

TIBBİ FARMAKOLOJİ

ALANINDA DİSİPLİNLERARASI
SEÇİLMİŞ YENİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

EDİTÖR:

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

**Tıbbi Farmakoloji Alanında Disiplinlerarası Seçilmiş Yeni
Bilimsel Çalışmalar**

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8989-96-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

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

Vitamin ve mineraller, çocukluk dönemi başta olmak üzere yaşam boyu sağlığın sürdürülmesi için temel öneme sahip mikrobesein ögeleridir. Vücutta sentezlenmeyen ya da çok az miktarda sentezlenen bu bileşikler; doku yenilenmesi, büyüme-gelişme, bağışıklık yanıtı, nörodavranışsal gelişim ve enerji metabolizması gibi pek çok yaşamsal süreçte rol almaktadır. Bu kitap bölümünde, vitamin ve mineral desteğine ilişkin temel kavramlar, gebelik ve yenidoğan dönemi başta olmak üzere çocukluk dönemindeki uygulamalar, sıkça eksiklikleri görülen başlıca mikrobeseinler (D vitamini, K vitamini, demir ve çinko) ile takviye kararının verilmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar değerlendirilmiştir.

Alzheimer hastalığı (AH); ilerleyici bilişsel gerileme, hafıza kaybı ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile karakterize olan, yaşlı nüfusta en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık %60–80'ini oluşturmakta ve yaşam süresinin uzamasıyla birlikte görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu kapsamda olmak üzere; Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, nutrasötiklerin farmakolojik etkileri ve klinik kanıtların değerlendirilmesi ve gelecek perspektifler ele alınmıştır.

Kanser, insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan bir hastalık olup, son yıllarda 9,6 milyon ölüm sayısı ile ciddi rakamlara ulaşmıştır. Kanser tedavisi için kemoterapötiklerin kullanımı, 20. yy.'ın başında başlamış olup, zaman içerisinde farklı etki mekanizmalarına sahip alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antimikrotübül, topoizomeraz inhibitörleri ve sitotoksik antibiyotikler dahil olmak üzere birçok kemoterapötik madde geliştirilmiştir. Kanser, kontrolsüz hücresel proliferasyon veya hücrelerin apoptoza uğramamasına bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Proteazom, hem hücre proliferasyonunun hem de

apoptozisin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığından, proteazomal aktivitenin terapötik olarak hedeflenmesi bazı kanser hastalarında normal hücrel homeostazın yeniden sağlanmasına katkıda bulunabilir. Bu kitap bölümünde ise proteazom inhibitörü antikanser ilaçlara kapsamlı şekilde değinilmiştir.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

ALZHEİMER HASTALIĞINDA NUTRASÖTİK YAKLAŞIMLAR: FARMAKOLOJİK ETKİLER VE TERAPÖTİK POTANSİYEL	1
<i>AYÇA TOPRAK SEMİZ</i>	
VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ	22
<i>RAİF KAAAN BAŞ</i>	
PROTEAZOM İNHİBİTÖRÜ ANTİKANSER İLAÇLAR	54
<i>SADIK KÜÇÜKGÜNAY</i>	

BÖLÜM 1

ALZHEİMER HASTALIĞINDA NUTRASÖTİK YAKLAŞIMLAR: FARMAKOLOJİK ETKİLER VE TERAPÖTİK POTANSİYEL

AYÇA TOPRAK SEMİZ¹

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), ilerleyici bilişsel gerileme, hafıza kaybı ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile karakterize olan, yaşlı nüfusta en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dünya genelindeki demans vakalarının yaklaşık %60–80’ini oluşturmakta ve yaşam süresinin uzamasıyla birlikte görülme sıklığı giderek artmaktadır. Hastalık yalnızca bireylerin bilişsel ve fonksiyonel kapasitelerini etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda bakım verenler, sağlık sistemleri ve toplumlar üzerinde önemli sosyal ve ekonomik yük oluşturmaktadır (Thangwaritorn & ark., 2024: 29105; Zhang & ark., 2025: 625).

Alzheimer hastalığının patogenezi oldukça karmaşık ve multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. Amiloid- β birikimi ve tau protein hiperfosforilasyonu hastalığın temel biyolojik özellikleri arasında yer almakla birlikte, oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-0567-6769

disfonksiyon, sinaptik kayıp ve bağırsak-beyin eksenindeki bozukluklar da hastalığın gelişim ve ilerleyişine katkıda bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri, memantin ve yeni geliştirilen hastalık modifiye edici tedaviler bazı hastalarda klinik yarar sağlayabilse de hastalığın ilerlemesini tamamen durdurabilen veya geri çevirebilen bir tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Bu durum, Alzheimer hastalığında yeni koruyucu ve destekleyici yaklaşımlara olan ilgiyi artırmıştır (Sepehrimanesh & ark., 2026: 928; Thangwaritorn & ark., 2024: 29105).

Son yıllarda doğal ürünler, fonksiyonel besin bileşenleri ve nutrasötikler, Alzheimer hastalığının önlenmesi ve yönetiminde umut verici seçenekler olarak dikkat çekmektedir. Nutrasötikler; besinlerden veya doğal kaynaklardan elde edilen, biyolojik aktivite gösteren ve sağlık üzerinde yararlı etkiler sağlayabilen bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Kurkumin, resveratrol, omega-3 yağ asitleri, Ginkgo biloba, D vitamini ve magnezyum gibi çeşitli nutrasötiklerin antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri sayesinde Alzheimer hastalığının temel patolojik süreçleri üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin amiloid- β birikimi, tau patolojisi, nöroinflamasyon ve oksidatif stres gibi mekanizmaları modüle ederek nörodejeneratif süreçleri yavaşlatma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir (Bayo Jimenez & ark., 2025: 10631; Yang & ark., 2023: 3168).

Alzheimer hastalığında yalnızca nörodejeneratif süreçler değil, aynı zamanda beslenme durumu da önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkabilen iştah azalması, yutma güçlüğü ve yetersiz besin alımı malnütrisyon riskini artırabilmekte, bu durum bilişsel ve fiziksel fonksiyonlardaki bozulmayı hızlandırabilmektedir. Bunun yanında son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin eksenine üzerine yapılan çalışmalar, beslenme ile nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin

sanılandan daha karmaşık olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle nutrasötik yaklaşımlar yalnızca belirli biyolojik hedefler üzerindeki etkileri açısından değil, aynı zamanda genel nörolojik sağlık ve beslenme durumunun desteklenmesi bakımından da değerlendirilmektedir (Dissanayaka & ark., 2024: 412; Kocatürk & ark., 2023: 1355).

Bu bölümde Alzheimer hastalığının temel patofizyolojik mekanizmaları özetlenerek kurkumin, resveratrol, omega-3 yağ asitleri, Ginkgo biloba, D vitamini, magnezyum ve mikrobiyota temelli yaklaşımlar başta olmak üzere öne çıkan nutrasötiklerin farmakolojik etkileri güncel literatür ışığında değerlendirilecektir. Ayrıca mevcut klinik kanıtlar, uygulamadaki sınırlılıklar ve gelecekteki araştırma alanları tartışılarak nutrasötiklerin Alzheimer hastalığının bütüncül yönetimindeki potansiyel rolü ortaya konulacaktır.

Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi

Alzheimer hastalığının en yaygın kabul gören açıklamalarından biri amiloid kaskad hipotezidir. Bu hipoteze göre amiloid prekürsör proteininin (APP) β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleri tarafından anormal şekilde parçalanması sonucunda ortaya çıkan A β peptidleri zamanla birikerek ekstraselüler plaklar oluşturmaktadır. Beyinde meydana gelen bu birikim sinaptik iletişimi bozmakta, nöronal fonksiyonları olumsuz etkilemekte ve nörotoksik süreçleri tetiklemektedir. Özellikle A β 42 formunun agregasyona daha yatkın olması nedeniyle hastalık progresyonunda önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Yang & ark., 2023: 3168).

Alzheimer patolojisinin ikinci temel bileşeni tau proteinindeki değişikliklerdir. Normal koşullarda mikrotübül stabilitesinin korunmasında görev alan tau proteini, çeşitli hücresel sinyal yollarındaki bozukluklar sonucunda hiperfosforile hale gelmektedir. Hiperfosforile tau proteinleri nörofibriller yumaklar

oluşturarak aksonal taşınmayı bozmakta ve nöronal ölüm süreçlerini hızlandırmaktadır. Güncel çalışmalar, tau patolojisinin bilişsel bozulma ile A β birikiminden daha güçlü ilişki gösterebildiğini ortaya koymaktadır (Yang & ark., 2023: 3168; Zhang & ark., 2025: 625).

Son yıllarda oksidatif stresin Alzheimer hastalığının gelişiminde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Beyin dokusunun yüksek oksijen tüketimi, yoğun lipid içeriği ve nispeten sınırlı antioksidan savunma kapasitesi nedeniyle reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı oldukça duyarlı olduğu bilinmektedir. Artan oksidatif stres; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı yoluyla nöronal işlevleri bozmakta, aynı zamanda A β üretimi ve tau hiperfosforilasyonunu da artırabilmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin, Alzheimer hastalığının gelişimini tetikleyen ve hastalık ilerledikçe şiddetlenen temel patolojik süreçlerden biri olduğu kabul edilmektedir (Firdous & ark., 2024: 8633; Yang & ark., 2023: 3168).

Nöroinflamasyon da Alzheimer hastalığının önemli patolojik süreçlerinden biridir. A β birikimi ve hücrel hasar sonucunda aktive olan mikrogialar ve astrositler; tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır. Uzun süreli inflamatuvar yanıt, nöronal kaybı hızlandırmakta ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca inflamasyonun oksidatif stres ve tau patolojisi ile karşılıklı etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir (Yang & ark., 2023: 3168).

Patogeneizde yer alan bir diğer önemli mekanizma mitokondriyal disfonksiyondur. Mitokondrilerde enerji üretiminin azalması ve reaktif oksijen türlerinin artması, nöronların enerji gereksinimlerini karşılayamamasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda sinaptik iletim bozulmakta, apoptotik süreçler aktive olmakta ve nöronal ölüm hızlanmaktadır. Güncel bulgular,

Alzheimer hastalığında gözlenen birçok moleküler değişikliğin mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Yang & ark., 2023: 3168; Zhang & ark., 2025: 625).

Alzheimer hastalığının multifaktöriyel yapısı, tek bir patolojik mekanizmayı hedefleyen tedavi stratejilerinin sınırlı başarı göstermesinin temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle günümüzde araştırmalar; oksidatif stres, nöroinflamasyon, amiloid birikimi ve tau patolojisini eş zamanlı olarak etkileyebilecek çok hedefli yaklaşımlara yönelmektedir. Nutrasötikler de bu noktada çoklu etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle dikkat çeken adaylar arasında yer almaktadır (Venetsanaki & ark., 2026: 4343; Yang & ark., 2023: 3168).

Alzheimer Hastalığında Nutrasötiklerin Farmakolojik Etkileri

Alzheimer hastalığının multifaktöriyel yapısı, tek bir moleküler hedefe yönelik tedavilerin çoğu zaman sınırlı başarı göstermesine neden olmaktadır. Bu durum son yıllarda birden fazla patolojik mekanizmayı aynı anda etkileyebilen doğal bileşiklere ve nutrasötiklere olan ilgiyi artırmıştır. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar, bazı nutrasötiklerin amiloid- β birikimini azaltabildiğini, tau hiperfosforilasyonunu baskılayabildiğini, oksidatif stres ve nöroinflamasyonu hafifletebildiğini göstermektedir. Bu etkiler, söz konusu bileşiklerin Alzheimer hastalığının önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılması açısından potansiyel adaylar olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (Ahmad & ark., 2023: 1; Yang & ark., 2023: 3168).

Tablo 1 Alzheimer Hastalığında Başlıca Nutrasötikler ve Etki Mekanizmaları

Nutrasötik	Farmakolojik Etkiler	Önerilen Mekanizmalar
Kurkumin	Antioksidan, antiinflamatuvar	A β agregasyonunun azaltılması, tau hiperfosforilasyonunun baskılanması
Resveratrol	Nöroprotektif, antioksidan	SIRT1 aktivasyonu, oksidatif stresin azaltılması, nöroinflamasyonun baskılanması
Omega-3 yağ asitleri	Nöroprotektif, antiinflamatuvar	Sinaptik plastisitenin korunması, inflamasyonun azaltılması
Ginkgo biloba	Antioksidan, nörovasküler destek	Serbest radikal temizlenmesi, serebral dolaşımın desteklenmesi
D Vitamini	İmmünomodülatör, nöroprotektif	APP ve BACE1 ekspresyonunun azaltılması, nöroinflamasyonun baskılanması
Magnezyum	Sinaptik destekleyici	NMDA reseptör düzenlenmesi, nöroplastisitenin desteklenmesi
Probiyotikler / Mikrobiyota temelli yaklaşımlar	Mikrobiyota düzenleyici	Bağırsak-beyin ekseninin modülasyonu, nöroinflamasyonun azaltılması

Kaynak: (Bhat & ark., 2026; Chakkerla & ark., 2022: 31710; Chen & ark., 2024: 100272; Deshmukh & ark., 2024: 73390; Dissanayaka & ark., 2024: 412; Kocatiürk & ark., 2023: 1355; Pagotto & ark., 2024: 651; Pei & ark., 2024: 102393; Puranik & ark., 2025: 2557; Wang & ark., 2026: 1820111; Yang & ark., 2023: 3168)

Kurkumin

Kurkumin, zerdeçalın (*Curcuma longa*) temel polifenolik bileşeni olup antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri nedeniyle Alzheimer araştırmalarında en fazla incelenen nutrasötiklerden biridir. Deneysel çalışmalar kurkuminin hem amiloid plak oluşumunu hem de tau protein hiperfosforilasyonunu

baskılayabildiğini göstermektedir. Ayrıca mikrogial aktivasyonu azaltarak nöroinflamasyonun kontrol altına alınmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Kurkuminin özellikle NF- κ B sinyal yollarını baskılayarak inflamatuvar sitokin üretimini azalttığı ve nöronal hücrelerde oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir (Pei & ark., 2024: 102393; Yang & ark., 2023: 3168).

Kurkuminin bir diğer önemli özelliği, amiloid- β agregasyonunu doğrudan etkileyebilmesidir. Çeşitli deneysel modellerde kurkumin uygulamasının A β birikimini azalttığı ve bilişsel performansı iyileştirdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kurkuminin düşük biyoyararlanıma sahip olması klinik uygulamadaki en önemli sınırlılıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle son yıllarda nanopartikül sistemleri, liposomal formülasyonlar ve fosfolipid kompleksleri gibi yeni taşıyıcı sistemler geliştirilerek kurkuminin santral sinir sistemine ulaşımının artırılması hedeflenmektedir (Pei & ark., 2024: 102393).

