

FARMAKOLOJİ BİLİMLERİNDE ÖZEL GÜNCEL KONULAR



Editör
ALİ BİLGİLİ

BİDGE

BİDGE Yayınları

**FARMAKOLOJİ BİLİMLERİNDE ÖZEL GÜNCEL
KONULAR**

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-372-737-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-06-25

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.

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



ÖNSÖZ

Metformin günümüzde Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan biguanidin türevi oral antidiyabetik bir ilaçtır. Metforminin klinik etkileri ve mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar irdelendikten sonra, bu ilacın prediyabet, diyabet, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, PKOS, kanser, yaşlanma, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar ve diğer pek çok farklı durumda faydalı olduğu hakkında kapsamlı bilgiler verildi.

Genetik etkileşim çevre, doğa ve beslenme, tüm sağlık problemleri ve hastalıkların temelini oluşturur. Genetik etkileşimde beslenme, önemli bir çevresel faktördür. Bilimsel verilerden hareketle anne adaylarının prekonsepsiyonel dönemden itibaren yaşa ve cinsiyete özgü makro ve mikro besin ögesi içeriği yeterli ve dengeli bir diyetle beslenmelerinin; sodyum, basit şeker, doymuş yağ asidi ve trans yağ asidi içeriği yüksek batı tarzı beslenme modellerinden ve sedanter yaşam şeklinden uzak durmalarının, hastalıkların programlanmasında beslenme ile ilgili epigenetik modifikasyonların önüne geçebileceğine yönelik bilgiler aktarıldı.

Yine ayrı bir bölüm olarak; fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler başlığı altında, bu maddelerin sağlığı destekleyici özellikleriyle modern beslenme yaklaşımlarının önemli bileşenleri haline gelmiştir. İçerdikleri biyoaktif bileşikler sayesinde yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlamak ve geleneksel beslenme anlayışının ötesinde uzun vadeli sağlık hedeflerinin gerçekleştirilmesinde rol oynadığı konusunda önemli konulara değinildi.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

FONKSİYONEL GIDALAR VE NUTRASÖTİKLER	1
<i>MELİKE GÜLER ŞİMŞEK</i>	
METFORMİN VE DİYABET DIŞI KULLANIMLARI	30
<i>FATMA AYDINOĞLU</i>	
HAMİLELİK DÖNEMİNDE NUTRİEPİGENOMİK TEDAVİ : MİRNA	80
<i>ARES ALİZADE, BÜŞRA NUR TÜRKMENÖĞLU</i>	

BÖLÜM 1

FONKSİYONEL GIDALAR VE NUTRASÖTİKLER

MELİKE GÜLER ŞİMŞEK¹

Giriş

Son yıllarda sağlık alanındaki gelişmeler, ölüm oranlarının azalmasına katkı sağlarken; demografik geçiş süreciyle birlikte doğurganlık oranlarında belirgin bir düşüş yaşanmaktadır. Küresel nüfusun yaş yapısında meydana gelen bu önemli değişim, yaşlı nüfusun artmasına yol açmakta ve sosyal güvenlik sistemleri üzerinde baskı yaratmaktadır (Bhattacharjee & ark., 2024: 2057). Bu durumun yanı sıra, endüstriyellemenin yol açtığı hava ve su kirliliği; pestisitlerin düzensiz kullanımı sonucu ortaya çıkan toprak ve gıda kirliliği; yoğun elektromanyetik alan ve stres maruziyetleri insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu faktörlere bağlı olarak birçok kronik ve dejeneratif hastalığın görülme sıklığı artmaktadır (Landrigan & ark., 2018: 462). Dünya genelinde nüfusun yaşlanması ve artan kronik hastalıklar nedeniyle ülkelerin sağlık hizmetleri maliyetindeki artış kaçınılmaz olmuştur. Sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getiren bu durum araştırmacıları, mevcut sürecin etikili şekilde nasıl yönetilebileceği konusunda çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlıklı ve aktif

¹ Öğr. Gör. Melike Güler Şimşek, Doğu Üniversitesi, Eczane Hizmetleri Programı, Orcid: 0000-0003-4848-4342

bir yaşlılık süreci için “aktif yaşlanma” anlayışını benimseyerek bu baēlamda çok yönlü bütüncül bir politika oluşturmuştur (Kalache & Gatti, 2002: 1). Yayınlanan raporda, hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini azaltma ve yaşam boyu saēlıēı koruyan faktörleri artırma husunda, yeterli ve güvenli gıdaya erişim ile saēlıklı beslenme, başlıca politika nerileri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Fonksiyonel Gıdalar ve Nutrastiklerin Saēlık zerindeki Etkileri

Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler, temel beslenmenin ötesinde çeşitli hastalık durumlarına karşı etkili olma, yaşam kalitesini artırma ve bunlara paralel olarak saēlık hizmeti maliyetlerini düşürme açısından önemli bir fırsat sunmaktadır. Süregelen alışmalar; fonksiyonel gıdaların hastalık riskini azaltma ve hastalık patogenezi altında yatan fizyolojik süreçleri önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahip aktif bileşikler ierdiēini göstermektedir. Biyoaktif bileşikler, gıdalarda çok küçük miktarlarda bulunan ve alımı kardiyovasküler hastalıklar, diyabet veya kanser gibi fizyolojik hastalıklara karşı koruyucu etki gösteren bileşenlerdir. Bu biyoaktifler, fenolik bileşikler, fitoöstrojenler, karotenoidler, terpenoidler ve organosülfür bileşikleri gibi çeşitli kimyasal yapılara sahiptir. Nutrasötikler ise gıdalar içerisinde doērudan bulunan biyoaktif maddeleri yüksek konsantrasyonlarda içeren ve farklı farmasötik formlarda hazırlanan ürünlerdir. Nutrasötik kavramı ilk kez 1989 yılında Stephen De Felice tarafından farmasötik ve gıda kavramlarının birleştirilmesiyle hibrit bir terim olarak türetilmiş ve literatüre girmiştir.

Günümüzde tüketicilerin; organik gıdalara, hastalıklara karşı koruyucu ve destekleyici olması adına sentetik olmayan biyolojik aktiflere doēru yönelmesi sebebiyle her geçen gün fonksiyonel gıdalara ve bu kaynaklardan elde edilen nutrastiklere olan ilgi artmaktadır. Fonksiyonel gıdalar, ierdiēi

biyoaktif bileşenlerin türüne göre farklı kategorilere ayrılmakta ve aşağıda belirtilen temel başlıklar altında incelenebilmektedir.

Probiyotik, Prebiyotik ve Sinbiyotikler

Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamı “mikrobiyota”, bu mikroorganizmaların taşıdığı genetik materyal ise “mikrobiyom” olarak ifade edilmektedir. Mikrobiyotamız bakteri, mantar, virüs ve çeşitli ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Son yıllarda mikrobiyota üzerine yapılan araştırmalar, mikroorganizmaların yalnızca hastalık yapan canlılar olmadığını aksine sağlık üzerine olumlu etkiler yapabildiklerini göstermektedir. Mikrobiyotamızda yer alan kommensal bakteriler, başta intestinal sistem olmak üzere organizmada birçok olumlu etkiye sahiptir. Günümüzde mikrobiyotanın patojenlere karşı korunması ve sağlıklı işlevlerini sürdürebilmesi için probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik olarak adlandırılan gıda takviyelerinden yararlanılmaktadır.

Probiyotikler, insan bağırsağında doğal olarak bulunan faydalı mikrobiyotaya benzeyen ve genellikle diyet takviyesi ya da fermente gıdalar yoluyla alınan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi bakterilerdir. Probiyotik bakteriler, patojen mikroorganizmalarla rekabet etme, epitel bariyerin bütünlüğünü koruma ve bağışıklık sistemini regüle etme gibi mekanizmalar aracılığıyla konakçı sağlığını korumada destekleyici rol oynamaktadır (Akpınar & Türköz, 2019: 265; Javanshir & ark., 2021: 1). Yapılan çalışmalar probiyotiklerin; kanser (Legesse & ark., 2020: 1; Lu & ark., 2021: 1; Śliżewska, Markowiak-Kopeć & Śliżewska, 2021: 1), obezite (Abenavoli & ark., 2019; Kobylak & ark., 2016: 1), tip 2 diyabet (Salgaço & ark., 2019: 9229; Sun & ark., 2020: 670), laktoz intoleransı (Ahn & ark., 2023: 4489; Oak & Jha, 2019: 1675), kolesterol gibi metabolik bozukluklar; akut ve antibiyotikle ilişkili ishal gibi sindirim sistemi rahatsızlıkları

(Kopacz & Phadtare, 2022:1) ve bebeklerde egzama gibi alerjik hastalıklar (Lopez-Santamarina & ark., 2021: 1) üzerinde terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Yoğurt, kefir, turşu, kombuça, miso, tempeh, ekşi mayalı ekmek gibi fermente ürünler ve anne sütü probiyotik açısından zengin gıdalar arasında yer almaktadır (Kaur & ark., 2021: 27). Probiyotik mikroorganizmaların etkili olabilmeleri için, öncelikle patojen özellik göstermemeleri, mide asidi ve safra tuzlarına karşı direnç göstererek bağırsaklara canlı olarak ulaşabilmeleri ve bağırsak ortamında çoğalabilme yeteneğine sahip olmaları gerekmektedir. Diğer yandan, gıdaların işlenmesi sırasında uygulanan teknolojik süreçlere dayanıklılık göstererek canlı kalabilmeleri önemlidir (İduğ & Hızlı Güldemir, 2024: 457).

Prebiyotikler, belirli yararlı bakteri gruplarının büyümesini ve metabolik aktivitelerini seçici olarak artırarak konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren, fonksiyonel gıda bileşenleridir. İnsan sindirim enzimleri tarafından sindirilemeyen kısa zincirli karbonhidrat yapısında olan prebiyotikler, ince bağırsaktan sindirilmeden geçerek kalın bağırsağa ulaşır ve burada *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik bakteriler tarafından fermente edilir. Bu süreç, patojen mikroorganizmaların bağırsağa yerleşimini engelleyen, yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını destekleyen ve bağırsak mikrobiyotasının dengesini sürdüren önemli bir mekanizmadır (Al-Sheraji & ark., 2013: 1542). İnsan diyetinde yaygın olarak kullanılan prebiyotikler arasında, laktüloz, galaktooligosakkaritler (GOS), fruktooligosakkaritler (FOS), inülin ve hidrolizatları, maltooligosakkaritler ve dirençli nişasta yer almaktadır. Bu prebiyotiklerin son metabolik ürünleri; asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri olup bu bileşikler konakçı organizma tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır. Prebiyotikler, bifidobakteri uyarıcı özelliklerinin yanı sıra mineral emilimini artırıcı, duyuşal özellikleri geliştirici,

antioksidan ve başışıklık sistemi düzenleyici özellikler gösterir. Diğer yandan; kanser, akut gastroenterit, osteoporoz, kolesterol ve hiperlipidemi gibi hastalıkların riskini azaltmada önemli roller üstlenmektedirler (Al-Sheraji & ark., 2013: 1542 ; Novik & ark., 2014: 187). Doğal prebiyotik kaynakları arasında anne sütü, soya fasulyesi, yerelması, hindiba kökü gibi inülin içeren bitkiler, çiğ yulaf, rafine edilmemiş buğday ve arpa, sindirilemeyen karbonhidratlar ve sindirilemeyen oligosakkaritler yer alır (Ozcan & ark., 2016: 15).

Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotiklerin uygun kombinasyonunu içeren gıda takviyeleridir. Probiyotikler, gastrointestinal sistem boyunca pH, sıcaklık, enzimler ve oksijen gibi çeşitli stres faktörlerine maruz kalmaktadır. Sinbiyotikler, doğru prebiyotik seçimi ile probiyotiklerin kalın bağırsağa canlı olarak ulaşmaları, kolona daha etkili bir şekilde yerleşmeleri ve çoğalmalarını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Böylelikle bağırsak homeostazının korunması ve genel sağlığın desteklenmesine katkı sağlamaktadırlar (Markowiak & şlizewska, 2017: 1; Pandey, Naik & Vakil, 2015: 7577). Günümüzde yaygın olarak kullanılan sinbiyotik kombinasyonlar arasında *Bifidobacterium* ve FOS, *Lactobacillus* ve inülin, *Bifidobacterium* ile *Lactobacillus* ve FOS ya da inülin, *Bifidobacterium* ve GOS, *Lactobacillus* ve laktitol kombinasyonları yer almaktadır (Markowiak & şlizewska, 2017: 1).

Çağımızda, modern beslenme alışkanlıkları ve artan antibiyotik kullanımı, bağırsak mikrobiyotasının bütünlüğünü ve dengesini olumsuz yönde etkilemektedir. İnsan sağlığı üzerinde çeşitli faydalı etkileri bulunan probiyotikler ve prebiyotikler, doğal olarak bazı gıda kaynaklarında bulunsa da bu bileşenlerin geleneksel besinlerdeki mevcut konsantrasyonları, terapötik ya da fizyolojik düzeyde etkili olabilmelerini sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, klinik ve bireysel sağlık uygulamalarında artan ihtiyaçları karşılamak

amacıyla probiyotik ve prebiyotik gıda takviyeleri endüstriyel ölçekte ve standardize edilerek üretilmektedir. Elde edilen ürünler; tablet, toz ve kapsül gibi çeşitli farmasötik formlar şeklinde tüketiciye sunulmaktadır (Davani-Davari & ark., 2019: 1; Liang & ark., 2024: 6455).

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sahip olduğu terapötik potansiyeller, son yıllarda tüketicinin ilgisini ve kabulünü önemli ölçüde artırmıştır. Bu mikroorganizmalar, konvansiyonel ilaçlara karşı umut verici bir alternatif olarak görülse de uygun şekilde tüketilmedikleri takdirde sağlık sorunlarına yol açabilirler. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler, prematüre bebekler, hamileler ve yoğun bakım ünitesi gibi özel klinik koşullardaki hastalar için risk daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (Ishimwe & ark., 2015: 94; Kullar & ark., 2023: 1). Literatürde, probiyotiklerin fungemi, bakteremi, karaciğer apsesi ve endokardit gibi çeşitli sepsis türlerine neden olabildiğine dair bulgular yer almaktadır (Carneiro, Freitas & Guimarães, 2022:1 ; Kullar & ark., 2023: 1; Omar & ark., 2019: 235; Rahman, Alqaisi & Nath, 2023:1). Bu nedenle, söz konusu hassas hasta gruplarında probiyotik kullanımına ilişkin daha kapsamlı ve güvenilir verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Fitokimyasallar

Canlı organizmalarda bulunan biyomoleküllerden bazıları yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir ve birincil metabolitler olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte doğada sınırlı bir dağılıma sahip olan ve sadece belirli bir organizma grubunda bulunan ikincil metabolitler, sağlık üzerinde olumlu birçok etkiye sahiptir. Bitkilerden elde edilen biyoaktif maddeler, fitokimyasallar olarak adlandırılmakta ve benzersiz biyolojik aktiviteleri nedeniyle günümüzde gıda, ilaç ve kimya endüstrisinin ilgi odağı olmaktadır. Bitkilerde on binlerce fitokimyasal bulunduğu bilinmekle birlikte,

izole edilmiş ve tanımlanmış olanlar oldukça sınırlıdır. Gıdalarda yaygın olarak bulunan fitokimyasallar arasında polifenoller, karotenoidler, flavonoidler, isoflavonlar, terpenoidler, glukozinolatlar, fitosteroller ve lektin bileşikleri yer almaktadır. (Campos-Vega & Oomah, 2013: 7).

