerinin hem bilimsel hem endüstriyel anlamda gelecekte önemli bir role sahip olacağı açıktır.

Bu derlemede incelenen flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin biyoyararlanımını artırma, stabilitesini koruma, kontrollü ve hedefe yönelik salım sağlama gibi temel avantajları ile öne çıkmaktadır. Nanopartiküllerin yüksek yüzey alanı, biyouyumluluk ve fonksiyonelleştirilebilir yapısı, flavonoidlerin farmakokinetik ve farmakodinamik performansını önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Uygulama alanları açısından flavonoid-nanopartikül sistemleri oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda etkinlik artışı sağlarken, nörodejeneratif hastalıklarda hedefe yönelik ve nöroprotektif etkileri güçlendirmektedir. Gıda ve beslenme sektöründe, flavonoidlerin stabilitesini ve biyoyararlanımını artırarak fonksiyonel ürünlerin etkinliğini yükseltmektedir. Tarımda ve bitki korumada biyopestisit olarak kullanılabilirliği çevre dostu ve sürdürülebilir çözümler sunarken, kozmetik ve dermokozmetik uygulamalarda cilt penetrasyonunu ve etki süresini optimize etmektedir. Ayrıca, çevre ve endüstriyel uygulamalarda biyolojik ve kimyasal kontaminantların giderilmesine katkı sağlamakta ve biyosensör teknolojilerinde yüksek hassasiyetli, seçici algılama sistemleri geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin doğal terapötik ve fonksiyonel potansiyelini nanoteknoloji ile birleştirerek, sağlık, gıda, tarım, kozmetik ve çevre alanlarında yenilikçi ve sürdürülebilir çözümler geliştirilmesine önemli katkılar sunan çok yönlü bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemler, gelecek çalışmalar için hedefe yönelik tasarım, biyoyararlanım optimizasyonu ve çevre dostu

uygulamalar açısından önemli fırsatlar barındırmaktadır (Cushnie & ark., 2011).

Flavonoid-Nanopartikül sistemleri, doğal flavonoid bileşiklerinin biyoyararlanımını artıran, stabilitesini koruyan, kontrollü ve hedefe yönelik salım sağlayan yenilikçi taşıyıcı sistemler olarak öne çıkmaktadır. Bu sistemler, nanopartiküllerin yüksek yüzey alanı, yüzey fonksiyonelleştirme olanağı, biyouyumluluk ve biyobozunur yapıları gibi temel avantajları sayesinde flavonoidlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini önemli ölçüde iyileştirmektedir. Uygulama alanları oldukça geniş olup, başlıca biyomedikal ve farmasötik uygulamalar, nörodejeneratif hastalıklar, gıda ve beslenme ürünleri, tarım ve bitki koruma (biyopestisitler), kozmetik ve dermokozmetik ürünler, çevresel ve endüstriyel uygulamalar ile biyosensör teknolojilerini kapsamaktadır. Her bir uygulama alanında flavonoid-nanopartikül sistemleri, etkinlik artışı, stabilite ve penetrasyon iyileştirmesi, yan etki ve toksisite azalması, çevre dostu ve sürdürülebilir tasarım gibi avantajlar sunmaktadır (Ganesan & ark., 2022; Anand & ark., 2007).

Sonuç olarak, flavonoid-nanopartikül sistemleri, flavonoidlerin doğal terapötik ve fonksiyonel potansiyelini modern nanoteknoloji ile birleştirerek çok yönlü ve yüksek performanslı uygulama fırsatları sunan yenilikçi bir platform olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemler, hem sağlık ve farmasötik bilimlerde hem de gıda, tarım, kozmetik ve çevre teknolojilerinde gelecekte daha etkili, güvenli ve sürdürülebilir çözümler geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Kaynakça

Ameer, K., Shahbaz, H. M., & Kwon, J. H. (2017). Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their byproducts: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(2), 295–315.

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.

Atanase, L. I., et al. (2020). Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments. *Nanomaterials*, 10(11), 2319.

Barrón, J. C. S., González, C. C., Parrilla, E. Á., & De la Rosa, L. A. (2023). Nanoparticle-mediated delivery of flavonoids: Impact on proinflammatory cytokine production: A systematic review. *Biomolecules*, 13(7), 1158.

Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(2), 99–107.

Ganesan, P., & Matsubara, K. (2022). Nanoscale delivery systems of bioactive compounds in functional foods. *Journal of Functional Foods*, 89, 104935.

Gressler, S., Hipfinger, C., Part, F., et al. (2025). A systematic review of nanocarriers used in medicine and beyond — definition and categorization framework. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(90).

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *Scientific World Journal*, 2013, 162750.

Kumar, S., et al. (2022). Flavonoid-based polymeric nanoparticles: A promising approach for cancer and diabetes treatment. *European Polymer Journal*, 177, 111455.

Lu, M., Qiu, Q., Luo, X., Liu, X., & Sun, J. (2020). Nano-delivery systems of flavonoids: A promising approach for cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 10, 912.

Mohanraj, V. J., & Chen, Y. (2006). Nanoparticles – A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 5(1), 561–573.

Sharma, A., et al. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using plant flavonoids and their antimicrobial activity: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 1981–1995.

Singh, D., et al. (2020). Nanoparticle-based delivery of quercetin: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101720.

Stewart, K., & Khachemoune, A. (2025). Nanoparticle-based flavonoid therapeutics: Pioneering biomedical applications in antioxidants, cancer treatment, cardiovascular health, neuroprotection, and cosmeceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 670, 125135.

Zverev, Y. F., & Rykunova, A. Y. (2022). Modern nanocarriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 58(9), 1002–1020.

Wasilewska, A., Bielicka, M., Klekotka, U., & Kalska-Szostko, B. (2023). Nanoparticle applications in food—a review. *Food & Function*, 14(6), 2544–2567.

