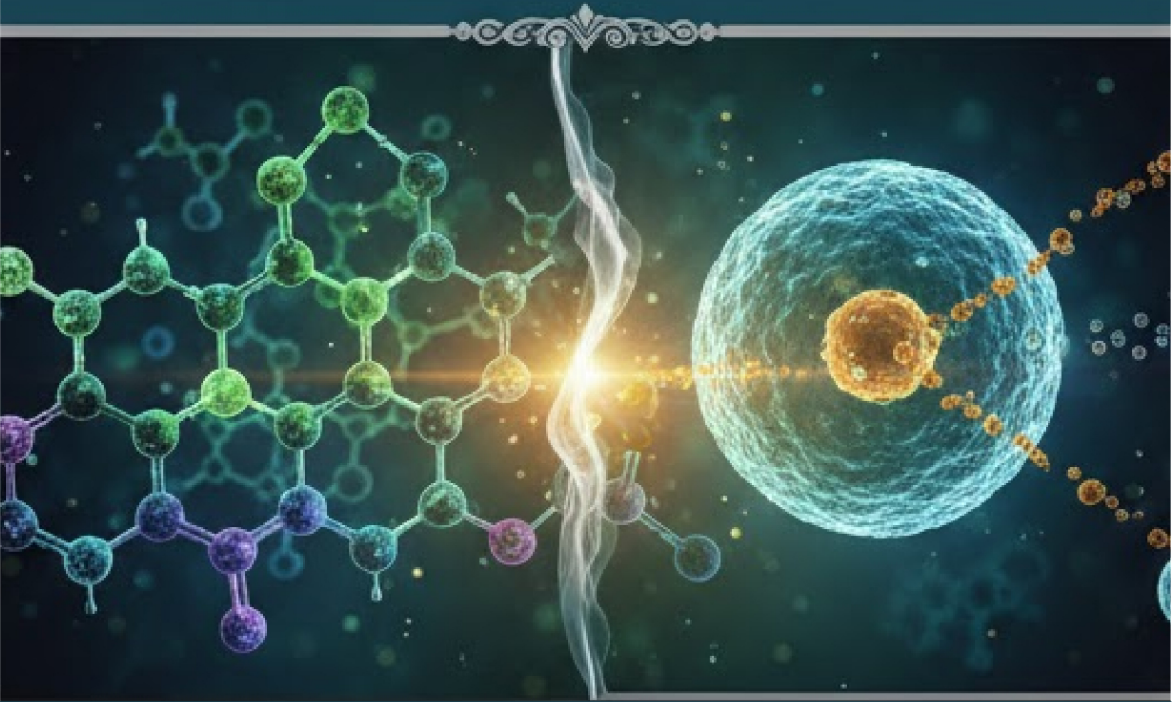


Farmakoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular



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 etiyolojisi 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.

Bitkilerin terapötik kullanımı, insanlık tarihi boyunca var olmuştur. Modern tıpta da birçok ilaç; bitkisel bileşenler içermektedir. Farklı kültürlerde geleneksel bitkisel tedaviler, çeşitli yaklaşımlarla uygulanmaktadır. Bu bölümde halk arasında kısırlık tedavisinde kullanılan bitkiler, ait olduğu familyalar, kullanılan kısımları ve kullanılışlarına ait bilgiler ele alındı.

Syzygium aromaticum (*S. aromaticum*) (eşanlamlısı: *Eugenia caryophyllata*), yaygın olarak karanfil olarak bilinir ve Doğu Endonezya'daki Maluku adalarına özgü Myrtaceae familyasından orta büyüklükte (8-12 m) bir ağaçtır. Karanfil, *Syzygium aromaticum* ağacının kokulu, kurutulmuş bir tomurcuğudur ve yemek için mutfaklarda baharat olarak kullanılır. Bu bölümde ise karanfilin biyoaktif bileşikleri ve etkinliklerine değinildi.

İlaç tasarımı ve keşif stratejileri, özellikle hesaplamalı yöntemler başta olmak üzere birçok disiplinlerarası alandaki teknolojik ve bilimsel ilerlemelerden önemli ölçüde etkilenmiştir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), yeni ilaç adaylarının daha düşük maliyet ve zaman harcamasıyla keşfedilmesini mümkün

kılarak, dünya genelindeki araştırma grupları arasında yaygın ve artan bir ilgi görmektedir. Bu yenilikçi ve devrim niteliğindeki ilaç keşif yöntemlerinin, insan sağlığının kalitesinin artırılmasına önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

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>	
EFFECTS OF PHTHALATES ON OVARIAN PHYSIOLOGY	159
<i>ENBİYA SERTTAŞ, ÖZKAN ŞİMŞEK</i>	

İÇİNDEKİLER

FLAVONOİD-NANOPARTİKÜL SİSTEMLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMA ALANLARI	176
<i>ALİ YEŞİLDAĞ, VOLKAN GELEN, ABDULSAMED KÜKÜRT</i>	
HALK ARASINDA KISIRLIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLER	191
<i>FATMA KILIÇ, SEÇİL KARAHÜSEYİN</i>	
KARANFİL	282
<i>SEÇİL KARAHÜSEYİN</i>	
GELECEĞİN FARMASÖTİK YAKLAŞIMI: BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ GELİŞTİRME(CADD)	293
<i>MEHMET SİNAN DOĞAN, MEHMET VEYSEL KOTANLI</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.

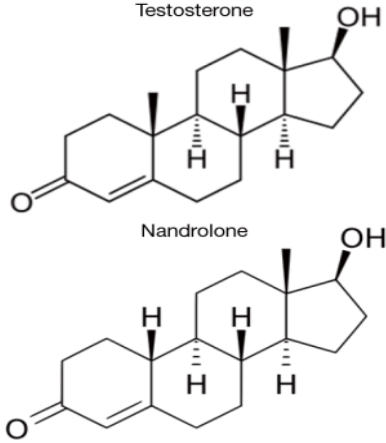
Anabolik Androjenik Steroidler (AAS), testosteron hormonunun sentetik analoglarıdır. Başlangıçta hipogonadizm, anemi ve kas erimesi gibi tıbbi durumların tedavisi için geliştirilmiş olsalar da, günümüzde sporcular ve amatör vücut geliştiriciler tarafından kas kütlesi ve gücü artırma amacıyla yaygın bir 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 hücrel 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

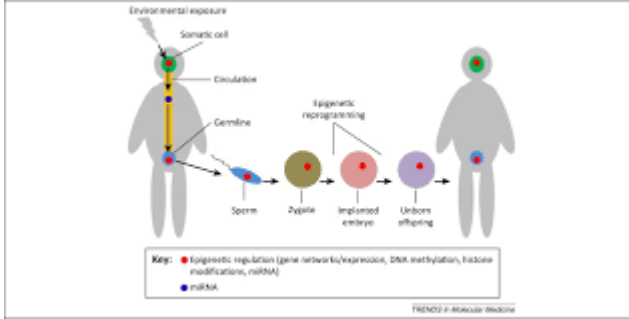
AAS kullanımı, hipotalamus-hipofiz-gonadal aksı baskılayarak (negatif geri bildirim mekanizması) vücudun kendi testosteron ve gonadotropin üretimini azaltır. Bu durum, spermatogenezi (sperm üretimi) ciddi şekilde bozar, sperm sayısında ve hareketliliğinde azalmaya, hatta kısırlığa yol açar. AAS kesildikten 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 ASOĞLU¹
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 & Bahrck, 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 kütleyle 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).

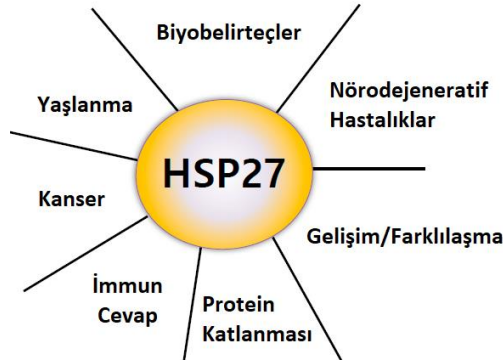
Hsp27, hem çekirdekte hem de sitoplazmada multimerik bir kompleks olarak bulunmaktadır. Normal hücrelerde Hsp27 düşük seviyelerde ifade edilmekte, ancak hücreler stres koşullarına tolerans

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 glutasyon 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 hücrel 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, hücrel 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 onkogenik 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.

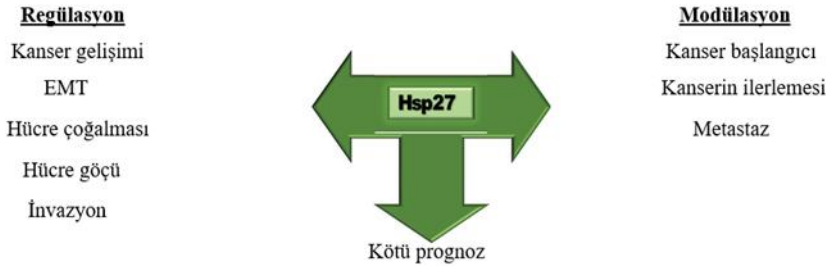
Gastrointestinal sistem tümörlerinde de benzer bulgular elde edilmiş olup özellikle de mide ve kolorektal kanserlerde yüksek Hsp27 seviyeleri, ileri tümör evresi, kötü prognoz ve azalmış genel

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 patogeneğinde 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-uyarımli 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 konusunda 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>

Thuringer, D., Jegu, 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 (Burcusa&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 nervosa, 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 geniştir 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 artırır (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 polimorfizmlerdir, 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 lümende 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, pharmacoeipigenetic 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, Thuerauf 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 üretilebilmektedir.

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 patogeneğinde 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 modölatör 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), sülfirik 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 nöromedyatör 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 sinyali 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 etkinliği sayesinde gerçekleştiği ileri sũrũlmũřtũr (Hu vd., 2007: 1121).

Nũrodejeneratif Hastalıklar

Nũrodejeneratif hastalık terim olarak, beyin ve omurilik dahil olmak ũzere sinir sistemindeki farklı nũron popũlasyonlarını etkileyip ŧlũmlerine yol açan patolojik bir durum olarak tanımlanmaktadır (Vejux, 2023: 11465.). Yaşlanan kũresel nũfus ve tedavilerin eksikliği ile yaşa bağlı nũrodejeneratif hastalıklar giderek artan bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Nũrodejeneratif hastalıklar için başlıca risk faktũrleri yaş olsa da cinsiyetin de ŧnemli bir risk faktũrũ olduğu bildirilmiştir. Nũrodejeneratif hastalıklar bilişsel 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 hastlığı gibi hastalıkların her biri farklı klinik sendromlar ve patolojik ŧzellikler gũsteren nũrodejeneratif hastalıklar olarak bilinmektedir (Kiernan vd., 2011:942; Bloomingdale vd., 2022:1399; Ciurea vd., 2023: 10809).

Gũnũmũzde, nũrodejeneratif hastalıklar için yeterli sayıda tedavi bulunmamakta ve kullanılan yũntemler de nispeten dũřũk bir başarı oranına sahiptir. Bu durum, yeni potansiyel tedavi edici ajanların geliştirilmesi ve klinik çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Nũrodejeneratif hastalıkları kusurlu protein bozunumu, serbest radikal oluşumu, reaktif oksijen tũrlerinin (ROS) ařırđ ũretimi, bozulmuş metabolizma yolakları, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve ağır metal toksisitesi gibi çeşitli mekanizmalar tetiklemekte ve terapũtik 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 çözünür 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 sülfhidrasyonun 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 gözlemlenmiştir (Paul & Pieper, 2024: 4) Ancak, H_2S seviyelerinin yükseldiği durumlar da organizma için zararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Örneğin, Down sendromunda kromozom 21 üzerindeki sistatinyoninsentaz (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), Aβ1-40 uygulamasıyla BV-2 mikrogliya hücrelerinin canlılığında önemli ölçüde azalma gözlemlendiğini ve Ekzojen H₂S donörü NaHS (25-500 µM) 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 Aβ 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) (Aβ (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 Aβ (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 Aβ

(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 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-ilacı 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 mikrogiallarda 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 olduğu 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 Aβ 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 Aβ kaynaklı hücre hasarına karşı koruyabileceğı ileri sürülmüştür. S-Aspirin'inin, Aβ kaynaklı artan TNF-α ve NO üretimini azaltarak apoptoz riskini azalttığı gözlemlenmiştir. S-Aspirin ile Aβ-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 Aβ 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

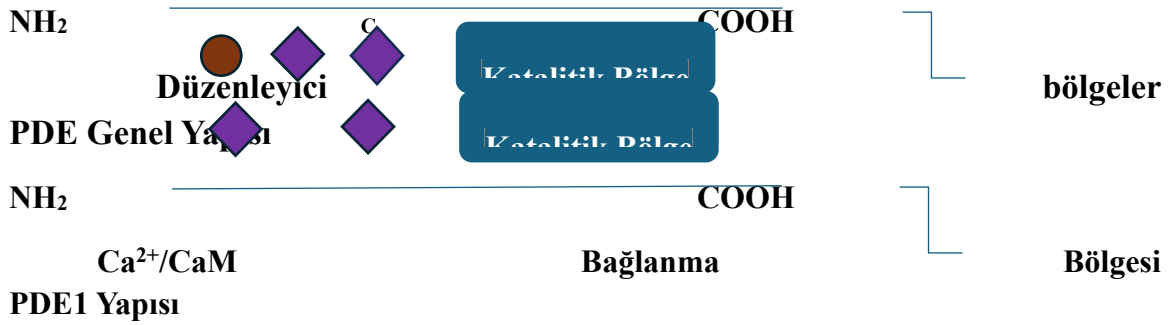
PDE	Başlıca doku/organ dağılımı	cAMP/cGMP afinitesi
PDE1	Kalp, beyin, akciğer, düz kas	
PDE2	Adrenal bez, kalp, akciğer, karaciğer, trombosit	
PDE3	Kalp, akciğer, karaciğer, trombosit, immün hücre	cAMP-selektif
PDE4		cAMP-spesifik
HPDE4	Beyin, pariyetal hücre, immün hücre, havayolu düz kası	
LPDE4	İmmün 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

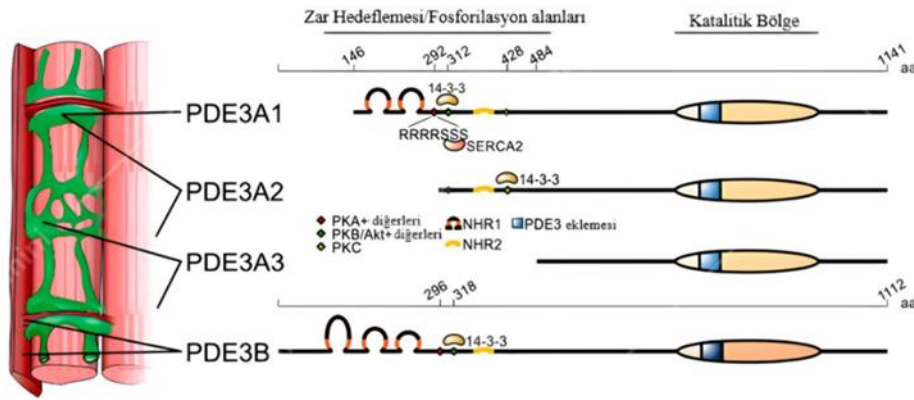
PDE3 ailesine ait enzimler, PDE3A ve PDE3B olmak üzere iki ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. PDE3A geni, farklı transkripsiyon başlangıç bölgeleri ve mRNA üzerindeki alternatif başlama kodonları (AUG) aracılığıyla üç farklı izoform (veya bazı kaynaklarda belirtildiği üzere "varyant") üretmektedir. 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 izofomlarının 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:

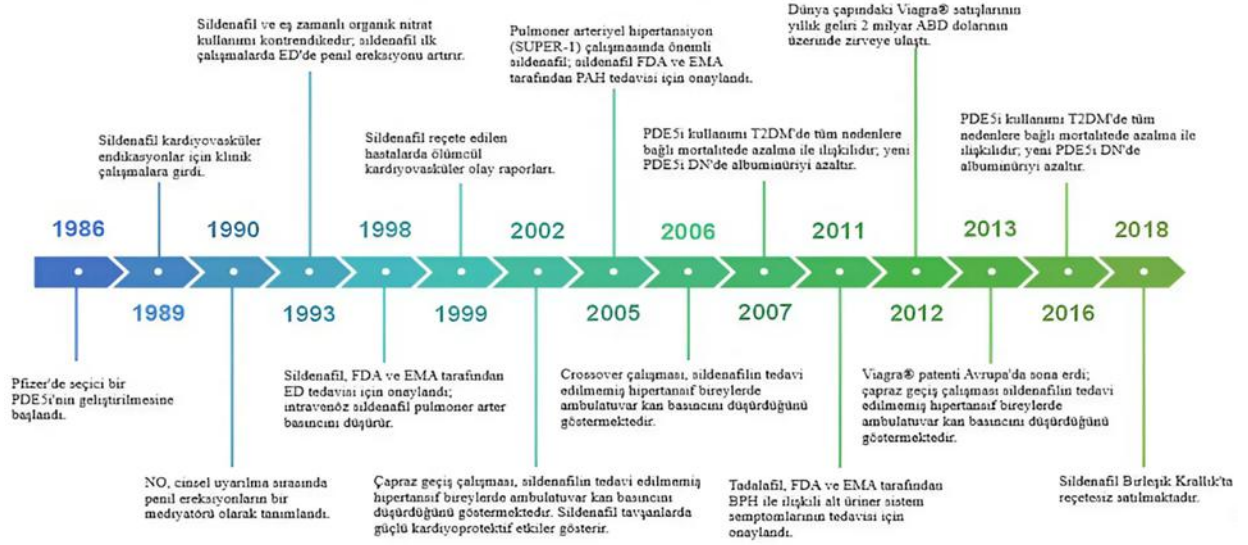
Sildenafil: Etki başlangıcı 30–60 dakika, etki süresi yaklaşık 4–6 saattir. Yüksek yağlı yemeklerle alındığında emilimi gecikebilir.

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 duyarsız 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 atriyuma 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, vinposetin, 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'î. Badi'î'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, Sarmento 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

EFFECTS OF PHTHALATES ON OVARIAN PHYSIOLOGY

Enbiya SERTTAŞ¹
Özkan ŞİMŞEK²

Introduction

Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) are defined as exogenous substances that interfere with the normal synthesis, secretion, transport, receptor binding, and/or biological actions of endogenous hormones, or that mimic hormonal effects (Calafat & Needham, 2007). These chemicals are widely distributed in the environment, foods, and numerous consumer products, and they can adversely affect both female and male reproductive systems. In recent decades, increasing incidence rates of hormone-dependent cancers, infertility, and reduced fertility have drawn attention to the potential role of environmental EDC exposure in reproductive health disorders (Porte et al., 2006).

¹ DVM, Department of Physiology, Institute of Health Sciences, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Türkiye, Orcid: 0009-0002-2562-8921

² Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Türkiye, Orcid: 0000-0003-3340-9382

Epidemiological data indicate that infertility has become a major global public health concern. According to 2015 estimates, approximately 8–12% of couples worldwide experience infertility or subfertility, and 6.7% of women are classified as infertile (ICMART, 2009). In parallel, a substantial decline in male reproductive parameters has been reported, with an estimated 32.5% reduction in sperm concentration over the past 50 years. These long-term and global adverse trends in reproductive health have prompted increasing concern regarding the contribution of EDCs as potential etiological factors (Sengupta et al., 2018).

Among environmental EDCs, phthalates have attracted particular attention due to their widespread use and well-documented reproductive toxicity. Phthalates are diesters of phthalic acid that are extensively used as plasticizers to enhance the flexibility and durability of plastics. They are commonly incorporated as solvents or plasticizers in a wide range of consumer products, including shampoos, perfumes, cosmetics, food packaging materials, beverage containers, household cleaning products, shower curtains, building materials, and garden hoses (Hannon et al., 2014). Owing to their extensive applications, human exposure to phthalates has become virtually unavoidable.

Both epidemiological and experimental studies have demonstrated that phthalate exposure is associated with a variety of adverse health outcomes, including metabolic, endocrine, and developmental disorders; however, the strongest and most consistent associations have been observed with reproductive dysfunctions (Heudorf et al., 2007). In the context of female reproduction, accumulating evidence suggests that phthalates may disrupt key ovarian physiological processes, such as folliculogenesis, steroidogenesis, and oocyte quality. Nevertheless, the underlying mechanisms of action and the exposure-dependent effects of

phthalates on ovarian function have not yet been fully elucidated (Högberg et al., 2007).

In light of these considerations, further investigation of the effects of environmentally relevant and human exposure-reflective phthalate levels on the female reproductive system, particularly ovarian physiology, is of critical importance. A comprehensive understanding of the molecular and cellular mechanisms through which phthalates impair ovarian function will contribute to the development of preventive strategies aimed at protecting reproductive health and improving risk assessment frameworks for environmental endocrine disruptors (Sengupta et al., 2018).

Overview of Phthalates and Their Applications

Phthalates are among the synthetic chemicals that are ubiquitously present in the environment, leading to inevitable daily exposure for individuals. Chemically, this group of compounds consists of alkyl diesters of phthalic acid and is classified according to the length of their alkyl chains (Heudorf et al., 2007). In their pure form, phthalates generally exist as colorless, odorless, and oily liquids; they exhibit significant lipophilic properties and demonstrate limited solubility in water (Hannon et al., 2014).

These chemicals are primarily utilized as plasticizers, solvents, and auxiliary components. Due to these functional properties, they are widely incorporated into numerous consumer, medical, and industrial products (Hannon & Flaws, 2015; Hernández-Díaz et al., 2008). Phthalates are particularly preferred in polyvinyl chloride (PVC) materials to enhance the flexibility and mechanical durability of plastics. Consequently, they are found in a broad spectrum of products, including flooring materials, food and beverage packaging, shower curtains, automotive components, and children's toys (Kelley et al., 2011). Furthermore, they serve as solvents or carrier phases in personal care products such as

perfumes, hairsprays, lotions, and nail polishes, and as excipients in the enteric coatings of certain oral pharmaceutical preparations and dietary supplements (Kelley et al., 2011; Hernández-Díaz et al., 2008).

The fact that phthalates are not integrated into the plastic polymer matrix through covalent bonds causes these compounds to leach from products and be released into the environment over time. This explains the widespread detection of phthalates in environmental media such as air, soil, water, and sediment. Humans are continuously exposed to these substances primarily through oral ingestion, inhalation, and dermal contact (Berge et al., 2013; Martine et al., 2013; Wittassek et al., 2011). Once entering the organism, phthalates undergo rapid metabolic transformation into monoester derivatives and oxidative metabolites; it is widely accepted that toxic effects are largely mediated through these metabolites (Wittassek et al., 2011; Koch & Calafat, 2009).

Findings from biomonitoring studies indicate that 75–100% of the general population is exposed to various types of phthalates in daily life (CDC, 2009). Such pervasive and continuous exposure necessitates a detailed and multifaceted investigation of the potential effects of phthalates on human health, particularly within the context of the endocrine system and reproductive functions. (Heudorf et al., 2007)

Ovarian Folliculogenesis

The ovaries are the fundamental organs of the female reproductive system, responsible for both oocyte production and the synthesis of steroid hormones essential for reproduction. The structure and function of the ovary undergo a continuous process of change and remodeling throughout the reproductive lifespan, beginning in the embryonic period and concluding with menopause. At the core of this dynamic process lies follicular development, or

folliculogenesis, which ensures the growth and maturation of the oocyte (Peters et al., 1975).

Folliculogenesis is a complex, multi-stage, and tightly regulated biological process encompassing oocyte growth, follicle maturation, and preparation for ovulation. The foundation of this process is established during the embryonic stage, where the differentiation of primordial germ cells into oogonia and the formation of primordial follicles determine the finite follicular reserve to be utilized throughout a female's life (Sawyer et al., 2002; Gondos, 1973).

During the reproductive lifespan, only a fraction of primordial follicles are activated to progress through the primary, preantral, and antral stages in preparation for ovulation, while the vast majority undergo atresia. Selected antral follicles respond to gonadotropins, initiating the process that culminates in ovulation and the subsequent formation of the corpus luteum (McGee & Hsueh, 2000; Reddy et al., 2010)

Ovarian Steroidogenesis

One of the fundamental functions of the ovary is the synthesis and secretion of sex steroid hormones (Rimon-Dahari et al., 2016). These hormones play a vital role in regulating the growth, differentiation, and functions of reproductive tissues (Mcnatty et al., 1979). The production of ovarian steroid hormones is essential for the continuity of the female reproductive cycle and the maintenance of fertility. In this context, the entire reproductive cycle is directly dependent on the steroid hormone synthesis capacity of the somatic cells within the ovary. Steroidogenesis is a complex, multi-step process that is enzymatically regulated (Rimon-Dahari et al., 2016).

In the ovary, the primary sites of sex steroid hormone production are the mature antral follicles and the corpus luteum formed after ovulation (Rimon-Dahari et al., 2016). Antral follicles

consist of theca and granulosa cells, which undertake distinct but complementary tasks during the steroidogenesis process. The hormonal responses of these cells are explained by the “two-cell, two-gonadotropin” model; under the influence of LH, androgens synthesized in the theca cells are transported to the granulosa cells, where they are aromatized and converted into estrogens under FSH stimulation. Thus, through the cell-specific effects of LH and FSH, follicular steroid hormone production is maintained in a coordinated and efficient manner (Azhar & Reaven, 2002).

Effects of Phthalates on Folliculogenesis

Phthalates can adversely affect numerous stages of folliculogenesis, ranging from early oocyte and primordial follicle programming (Kim et al., 2002; Zhang et al., 2014) and the rate of primordial reserve utilization (Hannon et al., 2014; Moyer & Hixon, 2012) to the survival of growing and antral follicles (Xu et al., 2010; Hiroshi et al., 2012; Craig et al., 2013) and ovulation–luteal function (Herreros et al., 2013). These effects may manifest as reduced oocyte survival, impaired primordial follicle formation, loss of the ovarian reserve due to accelerated primordial follicle recruitment, increased atresia in growing follicles, suppression of antral follicle growth, and functional disruptions in ovulation–luteal processes (Hannon & Flaws, 2015).

During the early stages of ovarian development, exposure to MEHP in murine fetal oocytes reduced oocyte viability; when evaluated alongside decreased *Nd1* mRNA levels and increased *Sod1* mRNA levels, this condition was associated with an imbalance in oxidative stress (Kim et al., 2002; Agarwal et al., 2003). Furthermore, DiBP exposure during pregnancy increased the number of degenerate oocytes and oocyte-free follicles in fetal rat ovaries, leading to the disruption of ovarian architecture (Ray et al., 2012).

In adult mice, a decrease in primordial follicles and an increase in primary follicles were detected following DEHP exposure, which has been interpreted as the acceleration of primordial follicle recruitment (Hannon et al., 2014). Similarly, DEHP exposure during the early postnatal period reduced primordial follicles while increasing the number of preantral and antral follicles; it has been reported that this effect persists in adult F1 offspring (Zhang et al., 2013). In utero MEHP exposure has also been linked to an increase in preantral and antral follicles and markers of premature reproductive aging. Given the non-renewable nature of the primordial follicle reserve, such accelerated recruitment processes are considered a potential risk factor that could lead to a shortened reproductive lifespan (Moyer & Hixon, 2012).

During the growing and antral follicle stages, phthalates have been shown to negatively impact follicle survival by increasing atresia and disrupting ovulation–luteal functions. In adult rats, DEHP exposure elevated the number of atretic follicles by increasing granulosa cell apoptosis and reduced the populations of primary and secondary follicles (Xu et al., 2010; Grande et al., 2007). In the luteal phase, it has been reported that different phthalate types can exert variable interspecies effects on the number and morphology of the corpus luteum, although the underlying mechanisms have not yet been fully elucidated (Masutomi et al., 2003; Herreros et al., 2013).

Effects of Phthalates on Steroidogenesis

Steroidogenesis is a process highly sensitive to environmental endocrine disruptors, as the stages of hormone synthesis depend on numerous enzymes and regulatory signaling pathways. In this context, phthalates particularly DEHP and its primary metabolite, MEHP stand out among plasticizers capable of dysregulating steroidogenesis by altering ovarian steroid hormone levels and steroidogenic enzyme expression in both in vivo and in

vitro models (Moyer & Hixon, 2012; Grande et al., 2007). Current evidence indicates that phthalate exposure can affect ovarian steroid hormone production across a wide temporal range, extending from developmental periods to adulthood (Berman & Laskey, 1993).

Pregnancy and early developmental stages are among the most sensitive exposure windows for ovarian steroidogenesis; exposure during these periods has been shown to produce long-lasting and transgenerational effects. In experimental animal models, gestational DEHP exposure has been reported to be associated with increased estradiol and decreased testosterone levels in the F1 generation, and decreased progesterone levels in the F2 generation (Martine et al., 2013; Marsee et al., 2006). These hormonal changes are accompanied by intergenerational differences in the ovarian expression of key steroidogenic enzymes, such as Hsd3b1, Hsd17b1, Cyp19a1, and Cyp11b1, suggesting that phthalate exposure may induce transgenerational alterations in ovarian steroidogenesis (Doull et al., 1999).

Indeed, the fact that MEHP exposure during late gestation leads to increased serum FSH and estradiol levels in adulthood, despite a decrease in ovarian Star and Cyp19a1 mRNA levels, suggests that phthalates may simultaneously affect multiple stages of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal (HPG) axis. The estrous cycle alterations reported in the same study further support this multi-level impact (Moyer & Hixon, 2012).