Resveratrol

Resveratrol, üzüm, yaban mersini, yer fıstığı ve çeşitli bitkilerde bulunan doğal bir stilben türevi polifenoldür. Son yıllarda Alzheimer hastalığında nöroprotektif etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Resveratrolün temel etkilerinden biri hücresel yaşlanma ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan SIRT1 yollarını aktive etmesidir. SIRT1 aktivasyonu sonucunda oksidatif stres azalmakta, mitokondriyal fonksiyonlar desteklenmekte ve nöronal sağ kalım artmaktadır (Puranik & ark., 2025: 2557).

Bunun yanında resveratrolün amiloid- β oluşumunu ve agregasyonunu azaltabildiği, tau hiperfosforilasyonunu baskılayabildiği ve mikrogial aktivasyonu sınırlandırabildiği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlara

rağmen klinik araştırmalarda daha değişken sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun temel nedenleri arasında dūřuk oral biyoyararlanım, hızlı metabolizma ve kan-beyin bariyerini sınırlı geçebilmesi yer almaktadır. Buna rağmen resveratrol halen Alzheimer hastalığında en umut verici doğal polifenollerden biri olarak değerlendirilmektedir (Puranik & ark., 2025: 2557).

Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 oklu doymamış yağ asitleri, özellikle dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA), merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. Beyin dokusunun önemli bir bölümünü oluşturan DHA'nın sinaptik plastisite, membran akışkanlığı ve nörotransmitter iletimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle omega-3 yağ asitlerinin Alzheimer hastalığındaki olası koruyucu etkileri uzun süredir araştırılmaktadır (Yang & ark., 2023: 3168).

Deneysel alışmalar omega-3 yağ asitlerinin Aβ birikimini azaltabildiğini, nöroinflamasyonu baskılayabildiğini ve oksidatif stres belirteçlerini iyileştirebildiğini göstermektedir. Ayrıca mikrogliyal aktivitenin düzenlenmesi ve sinaptik bütünlüğün korunması üzerinde de olumlu etkiler bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan sistematik derlemeler ve meta-analizler, omega-3 desteğinin özellikle hafif bilişsel bozukluk veya Alzheimer hastalığının erken evrelerinde hafıza ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde daha belirgin yararlar sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, Alzheimer tanısı almış hastaları içeren güncel bir meta-analizde omega-3 yağ asidi desteğinin ADAS-Cog skorları üzerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir. Bu nedenle omega-3 yağ asitlerinin nöroprotektif potansiyeli umut verici olmakla birlikte, klinik etkinliklerinin hastalığın evresine, uygulama süresine ve kullanılan dozlara bağlı olarak değişebileceği

düşünülmektedir (Deshmukh & ark., 2024: 73390; Kalamara & ark., 2025: 60).

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba, Alzheimer hastalığında uzun süredir araştırılan bitkisel ürünlerden biridir. Yapraklarından elde edilen standartlaştırılmış ekstraktlar flavonoidler ve terpenoidler açısından zengindir. Bu bileşiklerin güçlü antioksidan özellikler gösterdiği ve serebral dolaşımı desteklediği bilinmektedir (Pagotto & ark., 2024: 651).

Ginkgo biloba ekstraktlarının serbest radikal oluşumunu azaltabildiği, mitokondriyal fonksiyonları destekleyebildiği ve inflamatuvar süreçleri baskılayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca asetilkolinesteraz aktivitesini azaltarak kolinerjik nörotransmisyonu destekleyebildiği ve NF- κ B ile ilişkili inflamatuvar yolları modüle edebildiği bildirilmektedir. Klinik araştırmaların sonuçları tamamen tutarlı olmamakla birlikte, güncel sistematik derlemeler standartlaştırılmış Ginkgo biloba ekstraktı (özellikle EGb 761®) kullanılan çalışmaların önemli bir bölümünde bilişsel performans, nöropsikiyatrik belirtiler ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşmeler bildirdiğini göstermektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda plaseboya üstünlük saptanamamış olması nedeniyle Ginkgo biloba'nın klinik etkinliğinin doz, tedavi süresi ve hasta özelliklerinden etkilenebileceği düşünülmektedir (Bhat & ark., 2026; Pagotto & ark., 2024: 651).

D Vitamini ve Magnezyum

D vitamini, merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan D vitamini reseptörleri aracılığıyla nörolojik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir nörosteroiddir. Hipokampus, korteks ve diğer bilişsel işlevlerle ilişkili beyin bölgelerinde D vitamini reseptörlerinin bulunması, bu vitaminin

nöroprotektif etkilerine yönelik ilgiyi artırmıştır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, düşük serum D vitamini düzeylerinin bilişsel gerileme, demans ve Alzheimer hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. D vitamininin sinir büyüme faktörlerinin düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, nitrik oksit sentezinin kontrolü ve amiloid- β klirensinin desteklenmesi gibi mekanizmalar yoluyla nöroprotektif etki gösterebileceği bildirilmektedir (Chakkerla & ark., 2022: 31710).

Alzheimer hastalığında D vitamini desteğinin etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları ise tam olarak tutarlı değildir. Randomize kontrollü çalışmalardan bazılarında bilişsel performans üzerinde anlamlı iyileşmeler bildirilirken, diğer çalışmalarda belirgin bir yarar gösterilememiştir. Özellikle 12 ay süreyle uygulanan 800 IU/gün D vitamini desteğinin A β 42 düzeylerinde azalma ve bazı bilişsel testlerde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde memantin ile birlikte uygulanan D vitamini desteğinin tek başına kullanılan tedavilere kıyasla Mini-Mental Durum Muayenesi skorlarında daha belirgin iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte güncel sistematik derlemeler, D vitamini eksikliği ile bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin güçlü olmasına rağmen, D vitamini takviyesinin Alzheimer hastalarında bilişsel gerilemeyi önlediğini veya yavaşlattığını gösteren kanıtların henüz yeterli düzeyde olmadığını vurgulamaktadır (Chakkerla & ark., 2022: 31710).

Magnezyum ise nöronal fonksiyonların sürdürülmesi, sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza süreçlerinde görev alan temel minerallerden biridir. Kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivitesini düzenleyebilmesi nedeniyle nörokognitif süreçlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar, magnezyumun oksidatif stres ve inflamasyonu azaltabildiğini, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü destekleyebildiğini, sinaptik kaybı önleyebildiğini ve öğrenme-

hafıza performansını iyileştirebildiğini göstermektedir (Chen & ark., 2024: 100272).

Bununla birlikte insan çalışmalarından elde edilen bulgular daha sınırlıdır. Güncel sistematik derleme ve meta-analizlerde magnezyum desteğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma sayısının oldukça az olduğu ve mevcut kanıtların klinik etkinlik konusunda kesin sonuçlar çıkarmaya yeterli olmadığı belirtilmektedir. Kohort çalışmalarından elde edilen veriler, serum magnezyum düzeyleri ile bilişsel bozukluk ve demans riski arasında U-şekilli bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Buna göre hem düşük hem de yüksek serum magnezyum düzeyleri artmış bilişsel bozukluk riski ile ilişkili bulunurken, yaklaşık 0,85 mmol/L düzeyindeki serum magnezyum konsantrasyonlarının daha düşük risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle magnezyumun Alzheimer hastalığındaki koruyucu veya terapötik rolünü netleştirebilmek için daha geniş örneklemli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Chen & ark., 2024: 100272).

Mikrobiyota ve Bağırsak-Beyin Eksen

Son yıllarda Alzheimer hastalığının patogeneğinde bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin eksen önemli araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Bağırsak-beyin eksen, enterik sinir sistemi ile merkezi sinir sistemi arasında çift yönlü iletişimi sağlayan karmaşık bir ağ olup sinirsel, immünolojik, endokrin ve metabolik mekanizmalar aracılığıyla işlev görmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, nörotransmitterler ve diğer bakteriyel metabolitler bu iletişimde önemli rol oynamakta ve beyin fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Alzheimer hastaları ve hafif bilişsel bozukluğu bulunan bireylerde bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca

Alzheimer hastaları ile hafif bilişsel bozukluğu olan bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında benzer değişikliklerin bulunması, bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların hastalığın erken dönemlerinden itibaren ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (Dissanayaka & ark., 2024: 412).

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyozis), bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabilmektedir. Bunun sonucunda bakteriyel ürünler ve inflamatuvar mediyatörler sistemik dolaşıma geçerek kan-beyin bariyerinin fonksiyonlarını etkileyebilmekte, mikrogial aktivasyonu artırarak nöroinflamasyonu tetikleyebilmektedir. Nöroinflamasyonun ise amiloid- β birikimi, tau patolojisi ve oksidatif stres ile etkileşime girerek nörodejeneratif süreçleri hızlandırabileceği düşünülmektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin Alzheimer hastalığına özgü biyobelirteçler ve bilişsel performans ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Dissanayaka & ark., 2024: 412).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin nörodejeneratif süreçlerdeki rolü giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Özellikle triptofan metabolizması sonucu oluşan indol türevleri, kinürenin metabolitleri ve serotonin yolları, bağırsak-beyin ekseninin önemli bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından şekillendirilen bu metabolitlerin immün yanıtların düzenlenmesi, oksidatif stresin kontrolü, nöroinflamasyonun baskılanması ve bağırsak ile kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunması gibi mekanizmalar aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bazı triptofan metabolitlerinin amiloid- β birikimi ve nöroinflamasyon üzerinde düzenleyici etkilere sahip olduğu ve Alzheimer hastalığının ilerlemesinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Wang & ark., 2026: 1820111).

Nutrasötikler ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki çift yönlüdür. Bir yandan polifenoller ve çeşitli bitkisel bileşikler bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu olumlu yönde etkileyebilmekte, diğer yandan bağırsak mikrobiyotası bu bileşiklerin biyoyararlanımını ve biyolojik etkinliğini değiştirebilmektedir. Özellikle probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler üzerine yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Bazı klinik çalışmalarda probiyotik desteğinin bilişsel performans, inflamasyon belirteçleri ve metabolik parametreler üzerinde iyileşmeler sağlayabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kullanılan mikrobiyal suşlar, uygulama süreleri ve çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle mevcut bulguların dikkatli yorumlanması gerekmektedir (Dissanayaka & ark., 2024: 412)

Mevcut kanıtlar henüz nedensel ilişkileri kesin olarak ortaya koymak için yeterli olmasa da bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin eksen, Alzheimer hastalığının önlenmesi ve yönetiminde umut verici araştırma alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Özellikle mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin ve bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen nutrasötik müdahalelerin daha iyi anlaşılması, gelecekte Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha büyük örnekleml, uzun süreli ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Dissanayaka & ark., 2024: 412; Wang & ark., 2026: 1820111).

Klinik Kanıtların Değerlendirilmesi ve Gelecek Perspektifler

Alzheimer hastalığında nutrasötiklerin kullanımına yönelik bilimsel ilgi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Deneysel çalışmalar, birçok nutrasötiğin amiloid- β birikimi, tau

hiperfosforilasyonu, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi hastalığın temel patolojik süreçleri üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar daha heterojen bir görünüm sergilemektedir. Çalışmalar arasındaki örneklem büyüklüğü, uygulanan dozlar, müdahale süreleri, kullanılan preparatlar ve değerlendirme yöntemleri arasındaki farklılıklar mevcut kanıtların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle preklinik bulguların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha yüksek metodolojik kaliteye sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Bayo Jiménez & ark., 2025: 10631; Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Son yıllarda yayımlanan sistematik derlemeler ve meta-analizler, bazı nutrasötiklerin bilişsel fonksiyonların korunmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Özellikle omega-3 yağ asitleri, polifenoller ve bazı bitkisel ekstraktların hafif bilişsel bozukluk veya erken evre Alzheimer hastalarında daha belirgin yararlar sağlayabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, nutrasötiklerin tek başına standart farmakolojik tedavilerin yerini alabilecek düzeyde etkinliğe sahip olduğunu göstermemektedir. Günümüzde nutrasötikler daha çok destekleyici ve tamamlayıcı yaklaşımlar kapsamında değerlendirilmekte olup, bilişsel işlevlerin korunmasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlayabilecek potansiyel araçlar olarak görülmektedir (Bayo Jiménez & ark., 2025: 10631).

Nutrasötiklerin klinik kullanıma aktarılmasındaki temel sorunlardan biri biyoyararlanım ve standardizasyon eksikliğidir. Kurkumin ve resveratrol gibi birçok doğal bileşik güçlü biyolojik aktivite göstermesine rağmen düşük emilim, hızlı metabolizma ve sınırlı kan-beyin bariyeri geçişi nedeniyle klinik etkinlik açısından beklenen sonuçları her zaman sağlayamamaktadır. Ayrıca aynı aktif bileşiği içeren ticari ürünler arasında içerik, saflık, biyoyararlanım

ve farmakokinetik özellikler bakımından önemli farklılıklar bulunabilmektedir. Bu durum çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve klinik önerilerin geliştirilmesini sınırlandırmaktadır. Son yıllarda geliştirilen nanoformülasyonlar, liposomal sistemler ve yeni ilaç taşıyıcı platformlar bu sınırlılıkların aşılmasına yönelik umut verici yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir (Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde yalnızca tek bir biyolojik hedefe odaklanan yaklaşımların yeterli olmadığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri büyük ölçüde semptomatik yarar sağlamakta olup hastalığın ilerlemesini tamamen durdurabilen tedaviler halen sınırlıdır. Son yıllarda geliştirilen yeni stratejiler; amiloid ve tau hedefli tedaviler, nöroinflamasyonun baskılanmasına yönelik ajanlar, metabolik düzenleyiciler, yaşam tarzı müdahaleleri ve nutrasötik yaklaşımlar gibi çok sayıda farklı bileşeni içermektedir. Bu gelişmeler, Alzheimer hastalığının multifaktöriyel doğasına uygun olarak çok hedefli tedavi stratejilerinin önemini ortaya koymaktadır. Nutrasötikler de antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri sayesinde bu bütüncül yaklaşımın tamamlayıcı bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Thangwaritorn & ark., 2024: 29105; Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-beyin eksenini üzerine yapılan çalışmalar da gelecekteki araştırma alanları arasında öne çıkmaktadır. Mikrobiyotanın düzenlenmesi yoluyla nöroinflamasyonun azaltılması, metabolik dengenin korunması ve bilişsel fonksiyonların desteklenmesi mümkün olabilir. Benzer şekilde kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları, biyobelirteç temelli hasta sınıflandırmaları ve farmakolojik tedaviler ile nutrasötiklerin birlikte kullanıldığı kombinasyon stratejileri gelecekte daha fazla önem kazanacaktır. Özellikle erken tanı ve erken müdahale ile desteklenen çok bileşenli tedavi modellerinin hastalık

progresyonunun yavaşlatılmasında daha etkili sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir (Sepehrimanesh & ark., 2026: 928; Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Gelecekte yapılacak araştırmalarda yalnızca tek bir nutrasötik bileşiğin etkisinin incelenmesi yerine, farklı etki mekanizmalarına sahip bileşiklerin kombinasyonlarının değerlendirilmesi daha gerçekçi bir yaklaşım olarak görünmektedir. Ayrıca bireylerin genetik özellikleri, metabolik durumları, mikrobiyota profilleri ve hastalığın evresi dikkate alınarak geliştirilecek kişiselleştirilmiş nutrasötik müdahaleler daha başarılı sonuçlar sağlayabilir. Yapay zekâ destekli biyobelirteç analizleri, çoklu omik yaklaşımlar ve hassas tıp uygulamalarının da gelecekte nutrasötik araştırmalarına önemli katkılar sunması beklenmektedir (Sepehrimanesh & ark., 2026: 928; Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Sonuç olarak mevcut kanıtlar, nutrasötiklerin Alzheimer hastalığının patogeneğinde rol oynayan birçok biyolojik mekanizmayı aynı anda etkileyebilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte güncel veriler, bu ürünlerin tek başına hastalığı durdurabilecek veya geri çevirebilecek düzeyde etkinliğe sahip olduğunu desteklememektedir. Buna karşın standart tedavilere destek olarak kullanıldıklarında bilişsel fonksiyonların korunmasına, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve bazı hastalarda hastalık progresyonunun yavaşlatılmasına katkı sağlayabilecekleri düşünülmektedir. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya tam olarak yansıtılabilmesi için daha büyük örneklemli, uzun süreli, çok merkezli ve iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Bayo Jiménez & ark., 2025: 10631; Venetsanaki & ark., 2026: 4343).