Fitokimyasallar, insan sağlığı üzerinde antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antienflamatuar, anti-alerjik, kemopreventif, hipolipidemik, nöroprotektif, hipotansif ve yaşlanma karşıtı gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir (Prakash, Gupta & Sharma, 2012: 70). Bu özellikleri sayesinde diyabet, osteoporoz, kanser ve kalp hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadırlar (Zhang & ark., 2015: 1).

Literatürde yer alan birçok çalışmada, fitokimyasallarla zenginleştirilen gıdaların potansiyel sağlık etkilerinin arttığı bildirilmiştir (Corbo & ark., 2014: 1192). Bu bileşiklerin sağladığı faydalardan etkin şekilde yararlanabilmek amacıyla bazı paketli gıda ve içecekler, fitoaktif maddelerle zenginleştirilmektedir. Örneğin, kolesterol düşürücü etkileri nedeniyle β -glukan ve fitosteroller, çeşitli işlenmiş ürünlere ilave edilerek sunulmaktadır (Kawatra & ark., 2022: 85; Theuwissen & Mensink, 2007: 583).

Fitokimyasalların ekstraksiyonu, saflaştırılması ve biyolojik etkinliklerinin korunması, son yıllarda hızla büyüyen nutrasötik sektörünün en kritik araştırma ve geliştirme alanlarından biridir. Fitobileşenlerce güçlendirilmiş ürünlerin üretimi aşamasındaki süreçler, biyoaktif bileşenlerin kaybına veya denatürasyonuna yol açmayacak şekilde tasarlanmalıdır. Ürünlerin ambalaj seçimi, içeriğindeki bileşenlerin stabilitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Özellikle sıvı formdaki ürünlerde renk değişimi, bulanıklık veya çökelme gibi fiziksel değişiklikler; askorbik asit (C vitamini) ve β -karoten gibi biyoaktiflerin oksidasyona uğraması olası riskler olarak karşımıza çıkmaktadır (Ansari & Kumar, 2012: 241). Ayrıca, bileşenlerin birbiri ile uyumu, ortam pH'ı ve depolama koşulları gibi

etmenler bileşenlerin etkinliklerini yitirmesine sebep olmakta ve potansiyel sağlık etkilerini engellemektedir.

Fitokimyasalların çok yönlü biyolojik aktiviteleri, bu bileşenlerin fonksiyonel gıdalarda hem koruyucu hem de tedavi edici amaçlarla kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Önümüzdeki yıllarda, fitokimyasalların endüstriyel uygulamalardaki öneminin artacağı öngörülmektedir. Bu bağlamda, fitokimyasalların sağlık üzerindeki etkilerinin kapsamlı ve sistematik biçimde değerlendirilmesi ve bu bileşenlerin gıda sistemlerine entegrasyonuna yönelik araştırmaların artırılması gerekmektedir.

Omega-3

Omega-3 (ω -3) yağ asitleri, insan sağlığı açısından büyük öneme sahip çoklu doymamış yağ asitlerindendir. Esansiyel nitelikte olmaları nedeniyle vücutta sentezlenemezler ve beslenme yoluyla alınmaları gerekmektedir. ω -3 yağ asitleri temel olarak; alfa-linolenik asit (ALA, 18:3 ω -3), eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5 ω -3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6 ω -3) olmak üzere üç ana bileşeni kapsamaktadır. ALA; keten tohumu, chia tohumu ve ceviz gibi bitkisel kaynaklarda yaygın olarak bulunurken, EPA ve DHA çoğunlukla deniz ürünlerinde, özellikle yağlı balıklarda ve mikroalglerde bulunmaktadır. İnsan metabolizması sınırlı ve oldukça yavaş şekilde ALA'yı EPA ve DHA'ya dönüştürebilmektedir (Burdge & Calder, 2005: 581; Panse & Phalke, 2019: 353). Hayvansal ve deniz kökenli ω -3 kaynaklarının biyoyararlılığı, bitkisel kökenli olanlara kıyasla daha yüksektir (Lane & ark., 2022: 4982).

ω -3 yağ asitleri, insan sağlığı üzerinde çok yönlü fizyolojik etkiler göstererek pek çok kronik hastalığın önlenmesi ve yönetiminde önemli bir rol üstlenmektedir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, düzenli ω -3 tüketiminin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ortaya koymaktadır. Bu etkiler; trombosit

agregasyonunun baskılanması, plazma trigliserid düzeylerinin ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün düşürülmesi, aritmi riskinin azaltılması ve kan basıncının düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Manuelli & ark., 2017: 1). ω -3 yağ asitlerinin, antiinflamatuvar özellikleri eklem sağlığı açısından da önem taşımaktadır. Özellikle romatoid artrit ve osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarında görülen eklem sertliği ve ağrının hafifletilmesinde etkili oldukları bilinmektedir (Li & ark., 2010: 674). DHA'nın özellikle sinir sistemi dokusunda yoğun olarak bulunması, bu bileşenin beyin gelişimi, bilişsel işlevlerin sürdürülmesi ve görme yetisinin korunması açısından kritik rol oynadığını göstermektedir. Literatürde, ω -3 yağ asitlerinin depresyon ve hiperaktivite gibi nöropsikiyatrik durumların yönetiminde potansiyel fayda sağladığına dair bulgular mevcuttur (Deacon & ark., 2017: 212). Diğer yandan antiinflamatuvar, antiamiloid ve antitau etkileri sayesinde Alzheimer hastalığına karşı nöroprotektif etki gösterebileceği ve epilepsi tedavisinde de tamamlayıcı bir rol oynayabileceğine ilişkin klinik veriler giderek artmaktadır (Sohoul & ark., 2022: 2421; Welty, 2023: 12). Gebelik döneminde ω -3 alımının hem anne sağlığı hem de fetal gelişim açısından kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle DHA, fetal beyin gelişiminin optimal düzeyde gerçekleşmesi için gereklidir ve üçüncü trimesterde yeterli miktarda alınması tavsiye edilmektedir (Larqu   & ark., 2012: 77).

Omega-6 (ω -6) yağ asitleri, h  cre zarının yapısal b  t  nl  ğ  n  n korunması, b  y  me s  re  lerinin desteklenmesi, bağıışıklık sisteminin fonksiyonlarının sürdür  lmesi ve çeşitli fizyolojik mekanizmaların d  zenlenmesinde   nemli roller   stlenmektedir. Ancak, g  n  m  zde ay    ek yağı, mısır yağı, soya yağı, aspir yağı, susam yağı gibi bitkisel yağlar; ceviz gibi kabuklu yemişlerin yaygın t  ketimi, ω -6 yağ asidi alımını belirgin şekilde artırmıştır. Her ne kadar ω -6 yağ asitleri fizyolojik olarak gerekli olsa

da özellikle ω -3 alımının yetersiz olduğu durumlarda aşırı ω -6 tüketimi inflamatuvar yanıtların artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, beslenmede ω -6/ ω -3 oranının 1:1 ile 4:1 arasında tutulması önerilmektedir. Ancak modern diyetlerde bu oran 20:1 düzeylerine çıkarak kronik inflamasyonla ilişkili hastalık riskini artırmaktadır (Zhang & ark., 2023: 1). Diğ er yandan tarım ve hayvancılıkta uygulanan yöntemler, azalan balık tüketimi ve iş lenmiş gı dalarda bulunan trans yağ ların tüketimi, ω -3 yağ asitlerinin biyoyararlanımının azalmasına ve bu yağ asitlerinin eksikliğine sebebiyet vermektedir. ω -3 yağ asitlerinin kardiyovasküler, nörolojik ve inflamatuvar hastalıklar üzerindeki koruyucu etkilerine yönelik bilimsel kanıtların artması, bu bileşiklerin fonksiyonel gı dalar ve nutrasötik ürünler aracılığıyla beslenmeye dahil edilmesini teş vvik etmektedir. Günümüzde yumurta, süt, yoğ urt, peynir, ekmek ve meyve suyu gibi yaygın olarak tüketilen bazı gı dalar, EPA ve DHA ile zenginleştirilerek ω -3 bakımından fonksiyonel hale getirilmektedir. Ayrıca balık yağı, kril yağı ve mikroalg kaynaklı ω -3 iç eren kapsül, emülsiyon veya toz formundaki nutrasötikler de bireylerin bu esansiyel yağ asitlerine yönelik günlük ihtiyaçlarını karşılamak üzere önemli bir alternatif sunmaktadır. Bu tür ürünler, özellikle balık tüketiminin yetersiz olduğu toplumlarda ω -3 alımını destekleyerek halk sağ lığı açısından potansiyel faydalar sağlamaktadır.

Mikrobesinler

Besin öğeleri temel olarak makro ve mikro besin öğeleri olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Makro besin öğeleri, organizmanın yapısal bütünlüğünün sağ lanması ve metabolik faaliyetlerin yürütölmesi için temel enerji ihtiyacı ve yapı taşlarını sağlamaktadır. Buna karşın mikro besin öğeleri, organizmada fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Makro besin öğeleri, vücut tarafından büyük miktarlarda ihtiyaç duyulan; karbonhidratlar, proteinler ve lipitler gibi öğeleri

kapsarken; mikro besin öğeleri vücut için çok daha küçük miktarlarda gerekli olan vitaminler ve mineralleri içermektedir.

Vitaminler

Vitaminler, vücudun sağlıklı bir şekilde gelişmesi ve temel biyolojik işlevlerini sürdürebilmesi için alınması gereken ve hayati öneme sahip organik bileşiklerdir. İnsan metabolizması için gerekli olan on üç temel vitamin bulunmaktadır. Bu vitaminlerin dört tanesi yağda çözünen vitaminler olup A, D, E ve K vitaminleri olarak sınıflandırılmaktadır. Geriye kalan dokuz vitamin ise suda çözünen C vitamini ile B grubu vitaminlerini kapsamaktadır. B grubu vitaminleri arasında tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folat (B9) ve kobalamin (B12) yer almaktadır.

Suda çözünen C vitamini ve B vitaminlerinin her biri metabolik işlevlerde farklı roller üstlenmektedir (Akram & ark., 2020: 149). Tiamin (B1), karbonhidrat metabolizmasında koenzim olarak görev yapar ve sinir sistemini koruyucu etkileri bulunmaktadır; eksikliği beriberi hastalığına yol açar. Riboflavin, dokularda solunum süreçlerinde rol alan koenzimlerin öncüsüdür. Eksikliği ağız çevresi ve dilde yaralar, göz rahatsızlıkları gibi belirtilere sebep olur. Niasin, vücutta nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) koenzimine dönüşerek enerji metabolizmasında görev alır ve eksikliği pellagra hastalığına neden olur. Pantotenik asit hormon üretimi ve enerji üretiminde işlevseldir. Biotin, yağ asitleri sentezi ve protein metabolizmasında rol almaktadır. Folat ve kobalamin özellikle hücre bölünmesi ve DNA sentezi sürecinde kritik öneme sahiptir. Folat eksikliği, nöral tüp defektleri ve makrositer anemiye yol açabilirken; kobalamin eksikliği megaloblastik anemi ve nörolojik bozukluklarla ilişkilidir. Folat ve kobalamin vitaminlerinin yetersizliği kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi hızlı hücre yenilenmesi gerektiren dokularda ciddi fonksiyon bozukluklarına

neden olmaktadır. C vitamini (askorbik asit) ise kolajen sentezi için gereklidir. Bağ dokusunun dayanıklılığını artırır ve bağışıklık fonksiyonlarını destekler. Ayrıca, güçlü bir antioksidan olarak serbest radikallerle savaşıır ve cilt sağlığında önemli roller üstlenir. Eksikliği durumunda; kas ağrıları, eklem şişlikleri ve kanama gibi semptomlarla kendini gösteren iskorbüt hastalığı gelişir. Suda çözünen vitaminlerin fazlası genellikle idrar yoluyla vücuttan atılmaktadır. Bu vitaminlerin vücutta depolanma kapasitesi sınırlı olduğundan, yeterli ve düzenli miktarda alımı büyük önem taşımaktadır.

A, D, E ve K vitaminlerinin bağırsaklardan emilimi, lipidlerin varlığına bağlıdır ve bu vitaminler genellikle vücut yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle, aşırı tüketim durumunda toksik etkiler ortaya çıkmakta ve hipervitaminozis olarak bilinen klinik tablo gelişmektedir (Godswill & ark., 2020: 1).

Yağda çözünen vitaminler, vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Maqbool & ark., 2017: 50). A vitamini, karaciğerde beta-karotenin dönüşümü yoluyla sentezlenir ve özellikle göz sağlığının sürdürölmesinde önemlidir. A vitamini eksikliği; görme bozuklukları, keratokonjunktivit, büyüme geriliği ve enfeksiyonlara karşı artan duyarlılığa neden olabilir. D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlenleyerek kemik mineralizasyonunu destekler. Deride UV ışınları etkisiyle sentezlenen bu vitamin, kemik sağlığı için büyük öneme sahiptir. D vitamini eksikliği; çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde ise osteomalazi ve osteoporoz gibi patolojik durumlara neden olmaktadır. E vitamini, güçlü bir lipofilik antioksidan olarak hücre zarını oksidatif strese karşı korur, yara iyileşmesini hızlandırır ve bağışıklık sistemine destek olur. K vitamini ise karaciğerde sentezlenen kan pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu için gerekli olan vitamindir. Eksikliği kanama riskini artırırken, aşırı alımı özellikle yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yol açar. Bu vitaminlerin dengeli alımı hem

eksiklik hem de aşırı doz risklerinin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Mineraller

Mineraller, insan sağlığı için hayati öneme sahip olan, yapısal, elektrolitik ve enzimatik görevler üstlenen inorganik besin öğeleridir. Vücutta sentezlenemedikleri için dışarıdan alınmaları gerekmektedir. Günlük alım miktarlarına göre makro mineraller ve iz (mikro) mineraller şeklinde gruplandırılmaktadır.