The effects of phthalate exposure on ovarian steroidogenesis during prepubertal and adult periods vary depending on factors such as the route, duration, and dose of exposure. Inhalation exposure to DEHP has been reported to increase serum LH and estradiol levels in the prepubertal period; despite an increase in ovarian Cyp19a1 expression with prolonged exposure, a delay in vaginal opening and the age of first estrus, along with increased irregular estrous cycles, have been reported (Ma et al., 2006).

Conversely, short-term high-dose oral DEHP exposure has been shown to decrease progesterone and estradiol levels and create an upward trend in LH levels. Furthermore, the fact that granulosa cells isolated from prepubertal rats exposed to DEHP show a decrease in ex vivo progesterone production despite FSH and LH stimulation suggests that phthalates may target the early stages of steroidogenesis, particularly processes such as the transport of cholesterol into the mitochondria (Svechnikova et al., 2007). In adulthood, DEHP exposure is also associated with estradiol suppression, increased FSH, the failure of the LH peak required for ovulation, and anovulation. At higher doses and longer durations of exposure, simultaneous declines in testosterone, progesterone, and gonadotropin levels occur, alongside apoptosis and cell cycle arrest in granulosa cells (Davis et al., 1994).

In vitro studies more clearly reveal the direct cellular targets and potential mechanisms of phthalates on ovarian steroidogenesis. Specifically, MEHP exposure has been shown to suppress estradiol production in granulosa cells; this suppression persists even under stimulation with testosterone, FSH, or cAMP analogs (Davis et al., 1994; Lovecamp et al., 2003). This suggests that phthalates may disrupt estradiol synthesis not only through the upper stages of gonadotropin-cAMP signaling but also at downstream levels, such as aromatase (Cyp19a1) expression or enzyme activity. Overall, existing evidence demonstrates that phthalate exposure dysregulates ovarian steroidogenesis at both developmental windows and in adulthood, particularly at the level of antral follicles and granulosa cells.

The reduction in estradiol production is often accompanied by Cyp19a1 suppression, increased oxidative stress, cell cycle disruptions, and the development of follicular atresia (Wang et al., 2012; Craig et al., 2014; Reinsberg et al., 2009). Additionally, reported changes in progesterone production and luteotropic signals

in luteal cells indicate that phthalates may also affect post-ovulatory processes (Romani et al., 2014).

Conclusion

Accumulating experimental and epidemiological evidence demonstrates that phthalates represent potent endocrine-disrupting chemicals capable of perturbing ovarian steroidogenesis across multiple life stages. Both developmental and adult exposures have been shown to disrupt key components of the steroidogenic machinery, including gonadotropin signaling, cholesterol transport, and the expression and activity of critical enzymes such as StAR and aromatase. These disruptions result in altered ovarian steroid hormone profiles, impaired follicular dynamics, and compromised ovulatory and luteal functions, highlighting the vulnerability of ovarian physiology to phthalate-induced endocrine interference.

Importantly, the effects of phthalates on ovarian steroidogenesis appear to be highly dependent on the timing, duration, and route of exposure, with developmental windows representing particularly sensitive periods that may lead to persistent or intergenerational alterations in ovarian function. While in vitro studies have provided valuable mechanistic insights into direct cellular targets of phthalates, further research integrating environmentally relevant exposure levels, longitudinal designs, and molecular endpoints is required to fully elucidate their impact on female reproductive health. A deeper understanding of these mechanisms will be essential for improving risk assessment strategies and for developing effective preventive approaches aimed at minimizing phthalate-related reproductive toxicity.

References

Agarwal, A., Saleh, R. A., & Bedaiwy, M. A. (2003). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*, 79(4), 829-843.

Azhar, S., & Reaven, E. (2002). Scavenger receptor class BI and selective cholesteryl ester uptake: partners in the regulation of steroidogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 195(1-2), 1-26.

Bergé, A., Cladière, M., Gasperi, J., Coursimault, A., Tassin, B., & Moilleron, R. (2013). Meta-analysis of environmental contamination by phthalates. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(11), 8057-8076.

Berman, E., & Laskey, J. W. (1993). Altered steroidogenesis in whole-ovary and adrenal culture in cycling rats. *Reproductive Toxicology*, 7(4), 349-358.

Calafat, A. M., & Needham, L. L. (2007). Human exposures and body burdens of endocrine-disrupting chemicals. In *Endocrine-disrupting chemicals: from basic research to clinical practice* (pp. 253-268). Totowa, NJ: Humana Press.

Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health.

Craig, Z. R., Hannon, P. R., Wang, W., Ziv-Gal, A., & Flaws, J. A. (2013). Di-n-butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles. *Biology of Reproduction*, 88(1), 23-1.

Craig, Z. R., Singh, J., Gupta, R. K., & Flaws, J. A. (2014). Co-treatment of mouse antral follicles with 17 β -estradiol interferes

with mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP)-induced atresia and altered apoptosis gene expression. *Reproductive Toxicology*, 45, 45-51.

Davis, B. J., Maronpot, R. R., & Heindel, J. J. (1994). Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128(2), 216-223.

Davis, B. J., Weaver, R., Gaines, L. J., & Heindel, J. J. (1994). Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-cAMP stimulation in rat granulosa cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128(2), 224-228.

Doull, J., Cattley, R., Elcombe, C., Lake, B. G., Swenberg, J., Wilkinson, C., et al. (1999). A cancer risk assessment of di (2-ethylhexyl) phthalate: application of the new US EPA Risk Assessment Guidelines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 29(3), 327-357.

Gondos, B. (1973). Intercellular bridges and mammalian germ cell differentiation. *Differentiation*, 1(2), 177-182.

Grande, S. W., Andrade, A. J., Talsness, C. E., Grote, K., Golombiewski, A., Sterner-Kock, A., & Chahoud, I. (2007). A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. *Toxicology*, 229(1-2), 114-122.

Hannon, P. R., & Flaws, J. A. (2015). The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in Endocrinology*, 6, 8.

Hannon, P. R., Peretz, J., & Flaws, J. A. (2014). Daily exposure to Di (2-ethylhexyl) phthalate alters estrous cyclicity and accelerates primordial follicle recruitment potentially via dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in adult mice. *Biology of Reproduction*, 90(6), 136-1.

Hernández-Díaz, S., Mitchell, A. A., Kelley, K. E., Calafat, A. M., & Hauser, R. (2008). Medications as a potential source of exposure to phthalates in the US population. *Environmental Health Perspectives*, 117(2), 185.

Herreros, M. A., Gonzalez-Bulnes, A., Iñigo-Nuñez, S., Contreras-Solis, I., Ros, J. M., & Encinas, T. (2013). Toxicokinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and its effects on luteal function in sheep. *Reproductive Biology*, 13(1), 66-74.

Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., & Angerer, J. (2007). Phthalates: toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), 623-634.

Hiroshi, I., Kazuhiro, C., Akihito, Y., Izuru, M., Chiharu, F., Yumi, T., et al. (2012). Evaluation of ovarian toxicity of mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) using cultured rat ovarian follicles. *The Journal of Toxicological Sciences*, 37(3), 483-490.

Högberg, J., Hanberg, A., Berglund, M., Skerfving, S., Remberger, M., Calafat, A. M., et al. (2007). Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental Health Perspectives*, 116(3), 334.

International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) (2009). World collaborative report on assisted reproductive technology, 2002. *Human Reproduction*, 24(9), 2310–2320.

Kelley, K. E., Hernández-Díaz, S., Chaplin, E. L., Hauser, R., & Mitchell, A. A. (2011). Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environmental Health Perspectives*, 120(3), 379.

Kim, E. J., Kim, J. W., & Lee, S. K. (2002). Inhibition of oocyte development in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed

to di-2-ethylhexyl phthalate. *Environment International*, 28(5), 359-365.

Koch, H. M., & Calafat, A. M. (2009). Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1526), 2063-2078.

Lovekamp-Swan, T., Jetten, A. M., & Davis, B. J. (2003). Dual activation of PPAR α and PPAR γ by mono-(2-ethylhexyl) phthalate in rat ovarian granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 201(1-2), 133-141.

Ma, M., Kondo, T., Ban, S., Umemura, T., Kurahashi, N., Takeda, M., & Kishi, R. (2006). Exposure of prepubertal female rats to inhaled di (2-ethylhexyl) phthalate affects the onset of puberty and postpubertal reproductive functions. *Toxicological Sciences*, 93(1), 164-171.

Marsee, K., Woodruff, T. J., Axelrad, D. A., Calafat, A. M., & Swan, S. H. (2006). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environmental Health Perspectives*, 114(6), 805.

Martine, B., Cendrine, D., Fabrice, A., & Marc, C. (2013). Assessment of adult human exposure to phthalate esters in the Urban Centre of Paris (France). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 90(1), 91-96.

Masutomi, N., Shibutani, M., Takagi, H., Uneyama, C., Takahashi, N., & Hirose, M. (2003). Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology*, 192(2-3), 149-170.

McGee, E. A., & Hsueh, A. J. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*, 21(2), 200-214.

McNatty, K. P., Makris, A., Degrazia, C., Rapin, O., & Ryan, K. J. (1979). The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 49(5), 687-699.

Moyer, B., & Hixon, M. L. (2012). Reproductive effects in F1 adult females exposed in utero to moderate to high doses of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP). *Reproductive Toxicology*, 34(1), 43-50.

Peters, H., Byskov, A. G., Himmelstein-Braw, R., & Faber, M. (1975). Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. *Reproduction*, 45(3), 559-566.

Porte, C., Janer, G., Lorusso, L. C., Ortiz-Zarragoitia, M., Cajaraville, M. P., Fossi, M. C., & Canesi, L. (2006). Endocrine disruptors in marine organisms: approaches and perspectives. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 143(3), 303-315.

Ray, B., D'Souza, A. S., Kumar, V., Pugazhandhi, B., D'Souza, M. R., Nayak, D., et al. (2012). Ovarian development in Wistar rat treated prenatally with single dose diisobutyl phthalate. *Bratislavske Lekarske Listy*, 113(10), 577-582.

Reddy, P., Zheng, W., & Liu, K. (2010). Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 96-103.

Reinsberg, J., Wegener-Toper, P., van der Ven, K., van der Ven, H., & Klingmueller, D. (2009). Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on steroid production of human granulosa cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 239(1), 116-123.

Rimon-Dahari, N., Yerushalmi-Heinemann, L., Alyagor, L., & Dekel, N. (2016). Ovarian folliculogenesis. *Molecular*

Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development, 167-190.

Romani, F., Tropea, A., Scarinci, E., Federico, A., Russo, C. D., Lisi, L., et al. (2014). Endocrine disruptors and human reproductive failure: the in vitro effect of phthalates on human luteal cells. *Fertility and Sterility*, 102(3), 831-837.

Sawyer, H. R., Smith, P., Heath, D. A., Juengel, J. L., Wakefield, S. J., & McNatty, K. P. (2002). Formation of ovarian follicles during fetal development in sheep. *Biology of Reproduction*, 66(4), 1134-1150.

Sengupta, P., Borges Jr, E., Dutta, S., & Krajewska-Kulak, E. (2018). Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Human & Experimental Toxicology*, 37(3), 247-255.

Svechnikova, I., Svechnikov, K., & Soder, O. (2007). The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. *Journal of Endocrinology*, 194(3), 603-609.

Wang, W., Craig, Z. R., Basavarajappa, M. S., Gupta, R. K., & Flaws, J. A. (2012). Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 258(2), 288-295.

Wittassek, M., Koch, H. M., Angerer, J., & Brüning, T. (2011). Assessing exposure to phthalates—the human biomonitoring approach. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(1), 7-31.

Xu, C., Chen, J. A., Qiu, Z., Zhao, Q., Luo, J., Yang, L., et al. (2010). Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague–Dawley rats following combined oral exposure to benzo [a] pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicology Letters*, 199(3), 323-332.

Zhang, T., Li, L., Qin, X. S., Zhou, Y., Zhang, X. F., Wang, L. Q., et al. (2014). Di-(2-ethylhexyl) phthalate and bisphenol A exposure impairs mouse primordial follicle assembly in vitro. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 55(4), 343-353.

Zhang, X. F., Zhang, L. J., Li, L., Feng, Y. N., Chen, B., Ma, J. M., et al. (2013). Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 54(5), 354-361. Geçerli belgede kaynak yok.

BÖLÜM 10

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.

BÖLÜM 11

HALK ARASINDA KISIRLIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLER

FATMA KILIÇ¹
SEÇİL KARAHÜSEYİN²

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) infertiliteyi bir yıl ya da daha fazla süreyle herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanılmaması ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen hamileliğin gerçekleşmemesi durumu olarak tanımlamaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %8-10 kadarını kapsayan, ciddi bireysel ve aile içi problemlere neden olabilen, bölgeden bölgeye sıklığı ve nedenleri farklılıklar gösteren bir sağlık sorunudur. Son yıllarda infertilitenin bir üreme sağlığı sorunu olduğu belirtilmektedir. DSÖ'nün tahminlerine göre, dünyada 60-80 milyon infertil çift

¹ Ecz., Fatma Kılıç, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., Adana/Türkiye, fatmaaklc.2727@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Seçil Karahüseyin, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., Adana/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3515-2974, skarahuseyin@cu.edu.tr/secilkarahuseyin88@gmail.com

olduğu belirtilmektedir. Buna göre dünyada infertilite prevalansının %15 olduğu, yani her altı çiftten birinin etkilendiği belirtilmektedir. Türkiye’de ise bu oran evli çiftlerin %10-20 kadar olduğu belirtilmektedir. Sağlık Bakanlığının 2009 yılı verilerine göre Türkiye’de 2 milyon kişi infertildir. Ayrıca toplumda sıklığının %6-10 olduğu bilinen ve anovulasyona sebep olan polikistik over sendromunun (PKOS) kadın kısırlılığının ilk sıralarda gelen sebeplerinden biri olduğu belirtilmektedir (Akbel ve Karabağ , 2012).

Obezite infertilite etiyolojisinde majör sebebiyet veren bir nedendir. Normal ağırlıktaki kadınlara göre obez kadınlarda doğurganlığın daha düşük olmasının nedeni obeziteyle birlikte meydana gelen hormonal, oosit, endometriyal ve metabolik bozukluklar olarak sıralanmaktadır (Korkmaz ve Karakurt, 2015). Yapılan  alışmalar, antropometrik ölçümlerle gebelik zamanı arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bir çalışmada hafif şişman ve obez kadınların normal ağırlıktaki kadınlara göre gebe kalma zamanının daha uzun olduğu saptanmıştır. Ayrıca bel çevresi 88 cm üzerine çıktığında da doğurganlık oranının azaldığı bulunmuştur (Bulut ve şahin, 2021). Obezite ve fertilite arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. İnfertil kadınlarda obezite oranı fertil kadınlara göre 7,5 kat fazla bulunmuştur. Bu çalışmalarda infertil bireylerde obezite oranının ve bel çevresi değerlerinin yüksek olduğu g r lmektedir. Benzer çalışmalarda infertil

kadınların %29,9'unun hafif şişman ve %20,8'inin obez olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak katılımcıların %42,9'unun bel çevresi 88 cm'den fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada katılımcılar bitkisel ürün kullanan ve kullanmayanlar olarak gruplandırıldığında katılımcıların vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi değerleri ve sınıflamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bitkisel ürün kullanan ve kullanmayan katılımcılar arasında anlamlı bir farklılık olmamasının sebebinin infertil bireylerdeki yüksek VKİ ve bel çevresi değerlerinin olması düşünülmüştür. Kadının doğurganlığı biyolojik bir gerçek olmasının yanı sıra, aynı zamanda toplumdaki cinsiyet rolünün belirleyicisi olmaktadır (Bahadır, 2019).

Çoğu kültürde ebeveynlik ve gebelik yaşamdaki önemli gelişimsel basamaklardan biri olarak görülmekte ve üremedeki yetersizlik çoğunlukla sosyal bir damgaya sebep olmaktadır. Çocuk sahibi olmak, birçok kültürde psikolojik, ekonomik ve sosyal boyutları olan, bireylere ayrıcalık ve itibar kazandıran bir durum olmaktadır. Ebeveynler çocuklarına toplumdaki cinsiyet rollerini ve sosyal kuralları doğdukları andan itibaren öğretmeye başlarlar. Bu kültürel aktarımlarla yetişen bireyler infertiliteyi, erkekler için erkekliğin gereğini yerine getirememek, kadınlar içinse toplumda oluşan annelik beklentisini karşılayamamak olarak görmektedir (Yaşar Fırat ve ark., 2021).

Bitkilerin terapötik kullanımı, insanlık tarihi boyunca var olmuştur. Modern tıpta da birçok ilaç, bitkisel bileşenler içermektedir. Farklı kültürlerde geleneksel bitkisel tedaviler, çeşitli yaklaşımlarla uygulanmaktadır. Batı toplumlarında genellikle tek bir bitki kullanılarak bitkisel tedavi gerçekleştirilirken, Çin Tıbbı'nda bitkiler karışım olarak kullanılır. Nöropati, Çin Tıbbı, Homeopati, Ayurveda, Unani ve Kampo gibi yöntemlerde bitkisel tedaviler sıkça tercih edilirken, osteopatide daha az kullanıldığı bilinmektedir. Hindistan, Çin, Kanada, Kore, Nijerya ve Endonezya gibi birçok ülke, geleneksel tıbbi sağlık sistemlerinde tanımlamış ve bitkisel tedavi için ulusal düzenlemeler yapmıştır. Bitkisel tedavilerin düşük maliyeti, kolay ulaşılabilirliği ve yan etkilerden kaçınma avantajı, infertilite tedavisinde sıkça tercih edilmesine yol açmıştır. Bitkisel tedaviyi kullananları genellikle düşük eğitim seviyesine sahip, düşük gelirli ve genç çiftler oluşturmaktadır. Zini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada infertil erkeklerin %31'inin tamamlayıcı terapiyi kullandığı ve kullanılan terapilerin %64'ünün multivitamin tabletleri, %20'sinin ise bitkisel ürünler olduğu belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da infertil kadınların %27'si tamamlayıcı tedaviye yönelmiş ve bunların %68'inin bitkisel karışım kullandığı saptanmıştır. Katılımcılar bitkisel ürün kullanım nedenlerini “umut” ve “ilaçların yan etkileri” diye belirtmişlerdir (Zini ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda medikal tedaviye ek olarak alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasının infertil

kadınlarda pozitif sonuçlar sağladığı saptanmıştır (İrkin ve Öztürk, 2022).

Erkek cinsel disfonksiyonlarında (impotans, erektil bozukluklar, ejakülasyon bozuklukları), anormal semen parametrelerinde, immünolojik infertilite, genital enfeksiyonlar (kronik prostatit, testis inflamasyonu) ve varikozel sorunların tedavisinde akupunkturun etkili olabileceği bildirilmiştir. Klinik etkisinin, somatik afferent sinirleri aktive etmesi, kas ve derinin aktivasyonu ile gerçekleştiği belirtilmiştir. Anormal semen parametreleri, immünolojik infertilite ve kronik genital enfeksiyonlarda Çin bitkilerinin etkili olduğu saptanmıştır. Spinal kord yaralanması kaynaklı ejakülasyon bozuklukları, psikojenik anejakülasyon sorunları, kronik prostatit ve immünolojik infertilitedeyse masajın pozitif etkisi olduğu bulunmuştur. (Bora ve ark., 2015). Erkeğe bağlı infertilitenin altında yatan sebepler arasında varikozel, idiyopatik-açıklanamayan-infertilite, obstrüksiyon, inmemiş testis, immünolojik mekanizmalar, ejakülasyon bozukluğu, testiküler yetmezlik, ilaç-radyasyon etkisi ve endokrin bozukluklar sıralanmaktadır (Taştan ve ark., 2020). Bununla birlikte, bu sebeplerin pek çoğunun hücre düzeyinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif strese bağlı ortaya çıktığı ya da ROS artışı ile hücrede patolojisini tamamladığı belirtilmektedir (Özcan ve ark., 2015). Hidrojen peroksit (H_2O_2), nitrik oksit (NO), peroksinitrit gibi ROS'ların spermatozoada fazla

miktarda bulunması spermde DNA hasarına sebep olarak infertil erkeklerin %30-80’inde infertilite patolojisinin gelişmesinde önemli etkilerinin olduğu vurgulanmaktadır (Yalçın ve Çevik., 2018).

Antioksidanlar ROS’ların zararlı etkilerini engelleyen ya da azaltan moleküller olarak tanımlanmakta olup oksidatif stres antioksidanlarda azalma veya ROS’ların aşırı üretimi sonucunda antioksidanların yetersiz kaldığı zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres, hücrede lipitlere, proteinlere ve DNA’ya saldırarak mitokondriyal aktiviteyi ve sperm motilitesini azaltmakta ve paternal genomda hasar oluşturabilmektedir (Özcan ve ark., 2015). Bununla beraber vitamin C ve E, koenzim Q10, glutatyon ve selenyum gibi antioksidanların özellikle idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde destek amaçlı kullanımlarının sperm kalitesinin artırılması yönünde pozitif etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (Arslan ve Ayaz ,2018).

Bitkilerin geçmişten günümüze gıda endüstrisinden ilaç endüstrisine, kâğıt endüstrisinden matbaacılığa, tekstil endüstrisinden kozmetik endüstrisine, mobilyacılıktan petrol ve kimya endüstrisine kadar birçok alanda kullanımı bulunmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca sarılıktan nefes darlığına kadar birçok hastalık bitkiler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmış ve günümüzde hâlâ devam etmektedir. DSÖ’ye göre bu yönelim gelişmiş, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde tıbbi bitkilerin ekonomik sebeplerden dolayı ilaçlara alternatif olarak

düşünülmesinin yanı sıra ülkelerin kendi kültür ve doğal kaynaklarına bağlanmaktadır (Yılmaz, 2019).

Türkiye, coğrafi konumu, iklim ve bitki çeşitliliği, tarımsal potansiyeli, geniş yüzölçümü bakımından medikal ve aromatik bitkiler konusunda dünyanın önde gelen ülkelerinden biri konumundadır. 1588 yılında Pierre Belon, 1717 yılında M. Pitton de Tournefort ve 1801–1807 yılları arasında Guillaume Antoine Olivier seyahatnamelerinde Anadolu tıbbından ve kullanılan bitkilerden bahsetmektedirler. Anadolu’da kullanılan 16. yy ve 19. yy arasında kullanıldığı özellikle yabancı araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalarca kayıt altına alınmış yaklaşık 13,000 tıbbi bitki belirlenmiştir. Türkiye’de halk tarafından kullanılan tıbbi bitkiler hakkında detaylı araştırma ilk defa 1986 yılında Sezik ve ark. tarafından yapılmıştır (Faydaoğlu ve ark., 2011).

Bu çalışmada; Türkiye’de kısırlık tedavisinde kullanılan bitkiler araştırılmış, elde edilen veriler derlenerek ortaya konulmuştur.

Genel Bilgiler

İnfertilite, infertiliteyle alâkalı altta yatan kronik hastalığın habercisi olabilmektedir. Klomifen sitrat, letrozol gibi aromataz inhibitörleri ve gonadotropinler, in vitro fertilizasyon (İVF) sırasında ovülasyonu uyarmak veya yumurtalık stimülasyonu için kullanılmaktadır. Gonadotropinlerin yan etkileri, çoğul gebelik (spesifik tedaviye bağlı olarak döngülerin %36’sına kadar) ve asit,

elektrolit dengesizliği ve hiperpıhtılaşmadan oluşan yumurtalık hiperstimölasyon sendromunu (döngülerin %1-%5'i) ihtiva eder. Anovölasyonla başvuran bireyler için, planlanmış cinsel ilişkiyle ovölasyon indüksiyonu genellikle uygun başlangıç tedavi seçeneği olmaktadır. Açıklanamayan infertilite, endometriozis ya da hafif erkek faktörlü infertilitesi olan çiftler için ilk 3 ve 4 döngü yumurtalık uyarımı takip edilebilir; bu yapılanlar gebelikle sonuçlanmıyorsa tüp bebek düşünölmesi gerekir. Kadın doğurganlığı yaşla beraber azaldığından bu faktör karar vermede önemlidir. İVF 38 ve 40 yaş aralığındaki kadınlarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak görölmektedir. İVF ciddi erkek faktörlü kısırlık veya tedavisi yapılmamış çift taraflı tubal faktör vakalarında da endike olmaktadır. 15-49 yaş arası her 8 kadından 1'i infertilite tedavisi görmektedir. Başarı oranları yaşa ve tanıya göre değişiklik gösterse bile, doğru tanı ve etkili tedaviyle ortak karar verme, kısırlık tedavisi gören birçok çiftte doğurganlık hedeflerine ulaşmayı kolaylaştırmaktadır (İrkin ve Öztürk, 2022). Bir yıl korunmasız cinsel ilişki ya da donör döllenme sonrasında gebe kalmak isteyen ama gebe kalamayan heteroseksüel kadınlara infertilite değerlendirilmesi önerilmektedir. 35 yaşından büyük, 6 ay denemeye rağmen gebe kalamayan kadınlar için daha erken değerlendirme önerilmektedir. 40 yaşından büyük kadınlar içinse daha acil değerlendirme lâzımdır. Oligomenoresi veya amenoresi olan veya şüphelenilen, uterin, tubal veya peritoneal kalınlık (evre 3 veya evre 4 endometriozis dahil) gibi hastalığı olan kadınlar ve erkek

faktörlü kısırlığı olduğu bilinen veya şüphelenilen erkek eşler için de fertilite değerlendirilmesi önerilmektedir. İnfertiliteye, infertil çiftlerin %85 kadarında normal fizyolojide tanımlanabilen anormallikler ya da altta yatan hastalıklar neden olmaktadır. Kısırlığın en yaygın nedenleri ovülasyon bozukluğu, erkek faktörlü kısırlık ve tubal hastalıklardır. İnfertil çiftlerin geriye kalan %15'lik kısmında “açıklanamayan infertilite” bulunmaktadır. DSÖ'ye göre, yumurtlama bozuklukları, infertilite tanılarının yaklaşık olarak %25'ini oluşturmaktadır. Regl döngüleri düzensiz olarak, 21'den kısa 35 günden uzun döngülerde (çoğu için menstrüel döngü uzunluğu>25 gün olsa da) ya da hasta anormal uterin kanama veya amenore bildirirse anovülasyon olabileceği dikkate alınmalıdır. Yumurtlama tipik olarak menstrüasyonun başlangıcından 14 gün öncesinde gerçekleşir. Menstrüel öykü belirsiz veya yetersiz olunca beklenen menstrüasyondan yaklaşık 1 hafta önce, beklenen midluteal fazda elde edilen postovulatuvar serum progesteron seviyesiyle yumurtlama kanıtlanabilir. Anovülasyonun en yaygın sebebi, anovülasyonu olan kadınların %70 kadarını etkileyen PKOS'tur (Daştan ve ark., 2021). Obezitenin kendisi PKOS dışında anovülasyonla ilişkilidir; VKİ'nin (VKİ, kilonun metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır) 27'den büyük olan kadınların, normal aralıktaki VKİ olan kadınlara göre anovulatuvar infertilite riskinde artış yaptığı görülmüştür. Diğer sebepleri arasında tiroid hastalığı (%2-3), hipofiz hastalığı (örneğin prolaktinoma)(%13), adrenal hiperplaziden kaynaklanan yüksek

androjenler veya adrenal tümör (%2), idiopatik kronik anovülasyon (%7-8) ve fonksiyonel hipotalamik amenore (örneğin, düşük kilo, yeme bozuklukları, fazla egzersiz) olarak sıralanmaktadır. Yeme bozukluğu olan hastalarda yeme bozukluğu olmayan kadınlardan daha fazla anovülatuar infertilite görülmektedir (İrkin ve Öztürk, 2022). Histerosalpingografi, radyoopak boyanın uterus serviksinden uterus boşluğuna enjekte edildiği ve floroskopiyle fallop tüplerinden takibinin yapıldığı prosedür, sırasıyla %65-83 duyarlılık ve özgülüğe sahiptir ve tubal infertilite için birinci basamak tanılama aracı olmaktadır. Endometriozis, uterus kavitesin dışında endometriyal dokunun kendisidir ve infertilitesi olan kadınların %25-40 kadarını etkilemektedir. Fallop tüplerini tıkayan ya da tubal açıklığı bozan adezyonların varlığı ya da yumurtalık kitleleri gibi anatomik deformiteler tüp ve yumurtlama bölgesi arasında oluşan tubal açıklığı, oosit kalitesini ve oositlerin tubal fimbria tarafından alınmasını bozabilmektedir (Akder ve Ayhan, 2021).

Erkeklerde kısırılık, enfeksiyonlar, travma, toksinlere maruz kalma, yapısal farklılıklar, genetik bozukluklar, genel sağlık sorunları ve sperm hücrelerine karşı oluşan antikorlar gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Sigara içmek, alkol tüketimi, aşırı kilo ve yaşın ilerlemesi gibi diğer risk etmenleri de kısırlıkla ilişkilendirilmiş olup, bu faktörlerin gebelik üzerindeki etkileri hakkında kesin veriler henüz mevcut değildir. Deniz yosunlarından *Ulva lactuca*, *Laminaria japonica* ve *Sargassum angustifolium*'un

erkek üreme sağlığını iyileştirdiği bildirilmektedir. Özellikle Sargassaceae ailesine ait olan fukoksantin, hidroksil, süperoksit ve hidrojen peroksit gibi zararlı oksijen türlerini nötralize edebilme özelliğine sahiptir (İrkin ve Öztürk, 2022). Sargassum glaucescens'ten elde edilen fukoksantin zengini ekstraktın, RAW 264.7 makrofaj hücrelerinde canlılık ve oksidatif stres üzerinde olumlu etkileri gözlemlenmiş ve hamsterlarda sisplatin kaynaklı testis hasarının iyileşmesine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, fukoksantin hamster spermlerinde mitokondriyal zarın korunmasına yardımcı olmuş, testis dokusunda ve spermlerde Malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürmüş ve oksidatif stresi azaltarak testis hasarının iyileşmesine yardımcı olmuştur (Avcı, 2020).