Sonuç

Alzheimer hastalığı, artan yaşam süresi ve yaşlanan nüfus ile birlikte küresel ölçekte giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu

olarak önemini korumaktadır. Hastalığın patogeneğinde amiloid- β birikimi ve tau hiperfosforilasyonunun yanı sıra oksidatif stres, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, sinaptik kayıp ve bağırsak-beyin eksenini bozuklukları gibi çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı günümüzde daha iyi anlaşılmaktadır. Bu multifaktöriyel yapı, tek bir biyolojik hedefe yönelik tedavi stratejilerinin çoğu zaman sınırlı başarı göstermesine neden olmaktadır.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, nutrasötiklerin Alzheimer hastalığının patogeneğinde yer alan birçok biyolojik süreci aynı anda etkileyebilme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Kurkumin, resveratrol, omega-3 yağ asitleri, Ginkgo biloba, D vitamini, magnezyum ve mikrobiyota temelli yaklaşımlar başta olmak üzere çeşitli nutrasötiklerin antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkiler aracılığıyla nörodejeneratif süreçleri modüle edebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte mevcut klinik kanıtlar, bu bileşiklerin hastalığı tek başına durdurabilecek veya geri çevirebilecek düzeyde etkinliğe sahip olduğunu henüz göstermemektedir.

Mevcut veriler ışığında nutrasötikler, Alzheimer hastalığının standart farmakolojik tedavilerine alternatif olmaktan ziyade, bütüncül hasta yönetiminin bir parçası olarak değerlendirilmektedir. Özellikle erken evre hastalarda, sağlıklı yaşam tarzı uygulamaları ve kanıta dayalı farmakolojik yaklaşımlar ile birlikte kullanıldıklarında bilişsel fonksiyonların korunmasına ve yaşam kalitesinin desteklenmesine katkı sağlayabilecekleri düşünülmektedir.

Gelecekteki araştırmaların; biyoyararlanımı artırılmış yeni formülasyonlar, çoklu nutrasötik kombinasyonları, bağırsak-beyin eksenini hedefleyen müdahaleler ve biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları üzerinde yoğunlaşması beklenmektedir. Ayrıca yapay zekâ destekli veri analizi, çoklu omik teknolojileri ve hassas tıp uygulamalarının gelişmesiyle birlikte, hangi hasta gruplarının belirli nutrasötik müdahalelerden daha fazla

yarar görebileceğinin daha net ortaya konulabileceği öngörülmektedir.

Sonuç olarak nutrasötikler, Alzheimer hastalığının önlenmesi ve yönetiminde umut verici biyolojik etkiler sergilemekte ve geleceğin çok hedefli tedavi stratejileri içerisinde önemli bir yer edinme potansiyeli taşımaktadır. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya güvenilir biçimde aktarılabilmesi için daha büyük örneklemlili, uzun süreli ve yüksek metodolojik kalitede randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynakça

Ahmad, S., Ahmed, S. B., Khan, A., Wasim, M., Tabassum, S., Haider, S., Ahmed, F., Batool, Z., Khaliq, S., Rafiq, H., Tikmani, P., & Gilani, A. U. H. (2023). Natural remedies for Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Metabolic brain disease*, 38(1), 17-44.

Bayo Jimenez, M. T., Rivas-García, L., Sánchez-González, C., Grosso, G., Lipari, V., Vera-Ramírez, L., Battino, M., Giampieri, F., Quiles, J. L., & Forbes-Hernández, T. Y. (2025). Natural Products in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials and Underlying Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10631.

Bhat, K. M., Lc, P., Thonse, N. K., Potu, B. K., & Kateel, R. (2026). Neuroprotective Effects of Ginkgo biloba Extract in Neurological Disorders: Integrating Anti-Inflammatory and Antioxidant Mechanisms. *Complementary Medicine Research*.

Chakker, M., Ravi, N., Ramaraju, R., Vats, A., Nair, A. R., Bandhu, A. K., Koirala, D., Pallapothu, M. R., Quintana Mariñez, M. G., & Khan, S. (2022). The efficacy of vitamin D supplementation in patients with Alzheimer's disease in preventing cognitive decline: A systematic review. *Cureus*, 14(11).

Chen, F., Wang, J., Cheng, Y., Li, R., Wang, Y., Chen, Y., Scott, T., & Tucker, K. L. (2024). Magnesium and cognitive health in adults: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 15(8), 100272.

Deng, X., & Li, D. (2024). Effect of long-term pharmacological treatments on Alzheimer disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, 103(38), e39753.

Deshmukh, G. V., Niaz, H., Bai, R., Kim, D. H., Kim, J. W., Asghar, J., Ramzan, T., Maqbool, M., Abushalha, N. B., Arif, S., &

Khan, S. (2024). The Role of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Slowing Cognitive Decline Among Elderly Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 16(11), e73390-e73390.

Dissanayaka, D. S., Jayasena, V., Rainey-Smith, S. R., Martins, R. N., & Fernando, W. B. (2024). The role of diet and gut microbiota in Alzheimer's disease. *Nutrients*, 16(3), 412.

Firdous, S. M., Khan, S. A., & Maity, A. (2024). Oxidative stress-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(11), 8189-8209.

Kalamara, T. V., Dodos, K., Georgakopoulou, V. E., Fotakopoulos, G., Spandidos, D. A., & Kapoukranidou, D. (2025). Cognitive efficacy of omega-3 fatty acids in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*, 22(4), 62.

Kocatürk, R. R., Temizyürek, A., Özcan, Ö. Ö., Ergüzel, T. T., Karahan, M., Konuk, M., & Tarhan, N. (2023). Effect of nutritional supports on malnutrition, cognition, function and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review. *International Journal of Neuroscience*, 133(12), 1355-1373.

Pagotto, G. L. D. O., Santos, L. M. O. D., Osman, N., Lamas, C. B., Laurindo, L. F., Pomini, K. T., Guissoni, L. M., de Lima, E. P., Goulart, R. de A., Catharin, V. M. C. S., Direito, R., Tanaka, M., & Barbalho, S. M. (2024). Ginkgo biloba: a leaf of hope in the fight against Alzheimer's dementia: clinical trial systematic review. *Antioxidants*, 13(6), 651.

Pei, J., Palanisamy, C. P., Natarajan, P. M., Umapathy, V. R., Roy, J. R., Srinivasan, G. P., Panagal, M., & Jayaraman, S. (2024). Curcumin-loaded polymeric nanomaterials as a novel therapeutic

strategy for Alzheimer's disease: A comprehensive review. *Ageing research reviews*, 99, 102393.

Puranik, N., Kumari, M., Tiwari, S., Dhakal, T., & Song, M. (2025). Resveratrol as a Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease: Evidence from Clinical Studies. *Nutrients*, 17(15), 2557.

Sepehrimanesh, M., Melen, S. V., Yeasmin, F., Ojo, V. A., Walden, F., Urmee, H., Etheridge, J., & Nasu, A. K. (2026). Emerging Therapeutic Strategies for Neurodegenerative Diseases: A Comprehensive Review of Recent Advances and Future Directions. *Cells*, 15(10), 928.

Thangwaritorn, S., Lee, C., Metchikoff, E., Razdan, V., Ghafary, S., Rivera, D., Pinto, A., & Pemminati, S. (2024). A review of recent advances in the management of Alzheimer's disease. *Cureus*, 16(4).

Venetsanaki, V., Pardali, E. C., Cholevas, C., Grammatikopoulou, M. G., Goulis, D. G., & Theoharides, T. C. (2026). Natural Molecules for Brain Health and Resilience. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(10), 4343.

Wang, Z., Li, L., Dong, Y., & Zhang, Y. (2026). The microbiota-tryptophan-brain axis in neurodegenerative diseases: pathogenic mechanisms, disease-specific roles, and translational therapeutics. *Frontiers in Microbiology*, 17, 1820111.

Yang, Z., Zhou, D. D., Huang, S. Y., Fang, A. P., Li, H. B., & Zhu, H. L. (2023). Effects and mechanisms of natural products on Alzheimer's disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(18), 3168-3188.

Zhang, J., Kong, G., Yang, J., Pang, L., & Li, X. (2025). Pathological mechanisms and treatment progression of Alzheimer's disease. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 625.

BÖLÜM 2

VİTAMİN VE MİNERAL DESTEĞİ

RAİF KAAAN BAŞ¹

Giriş

Vitamin ve mineraller, çocukluk dönemi başta olmak üzere yaşam boyu sağlığın sürdürülmesi için temel öneme sahip mikrobesein ögeleridir. Vücutta sentezlenmeyen ya da çok az miktarda sentezlenen bu bileşikler; doku yenilenmesi, büyüme-gelişme, bağışıklık yanıtı, nörodavranışsal gelişim ve enerji metabolizması gibi pek çok yaşamsal süreçte rol almaktadır. Bu bölümde vitamin ve mineral desteğine ilişkin temel kavramlar, gebelik ve yenidoğan dönemi başta olmak üzere çocukluk dönemindeki uygulamalar, sıkça eksiklikleri görülen başlıca mikrobeseinler (D vitamini, K vitamini, demir ve çinko) ile takviye kararının verilmesinde dikkat edilmesi gereken hususlar değerlendirilmiştir (Bailey, West, & Black, 2015: 24).

Kısaltmalar

Bölüm boyunca yaygın olarak kullanılan kısaltmalar ve açılımları Tablo 1'de sunulmuştur. Bu liste, ilerleyen bölümlerde

¹ Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0008-3426-9952

kısaltma kullanılan terimlerin hızlıca takip edilebilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Tablo 1. Bölümde Kullanılan Kısaltmalar

Kısaltma	Açıklama
AAP	American Academy of Pediatrics — Amerikan Pediatri Akademisi
AGE	Akut gastroenterit
AI	Adequate Intake — Yeterli alım
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DE	Demir eksikliği
DRI	Dietary Reference Intake — Diyetle alınması önerilen referans değer
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FNB	Food and Nutrition Board
IMMPaCt	International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control
IOM	Institute of Medicine
IU	International Unit — Uluslararası birim
KVO	Kardiyovasküler olay
NIH	National Institutes of Health
ORCID	Open Researcher and Contributor ID
RDA	Recommended Dietary Allowance — Önerilen günlük alım
THSK	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
UNICEF	United Nations Children's Fund — Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
USPSTF	US Preventive Services Task Force
UVB	Ultraviyole B (290–320 nm)
WHO	World Health Organization — Dünya Sağlık Örgütü
YHH	Yenidoğanın hemorajik hastalığı
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
1,25(OH)2D	1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol)

Tarihçe

Vitaminler ilk kez 1913 yılından sonra tanımlanmış olmakla birlikte, vitamin yetersizliğine bağlı hastalıkların tarihçesi yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Skorbüt, beriberi, pellagra ve raşitizm gibi tablolar bu hastalıkların başlıcaları arasında sayılabilir (Semba, 2012: 312).

Uluslararası Mikrobesein Yetersiz Beslenmeyi Önleme ve Kontrol (International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control: IMMPaCt) programı 2000 yılında başlatılmıştır. Program; demir, A vitamini, iyot, folat, çinko ve D vitamini eksikliklerine odaklanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde altı kadından biri hamilelik sürecinde demir eksikliği yaşamakta; beş kadından birinden daha azı ise gebelik döneminde iyot içeren doğum öncesi vitamin desteği almaktadır (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2020: 5).

Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (United Nations Children's Fund [UNICEF]) raporuna göre küresel olarak beş yaşından küçük çocukların yarısından fazlası vitamin ve mineral eksikliğinden etkilenmektedir (United Nations Children's Fund [UNICEF], 2019: 18).

Çocukluk Çağında Beslenme

Beslenme öğeleri, ihtiyaç duyulan miktara göre makrobesein ve mikrobesein öğeleri olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır (Tablo 2) (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [THSK], 2015: 32).

Tablo 2. Besin Grupları ve Öğeler

Besin grubu	Öğeler
Makrobesein öğeleri	Protein, yağ, karbonhidrat
Mikrobesein öğeleri	Vitaminler ve mineraller

Vitamin ve Mineraller

Vitamin ve mineraller çocukluk döneminde birçok yaşamsal işlev için gereklidir. Bu mikrobeyinler; çocukluk dönemi boyunca fizyolojik gelişim, enfeksiyonlara direnç ve nörodavranışsal gelişim gibi kritik süreçlerde rol oynar. Özellikle doku yenilenmesi, büyüme-gelişme, gastrointestinal sistem ve immün sistem üzerine etkili olduğu bilinmektedir (Black & ark., 2013: 432).

Vitaminler

Vitaminler; vücutta kayda değer oranda sentezlenmeyen, yaşamın sürdürülmesi için gerekli (hücre yenilenmesine ve enerji üretimine yardımcı olan) ve çok küçük miktarlarıyla hücre metabolizmasında önemli reaksiyonları uyaran organik bileşiklerdir (Combs & McClung, 2017: 7).

Doğal besin kaynaklarında bulunan ve vücudun günlük olarak belirli miktarlarda ihtiyaç duyduğu bu bileşikler, ihtiyacın karşılanamadığı durumlarda dışarıdan takviye olarak alınmalıdır (Combs & McClung, 2017: 9).