Makro mineraller, organizmanın temel fizyolojik işlevlerini sürdürebilmesi için günlük olarak 100 mg'dan fazla miktarda alınması gereken minerallerdir. Bu grupta yer alan kalsiyum, kemik ve diş sağlığı için temel mineraldir. Ayrıca sinir iletimi ve kas kasılması gibi birçok fizyolojik süreçte görev alır. Fosfor; hücresel enerji (ATP) üretimi, DNA ve RNA yapısının korunması ve kemik mineralizasyonunda rol oynar. Magnezyum; kas ve sinir sisteminin düzenlenmesinde, protein sentezi ve enerji metabolizmasında önemli görevler üstlenir. Sodyum ve potasyum, hücre içi ve dışı sıvı dengesinin korunması ile sinir iletimi gibi temel yaşamsal faaliyetlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Klor, mide asidinin bir bileşeni olarak sindirimde yer alırken, asit-baz dengesinin korunmasına katkı sağlar.

İz mineraller, günlük gereksinim miktarı 100 mg'ın altında olmakla birlikte, yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi için gerekli olan elementlerdir. Bu gruptaki en önemli minerallerden biri olan demir, hemoglobin ve miyogloblin yapısına katılarak oksijen taşınmasında rol oynar. Eksikliğinde, demir eksikliği anemisi görülür. Çinko; bağışıklık sistemi, yara iyileşmesi, büyüme ve cinsel gelişim gibi metabolik süreçlerde etkilidir. İyot, tiroid hormonlarının üretimi için temel iz elementtir. Eksikliğinde, guatr ve gelişme geriliği gibi sağlık sorunları ortaya çıkar. Selenyum, hücreleri oksidatif strese karşı korur. Bakır; demir metabolizması, bağ dokusu

sentezi ve sinir sistemi gelişimi açısından gereklidir (Akram & ark., 2020: 149). Bunlara ek olarak, krom, manganez, molibden, kobalt ve flor gibi iz mineraller de çeşitli enzim sistemlerinin kofaktörleri olarak metabolik süreçlerde yer almaktadır.

Sonuç olarak vitamin ve mineraller; bağışıklık sisteminin modülasyonu, antioksidan savunma, hücresel onarım, sinirsel iletim, kemik mineralizasyonu, oksijen taşınımı ve enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi gibi hayati görevlerde bulunmaktadırlar. Ancak insan vücudu bu mikrobelerin çoğunu ya hiç sentezleyemez ya da çok sınırlı miktarda sentezleyebilir; dolayısıyla yeterli alımları ancak dengeli ve çeşitlendirilmiş bir diyetle sağlanabilir. Buna karşın günümüzde besin değeri düşük, enerji değeri yüksek olan işlenmiş gıdaların tüketiminin artması bireylerin vitamin ve mineral gereksinimlerini karşılamasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca besin zincirindeki bozulmalar, tarım toprağındaki mineral kayıpları, yanlış pişirme yöntemleri, gastrointestinal sistemdeki emilim bozuklukları ve artan yaşla birlikte değişen fizyolojik ihtiyaçlar da mikrobelerin eksikliklerini yaygın hale getirmiştir (Godfrey & Richardson, 2002: 913). Özellikle D vitamini, B12 vitamini, folat, demir, iyot ve kalsiyum eksiklikleri, dünya genelinde halk sağlığını tehdit eden önemli sorunlar arasında yer almaktadır. Bu çerçevede, vitamin ve minerallerle zenginleştirilmiş fonksiyonel gıdalar ve nutrasötik ürünler; besin ögesi eksikliklerinin önlenmesi, hastalık risklerinin azaltılması ve iyi sağlık halinin sürdürülmesinde stratejik bir araç haline gelmiştir. Son yıllarda süt, yoğurt, tahıl ürünleri, meyve suları, enerji barları ve çocuk gıdaları gibi birçok ürün; C vitamini, D vitamini, folik asit, kalsiyum, demir ve çinko gibi mikrobelerin öğeleriyle zenginleştirilerek günlük gereksinimlerin karşılanmasına katkı sağlamaktadır. Bu mikrobelerin ayrıca kapsül, tablet, efervesan, sıvı veya toz formundaki nutrasötik ürünler aracılığıyla

da tüketicie sunulmakta ve beslenme yetersizliklerinin önlenmesinde destekleyici bir rol oynamaktadır.

Biyoaktif Peptitler ve Proteinler

Biyoaktif peptitler; besin kaynaklı proteinlerin sindirim, fermentasyon veya enzimatik hidroliz gibi süreçlerle parçalanması sonucu ortaya çıkan kısa amino asit zincirleridir. Bu yapılar vücut fonksiyonları üzerinde birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. 2 ila 20 aminoasitten oluşan bu küçük peptitlerin yapısal olarak kararlı olmaları ve daha kolay emilmeleri sayesinde, bağırsak dışında da etkili olabildikleri düşünülmektedir.

Proteinlerin spesifik bölgelerinden elde edilen bu peptitler; antimikrobiyal, antioksidan, antihipertansif, opioid, immünmodölatör ve mineral bağlayıcı gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Bu peptitlerin biyolojik etkileri, içerdiği amino asitlerin türü, dizilimi ve zincir uzunluğu gibi yapısal özelliklerine bağlıdır. Biyoaktif peptitler hem hayvansal hem de bitkisel kaynaklı proteinlerden elde edilebilmektedir. Başta süt ve süt ürünleri olmak üzere; et, yumurta, balık, kan ve çeşitli tahıllar bu peptitlerin başlıca kaynaklarını oluşturmaktadır. Özellikle kazein ve peynir altı suyu proteinlerinden türetilen peptitler; antihipertansif, antioksidan ve immünmodölatör etkileriyle öne çıkmaktadır (Sánchez & Vázquez, 2017: 29).

Soya fasulyesi, buğday, pirinç, amarant, mantar ve çeşitli tahıllar, biyoaktif peptitlerin önemli bitkisel kaynakları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu proteinlerden elde edilen peptitler; antikanserojen, antioksidan ve antihipertansif özellik ile diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde potansiyel etkilere sahiptir. Deniz ürünlerinden elde edilen biyoaktif peptitler de son yıllarda yoğun olarak araştırılmakta; antioksidan, antikanser ve antimikrobiyal gibi çeşitli sağlık yararları ile dikkat çekmektedir (Walther & Sieber, 2011: 181). Gıda katkı maddesi olarak da

kullanılan bioaktif peptitler hem gıda teknolojisi hem de önleyici sağlık yaklaşımları açısından dikkate değer bir potansiyele sahiptir. Özellikle süt proteini hidrolizatlarından üretilen peptitler, bebek mamalarında, yaşlılara yönelik gıdalarda ve sporcu besinlerinde kullanılmaktadır.

Biyoaktif proteinler de benzer şekilde fonksiyonel özellikler taşımaktadır. Laktoferrin, lizozim ve immunoglobulinler gibi süt kaynaklı proteinler, doğrudan bağışıklık sistemini modüle etme kapasitesine sahiptir. Laktoferrin, demir bağlama özelliği sayesinde hem mikrobiyal büyümeyi baskılar hem de bağırsak sağlığını destekleyici etkiler gösterir. Bu proteinlerin nutrasötik uygulamalarda kullanılması ile enfeksiyonların önlenmesi, inflamasyonun azaltılması ve bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi gibi çok yönlü faydalar sunulmaktadır (García-Montoya & ark., 2012: 226).

Sonuç olarak, biyoaktif peptit ve proteinler yalnızca yapı taşı olarak görev yapmakla kalmayıp, insan sağlığı üzerinde doğrudan etkili olan biyolojik işlevlere sahiptir. Bu bileşiklerin fonksiyonel gıda formülasyonlarına dahil edilmesi, hastalık risklerinin azaltılması ve yaşam kalitesinin desteklenmesi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bununla birlikte, peptitlerin biyoyararlanımı, stabilitesi ve doz-cevap ilişkisine dair ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Polisakkaritler ve Diyet Lifleri

Polisakkaritler, çok sayıda monosakkarit biriminin glikozidik bağlarla bir araya gelmesiyle oluşan, yüksek moleküler ağırlıklı kompleks karbonhidratlardır. Doğada hem yapısal hem de depo formunda bulunabilirler. Polisakkaritler kimyasal yapılarına göre homopolisakkaritler ve heteropolisakkaritler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Homopolisakkaritler, yalnızca tek bir tür monosakkaritin tekrarlayan birimlerinden oluşurlar. Bu gruba örnek

olarak; glukoz monomerlerinden oluşan nişasta ve selüloz, fruktoz birimlerinden oluşan inülin, galaktoz zincirinden oluşan galaktan verilebilir. Heteropolisakkaritler ise iki veya daha fazla farklı türde monosakkarit içerir ve daha karmaşık yapıya sahiptirler. Bu gruba ait yaygın örnekler arasında; gıda endüstrisinde stabilizatör ve jel oluşturucu olarak kullanılan pektin, gum arabik ve hemiselüloz yer almaktadır (Benalaya & ark., 2024: 1). Gıda biliminde polisakkaritler, enerji kaynağı olmalarının ötesinde; jel oluşturucu, kıvam artırıcı, stabilizatör, emülgatör gibi teknolojik işlevleri ve sağlık üzerindeki olumlu etkileriyle de önem kazanmaktadır (Wang & ark., 2024:1 ; Wedamulla & Wijesinghe, 2021: 35).

Diyet lifi; insan sindirim enzimleri tarafından parçalanamayan, genellikle polisakkarit yapısındaki karbonhidrat fraksiyonlarını tanımlayan bir kavramdır. Selüloz, hemiselüloz, lignin, beta-glukan, pektin, inülin ve dirençli nişasta gibi bileşenleri içeren diyet lifleri; çözünür ve çözünmez olmak üzere iki gruba ayrılır. Çözünür lifler bağırsakta jel benzeri yapı oluşturarak glukoz ve kolesterol emilimini yavaşlatır. Çözünmez lifler ise dışkı hacmini artırarak bağırsak hareketlerini düzenler. Bu özellikleriyle diyet lifleri, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde, glisemik kontrolün sağlanmasında, kolon sağlığının desteklenmesinde ve obeziteyle mücadelede önemli katkılar sunmaktadır (Álvarez-Mercado & Plaza-Diaz, 2022: 1; Veronese & ark., 2018: 436). Polisakkaritlerin prebiyotik özellik gösteren türleri fonksiyonel gıdalar kapsamında da dikkat çekmektedir. Özellikle inülin ve fruktooligosakkaritler gibi fermente olabilen polisakkaritler, bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesi ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretim süreçlerinde rol oynamaktadır (Mahalak & ark., 2023:1; Teferra, 2021: 407).

Polisakkaritler, yoğurt, fermente süt ürünleri, meyve suları, ekmek, kahvaltılık gevrekler ve diyet ürünleri gibi çok çeşitli gıda ürünlerinde fonksiyonel bileşen olarak kullanılmaktadır (Stephen &

Churms, 2006: 1). Bu bileşikler, ürünlerin fiziksel ve duyuşal özelliklerini geliştirmenin yanı sıra, sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle ürün etiketleme ve pazarlama stratejilerinde önemli bir yer edinmektedir.

Adaptojenler ve Nootropikler

Adaptojenler, organizmanın çeşitli stres etmenlerine karşı fizyolojik dengesini korumasına yardımcı olan doğal kökenli bileşiklerdir. Bu bileşikler, fizyolojik stres yanıtı mekanizmalarını düzenleyerek, vücudun strese verdiği tepkiyi hafifletir ve uzun vadede adaptif kapasitenin artmasına katkı sağlar.

Adaptojen etkili nutrasötikler, genellikle bitkisel kaynaklardan elde edilmektedir. Bu bileşenler hem geleneksel tıpta hem de modern fonksiyonel beslenme yaklaşımlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ashwagandha (*Withania somnifera*), Ginseng (*Panax ginseng*), Rhodiola (*Rhodiola rosea*), Eleuthero (*Eleutherococcus senticosus*) ve Tulsi (*Ocimum sanctum*) gibi bitkisel türler bu grup içerisinde öne çıkmaktadır (Pannu, Goyal & Sharma, 2024: 1; Ray & ark., 2021: 229). Adaptojenler; hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı üzerindeki düzenleyici etkileri sayesinde kortizol gibi stres hormonlarının modülasyonunda, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının desteklenmesinde, yorgunluk düzeylerinin azaltılmasında ve bilişsel işlevlerin korunmasında rol oynamaktadır. Ayrıca, bazı adaptojen bileşiklerin antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikler taşıdığı; bu özellikleri aracılığıyla kronik inflamasyon ve yaşlanmaya bağlı hastalıklarla mücadelede destekleyici nitelikte olduğu belirtilmektedir (Panossian, 2017: 49; Sharma, Sharma & Bhardwaj, 2021: 26).

Nootropikler ise hafıza, dikkat, motivasyon ve zihinsel dayanıklılık gibi bilişsel aktivitelerinin geliştirilmesi ve korunmasını amaçlayan doğal veya sentetik bileşiklerdir. “Akıllı ilaçlar” veya “bilişsel artırıcılar” olarak da adlandırılan nootropikler, sinir sistemi

üzerindeki düzenleyici etkileri sayesinde sinaptik plastisiteyi artırarak, öğrenme kapasitesinin yükseltilmesine ve nörodejeneratif süreçlerin yavaşlatılmasına katkı sunarlar (Suliman & ark., 2016: 1).

Doğal kaynaklı nootropik bileşikler arasında *Ginkgo biloba*, *Bacopa monnieri*, *Rhodiola rosea*, L-theanine, kafein, zerdeçal ve ω -3 yağ asitleri yer almaktadır. Bu bileşikler, genellikle antioksidan ve nöroprotektif mekanizmalar yoluyla oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlarken, aynı zamanda asetilkolin gibi nörotransmitterlerin üretimini ve salınımını destekleyerek sinaptik iletişimi güçlendirmektedir (Peth-Nui & ark., 2012: 1). Özellikle yaşa bağlı bilişsel bozukluklar, Alzheimer, dikkat eksikliği ve depresyon gibi durumlarda nootropiklerin destekleyici etkilerine yönelik araştırmalar giderek artmaktadır.

Adaptojenler ve nootropikler; içecek, enerji bar, toz karışım, kapsül ve tablet gibi çeşitli formlarda tüketiciye sunulmaktadır. Özellikle bilişsel sağlığını korumak isteyen yaşlı bireyler ile yoğun iş temposu, kronik stres, uyku bozuklukları, zihinsel yorgunluk gibi yaşam tarzına bağlı sorunlarla başa çıkmaya çalışan bireylerin bu yeni nesil ürünlere olan ilgisi giderek artmaktadır. Bununla birlikte, adaptojen ve nootropik içerikli ürünlerin etkinlik ve güvenlik profillerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Pannu, Goyal & Sharma, 2024: 1).