Ulva lactuca polisakkaritler, fenolik bileşikler, klorofiller, karotenoidler, flavanoidler, alkoloidler, terpenler ve fitosteroller dahil olmak üzere yüksek seviyede birincil ve ikincil metabolit ihtiva ederler. Aktif bileşeklerin varlığı, *Ulva lactuca*'nın daha yüksek antioksidan ve antienflamatuar aktivitelerinde rol oynadığı saptanmıştır. Gıda ve ilaç endüstrisinde doğal bir muhafaza edici olarak kullanılabilmektedir. *Ulva lactuca*'nın metanol ekstresi, sperm zarı bütünlüğünü koruma kapasitesi yüksek olduğu için idiopatik erkek kısırlığına karşı iyi terapötik antioksidan aday olarak kabul edilmektedir. Alg metanol ekstresiyle yapılan tedavide, plazma testosteron seviyesi artış göstermiştir. O nedenle yosun

ekstresi, güçlü bir antioksidan ve iyi testosteron üretimi uyarıcısı olarak bilinen ginseng ekstresinin etkisine benzetilebilmektedir. Testosterondaki yükselmenin sonucu olarak iki hafta boyunca alg metanol ekstresiyle tedaviden sonra sperm sayısı kademeli şekilde artmıştır. Yeşil alg ekstresinin antioksidan özelliğinden dolayı kısırlık tedavisi amacıyla uygulanması sperm motilitesini arttırmış ve seminal plazma fruktoz düzeyini ve pH'ını düşürdüğü belirtilmektedir (Young ve ark., 2021).

Kadın infertilitesinin, kadın üreme sisteminin çevresel etmenlere karşı çok duyarlı sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir. Yumurtalık, dişi üreme sisteminde birden çok görevi sağlayan oosit ve farklı steroid hormonlar üreten organdır. Yumurtalık disfonksiyonu genelde anovulatuvar infertiliteye yol açmaktadır. Kadınlarda bozulmuş fonksiyon ve üreme organları, kadın doğurganlığında kısırlığa neden olabilecek ciddi sorunlara neden olmaktadır. Kadınlardaki kısırlığa, birincisi sağlıklı yaşam tarzı etmenleri gibi çevresel faktörler veya çeşitli faktörler neden olabilmektedir. Yaşam tarzı ve üreme sağlığı, bir kadının doğurganlığını kontrol altına almanın yolları olmaktadır. Kadınların üreme sağlığını etkileyen faktörler psikolojik stres, kafein tüketimi, alkol alımı ve çevresel kirleticilere maruziyet gibi etmenler olarak sıralanmaktadır. Serbest radikaller, vücuttaki hücrelere, dokulara ve organlara hasar verebilen veya kadın üreme sisteminde oluşabilenler de dahil olmak üzere oksidatif strese sebep olabilen ve sonucunda

normal kadın doğurganlığının bozulmasına sebep olabilen elementlerdir (Kılıç ve Nur, 2023).

Algler, tıpta çok amaçlı kullanım potansiyeli olan yeni bir besin kaynağı olarak görülmektedir. Alglerin, çeşitli biyolojik özelliklere sahip zengin doğal biyoaktif bileşiklerin kaynağı olduğu belirtilmektedir. İnsan sağlığı için önemli faydaları olan karotenoidler, amino asit ve mikrobesein birikimleri gibi özellikleriyle birçok önemli bileşiği ihtiva etmektedirler. Yeşil alglerde bulunan steroid içeriğinin kadın fertilitesinde önemli görev alan hormonları oluşturarak hormon regülasyonu ve üreme sisteminin görevini düzenleyebilmektedir. Algler, üreme sisteminin hormonal düzenlemesinin bozulması sonucunda kadınlarda kısırlığa sebebiyet veren serbest radikallerin toksik etkileriyle baş edebilmek için bitkilerden yapılan alternatif tedavi kaynağı olarak kullanılabilir. Mikroalg türü olan *Spirulina*'nın üreme fonksiyonlarındaki etkisi bilinmemekle birlikte şimdiye kadar sıçanlarda yapılan çalışmada *Spirulina maxima* ekstrelerinin vücut ve testis ağırlıklarını, metabolik parametreleri, normal seminifer tübülleri dejenerasyonunu önlediği, Leydig hücre sayısını, testosteron seviyelerini ve steroidojenik enzimleri arttırdığı belirtilmektedir. Üretimlerinin kolay ve ekonomik olması, yan etkilerinin bulunmaması gibi nedenlerle alglerin geleceğin besinleri olabileceği belirtilmektedir. Kolayca çoğalabildikleri için hızlı biyokütle artışı yapmaktadırlar. Alglerden sterol antioksidan,

biyoaktif polifenoller, karbonhidrat, protein, yağ ve yağ asitleri, pigment, mineral ve vitaminleri üretebildiği saptanmıştır. Algler; antiviral, antikanserojen, antioksidan, antibakteriyel gibi biyolojik etkilere sahip moleküller ihtiva etmektedirler. Deniz alglerinden yapılan fikokolloidlerin eczacılıkta etken ve yardımcı madde olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Algler sahip oldukları antioksidan bileşikler sayesinde, metabolizmanın artıklarını ve bazı kronik hastalıklara sebep olan serbest radikallere karşı önemli rol oynamaktadırlar (Sasa ve ark., 2020).

Makroalgler, su altı ekosistemlerinde yaşayan canlılar için sığınak, beslenme ve üreme alanları sağlayan önemli organizmalardır. Geleneksel olarak yüzyıllardır insanlar tarafından hem besin hem de gübre olarak kullanılan bu deniz yosunları, içerdikleri zengin organik bileşenler ve metabolitler sayesinde biyolojik olarak oldukça etkilidirler. Fitopigmentler (örneğin ksantofiller ve karotenoidler), çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) içeren dokosaheksaenoik asit (DHA), fenolik bileşenler, tanenler, peptitler, lipitler, enzimler, vitaminler, karbonhidratlar ve terpenoidler, alglerin değerli bileşenlerini oluşturur. Alglerin biyolojik olarak aktif ve yenileyici özellikleri, nutrasötik, farmasötik, kimya, gıda ve kozmetik endüstrilerinde potansiyel uygulamalar için onları uygun ve ekonomik bir biyokütle kaynağı yapar (Akyıl ve ark., 2016).

Makroalgler, birçok kronik hastalık riskini azaltabilen ve hatta yaşam süresini arttıran çeşitli sağlığı geliştirici özellikleri sebebiyle önem kazanmaktadır. Makroalgler ayrıca atık su arıtımı için ya da tarımda doğal gübre olarak kullanılmaktadırlar. O nedenle ürünlerin kalitesini arttırır ve kimyasal gübre gereksinimini minimuma indirirler. Makroalgler yenilenebilir enerji kaynağıdır. “Temiz” yada “üçüncü nesil biyoyakıtlar” olarak adlandırılan yakıtları üretmek için ham madde olarak kullanılmaktadırlar. Makroalgler, kuru ağırlığın %7 ila %31 arasında değişen protein ve kuru ağırlığın %2 ila %13 arasında değişen lipit ihtiva eder. Makroalgler önemli miktarda karbonhidrat da ihtiva eder (Kuru ağırlığın %32-60). Makroalglerin içerdiği mikroblesinlerle ilgili olarak özellik B grubu (B1, B12) ve ayrıca lipofilik vitaminler A ve E (tokoferol) için önemli kaynaktır. B12 vitamini eksikliğinde vegan kişilerde B12 vitamini yönünden zengin makroalgler tüketilebilmektedir. *Ulva lactuca* metanol ekstresi yüksek antioksidan aktivitesi ve sperm enzimlerini aktive ederek döllenmeye olan pozitif etkileri sebebiyle erkek kısırlığında büyük etkiye sahiptir. O nedenle yeşil alg ekstresi, idiopatik erkek kısırlığının tedavisi ve üreme teknolojisinde kullanılabilir. Sıçanlarda mono sodyum glutamat (MSG) tarafından uyarılan prostat ve testis inflamasyonu sonucu artış yapan lipit peroksit üretiminin ve bozulmuş antioksidan savunmanın sonucunda bozulmuş steroidogenez ve spermatogenez üzerinde *Ulva lactuca*’nın sulu ekstresi kullanılmıştır. Bu ekstrenin, antioksidan ve

antienflamatuar potansiyele sahip aktif polifenoller ve vitaminlerin varlığından dolayı MSG'nin etkisini ortadan kaldırdığı görülmektedir. MSG ile indüklenen toksisiteyi takiben alg tedavisinden sonra antioksidan enzimlerin (GST, SOD (Süperoksit dismutaz), GPX) yükseldiği, prooksidanların azaldığı (TBARS, NO), testis ve prostat dokularında antienflamatuar parametrelerin aşağı regüle olduğu (iNOS, COX-2, TNF-alfa, A53) saptanmıştır (İrkin ve Öztürk, 2022).

Deniz algleri yüksek antioksidan bileşik kaynaklarıdır. Deniz alglerinin antioksidan özelliği kriyobiyolojinin (hücrelerin çok düşük sıcaklıklarda uzun süreli korunmasıyla ilgilenen) kriyoprezervasyon işlemlerinde oksidatif reaksiyonların etkilerini nötralize etmektedir. Kriyoprezervasyon genellikle kemoterapi, radyoterapi, testis cerrahisi geçiren ve ejakülasyon yetmezliği olan erkeklerde sperm bankası kurularak yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı arttırmak için kullanılmaktadır. Florotaninler antioksidan rolü olan kahverengi alglerin başlıca fenolik bileşiklerindendir. *Sargassum* ekstresinin serbest radikallerin eliminasyonu üzerinde pozitif etki yaparak sperm motilitesini arttırarak fertilitede önemli rol oynamaktadır. Özellikle kriyoprezervasyonla sperm dondurma işleminde olumsuz etkili olan oksidatif stres parametreleri azaltılabilmektedir. *Spirulina maxima* ekstrelerinin vücut ve testis ağırlıklarını, metabolik parametreleri, normal semifer tübülleri, Leydig hücre sayısını, testosteron düzeylerini ve steroidojenik enzim

mRNA'sını arttırdığı saptanmıştır. Oksidatif stres sperm zarlarını, proteinleri, DNA'yı ve sperm motilitesini etkileyerek fertilizasyonu engellemektedir. Tüm alg türleri, polifenolik bileşikler, alkaloidler, tanenler, flavonoidler, vitaminler ve mineraller gibi oksidanlara maruz kalmaktan zarar görmüş dişi üreme organları da dahil olmak üzere hücreleri iyileştirebilmektedir. Granüloza hücrelerinde pregnenolon, progesteron, androstenedion ve testosteron formunda kolesterol sentezi vardır ve tema hücrelerinde de progesteron, androstenedion, testosterondan sentez yapılan 17- β -estradiol ve östron bulunmaktadır (Yulistiyo ve ark., 2020).

Yeşil alglerin seks steroid hormon bileşiklerine sahip olduğu saptanmıştır. Genç farelerde *Ulva lactuca* türlerinin ekstresinde gonadların büyümesine, gelişmesine ve normal doğurganlığa katkı sağladığı belirtilmektedir. Tavşanlarda *Chlorella vulgaris* (CV) ekstresi uygulanınca hem erkek hem dişilerde doğurganlıkta artışlar sağladığı saptanmıştır. Seks steroid hormonlarının elementlerini ihtiva eden yeşil alglerin fertilite için yararlı olabileceği kanıtlanmıştır. Alglerin sterol türleri fukosterol ve izofukosterol gibi biyoaktif bileşikler hayvanlarda oosit olgunlaşmasında fonksiyon sağlar, adet döngüsü sırasında vitellogenesis esnasında faydalı olan yağ asidi taşınmasını arttırmakta ve deneysel üreme sürecini etkilemektedir. Yeşil alglerdeki fitosteroller, gerekli steroid hormonlarının sentezlenmesi için önemli olan steroid moleküllerinde nörotransmisyon görevi yapmaktadır. Yeşil alglerdeki içeriğin dişi

üreme sisteminin devam etmesi için çok önemli olduğu belirtilmektedir. *Spirulina* güçlü antioksidandır ve antiapoptotiktir. Özellikle β -kompleks vitaminleri, klorofil, β -karoten, E vitamini, SOD ve çok sayıda mineral gibi maddelerden oluşmaktadır. *Spirulina*'daki antioksidanların, özellikle C-Fikosiyanin, SOD, β -kompleks vitaminleri, klorofil, β -karoten, E vitamininin overin antioksidan durumunu eskisi durumuna getirmek için sinerjik olarak hareket edebileceği belirtilmektedir (İrkin ve Öztürk, 2022).

Spirulina platens'in sulu ekstresi, mono sodyum glutamat takviyesi sonucunda değişen oosit kalitesini, yumurtalık histopatolojisini, seks hormonunu ve antioksidan enzimleri etkisizleştirerek farelerde mono sodyum glutamatın neden olduğu yumurtalık disfonksiyonuna karşı kullanılabileceği belirtilmektedir. CV tek hücreli tatlı su yeşil mikroalgidir ve dünya çapında fonksiyonel gıda maddesi olarak onaylanmıştır. Protein, lipid, karotenoidler, vitaminler açısından zengindir ve potansiyel gıda kaynakları arasında değerli protein adayı sayılmaktadır. Omega-3 ve Omega-6, karbonhidratlar, selüloz, temel amino asit, karotenler, vitamin A ihtiva etmektedir. CV insan için protein kaynağı ve hayvansal olarak antibiyotik olarak kullanılabilmektedir. CV'nin etlik piliçlerde bağışıklık düzenleyici aktiviteye sahip olduğu domuzlarda büyüme performansını ve yumurta tavuklarında yumurta kalitesini arttırdığı belirtilmektedir (İrkin ve Öztürk, 2022).

DSÖ verilerine göre dünya nüfusunun %70-80 kadarının, kendi geleneksel kültüründeki bitkisel ilaçları tercih ettiklerini belirtilmiştir. Bitkisel ajanların erkek infertilitesindeki başarısının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalardan elde edilen verilere göre antioksidatif, antienflamatuar, antiödematöz ve hormonal etkiler olarak sıralanmaktadır. Erektile disfonksiyonun tedavisinde uzun yıllardır kullanılan tedavi yöntemlerinin etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de genellikle nitrik oksit sentez aktivitesinde ve testosteron seviyesindeki artış yoluyla gerçekleştiği prelinik çalışmalarda saptanmıştır. Klinik çalışmalarda erektile disfonksiyon hakkında sınırlı katkısının olduğu ve iyi dizayn edilmiş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Can ve Canat, 2020).

Saponin bileşikleri, doğal habitatlarında ve tarım alanlarında yetiştirilen pek çok bitki türünün temel yapı taşları arasında bulunur. Bu bileşikler, bitkilerin köklerinden tohumlarına kadar çeşitli bölümlerinde mevcuttur. Yaklaşık yüz bitki ailesinde yaygın olarak rastlanan saponinler, özellikle Asya kökenli bitkilerde oldukça yüksek oranlarda (%76 civarında) bulunur. İnsanlar ve hayvanlar tarafından gıda olarak tüketilen bitkilerin bir kısmı da bu bileşikleri içerir. Saponinlerin çok yönlü farmakolojik özellikleri, onları fitoterapi ve kozmetik endüstrisinde değerli hale getirir ve bu sektörlerde geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Saponinlerin etkileri esas olarak ikiye ayrılabilir:

- 1) Bütün saponinlerin az ya da çok gösterdiği etkiler bu başlıkta toplanmaktadır (ekspektoran, antibiyotik aktivite, antitüssif).
- 2) Bazı saponinler tarafından gösterilen etkiler bu başlıkta incelenmektedir (antienflamatuar, antiödem, antiviral, antitümör, antikanserojen, ürogenital sisteme etki) (Akbel ve Karabağ, 2012).

Saponin içeren bitkilerin, çok eski zamanlardan beri Asya ülkeleri ve Anadolu'da kadınlar tarafından infertilite tedavisinde, menstrüel ağrılarda ve uterus kanamalarını durdurmada kullanıldığı belirtilmektedir. Saponin içeren bitkilerin bazılarının, hipotalamohipofiz-gonadal ekseninde etki yaparak veya doğrudan hormonal etkiyle reproduktif organlara etki yaptığı belirtilmektedir. Etkileri abort yapıcı, antizigotik ve implantasyonu engelleyici olarak gösterdikleri belirtilmektedir. Bazı bitkilerden toplanan ve diyetle alınan saponinlerin, infertiliteye sebep olan besinlerin içeriklerinin aktif olarak alınmasını engellediği belirtilmektedir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Folikül stimüle edici hormon (FSH), memeli üremesinde merkezi hormon olup yaşamın üreme döneminde olduğu kadar puberte döneminde de gonadal gelişim ve olgunluk için mutlaklıdır. Granüloza hücreleri üzerinde bulunan reseptörlere doğrudan etki yaparak yumurtalık foliküllerinin gelişmesini ve olgunlaşmasını stimüle eder. Saponinlerin, hipofiz hücre kültüründe luteinize edici hormon (LH) salınımını oldukça güçlü uyardığı saptanmıştır. *Quillaja* saponinin, tilapia hipofizinden salınan LH, *Petersianthus*

macrocarpus'tan elde edilen saponinlerin de ratların kültür ortamında hipofiz hücrelerinde hem FSH hem de LH salınımını uyardığı belirtilmiştir. Dişi ratlara saponince zengin diyet verilmesi sonucunda uterus gelişmesinin, LH salınımı azalışının ve östrus döngüsünü bloke ettiği belirtilmiştir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Combretodendron africanum'un gövde kabuğundan elde edilen sulu özütün, fertilité üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışmada, östrus döngüsü durdurulmuş olgun dişi fareler kullanılmıştır. Araştırma bulgularına göre, hipofiz bezinin ağırlığı sabit kalırken, uterusun ağırlığında kayda değer bir artış gözlenmiştir. Deney süresinin bitiminde, plazma LH ve FSH hormon düzeylerinde düşüş saptanmış ve *Combretodendron africanum* özütünün, geleneksel steroid östrojenlerden farklı bir mekanizma ile, uterus reseptörlerine estradiol ve progesteronla rekabetçi bir etki yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca, steroid yapısına sahip saponinlerin, steroid üretiminden sorumlu genleri doğrudan baskıladığı ve FSH'nin kontrol ettiği ovaryum foliküllerindeki granuloza hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ifade edilmiştir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Farelere steroid özellikli saponinlerin enjekte edilmesinin, östrojen üretimini durdurduğu ve diöstrus evresinin uzamasına yol açtığı yapılan deneylerde gözlemlenmiştir. *Gutierrezia sp.* ve *Agave lecheguilla* bitkilerinden elde edilen veya laboratuvar ortamında sentezlenen saponinlerin, tavşan, keşi ve ineklerde yüksek dozda (2-

3 mg/kg üzeri) intravenöz yolla verilmesi durumunda, gebeliğin sonlanmasına veya ölü doğumlara sebep olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca, *Goniothalamus sp.* ve *Mussaenda pubescens* bitkilerinin bütanol ekstraktlarının, farelerde gebeliği sonlandırıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Anadolu bölgesinde, *Cyclamen coum* var. *coum* ve *Cyclamen mirabile* bitkilerinin yumruları, geleneksel olarak kadınların kısırlık sorunlarına çözüm olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar, hem *Cyclamen coum* var. *coum* hem de *Cyclamen mirabile* türlerinin triterpen saponin bileşenlerinin, sıçanlar üzerinde antimikrobiyal ve rahim kasılmalarını tetikleyici etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, *Rivea hypocrateriformis* bitkisinin yer üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresi, gebeliğin erken safhalarında sonlandırıcı ve antiimplantasyon etkiler gösterdiği bilinmektedir. Saponinlerin insan spermi üzerindeki etkileri ise çeşitlilik göstermektedir; bazı saponinler spermin hareketliliğini ve ilerlemesini artırırken, diğerleri spermin canlılığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Acacia auriculiformis'den izole edilmiş iki kısımlı triterpenoit saponinlerinin bir karışımı in vitro yöntem kullanılarak sperm immobilizasyonu (hareketsizlik) aktivitesi için kullanılmıştır. Sperm immobilize ajanı olarak etkisi Triton X-100 ile karşılaştırılmış ve daha etkili olduğu saptanmıştır. Servikal mukus penetrasyon testi de gerçekleştirilmiş ve en düşük konsantrasyonda

insan servikal mukusu içerisine sperm girişini başarılı şekilde engellediği saptanmıştır. Bazı bitkilerin saponinlerinin köpük yapıcı ajan olarak veya spermidal madde olarak kontraseptif formüllerde yer aldığı belirtilmektedir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Barleria prionitis kökünün metanol ekstresiyle çalışılan erkek ratlarda genel vücut metabolizması etkilenmeden spermatogenezis ve sperm motilitesinde anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Bitki fraksiyonları uygulanmasından sonra testislerin total protein, glikojen ve siyalik asit içeriklerinde anlamlı derecede düşüş olduğu saptanmıştır (Akbel ve Karabağ, 2012).

Albizia lebbeck (L.) Benth kabuklarından elde edilmiş saponinlerin erkek farelerde testislerin, epididimislerin, seminal vezikül ve ventral prostatın ağırlıklarına anlamlı düzeyde azalma yaptığı saptanmıştır. *Albizia lebbeck* (L.) Benth ile çalışılan ratlarda spermatit üretimi preleptolen spermatositler ve spermatogonia sayıları ve ikincil spermatositlerin, sertoli hücrelerinin çarpaz bölümünü hem yüzey alanı hem de hücre sayılarının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Leydig hücre çekirdeği alanı ve olgun Leydig hücre sayısında azalmanın yanısıra hem sperm hareketliliğini hem sperm konsantrasyonunun oldukça azaldığı, üremelerinin %100 azaldığı saptanmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında saponin uygulaması yapılan grupta yüksek oranda küçülmüş seminiferus tübül çapı ve azalmış intertübüler yüzey görülmüştür (Akbel ve Karabağ, 2012).

Peru'nun yükseklerinden elde edilen *Lepidium meyenii*, prostatta proapoptotik ve antiproliferatif etkilere sahip olup üç ekotipinin (sarı, siyah, kırmızı) sulu ekstresinin erkek ratların ventral prostat boyutunu küçülttüğü saptanmıştır. *Quillaja* saponinle beslenen Nil tilapialarında normal 50:50 oranında erkek:dişiden derlenen grupta tilapıların çiftleşme oranının erkeklerdeki değeri oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur (Akbel ve Karabağ, 2012).

Fadogia agrestis'in sulu ekstresi farklı dozlarda erkek albino ratlara verilmesinin, kan testosteron yoğunluklarında oluşan artış ve çeşitli erkeksi davranışlar için sorumlu mekanizma olabileceği öngörülmüştür. Hipotestosteronemia oluşmuş hayvanlarda bozulmuş olan seksüel fonksiyonları regüle etmek için kullanılabilir. Kimyasal yapı bakımından steroidlerle benzerlik taşıyan saponinler; reproduktif fonksiyonlar üzerindeki in vivo etkilerini, sekretuar hücre zarını etkileyerek steroid reseptörlerle etkileşime girmesi sonucunda oluşturdukları saptanmıştır. Saponinlerin reproduktif sistem üzerindeki olumlu etkisinden yararlanarak ve kullanılan doza bağlı olarak değişebilecek advers etkilerinin belirlenebilmesi için çok sayıda çalışmaya gereksinim olduğu belirtilmektedir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğunun yarattığı distresin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği; kişileri tedavi arayışına yönlendirdiği belirtilmektedir. Günümüzde cinsel fonksiyon bozuklukları pek çok farmakolojik tedavi ve non-farmakolojik

destek ürünleri ile tedavi edilerek normal cinsel fonksiyonlarına döndürülmeye çalışılmaktadır. Farklı kültürlerle özgü inanç, teori ve deneyimlere dayanan bilgi, beceri ve uygulamaların hepsini içine alan geleneksel tıp uygulamaları günümüz dünyasında oldukça yaygınlaşarak kullanılmaktadır. Dünya nüfusunun %60'ının ve gelişmekte olan ülkelerin yaklaşık %80'inin temel sağlık ihtiyaçları için büyük oranda bitkisel ilaçları içeren geleneksel tıbbi kullandığı belirtilmektedir. Özellikle ilaçların sentezi ve yeni terapötik ajanların önemli bir kaynağı olan bitkilerin ve bunlardan elde edilen ilaçların birçok hastalık için tedavi amaçlı kullanılabileceği belirtilmektedir. Bugün sadece bu amaçla Hindistan'da 6000'den fazla bitki kullanılmakta ve gelişmiş ülkelerde de fitoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır (Akbel ve Karabağ, 2012).

Fitoterapi uygulamalarının cinsel fonksiyon bozukluklarında etkili olduğu ve başarılı sonuçlar verdiği yönünde çalışmalar olsa bile; bu bitkisel ilaçların ne kadar süre kullanılması gerektiği, hangi dozda verilebileceği, uzun dönemdeki sonuçlarının neler olacağı konusunda elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca, bu bitkisel ilaçların bazılarının cinsel fonksiyonlar üzerindeki etki mekanizması tam olarak belirlenememiş ve henüz insanlar üzerindeki klinik deneyleri tamamlanmamıştır. Bu nedenle, sağlık bakım profesyonelleri bu bitkileri önermeden önce çok iyi araştırmalar yapmalı ve ona göre karar vermesi gerekmektedir. Dolayısıyla konuyla ilgili olarak metodolojisi iyi kurgulanmış, geniş

örnekleme sahip, kaliteli çalışmaların yapılması ve sonuçlarının bir araya toplanarak güçlü kanıtlara ulaşılması gerektiği belirtilmektedir (Akbel ve Karabağ, 2012).

Karayılan otu, fitoöstrojenler açısından zengin olduğu için, kadınlar arasında LH hormonu seviyelerini yükseltmek amacıyla kullanılmaktadır. 1 ila 12 günlük periyotlarla alınan 120 mg dozlarının bu etkiyi gösterdiği kaydedilmiştir. Fitoöstrojenlerle ilgili yapılan çalışmalarda, infertilite, endometriyumun kalınlığı, östrojen düzeyleri ve gebelik oranları üzerinde belirgin değişiklikler tespit edilmiştir. Çin bitkisel tedavilerinin etkinliğini değerlendiren 14 farklı çalışma, 1316 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, bazal vücut ısısında %14, yumurta sayısında %18 ve gebelik oranlarında %50'ye varan artışlar gözlemlenmiştir. Çin bitkisel ilaçlarının, endometriyum dokusunu iyileştirdiği, uterin kan akışını artırdığı ve sempatik sinir sistemini harekete geçirdiği belirlenmiştir. Ayrıca, homeopatik tedavilerde de kullanıldığı ifade edilmektedir. 15 çalışma, 1659 hastayı kapsayarak Çin bitkilerinin gebelik oranları üzerindeki etkisini incelemiştir ve bu oranlarda önemli iyileşmeler saptanmıştır. Ovulasyon sıklığında artış, düşük vakalarında azalma ve servikal mukus kalitesinde iyileşme gibi ek faydalar da kaydedilmiştir. Klomifen ile yapılan karşılaştırmalarda ise, her iki tedavi arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, infertil çiftlere yönelik bir çalışmada, günde 5 gram ginsengin üç ay süresince verilmesiyle, seminal plazmadaki A, C, E vitaminleri ve

antioksidan seviyelerinde iyileşme sağlandığı gözlenmiştir. Testosteron, LH, FSH ve prolaktin hormon seviyelerinde de artış tespit edilmiştir. Hindistan’da yapılan araştırmalar, ginsengin erkek infertilitesi tedavisinde olumlu etkiler sunabileceğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, Hindistan’da bazı tıbbi bitkilerin, hem erkekler hem de kadınlar için doğal kontraseptif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Özcan ve ark., 2016).

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel ilişki sırasında penisin yeterli ereksiyon düzeyine ulaşamaması veya bu durumu sürdürmemesi olarak ifade edilir. Erkek nüfusun yaklaşık %5 ile %20’si arasında orta ila şiddetli düzeyde ED görülme olasılığı bulunmaktadır. Türk Androloji Derneği’nin yürüttüğü bir çalışmaya göre, 40 yaş üzeri Türk erkeklerinde ED prevalansı %33 civarındadır. ED’nin gelişimine katkıda bulunan risk faktörleri arasında düşük fiziksel aktivite, obezite, metabolik sendrom, sigara kullanımı ve yüksek kolesterol seviyeleri sayılabilir. Bu faktörlerin etkisi altında, endotel hücrelerinin işlevindeki değişiklikler ve erektil işlevdeki azalma, nitrik oksit sentaz enziminin aktivitesindeki düşüş, endotel bağımlı düz kas işlev bozukluğuna ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımındaki azalmaya bağlanmaktadır. NO biyoyararlanımındaki düşüş, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonundaki azalmaya, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açan endotel disfonksiyonuna ve vazodilatasyon kapasitesindeki azalmaya neden olur. ED’nin patofizyolojik

mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla, tedavi yöntemleri de bu bilgilere dayanarak geliştirilmektedir (Can ve Canat, 2020).