Temel Referans Tanımları

Beslenme önerilerinde kullanılan başlıca referans tanımları Tablo 3'te sunulmuştur (Institute of Medicine [IOM], 2006: 11).

Tablo 3. Temel Referans Tanımları

Kısaltma	Açıklama
RDA	Recommended Dietary Allowance: Sağlıklı bireylerin neredeyse tamamının (%97-98) besin gereksinimini karşılamaya yetecek ortalama günlük alım düzeyi (Amerika kıtasında Dietary Reference Intakes [DRI]).
AI	Adequate Intake (Yeterli Alım): Çoğu insanda yeterli beslenmeyi sağlamak için gereken miktarı karşılayan veya bu değeri aşan günlük alım önerisi.
EAR	Estimated Average Requirement (Tahmini Ortalama Gereksinim): Sağlıklı bireylerin %50'sinin gereksinimini karşıladığı tahmin edilen ortalama günlük alım düzeyi.
UL	Tolerable Upper Intake Level (Tolere Edilebilir Üst Alım Seviyesi): Sağlığı olumsuz etkilemeyecek en yüksek değer; bu değer üzerindeki alımlar zarara yol açabilir.

Mineraller

Mineraller, yaşam için gerekli kimyasal elementlerdir. İyi bilinen 40 civarındaki mineralin 17'si insan için gereklidir. Mineraller, vücutta gereksinim duyulan miktara göre majör mineraller ve iz elementler olmak üzere iki grupta incelenir (Soetan, Olaiya, & Oyewole, 2010: 200).

Kalsiyum, fosfor, sülfür, potasyum, klor, sodyum ve magnezyum; diğerlerine göre daha büyük miktarlarda, kanda mg düzeyinde bulunur ve makro elementler olarak bilinir. İz elementler ise kanda µg düzeyinde bulunur. Demir, çinko, selenyum, molibden, iyot, kobalt, bakır, manganez, flor ve krom'un yer aldığı bu grup büyük ölçüde enzim, hormon ve vitaminlere bağlı olarak görev yapar (Institute of Medicine [IOM], 2006: 14).

Tablo 4. Metinde Geçen Mineral Örnekleri

Kadmiyum (Cd)	Lityum (Li)	Selenyum (Se)	Krom (Cr)
Nikel (Ni)	Vanadyum (V)	Arsenik (As)	Silisyum (Si)
Bor (B)	Kükürt (S)	İyot (I)	Flüor (F)
Sodyum (Na)	Potasyum (K)	Klor (Cl)	Magnezyum (Mg)
Kalsiyum (Ca)	Fosfor (P)	Bakır (Cu)	Demir (Fe)
Çinko (Zn)	Kobalt (Co)	Molibden (Mo)	Manganez (Mn)

Vitamin ve Mineral Eksikliği

Hızlı büyümenin devam ettiği 0-24 ay döneminde mikrobesein eksikliğine yatkınlık yüksektir. Bu yaş grubunda demirin yanı sıra A vitamini ve çinko yetersizlikleri de en sık hastalığa neden olan mikrobesein öğeleri arasında yer almaktadır (Black & ark., 2013: 434).

Çocuklarda Desteğe Karar Verme

Vitamin ve mineral desteği kararı; yaş, beslenme biçimi, büyüme hızı, gebelik/yenidoğan dönemi ve eşlik eden risk durumları birlikte değerlendirilerek verilmelidir (American Academy of Pediatrics [AAP], 2014: 119).

Gebelik ve Yenidoğan Döneminde Destek

Gebelik ve yenidoğan döneminde uygulanan vitamin ve mineral destekleri, annenin ve bebeğin uzun dönem sağlığı üzerinde belirleyici rol oynar. Bu bölümde gebelik dönemi için önerilen rutin destekler ile yenidoğan döneminde uygulanan K vitamini profilaksisi sırasıyla ele alınmaktadır (World Health Organization [WHO], 2016: 12).

Gebelikte Destek

Tüm gebelere 16. gebelik haftasından başlayarak toplam dokuz ay boyunca günlük 40-60 mg demir; 12. gebelik haftasından başlayarak doğum sonrası altıncı aya kadar 1200 IU D vitamini desteği verilmesi önerilmektedir. Bunlara ek olarak gebelikte B6, B12, folik asit ve kalsiyum gereksiniminin de arttığı unutulmamalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018: 14).

Folik Asit

Folik asit eksikliği nedeniyle her yıl dünya genelinde yaklaşık 200.000 ağır özürlü bebek dünyaya gelmektedir;

Türkiye’de ise yıllık yaklaşık 3000 nöral tüp defektli bebek doğumu bildirilmektedir (Blencowe & ark., 2018: 36).

Doğumda K Vitamini

Yenidoğanda Faktör 2, 7, 9 ve 10 düzeyleri yaklaşık %30-60 oranında düşüktür. Bunun başlıca nedenleri K vitamininin plasentadan geçişinin az olması, anne sütündeki düzeyinin yetersizliği ve bağırsak florasının henüz gelişmemiş olmasıdır (Araki & Shirahata, 2020: 784). Özellikle erken doğmuş bebekler; hepatik olgunlaşmanın yetersizliği ve mikrofloranın oluşumundaki gecikme nedeniyle yenidoğanın hemorajik hastalığı (YHH) açısından zamanında doğan bebeklere göre daha yüksek risk altındadır (Araki & Shirahata, 2020: 783).

K Vitamini Profilaksisi

Doğum öncesi dönemde, erken başlangıçlı YHH’yi önlemek amacıyla K vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullanan kadınlara doğumdan önce K vitamini uygulanması önerilmiştir. K vitamini profilaksisinin herhangi bir ciddi yan etki olmaksızın klasik YHH insidansını etkili biçimde azalttığı açıkça gösterilmiştir. K vitamini profilaksi programlarının uygulanması sayesinde geç başlangıçlı YHH insidansının da önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (Araki & Shirahata, 2020: 784) (Araki & Shirahata, 2020: 785).

Prematürelerde Uygulama ve Doz

Özellikle prematüre bebeklerde tablonun ağırlığı, yanıtın düşüklüğü ve ağrı gibi etkenler nedeniyle uygulama yolu (intravenöz veya oral) ve dozaj konusunda tartışmalar sürmektedir. Danimarka ve Japonya’daki deneyimlere dayanarak üç aylık olana kadar haftada 2 mg oral K vitamini takviyesini öneren kaynaklar bulunmaktadır (Araki & Shirahata, 2020: 784) (Mihatsch & ark., 2016: 124).

Prematüre bebekler için doğumda K vitamini profilaksisi önerileri, dozaj ve uygulama yolları açısından büyük farklılıklar

göstermekle birlikte herhangi bir klinik uygulamayı destekleyecek yeterli kanıt henüz mevcut değildir (Mihatsch & ark., 2016: 126).

Türkiye’de K Vitamini Uygulaması

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen yenidoğan izlem programları kapsamında, ülkemizdeki K vitamini profilaksisi uygulaması standartlaştırılmıştır. Mevcut ulusal uygulama esasları aşağıda özetlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018: 27).

- Her yenidoğana 1 mg K vitamini intramüsküler olarak uygulanmaktadır.
- Doğumdan hemen sonra tüm bebeklere yenidoğanın klasik hemorajik hastalığını önlemek amacıyla 0,5-1 mg intramüsküler K vitamini önerilmektedir.

D Vitamini

D vitamini (kalsiferol), az sayıda gıdada doğal olarak bulunan ve yağda çözünen bir vitamindir. Ayrıca güneş ışığından gelen ultraviyole (UV) ışınların cilde teması sonrası endojen olarak da üretilir (Holick, 2007: 268).

Güneşe maruz kalmaktan, yiyeceklerden ve takviyelerden elde edilen D vitamini biyolojik olarak inertsir ve aktif hâle gelebilmesi için vücutta iki kez hidroksilasyona uğraması gerekir. Karaciğerde gerçekleşen ilk hidroksilasyon ile D vitamini, 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] (kalsidiol) hâline dönüşür. İkinci hidroksilasyon böbrekte gerçekleşir ve “kalsitriol” olarak da bilinen fizyolojik olarak aktif 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D] oluşur (Holick, 2007: 269).

Güneşe Maruz Kalma

Dünyadaki çoğu insan D vitamini ihtiyacının en az bir kısmını güneş ışığına maruz kalarak karşılamaktadır. Yaklaşık 290-

320 nm dalga boyuna sahip B tipi UV (UVB) radyasyonu cilde temas ettiğinde 7-dehidrokolesterolü -daha sonra D3'e dönüşecek olan-previtamin D3'e dönüştürür (Holick, 2007: 267).

Sentezi etkileyen başlıca faktörler arasında mevsim, günün saati, gün uzunluğu, meteorolojik koşullar, derinin melanin içeriği ve güneş kremi kullanımı yer almaktadır. UVB radyasyonu camdan geçmediğinden bir pencereden içeride güneş ışığına maruz kalmak D vitamini üretimine katkı sağlamaz (Holick & ark., 2011: 1914).

Bireysel cevabı etkileyen faktörler ve yeterli D vitamini düzeylerinin korunması için gereken güneşe maruz kalma miktarı hakkındaki belirsizlikler, bu konuda kesin bir öneride bulunmayı zorlaştırmaktadır. Güneş kremi olmadan yüz, kollar, eller ve bacakların haftada en az iki kez, özellikle 10:00 ile 16:00 saatleri arasında 5-30 dakika güneşe maruz kalmasının yeterli D vitamini sentezini sağladığı düşünülmektedir. Öte yandan kanserojen kabul edilen UV'ye maruziyet cilt kanserinin en önlenabilir nedenidir; bu nedenle güneşe her maruz kalındığında SPF 15 veya daha yüksek bir güneş kremi kullanılması tavsiye edilmektedir. SPF'si 8 veya daha yüksek olan güneş kremlerinin D vitamini üreten UV ışınlarını engellediği düşünülmektedir (Holick & ark., 2011: 1925).

İşlevleri

D vitamini, geleneksel olarak kemik metabolizması ile özdeşleştirilmekle birlikte günümüzde hücresel ve sistemik düzeyde pek çok farklı görevi bulunduğu bilinmektedir. Başlıca işlevleri aşağıda sıralanmıştır (Holick & ark., 2011: 1916).

- Kemik metabolizması
- Antiinflamatuvar etkinlik
- Hücre büyümesi
- Nöromusküler etkileşim

- İmmünmodülasyon
- Glikoz metabolizmasının düzenlenmesi
- Hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu düzenleyen proteinleri kodlayan birçok genin modülasyonu

Emilim

Gıdalarda ve besin takviyelerinde D vitamininin D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) olmak üzere iki ana formu vardır (Holick & ark., 2011: 1914).

- Her iki form da ince bağırsakta iyi emilir.
- Bağırsakta aynı anda yağ bulunması D vitamini emilimini artırır.

D Vitamini Düzeyi ve Laboratuvar Değerlendirmesi

25(OH)D'nin serum konsantrasyonu, şu anda D vitamini durumunun başlıca göstergesidir. Endojen olarak üretilen ve gıdalardan/takviyelerden elde edilen D vitamininin tümünü yansıtır. Serumda 25(OH)D yaklaşık 15 günlük bir yarı ömre sahiptir (Holick & ark., 2011: 1915).

D vitamini durumunun belirlenmesinde 25(OH)D konsantrasyonlarının ölçümünde en sık kullanılan testler (kromatografi ve antikor temelli yöntemler) çok sayıda değişken içerdiğinden karmaşıktır ve yanlış olarak düşük ya da yüksek sonuçlar verebilir. Uluslararası D Vitamini Standardizasyon Programı (Vitamin D Standardization-Certification Program: VDSCP), klinik ve halk sağlığı uygulamalarını iyileştirmek amacıyla 25(OH)D'nin laboratuvar ölçümünü standardize etmek için prosedürler geliştirmektedir (Sempos & ark., 2018: 2198).

1,25(OH)2D Düzeyi

- 1,25(OH)2D düzeyi genellikle D vitamini durumunun iyi bir göstergesi değildir.
- Oldukça kısa bir yarı ömre sahiptir (birkaç saat).
- Serum düzeyleri paratiroid hormonu, kalsiyum ve fosfat tarafından sıkı bir biçimde düzenlenir.
- 1,25(OH)2D düzeyleri, D vitamini eksikliği şiddetli hâle gelene kadar genellikle etkilenmez.

D Vitamini Desteği ve Yorumlama Güçlüğü

25(OH)D düzeyinin sistemlerin işleyişine dair ne kadar bilgi verdiği henüz tam olarak açık değildir. Her hasta için sabit bir D vitamini düzeyinden söz etmek doğru değildir; başta yaş, ırk ve cinsiyet olmak üzere pek çok parametre düzey üzerinde etkilidir (Sempos & ark., 2018: 2200).

D vitamini desteği sağlandığında 25(OH)D düzeyleri yükselir; ancak destek miktarı ile ulaşılan serum düzeyi arasındaki ilişki doğrusal değildir. Desteğin başladığı andaki D vitamini düzeyi ve takviyenin süresi, bu ilişkiyi gösteren eğrinin şeklini etkilemektedir (Heaney, 2014: 50).

D Vitamini Ölçümünün Gerekliliği

Mevcut durumda D vitamini düzeyi ölçümü; herhangi bir endikasyondan bağımsız olarak birinci basamak hekimleri tarafından rutin değerlendirmenin bir parçası hâline gelmiştir (US Preventive Services Task Force [USPSTF], 2021: 1438).

United States Preventive Services Task Force, asemptomatik erişkinlerde D vitamini düzeyi taramasının yarar ve zararlarını değerlendirmek için kanıtların yetersiz olduğunu bildirmiştir. Aynı kuruluş, hiçbir ulusal profesyonel kuruluşun D vitamini eksikliği

için nüfus taramasını önermediğini de vurgulamıştır (US Preventive Services Task Force, 2021: 1437) (USPSTF, 2021: 1440).

Tarama Düşünülebilecek Gruplar

- Obez bireyler
- Malabsorbsiyonu olanlar
- Kronik hastalığı olanlar
- Rikets ve osteomalazi tanısı olanlar
- Radyolojik olarak anormal kemik bulguları saptananlar
- D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar (glukokortikoidler, antikonvülsanlar)

RDA, AI ve Günlük Gereksinim

Güneş ışığı bazı bireyler için önemli bir D vitamini kaynağı olmasına karşın beslenme komiteleri D vitamini RDA değerlerini insanların minimum güneşe maruz kaldığı varsayımıyla hesaplamaktadır (Institute of Medicine [IOM], 2011: 14).

Bebekler için AI önerisi, serum 25(OH)D düzeylerini 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) üzerinde tutan ve kemik gelişimini destekleyen D vitamini miktarı olarak kabul edilir (Institute of Medicine [IOM], 2011: 365).