Sonuç

Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler, sağlığı destekleyici özellikleriyle modern beslenme yaklaşımlarının önemli bileşenleri haline gelmiştir. İçerdikleri biyoaktif bileşikler sayesinde yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlamak ve geleneksel beslenme anlayışının ötesinde uzun vadeli sağlık hedeflerinin gerçekleştirilmesinde rol oynamaktadırlar. Bu alandaki gelişmelerin sürdürülebilirliği için fonksiyonel gıdaların ve nutrasötiklerin etkinliğini destekleyen bilimsel çalışmaların artırılması, tüketici

farkındalığının güçlendirilmesi ve ürün geliştirme süreçlerinde kalite ile güvenlik standartlarının oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Mevcut bilimsel veriler ve teknolojik ilerlemeler doğrultusunda, fonksiyonel gıda ve nutrasötik alanındaki inovasyonların önümüzdeki yıllarda hız kazanması öngörülmektedir.

Kaynakça

- Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., ... Capasso, R. (2019). Gut microbiota and obesity: A role for probiotics. *Nutrients*, 11(11), 1–27. doi:10.3390/nu11112690
- Ahn, S. Il, Kim, M. S., Park, D. G., Han, B. K. ve Kim, Y. J. (2023). Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 106(7), 4489–4501. doi:10.3168/jds.2022-22762
- Akpınar, D. D. ve Türköz, B. K. (2019). Probiotic-Human Immune System Interactions. *Food and Health*, 5(4), 265–280. doi:10.3153/fh19027
- Akram, M., Munir, N., Daniyal, M., Egbuna, C., Găman, M.-A., Onyekere, P. F. ve Olatunde, A. (2020). Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. C. Egbuna ve G. Dable-Tupas (Ed.), *Functional Foods and Nutraceuticals* içinde (ss. 149–172). doi:10.1007/978-3-030-42319-3_9
- Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, R. M. ve Hassan, F. A. (2013). Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1542–1553. doi:10.1016/j.jff.2013.08.009
- Álvarez-Mercado, A. I. ve Plaza-Díaz, J. (2022). Dietary Polysaccharides as Modulators of the Gut Microbiota Ecosystem : An Update on Their Impact on Health. *Nutrients*, 14, 1–18. doi:10.3390/nu14194116
- Ansari, M. M. ve Kumar, D. S. (2012). Fortification of Food and Beverages with Phytonutrients. *Food and Public Health*, 2(6), 241–253. doi:10.5923/j.fph.20120206.09
- Benalaya, I., Alves, G., Lopes, J. ve Silva, L. R. (2024). A Review of Natural Polysaccharides : Sources , Characteristics , Properties , Food , and Pharmaceutical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 1–32. doi:10.3390/ijms25021322

- Bhattacharjee, N. V, Schumacher, A. E., Aali, A., Abate, Y. H., Abbasgholizadeh, R., Abbasian, M., ... She, R. A. A. (2024). Global fertility in 204 countries and territories , 1950 – 2021 , with forecasts to 2100 : a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 403(10440), 2057–2099. doi:10.1016/S0140-6736(24)00550-6
- Burdge, G. C. ve Calder, P. C. (2005). Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction Nutrition Development*, 45(5), 581–597. doi:10.1051/rnd:2005047
- Campos-Vega, R. ve Oomah, B. D. (2013). Chemistry and classification of phytochemicals. B. K. Tiwari, N. P. Brunton ve C. S. Brennan (Ed.), *Handbook of Plant Food Phytochemicals: Sources, Stability and Extraction* içinde (ss. 7–48). doi:10.1002/9781118464717.ch2
- Carneiro, S. dos S., Freitas, H. F. de ve Guimarães, C. do R. E. (2022). Can use of probiotics drugs cause fungemia? – a literature review. *Research, Society and Development*, 11(9), 1–8. doi:10.33448/rsd-v11i9.32030
- Corbo, M. R., Bevilacqua, A., Petruzzi, L., Casanova, F. P. ve Sinigaglia, M. (2014). Functional Beverages: The Emerging Side of Functional Foods: Commercial Trends, Research, and Health Implications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(6), 1192–1206. doi:10.1111/1541-4337.12109
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., ... Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 1–27. doi:10.3390/foods8030092
- Deacon, G., Kettle, C., Hayes, D., Dennis, C. ve Tucci, J. (2017). Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(1), 212–223. doi:10.1080/10408398.2013.876959

- García-Montoya, I. A., Cendón, T. S., Arévalo-Gallegos, S. ve Rascón-Cruz, Q. (2012). Lactoferrin a multiple bioactive protein: An overview. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820(3), 226–236. doi:10.1016/j.bbagen.2011.06.018
- Godfrey, D. ve Richardson, D. (2002). Vitamins and minerals for health. *British Food Journal*, 104, 913–933. doi:10.1108/00070700210454631
- Godswill, A. G., Somtochukwu, I. V., Ikechukwu, A. O. ve Kate, E. C. (2020). Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Food Sciences*, 3(1), 1–32. doi:10.47604/ijf.1024
- İduğ, T. ve Hızlı Güldemir, H. (2024). Probiyotiklerin Türleri, Etki Mekanizmaları ve Metabolik Etkileri: Güncel Bir Bakış. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 9(3), 457–462. doi:10.61399/ikcusbfd.1366834
- Ishimwe, N., Daliri, E. B., Lee, B. H., Fang, F. ve Du, G. (2015). The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Molecular Nutrition and Food Research*, 59(1), 94–105. doi:10.1002/mnfr.201400548
- Javanshir, N., Hosseini, G. N. G., Sadeghi, M., Esmaeili, R., Satarikia, F., Ahmadian, G. ve Allahyari, N. (2021). Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. *Biological Procedures Online*, 23(1), 1–17. doi:10.1186/s12575-021-00160-w
- Kalache, A. ve Gatti, A. (2002). Active ageing: a policy framework. *The Aging Male*, 5(1), 1–37. doi:10.1080/tam.5.1.1.37
- Kaur, S., Kaur, R., Rani, N., Sharma, S. ve Joshi, M. (2021). Sources and Selection Criteria of Probiotics. G. Goel ve A. Kumar (Ed.), *Advances in Probiotics as Sustainable Food and Medicine* içinde (C. 21, ss. 27–43). doi:10.1007/978-981-15-6795-7_2
- Kawatra, A., Gupta, S., Dhankhar, R., Singh, P. ve Gulati, P. (2022).

- Application of Phytochemicals in Therapeutic, Food, Flavor, and Cosmetic Industries. M. K. Swamy ve A. Kumar (Ed.), *Phytochemical Genomics* içinde (ss. 85–108). doi:10.1007/978-981-19-5779-6
- Kobyliak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L., ... Kruzliak, P. (2016). Probiotics in prevention and treatment of obesity: A critical view. *Nutrition and Metabolism*, 13(1), 1–13. doi:10.1186/s12986-016-0067-0
- Kopacz, K. ve Phadtare, S. (2022). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Archives of Medical Research*, 10(8), 1–10. doi:10.3390/healthcare10081450
- Kullar, R., Goldstein, E. J. C., Johnson, S. ve McFarland, L. V. (2023). Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms*, 11(4), 1–14. doi:10.3390/microorganisms11040896
- Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J. R., Adeyi, O., Arnold, R., Basu, N. (Nil), ... Zhong, M. (2018). The Lancet Commission on pollution and health. *The Lancet*, 391(10119), 462–512. doi:10.1016/S0140-6736(17)32345-0
- Lane, K. E., Wilson, M., Hellon, T. G. ve Davies, I. G. (2022). Bioavailability and conversion of plant based sources of omega-3 fatty acids—a scoping review to update supplementation options for vegetarians and vegans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(18), 4982–4997. doi:10.1080/10408398.2021.1880364
- Larqué, E., Gil-Sánchez, A., Prieto-Sánchez, M. T. ve Koletzko, B. (2012). Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *British Journal of Nutrition*, 107, 77–84. doi:10.1017/S0007114512001481
- Legesse Bedada, T., Feto, T. K., Awoke, K. S., Garedew, A. D., Yifat, F. T. ve Birri, D. J. (2020). Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 129(June), 110409.

doi:10.1016/j.biopha.2020.110409

- Li, Y., Seifert, M. F., Lim, S. Y., Salem, N. ve Watkins, B. A. (2010). Bone mineral content is positively correlated to n-3 fatty acids in the femur of growing rats. *British Journal of Nutrition*, 104, 674–685. doi:10.1017/S0007114510001133
- Liang, D., Wu, F., Zhou, D., Tan, B. ve Chen, T. (2024). Commercial probiotic products in public health: current status and potential limitations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(19), 6455–6476. doi:10.1080/10408398.2023.2169858
- Lopez-Santamarina, A., Gonzalez, E. G., Lamas, A., Regal, P., Miranda, J. M. ve Mondragon, C. (2021). Treatment of Allergies. A Narrative Review. *Foods*, 10(4), 1–19. doi:10.3390/foods10040701
- Lu, K., Dong, S., Wu, X., Jin, R. ve Chen, H. (2021). Probiotics in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 11(March). doi:10.3389/fonc.2021.638148
- Mahalak, K. K., Firrman, J., Narrowe, A. B., Hu, W., Jones, S. M., Bittinger, K., ... Liu, L. (2023). Fructooligosaccharides (FOS) differentially modifies the in vitro gut microbiota in an age-dependent manner. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1–14. doi:10.3389/fnut.2022.1058910
- Manuelli, M., Della Guardia, L. ve Cena, H. (2017). Enriching diet with n-3 PUFAs to help prevent cardiovascular diseases in healthy adults: Results from clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1–16. doi:10.3390/ijms18071552
- Maqbool, A. M., Aslam, M., Akbar, W. ve Iqbal, Z. (2017). Biological importance of vitamins for human health: A review. *Journal of agriculture and basic science*, 2, 50–58.
- Markowiak, P. ve Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9, 1–30. doi:10.3390/nu9091021

- Novik, G., Sidarenka, A., Kiseleva, E., Kolomiets, E. ve Dey, E. S. (2014). Probiotics. S. K. Brar, G. S. Dhillon ve C. R. Soccol (Ed.), *Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals* içinde (ss. 187–235). doi:10.1007/978-1-4614-8005-1
- Oak, S. J. ve Jha, R. (2019). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(11), 1675–1683. doi:10.1080/10408398.2018.1425977
- Omar, A. M., Ahmadi, N., Ombada, M., Fuscaldo, J., Siddiqui, N., Safo, M. ve Nalamalapu, S. (2019). Breaking Bad: a case of Lactobacillus bacteremia and liver abscess. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 9(3), 235–239. doi:10.1080/20009666.2019.1607704
- Ozcan, O., Ozcan, T., Yilmaz-Ersan, L., Akpinar-Bayizit, A. ve Delikanli, B. (2016). The Use of Prebiotics of Plant Origin in Functional Milk Products. *Food Science and Technology*, 4(2), 15–22. doi:10.13189/fst.2016.040201
- Pandey, K. R., Naik, S. R. ve Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7577–7587. doi:10.1007/s13197-015-1921-1
- Pannu, A., Goyal, R. K. ve Sharma, K. (2024). The Potential Role of Herbal Plants in the Management of Depression : Pre- Clinical and Clinical Evidence. *Current Nutraceuticals*, 1–25. doi:10.2174/0126659786306271240905054531
- Panossian, A. (2017). Understanding adaptogenic activity : specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401, 49–64. doi:10.1111/nyas.13399
- Panse, M. L. ve Phalke, S. D. (2019). Omega-3 beverages. A. M. Grumezescu ve A. M. Holban (Ed.), *Value-Added Ingredients and Enrichments of Beverages* içinde (ss. 353–382).

- Peth-Nui, T., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Tong-Un, T., Piyavhatkul, N., Rangseekajee, P., ... Vittaya-Areekul, S. (2012). Effects of 12-week bacopa monnieri consumption on attention, cognitive processing, working memory, and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–10. doi:10.1155/2012/606424
- Prakash, D., Gupta, C. ve Sharma, G. (2012). Importance of Phytochemicals in Nutraceuticals. *Journal of Chinese Medicine Research and Development*, 1(3), 70–78.
- Rahman, A., Alqaisi, S. ve Nath, J. (2023). A Case of Lactobacillus casei Endocarditis Associated With Probiotic Intake in an Immunocompromised Patient. *Cureus*, 15(4), 1–7. doi:10.7759/cureus.38049
- Ray, A., Gulati, K., Rehman, S., Rai, N. ve Anand, R. (2021). Role of nutraceuticals as adaptogens. R. C. Gupta, R. Lall ve A. Srivastava (Ed.), *Nutraceuticals* içinde (ss. 229–244). Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-821038-3.00016-1
- Salgaço, M. K., Oliveira, L. G. S., Costa, G. N., Bianchi, F. ve Sivieri, K. (2019). Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(23–24), 9229–9238. doi:10.1007/s00253-019-10156-y
- Sánchez, A. ve Vázquez, A. (2017). Bioactive peptides: A review. *Food Quality and Safety*, 1, 29–46. doi:10.1093/fqs/fyx006
- Sharma, R., Sharma, P. ve Bhardwaj, R. (2021). Adaptogens : New Age Healing Gems for Physical Wellbeing. *American Journal of Multidisciplinary Research & Development*, 03(10), 26–35.
- Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P. ve Śliżewska, W. (2021). The role of probiotics in cancer prevention. *Cancers*, 13(1), 1–22. doi:10.3390/cancers13010020

- Sohouli, M. H., Razmpoosh, E., Zarrati, M. ve Jaberzadeh, S. (2022). The effect of omega-3 fatty acid supplementation on seizure frequency in individuals with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, 25(11), 2421–2430. doi:10.1080/1028415X.2021.1959100
- Stephen, A. M. ve Churms, S. C. (2006). Introduction. A. M. Stephen, G. O. Phillips ve P. A. Williams (Ed.), *Food Polysaccharides and Their Applications* içinde (ss. 1–24). doi:10.1201/9781420015164
- Suliman, N. A., Taib, C. N. M., Moklas, M. A. M., Adenan, M. I., Baharuldin, M. T. H. ve Basir, R. (2016). Establishing Natural Nootropics : Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–12. doi:10.1155/2016/4391375
- Sun, Z., Sun, X., Li, J., Li, Z., Hu, Q., Li, L., ... Li, C. (2020). Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: Advances, questions, and potential. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(4), 670–683. doi:10.1080/10408398.2018.1547268
- Teferra, T. F. (2021). Possible actions of inulin as prebiotic polysaccharide : A review. *Food Frontiers*, 2, 407–416. doi:10.1002/fft2.92
- Theuwissen, E. ve Mensink, R. P. (2007). Simultaneous intake of β -glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects. *Journal of Nutrition*, 137(3), 583–588. doi:10.1093/jn/137.3.583
- Veronese, N., Solmi, M., Caruso, M. G., Giannelli, G., Osella, A. R., Evangelou, E., ... Tzoulaki, I. (2018). Dietary fiber and health outcomes : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107, 436–444. doi:10.1093/ajcn/nqx082
- Walther, B. ve Sieber, R. (2011). Bioactive Proteins and Peptides in Foods. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*, 81, 181–191. doi:10.1024/0300

- Wang, Z., Wang, L., Yu, X., Wang, X., Zheng, Y., Hu, X., ... Li, N. (2024). Effect of polysaccharide addition on food physical properties : A review. *Food Chemistry*, 431, 1–9. doi:10.1016/j.foodchem.2023.137099
- Wedamulla, N. E. ve Wijesinghe, W. A. J. P. (2021). Application of Polysaccharides in Food Technology : A Review. *Trends In Carbohydrate Research*, 13, 35–49.
- Welty, F. K. (2023). Omega-3 fatty acids and cognitive function. *Current Opinion in Lipidology*, 34(1), 12–21. doi:10.1097/MOL.0000000000000862
- Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D. P., ... Kitts, D. D. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, 20(12), 21138–21156. doi:10.3390/molecules201219753
- Zhang, Y., Sun, Y., Yu, Q., Song, S., Brenna, J. T., Shen, Y. ve Ye, K. (2023). Higher ratio of plasma omega-6/omega-3 fatty acids is associated with greater risk of all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A population-based cohort study in UK Biobank. *eLife*, 12, 1–16. doi:10.7554/eLife.90132

BÖLÜM 2

METFORMİN VE METFORMİNİN KLİNİK KULLANIMLARI

ESMA NUR CEHRİ¹
FATMA AYDINOĞLU²
NURAN ÖĞÜLENER³

Giriş

Metformin günümüzde Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan biguanidin türevi oral antidiyabetik bir ilaçtır (Bailey, 2017: 1566; Tanja & Langlass, 1995: 509). Günümüzde, metformin diyabet tedavisinde en yaygın reçetelenen oral antihiperglisemik ajan haline gelmiş olup, yeni terapötik endikasyonlara yönelik potansiyel kullanım alanları halen araştırılmaktadır (Engler & ark., 2020: e001279).