Serbest oksijen radikalleri, dış elektron kabuğunda eşleşmemiş elektron bulunduran ve bu nedenle oldukça reaktif olan kimyasal türlerdir. Kararlılık kazanmak için başka moleküllerle etkileşime girerek elektronlarını paylaşma eğilimindedirler. Bu reaktif moleküller, metabolik süreçlerde oksijenin kullanılmasıyla oluşur ve hücre hasarı ile patojenlerin yok edilmesinde önemli roller üstlenirler. Aynı zamanda, düşük seviyelerde hücre içi sinyalizasyon mekanizmalarında ve çeşitli fizyolojik süreçlerde de etkilidirler. Sağlıklı hücrelerde, zararlı etkilerini önlemek için serbest oksijen radikallerinin seviyeleri dikkatlice kontrol altında tutulur. Fizyolojik koşullar altında, bu radikallerin üretimi ve antioksidan sistemler tarafından yok edilmesi arasında bir denge bulunmalıdır. Yaşlanma, UV ışınlarına maruz kalma, ilaç kullanımı, immün yanıtlar, radyasyon, stres ve sigara veya alkol tüketimi gibi faktörler bu dengeyi bozabilir ve serbest radikallerin hücre bileşenleriyle etkileşerek oksidatif stres oluşturmaya yol açabilir (Can ve Canat, 2020).

Semen içerisindeki serbest oksijen radikallerinin başlıca kaynakları olgunlaşmamış sperm hücreleri ve ejakulat içinde toplanan beyaz kan hücreleridir. Serbest radikallerin yol açtığı etkiler arasında; sperm DNA'sında ve mitokondrisinde hasarlar meydana gelir. Bu durum, protein üretimi ve enerji

metabolizmasında aksamalara sebep olur ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonu oluşumuna yol açar. Bu negatif etkiler, normal sperm morfolojisini ve hareket kabiliyetini bozar, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonu sonucu membranın akışkanlığında bozulmalar meydana gelir. Bu da akrozom reaksiyonundaki defektler ve sperm ile yumurta hücresinin birleşmesindeki kusurlara neden olur. DNA'daki hasarlar sperm fonksiyon bozukluklarına yol açar, hücre zarının bütünlüğünün bozulması hücre zarının geçirgenliğini artırır ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olabilir (Can ve Canat, 2020).

Antioksidanlar başlıca; serbest radikalleri nötralize eden ve serbest radikal hasarını tamir etmeye yardımcı olan maddelerdir. Antioksidan savunma sistemi; enzimatik ve non-enzimatik yollarla serbest oksijen radikallerini kararlı formlar haline getirmektedir. Enzimatik yolla etkili olanların başlıcaları; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz ve hidroperoksidaz iken non-enzimatik yolla etkili olanların başlıcaları; melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin, askorbat, flavonoidler olarak sıralanmaktadır. İdiopatik oligoastenezospermik hastalarda yapılan çalışmada karnitin tedavisinden sonra MDA seviyelerinin azaldığı, semen volümünün arttığı, sperm hareketliliği ve morfolojisinde düzelmeler saptanmıştır. 7 adet randomize kontrollü çalışmada,

idiopatik oligoastenezospermik 752 hastanın değerlendirildiği meta-analizde, L-karnitin tedavisi sonrası spontan gebelik oranlarında önemli artışlar olmuştur. Total sperm motilitesinde önemli artışların ve anormal morfolojili sperm yüzdesinde anlamlı azalmalar olduğu görölmüştür (Demirtaş ve Üntan, 2011).

Ubikinon, sperm hücre zarında lipid peroksidasyonunu engelleyerek ve süperoksit anyonlarının oluşumunu azaltarak antioksidan bir etki sergilemektedir. Yapılan bir randomize plasebo-kontrollü çalışmada, 60 idiopatik oligoastenotetrazozospermik erkek hastada koenzim-Q10 tedavisi görenlerin semendeki süperoksit dismutaz ve katalaz seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu artışın koenzim-Q10 seviyeleriyle pozitif bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, koenzim-Q10 düzeyleri ile normal sperm morfolojisi ve motilitesi arasında önemli bir bağlantı saptanmıştır. Üç ayrı plasebo-kontrollü çalışmanın meta-analizine göre, koenzim-Q10 tedavisinin sperm motilitesi ve semen konsantrasyonunu artırdığı, ancak canlı doğum ve gebelik oranlarına etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Hem fertil hem de infertil erkeklerde yapılan bir çalışmada, seminal vitamin C seviyelerinin infertil hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu ve sperm morfolojisi ile seminal vitamin C seviyeleri arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Seminal vitamin C düzeyleri düşük olan hastalarda, sperm DNA'sının parçalanma indeksi skorlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Klinik varikoselli 115 infertil erkek hastaya yapılan bir randomize,

plasebo-kontrollü çalışmada, varikoselektomi sonrası üç ay boyunca bir gruba vitamin C, diğer gruba ise plasebo verilmiş ve semen analizleri karşılaştırılmıştır. Vitamin C alan grupta sperm motilitesi ve morfolojisinde önemli iyileşmeler görülürken, sperm konsantrasyonlarında her iki grup arasında benzerlikler bulunmuştur. E vitamini, tek başına veya C vitamini ile kombinasyon halinde kullanıldığında, DNA parçalanmasını iyileştirdiği ve spermatozoanın zona pellucida'ya bağlanmasını kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Normal kadın faktörlü 30 infertil erkek hastada yapılan başka bir randomize plasebo-kontrollü çalışmada, hastaların semenlerinde yüksek reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri tespit edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba üç ay boyunca günde 600 mg E vitamini, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. IVF tedavisi gören hastalarda, E vitamini alan grupta spermin zona pellucida'ya bağlanma kapasitesinde önemli artışlar gözlemlenmiştir. Çinko eksikliği durumunda, oligospermi, hipogonadizm ve immün sistem fonksiyon bozuklukları gibi sorunların ortaya çıktığı bilinmektedir. Fertil ve infertil erkeklerde yapılan bir karşılaştırmada, infertil hastaların seminal plazma çinko seviyelerinin daha düşük olduğu ve çinko seviyeleri ile sperm sayısı, hareketliliği ve canlılığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Can ve Canat, 2020).

Varikoselli ve varikoselsiz infertil erkekler ile fertil erkeklerin spermatozoalarındaki Omega-3 yağ asitleri düzeyleri

üzerine yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, varikoselli infertil erkeklerde Omega-3 seviyelerinin daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün varikoselin şiddeti ile sperm DNA hasarıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Varikosel, erkek infertilitesinin yaygın nedenlerinden biri olarak bilinir. Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu hasar, hormonal dengesizlikler, artan skrotal sıcaklık, testiküler kan akışındaki bozukluklar ve renal/adrenal venöz sisteminin geri akışı gibi faktörler varikoselin olası patofizyolojik mekanizmaları arasında yer alır. Cerrahi müdahale varikosel tedavisinde altın standart olarak kabul edilse de, her varikoselli hastanın infertil olmadığı ve varikosektomi geçiren her hastanın fertilité kazanamayabileceği anlaşılmıştır. Bu sebeple, varikosektomi ile birlikte tamamlayıcı tedavilerin kullanılması, semen parametrelerini iyileştirebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, infertil erkeklerden oluşan iki gruptan birine sadece varikosektomi uygulanırken, diğer gruba ek olarak 6 ay boyunca antioksidan tedavi verilmiştir. Antioksidan tedavi alan grupta klinik gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre, varikosektomi sonrası ek tedavi alan grupta klinik gebelik oranlarında belirgin bir değişiklik olmamış, ancak antioksidan tedavi ile 3. ayda sperm motilitesi ve DNA bütünlüğünde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (Can ve Canat, 2020).

İdiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde tamamlayıcı tıptan faydalanılabilmektedir. Tamamlayıcı tıbbın erkek infertilitesindeki etki mekanizmaları; antioksidatif mekanizma, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine transportuyla enerji sağlanımı, antiapoptotik etki ve tek karbon döngüsü üzerinden etki olarak sıralanabilmektedir. Yardımcı üreme yöntemlerinin bir parçası olarak subfertil erkeklere etkinliği kanıtlanmış antioksidanlar ve fitoteröpatik ajanlar önerilebileceği belirtilmektedir. Ancak çiftlere, bu tedavilerin gebelik ve canlı doğum oranlarını artırma konusundaki güncel kanıtların henüz yeterli düzeyde olmadığı belirtilmektedir. Erektile disfonksiyonun tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerinin etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olsa da, sıklıkla nitrik oksit sentaz aktivitesinde ve testosteron düzeyindeki artış yoluyla gerçekleştiği prelinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Ancak klinik çalışmalarda erektil disfonksiyon tedavisi üzerine sınırlı katkısının olduğu ve iyi dizayn edilmiş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Can ve Canat, 2020).

Erkek kısırlılığının değerlendirilmesinde ilk ve temel test spermiyogram testidir. Bu test, genel bir değerlendirme, detaylı tıbbi geçmiş, fiziksel muayene ve laboratuvar da ejakulatın analizini içerir. Hastanın tıbbi geçmişi, infertilite durumu, cinsel sağlık geçmişi, çocukluk dönemi hastalıkları, geçirilmiş enfeksiyonlar, yapılan

cerrahi işlemler, gonadal toksinlere maruz kalma, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile sağlık geçmişi gibi konularda ayrıntılı olarak incelenmelidir. Erkek kısırlığının tanısında, bir ürolog veya bu alanda uzman bir sağlık profesyoneli tarafından yapılan fiziksel muayene ve en az iki kez yapılan semen analizi gereklidir. İlk bulgulara göre ek semen testleri, endokrin değerlendirmeler, idrar analizleri, ultrasonografi, özel semen ve sperm testleri ve genetik taramalar gibi ek testler önerilebilir. Semen kalitesi, sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi gibi parametrelerle değerlendirilir. Sperm morfolojisi, bir erkeğin çocuk sahibi olma potansiyelini belirleyen önemli faktörlerden biri olarak kabul edilir. Ancak, fertil erkeklerde bile semen parametreleri zaman içinde değişiklik gösterebilir ve normal aralıkların altına düşebilir. Bu nedenle, semen parametrelerinin değerlendirilmesi konusunda bazı tutarsızlıklar bulunmaktadır (Aka Satar ve Gençdal, 2013).

Erkek infertilitesinin belirgin başlıca nedenleri olarak sperm üretim bozuklukları, sperm kanallarındaki tıkanıklıklar, sperme karşı antikor varlığı, testis travması, hormonal bozukluklar, anatomik problemler, stres, alkol kullanımı, geçirilmiş hastalıklar, geçirilmiş operasyonlar, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, gen mutasyonları, anöploidi, varikozel, radyasyon, kemoterapi ve erektil disfonksiyonlar olarak sıralanmaktadır. Bununla birlikte, infertil erkeklerin %50'sinde bu sebep belirgin olmayabilmektedir, bu

sebeple bu tür vakalar idiyopatik infertilite olarak görülmektedir (Bulduk ve Cengiz, 2015).

Semen analizi, 2-7 günlük cinsel perhiz sonrasında alınan taze semende gerçekleştirilen makroskobik ve mikroskobik değerlendirmeleri kapsamaktadır. Bu aşamada, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi değerlendirilmektedir. Bununla beraber, semen analizi spermin bütün fonksiyonlarını göstermediği için tek başına fertilite durumunu gösteremeyebilmektedir. İnfertilitenin başlangıç değerlendirilmesinde kolay ve yararlı bir test olarak kabul edilmekte ve semen analizi sonrasında bir anormallik görülmesi durumunda devamında tanı koyucu testler yapılarak bu duruma göre tedavi yöntemlerine karar verilmektedir (Yılmaz, 2020).

İnfertilite insanları hem ruhsal hem de fiziksel olarak etkileyen bir tıbbi durum olmasının yanı sıra erişkin erkeklerin yaklaşık %6'sının infertilite problemiyle karşı karşıya olduğu gözlemlenmiştir. Son yıllarda erkek infertilitesinde bir neden olarak kabul edilen ROS, ayrıntılı bir şekilde çalışılmaya başlanmış spermatozoa için normal seviyelerde ROS miktarının hücre faaliyetlerinin devamlılığının sağlanabilmesi açısından önemli olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte, oksijenin reaksiyona girmesi sonrasında reaksiyon ürünü olarak ortaya çıkan ROS'ların hücre fonksiyonları ve yaşamın devamlılığı açısından zararlı etkileri de mevcuttur. Spermatozoada oksidatif stres, hücre içi ve hücre dışı toplam ROS seviyelerinin ortamdaki antioksidan kapasitesini aştığı

zaman oluřmaktadır. Dahası, oksidatif stres sperm DNA hasarları ile iliřkili bulunmuř ve bu sebeple infertiliteye, dūřūęe ya da sorunlu embriyo geliřimine neden olabileceęi gōsterilmiřtir (Yalçın ve evik, 2018).

ROS molekōlleri; radikal (hidroksil iyonu, sūperoksit, NO, peroksil) ve radikal olmayan (ozon, tekli oksijen, lipit peroksit, hidrojen peroksit) molekōller olmak ūzere geniř bir yayılım gōstermektedir. Bununla birlikte, reaktif nitrojen metabolitleri (nitrōz oksit, peroksinitrit, nitroksil iyonu) serbest nitrojen metabolitleri olup bunlar da ROS'un alt sınıfı olarak kabul edilebilmektedir. Yapılan alıřmalar, NO'nun da en az ROS'lar kadar normal sperm ūzerinde hem hareketi hem de zona birleřmesini engelleyen zararlı etkilerinin olduęunu ortaya çıkarmıřtır. Gūnūmūze gelene kadar yapılan alıřmalar ROS'ların spermatozoanın fizyolojisinde etkili roller oynayarak spermatozoanın fertilizasyon kabiliyeti için önemli ve gerekli olduęunu belirtmektedir. Dūřūk seviyedeki ROS varlıęının fertilizasyon, akrozom reaksiyonu, hiperaktivasyon, hareket ve kapasitasyon için gerekli olduęu anlařılmıřtır (Yalçın ve evik, 2018).

Bennets ve ark. 2008 yılında yapmıř olduęu bir çalıřmada, spermatozoalar dūřūk miktarda hidrojen peroksitte bekletilmiř ve sperm kapasitasyonu, hiperaktivasyonu, akrozom reaksiyonu ve oosit fūzyonu bakımından incelenmiřtir. Çalıřmanın sonucunda,

düşük miktarda hidrojen peroksitte bekletilen spermatozoaların sperm kapasitasyonu, hiperaktivasyonu, akrozom reaksiyonu ve oosit füzyonunun indüklendiği gösterilmiştir. Bir diğer yapılan çalışmada süperoksit anyonunun kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu arttırdığı saptanmıştır. Buna ek olarak, ROS'ların sperm-oosit etkileşiminde de rol aldığı gösterilmiştir. ROS'lar hücrede DNA'ya saldırarak DNA'da hasara sebebiyet vermektedir. Bu yüzden, düşük fertilizasyon oranlarına, implantasyon bozukluklarına, gelişim ve gelişme geriliklerine ve yüksek abort oranlarına neden olabilmektedir. Oligoastenoteratospermi teşhisi konmuş hastalarda ROS düzeyleri ve aksonomal bozukluk miktarı yapılan çalışmalarda yüksek bulunmuştur (Yılmaz, 2019).

Spermatozoalarda DNA hasarı oksidatif strese bağlı olabildiği gibi aynı zamanda enfeksiyona ve spermiyogenez bozukluğuna da bağlı olabilmektedir. Yüksek DNA hasarı hücrenin apoptozuna neden olmaktadır. Oksidatif stresin DNA'da sebep olduğu hasar mekanizmaları; nükleotid değişimi, tek nükleotidlik delesyonlar, delesyonlar, çerçeve kayması, insersiyonlar, çapraz bağlantılar ve kromozomal değişimler şeklinde sıralanmaktadır. Bununla birlikte, DNA'da tek ya da çift zincir kırıklarının sık tekrarlanması da ROS'lar ile ilişkili bulunmuştur. Tunc ve Tremellen'nin 2009 yılında yapmış oldukları çalışma, artan ROS seviyelerinin DNA kırıklarında artışa ve DNA metilasyonlarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. ROS'un sebep olduğu tek

nükleotid değişimlerinin semen kalitesini düşürdüğü de belirlenmiştir (Tunc ve Tremellen, 2009).

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, YÖK tez merkezindeki etnobotanik tezler taranarak halk arasında kısırlık tedavisinde kullanılan bitkiler derlenmiştir. Ayrıca google scholar, pubmed ve science direct gibi veritabanları taranmış, ilgili makalelerden kısırlıkta kullanılan bitkiler ile ilgili veriler alınmıştır. Elde edilen bitkiler, bu bitkilerin ait olduğu familyalar, kullanılan kısımları ve kullanılışlarına ait bilgiler ortaya konulmuştur.

Bulgular

***Urtica dioca* L.**

Familya: Urticaceae

Yerel ad: Dızlağan, Çızlağan, Cızgan, Dalagan, Cınçar, Ağdalak, Isırgı, Isırganotu

Kullanılan kısım: Taze yaprakları

Bileşenleri: Isırgan otunun temel kimyasal içeriğinde; asetofenon, asetilkolin, aglutinin, astragalin, kafeik asit, karbonik asit, klorojenik asit, klorofil, kolin, folasin, formik asit, violaksantin, serotonin, fridelin, histamin, kemferoller, kopropiripirin, alkoloidler, kumarik asit, lektinler, lesitin, butirik asit, lignanlar, linoleik asit, linolenik ast, neoolilivil, palmitik asit, pantotenikasit, kersetin, kinik asit, skopoletin, stesteroller, stigmasterol, suksinik

asit, terpenler, ksantofil bulunur (Yılmaz, 2019).

Isırgan otunun kuru maddesi %18 protein, %14,5- 17 albüminli maddeler, %2,5 yağlı maddeler ihtiva eder. Tohumlarda % 8-10 civarında sabit yağ bulunur. 1 kg taze bitki 130 mg C vitamini, 730 mg karotin ve oksalat içerir. Yakıcı tüyleri içerisinde karınca asidi, asetilkolin, histamin ve formik asit bulunur (Yılmaz, 2019).

Yapraklar; K, vitamin B1, provitamin A, ürtisin glikozidi, sistosterin, sepi maddeleri, ksantofil, külü ise %6,3 demirtrioksit, silisyum, potasyum, kalsiyum içerir (Koç 2002). Bitkinin yaprakları 14,4 mg/100 g α -tokoferol, 873 mg/100 g kalsiyum, 0,95 mg/100 g çinko, 0,23 mg/100 g riboflavin, 13 mg/100 g demir, 75 mg/100 g fosfor ve 532 mg/100 g potasyum içermektedir (Yılmaz, 2019).

Kullanılışı: Isırgan otu, çay olarak demlenerek tüketilebilir. Taze ısırgan yaprakları, kurutulmuş ve öğütülmüş buğday unu ile harmanlandıktan sonra yağda kavrulularak lezzetli bir karışım haline getirilir. Ayrıca, bu yapraklar çorba ve haşlama gibi sıcak yemeklerde de kullanılır. Isırgan yapraklarının suyu kaynatıldıktan sonra ayazda üç gün süreyle dinlendirilir ve ardından bal ile tatlandırılarak sabah ve akşam saatlerinde içilir (Ayan ve ark., 2006).

Rosmarinus officinalis L.

Familya: Lamiaceae

Yerel ad: Kuş dili, Pürem, Hasalban, Urum çiçeği, Akpüren.

Bileşenleri: Biberiyeden elde edilen uçucu yağ ve ekstrenin

ana bileşenleri farklılık gösterir. Yapılan çalışmalarda biberiye uçucu yağının ana bileşenleri 1,8- sineol, kamfor, α -pinen, borneol, kamfen, β -karyofilen, bornil asetat, verbenon, linalol, limonen, sabinen, α -terpineol; biberiye ekstresinin ise karnosol, epirosmanol, karnosik asit, rosmanol, rosmadial, epirosmanol, isorosmanol, rosmaridifenol, rosmarikinon ve rosmarinik asit olarak saptanmıştır (Basmacıoğlu Malayoğlu, 2010).

Kullanılan kısım: Yaprakları

Kullanılışı: Kaynatılarak suyu tüketilir (Yılmaz, 2019).

***Tribulus terrestris* L.**

Familya: Zygophyllaceae

Yerel ad: Çoban iğnesi, Demirdikeni, Deveçökerten, Çoban çökerten, Gurnik

Bileşenleri: Saponinler, flavonoitler, glikozitler, fitosteroller ve alkaloitler gibiönemli bileşenleri barındırmaktadır (Navrozlu ve Kuzu, 2024).

Kullanılan kısım: Çiçekleri

Kullanılışı: Çiçekleri kurutulup çayı yapılır (Demirhan ve ark., 2021).

Vitex agnus-castus

Familya: Verbenaceae

Yerel ad: Hayıt, Ayıd, Ayıt Beşparmak Otu

Bileşenleri: Flavanoidler (kastisin, penduletin, kemferol), uçucu yağlar (limonen, α - ve β -pinen), terpenoidler (vitekslaktam, rotundifuran), iridoit glikozitler (okubin ve agnusit), ketosteroidler (Fakir ve ark., 2014).

Kullanılan kısım: Meyveleri

Kullanılışı: Meyveleri kaynamış suda infüze edildikten sonra hazırlanan suyun bir çay bardağı içilmesi tavsiye edilmektedir. Urfa (Siverek) bölgesinde meyvesinden hazırlanan infüzyonun erken doğumları önleyici etkisi bulunduğu iddia edilmektedir (Fakir ve ark., 2014).

***Parietaria judaica* L.**

Familya: Urticaceae

Yerel ad: Cam otu, Sırça otu, Duvar fesleğeni, Yapışkan otu (Çakır ve Hasan, 2023).

Bileşenleri: Alerjenik polipeptitler ve proteinler, Pb, Cd, Cu ve Zn gibi metaller, prosiyanidin, karbonhidrat, saponin, tanen.

Kullanılan kısım: Bitkinin tamamı

Kullanılışı: Bitkinin tamamının çayı demlenir (Sırrı ve Sırrı, 2020).

Rubus idaeus

Familya: Rosaceae

Yerel ad: Ahududu

Bileşenleri: Antosiyaninler, taninler, fenolik asitler, flavanoller, flavonoidler, stilbenler, vitaminler ve mineraller dahil olmak üzere yüksek seviyelerde biyoaktif bileşen içerirler. Ahududu, renk veren pigmentler, antioksidan özelliklere sahip fenolik bileşikler, flavonlar ve flavonoidler açısından zengindir. Ayrıca, bu meyve çeşitli vitaminler bakımından da oldukça zengin bir kaynaktır ve bu özellikleriyle diğer meyveler arasında öne çıkar (İpek ve ark., 2018).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanılışı: Toprak üstü kısmı suyla kaynatılıp çinko kapta bekletilerek hazırlanan kür kullanılır (İpek ve ark., 2018).

***Ferula meifolia* L.**

Familya: Apiaceae

Yerel ad: Çakşır, Çağşır, Çanşur, Hiltik, Hitit, Asaotu (Silifke), Helizan, Kerkür, Siyabo, Kasnı (Sivas).

Bileşenleri: Kökünde uçucu yağ, kateşik tanen, alkaloit, nişasta, glikoz, saponinler, fitosteroller, diosgenin, antioksidan, ferutinin, reçine bulunmaktadır (Demirtaş ve Demirtaş, 2021).

Kullanılan kısım: Kökleri

Kullanım şekli: Çakşır kökü hem toz formunda hem de kaynatılarak tüketilebilir. Toz formundaki kök genellikle bal ile karıştırılarak alınır. Kaynatma yöntemi için, kök tozundan bir tatlı

kaşığı alınıp bir bardak saf su içinde dört dakika boyunca kaynatılır ve ardından tüketilir. Demleme içinse, iki tatlı kaşığı çakşır kökü bir demliğe eklenir, üzerine 300 ila 500 mililitre kaynar su dökülür, beş ila on dakika demlendikten sonra süzülerek içilir (Demirtaş ve Demirtaş, 2021).

Ferula elaeochytris

Familya: Apiaceae

Yerel ad: Çakşırotu kökü

Bileşenleri: Tanen, saponin, terpen, nişasta, reçine, uçucu yağ, alkaloid (Duru ve Şahin, 2015).

Kullanılan kısım: Toprak altı ve üstü kısımları

Kullanım şekli: Kök kısmı toz halde ve kökü kaynatılarak yapılabilir. Çakşır kökü hem toz formunda hem de kaynatılarak tüketilebilir. Toz formundaki kök genellikle bal ile karıştırılarak alınır. Kaynatma yöntemi için, kök tozundan bir tatlı kaşığı alınıp bir bardak saf su içinde dört dakika boyunca kaynatılır ve ardından tüketilir. Demleme içinse, iki tatlı kaşığı çakşır kökü bir demliğe eklenir, üzerine 300 ila 500 mililitre kaynar su dökülür, beş ila on dakika demlendikten sonra süzülerek içilir (Demirtaş ve Demirtaş, 2021).

Allium cepa L.

Familya: Amaryllidaceae

Yerel ad: Soğan

Bileşenleri: Sülfür içeren bileşikler, amino asitler, proteinler, lipidler ve selenyum gibi eser elementler, flavonoidler ve çeşitli antioksidanlar gibi 200'den fazla bileşen tespit edilmiştir (Kır ve Yünlü, 2016; Çakır ve Hasan, 2023)

Kullanılan kısım: Soğanı, Yeşil yaprakları, Soğan suyu

Kullanım şekli: Soğan kabuklarıyla birlikte suyla kaynatılıp kavanoza konularak her gün bir bardak sabah aç karnına içilir. Dekoksiyonla, kuru soğanı çay şeklinde kaynatıp soğutulup içilir (Karakaya ve ark., 2023).

Asparagus officinalis L.

Familya: Asparagaceae

Yerel ad: Merajo

Bileşenleri: 100 g çiğ kuşkonmaz sürgününün besin değerleri incelendiğinde 13-16 kalori; 3,6 g karbonhidrat; 2,2 g protein; 0,7 g lif; 0,2 g yağ; 50 mg fosfor; 21 mg kalsiyum; 1 mg sodyum; 0,6 mg demir; 110 mg potasyum; 900 IU A vitamini; 0,16 mg B1 Vitamini; 0,15 mg B2 vitamini; 1,4 mg B3 vitamini; 26 mg C vitamini ve 0,56 mg E vitamini içerdiği tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra lutein, zeaxantin, karotenler ve kriptoksantin bulunmaktadır. Ayrıca folik asit bulunur (Eren, 2014).

Kullanılan kısım: Meyveleri

Kullanım şekli: Bitkinin meyveleri sabahları aç karnına yenilmesi gerekir (Karakaya ve ark., 2023).

Helichrysum plicatum D.

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Nego, Altın Çiçek, Mantuvar, Ölmez Çiçek

Bileşenleri: Apigenin, β -Sitosterol 3-O- β -D-glikopiranozit, helikrisin A, helikrisin B, astragalin, isosalipurposit ve yapısı tam aydınlatılamayan bir polisakkarit bulunmuştur (Karakaya ve ark., 2023).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Çiçekleri kaynatılarak içilir (Karakaya ve ark., 2023).

Helichrysum arenarium L. Moench

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Altın Otu

Bileşenleri: Çiçeği; flavonoidler, uçucu yağlar, yağ asitleri, karotenoidler, steroidler, acı maddeler, polifenoller, vitaminler, mineral tuzları, polisakkaritler, glikozitler, kumarinler, kateşinler ve proantosiyanidinler de dahil olmak üzere fenolik bileşikler bakımından zengindir. Ayrıca astragalin, luteolin, kemferol gibi

bileşenleri de içermektedir (Umaz ve Umaz, 2005).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: 1 hafta boyunca sabah aç karnına çiçekleri kaynatılıp içilmeli (Karakaya ve ark., 2023).

***Achillea millefolium* L.**

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Sarı Çiçek, Kılıç Otu

Bileşenleri: Klorojenik asit, 1,4-dikafeoilkinik asit, 1,3-dikafeoilkinik asit, 3,4-dikafeoilkinik asit ve 3,5-dikafeoilkinik asit izole edilmiştir. 8 α -tigloiloksi-artabsin-1,4-endoperoksit, 8 α -angeloiloksi ve artabsin-1,4-endoperoksit bulunduğu tespit edilmiştir (Aşıkuzunoğlu Kiliç, 2019).

Kullanılan kısım: Kapitulumları

Kullanım şekli: Toprak üstü kısımları kaynatılarak çay olarak tüketilir. Civanperçemi çayının yanı sıra, bu bitki tentür, merhem veya banyo ilavesi olarak da kullanılabilir. (Karakaya ve ark., 2023).

***Tanacetum coccinetum* (Wild.) Grierson**

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Sender

Bileşenleri: Tanacetum cinsinin bitkileri, uçucu yağlar,

seskiterpen laktonlar, flavonoidler ve fenolik bileşikler gibi çeşitli biyoaktif maddeler içerebilir.

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Bitkinin toprak üstü kısımları toplanır ve suda kaynatılır. Banyo suyuna konur ve genital bölge bununla yıkanır (Karakaya ve ark., 2023).

Tanacetum vulgare L.

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Sendel, Solucan Otu

Bileşenleri: Aksillarin, luteolin, kersetin, kostunolit, tatridin A, reynosin, kanin, dentatin , l-epi-ludovisin C, partenolit, santamarin, hispidulin (Cihangir ve ark., 2023).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: İnfüzyon şeklinde (Karakaya ve ark., 2023).

Alkanna orientalis L. Boiss.