Her ülkede; farklı disiplinlere ait uzmanlık dernekleri, değerlendirilen grup, çalışmanın amacı ve kullanılan yöntemle göre farklı değerlendirme skalaları uygulamaktadır. Endocrine Society Clinical Practice Guideline'a göre, serum 25(OH)D düzeylerini 30 ng/mL'nin üzerinde tutmak için çocukların en az 25 mcg (1000 IU)/gün D vitamini ihtiyacı vardır (Holick & ark., 2011: 1917). Birleşik Krallık (United Kingdom) hükümeti ise 4 yaş ve üzeri vatandaşlar için günde 10 mcg (400 IU) alım önermektedir (Scientific Advisory Committee on Nutrition [SACN], 2016: 4).

Besinsel Kaynaklar

Bazı balıklar (somon, alabalık vb.) dışında çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir. Çalışmalar; hayvansal kaynaklı 25(OH)D'nin, serum 25(OH)D konsantrasyonlarını yükseltme açısından diğer D vitamini kaynaklarına göre yaklaşık beş kat daha güçlü olduğunu göstermektedir. Ancak hayvanın türü tek başına yeterli değildir; hayvanın diyeti de dokularındaki D vitamini miktarını etkilemektedir (National Institutes of Health [NIH], 2022: 3).

Güçlendirilmiş gıdalar; süt, kahvaltılık gevrek ve formül mama özellikle batı toplumlarında önemli bir D vitamini kaynağıdır (Calvo, Whiting, & Barton, 2004: 1712S).

Yiyeceklerden Yeterli Alım Durumu

Çoğu insan, yiyeceklerden önerilen D vitamini miktarlarından daha azını almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma; günlük ortalama D vitamini alımının 2-19 yaş arası çocuklarda 4,9 mcg (196 IU) olduğunu ortaya koymuştur (Bailey & ark., 2010: 819). Toplumun büyük bir bölümünün, yiyeceklerden alması gereken 10 mcg (400 IU) D vitamininden daha azını aldığı National Institutes of Health verileriyle de bildirilmektedir (National Institutes of Health [NIH], 2022: 5).

Yeterli Alımı Engelleyen Etkenler

- Özellikle hayvansal kaynaklarda doğrudan 25(OH)D bulunabilmektedir.
- D vitamini hesaplamaları minimum güneşe maruz kalma varsayımı üzerinden yapılmaktadır.

Bu nedenlerle ABD'de 1 yaş ve üzerindeki bireylerin önemli bir bölümünün, Food and Nutrition Board (FNB) tarafından

belirlenen değerlere göre yeterli düzeyde D vitamini aldığı bildirilmektedir (Bailey & ark., 2010: 822).

Eksiklik Nedenleri

D vitamini eksikliği, 25(OH)D düzeyinin önerilen seviyelerin altında olması olarak tanımlanır. Başlıca nedenler şunlardır (Holick, 2007: 270):

- Güneş ışığına maruz kalmanın sınırlı olması
- Böbreklerin 25(OH)D'yi aktif forma dnştrmesindeki yetersizlik
- D vitamini emilimindeki yetersizlik
- D vitamini açısından düşük diyetler

Anne Sütü ile Beslenen Bebekler

Anne sütünde yaklaşık 25-78 IU/L'den daha az D vitamini bulunduğundan tek başına anne sütü tüketimi bebeklerin D vitamini gereksinimini karşılamaz. Ayrıca anne sütünün D vitamini içeriği annenin o andaki D vitamini durumu ile ilişkilidir. Araştırmalar, en az 50 mcg (2000 IU) D3 vitamini içeren günlük takviyeleri alan annelerin sütünün yeterli düzeylere sahip olduğunu göstermektedir (Wagner, Greer, & AAP, 2008: 1144).

AAP nerileri

American Academy of Pediatrics (AAP); yalnızca veya kısmen anne sütü ile beslenen bebekler için ve günde 1000 mL'den az D vitamini takviyeli formül mama alan tüm bebekler için doğumdan kısa bir süre sonra başlayan ve sütten kesilene kadar devam eden 10 mcg (400 IU)/gün D vitamini takviyesi önermektedir (Wagner & ark., 2008: 1146) (Wagner, Greer, & AAP, 2008: 1145).

Malabsorbsiyon ve Obezite

Yağ emilimini sınırlayan koşullar D vitamini emilimini doğrudan etkiler. D vitamini yağda çözünür olduğundan emilimi, bağırsakların diyet yağını emme yeteneğine bağlıdır. Yağ emilim bozukluğu, karaciğer hastalığı, kistik fibroz, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda emilim yeteneği önemli ölçüde kısıtlanmaktadır. Bu hastalar D vitamini emiliminin azalmasının yanı sıra süt ve süt ürünlerini de genellikle tüketememektedirler. Bu nedenle daha yüksek düzeyde D vitamini takviyesine ihtiyaç duyabilirler (Holick & ark., 2011: 1922).

Obezite

Vücut kitle indeksi 30 ve üzerindeki bireyler, obez olmayanlara göre daha düşük serum 25(OH)D düzeylerine sahiptir. Daha fazla miktarda deri altı yağ dokusu D vitamini daha fazla biriktirebilir. Obez bireyler, normal kilolu kişilerle benzer 25(OH)D düzeylerine ulaşabilmek için daha fazla D vitamini alımına ihtiyaç duyar (Wortsman & ark., 2000: 691).

D Vitamininin Kemik Dışı Etkileri

Yapılan pek çok çalışma ve uzlaşılı raporunun ortak sonucuna göre D vitamini ile kemik sağlığı dışındaki sağlık sonuçları arasında kesin bir ilişki kurulamamaktadır (Bouillon & ark., 2019: 1126).

D vitamini yetersizliğinin kanser riskini artırıp artırmadığını, D vitamini alımının artırılmasının kanseri önleyip önleyemeyeceğini ve bazı kişilerin zaman içinde D vitamini durumu nedeniyle kanser riskini artırıp artıramayacağını belirlemek için yapılan çalışmalar yeterli kanıt düzeyine henüz ulaşamamaktadır (Manson & ark., 2019: 33).

Yetişkinlerde yapılan bir meta-analizde, başlangıç serum 25(OH)D düzeylerinin toplam kardiyovasküler olay (KVO) ve ölüm riski ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Genel olarak serum

25(OH)D'deki her 25 nmol/L'lik artışın KVO riskinde %10 azalmaya karşılık geldiği bildirilmektedir (Wang & ark., 2012: 821).

D vitamini takviyesi ile astım ataklarının sıklığının ve steroid ihtiyacının belirgin biçimde azaldığı da gösterilmiştir (Jolliffe & ark., 2017: 884).

Fazlalık ve Toksisite

D vitamini toksisitesi belirgin hiperkalsemiye ve bunun sistemik sonuçlarına yol açar. Sıklıkla; üretim hataları nedeniyle aşırı miktarda D vitamini içeren, uygunsuz veya aşırı miktarda alınan ya da hekimler tarafından yanlış reçete edilen diyet takviyelerinin tüketilmesinden kaynaklanır. Aşırı güneşe maruz kalmanın D vitamini toksisitesine yol açmadığı düşünülmektedir; çünkü ciltte üretim oto-regülasyon ile sınırlandırılmaktadır (Vieth, 1999: 850).

Demir

Anemi, dünya genelinde 5 yaşından küçük çocukların yaklaşık %40'ını ve gebe kadınların %30'unu etkilemektedir (World Health Organization [WHO], 2015: 4).

Yaşamın İlk Yılında Demir Desteği

Term doğan bebekler, son trimesterde annelerinden hayatının ilk dört ayında yetecek kadar demir alırlar. Anne sütü ile beslenen bebeklere; yaklaşık altı aylıkken demir içeren katı gıdalar başlayana kadar günde 1 mg/kg demir takviyesi verilmesi önerilir. Formül mama ile beslenen bebeklere doğumdan itibaren yaşamının ilk yılı boyunca demirle zenginleştirilmiş formül (4-12 mg demir içeren) önerilir. Bir bebek yalnızca demir takviyeli mama alıyorsa ek demir takviyesine gerek yoktur. Annede çok ağır anemi olmadıkça zamanında doğan sağlıklı bebeklerde yeterli demir deposu vardır ve ilk altı ayda demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmez. Altıncı aydan sonra gelişen DEA'nın temel nedeni büyümenin bu dönemde hızlı

olmasıdır (Baker & ark., 2010: 1045) (Baker, Greer, & AAP, 2010: 1042).

Demir eksikliğinin önlenmesi için süt çocuklarına - zamanında doğmuş ise dördüncü ayın sonunda, prematüre doğmuş ise birinci ayın sonunda- profilaktik dozda demir başlanması ve demirden zengin ek gıdaların verilmesi önemlidir. Bu amaçla ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılında uygulamaya koyduğu program ile 4-12 aylık çocuklarda en az beş ay süreyle ücretsiz demir profilaksisi uygulanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018: 19).

Demirin İşlevleri

Demir; protein sentezinde, pek çok enzimin yapı ve işlevinde görev alır; oksijen ve elektronların taşınmasında rol oynar. Bu nedenle eksikliğinde yalnızca anemi değil; diğer sistemlerin işlevlerinde de bozukluklar görülür (Andrews, 2008: 220).

Demir eksikliği (DE) klinik bulgulardan daha önce başlamakta; ancak çoğu hastada anemi geliştikten sonra tanı konulabilmektedir. DE, anemi olmaksızın da geri dönüşümsüz nörogelişimsel geriliğe yol açabildiğinden erken tanı önemlidir (Lozoff & Georgieff, 2006: 160).

Ülkemizde çeşitli araştırmalarda demir eksikliği oranı %7,8 ile %62,5 arasında değişen geniş bir aralıkta bildirilmiştir (Gür, Yıldız, Çelik, Cevit, & İçağasıoğlu, 2013: 130).

Demir Eksikliğinin Klinik Sonuçları

Anemi dışında pek çok sistem etkilenir. Demir, aerobik metabolizmanın temel kofaktörüdür (Andrews, 2008: 223). Azalmış demir depoları ile anemi olmaksızın da çocuklarda egzersiz performansının azaldığı bildirilmiştir (Lozoff & Georgieff, 2006: 162).

Demir eksikliği ile febril nöbetler arasında net bir ilişki kurulamamakla birlikte; nöbet geçiren olguların yalnızca ateş ile başvuran gruba göre serum ferritin düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olduğu bildirilmiştir (Habibian, Alipour, & Rezaianzadeh, 2014: 499).

Demir Düzeyi ve Enfeksiyon

Demir doğrudan lökosit ve lenfosit fonksiyonlarını düzenler; eksikliğinde interlökin 2 ve interlökin 6 yapımı bozulur. Bu nedenle demir eksikliğinde pek çok enfeksiyonun görülme sıklığında artış olur. Demir desteğinin belirli enfeksiyonların riskini paradoksal olarak artırabildiği de bilinmektedir (Drakesmith & Prentice, 2012: 770).

Demir bağlayıcı proteinler (transferrin ve laktoferrin) bakteriyostatik etkilere sahiptir; ancak bu özelliklerini demir ile doyurulduklarında kaybederler. Buradan hareketle fazla demirin özellikle sıtma ve tüberküloz sıklığını artırabileceği öne sürülmüş; ancak yeterli düzey ve güçte kanıt elde edilememiştir (Drakesmith & Prentice, 2012: 771).

Risk Grupları

Demir eksikliği açısından risk taşıyan başlıca gruplar Tablo 5'te özetlenmiştir (Baker, Greer, & AAP, 2010: 1043).

Tablo 5. Demir Eksikliği Risk Grupları

Grup	Başlıca riskler
Tüm yaşlar	Büyüme, düşük sosyoekonomik durum, dengeli beslenme eksikliği (düşük demir, yüksek lif/fitat içerikli diyet), çölyak hastalığı, herhangi bir kaynaktan kanama, kısa bağırsak sendromu dâhil GIS hastalıkları, inek sütü protein koliti.
6 aydan küçük bebekler	Annede demir eksikliği, prematürelilik/düşük doğum ağırlığı, anne sütü ve formül mama dışında beslenme şekilleri, fetal-maternal kanama öyküsü, ikiz-ikize transfüzyon öyküsü.
Yeni yürümeye başlayan çocuklar (6-36 ay)	Altı aydan sonra ek gıda başlanmaksızın yalnızca anne sütüne devam etme, inek sütüyle ilgili durumlar, seçici beslenme (yetersiz katı gıda alımı veya çeşitliliği), obezite.
Ergenler	Disfonksiyonel kanamalar, düzensiz beslenme, vejetaryen diyet, aşırı fiziksel egzersiz, düşük vücut ağırlığı.

Diyetle Önleme

- 6 aydan küçük bebekler anne sütü veya formül mama tüketmelidir. Hayvan sütü 12. aydan önce tüketilmemelidir.
- 6-9 aylık bebeklerin ilk yiyecekleri günde en az iki kez demirden zengin yiyecekler olmalıdır.
- Yalnızca anne sütü almayan ve demir eksikliği riski taşıyan 0-12 aylık bebekler, demir düzeyi yüksek mamalardan yararlanabilir.
- 12-24 aylık bebekler günde 500 mL'den fazla inek sütü tüketmemelidir.
- C vitamini açısından zengin gıdalarda bulunan askorbik asit, demirin daha iyi emilmesine ve kullanılmasına yardımcı olur.

Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğinin tespitinde tercih edilen tanı testidir (WHO, 2020: 8).

- Ferritin <12 µg/L değeri demir eksikliği olarak kabul edilir.
- Ferritin 12-20 µg/L olası demir eksikliğini gösterir.
- Ferritin >20 µg/L değeri, ergenlik öncesi çocuklarda normal demir depolarını gösterir.

Bu yaş grubunda sık görülen enfeksiyonların ferritin düzeyini yanlış olarak yükseltebileceği unutulmamalıdır (WHO, 2020: 6).

Tarama

- 12. ayda hemoglobin düzeyinin ölçülmesi ve demir eksikliği ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi yeterlidir. Risk faktörleri olan 1-3 yaş arası çocuklarda ek tarama yapılabilir.
- 12. ayda hemoglobin düzeyi 11 g/dL'den düşük olan çocuklar daha ileri değerlendirme gerektirir.
- Yakından izlenebilen hafif anemili (hemoglobin 10-11 g/dL) çocuklarda bir aylık demir alımının ardından plazma hemoglobin konsantrasyonunda 1 g/dL artış beklenir.

Demir Takviyesinin Yararları

Demir takviyesinin başlıca yararları; anemi prevalansının azaltılması ve nörogelişimsel sonuçların iyileştirilmesi olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Aşağıda her iki etki ayrı ayrı değerlendirilmektedir (Baker, Greer, & Committee on Nutrition, AAP, 2010: 1042).

Anemi

Demir takviyesinin en önemli katkısı aneminin önlenmesidir. Gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çağıdaki çocuklarda anemi

prevalansı %42 olarak bildirilmekte; en çok etkilenen bölgeler arasında Güneydoğu Asya, Orta ve Doğu Afrika ile Doğu Akdeniz yer almaktadır (WHO, 2015: 6).