Bu ilacın prediyabet ve diyabet tedavisi dışında obezite, polikistik over sendromu (PKOS), akne vulgaris, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı

¹ Ecz. Esmâ Nur CEHRİ, Ç.Ü. Eczacılık Fakültesi, Adana/Türkiye Orcid: 0009-0002-9200-5185

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

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

hastalıklarda kullanılabileceği düşünülmekte ve yeni terapötik kullanım alanları üzerine araştırmalar devam etmektedir (Apostolov & ark., 2020: 101517). Bu kitap bölümünde, metforminin farmakokinetik özellikleri, etki mekanizması, metforminin diyabet ve diyabet dışı klinik kullanımı ile ilgili güncel literatür bilgisinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Metformin günümüzde Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan biguanidin türevi oral antidiyabetik bir ilaçtır (Lv & Guo, 2020: 191). Bu ilacın kökeni Orta Çağ'da geleneksel ilaç olarak kullanılan *Galega officinalis*'e uzanmaktadır. Bu bitki üzerinde 1918 yılında yapılan çalışmalarla, kan glukozunu düşürdüğü ortaya konulmuştur. 1920-1930'lu yıllarda diyabet tedavisinde kullanılmak üzere metformin de dâhil olmak üzere çeşitli guanidin türevleri sentezlenmiştir. İnsülin preparatlarına ulaşılması ve bu ilaçlarla toksik tesirlerin oluşması nedeniyle biguanidin türevleri kullanımdan çekilmiştir. Metforminin kan şekerini düşürücü özelliği, Fransız hekim Jean Sterne tarafından araştırılmıştır ve metforminin diyabet tedavisinde kullanılabileceği 1957 klinik olarak rapor edilmiştir (Bailey, 2017: 1566).

Metforminin insülin direncini düşürmesi, hiperglisemi kilo artışı yapmadan kontrol etmesi ve hipoglisemi yapma riski olmaması sebebiyle Avrupa'da giderek daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Metformin üzerinde yapılan uzun incelemeler sonunda, 1995 yılında ABD'de kullanımı onaylanmıştır (Tanja & Langlass, 1995: 509; Bailey, 2017: 1566). 1998 yılında yapılan Birleşik Krallık Diyabet Çalışması, metforminin uzun vadeli kardiyovasküler etkilerini ortaya koyarak tip 2 diyabette hiperglisemi yönetiminde başlangıç tedavisi olarak benimsenmesine neden olmuştur. Günümüzde, metformin diyabet tedavisinde en yaygın reçetelenen oral antihiperglisemik ajan haline gelmiş olup, yeni terapötik

endikasyonlara yönelik potansiyel kullanım alanları halen araştırılmaktadır (Engler & ark., 2020: e001279).

Farmakokinetik Özellikleri

Oral biyoyararlanımı % 50-60 olarak tespit edilmiştir (Pentikäinen, Neuvonen & Penttilä, 1979: 195). Absorpsiyonu çoğunlukla ince barsakta gerçekleşmektedir. Bu ilaç fizyolojik pH'ta hidrofilik bir katyon olarak bulunduğu için, katyonik taşıyıcılarla taşınmaktadır (Graham & ark., 2011: 81; Frolidi, 2024: 478). Metabolizasyona uğramadan glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla böbrekler yoluyla elimine edilmektedir (Graham & ark., 2011: 81). Sağlıklı böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde yarı ömrünün ($t_{1/2}$) yaklaşık 5 saat olduğu bilinmektedir. Absorbe edilmeyen bir kısmın (20-30%) feçesle atıldığı rapor edilmiştir (Tucker & ark., 1981: 235).

Metforminin Etki Mekanizması

Metforminin temel antidiyabetik etkisinin, karaciğerde glukoz üretimini baskılanması yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (Foretz, Guigas & Viollet, 2019: 569). Metformin, iskelet kasında glikojen depolarını artırarak, karaciğerde glikoz oluşumunu azaltarak ve duyarlı hücrelerin insülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyesini düşürmektedir (Hilal-Dandan & Brunton, 2017: 759). Metformin etkisini adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz (AMPK)'a bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla gerçekleştirmektedir (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577). Bu etkinin, büyük ölçüde mitokondriyal enerji metabolizması ve hücrel redoks dengesini modülasyonu olduğu düşünülmektedir. Metformin, mitokondrinin elektron taşıma zincirinin kompleks I'ini inhibe ederek ATP üretimini azaltır (El-Mir & ark., 2000: 223). Ancak, bu etkinin insan vücudunda erişilebilir metformin

konsantrasyonlarında anlamlı olmadığı konusunda bazı tartışmalar mevcuttur (He & Wondisford, 2015: 159; LaMoia & Shulman, 2021: 77). ATP'nin azalması ve buna bağlı olarak adenozin monofosfat (AMP) düzeylerinin artması, karaciğer glukoz üretiminin baskılanmasında rol oynayan olası bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Bu değişim sonucu AMP/ATP oranının artmasının bir sonucu olarak, enerji metabolizmasında kilit bir düzenleyici olan AMPK aktivasyonuna neden olmaktadır. AMPK'nın, karaciğerde lipogenezi ve glukoneogenezi baskılayıcı etkileri bulunmaktadır (Zhou & ark., 2001: 1167). Metforminin AMPK'yı aktivasyonu; yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve oksidatif olmayan metabolizmayı uyarmasına aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu proseslerin sonucunda lipogenez ve glukoneogenez azalmaktadır (Hilal-Dandan & Brunton, 2017: 759).

Bununla birlikte, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, karaciğere özgü olarak AMPK veya onun upstream kinazı olan Lkb1 genetik olarak silinse bile, metforminin glukoneogenezi azaltıcı etkisinin devam ettiğini göstermiştir. Bu bulgular, metforminin glukoz düşürücü etkilerinde AMPK bağımsız mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir (Foretz & ark., 2010: 2355; Miller & Birnbaum, 2010: 2267). Bu mekanizmalar arasında, mitokondriyal solunum zincirinin inhibisyonu, mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz enziminin inhibisyonu, lizozomal yolaklar ve Presenilin Enhancer 2 gibi bazı hücre içi proteinlerle etkileşimler yer almaktadır. Ayrıca, metforminin barsakta glukagon benzeri peptid-1 hormonunun salınımını artırabileceği ve mikroRNA ekspresyonunu değiştirerek gen düzenleyici etki gösterebileceği de son yıllarda öne sürülen mekanizmalar arasında yer almaktadır (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577; Frolidi, 2024: 478; Zhou & ark., 2001: 1167).

Metforminin glukogenez sürecini baskılamasını açıklamak için hücresel enerji yükünde değişiklikler, adenilat siklaza veya

fruktoz-1,6-bisfosfataz 1'in AMP aracılı inhibisyonu ve mitokondriyal gliserol-3-fosfat dehidrogenazın doğrudan inhibisyonu yoluyla hücrel redoks durumunun modülasyonu gibi çeşitli mekanizmalar da ileri sürülmüştür (Foretz, Guigas & Viollet, 2019: 569).

Son yıllarda, metforminin yalnızca karaciğerde AMPK aktivasyonu yoluyla glisemiye düzenlediği yönündeki basit modelin ötesine geçilmiş, metforminin çok sayıda organ ve moleküler düzeyi kapsayan, karmaşık ve çok yönlü etki mekanizmaları olabileceği kabul edilmiştir (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577).

Metforminin Klinik Kullanımları

Metformin en yaygın kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan biri olup, kilo kaybı sağlaması, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve tiroid hastalıkları da dâhil olmak üzere çeşitli patolojik durumlara karşı koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Apostolova & ark., 2020: 101517). Bu ilacın diyabet tedavisi dışında farklı hastalıklarda da kullanılabileceği düşünülmekte ve yeni terapötik kullanım alanları üzerine araştırmalar devam etmektedir (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577).

Diyabet Tedavisinde Metformin

Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından, 2045 yılında yaklaşık olarak 700 milyon diyabet hastası olacağı öngörülmektedir (Saeedi & ark., 2019: 107843). Diyabetes mellitus vakalarının %90'ından fazlası Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) olduğu bilinmektedir (Holman, Young & Gadsby, 2015: 1119). T2DM, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili, oldukça yaygın görülen, çoklu sistemleri etkileyen, kronik bir metabolik bozukluktur. Metformin, günümüzde T2DM tedavisinde birinci basamak oral ilaç olarak tercih edilen en güvenli ve çok etkili ilaçlardan biridir (Apostolova & ark., 2020: 101517).

Tek başına ya da insülin gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulandığında açlık ve postprandiyal yüksek kan şekeri düzeylerinde anlamlı azalma sağlamaktadır. Hastaların %90'ından fazlasında hiperglisemiye %25 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Metformin, insülin direncini azaltarak vücut ağırlığı artışı engellemekte, yüksek insülin düzeylerini düşürmekte ve lipid profilinde iyileşme sağlamaktadır. Metformin, pankreastan insülin salınımını artırmadığı için ciddi hipoglisemiye yol açmamaktadır. Hastalığın ilk evrelerinden itibaren metforminle başlanan tedavinin, T2DM'nin uzun dönemli damar komplikasyonlarına karşı koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (Howlett & Bailey, 1999: 489). Metformin diğer DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri ve pioglitazon gibi diğer antidiyabetik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır (DrugBank, 2025).

Diyabet Tedavisinde Metforminin Etki Mekanizması

T2DM tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kabul edilmesine rağmen, plazma glukoz düzeylerini düşürücü etkilerinin kesin etki mekanizması tam olarak netleştirilememiştir (Foretz, Guigas & Viollet, 2019: 569 ; Apostolova & ark., 2020: 101517). Etki mekanizmasındaki belirsizliğin temel nedenlerinden biri, çalışmalarda kullanılan metformin dozlarındaki tutarsızlık olarak belirtilmiştir (LaMoia & Shulman, 2021: 77). Moleküler araştırmalarda Metforminin etkilerinin kullanılan doza ve akut, kronik kullanıma bağlı olarak değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577).

Metforminin temel antidiyabetik etkisinin, karaciğerde glukoz üretimini baskılanması yoluyla gösterdiği düşünülmektedir (Foretz, Guigas & Viollet, 2019: 569). Metformin, iskelet kasında glikojen depolarını artırarak, karaciğerde glikoz oluşumunu azaltarak ve duyarlı hücrelerin insülin duyarlılığını artırarak kan glukoz seviyesini düşürmektedir (Hilal-Dandan & Brunton, 2017:

759). Metformin etkisini AMPK'ya bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla gerçekleştirmektedir (Rena, Hardie & Pearson, 2017: 1577). Bu etkinin, büyük ölçüde mitokondriyal enerji metabolizması ve hücrel redoks dengesini modülasyonu olduğu düşünülmektedir. Metformin, mitokondrinin elektron taşıma zincirinin kompleks I'ini inhibe ederek ATP üretimini azaltır (El-Mir & ark., 2000: 223). Ancak, bu etkinin insan vücudunda erişilebilir metformin konsantrasyonlarında anlamlı olmadığı konusunda bazı tartışmalar mevcuttur (He & Wondisford, 2015: 159 ; LaMoia & Shulman, 2021: 77). ATP'nin azalması ve buna bağlı olarak AMP ve düzeylerinin artması, karaciğer glukoz üretiminin baskılanmasında rol oynayan olası bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Bu değişim sonucu AMP/ATP oranının bir sonucu olarak, enerji metabolizmasında kilit bir düzenleyici olan AMPK aktivasyonuna neden olmaktadır. AMPK'nın, karaciğerde lipogenezi ve glukoneogenezi baskılayıcı etkileri bulunmaktadır (Zhou & ark., 2001: 1167). Metforminin AMPK'yı aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve oksidatif olmayan metabolizmayı uyarmasına aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu proseslerin sonucunda lipogenez ve glukoneogenez azalmaktadır (Hilal-Dandan & Brunton, 2017: 759).

Bununla birlikte, hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, karaciğere özgü olarak AMPK veya onun upstream kinazı olan Lkb1 genetik olarak silinse bile, metforminin glukoneogenezi azaltıcı etkisinin devam ettiğini göstermiştir. Bu bulgular, metforminin glukoz düşürücü etkilerinde AMPK bağımsız mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir (Foretz & ark., 2010: 2355 ; Miller & Birnbaum, 2010: 2267).

Metforminin glukogenez sürecini baskılamasını açıklamak için hücrel enerji yükünde değişiklikler, adenilat siklazın veya fruktoz-1,6-bisfosfat 1'in AMP aracılı inhibisyonu ve mitokondriyal gliserol-3-fosfat dehidrogenazın doğrudan

inhibisyonu yoluyla hücrel redoks durumunun modülasyonu gibi çeşitli mekanizmalar da ileri sürülmüştür (Foretz, Guigas & Viollet, 2019: 569).