Familya: Boraginaceae

Yerel ad: Havaciva, Havajo

Bileşenleri: Uçucu yağ, pirolizidin alkaloitleri ve naftakinonlar içermektedir (Karaoğlu, 2006).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Toprak üstü kısımları kaynatıldıktan sonra

kadın sıcak suyun üstüne oturtulur (Karakaya ve ark., 2023).

***Cucurbita pepo* L.**

Familya: Cucurbitaceae

Yerel ad: Gundribeji

Bileşenleri: Ticari türlerden olan *C. pepo* sakız kabağı bitkisinin bir türüdür. Etli kabuğu, yaprakları, tohumları gibi yenilebilir kısımlarından dolayı yetiştiriciliği yapılmaktadır. *C. pepo* türlerinin karoten içeriğine bakıldığında; epikarptaki toplam karoten içeriği 68-4453 mg/kg ve mezokarptaki toplam karoten içeriği 35-371 mg/kg'dır (Duman, 2019; Pirinç ve ark., 2020).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Meyveleri taşla ezilip çekirdeği çıkartılır. Sarımsak ve yeşil mercimek eklenen karışım sonra pişirilir, 3 gün kadının yemesi gerekir (Karakaya ve ark., 2023).

***Glycyrrhiza glabra* L.**

Familya: Fabaceae

Yerel ad: Şirinbiyan, Meyan

Bileşenleri: Drogların etken maddesi kök ve rizomların elde edildiği bölgeye bağlı olarak %5-13 oranında triterpenik saponozitlerdir. Glisirizik asit olarak da ifade edilen bu glikozitler hidrolize edildiğinde glisiritik asit ve üronik asit oluşturur. Kökler

en az %4 gliseritik asit içerir. Güçlü antioksidan etkisi yüksek fenolik madde içeriğinden kaynaklanır. Flavonoid, izoflavonoid, kalkonlar, bibenziller ve 30'un üzerinde flavonoid türevini içeren kökler çeşitli stereoidleri ve az miktarda uçucu yağları içermektedir (Kamalak, 2006).

Kullanılan kısım: Kök

Kullanım şekli: Bitkinin kökleri kaynatılarak suyun üzerine oturtulmalı (Karakaya ve ark., 2023).

***Gentiana lutea* L.**

Familya: Gentianaceae

Yerel ad: Camışkıran

Bileşenleri: Sekoiridoitler ve polisakkaritler (inülin ve pektin), iridoitler (svertiamarin, gentiopikrozit, sverozit, amarogentin, loganik asit), triterpenler, oligosakkaritler (gentianoz, gentiobioz), ksantonlar (izogentisin, gentisin, gentiozit), fitoesteroller, tanen ve eser miktarda uçucu yağ taşır (Erken ve Kaleci, 2010).

Kullanılan kısım: *Gentiana lutea* L. türünün çok acı olan ancak zehirli olmayan kökleri tıbbi amaçlı kullanılırken, diğer türlerin toprak üstü kısımları kullanılmaktadır.

Kullanım şekli: Bitkinin bütün kısımları dekoksiyon halde hazırlanıp 1 bardak aç karnına içilir (Karakaya ve ark., 2023).

***Alcea hohenackeri* Boiss.**

Familya: Malvaceae

Yerel ad: Hatmi Çiçeği, Hiro

Bileşenleri: Poliholozitler (müsilaj poliholozitleri, nişasta ve pektin), fenolik bileşikler (fenolik asitler, flavonoidler ve kumarinler), azotlu bileşikler (betainler ve aminoasitler), seskiterpenler, steroidler, lipitler ve mineraller bulunmaktadır. Bitkinin özellikle kökleri müsilaj poliholozitleri bakımından oldukça zengindir (Uce ve Tunçtürk, 2014).

Kullanılan kısım: Yaprakları, Çiçekleri, Kökleri

Kullanım şekli: Bitkinin çiçekli topraküstü kısımlarından hazırlanan karışım kaynatılarak 1 hafta boyunca aç karnına sabahları içilir (Karakaya ve ark., 2023).

***Alcea calvertii* (Boiss.) Boiss.**

Familya: Malvaceae

Yerel ad: Gül Hatı (Önal, 2012)

Bileşenleri: Flavonoidler, hidrolize edici tanen, lignanlar, flavanol, flavon, izoflavon, flavonon, antosiyanidin, stilbenler (Karakaya ve ark., 2023).

Kullanılan kısım: Çiçekleri

Kullanım Şekli: Çiçeklerinden hazırlanan infüzyon içilir (Karakaya ve ark., 2023).

***Malva neglecta* Wallr.**

Familya: Malvaceae

Yerel ad: Gorgut, Dolik, Ebemgümeci, Ebemkömeci, Doldolig, Dolig, Ebegümeci

Bileşenleri: Bitkinin çiçekleri; %10'un üzerinde müsilaj yanında malvidin, delfinidin ve malvin gibi antosiyanidin bileşikleri ve bir miktarda tanen taşımaktadır. Yapraklar ise %8 civarında müsilaj, flavonlar ve az miktarda tanen içermektedir (Önal, 2012).

Kullanılan kısım: Taze yaprakları ve Küçük sapları

Kullanım şekli: *Alkanna tinctoria* bitkisinin yer üstü kısımları, geleneksel tıpta çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Bu kısımlar süt içinde kaynatıldıktan sonra, buharı kadınların sağlığı için faydalı olduğuna inanılan oturma banyolarında kullanılır. Aynı zamanda, *Alkanna orientalis* ve *Plantago major* bitkileriyle birleştirilerek hazırlanan buhar banyosu, kadınların rahatlaması için tercih edilen bir yöntemdir. Yemek pişirmede de yer alan *Alkanna tinctoria*'nın yer üstü kısımları, çeşitli yemeklerde kullanılır; örneğin haşlanarak veya soğanla kavrulularak hazırlanabilir ve bölgedeki diğer otlarla birlikte kırık buğdayla pişirilerek tüketilir. Üreme sağlığını desteklemek amacıyla, çocuk sahibi olmak isteyen kadınlar için bu bitkinin yer üstü kısımları kaynatılır ve tuz ile yağ eklenerek sıcak bir şekilde servis edilir (Karakaya ve ark., 2023; Günbatan ve ark., 2023).

***Plantago lanceolata* L.**

Familiya: Plantaginaceae

Yerel ad: Pelheves

Bileşenleri: Organik asitler (kumarik asit), fenolik bileşikler, flavanoidler (kersetin) (Önal, 2012).

Kullanılan kısım: Yaprakları

Kullanım şekli: *Plantago lanceolata*'nın yaprakları ve *Malva neglecta*'nın yaprakları kaynatılarak kadın sıcak suyun üzerine oturtulur (Karakaya ve ark., 2023).

***Plantago major* L.**

Familiya: Plantaginaceae

Yerel ad: Bağa Yapağı, Pelheves, Siğil Otu, Sinirli Ot, Beşparmak Otu , Damar Yapağı, Damar Otu

Bileşenleri: Organik asitler, uçucu yağlar, saponin, iridoid glikozit (okubin) (Önal, 2012).

Kullanılan kısım: Yaprakları

Kullanım şekli: *Arctium playtylepis*, *Malva neglecta*, *Plantago major* yaprakları dövülerek karıştırılır. Daha sonra kaynatılmış süt karıştırılır. Bu karışım göbek etrafına sarılıp 1-2 saat bekletilir. Bitkinin toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan karışım kaynatılır, kadın üzerine oturtulur (Karakaya ve ark., 2023).

***Hordeum vulgare* L.**

Familya: Poaceae

Yerel ad: Arpa

Bileşenleri: Arpanın enerji değerinin nişasta içeriğinin düşük, selüloz, lignin ve nişasta olmayan polisakkaritler, glukon ve arabinoksilan (hemiselüloz) gibi sindirilemez lif bileşenlerinin yüksekliğinden dolayı az olduğu belirtilmektedir. Ham protein ve ham yağ içeren arpanın lizin ve treonin amino asitlerince fakir, triptofan amino asidi bakımından zengin olduğu saptanmıştır (Muruz ve Çelik, 2020).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Bitkinin meyve sapı pişirilip üzerine petek eklenir ve karışım kadının vajinasına uygulanır (Karakaya ve ark, 2023).

***Rumex crispus* L.**

Familya: Polygonaceae

Yerel ad: Evelik, Öfelek, Efelek, Kuzu Kulağı, Kıvırcık Labada

Bileşenleri: Antranoitler, flavanoitler, tanenler, naftalen türevi bileşikler, lökoantosiyandoller, sterol türevi maddeler, sabit yağlar, uçucuyağlar, saponinler,

polisakkaritler, bitki asitleri, lektinler, alkaloit, kumarinler içerir (Önal, 2012).

Kullanılan kısım: Kökü, Yaprakları, Tohumları

Kullanım şekli: Yapraklarından infüzyonla hazırlanmış karışım sabah akşam 1 bardak içerse hastalıkları biter, rahim temizlenir (Karakaya ve ark., 2023).

***Chenopodium murale* L.**

Familya: Amaranthaceae

Yerel ad: Isırgan Yapraklı Kazayağı

Bileşenleri: Kinoanın benzersiz bir amino asit, karbonhidrat, lipit ve mikro besin profili vardır. Aynı zamanda besin değerleri çoğu tahıl ürününden daha yüksektir. Kinoada bildirilen sekonder metabolitlerin başlıca grupları; triterpenoidler (saponinler, fitosteroller ve fitoekdisteroitler), fenolikler, betalinler ve glisin betaindir (Önen, 2023).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları (Öztürk ve ark., 2016).

Kullanım şekli: Kinoa tohumları un şeklinde işlenerek ekmek, makarna ve diğer unlu mamullerin yapımında, buğday veya diğer tahılların unları ile karıştırılarak kullanılabilir (Önal, 2012).

***Chenopodium album* L.**

Familya: Amaranthaceae

Yerel ad: Ak Kazayağı, Ak Pazı ve Sirken (Önen, 2023).

Bileşenleri: nitrat, yüksek konsantrasyonda oksalat, önemli vitaminler, mineraller, lifler ve özellikle esansiyel amino asitler (Önal, 2012).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Kavrularak tüketilmelidir (Önal, 2012).

***Allium sativum* L.**

Familya: Amaryllidaceae

Yerel ad: Sarımsak

Bileşenleri: Sarımsak potansiyel aktiviteye sahip pek çok kimyasal bileşeni bünyesinde bulundurmaktadır. Sarımsak en az 33 adet kükürtlü bileşen (alliin, allisin, ajoen, allilpropil disülfür, diallil trisülfür, S-allilsistein, S-allilmerkaptosistein ve diğerleri), pek çok enzim (allinaz, peroksidaz, mirosinaz ve diğerleri), çok değerli en düşük mineraller (selenyum, germanyum, tellurium) ve diğer eser elementleri içerir (Kır ve Yünlü, 2016).

Kullanılan kısım: Soğancık kısmı

Kullanım şekli: Pişirilerek ve normal tüketilebilir (Kır ve Yünlü, 2016).

***Smyrniun connatum* Boiss. & Kotschy.**

Familya: Apiaceae

Yerel ad: Baldıran

Bileşenleri: Mirsene, β -fellandren, β -karyofillen, furanadien, kurzeren, germakren B ve germakron olduğu tespit edilmiştir (Tosun ve ark., 2022).

Kullanılan kısım: Kök kısımları

Kullanım şekli: Baldıran bitkisinin tüketimi genellikle çay veya tentür olarak yapılır (Tosun ve ark., 2022).

***Phoenix dactylifera* L.**

Familya: Arecaceae

Yerel ad: Hurma

Bileşenleri: Karoten, flavonoid, prosiyanidin, antosiyanin ve fenolik bileşikleri. Hurma meyvesinde %44-88 oranında şeker bulunur. Potasyum açısından zengindir (muzdan 2,5 kat fazla). Ayrıca magnezyum, kalsiyum, demir ve vitaminler (A, B1, B2, niasin, C) bulunur. Hurmanın çekirdeğindeki yağ oranı %7,7-9,7 iken etli kısmında %0,2-0,5 yağ arasındadır. Çekirdeğinde 14 çeşit yağ asidi bulunur. Bunlardan 8'i etli kısımda da bulunur. Doymamış yağ asitleri arasında palmitoleik, oleik, linoleik ve linolenik asitler vardır. Potasyum, bor, kalsiyum, kobalt, bakır, flor, demir,

magnezyum, manganez, fosfor, sodyum, selenyum ve çinko hurmada bulunan minerallerden bazılarıdır (Aktürk ve Işık, 2012).

Kullanılan kısım: Meyveleri (Cumhur, 2020).

Kullanım şekli: Taze ve kurutulmuş meyve olarak tüketilmesinin yanında hurma, çeşitli gıda ürünleri olarak da kullanılmaktadır. Hurma suyu konsantresi, hurma pekmezi, hurma şurubu, marmelat, sirke, organik asitler gibi kullanımların yanında pastacılıkta katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır (Aktürk ve Işık, 2012).

***Scorzonera latifolia* L.**

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Kanok

Bileşenleri: C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve fenolik bileşikler bitkilerde bulunan doğal antioksidanlar olarak kabul edilmekle birlikte kökleri terpenler içerir (Açıkara ve ark., 2017).

Kullanılan kısım: Kökleri (Özgökçe ve Özçelik, 2004).

Kullanım şekli: Bu bitkinin yaprakları, alternatif tütün olarak değerlendirilebilirken, köklerinden elde edilen reçine benzeri madde, cilt yaralarının iyileştirilmesi ve mide sorunlarının hafifletilmesi için tercih edilmektedir. Ayrıca, bu bitki ağrı kesici ve doğurganlık destekleyici özellikleri nedeniyle harici olarak kullanılır ve parazitlerin vücuttan atılmasına yardımcı olmak için dahili olarak tüketilir. (Önal, 2012).

***Anastatica hierochuntica* L.**

Familya: Brassicaceae

Yerel ad: Fatma Ana Eli Otu

Bileşenleri: Alkaloidler, tanen ve flavonoidler gibi kimyasal bileşikler içermektedir. Magnezyum, kalsiyum, manganez, fenolik bileşikler ve potansiyel antioksidan içermektedir (Şen ve Dinç, 2021).

Kullanılan kısım: Kökleri (Cumhur, 2020).

Kullanım şekli: Arap ülkelerinde Kaff Maryam olarak bilinen bitki genel olarak çay şeklinde içecek halinde tüketilmektedir. Aynı zamanda toz haline getirilip bal ile karıştırılarak da tüketilebilmektedir (Şen ve Dinç, 2021).

***Ceratonia siiqua* L.**

Familya: Fabaceae

Yerel ad: Keçiboynuzu, Harnup, Harup, Boynuz

Bileşenleri: %52-62 toplam şeker içerdiği ve bu toplam şekerin de %34-35 sakkaroz, %7,8-9,6 glikoz, %10,1-12,2 fruktoz olduğu belirlenmiştir. Diyet lifi, protein, yağ içermektedir (Şener ve Taze, 2022).

Keçiboynuzu mineral madde açısından zengin bir meyvedir. Potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, selenyum, demir

ve bakır ke iboyunuzunda bulunan minerallerdir ( ener ve Taze, 2022).

Minerallerce zengin olmanın yanı sıra ke iboyunuzunda 24 çeşit fenolik bileşen bulunmaktadır. Fenolik maddelerden bazıları mirisetin ramnozid, kersetin ramnozid, metil gallat, sinnamik asit, mirisetin glikozid ve gallik asittir. Fenolik madde miktarının büyük bir  o unlu unu gallik asit oluşturduğu bilinmektedir. Aynı zamanda ke iboyunuzun a a  ve yaprakları da incelenemi  olup yapraklarında fenolik bileşiklere rastlanmıştır ( ener ve Taze, 2022).

Kullanılan kısım: Meyveleri (Cumhur, 2020).

Kullanım  ekli: Kaynatılarak içilir (Korkmaz, 2014).

Trigonella foenum-graecum L.

Familya: Fabacea

Yerel ad:  emen, Pastırma  emeni

Bileşenleri: Viteksin, trisin, naringenin, kersetin ve luteolin gibi flavonoidlerin varlığı yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (Khorshidian ve ark., 2016).  emen otu tohumu fenolik ekstrakterinin glutatyon, askorbik asit,  -karoten, alfa tokoferol gibi antioksidan etkiye sahip molekülleri içerdiği de vurgulanmıştır (Gökçe ve Efe, 2016; Da tan ve ark., 2021).

Kullanılan kısım: Tohumları (Cumhur, 2020).

Kullanım şekli: Yemeklerle beraber kullanılır (Daştan ve ark., 2021).

Mentha x piperita L.

Familya: Lamiaceae

Yerel ad: Nane

Bileşenleri: Toprak üstü mineraller, uçucu yağ, vitaminler, fenolik bileşikler, flavonoidler ve salisilik asit içerir. Nanenin en önemli maddesi herba ve yapraklarından su buharı damıtma yoluyla elde edilen uçucu yağdır. Monoterpenler tıbbi nanenin en önemli bileşenlerini oluştururlar. Mentol, menthon ve mentil asetat uçucu yağın ana bileşenleridir. Diğer bileşenler arasında limonen, pulegon, mentofuran, izomenton ve karvon bulunur. (Soltanbeigi ve Özgüven, 2021).

Kullanılan kısım: Yaprak, Çiçek ve Dalları

Kullanım şekli: Yaprakları infüzyon şeklinde hazırlanarak tüketilir (Yipel ve ark., 2020).

Laurus nobilis L.

Familya: Lauraceae

Yerel ad: Defne Yaprığı

Bileşenleri:. Yapraklarında alfa terpinil asetat, sineol, sabinen saptanmıştır (Karık ve ark., 2015).

Kullanılan kısım: Yaprakları

Kullanım şekli: Yaprakları kurutulup öğütülerek yemek ve çorbalarda kullanılır (Polat ve Satıl, 2012).

Viscum album L.

Familiya: Loranthaceae

Yerel ad: Ökse Otu, Çekem Otu

Bileşenleri: Yaprak ve ince dallarında fruktoz, glukoz, hemiselüloz, rafinoz, ksiloz, galakturonik asit, galaktoz, arabinoz, ramnoz, sakkaroz, glukozamin, mannitol, sorbitol, pektin bulunmaktadır. Meyvesi vissin ve viskakutin içerir yaprak ve meyveleri ise inositol içermektedir (Ergün ve Deliorman, 1995).

Kullanılan kısım: Yaprakları (Cumhur, 2020).

Kullanım şekli: Bir çay kaşığı dolusu ökse otu yaprağı ve sapı, bir fincan ılık suya eklenir. Bu karışım, oda sıcaklığında 24 saat boyunca bekletilir. Ertesi gün, yapraklar süzülerek ayıklanır ve çay, içmeden önce hafifçe ısıtılır. Ayrıca, ökse otu, çeşitlilik katmak için diğer bitkisel malzemelerle birleştirilerek de çay formunda hazırlanabilir (Ergün ve Deliorman, 1995).

Peganum harmala L.

Familya: Nitrariaceae

Yerel ad: Üzerlik

Bileşenleri: *Peganum harmala L.*, yani üzerlik otu, temel olarak karbolin ve kinazolin türü alkaloitler dahil olmak üzere, antrakinonlar, flavonoidler ve sabit yağlar gibi çeşitli aktif bileşen gruplarına sahiptir. Bu alkaloitler içinde harmin, harmalin, harmol ve harmalol öne çıkar. Özellikle üzerlik otunun karakteristik alkaloitleri olan harmin ve harmalin arasında, harmalinin toksisitesi harmininkinin iki katıdır (Kırıcı ve ark., 2018).

Kullanılan kısım: Tohumları (Cumhur, 2020).

Kullanım şekli: Çay olarak tüketilmesi halinde günlük miktar olarak 1 yemek kaşığını geçmemek gerekir (Kırıcı ve ark., 2018).

Olea europaea L.

Familya: Oleaceae

Yerel ad: Zeytin

Bileşenleri: Zeytin, vitaminler, lifler ve tekli doymamış yağ asitleri gibi besin öğeleri bakımından zengin olup, antioksidan özelliklere sahip biyoaktif bileşenler içerir. Bu meyvenin yüksek besin değeri ve fonksiyonel kapasitesi bulunmaktadır. Ancak,

zeytinin içinde bulunan ve acılığa neden olan oleuropein isimli fenolik madde sebebiyle, doğal haliyle tüketilmesi önerilmez (Çakır ve Hasan, 2023).

Kullanılan kısım: Meyve ve Yaprakları

Kullanım şekli: Sofralık zeytin, acılığını azaltmak için çeşitli işlemlerden geçirilerek benzersiz tat ve aromasına kavuşur. Bu işlemler sonucunda elde edilen zeytin, fonksiyonel faydaları ve besin değeri sayesinde dünya genelinde popüler bir gıda maddesi olarak kabul edilir (Çakır ve Hasan, 2023).

***Verbascum songaricum* Schrenk.**

Familiya: Scrophulariaceae

Yerel ad: Mazijenık

Bileşenleri: *Verbascum* cinsine ait bitkilerin tohumları, içerdikleri saponinler nedeniyle toksik özellikler gösterir. Geçmişte, bu toksik tohumlar balık tutmak için kullanılmıştır. Bu kullanımından dolayı, Kuzey Anadolu’da bu bitkilere ‘balık otu’ adı verilmiştir. *Verbascum* cinsindeki bileşenler sekiz temel kategoriye ayrılır: saponinler, iridoidler, feniletanoid glikozitler, monoterpen glikozitler, neolignan glikozitler, flavonoidler, steroidler ve spermin alkaloitleri. Sığırkuyruğu olarak bilinen bu bitkiler, saponinler, iridoidler, feniletanoid glikozitler, neolignanlar, monoterpen glikozitler, fenolik asitler, spermin alkaloitleri, steroidler ve

flavonoidler gibi biyolojik açıdan aktif bileşikler içerir. Bu bileşikler arasında apigenin, verbaskozit, ajugol, katalpol ve ökubin özellikle dikkat çeker (Tatlı ve ark., 2004).

Kullanılan kısım: Çiçekleri

Kullanım şekli: Kurutulmuş bitkilerden bir tatlı kaşığı kadar alıp, bir bardak kaynamış suda bekletilerek hazırlanan çay, günde üç defa birer bardak olarak içilebilir (Korkmaz ve Karakurt, 2015).

Zygophyllum fabego L.

Familya: Zygophyllaceae

Yerel ad: Yabani Kimyon

Bileşenleri: Kimyon tohumları içerisinde uçucu yağlar, sabit yağlar ve protein barındırır. (Budak ve ark., 2020).

Kullanılan kısım: Çiçekleri

Kullanım şekli: Baharat şeklinde (Budak ve ark., 2020).

Salvia officinalis L.

Familya: Lamiaceae

Yerel ad: Ada Çayı, Meryemiye, Diş Otu

Bileşenleri: Uçucu yağlar bulunur; bunlar arasında salviol ve salvia öne çıkar. Ayrıca, triterpen, kamfer, borneol ve tanen gibi

bileşenler, %30 tuyon ve %5 sineol içerir. Linalol, çeşitli flavonlar, östrojenik etkiye sahip maddeler, kafur, reçineli bileşikler, kolin, protein, kireç tuzları, pinen, alümin, salven, potasyum ve glikozitler de bileşenler arasındadır (Yaman, 2021).

Kullanılan kısım: Yaprakları

Kullanım şekli: Yaprakları dekoksasyon şeklinde kullanılmaktadır (Yaman, 2021).

Spinacia oleracea L.

Familya: Chenopodiaceae

Yerel ad: Ispanak

Bileşenleri: Ispanak, çeşitli vitaminler (A, K, B, C ve E) ve minerallerle dolu bir sebzedir. Kalsiyum bakımından da zengindir. Bunun yanı sıra, niasin, potasyum, folat, çinko, protein, manganez, selenyum ve omega-3 yağ asitleri de ıspanağın besin değerini artıran diğer bileşenlerdir (Iqbal ve ark., 2020).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Yemeği yapılır (Iqbal ve ark., 2020).

Taraxacum officinale

Familya: Asteraceae

Yerel ad: Aslandişi, Hindiba

Bileşenleri: Karahindiba en iyi doğal potasyum kaynaklarından biridir. A ve C vitamini ve nikotinik asit gibi mineraller yönünden de zengindir (Kırpık ve ark., 2019).

Kullanılan kısım: Kök Boğazı Üzerinden Yapraklar

Kullanım şekli: Yapraklar haşlanarak, soğanlı yemeği yapılarak, salatalara katılarak yenir. Kökü de yaşken doğranıp salatalara katılır. Kurutulan kökü öğütülüp acı hindiba kahvesi olarak içilir (Kırpık ve ark., 2019).

***Juglans regia* L.**

Familya: Juglandiaceae

Yerel ad: Ceviz

Bileşenleri: Ceviz yaprağı, sekonder metabolitlerden olan terpenoidler, fenolik asitler, triterpenik asitler, organik asitler, flavonoidler, tokoferoller, tetralon türevleri, megastigman türevleri ve 5-hidroksi-1,4-naftokinon (juglon) gibi biyoaktif bileşikler ile uçucu bileşikler (germakren, karyofilen oksit, β -karyofilen, α -pinen ve β -pinen baskın olmak üzere) içermektedir. Ceviz yeşil kabuğu yüksek konsantrasyonlarda ellajik asit, klorojenik asit, sinapik asit, kafeik asit, sirinjik asit, ferulik asit, gallik asit, protokateşik asit, vanilik asit, kateşin ve juglon içermektedir. Ceviz ağacının karakteristik fenolik bileşiği olan Juglon taze ceviz meyvelerde

(özellikle yeşil kabukta), yapraklarında, sürgünlerde ve köklerde fazlaca bulunmaktadır (Salık ve Çakmakçı, 2008).

Kullanılan kısım: Yaprak, Meyve kabuğu, Tohum

Kullanım şekli: Meyve kabuğu: toz halde 375-500 mg/gün. Yaprak: Tıbbi çay (haşlama - %5) şeklinde 5-10 g/gün. Ceviz çoğunlukla meyve olarak tüketilmektedir (Salık ve Çakmakçı, 2008).

Pinus nigra

Familya: Pinaceae

Yerel ad: Karaçam

Bileşenleri: Diğer Pinaceae familyası bitkileri gibi yapraklarında ve gövdelerinde yaralanmalarla açığa çıkan oleoresin içermektedir. Reçinesi; rezin ve uçucu taşımaktadır. Uçucu yağında başlıca limonen (%9,69), α -pinen (%27), β -karyofilen (%10,75), β -pinen/sabinen (%10), mirsen (%5,17), β -fellandren (%5,98), Δ^3 karen (%3,8), ve germakren (%10,5) bulunmaktadır (Savcıoğlu ve Ayan, 2008).

Kullanılan kısım: Odundan elde edilen katran

Kullanım şekli: Leblebi tozu ile karıştırılıp leblebi büyüklüğünde yuvarlanarak yutulur (Savcıoğlu ve Ayan, 2008).

***Ficus carica* L.**

Familya: Moraceae

Yerel ad: İncir

Bileşenleri: İncir ağacı yaprağından bazı flavonoidler, steroller ve ester, aldehit, monotermen, alkol, keton, seskiterpen ve norizoprenoidler grubuna ait uçucu bileşikler izole edilmiştir (Yüksel ve ark, 2020).

Kullanılan kısım: Meyvesi

Kullanım şekli: Meyvesi kaynatılıp içilir (Yüksel ve ark, 2020).

Cistus creticus

Familya: Cistaceae

Yerel ad: Laden, Laden Otu, Kaya Gülü, Pamukla, Pamukluk, Pamuk Otu, Davşanotu, Karağan ve Tavşançalısı

Bileşenleri: *C. creticus* türünün yapraklarında bulunan salgı tüyleri tarafından salgılanan reçine esas olarak terpenoidlerden, flavonoid aglikonlardan ve glikozitlerden oluşmaktadır (Amaç, 2021).

Kullanılan kısım: Yaprakları, Çiçekleri, Tohumları

Kullanım şekli: Laden türlerinin çiçekleri, yaprakları, tohumları rezin ve uçucu yağları; Anadolu Halk Hekimliğinde,

infüzyon halinde kullanılır (Amaç, 2021).

Nigella sativa

Familya: Ranunculaceae

Yerel ad: Çörek otu

Bileşenleri: Protein, bitkisel yağlar ve karbonhidratlardan oluşur. Nigellon, linoleik asit, oleik asit, timokinon, palmitik asit, sodyum, bakır, kalsiyum, potasyum, çinko, selenyum, demir, magnezyum, fosfor, A vitamini, B vitamini ve C vitamini bulundurur. Çörek otunun biyolojik aktif bileşikleri arasında ditimokinon, timokinon, timohidrokinon yer almaktadır. Asıl aktif nutrasötik maddenin ise timokinon olduğu kabul edilmektedir. Vitamin ve minerallerce zengin olan çörek otu A, C, H, B1, B2 ve B6 vitaminleri, niasin, folik asit, kaynağıdır (Altuncu ve Gıdık, 2020).

Kullanılan kısım: Tohumları

Kullanım şekli: Yemeklere katılarak, çayı yapılarak tüketilir (Datta ve ark., 2012; Altuncu ve Gıdık, 2020).

Arum maculatum L.

Familya: Araceae

Yerel ad: Yılan Yastığı, Nivik Otu, Livik Otu, Pancar, Ayı Kulağı, Kabargan, Tirşik, Andırın Doktoru, Yılan Dili, Yılan Pıçağı

(Şimşek Yurt ve ark., 2019).