Gelişim

Oligodendrositlerdeki demir; duyu sistemlerinde kullanılan nöronların uygun miyelinizasyonu, öğrenme ve etkileşim davranışları için gereklidir. Demir; serotonin, norepinefrin ve dopamin sentezinde görevli enzimlerin kofaktörüdür. Ayrıca demir eksikliğinin, erken çocukluk gelişimini bozan kurşun ve diğer nörotoksik metallerin emilimini artırdığı bilinmektedir (Lozoff & Georgieff, 2006: 163).

Aşırı Demir Yüğü ve Olası Zararlar

Demir, eksikliği kadar fazlalığı da klinik sorunlara yol açabilen bir mineraldir. Bu nedenle her iki uçtaki risklerin dengelenmesi gerekir. İzleyen alt başlıklarda demir homeostazı bozulduğunda gelişebilecek olası zararlar ve büyüme üzerine olumsuz etkiler ele alınmaktadır (Lönnerdal, 2017: 1681).

Demirin Fazlası

Demir homeostazı, esas olarak bağırsak emilimi ve taşınması düzeyinde düzenlenir ve sıkı biçimde kontrol edilir; çünkü emildikten sonra vücuttan demirin atılmasını sağlayan fizyolojik bir yol yoktur. Günlük yalnızca yaklaşık 1 mg kadarı; deri epitel hücrelerinin, gastrointestinal ve üriner kanalları döşeyen hücrelerin dökülmesi ile kaybedilmektedir (Andrews, 2008: 222).

Demir fazlalığı, Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikallerinin oluşumunu katalize edebilir; hücresel fonksiyonları bozan ve enzimatik aktiviteyi baskılayan serbest radikaller üretebilir. DNA, proteinler ve lipidlerde oksidatif hasar gelişebilir (Andrews, 2008: 226).

Büyüme Üzerine Olumsuz Etkiler

Diyetle gereğinden fazla alınan demir, kesin kanıt olmamakla birlikte, çinko gibi diğer büyümeyi destekleyen besinlerin emilimini engelleyebilir. Demir takviyesi diyetle alımın azalmasına, zayıf besin emilimine ve negatif enerji dengesine neden olabilir (Lönnerdal, 2017: 1682).

18 yaşından küçük çocuklarda mikrobesein takviyelerini inceleyen bir meta-analizde demir takviyesinin büyüme üzerinde önemli bir etkisi bildirilmemiştir. Mevcut kanıtlar; demir eksikliği olmayan küçük çocuklarda demir takviyesinin optimal boy ve kilo alımını da olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir (Pasricha & ark., 2013: e80).

Çinko

Tüm canlılar için esansiyel olan çinko, vücudumuzda demirden sonra en bol bulunan eser elementtir ve kofaktörü olduğu 300’den fazla enzim aracılığıyla hücrelerin bölünme ve replikasyonunda, normal büyüme ve gelişmede rol oynar (Prasad, 2013: 176).

İnsanda diyetle bağlı çinko eksikliği ilk kez 1963 yılında Prasad tarafından bildirilmiştir (Prasad, 1963: 537). Bunun yanı sıra İran’da 1958 yılında Halsted tarafından, hatta daha öncesinde Tayanç tarafından “Tayanç sendromu” adı altında benzer klinik tablonun tanımlandığı da bilinmektedir.

Çinko Emilimi

Besinlerle alınan çinko bağırsakların pek çok bölümünden emilir. Diyetle bulunan çinko miktarı emilimini etkiler; miktar arttıkça emilim azalır. Diyetle çinko miktarı arttığında endojen çinko ekskresyonu artarak bir denge sağlanır. Diyetle çinko miktarı azaldığında ise negatif çinko dengesi gelişir; dokulardan çinko dolaşıma verilir, ancak kayıp tüm dokularda eşit değildir. Saç, deri,

kalp ve iskelet kaslarında çinko miktarı sabit kalırken; plazma, karaciğer, kemik ve testislerde çinko konsantrasyonu önemli ölçüde düşer (King, Brown, Gibson, Krebs, Lowe, Siekmann, & Raiten, 2016: 858S).

Çinkonun İşlevleri

Çinko; nükleoproteinlerin düzenlenmesi, enflamasyon hücrelerinin aktivitesi, büyüme, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar (Prasad, 2013: 178).

Yapısında bulunduğu metalloproteinlerin başlıca görevi; ağır metallerin detoksifiye edilerek hücrelerin korunması, membran stabilizasyonunun sağlanması ve serbest radikallerin dengelenmesidir; dolayısıyla çinko bir antioksidan olarak da görev yapar (Prasad, 2013: 179).

Çinkonun bazı patojenler üzerinde özgül önleyici etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kolera toksinini ve E. coli'nin ısıya duyarlı enterotoksinini bloke ettiği ve enteropatojenik E. coli üzerinde doğrudan inhibitör etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Roohani, Hurrell, Kelishadi, & Schulin, 2013: 148).

Günlük Gereksinim

Yaşa göre günlük çinko gereksinim miktarları Tablo 6'da yer almaktadır (Institute of Medicine [IOM], 2001: 442).

Tablo 6. Günlük Çinko Gereksinimi

Yaş grubu	Günlük çinko gereksinimi
Süt çocukları	2-3 mg/gün
4-8 yaş	5 mg/gün
9-13 yaş	8 mg/gün
14 yaş ve üzeri	11 mg/gün

Anne Sütü ve Çinko

- Anne sütünün çinko içeriği yaşla birlikte azalır.

- Altıncı aydan sonra anne sütü çinko gereksinimini karşılayamaz.
- Özellikle 9-11 aylık dönemde çinko gereksiniminin %75-100'ü tamamlayıcı besinlerden karşılanmalıdır.

Çinko Eksikliğinde Ne Olur?

Çinko eksikliğinin 15. gününden sonra bağırsak çinko atılımı azalır; bu uyum mekanizması sayesinde çinko yetersizliği yaklaşık yedi hafta süreyle tolere edilebilir. Kinetiği dokuların ihtiyacına göre değişebildiğinden plazmada çinko eksikliğinin saptanması kolay değildir (King & ark., 2016: 860S).

Ülkemiz çinko eksikliği açısından orta risk grubunda yer almaktadır. Hafif çinko eksikliğinin prevalansı; belirtilerinin özgül olmaması ve kesin olmayan tanı yöntemleri nedeniyle tam olarak bilinmemektedir (Hotz & Brown, 2004: S140).

Çinko eksikliğinde hücreler oksidatif stresten daha kolay etkilenebilir hâle gelir ve daha hızlı yaşlanır (Prasad, 2013: 181).

- Nöropsikiyatrik hastalıkların sıklığında artış ve sinir iletiminde azalma
- Timik atrofi, fagositik fonksiyonda bozulma, lenfosit yetersizliği, azalmış immünoglobulin yapımı, T4+/T8+ oranında azalma ve IL-2 üretiminde azalma
- Yara iyileşmesinde gecikme, akrodermatitis, hipogonadizm, diyabet, büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve alopesi

Çinko Takviyesinin Gerekliliği

Eksiklik söz konusu değilse çinko desteği büyümeyi hızlandırmaz. Gelişmekte olan ülkelerde altı aydan büyük çocuklar akut gastroenterit (AGE) tedavisinde çinko kullanımından fayda

görebilir; ancak çinko eksikliğinin nadir görüldüğü bölgelerde çinko kullanımından belirgin bir yarar beklenmemektedir (Lazzerini & Wanzira, 2016: 5).

Sonuç

Sağlıklı ve dengeli beslenen annelerin çocuklarında, K ve D vitamini dışında klinik olarak anlamlı vitamin veya mineral eksikliği görülme olasılığı oldukça düşüktür. Annenin diyeti; özellikle anne sütünün B vitamini düzeylerini etkileyebilmektedir. Hayvansal besinleri yeterince almayan anneler ise demir ve çinko eksikliği açısından dikkatli biçimde değerlendirilmelidir. Sonuç olarak ek problemi olmayan bebeklerde rutin vitamin-mineral desteği gerekli değildir; takviye kararı bireysel risk değerlendirmesine ve klinik duruma göre verilmelidir (Bailey, West, & Black, 2015: 28).

Kaynakça

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. (2014). *Pediatric nutrition* (R. E. Kleinman & F. R. Greer, Ed.) (7. baskı). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

Andrews, N. C. (2008). Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood*, 112 (2), 219-230. Doi: 10.1182/blood-2007-12-077388

Araki, S. & Shirahata, A. (2020). Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients*, 12 (3), 780. Doi: 10.3390/nu12030780

Bailey, R. L., Dodd, K. W., Goldman, J. A., Gahche, J. J., Dwyer, J. T., Moshfegh, A. J., Sempos, C. T. & Picciano, M. F. (2010). Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *The Journal of Nutrition*, 140 (4), 817-822. Doi: 10.3945/jn.109.118539

Bailey, R. L., West, K. P. & Black, R. E. (2015). The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66 (Suppl 2), 22-33. Doi: 10.1159/000371618

Baker, R. D., Greer, F. R. & Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. (2010). Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*, 126 (5), 1040-1050. Doi: 10.1542/peds.2010-2576

Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., De Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., Martorell, R. & Uauy, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382 (9890), 427-451. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X

Blencowe, H., Kancherla, V., Moorthie, S., Darlison, M. W. & Modell, B. (2018). Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: A systematic analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1414 (1), 31-46. Doi: 10.1111/nyas.13548

Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A. & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 40 (4), 1109-1151. Doi: 10.1210/er.2018-00126

Calvo, M. S., Whiting, S. J. & Barton, C. N. (2004). Vitamin D fortification in the United States and Canada: Current status and data needs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (6 Suppl), 1710S-1716S. Doi: 10.1093/ajcn/80.6.1710S

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *International micronutrient malnutrition prevention and control (IMMPaCt) program*. (18/05/2026 tarihinde <https://www.cdc.gov/nutrition/micronutrient-malnutrition/index.html> adresinden ulaşılmıştır).

Combs, G. F. & McClung, J. P. (2017). *The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health* (5. baskı). London: Academic Press.

Drakesmith, H. & Prentice, A. M. (2012). Hcpidin and the iron-infection axis. *Science*, 338 (6108), 768-772. Doi: 10.1126/science.1224577

Gür, E., Yıldız, I., Çelik, A. S., Cevit, Ö. & İçağasıoğlu, D. F. (2013). Bir kentteki okul öncesi çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *Türk Pediatri Arşivi*, 48 (2), 127-134. Doi: 10.4274/tpa.846

Habibian, N., Alipour, A. & Rezaianzadeh, A. R. (2014). Association between iron deficiency anemia and febrile convulsion in 3- to 60-month-old children: A systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 39 (6), 496-505.

Heaney, R. P. (2014). Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutrition Reviews*, 72 (1), 48-54. Doi: 10.1111/nure.12090

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357 (3), 266-281. Doi: 10.1056/NEJMra070553

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H. & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (7), 1911-1930. Doi: 10.1210/jc.2011-0385

Hotz, C. & Brown, K. H. (Ed.). (2004). International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin*, 25 (Suppl 2), S91-S204.

Institute of Medicine. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academies Press.

Institute of Medicine. (2006). *Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements* (J. J. Otten, J. P. Hellwig, & L. D. Meyers, Ed.). Washington, DC: National Academies Press.

Institute of Medicine. (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D* (A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, & H. B. Del Valle, Ed.). Washington, DC: National Academies Press.

Jolliffe, D. A., Greenberg, L., Hooper, R. L., Griffiths, C. J., Camargo, C. A., Kerley, C. P., Jensen, M. E., Mauger, D., Stelmach, I., Urashima, M. & Martineau, A. R. (2017). Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5 (11), 881-890. Doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5

King, J. C., Brown, K. H., Gibson, R. S., Krebs, N. F., Lowe, N. M., Siekmann, J. H. & Raiten, D. J. (2016). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-zinc review. *The Journal of Nutrition*, 146 (4), 858S-885S. Doi: 10.3945/jn.115.220079

Lazzerini, M. & Wanzira, H. (2016). Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD005436. Doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5

Lönnerdal, B. (2017). Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106 (Suppl 6), 1681S-1687S. Doi: 10.3945/ajcn.117.156042

Lozoff, B. & Georgieff, M. K. (2006). Iron deficiency and brain development. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13 (3), 158-165. Doi: 10.1016/j.spen.2006.08.004

Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., Gibson, H., Gordon, D., Copeland, T., D'Agostino, D., Friedenberg, G., Ridge, C., Bubes, V., Giovannucci, E. L., Willett, W. C. & Buring, J. E. (2019). Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 380 (1), 33-44. Doi: 10.1056/NEJMoa1809944

Mihatsch, W. A., Braegger, C., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Fewtrell, M., Mis, N. F., Hojsak, I., Hulst, J., Indrio, F., Lapillonne, A., Mlgaard, C., Embleton, N. & van Goudoever, J.

(2016). Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63 (1), 123-129. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001232

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2022). *Vitamin D: Fact sheet for health professionals*. (18/05/2026 tarihinde <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> adresinden ulaşılmıştır).

Pasricha, S. R., Hayes, E., Kalumba, K. & Biggs, B. A. (2013). Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Global Health*, 1 (2), e77-e86. Doi: 10.1016/S2214-109X(13)70046-9

Prasad, A. S. (1963). Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 61, 537-549.

Prasad, A. S. (2013). Discovery of human zinc deficiency: Its impact on human health and disease. *Advances in Nutrition*, 4 (2), 176-190. Doi: 10.3945/an.112.003210

Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R. & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18 (2), 144-157.

Semba, R. D. (2012). The historical evolution of thought regarding multiple micronutrient nutrition. *The Journal of Nutrition*, 142 (1), 143S-156S. Doi: 10.3945/jn.110.137745

Scientific Advisory Committee on Nutrition. (2016). *Vitamin D and health*. London: Public Health England. (18/05/2026 tarihinde <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report> adresinden ulaşılmıştır).

Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brannon, P. M., DeLuca, H. F., Jones, G., Munns, C. F., Bilezikian, J. P., Giustina, A. & Binkley, N. (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: Results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84 (10), 2194-2207. Doi: 10.1111/bcp.13652

Soetan, K. O., Olaiya, C. O. & Oyewole, O. E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science*, 4 (5), 200-222.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). *Doğum öncesi bakım yönetim rehberi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2015). *Türkiye beslenme rehberi (TÜBER)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları.

United Nations Children's Fund. (2019). *The state of the world's children 2019. Children, food and nutrition: Growing well in a changing world*. New York: UNICEF.