Prediyabette Metformin Kullanımı

Prediyabet, açlık kan şekeri, glukoz toleransı, gliserillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) gibi glisemik değişkenlerin normalin üzerinde ancak diyabet tanı eşiklerinin altında olduğu, diyabet açısından yüksek riskli bir durum olarak tanımlanmaktadır (Tabák & ark., 2012: 2279). Prediyabetli bireyler, genellikle yüksek normal açlık glukoz düzeyine, oral glukoz tolerans testi sonrası 2 saatlik yüksek normal plazma glukoz düzeyi ve yüksek normal HbA_{1c} seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (Hostalek, Gwilt & Hildemann, 2015: 1071). Her yıl prediyabetli bireylerin %5-10'u diyabete yakalanmaktadır (Tabák & ark., 2012: 2279).

Metforminin, insülinin karaciğer ve iskelet kasındaki etkisini artırdığı gösterilmiş ve diyabetin başlangıcını geciktirme veya önlemedeki etkinliği, randomize çalışmalarda kanıtlanmıştır (Hostalek, Gwilt & Hildemann, 2015: 1071). Metformin, yüksek risk altındaki bireylerde diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesinde de etkili ve güvenli bulunmuştur (Aroda & Ratner, 2018: 336). Amerikan Diyabet Derneği (ADA, 2022) tarafından, pre”diyabeti olan erişkin bireyler için metformin tedavisi önerilmiştir. Özellikle 25-59 yaş aralığında olan, VKİ ≥ 35 kg/m², HbA_{1c} düzeyi $\geq 6,0$, açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dL olan bireyler ile gestasyonel diyabet öyküsü bulunan kadınlar için metformin tedavisi önerilmektedir (Association, 2022: 10). Diyabet Önleme Programı kapsamında yapılan bir çalışmada, metformin tedavisi diyabetin ilerlemesini azalttığı gözlemlenmiş, bu etkinin özellikle obez bireylerde, yüksek açlık glukoz düzeyine sahip olanlarda, gestasyonel diyabet öyküsü bulunanlarda ve gençlerde daha belirgin olduğu görülmüştür. Uzun vadeli takiplerde, metforminin plaseboya

kıyasla 15 yıl içinde diyabet insidansında %18 azalma sağladığı bildirilmiştir (Aroda & Ratner, 2018: 336).

Kardiyovasküler Hastalıklarda Metformin

Güncel çalışmalarla, metforminin kan şekeri düşürücü etkisinin ötesinde, diyabetik veya diyabetik olmayan bireylerde kardiyovasküler olayların görülme sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (Bu & ark., 2022: 4886).

Metforminin kardiyovasküler koruyucu etkileri ilk olarak 1998 yılında İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması Grubu tarafından ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada, metforminin makrovasküler ve mikrovasküler hastalık risklerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Diyabetle ilişkili herhangi bir sonlanım için %32, diyabetle ilişkili ölüm için %42 ve tüm nedenlere bağlı ölüm için %36 oranında risk azalması saptanmıştır (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998: 854).

Metforminin diyabeti olan ya da olmayan hastalarda ateroskleroz, iskemik/reperfüzyon hasarı ve aritmi gibi yaygın olarak çalışılmış çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Metforminin kardiyovasküler etkilerinin mekanizması büyük ölçüde hücrel enerji sensörü olan AMPK ile ilişkilidir. AMPK aktivasyonu, endotel disfonksiyonu düzelttiği, oksidatif stresi azalttığı ve inflamatuvar yanıtı iyileştirdiği bildirilmiştir (Bu & ark., 2022: 4886). Metformin tedavisinin T2DM hastalarında kanda endotel disfonksiyonu belirteçlerinin azalttığı bildirilmiştir (De Jager & ark., 2005: 100). Sığır endotel hücreleri ve farelerde, metforminin AMPK aktive ederek, endotel nitrik oksid sentez aktivasyonuna ve nitrik oksid (NO) oluşmasına neden olduğu in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (Davis & ark., 2006: 496). Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, insülin ile tedavi edilen T2DM hastalarının tedavisine metformin eklenmesi, endotel fonksiyon belirteçlerinin hepsinin olmasa da von Willebrand faktörü

ve çözünür vasküler adezyon molekülü-1'i azalttığı gösterilmiş ve bu durumun metforminin T2DM'de kardiyovasküler hastalık riskini azaltmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (de Jager & ark., 2014: 59). Kronik metformin kullanımının hastalarda kardiyoprotektif rolü olduğu ve bu sayede miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği (KY), diyabetik kardiyomiyopati ve kardiyak hipertrofi oluşmasını önlediği bildirilmiştir (Foretz & ark., 2014: 953). Metformin alfa-dikarbonil aracılı apolipoprotein modifikasyonunu inhibe ederek yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) disfonksiyonunu kısmen iyileştirdiği ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) modifikasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Metformin-aracılı HDL modifikasyonundaki azalmanın, ters kolesterol taşınmasının iyileşmesine katkı sağlayarak kardiyovasküler riski azaltabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, LDL modifikasyonunun aterosklerotik etkisinin de metformin ile önlenebileceği rapor edilmiştir. Sonuç olarak, metformin kullanımının kardiyovasküler hastalık insidansının azalmasında potansiyel rolünün olabileceği ileri sürülmektedir (Kheniser, Kashyap & Kasumov, 2019: 36). Artan kanıtlar, metforminin KY'li hastalarda güvenle kullanılabileceğini, hatta KY insidansını ve KY'ye bağlı mortaliteyi azaltabileceğini ortaya koymaktadır. Metforminin KY'li hastalarda, AMP-AMPK aktivasyonu ve lipid ile glukoz metabolizmasının regülasyonu aracılığıyla miyokardın enerji metabolik durumunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca, metforminin kardiyak remodelling ve hipertrofiyi NO biyoyararlanımını artırarak, interstisyel fibrozisi sınırlayarak, ileri glikasyon son ürünlerinin (İGSÜ) birikimini azaltarak ve miyokardiyal hücre apoptozunu inhibe ederek azalttığı ve böylece sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının korunmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Dziubak & ark., 2018: 2869).

Obezitede Metformin kullanımı

Yapılan çalışmalarda, metformin, diyabetli ve diyabetsiz obez hastalarda başlangıca göre anlamlı kilo kaybı sağladığı

gözlendi. Metforminin, insülinin vücut ağırlığı üzerindeki olumsuz etkilerini hafiflettiği bildirilmiştir (Golay, 2008: 61). Yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca metformin kullanan aşırı kilolu ve obez bireylerde, ortalama $5,8 \pm 7,0$ kg kaybı görülürken, kontrol grubunda ortalama $0,8 \pm 3,5$ kg kilo artışı tespit edilmiştir. Bu çalışmada, kilo kaybının özellikle ciddi insülin direnci olan hastalarda belirgin olduğu gözlemlenmiş ve bu etkinin yaş, cinsiyet ve başlangıç vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir (Seifarth, Schehler & Schneider, 2013: 27). T2DM tanısı almış hastalarda yapılan diğer bir çalışmada, rosiglitazon kullananlarda 4,8 kg ve gliburid kullananlarda 1,6 kg kilo artışı olurken, metformin kullananlarda 2,7 kg kilo kaybı tespit edilmiştir (Kahn & ark., 2006: 2427). Metforminin kilo aldırma veya kilo kaybı sağlayan etkileri, pek çok ilk basamak oral antidiyabetik ilacın klinik olarak anlamlı kilo artışına yol açtığı düşünüldüğünde, diyabet tedavisinde önemli bir terapötik avantaj sunmaktadır (Golay, 2008: 61).

Preklinik obezite modellerinde, metforminin kilo kaybına insülin duyarlılığını artırması ve kahverengi adipoz doku termojenik aktivitesi üzerinden glukoz metabolizmasını iyileştirerek etki ettiği ileri sürülmüştür. Metformin uncoupling protein 1, nükleer solunum faktörü 1, peroksizom-proliferatör-aktive edilen reseptör gama koaktivatör 1-alfa gibi esas termojenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu etkileyerek kahverengi adipoz dokunun mitokondriyal fonksiyonunu iyileştirdiği, enerji harcamasını stimüle ettiği bildirilmiştir. Preklinik obezite modelinde, metformin uygulamasının AMPK ve fibroblast büyüme faktörü 21 (gibi enerji metabolizmasında görevli molekülleri upregüle ettiği belirtilmiştir. Bu mekanizmalar aracılığıyla metforminin vücut ağırlığını azaltabileceği, insülin duyarlılığını artırabileceği ve glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkileyebileceği öne sürülmektedir (Ziqubu & ark., 2023: 2227). Ayrıca, metforminin, beyin sapı

kısıtlayıcı reseptör aracılığıyla besin alımını kısıtlayan ve kilo kaybına neden olan peptit hormon büyüme/değişme faktör 15 (GDF15)'in kandaki düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, metforminin enerji alımı ve enerji harcaması üzerindeki etkileri GDF15'e bağlı iken, GDF15 aktivitesinden bağımsız olarak kan glikoz seviyesini düşürdüğü de gözlemlenmiştir. Özetle, metforminin dolaşımdaki GDF15 düzeylerini artırdığı ve bu artışın ilacın enerji dengesi ve vücut ağırlığı üzerindeki olumlu etkileri için gerekli olduğu bildirilmiştir. Bu etkilerin, metforminin kanser önleyici ajan olarak etkisinin temel bileşenleri arasında yer aldığı ileri sürülmüştür (Coll & ark., 2020: 444).

Polikistik Overde Metformin Kullanımı

PKOS, üreme dönemindeki kadınlarda sık görülen bir endokrin ve metabolik bozukluktur (Siddiqui & ark., 2022: 2439). Bu hastalıkta, hormonal dengesizlik overlerde çok sayıda antral folikül oluşumuna ve düzensiz adet döngüsüne yol açmakta ve kadınlarda sonuç olarak infertiliteye neden olmaktadır. Ayrıca, abdominal obezite, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, bazı kanser türleri ve psikolojik bozukluklar da PKOS'la ilişkilendirilmiştir. PKOS ile ilişkili bu patofizyolojik durumların birbiriyle bağlantılı olduğu bilinmektedir. Hiperandrojenizm, insülin direncine ve hiperglisemiye neden olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna, oksidatif strese ve abdominal yağlanmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda inflamasyon, ROS üretimi, insülin direnci ve hiperandrojenemi daha da artırmaktadır. Vücutta endojen olarak üretilen ya da diyetle alınan İGSÜ artışının, PKOS semptomlarını şiddetlendirdiği ve over disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Siddiqui & ark., 2022: 2439).

Metformin insülin duyarlılaştırıcısı özelliği nedeniyle PKOS tedavisinde kullanılmaktadır (Facchinetti & ark., 2019: 198; DrugBank, 2025). Metformin, PKOS'lu genç kızlar ve

adolesanlarda, birinci basamak tedavide monoterapi şeklinde ya da oral kontraseptiflerle ve anti-androjen ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır (Goodman & ark., 2015: 1291). PKOS tanılı infertil kadınlarda yapılan bir çalışmada, metformin+klomifen grubunda ovulasyon ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranının, yalnızca klomifen kullananlardaki ovulasyon ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranından yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, metforminin ovulasyonun yeniden sağlanması ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranlarının artırılmasında etkili olduğunu göstermektedir (Boudhrâa & ark., 2010: 335). Yapılan çalışmalarda, metforminin insülin duyarlılığını artırdığı, serum insülin düzeyini azalttığı, PKOS'a bağlı anormallikleri tersine çevirdiği, hormon seviyelerinin normalizasyonu ile birlikte menstrual siklusu düzenlendiği, infertiliteyi azalttığı, doğurganlık oranlarını artırdığı ve spontan gebeliklere neden olduğunu bildirmişlerdir (Velazquez & ark., 1994: 647; Seale & ark., 2000: 507).

Metforminin, insülin duyarlılığının artırmasının yanı sıra, insülin seviyelerini düşürerek dolaylı olarak testosteron düzeylerini azaltmasının da PKOS'ta katkı sağladığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar metforminin, PKOS'lu kadınlarda yumurtalıkların düzenli çalışmasında, hormonal sistemin dengelenmesinde ve aynı zamanda kilo vermede olumlu etkileri bildirilmiştir. Metformin bu PKOS'lu kadınlarda yumurtlamayı destekleyen etkili bir birinci basamak ilaç olarak kabul edilmekte, aynı zamanda düşük yapma ve gestasyonel diyabet riskini azaltmaktadır (Siddiqui & ark., 2022: 2439). PKOS tanılı infertil kadınlara uygulanan 3 aylık metformin tedavisinin, hastaların ortalama yumurta hacmi, VKİ'si ve androjen seviyelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, over hacmi ile serum testosteron düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Farimani Sanoee & ark., 2011: 90). Obez PKOS tanılı kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada ise, 8 haftalık metformin tedavisi testosteron, total

testosteron ve açlık kan şekeri seviyelerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur. Aynı çalışmada, VKİ, menstrüel döngü süresi, akne ve hirsutizm skorlarında da iyileşmeler rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, metforminin PKOS’lu kadınlarda hem hormonal hem de klinik iyileşme sağladığını göstermektedir (Kazerooni & Dehghan-Kooshkghazi, 2003: 51).

Metabolik sendromda Metformin Kullanımı

Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve hipertansiyon gibi bilinen çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada görülmesi olarak ifade edilmiştir (Huang, 2009: 231). Metformin, disglisemi, obezite ve karaciğer disfonksiyonu gibi metabolik sendromun çeşitli yönleri üzerinde olumlu etkiler göstererek, bu bozukluklarla ilişkili erken evre T2DM’nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Adeshirlarijaney & ark., 2019: E1121). Mikrovasküler insülin direnci, metabolik sendromda mevcut olup, artmış kardiyovasküler hastalık riski ile insüline karşı bozulmuş metabolik yanıtın gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Kısa süreli metformin tedavisinin, hem metabolik hem de kas mikrovasküler insülin yanıtını iyileştirdiğini rapor edilmiştir. Metforminin mikrovasküler insülin duyarlılığı üzerindeki etkisinin, ilacın metabolik faydalarına katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir (Jahn & ark., 2022: E173).

Akne Vulgaris’te Metformin Kullanımı

Akne vulgaris (AV), ergen ve erişkinlerde görülebilen yaygın bir patolojik durumdur (Ghodsi, Orawa, & Zouboulis, 2009: 2136). AV’de, standart tedavilere karşı gelişen direnç sebebiyle, yeni tedavi stratejilerinin araştırılması gerekmektedir. Akne tedavisinin etkinliğini artırmak için, metabolik ve hormonal bozukluklar gibi altta yatan asıl nedenlerin tanımlanması ve tedavi edilmesi gerekmektedir (Szefer & ark., 2024: 728).