Bileşenleri: Alkaloidler, polifenoller, glikozitler (saponin, flavonoidler ve siyanojenik gruplar), flavonoidler, proantosiyandinler, 2-heptanon, indoller, monoterpenler, p-kresol, ε-karyofilen, iki seskiterpen ve lektin içerdği belirlenmiştir (Şimşek Yurt ve ark., 2019).

Kullanılan kısım: Yumruları

Kullanım şekli: Çorba olarak tüketilir (Şimşek Yurt ve ark., 2019).

Amaranthus retroflexus L.

Familya: Amaranthaceae

Yerel ad: Bozoğlan, Bostanbozan, Horoz İbiği, Darı Mancarı, Kocabaş Otu

Bileşenleri: Bitki; protein, karbonhidrat, minerallerden; potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum içerir (Özgökçe ve Özçelik, 2004).

Kullanılan kısım: Toprak üstü kısımları

Kullanım şekli: Çiğ olarak: Tohumlar çiğ olarak yenilebilir. Kavrulmuş olarak: Tohumlar kavrularak tüketilebilir. Un olarak: Tohumlar öğütülerek un haline getirilip ekmek yapımında veya diğer tahıl ürünlerinde kullanılabilir (Özgökçe ve Özçelik, 2004).

Brassica oleracea

Familya: Brassicaceae

Yerel ad: Lahana

Bileşenleri: Beyaz lahana, glukozinolatlar ve türevlerine kıyasla iyi bir fenolik bileşik kaynağı olarak da tanımlanmıştır. Beyaz lahana ayrıca glukozinolatlar, polifenolikler, karotenoidler ve C vitamini gibi fitokimyasallardaki zenginlik nedeniyle daha popüler hale gelmiştir (Çelik, 2023).

Kullanılan kısım: Yaprak

Kullanım şekli: Yemeği yapılır. Salatalarda taze olarak kullanılmasının yanı sıra genellikle kaynatılır, tavada kızartılır veya fermente ürün olarak tüketilir (Çelik, 2023).

Anethum graveolens L.

Familya: Apiaceae

Yerel ad: Dere otu

Bileşenleri: A ve C vitaminleri ile kalsiyum, demir, potasyum, umbelliprenin, protein, amin, bergapten, eterik yağ, % 4 oranında uçucu yağ içerir; yağın ana bileşiği % 40-60 oranındaki d-karvon ve kloren asididir (Ayhan ve Özel, 2017).

Kullanılan kısım: Bitkinin tamamı

Kullanım şekli: Çiğ yenir. Genellikle baharatlarda, çorbalarda, turşularda, soslarda kullanılır (Ayhan ve Özel, 2017).

Elaeagnus angustifolia

Familya: Elaeagnaceae

Yerel ad: İğde

Bileşenleri: İğde bitkisi flavonoid bileşikler, polisakkaritler, terpenoidler, sitosteroller, kardiyak glikozitler, karotenoidler, kumarinler, saponinler, fenol karboksilik asitler, aminoasitler, karotenoidler, vitaminler ve tanenleri içermektedir. İğde meyveleri şekerler, proteinler, vitaminler (karoten, tokoferol, C vitamini, tiamin B1) ve mineraller (kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum, fosfor, demir ve manganez), linoleik asit, palmitik asit, beta-sitosterol, fosfolipitler, palmitoleik asit ve glikolipitler gibi bileşiklerce zengindir (Berктаş ve Çam, 2020).

Kullanılan kısım: Meyve

Kullanım şekli: Çiğ yenir (Berктаş ve Çam, 2020).

Capsella bursa-pastoris

Familya: Brassicaceae

Yerel ad: Çoban Çantası, Serçegözü

Bileşenleri: Tohumların doymamış yağ asitlerince (oleik, linoleik, linolenik) zengin olduğu, kökün ise palmitik asitçe zengin olduğu görülmüştür (Kılıç ve ark., 2007).

Kullanılan kısım: Bitkinin tamamı

Kullanım şekli: Çiğ yenir. Taze yaprakları salata olarak tüketilir veya pişirilerek yenirken değişik tıbbi etkilere sahip olması

üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (Kılıç ve ark., 2007; Demirhan ve ark., 2021).

Vitis vinifera

Familya: Vitaceae

Yerel ad: Üzüm

Bileşenleri: Antosiyaninler, fenolik maddelerin en kapsamlı alt grubudur. Üzümde tane kabuğunda bulunmakta ve üzümlerin kendilerine özgü mavi, kırmızı ve mor tonlardaki renklerini veren doğal renk maddeleri olarak tanımlanmaktadırlar (Sağlam ve ark., 2021).

Kullanılan kısım: Meyve, Çekirdek

Kullanım şekli: Sirkesi yapılır, yenilir (Sağlam ve ark., 2021).

Solanum tuberosum L.

Familya: Solanaceae

Yerel ad: Patates

Bileşenleri: Sodyum, potasyum, iyot ve magnezyum, piridoksin, folik asit, C vitamini, askorbik asit ve demir gibi mineraller ve eser elementlerle birlikte karbonhidrat, protein, yağ, su içermektedir (Kanthesh, 2019).

Kullanılan kısım: Yumru

Kullanım şekli: Haşlanarak yenilir (Abed ve Demirhan, 2018).

Tartışma

Kırk randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, infertil kadınlarda Geleneksel Çin Bitkisel Tıbbı (ÇBT) ile tedavinin, Batı tıbbi ilaç tedavisine kıyasla 3-6 aylık bir süre içinde gebelik oranlarını 2 kat arttırttığı saptanmıştır. Ayrıca, yumurtlama oranları, servikal mukus skoru, bifazik bazal vücut sıcaklığı ve endometriyal astarın kalınlığının uygun olması gibi doğurganlık belirtilerinin ÇBT tedavisinden olumlu bir şekilde etkilendiği, bunların da canlı bir gebelik için elverişli iyileştirici bir fizyolojik etki gösterdiği saptanmıştır (Yaşar Fırat ve ark., 2021)

Ried and Stuart meta-analizinde geleneksel ÇBT’de, standart tıbbi tedavi ve IVF uygulamasına göre gebe kalma oranı 3 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir. İlk dört ayda gebe kalma oranının ilaç tedavisi ile %30 iken, bitkisel tedavi ile %60 olduğu belirtilmektedir. Bunların aksine, IVF uygulamasıyla 12 aydan önce gebe kalan kadın olmamıştır. Devi ve ark. idiopatik oligospermisi olan hastaları iki gruba bölmüştür. Birinci gruba on üç hafta süresince Testosterone Undecanoate gibi ilaçlar, ikinci grubaysa tek başına ya da kombinasyon halinde hint kuşkonmazı, demir diken, kakule ve tarçın sarmaşığını içeren bitkisel ürünler vermişlerdir. Üçüncü ayın sonunda her iki grubun da sperm sayı ve hareketlerinde artışlar saptamışlardır. Bitkisel tedavi uygulanan

gruptaki artış anlamlı bir düzeyde daha fazla olarak saptanmıştır. Bunların yanında uygulanan alternatif ya da geleneksel tedavinin tıbbi tedaviyi olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Devi ve ark, 2004; Yaşar Fırat ve ark., 2021)

Bitkisel ürünlerin fertilizasyon sürecine katkıları ve olası yan etkileri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar, bu alanın önemli bir araştırma konusu olduğunu göstermektedir. Telefo ve ark. yürüttüğü bir çalışma, Kamerun'daki kadınların kısırlık tedavisi için tercih ettikleri 46 farklı bitkiyi saptamıştır. Bu bitkiler arasında, cinsel organların gelişimini destekleyen *Senecio bialfrae* ve adet döngüsünü düzenleyici *Eremomastax speciosa* öne çıkmaktadır. Ayrıca, karayılan otu, melekotu, çuha çiçeği yağı, gilaburu, ısırgan otu, yanlış unicorn kökü, çin yüksük otu, sarı kantaron gibi bitkiler de kadınların fertilitayı artırmak amacıyla kullandıkları bitkisel ürünler arasında yer almaktadır (Telefo ve ark., 2021).

Türkiye’de infertilite, genellikle “kısırlık” olarak adlandırılır ve bu durumda olan bireyler toplum içinde “kısır” olarak etiketlenebilir. Yapılan bir araştırmaya katılan kadınlar için anne olmak, çocuk sahibi olmakla eş anlamlı olarak görülmektedir. Kadınların toplumsal statülerini ve geleceklerini güvence altına almanın bir yolu olarak algılanmaktadır. Eğer bu statü korunamazsa, sosyal baskılarla karşı karşıya kalabilirler. Türkiye’de bir kadının evlendiği aile içinde saygınlık kazanması, eşinin takdirini toplaması, annelik mutluluğunu yaşaması ve aile soyunun devamını sağlaması

beklenir. Geleneksel toplum kesimlerinde, çocuk sahibi olamayan kadınlar aşığalanabilir, küçümsenebilir ve dışlanabilir (Topdemir Koçyiğit, 2012).

Çemen otu tohumu fenolik maddeler, diyet lifi, protein, yağ, azotlu bileşikler, çeşitli mineraller ve vitaminler bakımından oldukça zengin bileşime sahip bir maddedir. Zengin bileşimi dolayısıyla çemen otu tohumunun insan sağlığı üzerinde önemli ve olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Daştan ve ark., 2021). *Mentha* türleri arasında en fazla kültürü yapılan tıbbi nanenin sağlık, ilaç, gıda, kozmetik gibi birçok sanayi alanında geniş kullanımı mevcuttur. Ayrıca, nane uçucu yağı ve diğer biyoaktif maddelerinden elde edilen ürünler bitkisel ve gıda kökenli hastalık etmenlerinin yanı sıra, tarım alanında hastalık ve zararlılara karşı mücadelede aktif rol oynamaktadırlar (Soltanbeigi ve Özgüven, 2021).

Bitkisel alkaloidler, ilaç geliştirme sürecinde önemli bir yere sahip olmalarına karşın, bazı türleri insan ve hayvan sağlığı için toksik etkilere neden olabilmektedir. Yipel ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmada, zehirli bitkilerin tanımlanması ve içerdikleri toksik alkaloidlerin belirlenmesinin, zehirlenme olaylarını azaltmada etkili olabileceği vurgulanmaktadır. Türkiye Tarım ve Orman Bakanlığı'nın resmi internet sitesinde yayımlanan bir listede, gıda olarak tüketilmesi yasaklanması gereken 84 farklı bitki ve bu bitkilerin bölümleri sıralanmıştır. Bu listede zehirli

olduğu için kullanımı yasaklanan bitkiler arasında baldıran otu da bulunmaktadır (Yılmaz, 2022).

Gebelik öncesinde ve sırasında, nöral tüp defektlerinin önlenmesi için folik asit, ve gebelik ile ovulasyon süreçlerinde demir önemli bir rol oynamaktadır. Düzenli olarak günde 40-80 mg demir takviyesi alan kadınların, almayanlara kıyasla gebelik şansının %40 daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan ulusal ve uluslararası araştırmalar, D vitamini eksikliğinin üreme çağındaki kadınlarda yaygın bir durum olduğunu ortaya koymaktadır. D vitamini, seks steroid hormonları ile birlikte hem kadın hem de erkek üreme süreçlerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. D vitamini eksikliği, infertiliteye yol açabilen miyom, endometriozis, polikistik over sendromu, düşük ovarian rezerv, azalmış toplam sperm sayısı ve düşük testosteron seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (Boz ve Teskereci, 2017).

Tamamlayıcı veya destekleyici bakım uygulamalarını kullanan infertil kadınların kullanmayanlara göre infertilite sürelerinin daha uzun, eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu, geniş ailede ve köyde yaşadıkları belirtilmiştir. İnfertilite alanında çalışan sağlık profesyonellerinden tamamlayıcı ve destekleyici bakım uygulamalarının kullanımına ilişkin uygulamalarını geliştirmeleri, etkili stratejiler belirlemeleri ve sağlıklı/hasta bireyleri tamamlayıcı terapileri etkin ve doğru şekilde kullanmaları konusunda yönlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir. Tamamlayıcı veya

destekleyici bakım uygulamalarını kullanan infertil kadınların kullanmayanlara göre infertilite sürelerinin daha uzun, eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu, geniş ailede ve köyde yaşadığı belirlenmiştir. İnfertilite tedavisinde kültürel duyarlılık hasta merkezli bakımın önemli bir parçasıdır. İnfertil hastalarda kültüre özgü tamamlayıcı ve destekleyici bakım uygulamalarının bilinmesi gerekmektedir. Varikoselli erkeklerin sperm kalitesinin artırılması için yapılan bir çalışmada iki ay boyunca günlük at kestanesi preparatı kullanılmış ve kontrol grubuna kıyasla varikoselli erkeklerin sperm kalitesinin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, B12 vitamini eksikliğinin DNA sentezini etkilediği için DNA'da hasara sebep olarak fertilizasyonu ve implantasyonu etkileyerek infertiliye neden olabilmektedir. Ayrıca, bu vitaminin eksikliğinin erkeklerde impotans ve oligospermiye sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, besinsel tedaviyle vitamin desteğinin sağlanmasının fertilizasyonu olumlu yönde arttıracığı öngörülmektedir (Avşar ve ark., 2013).

Bu çalışma kapsamında, yapılan araştırmalar sonucu 58 farklı bitki türünün halk arasında kısırlık tedavisinde kullanıldığı ortaya çıkarılmıştır. İncelenen bitkiler arasında, Asteraceae ve Apiaceae familyalarına ait türlerin kullanımı yaygın olmakla birlikte, diğer familyalara mensup bitki türleri de değerlendirilmiştir. Genel olarak kullanım şekilleri çay şeklinde

içmek, yemek olarak tüketmek, buğusuna oturtmak olarak sıralanmaktadır.

Kaynaklar

- Abed MM, Demirhan B. Patates bitkisine (*Solanum tuberosum* L.) genel bir bakış. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 2018; 1(1):1-9.
- Aka Satar D, Gençdal S. Sperm değerlendirmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2013; 22(4):532-542.
- Akbel E, Karabağ F. Saponinler ve Reprodüktif Etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2012; 5(1):25-29.
- Akdemir ZŞ, Tatlı İ, Bedir E, Khan IA. Iridoid and phenylethanoid glycosides from *Verbascum lasianthum*. *Turkish Journal of Chemistry*, 2004; 28(2):227-234.
- Akder R N, Ayhan NY. İnfertilite ve mikro besin öğeleri. *Aydın Sağlık Dergisi*, 2021; 7(1):1-13.
- Aktürk Z, Işık M. Besin değeri ve sağlık açısından hurma (*Phoenix dactylifera*). *Konuralp Tıp Dergisi*, 2012; 4(3):62-68.
- Akyıl S, İlter I, Koç M, Kaymak Ertekin F. Alglerden Elde Edilen Yüksek Değerlikli Bileşiklerin Biyoaktif/Biyolojik Uygulama Alanları. *Akademik Gıda*, 2016; 14(4):418-423.
- Altuncu M, Gıdık B. Çörek otu (*Nigella sativa* L.) bitkisinin kullanım alanları ve önemi. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2020; 3(2):149-153.
- Amaç Ş. *Cistus creticus* (Pembe Laden) Türünün Farmakolojik

Özellikleri. *Medical Records*, 2021; 3(2):161-163.

Aşıkuzunoğlu Kiliç K. *Achillea millefolium* L. Bitkisinin Avrupa farmakopesi 7.0a uygunluk açısından incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2019.

Ayan AK, Çalışkan Ö, Çırak C. Isırganotu (*Urtica spp.*)’nun ekonomik önemi ve tarımı, *OMÜ Zir. Fak. Dergisi*, 2006; 21(3):357-363.

Avcı A. Varikosel Olgularında Semen Oksidatif Stres Ürünleri ve Antioksidanları ile Birlikte Sperm Mitokondriyal Membran Potansiyelinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, 2019.

Avşar AY, Taş E, Akçay G. B-12 vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal*, 2013; 13(2):82-84.

Bahadır Açıkara ÖB, Ergene Öz B, Bakar F, Saltan Çitoğlu G, Nebioğlu S. Evaluation of antioxidant activities and phenolic compounds of *Scorzonera latifolia* (Fisch. & Mey.) DC. collected from different geographic origins in Turkey. *Turk J Pharm Sci*, 2017; 14(2):179-184.

Bahadır M. Obezite ve Hafif Şişmanlığın Değerlendirilmesinde Vücut Cüssesinin Önemi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2019.

Bal Taştan T, Erkaya N, Abuç ÖÖ, Ünal D. Tüp bebek merkezine başvuran azospermik olgulardan alınan seminer tübül örneklerinin ultrastrüktürel ve histopatolojik olarak incelenmesi. *ASUJMS*, 2020; 1(1):1-9.

Basalingappa KM. *Solanum tuberosum* L: botanical, phytochemical, pharmacological and nutritional significance. *International Journal of Phytomedicine*, 2019; 10(3):115-124

Basmacıoğlu Malayoğlu H. Biberiyenin (*Rosmarinus officinalis* L.) Antioksidan Etkisi. *Hayvansal Üretim*, 2010; 51(2): 59-67.

Bennetts LE, De Iuliis G N, Nixon B, Kime M, Zelski K, McVicar C, Aitken RJ. Impact of estrogenic compounds on DNA integrity in human spermatozoa: evidence for cross-linking and redox cycling activities. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2008; 641(1-2):1-11.

Berktaş S, Çam M. İğde (*Elaeagnus angustifolia* L.) meyve ve yapraklarının antioksidan ve antidiyabetik özellikleri. *Akademik Gıda*, 2020; 18(3):270-278.

Bora E, Giray Bozkaya Ö, Ataman E, Çankaya T, Kefi A, Ülgenalp A, Özkınay F. Anormal Sperm Motilitesine Bağlı Erkek İnfertilitesinde Mitokondriyal A3243G Mutasyonunun Rolü. *Deü Tıp Fakültesi Dergisi*, 2015; 29(3):89-94.

Boz İ, Teskereci G. D Vitamini ve in vitro fertilizasyon sonuçları üzerine bir derleme. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 2017; 4(3):252-259.

Budak İ, Serim AT, Asav Ü. Ankara ili kimyon (*Cuminum cyminum* L.) tarlalarında bulunan yabancı otların tespiti. *Turkish Journal of Weed Science*, 2020; 23(2):37-143.

Bulduk O, Cengiz N. İnfertiliteye morfolojik bakiş: sperm baş defektleri ve fertilizasyon. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2015; 2(2):78-87.

Bulut ÖÜ, Şahin S. Obezite ve D Vitamini düzeylerinin infertilite üzerine etkisi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2021; 4(2):29-33.

Can O, Canat L. Erkek infertilitesi ve erektil disfonksiyon tedavisinde tamamlayıcı tıp: Moleküler düzeyde etki

- mekanizmaları ve klinik sonuçlar. *Androl Bul*, 2020;22:43–51.
- Cihangir İS, Akmeşe KA, Akmeşe H. Niğde ilinde yetişen tıbbi ve aromatik bitkilerin turizm destinasyon pazarlama aracı olarak kullanılabilirliği üzerine bir araştırma. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2023; 5(2):198-217.
- Cumhur H. İnfertilite Tedavisi Gören Kadınlarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Olarak Bitkisel Ürün Kullanım Sıklığının ve Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, 2020.
- Çakır D, Hasan A. A review on medicinal plants used for women's diseases and health in Anatolia (Turkey). *International Journal of Nature and Life Sciences*, 2023; 7(2): 36-54.
- Çelik Y. Karnabaharın (*Brassica oleracea* var. *Botrytis* L.) gelişimini, verimini ve kalitesini iyileştirmede bazı rizobakterilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 2023; 24(1):113-118.
- Daştan S, Türker İ, İşleroğlu H. Çemen otu tohumundan fenolik bileşenlerin ekstraksiyonu için optimizasyon çalışması. *Gıda*, 2021; 46(4):959-970.
- Datta AK, Saha A, Bhattacharya A, Mandal A, Paul R, Sengupta S. Black cumin (*Nigella sativa* L.)—a review. *J Plant Dev Sci*, 2012; 4(1):1- 43.
- Demirhan İ, Güngör M, Kurutas EB, Özyurt M. Çoban çökerten (*tribulus terrestris*) ve çoban çantası (*capsella bursa-postaris*) bitkilerinde in vitro antioksidan enzim kapasitesi ve oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 2021; 24(6):1154-1160.

Demirtaş A, Üntan İ. Seminal Sıvı ve Spermdede Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. *Türk Urol Sem*, 2011; 2:24-30.

Demirtaş N, Demirtaş MH. Tıbbi ve aromatik bitkilerin ekoturizm açısından değerlendirilmesi: çakşır (ferula meifolia) örneği. *Turizm Çalışmaları Dergisi*, 2021; 3(1):31-42.

Devi PR, Laxmi V, Charulata C, Rajyalakshmi A. “Alternative medicine”—a right choice for male infertility management. In: International Congress Series. *Elsevier*; 2004;1271:67–70.

Duman ŞE. Kabakta (Cucurbita pepo L.) yeni SSR ve SNP markörlerinin geliştirilmesi ve fonksiyonel anotasyonu. Doktora tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş, 2019.

Duru M, Şahin A. Erkek ve Dişi Çakşır (Ferula eleaocytris) Kökü Tozunun Yumurtacı Tavuklarda Verim ve Yumurta Kalitesi Üzerine Etkisi. *Iğdır Univ. J. Inst. Sci. & Tech.*, 2015; 5(2):99-109.

Ergün F, Deliorman D. Viscum album L. (ökse otu) bitkisinin kimyasal bileşimi. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 1995; 24(2):21-33.

Erken S, Nilüfer Kaleci N. Censiyan (Gentiana Lutea Subsp. Symphyandra) tohumlarının kontrollü koşullar altında çimlenme özelliklerinin belirlenmesi. *Bahçe*, 2010; 39(2):17–26.

Fakir H, Erbaş S, Özen M, Dönmez İE. Hayıt (Vitex agnus-castus L.)’da farklı toplama zamanlarının uçucu yağ oranı ve bileşenleri üzerine etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2014; 1(2):25-28.

Faydaoğlu E, Metin Saip Sürücüoğlu MS. Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. Kastamonu Üni. *Orman Fakültesi Dergisi*, 2011; 11

- (1): 52– 67.
- Gölükcü M, Çınar O, Tokgöz H, Uysal Bayar F. Hasat zamanı ve lokasyona göre biberiyenin (*Rosmarinus officinalis*) uçucu yağ bileşimi. *Akademik Gıda*, 2022; 20(3):274-282.
- Gökçe Z, Efe L. Çemen (*Trigonella foenum-graecum* L.) bitkisinin kullanım alanları ve tıbbi önemi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2016; 5:355-363.
- Günbatan T, Salihoğlu EM, Akaydın S, Akaydın G, Gurbuz İ. *Malva neglecta* Wallr. bitkisinin kimotripsin, üreaz inhibe edici ve antioksidan aktivitesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2023; 13(2):459-468.
- İrkin LC, Öztürk Ş. İnfertilitenin Önlenmesinde Alglerin Potansiyel Etkileri. Iksad Publications, Çanakkale, 2022.
- İpek M, Arıkan Ş, Eşitken A, Pırlak L. Bitki gelişimini artırıcı rizobakterilerin “heritage” ahududu (*Rubus idaeus* L.) çeşidinde bitki gelişimi, verim ve meyve kalitesi üzerine etkisi. *Yyü Tar Bil Derg*, 2018; 28(1): 42-48.
- Iqbal S, Sadiq N, Siddiqui S, Iqbal H. Ameliorative effects of *Spinacia oleracea* on sperm morphology, count, and motility by normalizing the obesity-induced oxidative stress in Sprague Dawley rats. *Journal of Fatima Jinnah Medical University*, 2020; 14(03):124-127.
- Kamalak A. Determination of nutritive value of leaves of a native grown shrub, *Glycyrrhiza glabra* L. using in vitro and in situ measurements. *Small Ruminant Research*, 2006; 64(3):268-278.
- Karakaya S, Kımışoğlu Z, İncekara Ü, Aksakal Ö, Sümbüllü YZ, Polat A. An ethnobotanical study on plants used in the treatment of gynecological diseases in some provinces of the

- eastern anatolia region. *Sakarya University Journal of Science*, 2023; 27(4):834-843.
- Karaoğlu ES, Köseğlu MŞ, Öztürk M, Kaya G. Erzurum’da yetişen ve halk arasında tıbbi önemi olan bazı bitki türleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2018; 8(3):224-239.
- Karık Ü, Çiçek F, Tutar M, Ayas F. Türkiye defne (*Laurus nobilis* L.) populasyonlarının uçucu yağ bileşenleri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2015; 25(1):1-16.
- Kılıç CS, Aslan S, Kartal M, Coşkun M. *Capsella* Bursa-Pastoris (L.) Medik (*cruciferae*) tohumlarının ve köklerinin sabit yağ içerikleri açısından karşılaştırılması. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 2007; 36 (1):1–7.
- Kır E, Yünlü S. Soğan (*Allium cepa*) ve sarımsaktaki (*Allium sativum*) bazı fenolik bileşiklerin HPLC yöntemiyle tayin edilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016; 20(3):566-574.
- Kırıcı S, Kayıran SD, Tokuz G. Doğu Akdeniz bölgesinde üzerlik (*Peganum harmala* L.) bitkisinin tütsü olarak kullanımı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2018; 8(1):1-12.
- Kırpık MA, Altunoğlu MK, Asker YY, Altunkalem S. Evelik bitkisi (*Rumex patientia* L.) ve karahindiba (*Taraxacum officinale* L.) kullanılarak doğal yolla baklagil yaprak biti (*Aphis fabae* Scop.)’nin hedef konukçusunun değiştirilmesi. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2019; 12(1):1-8.
- Korkmaz M, Karakurt E. An ethnobotanical investigation to determine plants used as folk medicine in Kelkit Gümüşhane/Turkey district. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 2015; 8(3):290-303.

Korkmaz M. Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2014; 18(3):60-80.

Kurnaz D, Karaçam Z. İnfertil obez kadınlarda obezitenin yönetiminde kullanılan yöntemlerin obstetrik sonuçlara etkisi: sistematik derleme ve meta-analiz. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2022; 12(1):147-169.

Kuşkonmaz EE. Yetiştiriciliğinde (*Asparagus Officinalis* L.) Farklı Saksı Boyları Ve Harçların Fide Kalitesine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2014.

Muruz H, Çelik C. Bazı arpa (*Hordeum vulgare* L.) çeşitlerinin in vitro gaz üretimi, organik madde sindirilebilirliği, besin maddeleri içerikleri ve enerji değerlerinin karşılaştırılması. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 2020; 35(1):133-139.

Navrozlu N, Kuzu M. *Tribulus terrestris* bitkisinin farklı ekstraktlarının antioksidan ve bazı biyokimyasal özelliklerinin belirlenmesi. *Unika Sag. Bil. Derg.*, 2024; 4(1):694-708.

Önal M. Olur, Oltu ve Şenkaya yöreleri tıbbi ve aromatik bitkileri. Yüksek Lisans tezi, Artvin Çoruh Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2012.

Önen H. Türkiye'nin Yabancı Otları ve Özellikleri: Ayçiçeği. *Turkish Journal of Weed Science*, 2023; 26(2):159-189.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *JCEI*, 2015; 6 (3):331-336.

Özgökçe F, Özçelik H. Ethnobotanical aspects of some taxa in East Anatolia, Turkey. *Economic botany*, 2004; 58(4):697-704.

Özel A, Ayhan H. Harran ovası koşullarında dereotu (*Anethum graveolens* L.)’nda uygun hasat zamanının belirlenmesi. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 2017; 21(4):466-479.

Öztürk M, Altay V, Altundağ E, Gücel S. Halophytic plant diversity of unique habitats in Turkey: Salt mine caves of Çankırı and Iğdır. In *Halophytes for food security in dry lands* (pp. 291-315). Academic Press. (2016)

Pirinç A, Özbilgin A, Kahraman O, Polat ES. Determination of nutritional values of seedling pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) residues silage. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 2020; 8(3):768-772.

Polat R, Satıl F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir–Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 2012; 139(2):626-641.

Ried K, Stuart K. Efficacy of Traditional Chinese Herbal Medicine in the management of female infertility: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2011; 19(6):319–331.

Sağlam ÖÇ, Sağlam H, Mert E. Üzümde bulunan fitokimyasallar ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Uluslararası Anadolu Ziraat Mühendisliği Bilimleri Dergisi*, 2021; 3(3):78-86.

Salık MA, Çakmakçı S. Ceviz (*Juglans regia* L.) yaprağı ve yeşil kabuğu: fonksiyonel özellikleri, sağlığa yararları ve gıdalarda kullanım potansiyeli. *Akademik Gıda*, 2023; 21(1):90-100.

Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda, Y, Tanaka Y. Traditional medicine in Turkey X. folk medicine in central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001; 75:95-115.

- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 2014; 6:1–13.
- Sırrı M, Sırrı G. Hakkâri ilinde gıda olarak tüketilen yabani bitki ve yabancı ot türlerinin güncel durumu. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2020; (19):393-409.
- Sıvacıoğlu A, Ayan S. Pinus nigra JF var. Şeneriana (Saatçioğlu) Yalt. (Ebe Karaçamı)'nın yeni bir yayılış alanı. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 2008; 8(2):97-102.
- Soltanbeigi A, Özgüven M. Marjinal Arazi Koşulları ve Ekim Zamanının Mentha× piperita'nın Verim ve Kalitesine Etkileri. *Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2021; 18(4):702-717.
- Sucu M. Piyasadan temin edilen bazı zencefil örneklerinin farmakope analizi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos, 2018.
- Şen E, Dinç Kaya H. Doğumda geleneksel uygulamalar: Fatma Ana eli bitkisi (Anastatica hierochuntica L.). *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 2021; 11(2):223-229.
- Şener Ö, Taze BH. Fonksiyonel bir gıda bileşeni olarak keçiboynuzu: özellikleri ve gıda uygulamaları. *Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 2022; 6(1):45-66.
- Şimşek Yurt N, Türe E, Çubukçu M. Nivik otu zehirlenmesi: Arum maculatum-Bir olgu sunumu. *Ankara Medical Journal*, 2019; 19(4):796-799.
- Tosun B, Şanlı A, Karadoğan T, Cirit Y, Ok FZ. Göller yöresinde farklı lokasyonlarda doğal olarak yetişen Smyrnum connatum Boiss. & Kotschy'nin uçucu yağ bileşenlerinin

karakterizasyonu. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2022; 36(1):75-86.