US Preventive Services Task Force. (2021). Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 325 (14), 1436-1442. Doi: 10.1001/jama.2021.3069

Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69 (5), 842-856. Doi: 10.1093/ajcn/69.5.842

Wagner, C. L., Greer, F. R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding & American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 122 (5), 1142-1152. Doi: 10.1542/peds.2008-1862

Wang, L., Song, Y., Manson, J. E., Pilz, S., März, W., Michaëlsson, K., Lundqvist, A., Jassal, S. K., Barrett-Connor, E., Zhang, C., Eaton, C. B., May, H. T., Anderson, J. L. & Sesso, H. D. (2012). Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 5 (6), 819-829. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604

World Health Organization. (2015). *The global prevalence of anaemia in 2011*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2016). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2020). *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization.

Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z. & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (3), 690-693. Doi: 10.1093/ajcn/72.3.690

BÖLÜM 3

PROTEAZOM İNHİBİTÖRÜ ANTİKANSER İLAÇLAR

SADIK KÜÇÜKGÜNAY¹

Giriş

Kanser, insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan bir hastalık olup (Narayanan & ark., 2020: 100663) son yıllarda 9,6 milyon ölüm sayısı ile ciddi rakamlara ulaşmıştır (Bray & ark., 2108: 394; Ferlay & ark., 2019: 1941). Kanser tedavisi için kemoterapötiklerin kullanımı, 20. yy.'ın başında başlamış olup zaman içerisinde farklı etki mekanizmalarına sahip alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antimikrotübül, topoizomeras inhibitörleri ve sitotoksik antibiyotikler dahil olmak üzere birçok kemoterapötik madde geliştirilmiştir (El-Far, 2020: 1581).

Kanser, kontrolsüz hücresel proliferasyon veya hücrelerin apoptoza uğramamasına bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Proteazom, hem hücre proliferasyonunun hem de apoptozisin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığından, proteazomal aktivitenin terapötik olarak hedeflenmesi bazı kanser hastalarında

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji A.B.D., Orcid: 0009-0005-7520-6788

normal hücresel homeostazın yeniden sağlanmasına katkıda bulunabilir (Almond & Cohen, 2002: 433).

Apoptozis, hücresel homeostazın korunmasında önemli bir role sahip olan programlanmış hücre ölümü mekanizması olup birçok biyolojik süreçte temel rol üstlenmektedir (Çelik ve ark., 2020: 29; Türk ve ark., 2018: 95). Oksidatif stres, ağır metaller, ultraviyole ışınları, iyonlaştırıcı radyasyon, anoreksi, ksenobiyotik ajanlar ve kalsiyum iyonforları gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerin apoptozisi indüklediği bildirilmiştir. Tümör baskılayıcı bir protein olan p53, DNA hasarının ciddiyetine bağlı olarak apoptozu ve hücre ölümünü tetikleyebilir. p53, DNA hasarı oluşturan ajanlar, onkogenik uyarılar, hücre adezyonu, hipoksi ve redoks stresi gibi farklı stres sinyallerine cevap veren hücrelerde artış göstermektedir (Türk & ark., 2018: 95).

Proteazom

Proteazom, birçok hücresel proteinin yıkımını gerçekleştiren büyük multikatalitik bir protein kompleksidir (Fricker, 2020: 457). Ubikitin proteazom sistemi (UPS) organizmadaki hasar görmüş ya da işlevsel olmayan proteinlerin (yaklaşık %80'inin) atılmasında görevlidir. UPS'nin hücre döngüsü, apoptoz, transkripsiyonal DNA onarımı gibi birçok önemli hücresel olayda rolü olduğu bilinmektedir (Manasanch & Orłowski, 2017: 5896; Mutluay & Kozacı, 2021: 175). Protein yıkımı için ilk aşamada hedef proteinler poliubikitin zincirleri ile etiketlenir. Bu aşamada ubikitin aktivasyonuna E1, ubikitin konjugasyonuna E2 ve ubikitin substrata bağlanmasına E3 enzimi aracılık eder. Poliubikitin bağlı proteinler 26S proteazomu için hedeftirler ve sonuç olarak proteinlerin proteazom tarafından yıkımı gerçekleşir (Mutluay & Kozacı, 2021: 175).

UPS, yanlış katlanmış, hasar görmüş veya gereksiz hücresel proteinlerin parçalanmasından sorumludur ve tek tek (individual)

proteinleri de kontrollü/düzenli bir şekilde bozar. Son yirmi yılda gerçekleştirilen çalışmalar, UPS'nin; hücre döngüsünün ilerlemesi, transkripsiyonel düzenleme, genom bütünlüğü, apoptozis, bağışıklık tepkileri ve nöronal plastisite dahil olmak üzere hemen hemen tüm temel hücresel olaylarda önemli bir düzenleyici olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. Proteazom, UPS'nin merkezinde bulunur. Bu proteostaz sisteminin etkinliği uyarıldığında; yanlış katlanmış ve hasar görmüş protein agregatları toksik seviyelerde birikerek birçok nörodejeneratif hastalığın temelini oluşturabilen nöronal işlev bozukluğuna neden olabilir. Ayrıca birçok kanser, hızlı hücre bölünmesi için gerekli olan tümör baskılayıcıları ve hücre döngüsü kontrol noktası inhibitörlerini parçalamak için güçlü proteazom aktivitesine ihtiyaç duyar. Bu nedenle proteazom inhibitörlerinin bazı kanser türlerinin, özellikle multipl miyelomun tedavisinde klinik olarak faydalı olduğu ortaya konulmuştur (Thibaut & Smith, 2019: 170).

Proteazom inhibitörleri

Proteazom inhibitörleri, kanser tedavisi için geliştirilen yeni bir kemoterapötik ilaç grubudur (Pérez-Galán & ark., 2006: 257). Multipl miyelom (MM) ve manto hücreli lenfoma (MCL) tedavisi için yeni ve önemli bir ilaç sınıfı olan bu ilaçlar, ayrıca kemik rezorpsiyonunu engeller ve immünoşüpresanlar olarak da görev yaparlar (Fricker, 2020: 457).

ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2003'te ilk onaylanan proteazom inhibitörü bortezomib'tir, bunu takiben 2012'de karfilzomib, 2015'te iksazomib onaylanmıştır. Klinik deney aşamasında olanlar ise Marizomib (Faz 3 çalışması), oprozomib ve delanzomib'in dahil olduğu diğer bileşiklerdir (Fricker, 2020: 457).

Proteazom inhibitörlerinin klinik başarısı, özellikle multipl miyelom (MM) hücrelerinin 26S proteazomun inhibisyonuna karşı gösterdiği yüksek duyarlılıktan kaynaklanmaktadır. Proteazomun

inhibisyonu, MM hücrelerinde proteinlerin birikmesine, endoplazmik retikulum stresinin artmasına ve sonuçta apoptozis ile hücre ölümünün indüklenmesine neden olmaktadır. MM, kemik iliği içinde bir veya daha fazla genomik değişiklik ile plazma hücrelerinin klonal genişlemesi ile karakterize edilen malign bir plazma hücresi bozukluğudur. MM hücreleri, endoplazmik retikulumda yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi yoluyla aşırı protein yüklenmesini önlemek için proteazom komplekslerine özellikle bağımlıdır ve bu nedenle, hedeflenen etki mekanizmaları aracılığıyla, proteazom inhibitörleri, seçici olarak MM hücresi apoptozunu indükleyebilir ve böylece hastalığı kontrol edebilir. 26S proteazomu, hücre içi proteinlerin düzenlenmesini ve bozulmasını/parçalanmasını koordine eden UPS'nin kritik bir kompleksidir. Bu çoklu enzim proteaz, poliübikitinasyon yoluyla tanımlamanın ardından gereksiz, istenmeyen ve yanlış katlanmış proteinlerin parçalanmasından sorumludur; UPS ve proteazom yoluyla düzenlenen substratlar, hücre döngüsü ilerlemesi, hücre büyümesi ve hayatta kalma ile ilgili hücresel proteinleri içerir. UPS, MM'de düzensizdir, böylece proteazomun aktivitesini yukarı doğru düzenler ve tümör baskılayıcı p53 ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) inhibitörü (I κ B) dahil olmak üzere ilgili spesifik substratların aşırı bozulmasına neden olur (Gandolfi, 2017: 561).

Bortezomib

Bortezomib, memeli 26S proteazomunu geri dönüşümlü olarak inhibe eden ve NF- κ B sistemi ile etkileşerek hücre döngüsünün durmasını sağlayan antineoplastik bir ilaçtır (El-Far, 2020: 1581). Bortezomib, iyi bir antikanser ilaçta önemli bir ölçüt olan sağlıklı hücrelere göre tümör hücrelerine karşı iyi bir seçicilik gösterme özelliğine sahiptir. Bortezomibin bu seçiciliği çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Bortezomibin MM ve MCL tedavisindeki üstün ve sıra dışı etkisi klinik çalışmalarda gözlemlenmiştir ve daha da önemlisi bu klinik araştırmalar, bortezomibin önceden ağır bir

şekilde tedavi görmüş hastaların yaklaşık üçte birinde etkin olduğunu göstermektedir (Buac & ark., 2013: 4025).

Bortezomib yapısında boronik asit bulunan pirazinoik asit, fenilalanin ve lösin içeren dipeptit boronik asit türevidir. 20S proteazomunun geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Bortezomibin boronik asit grubu, proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesini bloke ederek $\beta 5$ alt birimindeki treonin hidroksil grubunun aktif bölgesi ile bağlanır ve bir kompleks oluşturur. Ayrıca onun PGPH (Peptidil-glutamil peptid-hidroliz) benzeri aktivitesini inhibe ederek $\beta 1$ alt birimini daha düşük afinite ile bağlar (Ping Dou & Zonder, 2014: 517). Bortezomib seçici olarak proteazomun $\beta 5$ alt birimini bağlar, ancak $\beta 1$ ve $\beta 2$ alt birimlerini de daha düşük afinite ile bağladığı bulunmuştur. Kanser hücrelerinde bortezomibin neden olduğu toksisite, NF- κ B inhibisyonu, p53 yolunun stabilizasyonu, endojen sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin modülasyonu ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörlerinin azalması ile ilişkilidir (Fogli & ark., 2021: 105537).

Bortezomib, intravenöz (iv.) enjeksiyondan sonra plazmadan 10 dakika içinde hızla dokulara (adipoz ve merkezi sinir sistemi hariç) dağılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 40 saatten fazladır ve uygulamadan yaklaşık 72 saat sonra seviyeleri tespit edilemez hale gelir ki buna proteazom aktivite geri kazanımı eşlik eder. Metabolizması birincil olarak çoklu sitokrom p450 enzimleri tarafından tetiklenen hücre içi oksidatif deboronasyon yoluyla gerçekleşir. Farmakodinamik çalışmalar, 0,13 ila 2,0 mg/m² arasında değişen iv. dozlarda, bortezomib tarafından proteazom aktivitesinin doza bağımlı inhibisyonunu, dozlamadan sonraki bir saat içinde meydana gelen en yüksek inhibisyonu gösterir (Ping Dou & Zonder, 2014: 517).

Bilimsel bir raporda, birçok çalışmanın proteazom inhibisyonunun reaktif oksijen radikalleri oluşumuna ve hücre içi

glutasyon redoks durumunun oksidasyonuna neden olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (Maharjan & ark., 2014: 5896).

Bortezomib tedavisinin en önemli doz sınırlayıcı toksisitesi periferik nöropatidir. Bortezomib kaynaklı periferik nöropati tipik olarak periferik sinir sistemi duyu liflerini etkiler ve ekstremitelerde ağrılı bir yanma hissi, uyuşma ve/veya karıncalanma ile ilişkilidir. Hastaların tedavisinde dozun azaltılmasının veya kesilmesinin ana nedeni, periferik nöropatidir ve hekimler ve araştırmacılar için bu sınırlamanın üstesinden gelmek, önemli bir zorluktur (Thibaudeau & Smith, 2019: 170). Yine bortezomib ile ilişkili hematolojik toksisiteler arasında trombositopeni sık görülen ve potansiyel olarak doz sınırlayıcı yan etkidir. Bortezomib, konjestif kalp yetmezliği gelişimi, hipotansiyon ve izole QT uzaması raporları dahil kardiyovasküler yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (Schlafer & ark., 2016: 167). Bir çalışmada, bortezomib, yetişkin kemirgen (murin) testislerinde oksidatif stresin yukarı regülasyonu, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ve germ hücre gelişiminin serbestleştirilmesi yoluyla testis toksisitesini indüklediğinin görüldüğü ifade edilmektedir (Li & ark., 2015: 98).

Karfilzomib

Karfilzomib epoksiketon grubuna ait ikinci nesil bir proteozom inhibitörü olup bortezomib ile tedavide gözlenen direnç ve hedef dışı toksisitenin üstesinden gelmek için geliştirilmiştir (Fogli & ark., 2021: 105537). 2012 yılında, bortezomib ve bir immünomodülatör ajan dahil en az iki tedavi almış multipl miyelom hastalarının tedavisi için onaylanmıştır (Teicher & Tomaszewski, 2015: 1).

Karfilzomib kimyasal, yapısal ve mekanik olarak bortezomibden farklıdır. Karfilzomib, proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesi için bortezomib ile eşit derecede güçlüdür ancak daha seçicidir (Teicher & Tomaszewski, 2015: 1).

Karfilzomib, ince bağırsakta büyük tetrapeptitlerin transepitelyal taşınması sınırlı olduğundan, intravenöz infüzyonla uygulanır. Karfilzomib bortezomibe göre daha düşük nöropati ve ilaç etkileşim riskine sahip olmakla birlikte özellikle kardiyovasküler toksisiteler ve parenteral uygulama bu ilacın terapötik değerini sınırlamaktadır (Fogli & ark., 2021: 105537). Ayrıca, karfilzomibin kullanımı, kardiyak toksisite, akut böbrek yetmezliği, pulmoner toksisite, pulmoner hipertansiyon, karaciğer toksisitesi ve teratojenite gibi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (Narayanan & ark., 2020: 100663).

Preklinik ve klinik çalışmalar, karfilzomibin yaklaşık 12-40 dakikalık oldukça kısa bir yarı ömre sahip olduğunu göstermiştir (Tundo & ark., 2020: 107579). Ayrıca, hızlı bir sistemik klerens (116–123 l/h) ve kararlı durumda büyük bir dağılım hacmi (9–28 L) gösterir (Thibaudeau & Smith, 2019: 170).

İksazomib

İksazomib, multipl miyelomlu hastaların tedavisi için onaylanan ve ağızdan alınabilen ilk boronat bazlı üçüncü nesil proteozom inhibitörüdür (Fogli & ark., 2021: 105537; Guedes & ark., 2016: 927; Tundo & ark., 2020: 107579).

İksazomib hızla emilir, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve kırmızı kan hücrelerine geniş ölçüde dağılır. İksazomibin klerensi, 9,5 günlük terminal yarı ömrü ile yaklaşık 1,9 L/saat olmuştur. İlaç başlıca böbrek yoluyla atılır (Fogli & ark., 2021: 105537).