İnsülin, cilt dâhil olmak üzere pek çok organda metabolik süreçleri etkileyen temel bir hormondur. Sebasöz bezlerin, insülinin direkt ya da insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla etkilerine duyarlı olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki deneysel veriler ve teorik yaklaşımlar, bir sebasöz bez bozuklukluğu olan akne vulgarisin, insülin direnciyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (Okoro & ark., 2023: 1252972). İnsülin direnci ile akne arasında bilimsel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci ile akne birçok ortak risk faktörü ve aktivasyon yollarına sahiptir. AV tedavisinde, metformin, yalnızca insülin duyarlılığını artırıcı etkisiyle değil, aynı zamanda sahip olduğu birçok ek farmakolojik etkisi sayesinde potansiyel bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (Szeffler & ark., 2024: 728). AV tanısı almış hastalarda yapılan bir araştırmada, 4 ay boyunca metformin tedavisi uygulanmış ve tedavi öncesi ve sonrasında tüm hastaların IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür. Tedavinin sonucunda IGF-1 düzeylerinde belirgin bir azalma görülmüş ve Global Akne Değerlendirme Sistemi (GADS) puanlamasına göre akne de anlamlı iyileşme kaydedilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, oral metforminin, AV’de etkili bir tedavi olabileceği ve IGF-1’in akne patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Albalat & ark., 2022: 6209). Diğer bir araştırmada PKOS tanısı bulunmayan 30 akne vulgaris hastasına, 3 ay süreyle metformin tedavisi uygulanmasının ardından, GADS puanlarında anlamlı bir azalma, insülin düzeylerinde hafif bir artış, serbest androjen indeksinde azalma, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinde artma ve testosteron düzeylerinde ise azalma olduğu bildirilmiştir. Metforminin AV’de bu iyileştirici etkisini, testosteron düzeylerini düşürmesi, FOXO1’in inhibisyonu ve lipid sentezine katılan genlerin ekspresyonunu baskılamasıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (Kamboj & ark., 2023: 617). Erişkin erkeklerde akne prevalansında artış gözlemlenmesine rağmen, akne ile insülin direnci arasındaki ilişki erkeklerde, kadınlara kıyasla yeterince araştırılmamıştır. Metformin, insülin duyarlılığını artırma özelliği

sayesinde, akne vulgaris ile insülin direnci arasındaki etkileşimi değiştirme potansiyeline sahip bir ilaçtır. Genellikle insülin direnci, metabolik sendrom veya glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Erkek hastalarda metformin tedavisi, insülin duyarlılığını artırarak akne şiddetinde azalmaya yol açabilmektedir. Ancak, bu varsayımların doğrulanabilmesi için ilave klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Andreadi & ark., 2022: 27).

Kanserde Metformin kullanımı

Kanser, dünya genelinde ölümlerin ikinci en yaygın sebebi olup, önümüzdeki 20 yıl içinde kanser vakalarının daha da artacağı öngörülmektedir (Collaboration & ark., 2022: 420). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, metforminin diyabet hastalarında kanser gelişme riskini azalttığını ve kansere bağlı ölüm oranlarını düşürdüğünü göstermektedir. Fakat bu etkilerin oluşumuna katkıda bulunan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Metforminin bu etkisinin, enerji metabolizmasındaki değişikliklere dayandığı düşünülmekte olup, bütün vücut enerji metabolizmasını veya hücresel enerji durumunu değiştirme temeline dayanan iki ana mekanizma üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Hua & ark., 2023: 403). İlk olarak, hiperinsülinemisi bulunan bireylerde insülin seviyelerini düşürerek tümör hücrelerinin çoğalmasını yavaşlatan dolaylı bir etki mekanizmasıyla etki söz konusudur (Dowling & ark., 2012: R31). İkinci olarak ise, metformin, preneoplastik ve neoplastik hücrelerin mitokondrilerinde yer alan elektron taşıma zincirinin respiratuvar Kompleks I'ine doğrudan etki ederek hücresel enerji üretimini azaltmaktadır (Wheaton & ark., 2014: e02242). İki etki mekanizmasının ortak noktası, metforminin AMPK'yı aktive etmesidir. AMPK aktivasyonu sonucunda, hücre büyüme ve proliferasyonunda önemli bir rol oynayan memelilerde rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yolu baskılanmakta; böylece hücre çoğalması azalmakta, apoptoz tetiklenmekte ve hücre döngüsünde duraksama

meydana gelmektedir (Han & ark., 2015: 77 ; Zhao & ark., 2015: 2556). Yapılan bir araştırmada yeni tanı almış, tedavi edilmemiş, diyabetik olmayan meme kanseri hastalarında, tanı sonrası cerrahiye kadar metformin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası tümör dokusunda proliferasyon göstergesi olan Ki67 düzeylerinde anlamlı azalma ve apoptoz göstergesi olan TUNEL skorlarında ise anlamlı artış gözlenmiştir (Niraula & ark., 2012: 821). Endometrial kanser tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalara ameliyat öncesi 4–6 hafta boyunca metformin tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası tümör dokularında Ki-67 ve topoizomerez II α ekspresyonlarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Ayrıca, hücre büyümesi ve proliferasyonunda rol oynayan fosfo-S6 ve fosfo-ERK1/2 düzeylerinde azalma, tümör baskılayıcı etkileri bilinen fosfo-AMPK ve p27 düzeylerinde ise artış tespit edilmiştir. Metformin kullanımı, aynı zamanda insülin, glukoz, IGF-1 ve leptin gibi dolaşımdaki proliferatif faktörlerde de anlamlı azalma sağlamıştır. Antidiyabetik dozda verilen metformin tedavisiyle endometrium kanserinde, kanser hücrelerinin büyümesi baskılanmıştır (Mitsushashi & ark., 2014: 2986). Metforminin baş-boyun skuamöz hücreli karsinomda, tümör mikroçevresinde metabolizmayı düzenlediği, stromal hücrelerde yaşlanmayı artırdığı ve tümör hücrelerinde apoptozu uyardığı ileri sürülmüştür (Curry & ark., 2017: 1808). Metforminin antikanser etkilerini destekleyen bu çalışmaların aksine, bazı klinik çalışmalarda metformin kanser tedavisinde anlamlı bir etki sağlamadığı rapor edilmiştir. Bu durum, metforminin antikanser etkilerinin klinik uygulamaya aktarılmasında önemli zorluklar bulunduğunu ortaya koymaktadır (Hua & ark., 2023: 403).

Yaşlanma Karşıtı Etkisi

Hücreesel yaşlanmanın temel özellikleri arasında mitokondriyal disfonksiyon ve telomer kısalması yer almaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon ve telomer kısalması, T2DM,

osteoporoz, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli yaşa bağlı hastalıkları tetiklemektedir (Gao & ark., 2022: 2315).

Metforminin, yaşlanmayı geciktirdiği ve yaşlanma ile ilişkili hastalıkların ilerlemesini azaltma yönünde koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkiler arasında bozulmuş besin duyarlılığı, protein dengesinin bozulması, mitokondriyal disfonksiyon, hücreler arası iletişimin değişimi, telomer kısalması, genomik kararsızlık, epigenetik değişiklikler, kök hücre tükenmesi ve hücresel yaşlanma yer almaktadır (Chen & ark., 2022: 2722).

Caenorhabditis elegans'ın model olarak kullanıldığı bir çalışmada, metforminin yaşam süresini mitohormezis süreci aracılığıyla uzattığı bildirilmiştir ve metformin kaynaklı ROS üretiminin genel yaşam beklentisini artırdığı bir sinyal yolak modeli önerilmiştir. ROS sinyalinin yaşam uzatan bir etkiye nasıl dönüştüğü bilinmemektedir. Mitohormetik yolaktaki faydalı sinyalin peroksiredoksin PRDX-2 aracılığıyla iletildiği gösterilmiştir (De Haes & ark., 2014: E2501).

Metformin, *Escherichia coli* ile birlikte kültüre edilen *Caenorhabditis elegans* adlı nematod türünde mikrobiyal folat ve metiyonin metabolizmasını değiştirerek yaşam süresini uzattığı rapor edilmiştir. *C. elegans*'ta metiyonin sentaz ve S-adenosilmetiyonin sentaz genlerinin mutasyonu yoluyla metforminin neden olduğu yaşam süresi değişiklikleri, bu ilacın konakta metiyonin kısıtlamasına yol açtığını ve dolayısıyla beslenme kısıtlaması etkisi taklidi şeklinde işlev gördüğünü düşündürmektedir (Cabreiro & ark., 2013: 228). Transgenik dişi HER-2/neu farelerde yapılan çalışmada, kronik metformin uygulamasının farelerde besin tüketiminde hafif bir azalmaya yol açtığı, yaşa bağlı olarak artan kan glukoz ve trigliserit düzeylerinin artış hızını yavaşlattığı, yaşa bağlı östrus disfonksiyonu geciktirdiği ve ortalama yaşam süresini %8 oranında uzattığı bildirilmiştir. Maksimum yaşam süresinin kontrol grubuna oranla 1 ay uzadığı

tespit edilmiştir (Anisimov & ark., 2005: 685). Yapılan başka bir çalışmada, yetişkin erkek cynomolgus maymunlarına 40 ay boyunca metformin uygulamasının yaşlanma göstergelerini belirgin bir şekilde yavaşlattığı ve özellikle beyin yaşlanmasında yaklaşık 6 yıllık bir gerileme saptanmıştır. Metforminin, beyin yapısını koruyarak ve bilişsel fonksiyonları artırarak önemli bir nöroprotektif etki gösterdiği de bildirilmiştir (Yang & ark., 2024: 6358).

Otoimmün Hastalıklarda Metforminin etkisi

Metformin, hücre metabolizması, proliferasyonu, büyümesi ve otofajiyi düzenlediğinden, bağışıklık hücresi fonksiyonlarını da modüle edebilmektedir. Metformin, AMPK aktivasyonu dahil olmak üzere birçok hücre içi sinyal yolunu etkilediğinden, AMPK ve onun aşağı akış sinyal mekanizmalarının T ve B hücrelerinin aktivasyonu, farklılaşması ve inflamatuvar yanıtların kontrolünde rol oynaması nedeniyle immünmodülatör ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebildiği bilinmektedir (Kim, Choe & Park, 2022: 13).

Romatoid Artritte Metformin

Romatoid artrit (RA), gelişim süreci karmaşık yapıya sahip olup, T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar gibi farklı hücre tiplerini kapsamaktadır. Sinovyal intimal tabakadaki fibroblast benzeri sinoviyositler (FLS), inflamasyonu sürdüren sitokinler ve kıkırdak tahribatına yol açan proteazlar salgılayarak hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Romatoid FLS'ler, ekstraselüler matriks içine daha fazla yayılma kapasitesine sahip özgün ve agresif bir fenotip kazanarak eklem hasarını artırmaktadır (Bartok & Firestein, 2010: 233).

Farelerde kollajen antikor ile indüklenen artrit modelinde, metformin artrit aktivitesini ve kemik yıkımını azalttığı, inflamatuvar sitokin seviyelerini düşürdüğü ve lenf düğümlerindeki ROR γ t+CD4 $^{+}$ T hücrelerinin sayısını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, metformin tedavisi, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını engellemiş ve

bu etkisi AMPK aracılığıyla Sinyal Aktarıcı ve Transkripsiyon Aktivatörü 3 (STAT3) fosforilasyonunun baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Metforminin fare otoimmün artritinde, Th17 hücre diferansiyasyonunun inhibisyonu üzerinden anti-inflamatuar etki gösterdiği görülmüştür. Bu sonuçlar, metforminin romatoid artrit tedavisinde potansiyel terapötik değere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Kang & ark., 2013: 85).

RA tedavisi alan ve yüksek hastalık aktivitesine sahip bireylerde yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca standart tedaviye ek olarak metformin uygulanan hasta grubunda, 6. ay sonunda CRP düzeylerinde ve CRP'ye dayalı 28 eklem hastalık aktivite skorlarında (DAS-28-CRP) anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Ayrıca yaşam kalitesinde 3. aydan itibaren belirgin bir iyileşme saptanmıştır. Başlangıçta metformin grubunda serum adiponektin düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek olmasına rağmen, 6 ay sonunda bu grupta anlamlı bir azalma gözlenmiş; buna karşın kontrol grubunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu bulgular metforminin RA hastalarında inflamasyonu azalttığını, hastalık aktivitesini düşürdüğünü ve yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir (Gharib & ark., 2021: 726490). RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca metotreksat ile birlikte metformin uygulanmış, plaseboya kıyasla hastalık aktivite skorlarında (DAS28-CRP) ve Amerikan Romatoloji Derneği İyileşme Kriterlerinde (ACR20, ACR50 ve ACR70) yanıt oranlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Ölçülen tüm parametreler açısından metforminin, plaseboya kıyasla üstün olduğu gözlemlenmiştir. Metforminin, metotreksatın antiromatizmal etkisini artırdığı ve metforminin RA hastalarında potansiyel faydalı bir tamamlayıcı tedavi seçeneği olabileceğini ileri sürülmüştür (Abdallah & ark., 2021: 107575).

Osteoartritte Metforminin Terapötik Etkileri

T2DM ve Osteoartrit (OA), sıklıkla birlikte görülen yaygın kronik hastalıklardır. OA ile T2DM arasındaki ilişki, yaş ve obezite gibi ortak risk faktörlerine dayandırılmaktadır. Birçok çalışma, hiperglisemi ve birikmiş İGSÜ'nün kıkırdak homeostazını regüle edebileceğini ve OA'nın gelişimi ile ilerlemesinde rol alabileceğini ileri sürmektedir (Song & ark., 2021: 152). OA ve T2DM tanısı olan hastaların 10 yıllık takibi sonucu, eklem protezi cerrahisi oranı COX-2 inhibitörü ile birlikte metformin kullananlarda, tek başına COX-2 inhibitörü kullananlara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Metforminin anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle OA ilerlemesini yavaşlatarak cerrahi gereksinimini azaltabileceği ileri sürülmüştür (Lu & ark., 2018: e0191242). OA'lı obez bireylerde yapılan diğer bir çalışmada, medial kıkırdak hacmi kayıp oranının metformin kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Metformin kullanımı ile bu bireylerde, 6 yıl içinde total diz protezi riskinde anlamlılık sınırında azalma eğilimi gözlenmiştir. Metformin kullanımının obez bireylerde diz osteoartritine bağlı uzun dönem eklem sonuçları üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Wang & ark., 2019: 127).

Çeşitli hayvan modelleri, metforminin OA üzerindeki potansiyel terapötik etkilerini AMPK düzenlemesi yoluyla sağladığını ortaya koymaktadır. Medial menisküsün destabilizasyonu ile indüklenen OA farelerde, intragastrik ve intraartiküler metformin uygulamasının eklem kıkırdağındaki dejenerasyonu azalttığı, OA progresyonunu yavaşlattığı ve ağrı ile ilişkili davranışları AMPK aktivasyonu aracılığıyla düzenlediği gösterilmiştir (Li & ark., 2020: 34).