Telefo PB, Lienou LL, Yemele MD, Lemfack MC, Mouokeu C, Goka CS. Ethnopharmacological survey of plants used for the treatment of female infertility in Baham, Cameroon. *J Ethnopharmacol*, 2011; 136(1):178–187.

Topdemir Koçyiğit O. İnfertilite ve sosyo-kültürel etkileri. *İnsanbil Derg*, 2012; 1(1):27-38.

Tunc O, Tremellen K. Oxidative DNA damage impairs global sperm DNA methylation in infertile men. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2009; 26:537-544.

Umaz A, Umaz K. İki farklı lokasyona ait altın otunun (*Helichrysum arenarium*) uçucu bileşenlerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2005; 10(3):592-600.

Uce İ, Tunçtürk M. Hakkâri’ de doğal olarak yetişen ve yaygın olarak kullanılan bazı yabancı bitkiler. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2014; 7 (2):21-25.

Yalçın B, Çevik M. Erkek infertilitesinde spermatozoon DNA hasarının rolü ve önemi. *Vet Fak Derg*, 2018; 3(2): 135-140.

Yaman C. Tıbbi adaçayının (*Salvia officinalis* L.) herbal çaylarındaki mineral içeriği üzerine örnek miktarı ve uygulama süresinin etkisi. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 2021; 8(2):336-343.

Yaşar Fırat Y, Kaya D, İnanç N. İnfertil Kadınların Bitkisel Ürün Kullanım Durumları. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2021; 6(2): 7-13.

Yipel M, İlhan A, Tekeli İO, Kırgız FC, Türk E, Emiroğlu SB.

İlaçlarla etkileşim potansiyeline sahip hayvan sağlığında da kullanılan tıbbi bitkiler. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 2020; 11 (1): 13-26.

Yılmaz E. Türkiyede halk arasında yaygın olarak kullanılan ısırgan, biberiye ve keçiboynuzu bitkilerinin in vitro koşullarda sperm fonksiyonu parametrelerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2019.

Yılmaz F. Sperm değerlendirme testleri; dünden bugüne. *J Health Sci Med*, 2020; 3(1): 71-76.

Yılmaz R. Baldıran otu (*Conium maculatum* L.) zehirlenmelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 2022.

Young D, Schaefer MY, Lesley J. Accommodating Students with Disabilities Studying English as a Foreign Language (Practice Brief). *Journal of Postsecondary Education and Disability*, 2019; 32(3):311-319.

Yulistiyanto AC, Hersasanti M, Hartantyo RY, Fitria L, Chasani AR, Mulyati M. *Ulva lactuca* linnaeus potentially promotes reproductive indices and depressive-like behavior of hypertriglyceridemia male wistar rats (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). *J Tropical Biodiversity and Biotechnology*, 2020; 5:228-238.

Yüksel N, Vural E, Sürmen M. İncir ağaçlarının (*Ficus carica* L.) yapraklarından elde edilen bitki çayının bazı özelliklerinin araştırılması. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2020; 9(3):1040-1047.

Zini A, Fischer MA, Nam RK, Jarvi K. Use of alternative and hormonal therapies in male infertility. *Urology*, 2004; 63(1):141-143

BÖLÜM 12

KARANFİL

SEÇİL KARAHÜSEYİN¹

Giriş

Syzygium aromaticum (*S. aromaticum*) (eşanlamlısı: *Eugenia caryophyllata*), yaygın olarak karanfil olarak bilinir ve Doğu Endonezya'daki Maluku adalarına özgü Myrtaceae familyasından orta büyüklükte (8-12 m) bir ağaçtır. Yüzyıllar boyunca karanfil ticareti ve bu değerli baharatın aranması, bu Asya bölgesinin ekonomik kalkınmasını teşvik etmektedir. Karanfil ağacı, deniz seviyesinden maksimum 200 m yükseklikteki kıyı bölgelerinde sıklıkla yetiştirilir. Bu ağacın ticari kısmı olan çiçek tomurcuklarının üretimi, dikimden 4 yıl sonra başlar. Çiçek tomurcukları, çiçeklenmeden önceki olgunlaşma aşamasında toplanır. Toplama, elle veya bitkisel dokuda etileni serbest bırakarak erken olgunlaşmayı sağlayan doğal bir fitohormon kullanılarak kimyasal olarak yapılabilir. Günümüzde karanfilin en büyük üretici ülkeleri Endonezya, Hindistan, Malezya, Sri Lanka, Madagaskar ve Tanzanya, özellikle de Zanzibar Adası'dır. Brezilya'da karanfil, Bahia eyaletinin kuzeydoğu bölgesinde, Valença, Ituberá, Taperoá,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Seçil Karahüseyin, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD., Adana/ Türkiye, Orcid: 0000-0002-3515-2974, skarahuneyin@cu.edu.tr/secilkarahuneyin88@gmail.com

Camamu ve Nilo Peçanha bölgelerinde yetiştirilmekte ve yaklaşık 8.000 hektarlık alanda yılda yaklaşık 2.500 ton üretim yapılmaktadır (Cortés-Rojas vd., 2014).

Karanfil, *Eugenia aromatica* adlı yaprak dökmeyen bir ağacın (*Eugenia aromatica*) pembe çiçekli tomurcuğudur ve kahverengiye kadar kurutularak tıbbi ve baharat amaçlı kullanılır. Endonezya'nın Moluccas baharat adalarına özgü olan karanfil, Hindistan, Batı Hint Adaları, Tanzanya, Sri Lanka, Brezilya ve Madagaskar'da da doğal olarak yetişir. Tatlı ve buruk aromatik aroması ve güçlü uçucu yağ bileşenleriyle karanfil, yüzlerce yıldır gıdalarda besleyici bir baharat ve çeşitli sağlık sorunlarına çare olarak kullanılmaktadır. 2000 yılı aşkın bir süredir hem Hint hem de Çin geleneksel tıbbında karanfil çiçekleri ve karanfil yağı yaygın olarak kullanılmıştır. Arap tüccarlar bu tomurcukları MS 4. yüzyılda Avrupa'ya getirmiş ve MS 7. ve 8. yüzyıllarda Avrupa'da karanfil, yiyecekleri muhafaza etme ve kötü saklanan yiyeceklerin kokusunu maskeleyen yetenekleri nedeniyle tıbbi bir çiçek olarak oldukça popüler hale gelmiştir(Bhowmik vd., 2012).

Karanfil, *Syzygium aromaticum* ağacının kokulu, kurutulmuş bir tomurcuğudur ve yemek için mutfaklarda baharat olarak kullanılır. *S. aromaticum*, 8 ila 12 metreye kadar büyüyen, büyük dörtgen yaprakları ve kümeler halinde düzenlenmiş neşeli çiçekleri olan, yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Genç çiçek tomurcukları soluk renklidir ve yavaş yavaş yeşile, tomurcuklar hasada hazır olduğunda ise parlak kırmızıya döner. Hasat, tomurcuklar 1,5-2 cm uzunluğunda olduğunda, dört kapalı taç yaprağıyla (çekirdekte küçük bir top oluşturur) sonlanan uzun kaliks ve yayılan çanak yapraklara sahip olduğunda yapılmalıdır. Karanfilin büyümesi için iyi drene edilmiş, tınlı ve organik madde açısından zengin topraklar gerekir. 10°C'nin üzerinde sabit sıcaklık çok önemlidir; optimum sıcaklık ise 20 ila 30°C civarındadır. Sulak koşullara dayanamaz.

Yıllık yağış miktarının 150 ila 300 cm olduğu bölgeler, büyümesi için en uygun yerlerdir (Hussain vd., 2017).

Karanfil ağaçları dört yılda çiçek açmaya başlar ve tam meyve verme dönemine ancak 15 yılda ulaşır. Çiçeklenme dönemi, ağacın bulunduğu bölgeye bağlı olarak Eylül-Ekim ile Aralık-Ocak ayları arasında değişir. Karanfil tomurcukları genç dallarda oluşur ve hasada hazır hale gelmesi 4-6 ay sürer. Tomurcuklar, taç yapraklarının rengi yeşilden sarı-pembeye döndüğünde hasat edilmelidir. Hasat elle veya merdiven kullanılarak yapılabilir. Dalların kırılmasını önlemek için hasat dikkatli yapılmalıdır. Ortalama 15-20 yaşındaki bir ağaç 3-4 kg kuru karanfil tomurcuğu verir. Karanfil tohumlarının hasadı için optimum zaman, meyve tutumundan sonraki 75-90 gündür. Hasattan sonra karanfil tomurcukları elle saplarından ayrılır ve kuruması için hasırlara serilir. Kurutma 4-5 gün sürebilir. İyi kurutulmuş tomurcuklar sert, çıtır çıtır ve koyu kahverengi renktedir, nem oranı (%12'den az) yüksektir ve çuvallarda 1-2 yıl saklanabilir. Kurutulmuş tomurcuklardan yaklaşık %15-20 oranında uçucu yağ elde edilebilir (Hussain vd., 2017).

Çiçekler küçük, koyu kırmızı renktedir ve küçük dalların uçlarında hermafrodit (biseksüel) olarak taşınır. Her çiçek sapı 3 ila 4 saplı çiçek taşır ve çiçek salkımı uzunluğu 4 ila 5 cm arasındadır. Başlangıçta çiçek tomurcukları soluk sarı renkte ve parlak görünümlüdür ve olgunlaştıklarında yeşilden parlak kırmızıya dönerler. Bunlar 1-2 cm uzunluğundadır ve dört etli çanak yapraktan oluşan silindirik kalın bir yumurtalığa sahiptir. Tomurcuklar, uzun bir sap ve tırnak şeklinde küresel, soğanlı bir baş şeklinde bölünmüştür. Ticari olarak kullanılan karanfiller, 2,5 cm uzunluğunda ve 1,25 cm genişliğinde, hava ile kurutulmuş, açılmamış çiçek tomurcuklarıdır. Meyve çiçeklenmeden dokuz ay sonra olgunlaşır ve kırmızı yumurtalık giderek kırmızımsı mora döner. Meyve, “karanfil anası” olarak bilinen neredeyse bir veya iki

tohum içerir. Kültüre alınan ağaçların meyve aşamasına ulaşmasına nadiren izin verilir. Bunlar, koyu kırmızı elipsoid meyve geliştirdiğinde hasat edilir (Kaushal & Kaur, 2019). *Syzygium aromaticum* (L.)'un Plantae aleminden türlere kadar taksonomik sınıflandırması şu şekildedir:

Alem – Plantae

Alt alem – Tracheobionta

Üst bölüm – Spermatophyta

Bölüm – Magnoliphyta

Sınıf – Magnoliopsida

Alt sınıf – Rosidae

Takım – Myrtales

Aile – Myrtaceae

Cins – *Syzygium*

Tür – *S. aromaticum* (L.) (Kaushal & Kaur, 2019).

Karanfilin başlıca biyoaktif bileşiği, 100 g taze bitki materyalinde yaklaşık 9381,70-14650,00 mg konsantrasyona sahip öjenoldür. Karanfil, flavonoidler, hidroksisinnamik asit, hidroksibenzoik asitler ve hidroksifenil propen gibi fenolik bileşiklerin önemli yapraklı kaynaklarından biridir. Karanfil tomurcuğu özütlerindeki fenolik asit ve flavonoidler gibi fenolik bileşikler; kersetin (30,26 mg/g), kersetin (29,71 mg/g), kemferol (20,47 mg/g), klorojenik asit (20,13 mg/g), gallik asit (14,07 mg/g), kafeik asit (13,98 mg/g), luteolin (9,28 mg/g), rutin (9,11 mg/g), kateşin (1,85 mg/g) ve ellajik asittir (1,61 mg/g). Bu fenolik bileşiklerin varlığı, karanfillerin çeşitli biyoaktivitelerini artırabilir (Idowu vd., 2021).

Çeşitli araştırmalar, karanfilin besin değerini, karanfil tomurcuğu tozunda nem ($10 \pm 0,006$), kül ($5,2 \pm 0,01$), ham yağ ($12,1 \pm 0,45$), ham lif ($20 \pm 0,1$), karbonhidrat ($51,5 \pm 0,02$) ve ham protein ($1,2 \pm 0,02$) içeriğini belirlemesiyle yakın ve fitokimyasal analizler yoluyla bildirmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada, karanfil tomurcuğunda nem ($23,35 \pm 0,02$), karbonhidrat ($30,95 \pm 0,17$), ham yağ ($18,90 \pm 0,04$), ham lif ($10,65 \pm 0,03$), kül ($9,10 \pm 0,05$) ve ham protein ($7,00 \pm 0,01$) içeriğinin varlığı ve karanfil tohumu tozunda magnezyum ($1259,86 \pm 10,65$), kalsiyum ($782,54 \pm 0,62$), demir ($710 \pm 12,45$), potasyum ($2,69 \pm 0,02$) ve sodyum ($2,56 \pm 0,01$) olarak mg/kg cinsinden mineral bileşimi ortaya konulmuştur. Diğer bir çalışma karanfillerde kuru madde (83,6), kül (7,8), ham yağ (4,3), ham protein (9,3), ham lif (31,2) ve karbonhidrat (31) içeriğinin varlığını ve magnezyum (196,8), kalsiyum (117,5), potasyum (111,6), sodyum (61,6), manganez (20,9), demir (8,3), fosfor (1,6), çinko (1,4) ve bakır (0,4) olmak üzere 9 mineralin (mg/100g) varlığını göstermiştir. Başka bir çalışma, karbonhidratlar, terpenoidler, glikozitler, steroidler, steroller, tanenler ve fenolik bileşiklerin varlığını gösteren karanfil tomurcuğu yağının diklorometan ekstresinin fitokimyasal bileşimini analiz etmiştir. Diğer bir çalışma, karanfil esansiyel yağında saponinler, alkaloidler, flavonoidler, kardiyak glikozitler, tanenler ve steroidlerin varlığını ortaya koymuştur. Ayrıca karanfilin metanol ekstresinde tanenler, alkaloidler, terpenoidler, karbonhidratlar, glikozitler, ketonlar, aldehitler ve kırk altı fenolik bileşiğin varlığı yapılan başka bir çalışma ile ortaya koyulmuştur. Gaz Kromatografisi-Alev İyonizasyon Dedektörü (GC-FID) kullanılarak tanımlanan çeşitli fenolik bileşikler; gallik asit, kemferol, ramnetin, mirisetin, salisilik asit, şiringik asit, öjenin, kafeik asit, öjenitin, izoramnetin, kersetin, fenilasetik asit, izoramnetin, protokatesurik asit ve p-hidroksibenzoik asittir (Kaushal & Kaur, 2019).

Karanfil tomurcukları, yaklaşık %15-20 oranında uçucu yağ (UY) içerir; ana bileşen öjenoldür (%70-85), ardından öjenol asetat (%10-15) ve β -karyofillen (%5-12) gelir. Diğer küçük bileşenler arasında metil amil keton, gallotannik asit, α -humulen, metil salisilat, β -humulen krategolik asit ve benzaldehit bulunur. Bu bileşenler, karanfil tomurcuğunun ışıltılı aromasından sorumludur. Kaur ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, karanfil tozunun toplam çözünebilir şeker (%32), nem (%29,47), ham lif (%14,37), ham protein (%6,91), ham yağ (%5,86) ve kül (%5,29) içerdiği ve kalsiyum (5040 mg/kg), magnezyum (2504 mg/kg), fosfor (1504,5 mg/kg) ve sodyum (244,45 mg/kg) gibi minerallerin de önemli miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (Idowu vd., 2021).

Karanfil ve kimyonun antioksidan aktivitesi, β -karoten-linoleat, demir tiyosiyanat, 1,1-difenil-2-pikril hidroksil (DPPH) radikali, hidroksil radikali ve indirgeyici güç model sistemleri gibi çeşitli in vitro modeller kullanılarak incelenmiş ve karanfil ve kimyonun antioksidan aktivitesinin, gıda koruyucu olarak yaygın olarak kullanılan sentetik bir bileşik olan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ile karşılaştırılabilir olduğu sonucuna varılmıştır (Bamdad vd.). Gülçin vd.'ye göre, DPPH radikalinin temizlenmesi olarak ölçülen karanfil yağının antioksidan aktivitesi, sentetik antioksidanlarla karşılaştırıldığında şu sırayla azalmıştır: karanfil yağı > BHT > alfa-tokoferol > bütillenmiş hidroksianisol > Trolox (Cortés-Rojas vd., 2014).

Karanfilin sulu ekstralarının antioksidan aktivitesi, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH); 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS), oksijen radikali emilim kapasitesi, demir indirgeyici antioksidan gücü, ksantin oksidaz ve 2-deoksiguanozin gibi farklı in vitro yöntemlerle test edilmiştir. Karanfil ve çam, tarçın ve mate gibi bitkiler, analiz edilen diğer 30 bitki arasında gıda koruyucu olarak muazzam bir potansiyele sahip olduğunu kanıtlamıştır (Cortés-Rojas vd., 2014).

Karanfil ve lavantanın etanol ve sulu ekstreleri, 20, 40 ve 60 µg/mL konsantrasyonlarında metal şelatlayıcı, süperoksit radikali yakalama ve DPPH radikalini temizleme testlerinde %95'e varan inhibisyon göstermiştir. Her iki ekstrenin de güçlü antioksidan aktivitesi, güçlü hidrojen bağışlama yeteneği, metal şelatlama yeteneği ve serbest radikalleri, hidrojen peroksiti ve süperoksiti temizleme yeteneğine bağlanabilir (Cortés-Rojas vd., 2014).

S. aromaticum'a ait kemferol, biflorin, 5,7-dihidroksi-2-metilkromon-8-C-β-D-glukopiranozit, orsellinik asit glukozit, mirisetin, ramnositrin, gallik asit, oleanolik asit, ellajik asit ve flavonoid triglikozitler gibi çeşitli moleküllerin ağız patojenlerini inhibe etmede etkili olduğu belgelenmiştir. Etanolik *S. aromaticum* ekstresinin, parasetamol tedavisiyle oluşan karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif aktivitesine ek olarak yüksek antioksidan etkinliğe de sahip olduğu gösterilmiştir. Parasetamol kaynaklı karaciğer hasarında serum enzimlerindeki artışın olası açıklaması, membran stabilizasyon etkinliği yoluyla hücre içi enzimlerin inhibisyonuna bağlanabilir; bu da karaciğerdeki *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* rejenerasyonunun ve hepatositlerin yenilenmesinin serum transaminaz seviyelerini eski haline getirdiği görüşüyle örtüşmektedir. Essawi ve Srouf, altı tıbbi bitki ekstresinin in vitro olarak dört bakteri türüne karşı antimikrobiyal etkinliğini test etmişlerdir; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* en çok inhibe edilen mikroorganizmalar olmuştur. *Syzygium aromaticum* ekstresi, çoklu ilaç direncine karşı en aktif olanıdır. Joshi ve ark., *S. Aromaticum*'un *Salmonella typhi*'ye karşı en etkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, Jirovetz ve ark. *S. aromaticum* (karanfil) çiçek tomurcuğu ekstresinin *Bacillus* ve *Serratia marcescens* bakteri izolatlarına karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Haroun ve Al-Kayali, *S. aromaticum*'dan elde edilen etanolik ekstrenin, *S. aureus* izolatına karşı su ekstresine kıyasla farklı antibiyotiklerle iyi bir sinerji

gösterdiğini gözlemlemiştir. İlginç bir şekilde, önceki raporlar, öjenol ve karanfil yağının maya, filamentli ve insan patojenik mantarlarına karşı antifungal etkinliğini araştırmıştır. Dahası, Nejad ve ark. timol, öjenol, karvakrol ve sinnamealdehit gibi çeşitli doğal biyoaktif moleküllerin *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliğini rapor etmişler ve öjenolün en düşük antibakteriyel etkinliğe sahip olduğunu, karvakrol ve timol, sinnamealdehit ve öjenolün birlikte uygulanmasının ise sinerjik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Batiha vd., 2020).

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), karanfil tomurcuklarının, karanfil yağının, öjenolün ve oleorezinlerin gıda takviyesi olarak güvenliğini onaylamıştır; ancak son zamanlarda toksisitesi konusunda önemli bir ilgi söz konusu olmuştur. Prashar ve ark., karanfil uçucu yağı ve öjenolün insan fibroblastlarına ve endotel hücrelerine karşı in vitro sitotoksik aktivitelerini incelemiş ve bunların güvenli olduğunu belgelemişlerdir. Öte yandan, diğer raporlar öjenolün diş hekimliğinde kullanıldığında alerjik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, öjenolün yanı sıra karanfil uçucu yağının da kısırlık sorunu yaşayan altı erkek partnerde in vitro sperm öldürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), insanlarda kabul edilebilir günlük karanfil miktarının 2,5 mg/kg vücut ağırlığı olduğunu kanıtlamıştır. Karanfil uçucu yağının toksik aktivitesi *Poecilia reticulata* ve *Danio rerio* akvaryum balığı türlerinde değerlendirilmiş ve 96 saat sonra *Danio rerio* ve *Poecilia reticulata*'ya karşı sırasıyla $18,2 \pm 5,52$ ve $21,7 \pm 0,8$ mg/mL'lik yarı maksimum ölümcül konsantrasyonlar (LD₅₀) sergilemiştir. Janes ve ark. karanfil uçucu yağı uygulamasından sonra akut yan etkileri (örneğin, yaygın damar içi pıhtılaşma, jeneralize nöbetler ve hepatotoksisite) belgelemiştir. Son zamanlarda Johannah ve ark., lipid peroksidasyonunu azaltarak ve endojen redoks enzim seviyelerini artırarak insanlarda dikkat çekici detoksifikasyon ve kalp sağlığı etkilerini göstermiştir. Ayrıca, başka

bir in vivo çalışma, kobaylarda öjenolün alerjik kontakt dermatitini bildirmiştir (Batiha vd., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi, karanfil yağının insanlar için kabul edilebilir günlük alım miktarını vücut ağırlığının kilogramı başına 2,5 mg olarak belirlemiştir. Karanfilin başlıca farmakolojik aktiviteleri antimikrobiyal, antienflamatuar, anestezik, analjezik, antioksidan ve antikanserdir. Diğer bazı aktiviteleri ise afrodisyak, sivrisinek kovucu, insektisit ve ateş düşürücüdür. Karanfilin tüm önemli aktiviteleri açıklanmış ve incelemede ele alınan çeşitli aktivitelerle ilgili kayda değer sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca, çok yönlü tıbbi kullanımları göz önüne alındığında, gelecekteki araştırmalar için geniş bir alan mevcuttur.

Kanıtlanmış biyolojik aktiviteleri, insan ve hayvan kullanımı için tıbbi ürünlerin geliştirilmesini öneriyor ve bu bitkinin yüzyıllardır neden kullanıldığını doğruluyor.

Kaynakça

- Batiha, G. E. S., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020). Syzygium aromaticum L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules* 2020, Vol. 10, Page 202, 10(2), 202. <https://doi.org/10.3390/BIOM10020202>
- Bhowmik, D., Sampath Kumar, K. P., Yadav, A., Srivastava, S., Paswan, S., & Dutta, A. S. (2012). Recent Trends in Indian Traditional Herbs Syzygium aromaticum and its Health Benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(1). www.phytojournal.com
- Cortés-Rojas, D. F., de Souza, C. R. F., & Oliveira, W. P. (2014). Clove (Syzygium aromaticum): a precious spice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(2), 90-96. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(14\)60215-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(14)60215-X)
- Hussain, S., Rahman, R., Mushtaq, A., & El Zerey-Belaskri, A. (2017). Clove: A review of a precious species with multiple uses. İçinde *IJCBS* (C. 11). www.iscientific.org/Journal.html
- Idowu, S., Adekoya, A. E., Igiehon, O. O., & Idowu, A. T. (2021). Clove (Syzygium aromaticum) spices: a review on their bioactivities, current use, and potential application in dairy products. *Journal of Food Measurement and Characterization* 2021 15:4, 15(4), 3419-3435. <https://doi.org/10.1007/S11694-021-00915-9>
- Kaushal, S., & Kaur, K. (2019). Phytochemistry and pharmacological aspects of Syzygium aromaticum: A review K Kaur and S Kaushal. *Journal of Pharmacognosy and*

Phytochemistry,

8(1).

<https://www.researchgate.net/publication/330215481>

BÖLÜM 13

GELECEĞİN FARMASÖTİK YAKLAŞIMI: BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ GELİŞTİRME(CADD)

Mehmet Sinan DOĞAN¹
Mehmet Veysel KOTANLI²

Giriş

Biyolojik sistemlerin karmaşıklığı nedeniyle, etkinlik, güvenlik ve insan sağlığına sağladığı faydalar gibi parametreler—herhangi bir ilaç geliştirme iş akışının temel hedeflerini oluşturur. Hastaların yaşamı ve ölümü, bu yeni ilaçları geliştirmekle sorumlu araştırmacılar ve hekimlerin çabalarıyla doğrudan bağlantılı olduğundan, bu sürecin başarılı biçimde yürütülmesi kritik önem taşır (1). Ayrıca, ilaç tasarımı ve keşif süreci; hedef belirleme, isabetli tasarım/keşif, hedefe yönelik optimizasyon ve klinik öncesi ile klinik araştırma aşamalarını içerir. Bu sürecin yüksek finansal maliyetler gerektirdiği ve zaman alıcı olduğu geniş ölçüde bilinmektedir. Örneğin, günümüzde kabul görmüş yöntemlerle yeni bir ilaç geliştirmek için gereken ortalama maliyet 2,5–2,8 milyar

¹ Prof Dr, Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği ABD, Orcid: 0000-0002-3089-1305

² Öğr. Gör., Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği ABD, Orcid: 0000-0001-7032-4367

ABD doları düzeyindedir ve bugüne kadar erişilen başarı oranı yaklaşık %10 olarak tahmin edilmektedir (2). Bu durum, sürecin süresini ve maliyetini azaltabilecek ve başarı şansını artırabilecek yeni yaklaşımların geliştirilmesinin gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

İlaç Keşfinde Geleneksel Yaklaşımdan Modern Yöntemlere Geçiş

Uzun yıllar boyunca ilaç keşfi, ampirik farmakolojiye dayalı olarak yürütülmüş ve bu süreç genellikle doğal kaynaklı özütlerin biyolojik etkilerinin test edilmesiyle başlamıştır. Bu yöntem, biyolojik etkisi doğrulanan özütlerden aktif bileşiklerin izole edilmesi ve bu bileşiklerin nihai olarak farmasötik ürünlere dönüştürülmesi sürecini içermektedir. Ancak, bu geleneksel yaklaşımın en temel sınırlaması, çoğu durumda ilaç hedefinin bilinmemesidir. Bu da, geliştirilen moleküllerin etkinlik, tolerabilite ve diğer ajanlarla sinerji bakımından optimize edilmesini zorlaştırmaktadır(3).

1970’li yılların başlarında ilaç tasarımı rasyonel yaklaşımın temelleri atılmış ve "tek hedef, tek ilaç" paradigması benimsenmiştir. Bu yaklaşım, ilaçların spesifik bir biyolojik hedefe karşı tasarlanmasını mümkün kılarak daha sistematik ve öngörülebilir bir keşif süreci sunmuştur. Bu dönemde, mevcut aktif bileşiklerin yapısal modifikasyonlarıyla elde edilen biyoizoster analogları ("me-too" ilaçlar) yaygın şekilde araştırılmıştır (4). Bu süreçte araştırmacıların, tıbbi kimya konusundaki uzmanlıkları ve moleküler düzeydeki etkileşimlere dair bilgi birikimleri, hedefe yönelik terapilerin geliştirilmesinde temel rol oynamıştır (5).

Hedefe yönelik ilaç keşfi paradigmasının yaygınlaşması, bu alandaki yöntemlerin hızla gelişmesini ve yenilikçi yaklaşımların benimsenmesini teşvik etmiştir. Bu bağlamda, yüksek verimli tarama (high-throughput screening, HTS) yöntemleri büyük veri

kümelerini belirli biyolojik hedeflere karşı kısa sürede test etme imkânı sunarak ilaç keşfi sürecinde önemli bir devrim yaratmıştır (6). HTS, binlerce bileşiğin paralel olarak test edilmesini sağlayarak, olası aday moleküllerin ön taramasında zaman kazandırmakta ve erken aşama keşif süresini kısaltmaktadır. Ancak, bu tekniklerin uygulanması yüksek altyapı ve işlem maliyetlerini beraberinde getirmektedir. Bu durum, düşük maliyetli ve daha verimli alternatif yöntemlerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (7).

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımının (CADD) Evrimi ve Önemi

Biyoteknoloji, fizyolojik mekanizmalar, biyokimyasal yollar ve yeni bileşiklerin sentezi gibi alanlardaki önemli ilerlemelere rağmen, ilaç tasarımı halen son derece zorlu ve çok disiplinli bir süreç olmaya devam etmektedir. Bu süreç; biyoloji, kimya, farmakoloji, bilişim, klinik araştırmalar ve yapay zeka gibi birçok bilimsel alanın entegrasyonunu gerektirmektedir (6, 8).