İksazomib sitrat, plazmaya maruz kaldığında hızla aktif forma (iksazomib) dönüşen bir ön ilaçtır. Aktif form bir boronat parçası içerir ve bu nedenle geri dönüşümlü bir inhibitördür. Bortezomibe dirençli hastalar sıklıkla karfilzomib veya iksazomibe yanıt verir (Fricker, 2019: 457).

Güçlü ve geri dönüşümlü bir $\beta 5$ inhibitörü olan aktif metabolit MLN2238'i oluşturmak üzere gastrointestinal sistem ve plazmada hidrolize edilen bortezomib ile yapısal olarak ilişkili bir ön ilaçtır. İksazomib, $\beta 5$ alt biriminin aktif bölgesini, bortezomibinkine benzer (bortezomib ile kıyaslanabilir) bir *in vitro* potensle tersine çevrilebilir şekilde daha kısa bir proteazom ayrışma yarı ömrü ile bloke eder (Fogli & ark., 2021: 105537; Narayanan & ark., 2020: 100663). Gerçekten de iksazomibin sınıftaki en hızlı bağlanan ve ayrışan ilaç olduğu bulunmuştur. Bortezomib gibi, iksazomib de kaspaz 3/8/9 aktivasyonunu sebep olarak kanser hücresi ölümüne neden olabilir (Fogli & ark., 2021: 105537).

İksazomib için yaş, vücut büyüklüğü/ağırlığı, ırk veya cinsiyete dayalı olarak herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir, ancak şiddetli böbrek veya orta-şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için azaltılmış bir başlangıç dozu önerilir (Fogli & ark., 2021: 105537).

İksazomib ve bortezomib arasındaki benzerlikler olmakla birlikte önemli farklılıklar vardır. Klinik çalışmalar, bortezomib ile karşılaştırıldığında iksazomib ile tedavi edilen hastalarda daha düşük periferik nöropati insidansını ve bortezomibe dirençli RRMM'li hastaların tedavisinde etkili olduğunu bildirmektedir (Thibaudeau & Smith, 2019: 170).

Klinik veriler, iksazomibin mide bulantısı, kusma, ishal, kabızlık, döküntü ve trombositopeni gibi istenmeyen yan etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Kumar & ark., 2017: 571; Narayanan & ark., 2020: 100663).

Marizomib

Deniz aktinomiset bakterisi Salinosporamide tropica'dan türetilen ilk doğal proteazom inhibitörüdür (Narayanan & ark., 2020: 100663; Ping Dou & Zonder, 2014: 517; Tundo & ark., 2020: 107579; Fricker, 2019: 457). Marizomib, bortezomib dirençli

multipl miyelomda aktif olduğu ortaya konulan yeni bir β -laktondur (Fogli & ark., 2021: 105537). Kimyasal olarak marizomib, RPMI 8226 multipl miyelom ve PC-3 prostat adenokarsinom hücrelerinde sitotoksik etkiyi artıran ayrılan bir gruba sahiptir (Teicher & Tomaszewski, 2015: 1).

Bu molekül solid tümörlerin ve hematolojik malignitelerin tedavisi için faz I/II denemelerinde test edilmiş, glioblastoma hastalarında ise faz III denemeleri devam etmektedir (Fogli & ark., 2021: 105537; Narayanan & ark., 2020: 100663).

Uzun süreli (≥ 72 saat) bir hedef inhibisyonu ve nanomolar konsantrasyon aralığında bir *in vitro* potens ile 20S'nin tüm katalitik alt birimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden doğal kaynaklı bir proteazom inhibitörüdür (Fogli & ark., 2021: 105537; Narayanan & ark., 2020: 100663). Marizomib, NF- κ B (I κ B seviyesini artırarak) ve sitokinlerin (yani IL-6, TNF- α ve IL-1 β) ekspresyonunu azaltır, böylece imm noproteazomların ekspresyonunu azaltır (Fogli & ark., 2021: 105537).

Bir çalışmada, marizomibin RRMM'li sınırlı sayıda hastada bortezomib ve karfilzomib direncinin üstesinden gelme yeteneğini gösterdiği önemle vurgulanmaktadır (Levin & ark., 2016: 711).

Marizomib şu anda klinik çalışmalarda kan-beyin bariyerini geçebilen tek proteazom inhibitörüdür ve bu da onu merkezi sinir sistemi malignitesi tedavisinde ilgi çekici bir aday haline getirmektedir (Thibaudeau & Smith, 2019: 170; Tundo & ark., 2020: 107579).

Marizomib, diğer proteazom inhibitörlerine göre yapısal olarak farklıdır ve bu, farklı bir proteazom inhibisyon mekanizması, etkinlik ve toksisite profili anlamına gelir. * n vitro* ve *in vivo*  alışmalar, marizomibin MM'de apoptozu ve diğer hematolojik ve katı maligniteleri bortezomibe kıyasla daha düşük bir toksisite ile indüklediğini göstermiştir. Daha da  emnelisi, marizomib,

bortezomib ve/veya talidomid dahil olmak üzere önceki çeşitli tedavilerden sonra tekrarlayan MM hastalarının tümör hücrelerinde bile apoptozu indüklemiştir (Tundo & ark., 2020: 107579). Farmakokinetik çalışmalara göre, yarılanma ömrü kısadır, klirensi hızlıdır ve ilaç yaygın olarak dağılır. Doza bağlı maruz kalma doğrusal olarak arttığından, metabolizmanın birikmesi veya aktivasyonu yoktur (Xu & ark., 2022: 035403; Teicher & Tomaszewski, 2015: 1). Marizomibin en yaygın yan etkiler, yorgunluk, bulantı, kusma, baş dönmesi, ishal ve infüzyon yerinde ağrıdır (Jimenez & ark., 2020: 3; Roth & ark., 2020: 1133).

Oprozomib

Oprozomib, iv. uygulamanın zorluğunun üstesinden gelmek ve ağızdan uygulama için peptidin kesilmesiyle elde edilen bir karfilzomib analogudur. Oprozomib ağızdan alındıktan, 0,34-2,1 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile epoksit hidrolizi yoluyla sistemik bir klerens geçirir. (Fogli & ark., 2021: 105537). Oprozomib, 20S proteazomun $\beta 5$ alt biriminin katalitik aktif bölgesini iksazomibden 60 kat daha yavaş bir hız sabitiyle geri dönüşümsüz olarak bloke eden karfilzomibe benzer bir tripeptit epoksiketondur. Bortezomibden daha uzun bir etki süresi ile kaspaz aracılı apoptozu teşvik ettiği ve anjiyogenezi bloke ettiği bulunmuştur (Fogli & ark., 2021: 105537). Proteazomun kimotripsin benzeri aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden oral bir tripeptit epoksiketondur. Bortezomib ile karşılaştırıldığında daha uzun etki süresine sahiptir ve kaspaz 3, 8 ve 9'u aktive ederek apoptozu indükler (Narayanan & ark., 2020: 100663).

Delanzomib

Delanzomib, proteazomun kimotripsin benzeri ve kaspaz benzeri aktivitelerini tersine çevrilebilir şekilde inhibe edebilen, oral olarak aktif bir P2 treonin boronik asit proteozom inhibitörüdür. Delanzomib ile yapılan faz I ve II denemeleri, MM hastalarında

hastalığın ilerlemesini önemli ölçüde engellemediğini göstermiş ve denemeler sonlandırılmıştır (Narayanan & ark., 2020: 100663; Tundo & ark., 2020: 107579). Ancak, konvansiyonel antikanser ilaçları ile kombinasyon halinde veya bortezomib ile birlikte delanzomib, MM hastalarının tedavisinde etkili olabilir. Spesifik antikanser ilaçları ile kombinasyon halinde MM tedavisinde delanzomibin etkinliğini belirlemek için klinik çalışmaların yapılması mümkündür. Delanzomibin yan etkileri mide bulantısı, kusma, anoreksi, nötropeni ve pireksiye içerir. (Narayanan & ark., 2020: 100663). Delanzomib, iv. uygulamadan sonra periferik dokularda hızla dağılır, büyük bir dağılım hacmi ve uzun eliminasyon t_{1/2} ile karakterize edilir. Delanzomib, bortezomib ile yapısal olarak ilişkili olmasına rağmen nörotoksisite eksikliği ile daha uygun bir güvenlik profili göstermektedir (Fogli & ark., 2021: 105537).

Sonuç

Proteazom inhibitörleri özellikle MM ve MCL olgularında hedefe yönelik kanser tedavisinde yeni ve görece daha güvenli bir kemoterapi ilaç sınıfıdır. Bu ilaç grubunda da direnç gelişmesi söz konusu olsa da bortezomibe direnç gelişmesi halinde karfilzomibin kullanılabilmesi ve direnç gelişmesi halinde hücreleri tekrar duyarlı hale getirme potansiyeli olan marizomibin klinik deneme aşamasında olması, ayrıca ağızdan kullanılabilen iksazomib ve oprozomibin geliştirilmesi de bu grup ilaçları dikkat çekici hale getiren özelliklerdir. Bu sınıf ilaçların bu özellikleri yanında yan etkilerin azaltılması ve tedavideki etkinliklerinin artırılması için bu ilaçlarla birlikte ilaç kombinasyonları, nano ilaç ve ilaç taşıma sistemleri üzerine yapılan klinik çalışmaların devam etmesinin antikanser tedavide yeni seçeneklerin sunulması açısından büyük öneme haiz olduğu değerlendirilmektedir.

Kaynakça

Almond, J. B., & Cohen, G. M. (2002). The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia*, 16(4), 433-443.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.

Buac, D., Shen, M., Schmitt, S., Rani Kona, F., Deshmukh, R., Zhang, Z., ... & Dou, Q. P. (2013). From bortezomib to other inhibitors of the proteasome and beyond. *Current pharmaceutical design*, 19(22), 4025-4038.

Çelik, H., Kucukler, S., Ozdemir, S., Comakli, S., Gur, C., Kandemir, F. M., & Yardim, A. (2020). Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats. *Neurotoxicology*, 80, 29-40.

El-Far, A. H., Tantawy, M. A., Al Jaouni, S. K., & Mousa, S. A. (2020). Thymoquinone-chemotherapeutic combinations: new regimen to combat cancer and cancer stem cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(9), 1581-1598.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*, 144(8), 1941-1953.

Fogli, S., Galimberti, S., Gori, V., Del Re, M., & Danesi, R. (2021). Pharmacology differences among proteasome inhibitors: Implications for their use in clinical practice. *Pharmacological Research*, 167, 105537.

Fricker, L. D. (2020). Proteasome inhibitor drugs. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 60(1), 457-476.

Gandolfi, S., Laubach, J. P., Hideshima, T., Chauhan, D., Anderson, K. C., & Richardson, P. G. (2017). The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(4), 561-584.

Guedes, R. A., Serra, P., Salvador, J. A., & Guedes, R. C. (2016). Computational approaches for the discovery of human proteasome inhibitors: An overview. *Molecules*, 21(7), 927.

Jimenez, P. C., Wilke, D. V., Branco, P. C., Bauermeister, A., Rezende-Teixeira, P., Gaudêncio, S. P., & Costa-Lotufo, L. V. (2020). Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin. *British Journal of Pharmacology*, 177(1), 3-27.

Kumar, S., Moreau, P., Hari, P., Mateos, M. V., Ludwig, H., Shustik, C., ... & Richardson, P. G. (2017). Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*, 178(4), 571-582.

Levin, N., Spencer, A., Harrison, S. J., Chauhan, D., Burrows, F. J., Anderson, K. C., ... & Trikha, M. (2016). Marizomib irreversibly inhibits proteasome to overcome compensatory hyperactivation in multiple myeloma and solid tumour patients. *British journal of haematology*, 174(5), 711-720.

Li, W., Fu, J., Zhang, S., Zhao, J., Xie, N., & Cai, G. (2015). The proteasome inhibitor bortezomib induces testicular toxicity by upregulation of oxidative stress, AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and deregulation of germ cell development in adult murine testis. *Toxicology and applied pharmacology*, 285(2), 98-109.

Maharjan, S., Oku, M., Tsuda, M., Hoseki, J., & Sakai, Y. (2014). Mitochondrial impairment triggers cytosolic oxidative stress and cell death following proteasome inhibition. *Scientific reports*, 4(1), 5896.

Manasanch, E. E., & Orłowski, R. Z. (2017). Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 14(7), 417-433.

Mutluay, S. U., & Kozacı, L. D. (2021). Hücre İçi Sinyal Yolaklarını Hedefleyen Kemoterapötik Ajanlar. *Black Sea Journal of Health Science*, 4(2), 175-184.

Narayanan, S., Cai, C. Y., Assaraf, Y. G., Guo, H. Q., Cui, Q., Wei, L., ... & Chen, Z. S. (2020). Targeting the ubiquitin-proteasome pathway to overcome anti-cancer drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 48, 100663.

Pérez-Galán, P., Roué, G., Villamor, N., Montserrat, E., Campo, E., & Colomer, D. (2006). The proteasome inhibitor bortezomib induces apoptosis in mantle-cell lymphoma through generation of ROS and Noxa activation independent of p53 status. *Blood*, 107(1), 257-264.

Ping Dou, Q., & A Zonder, J. (2014). Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Current cancer drug targets*, 14(6), 517-536.

Roth, P., Mason, W. P., Richardson, P. G., & Weller, M. (2020). Proteasome inhibition for the treatment of glioblastoma. *Expert opinion on investigational drugs*, 29(10), 1133-1141.

Schlafer, D., Shah, K. S., Panjic, E. H., & Lonial, S. (2017). Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(2), 167-183.

Teicher, B. A., & Tomaszewski, J. E. (2015). Proteasome inhibitors. *Biochemical pharmacology*, 96(1), 1-9.

Thibaudeau, T. A., & Smith, D. M. (2019). A practical review of proteasome pharmacology. *Pharmacological reviews*, 71(2), 170-197.

Tundo, G. R., Sbardella, D., Santoro, A. M., Coletta, A., Oddone, F., Grasso, G., ... & Coletta, M. (2020). The proteasome as a druggable target with multiple therapeutic potentialities: Cutting and non-cutting edges. *Pharmacology & therapeutics*, 213, 107579.

Turk, E., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Caglayan, C., Kucukler, S., & Kuzu, M. (2019). Protective effect of hesperidin on sodium arsenite-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Biological trace element research*, 189(1), 95.

Xu, J., Liao, M., Chen, Y., & Chen, L. (2022). Novel fabrication of marizomib-loaded chitosan-coated hydroxyapatite nanocarriers as a promising system for effective treatment of ovarian cancer. *Materials Research Express*, 9(3), 035403.

Yang, J., Wang, Z., Fang, Y., Jiang, J., Zhao, F., Wong, H., ... & Kirk, C. J. (2011). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, distribution, and excretion of carfilzomib in rats. *Drug metabolism and disposition*, 39(10), 1873-1882.