İlaç keşfinde hesaplamalı yöntemlerin devrim niteliğinde kullanımı 1990'lı yıllarda, ilk HIV proteaz inhibitörlerinden biri olan nelfinavir (Viracept)'in tamamen bilgisayar destekli ilaç tasarımıyla geliştirilmesiyle dikkat çekmiştir. Bu gelişme, CADD (Computer-Aided Drug Design) yöntemlerinin ilaç endüstrisinde giderek daha fazla benimsenmesini sağlamış ve araştırmacıları, hem zaman hem de maliyet açısından daha verimli stratejilere yönlendirmiştir (9).

CADD yöntemleri, günümüzde bir ilaç keşfi kampanyasında kritik öneme sahip olan çeşitli in silico yaklaşımları kapsamaktadır. Bu yöntemler, bileşiklerin biyolojik hedeflere karşı rasyonel bir şekilde taranmasını sağlayarak, deneysel analizlerin kapsamını daraltmakta ve laboratuvar testlerine geçilmeden önce umut vadeden moleküllerin seçilmesine olanak tanımaktadır (3). Özellikle, biyolojik hedefin yapısal bilgisi mevcut olduğunda

kullanılan Yapı Tabanlı İlaç Tasarımı (Structure-Based Drug Design, SBDD), hedefin üç boyutlu yapısının kristalografik ya da NMR teknikleriyle belirlenmesiyle sanal taramaların daha etkili bir şekilde yapılmasına olanak sağlar (10). Ligand ve reseptör arasındaki bağlanma afinitesinin simülasyonu, potansiyel ilaç adaylarının etkinliğini ve seçiciliğini artırmada önemli rol oynar (7).

Bu teknolojik ilerlemeler sayesinde, yüz binlerce bileşik, sanal taramalar yoluyla hızlıca analiz edilebilmekte ve sadece en umut vadeden moleküller laboratuvar ortamına taşınmaktadır. Böylece hem deneysel yük azaltılmakta hem de yüksek verimli ve hedefe yönelik ilaç keşfi mümkün hale gelmektedir.

Moleküler Yerleştirme ve Ligand Bazlı Yaklaşımların İlaç Tasarımındaki Rolü

Moleküler yerleştirme (molecular docking), yapı tabanlı ilaç tasarımı (Structure-Based Drug Design, SBDD) süreçlerinde temel bir araç olup, küçük moleküllerin (ligandların) hedef proteinlerin bağlanma bölgelerine en uygun konformasyon ve bağlanma modlarını tahmin etmeye yönelik kullanılır. Bu yöntem, bağlanma afinitesi ve etkileşim mekanizmaları hakkında nitelikli bilgiler sunarak ilaç adaylarının etkinliğini öngörmede kritik bir rol oynar (7, 10).

Hedef yapının bilinmediği ya da doğrulukla elde edilemediği durumlarda ise Ligand Bazlı İlaç Tasarımı (Ligand-Based Drug Design, LBDD) yaklaşımı tercih edilmektedir. Bu yöntemde, hedefin yapısal bilgisi olmaksızın, daha önce biyolojik aktiviteleri kanıtlanmış ligandlara ait veriler kullanılarak yeni ilaç adayları tasarlanır. Özellikle kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) analizleri ve ligand benzerliği yaklaşımları, ligandlar arasında etkinliğe katkı sağlayan yapısal özelliklerin belirlenmesine yardımcı olur (11). QSAR modelleri, deneysel verilerden elde

edilen biyolojik aktivite ölçütlerini kullanarak yeni bileşiklerin tahmini aktivitelerini öngörmeyi mümkün kılar.

Günümüzde CADD yöntemlerinin hızla gelişmesi, ilaç keşfi süreçlerinin hem hızını artırmakta hem de maliyet etkinliğini yükseltmektedir. Ancak, bu tekniklerin doğru uygulanması ve biyolojik doğrulama ile desteklenmesi, klinik başarıya ulaşabilmek için hayati önem taşımaktadır. Gelecekteki çalışmalar, bu yöntemlerin doğruluğunu artırmak, daha karmaşık biyolojik hedeflere uyarlamak ve yapay zeka destekli algoritmalarla entegrasyonunu sağlamak üzerine odaklanmalıdır.

SBDD stratejilerinde sıklıkla kullanılan bir diğer araç ise farmakofor modellemesi*dir. Bu modeller, bir grup aktif bileşik arasında ortak olan kimyasal özelliklerin uzamsal düzenini tanımlayarak sanal tarama (virtual screening) süreçlerine rehberlik eder ve yeni potansiyel ligandların tasarımını kolaylaştırır (12). Ancak hedef proteine ait üç boyutlu yapının mevcut olmadığı durumlarda *homoloji modelleme (homology modeling) yöntemi devreye girer. Bu yöntem, amino asit dizilerinin yüksek benzerlik gösterdiği homolog proteinlerin kristal yapıları temel alınarak hedef proteine ait üç boyutlu bir model oluşturulmasına olanak tanır (13).

Moleküler Yerleştirme Türleri

Moleküler yerleştirme (docking), ilaç keşfi ve tasarımında ligantların hedef proteinlere bağlanma biçimlerinin tahmin edilmesini sağlayan önemli bir in silico tekniktir. Yerleştirme yaklaşımları, genellikle sistemdeki esneklik derecesine göre sınıflandırılmakta olup; bu bağlamda en sık kullanılan yöntemler arasında "katı yerleştirme" ve "esnek ligand yerleştirme" bulunmaktadır (10, 14).

Katı Yerleştirme (Rigid Docking)

Katı yerleştirme, hem ligantın hem de hedef protein reseptörünün sabit konformasyonlarda (rigid) varsayıldığı en temel yerleştirme biçimidir. Bu yöntemde, yapısal esneklik göz ardı edilerek yalnızca sabit geometrik yapıların uyumu analiz edilir. Bu nedenle, işlem süresi oldukça kısadır ve özellikle yüksek verimli sanal taramalar (High-Throughput Virtual Screening, HTVS) için uygundur. Ancak, biyomoleküler etkileşimlerin doğasında bulunan indüklenmiş uyum (induced fit) gibi konformasyonel değişimleri modelleyemediği için, bağlanma bölgesi esnek olan hedefler için öngörü gücü sınırlıdır (15).

Avantajları:

- Düşük hesaplama maliyeti ve yüksek işlem hızı

Esnek Ligand Yerleştirme

Esnek ligand yerleştirme yönteminde, hedef protein reseptörü genellikle katı (rigid) olarak kabul edilirken, ligandın bağlanma sürecinde farklı konformasyonlar almasına olanak tanınır. Bu yaklaşım, ligand molekülündeki dönebilen bağlar, burulma açıları ve diğer konformasyonel esnekliklerin hesaba katılması sayesinde bağlanma tahminlerinin doğruluğunu artırır (15). Ligandın konformasyonel uzayını keşfetmek için yaygın olarak kullanılan algoritmalar arasında Lamarck Genetik Algoritması (LGA), Simüle Edilmiş Tavlama (Simulated Annealing) ve Monte Carlo örnekleme yöntemleri bulunmaktadır (16).

Avantajları:

- Katı yerleştirme yöntemlerine kıyasla daha yüksek bağlanma doğruluğu sağlar
- Ligandın birden fazla bağlanma konformasyonunu ve pozisyonunu yakalayabilir

Sınırlamaları:

- Hedef protein esnekliği genellikle modellemeye dahil edilmemektedir
- Hesaplama maliyetinde orta düzeyde bir artış gözlemlenir, bu da işlem süresini uzatabilir.

Esnek Reseptör Yerleştirme

Esnek reseptör yerleştirme yönteminde, ligandın bağlanması sırasında hem ligand hem de hedef protein reseptörü esnek kabul edilir. Bu yaklaşım, proteindeki bağlanma bölgesindeki konformasyonel değişiklikleri ve uyum mekanizmalarını daha gerçekçi şekilde modelleyerek bağlanma tahminlerinin doğruluğunu artırır (17). Ancak, esnek reseptör yerleştirme işlemi, yüksek hesaplama süresi ve kaynak gereksinimleri nedeniyle oldukça zaman alıcıdır (18). Ayrıca, bu yöntem başarılı sonuçlar elde etmek için parametrelerin dikkatli ve uzmanlıkla ayarlanmasını gerektirir (16).

Sınırlamalar:

- Yüksek hesaplama maliyeti ve zaman gereksinimi
- Parametre optimizasyonu ve ayarları için uzmanlık ihtiyacı

Kör Yerleştirme (Blind Docking)

Kör yerleştirme, hedef molekülün bağlanma bölgesinin önceden bilinmediği durumlarda uygulanan bir moleküler yerleştirme yöntemidir. Bu teknikte, ligand molekülü, reseptörün tüm yüzeyine sistematik olarak yerleştirilir ve potansiyel bağlanma bölgeleri tespit edilmeye çalışılır(19). Bu yaklaşım, özellikle yeni hedeflerin veya allosterik bağlanma bölgelerinin keşfedilmesinde etkin bir araç olarak kabul edilir (10). Bununla birlikte, yöntem, kapsamının geniş olması nedeniyle hesaplama süresini önemli

ölçüde artırmakta ve eğer sonraki yerleştirme aşamalarında daha detaylı doğrulama yapılmazsa yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (20).

Avantajları:

- Bilinmeyen hedef bölgelerinin keşfinde faydalıdır
- Çok sayıda potansiyel bağlanma cebini belirleyebilir

Sınırlamaları:

- Bağlanma özgüllüğü düşüktür
- Sonuçların güvenilirliği için daha fazla doğrulama gerektirir

5. Kovalent Yerleştirme (Covalent Docking)

Kovalent yerleştirme, ligandın hedef protein üzerindeki seçili amino asit kalıntıları veya bölgeleri ile kovalent bağ oluşturduğu durumlarda uygulanan gelişmiş bir moleküler yerleştirme yaklaşımıdır. Bu yöntemde, protein ve ligand arasındaki esneklik, özellikle ligand bağlanması sırasında ortaya çıkan konformasyonel değişiklikler (indüklenmiş uyum) göz önünde bulundurularak modelleme yapılır. Reseptör esnekliğinin yerleştirme sürecine dahil edilmesi, biyolojik gerçekçilik ve bağlanma tahminlerinin doğruluğunu artırmakla birlikte, hesaplama açısından önemli ölçüde karmaşıklık ve yoğunluk getirir (21). Esnek bölgelerin doğru ve kesin şekilde tanımlanması, kovalent yerleştirmenin başarısı için kritik bir adımdır. Bu amaçla, topluluk yerleştirme (ensemble docking), indüklenmiş uyum modelleri ve normal mod analizi (NMA) gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır (22).

Avantajları:

- Biyolojik olarak daha gerçekçi ve anlamlı bağlanma modelleri sağlar

- Konformasyonel esneklik gösteren hedef proteinler için uygundur

Sınırlamaları:

- Yüksek hesaplama gücü ve zaman gerektirir

6. İndüklenmiş Uyum Yerleştirme (Induced Fit Docking, IFD)

İndüklenmiş uyum yerleştirme, ligandın bağlanması sırasında hedef reseptörün yapısal adaptasyonlarını doğrudan dikkate alan ileri düzey bir moleküler yerleştirme yöntemidir. Bu protokol, ligandın çeşitli konformasyonlarını ve reseptörün yan zincir pozisyonlarını yinelemeli olarak optimize ederek, bağlanma bölgesinde gerçekleşen esnekliği modellemeye olanak sağlar (23). Genellikle moleküler yerleştirme işlemi, enerji minimizasyonu ve moleküler dinamik simülasyonları ile birleştirilerek, protein-ligand etkileşimlerinin gerçekçi bir şekilde temsil edilmesi sağlanır. Örneğin, Schrödinger firmasının geliştirdiği Induced Fit Docking (IFD) protokolü, bu yaklaşımı kullanarak bağlanma mekanizmalarını ayrıntılı biçimde analiz etme imkanı sunmaktadır(23).

Avantajları:

- Esnek ve allosterik bağlanma bölgelerinde yüksek doğruluk sağlar

- Protein-ligand etkileşimlerinin dinamik ve gerçekçi modellerini oluşturur.

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımının Gücü ve Geleceği

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) yöntemlerinin temelleri, 1970'li yıllarda yapısal biyolojinin, özellikle insülinin etkilerinin modifikasyonu amacıyla protein kristalografisinin kullanılmasıyla atılmıştır (24). Aynı dönemde, hemoglobinin kristal yapısının yeni ligandların tasarımı için kullanılması, X-ışını

kristalografisinin ilaç tasarımıda kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Her ne kadar yüksek maliyetli ve zaman açısından yoğun bir yöntem olsa da, X-ışını kristalografisi, ilaç keşif süreçlerinde hedef protein yapılarının belirlenmesinde önemli avantajlar sağlamaktadır(25).

Bununla birlikte, yüksek maliyet ve uzun analiz süreleri gibi sınırlamalar, bu teknolojinin yaygın kullanımını zorlaştırmaktadır. Ancak, dünya genelindeki araştırmacılar tarafından bu yapılar kullanılarak yeni ilaç keşfi için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ayrıca, homoloji modelleme, biyoenformatik araçlar ve kombinatorial kimya alanlarındaki gelişmeler, bilinmeyen protein yapılarının modellenmesi ve rasyonel ligand tasarımı için yeni fırsatlar sunmaktadır (5).

CADD alanındaki teknolojik ilerlemeler, biyoenformatik, yazılım geliştirme ve rasyonel ilaç tasarımı alanlarında kaydedilen gelişmelerle birleşerek, moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik simülasyonlarının etkin kullanımını mümkün kılmıştır. Bu gelişmeler, HIV proteaz inhibitörü amprenavirin tasarımıda büyük rol oynamış ve CADD yöntemlerine yatırım yapılmasını teşvik etmiştir. Ayrıca, kistoid makula ödeminde kullanılan dorzolamid ilacı gibi örnekler, protein kristalografisi yardımıyla hedef yapılarının belirlenmesi sonucunda geliştirilmiştir (26).

Bu bileşiklere ek olarak, influenza virüsü (INFLUENZA) nöraminidaz inhibitörleri, yapı tabanlı ilaç tasarımı (SBDD) yaklaşımının öncüsü olarak kabul edilmektedir. Sialik asitle komplekslenmiş X-ışını kristalografik yapılarının yardımıyla, zanamivir ve oseltamivir gibi etkili antiviral ajanlar geliştirilmiş ve bu alanda yeni perspektifler kazanılmıştır. Bu inhibitörlerin mekanizmalarını daha iyi anlamak ve daha etkili analogların tasarımını desteklemek amacıyla moleküler dinamik simülasyonları yaygın şekilde uygulanmıştır (27).

Son dönemlerde, antikanser ajanı alpelisib (NVP-BYL719), moleküler yerleştirme teknikleri kullanılarak keşfedilmiştir. Araştırmacılar, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) inhibitörlüğünde yüksek aktivite sergileyen NVP-BYL719 bileşiğinin 2-aminotiyazol iskeletinde yapılan yapısal modifikasyonlarla optimize edilmesini sağlayarak CADD yöntemlerinin etkinliğini bir kez daha göstermişlerdir . Benzer şekilde, KRAS onkoprotein inhibitörü olan sotorasib (AMG 510) keşfedilmiş ve geliştirilmiştir; bu bileşik, sanal Fragman Tabanlı İlaç Tasarımı (FBDD) yaklaşımıyla tasarlanmıştır (28). Diğer taraftan, ligand bazlı ilaç tasarımı (LBDD) yöntemi de ilaç keşif tarihinde önemli bir yere sahiptir. Bu strateji, örneğin antibiyotik norfloksasin gibi klinik öneme sahip ilaçların belirlenmesinde etkin olarak kullanılmıştır. Bu ilaç, araştırmacıların nalidiksik asit iskeletinden başlayarak kinolon halkasında çeşitli modifikasyonlar gerçekleştirdiği Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR) analizlerine dayanan bir yaklaşımla keşfedilmiştir. Her ne kadar QSAR, diğer yapı tabanlı ilaç tasarımı (SBDD) tekniklerine kıyasla daha az kullanılmakla birlikte, bu yöntemin temel ilaçların belirlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir (29).

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD) yöntemlerinin önemi, SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisi sırasında remdesivir ilacının bazı ülkelerde acil kullanım onayı almasıyla daha da belirgin hale gelmiştir. Küresel araştırma grupları ve ilaç firmaları, COVID-19'a karşı acil tedavi ihtiyaçları doğrultusunda, ilaçları daha hızlı tanımlamak amacıyla CADD tabanlı ilaç yeniden kullanım stratejilerini etkin şekilde kullanmıştır. Sanal yüksek verimli tarama (HTS) yöntemleri sayesinde, iyi bilinen farmakokinetik ve güvenlik profillerine sahip binlerce molekül, SARS-CoV-2 ana proteazı (3CLpro) gibi hedeflere yerleştirilerek potansiyel ilaç adayları hızlıca belirlenmiş ve ardından biyolojik doğrulamaya tabi tutulmuştur (30).

Hem ligand bazlı (LBDD) hem de yapı tabanlı (SBDD) CADD yöntemlerinin tümü kapsamlı biçimde kullanılmıştır. Özellikle moleküler dinamik simülasyonlar, moleküler bağlanma serbest enerjisi (ΔG_{bind}) hesaplamalarıyla umut vadeden ilaç adaylarını öne çıkarmış ve bu enerji değerleri, diğer araştırmacılar tarafından biyolojik değerlendirmelerde kullanılmak suretiyle keşif sürecinin hızlandırılmasına katkıda bulunmuştur. Bu durum, CADD yöntemlerinin yeni aktif bileşiklerin öngörülmesindeki etkinliğini tekrar ortaya koymuş ve acil durumlarda ilaç keşfine yardımcı olabilecek güçlü bir araç olduğunu göstermiştir(31).

Yeni ilaç tasarımı ve keşfi, yıllar içinde önemli dönüşümler geçirmiştir. Bilişim teknolojileri ve yazılım geliştirmelerindeki ilerlemelerle birlikte, ilaç tasarımı ampirik yaklaşımları geride bırakarak rasyonel ilaç tasarımı dönemine evrilmiştir. Ayrıca, biyoenformatik alanındaki gelişmeler ve yüksek kaliteli yazılımların yaygınlaşması, CADD tabanlı yaklaşımların artan sayıda keşif ve bilimsel yayınla desteklendiği bu alandaki sürekli ilerlemeyi teşvik etmektedir. Bununla birlikte, CADD'nin gelecekte bizi hangi noktalara taşıyacağı halen önemli bir araştırma konusudur.

Zaman içinde çeşitli metodolojik kısıtlamalar aşılmış ve protokoller önemli ölçüde optimize edilmiştir. Buna rağmen, esneklik problemi CADD tabanlı sanal taramalarda çözülmesi gereken kritik bir engel olarak varlığını sürdürmektedir. Moleküler yerleştirme teknikleri ile moleküler dinamik simülasyonlarının entegrasyonu, halen en çok çalışılan ve yüksek doğrulukla sonuç veren yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Ancak, daha gerçekçi kuvvet alanlarının geliştirilmesi için yoğun çaba harcanması gerekmektedir. Bilişim mühendisliğindeki ilerlemeler, moleküler dinamik simülasyonlarının düşük hesaplama kaynaklarıyla gerçekleştirilmesini mümkün kılarak bu tekniklerin ilaç tasarım laboratuvarlarında rutin hale gelmesini sağlamaktadır (32).Bu iki

yöntemin entegrasyonunu sağlayarak, hızlı ve kullanıcı dostu sanal tarama uygulamalarını destekleyen yazılımların geliştirilmesi hedeflenmektedir. Böylelikle, moleküler dinamik tabanlı sanal tarama yöntemlerine dayalı “yeni” bir ilaç tasarım paradigmasının ortaya çıkması beklenmektedir. Ge ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, moleküler dinamik simülasyonlarının performansının, Grafik İşleme Birimi (GPU) kapasitesindeki artışla doğru orantılı olduğunu göstermekte ve GPU hızlandırmalı bilgi işlemin, yeni sanal tarama stratejilerinin geliştirilmesinde etkin bir alternatif olabileceğini vurgulamaktadır (32).

Dolayısıyla, bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) alanındaki hızlı gelişmeler, özellikle yeni nesil sanal tarama tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, ilaç keşfi süreçlerinde önemli bir rol üstlenmektedir. Bununla birlikte, klinik başarısızlıkların büyük bir kısmı, aday bileşiklerin yetersiz farmakokinetik özellikleri veya toksisite profilleriyle doğrudan ilişkilidir; bu durum, bir bileşiğin in vivo modellerde ya da klinik çalışmalarda etkisiz kalmasına neden olabilmektedir. Bu bağlamda, absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) özelliklerini önceden tahmin etmeye yönelik hesaplamalı yaklaşımlar, ilaç keşfi kampanyalarında vazgeçilmez araçlar haline gelmiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, CADD yöntemleri zamanla evrilmiş ve birçok teknik sınırlama aşılmıştır. Ancak, özellikle proteinlerin ve ligandların yapısal esnekliğinin modellendiği sanal tarama yaklaşımlarında, esneklik hâlen çözülmesi gereken temel metodolojik zorluklardan biridir. Bu nedenle, dinamik protein-ligand etkileşimlerini daha gerçekçi yansıtan simülasyon tekniklerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması, bu alandaki araştırmaların odak noktası olmaya devam etmektedir (32).

Moleküler yerleştirme ile moleküler dinamik simülasyonlarının kombinasyonu, günümüzde en çok araştırılan ve yüksek doğrulukla gerçekleştirilen tekniklerden biridir. Ancak,

gerçekçi kuvvet alanlarının geliştirilmesi için önemli çabalar devam etmektedir. Bilgi işlem mühendisliğindeki ilerlemeler sayesinde, moleküler dinamik simülasyonları daha düşük hesaplama maliyetleriyle gerçekleştirilebilmekte ve böylece bu yöntemler, ilaç tasarım laboratuvarlarında rutin protokoller haline gelmektedir. Bu iki yöntemi entegre eden, kullanıcı dostu ve hızlı çalışabilen yazılımların geliştirilmesi, ilaç tarama kampanyalarında verimliliği artıracak önemli bir adım olarak görülmektedir. Ancak, moleküler yerleştirme, dinamik simülasyonlar ve diğer geleneksel CADD yöntemleri hâlen çeşitli sınırlamalarla karşı karşıyadır. Bu bağlamda, makine öğrenimi (ML) ve derin öğrenme (DL) gibi yapay zekâ (YZ) temelli yaklaşımlar, CADD'nin geleceğinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle, ilaç keşif sürecinin hedef doğrulama, öncü optimizasyon ve biyolojik değerlendirme gibi çok aşamalı ve karmaşık yapısı, YZ tabanlı yöntemlerin potansiyelini artırmaktadır. Makine öğrenimi, geçmiş verilere dayanarak kalıpları tanıyabilir ve problemleri insan benzeri akıl yürütmeye çözebilir (32).

İlaç tarama alanında YZ algoritmaları hızla yaygınlaşmakta olup, yeni bileşiklerin ve hedeflerin keşfi, ilaç yeniden kullanımı, molekül sentezinin yönlendirilmesi ve biyolojik değerlendirmeler gibi birçok aşamada başarıyla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar sayesinde, milyonlarca bileşiğin yer aldığı veri tabanlarından kısa sürede umut vadeden ilaç adayları tespit edilebilmektedir. Böylece, yapay zekâ destekli CADD yöntemleri, ilaç tasarımında devrim yaratacak yeni nesil teknolojiler olarak ön plana çıkmaktadır (32).

Sonuç

İlaç tasarımı ve keşif stratejileri, özellikle hesaplamalı yöntemler başta olmak üzere birçok disiplinlerarası alandaki teknolojik ve bilimsel ilerlemelerden önemli ölçüde etkilenmiştir.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD), yeni ilaç adaylarının daha düşük maliyet ve zaman harcamasıyla keşfedilmesini mümkün kılarak, dünya genelindeki araştırma grupları arasında yaygın ve artan bir ilgi görmektedir. Bu tekniklerin kullanımı, 1990'lardan başlayarak proteaz inhibitörlerinin keşfiyle birlikte, piyasaya sürülen birçok ilacın tanımlanmasına önemli katkılar sağlamıştır.

Her ne kadar bazı sınırlamalar devam etse de, CADD ilaç keşif süreçlerinde en çok tercih edilen yöntemlerden biri olmaya devam etmekte ve alanda önemli ilerlemelere öncülük etmektedir. Gelecekte, rasyonel ilaç tasarımının yeni nesli büyük olasılıkla bu yöntemlere dayanacak; bilgisayar mühendisliği ve yazılım geliştirmedeki devam eden gelişmeler ise moleküler dinamik temelli sanal taramaların daha yaygın ve hızlı kullanılmasını sağlayacaktır.

Bunun yanı sıra, makine öğrenimi ve yapay zekâ alanlarındaki kaydedilen ilerlemeler, rasyonel tasarımda yeni perspektifler ve fırsatlar sunacaktır. Bu doğrultuda, araştırmacıların daha ekonomik ve zaman açısından verimli yeni stratejiler geliştirme yönündeki çabalarını büyük bir ilgiyle takip etmekteyiz. Nihayetinde, bu yenilikçi ve devrim niteliğindeki ilaç keşif yöntemlerinin, insan sağlığının kalitesinin artırılmasına önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

Referanslar

1. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20-33.
2. Wouters, O. J., McKee, M., & Luyten, J. (2020). Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *Jama*, 323(9), 844-853.
3. Macalino, S. J. Y., Gosu, V., Hong, S., & Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of pharmacal research*, 38(9), 1686-1701.
4. Rask-Andersen, M., Almén, M. S., & Schiöth, H. B. (2011). Trends in the exploitation of novel drug targets. *Nature reviews Drug discovery*, 10(8), 579-590.
5. Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157.
6. Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe Jr, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological reviews*, 66(1), 334-395.
7. Lionta, E., Spyrou, G., K Vassilatis, D., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current topics in medicinal chemistry*, 14(16), 1923-1938.
8. Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British journal of pharmacology*, 152(1), 9-20.

9. Wlodawer A, Vondrasek J. Inhibitors of HIV-1 protease: a major success of structure-assisted drug design. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1998;27:249-84
10. Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384-13421.
11. Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., ... & Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?. *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), 4977-5010.
12. Yang SY. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discov Today.* 2010;15(11–12):444–450. doi:10.1016/j.drudis.2010.03.013
13. Martí-Renom, M. A., Stuart, A. C., Fiser, A., Sánchez, R., Melo, F., & Šali, A. (2000). Comparative protein structure modeling of genes and genomes. *Annual review of biophysics and biomolecular structure*, 29(1), 291-325.
14. Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157.
15. Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical reviews*, 9(2), 91-102.
16. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
17. Spyraakis F, Cavasotto CN. Open challenges in structure-based virtual screening: Receptor modeling, target

flexibility consideration and active site water molecules description. Arch Biochem Biophys. 2015;583:105–119. doi:10.1016/j.abb.2015.06.002

18. Akocak, S. (2025). Innovative Design, Synthesis, and In Silico Evaluation of Bis-Ureido Substituted Antipyrine Derivatives: Molecular Modeling and ADME Insights. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(1), 264-278.

19. Hetényi C, van der Spoel D. Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. FEBS Lett. 2006 Mar 20;580(5):1447-50. doi:10.1016/j.febslet.2006.01.060

20. Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. doi:10.2174/157340911795677602

21. Singh, N., Vayer, P., Tanwar, S., Poyet, J. L., Tsaïoun, K., & Villoutreix, B. O. (2023). *Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. Front Drug Discov 3: 1201419.*

22. Kitao, A., Hirata, F., & Go, N. (1991). The effects of solvent on the conformation and the collective motions of protein: Normal mode analysis and molecular dynamics simulations of melittin in water and in vacuum. *Chemical Physics*, 158(2–3), 447–472.

23. Sherman, W., Day, T., Jacobson, M. P., Friesner, R. A., & Farid, R. (2006). Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects. *Journal of medicinal chemistry*, 49(2), 534-553.

24. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug

discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.

25. Lyons, J. A., Timcenko, M., Dieudonné, T., Lenoir, G., & Nissen, P. (2020). P4-ATPases: how an old dog learnt new tricks—structure and mechanism of lipid flippases. *Current opinion in structural biology*, 63, 65–73.

26. Anderson, A. C. (2003). The process of structure-based drug design. *Chemistry & Biology*, 10(9), 787–797. doi:10.1016/j.chembiol.2003.09.002

27. Canon, J., Rex, K., Saiki, A. Y., Mohr, C., Cooke, K., Bagal, D., ... & Lipford, J. R. (2019). The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*, 575(7781), 217–223.

28. Alaklabi, S., Roy, A. M., Attwood, K., George, A., O'Connor, T., Early, A., ... & Gandhi, S. (2022). Real world outcomes with alpelisib in metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A single institution experience. *Frontiers in oncology*, 12, 1012391.

29. Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., ... & Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?. *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), 4977–5010.

30. Wang, X., & Guan, Y. (2021). COVID-19 drug repurposing: a review of computational screening methods, clinical trials, and protein interaction assays. *Medicinal research reviews*, 41(1), 5–28.

31. King, E., Aitchison, E., Li, H., & Luo, R. (2021). Recent developments in free energy calculations for drug discovery. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 712085.

32. Hashemian A, & Özcan, G. (2024). Hesaplamalı ilaç keşfi ve makine öğrenme algoritmaları. ESTUDAM Bilişim Dergisi, 5(1), 29-36.