Sistemik Lupus Eritematozus Tedavisinde Metforminin Rolü

Metforminin, sistemik lupus eritematozus (SLE) üzerinde potansiyel terapötik etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (Lee &

ark., 2017: 2661). Metforminin SLE için umut verici sonuçlara sahip olduğu, fare modelleri üzerinde yapılan preklinik çalışmalar ve hafif-orta şiddette SLE hastalarında yürütülen klinik çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Ancak, metforminin terapötik etkisine ait mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Teng, Brown & Morel, 2022: 462). Roquinsan/san fare modelinde gerçekleştirilen deneylerde, metforminin oral uygulanmasıyla dalakta germinal merkez oluşumu ve böbrek ile karaciğerdeki inflamasyonun azaldığı; anti-dsDNA antikor düzeylerinin düştüğü gözlemlenmiştir. Metformin, aynı zamanda marjinal zon ve germinal merkez B hücreleri ile plazma hücrelerini baskılamış, ICOS⁺ foliküler yardımcı T hücrelerini ve Th17 hücrelerini azaltırken düzenleyici T hücrelerini artırmıştır. Bu bağışıklık hücresi değişiklikleri, AMPK aktivasyonunun artışı ve mTOR-STAT3 sinyal yolunun baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bulgular, metforminin SLE tedavisinde B ve T hücre yanıtlarını modüle ederek etkili olabileceğini göstermektedir (Lee & ark., 2017: 2661).

Hashimoto Tiroiditinde Metforminin etkileri

Hashimoto tiroidi (HT), yüksek düzeyde tiroid peroksidaz antikoru (TPOAb) ve tiroglobulin antikoru (TgAb) ile karakterize edilen ve tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu görülen yaygın bir otoimmün hastalıktır (Jia & ark., 2021: 685522). HT’li ve subklinik hipotiroidili (SH) hastalarda yapılan bir çalışmada, özellikle TPOAb olmak üzere TPOAb ve TgAb düzeylerinin metformin tedavisiyle anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Buna ek olarak, metformin HT ve SH hastalarında tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerini ve insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılan homeostaz modeli (HOMA-IR) değerlerini de düşürmüştür (Jia, Zhai & Zhang, 2020: 353).

HT’li farelerde yapılan bir çalışmada ise, metforminin terapötik etkisinin esas olarak TgAb düzeylerinin azaltması ve tiroid

dokusundaki lenfosit infiltrasyonunun baskılanması yoluyla gerçekleştiği bulunmuştur. İn vitro ortamda metformin Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu da inhibe ettiği bildirilmiştir. Metforminin HT üzerindeki terapötik etkisinin esas olarak immün yolları regüle ederek gerçekleştiği ileri sürölmektedir (Jia & ark., 2021: 685522).

Nörodejenaratif Hastalıklarda Metformin

Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıklar; toksik proteinlerin anormal birikimi, artmış inflamasyon, azalmış sinaptik fonksiyon, nöronal kayıp, artmış astrosit aktivasyonu ve insölin direnci gibi çeşitli patolojik özelliklerle karakterizedir (Nowell & ark., 2023: 685522; Ferrari, & ark., 2022: 108277).

Epidemiyolojik veriler, AH ve PD ile T2DM arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuş; bu hastalıkların bazı patolojik ortak yönleri paylaştığını göstermiştir. Bu ilişki, antidiyabetik ajanların nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yeniden konumlandırılması için umut verici bir alan açmıştır (Nowell & ark., 2023: 101979).

Alzheimer Hastalığında Metformin kullanımı

Demansın, T2DM’li kişilerde daha yaygın olduğu ileri sürölmektedir. Diyabetli yaşlı bireylerde metformin kullanımının, daha yavaş kognitif gerileme ve daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Zhou & ark., 2020: 154265; Samaras & ark., 2020: 2691). Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, metformin kullanımının AH gelişme riskini azalttığı ve kognitif performansı artırdığını göstermektedir; bu etkiler diyabetik durum ve APOE-ε4 genotipi gibi etkileşimli faktörler tarafından değiştirilebilmektedir (Liao & ark., 2022: 728315). Amiloid beta (Aβ) birikimi, AH’nin başlıca patolojisidir. Metforminin insölin parçalayıcı enzimi (İPE) aktive ederek Aβ kaynaklı patolojiyi iyileştirebileceği düşünölmektedir. APPswe/PS1dE9 (APP/PS1) transgenik farelerde,

metforminin öğrenme ve hafıza yetilerini iyileştirebildiği, nöral disfonksiyonu hafifletebildiğini, beyindeki sinir ve sinapsla ilişkili genlerin (Syp, Ngf ve Bdnf) mRNA ekspresyon seviyelerini anlamlı şekilde artırdığı ve beyindeki A β seviyesini belirgin şekilde düşürdüğü bildirilmiştir. Aynı zamanda metforminin, oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu azalttığı rapor edilmiştir (Lu & ark., 2020: 2315106).

Metforminin, monoterapi olarak kullanıldığında A β üretimini arttırdığını öne süren araştırmalarda mevcut olduğu için, A β birikimi üzerindeki etkisi tartışmalıdır AH'nin patogenezinde tau proteininin hiperfosforilasyonu kritik bir rol oynamakta ve beyinde nörofibriler yumakların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Chen & ark., 2009: 3907). Kontrol ve tau transgenik farelerde yapılan çalışmalarda, metforminin PP2A aktivitesini indüklediği ve PP2A'ya bağlı epitoplarda tau fosforilasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Bu etkilerin, metforminin bilinen bir hedefi olan AMPK aktivasyonundan bağımsız olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (Chen & ark., 2021:40). Ayrıca, metforminin farelerde öğrenme ve bellek bozukluklarını azalttığı kaydedilmiştir. Metforminin kognitif fonksiyonlar üzerinde bu etkisini, tau'nun hiperfosforilasyonunu engelleyerek oluşturduğu gösterilmiştir. Metforminin AH'nin önlenmesi ve erken dönem tedavisinde ümit verici bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (Zhao & ark., 2021: 40).

Transgenik farelerde yapılan çalışmalarda, metformin uygulamasının hipokampus ve kortekste A β plak yoğunluğunu ve kronik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Elde edilen veriler, metforminin hipokampusta AMPK/mTOR/S6K/BACE1 ve AMPK/P65 NF- κ B sinyal yollarını düzenleyerek nöroenez ve anti-inflamasyon yoluyla bellek bozukluklarını iyileştirebileceğini ve nöroprotektif etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Ou & ark., 2018: 351). Streptozotosin (STZ) ile sporadik AH oluşturulan farelerde, metforminin hipokampus ve korteks bölgelerinde

inflamatuvar hücreleri ve reaktif astrositleri azalttığı, ölü nöron sayısını düşürdüğü ve bilişsel performansta iyileşme sağladığı rapor edilmiştir. (Rabieipoor & ark., 2023: e17873). Lipopolisakkarit (LPS) ile muamele edilmiş Sprague-Dawley sıçanlarda, metforminin, NF- κ B yolunu bloke ederek LPS kaynaklı nöronal hasarı ve bilişsel bozuklukları azalttığı gösterilmiştir (Zhou & ark., 2021: 73). T2DM ve periferik insülin direncinin, nöronal insülin reseptörlerinin inhibisyonuna bağlı olarak beyin insülin direnci gelişimiyle birlikte AH riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu değişikliklerin, A β 'nın temizlenmesini bozduğu, A β 1-42 salımını artırdığı, beyin glukoz metabolizmasını azalttığı ve anormal A β plak birikimine neden olduğu bilinmektedir. Metformin, insülin yıkıcı enzim ve neprilizin düzeylerini artırarak A β agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Al-Kuraishy & ark., 2023: 1107). STZ ile diyabet oluşturulan farelerde, metforminin protein karbonilasyonu ve oksidasyonu etkin bir şekilde azalttığı ve şaperon proteinlerin (HSP60, HSP70 ve LonP1) upregülasyonu aracılığıyla mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (Docrat & ark., 2020: 173059). Metforminin, mitokondriyal bölünmeyi engelleyerek, mitokondri kaynaklı oksidatif stresi azaltarak ve hipokampüsteki nöron kaybını hafifleterek diyabetik farelerde kongnitif fonksiyonları iyileştirdiği rapor edilmiştir (Hu & ark., 2022: 832707).

Parkinson'da Metformin kullanımı

Parkinson Hastalığı (PH), Lewy cisimciklerinin birikimi ve substantia nigra dopaminerjik nöronlarının belirgin kaybıyla karakterize, kronik ve ilerleyici bir nörolojik bozukluktur. PH için mevcut tedavi seçenekleri yalnızca kısmen veya geçici olarak etkili olmakta, kaybedilen dopaminerjik nöronların geri kazanımını sağlayamamakta ve hastalık progresyonunu yavaşlatamamaktadır (Kakkar, Singh & Medhi, 2018: 115). Metforminin, PH patolojisiyle ilişkili birçok hücresel yolağı etkilediği bilinmesine rağmen, kesin

etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamıştır (Agostini, & ark., 2021: 398). Alfa-sinüklein (α -Syn)'in, PH patogenezinde kilit rol oynayan bir protein olduğu bilinmektedir. α -Syn agregasyonunun, PH'de nöronal işlev bozukluğu ve dejenerasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gómez-Benito & ark., 2020: 356). Yapılan çalışmalarda metforminin, fosforile α -sinüklein düzeylerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (Pérez-Revuelta & ark., 2014: e1209). Metforminin mitokondriyal disfonksiyonu önlediği, oksidatif stresi azalttığı, AMPK aracılığıyla otofajiyi düzenlediği, nörodejenerasyon ve nöroenflamasyonu engellediği rapor edilmiştir (Paudel & ark., 2020: 104593). 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve probenesid ile Parkinson modeli oluşturulan farelerde, kronik metformin tedavisinin MPTP uygulanan farelerde motor ve kas aktivitesinde akut tedaviye kıyasla anlamlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür. MPTP uygulanan farelerde, tirozin hidroksilaz pozitif hücrelerin azalmış olmasına rağmen, metformin uygulanan grupta %47 oranında bu azalmanın korunduğu gözlemlenmiştir. Metformin uygulanan grupta, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyinin MPTP grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda, metforminin nöroprotektif özelliğe sahip olduğu ve PH'nın tedavisine yönelik potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini prelinik düzeyde desteklenmiştir (Patil & ark., 2014: 747). Ayrıca, metformin, PH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların ayırt edici özelliği olan beyindeki insülin direncini azaltmaktadır (Alrouji & ark., 2024: 975). Genel olarak, Parkinson hastalığı patogenezinde metforminin gösterdiği nöroprotektif etkilerin, mevcut Parkinson tedavilerinin sınırlılıklarını aşabilecek yeni ve umut vadeden bir tedavi stratejisi sunabileceği ileri sürülmüştür (Paudel & ark., 2020: 104593).

Epilepside Metformin Kullanımı

Metforminin, epilepsi yönetimi ve epileptogenez modülasyonunda umut vadeden bir potansiyele sahip olduğu

bildirilmiştir (Singh & ark., 2022: 253). Kognitif bozukluk, epilepsi ile sıkça eşlik eden bir komorbiditedir. Güncel çalışmalar, nöroinflamasyonun epilepsi ile bilişsel bozukluk da dahil olmak üzere epilepsiye eşlik eden komorbiditeler arasındaki olası bağlantı mekanizmalarından biri olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, glial aktivasyon, proinflamatuvar mediatörler ve nöronal ölümün rolleri hayvan modellerinde kapsamlı şekilde incelenmiş ve epilepsiye bağlı bilişsel bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Son dönemde metforminin anti-epileptojenik ve anti-konvülsan etkileri bildirilmiş olmakla birlikte, epilepsiye bağlı bilişsel bozulma üzerindeki etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Lityum-pilokarpin ile status epileptikus indüklenen sıçanlarda, metforminin morris su labirenti ve yeni nesne tanıma testlerinde sırasıyla hipokampusa bağlı uzamsal ve tanıma belleğini anlamlı şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, metformin uygulaması mikrogial ve astrositik aktivasyonu azaltmış ve bu etki IL-1 β , COX-2 ve NF- κ B gen ekspresyonlarının azalması ile paralellik göstermiştir. Bu çalışmada, metformin nöronal ölümü engellemesi aracılığıyla nöroprotektif etki sağladığı da rapor edilmiştir. Bu bulgular kapsamında, metforminin epilepsiye bağlı bilişsel bozuklukların tedavisinde, glial aktivasyon ve nöronal sağkalım üzerindeki regülatör etkileri aracılığıyla umut vaat eden bir ilaç olabileceği ileri sürülmüştür. (Bojja & ark., 2024: 149138). Pentylenetetrazol ile indüklenen akut epilepsi nöbet modelinde, kronik metformin tedavisinin davranışsal testler ile mortaliteyi azalttığını, lokal alan potansiyel kayıtlarıyla generalize tonik-klonik nöbet süresini kısalttığını ve postiktal depresyon süresini uzattığını ortaya koymuştur. Ayrıca, kainik asit ile indüklenen kronik nöbet modelinde lokal alan potansiyel kayıtları, kronik metformin tedavisinin epileptik aktivite süresini kısalttığını göstermiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre, kronik metformin tedavisinin nöbetlerin sonlanmasını kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür (Yang & ark., 2017: 450).

Metforminin nöbet önleyici mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Metformin, epilepside disregüle olan AMPK sinyal yolağını tetikleyerek ve mTOR yollarını inhibe ederek nöbet önleyici etki gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca metformin, nöroprotektif etkisi olan BDNF ekspresyonunu artırmaktadır. Bu bağlamda, metforminin BDNF indüksiyonu yoluyla nöbet progresyonu ve şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir. Buna ek olarak, metforminin nöronal progranulin düzeylerini artırmasının nöbet önleyici mekanizmasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Alnaaim & ark., 2023: 3953).

Metformin ve Tiroid

Primer hipotiroidili, obez, diyabetik ve menopoz sonrası dönemdeki kadın hastalara 3 ay boyunca günlük metformin uygulandığı bir çalışmada, TSH düzeyinin metformin kullanımı sonrası belirgin şekilde düştüğü, metformin bırakıldıktan 3 ay sonra bu değerin tekrar yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada serbest T4 düzeyinin metforminle bir istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir miktar arttığı, metformin bırakıldığında ise düştüğü kaydedilmiştir. Metforminin, kısa vadede tiroid replasman tedavisi alan hipotiroidili hastalarda TSH seviyelerini düşürebileceğini, bu etki muhtemelen TSH salgısının baskılanması ile meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bu nedenle, metformin kullanan hipotiroidi hastalarında TSH seviyesindeki düşüşün tiroid hormon doz aşımı olarak yanlış yorumlanabileceği de bildirilmiştir (Isidro & ark., 2007: 79). Yapılan bir başka çalışmada metforminin tiroid aks hormonları üzerindeki akut ve uzun dönem etkileri; primer hipotiroidisi olan ve levotiroksin ile tedavi edilen veya tedavi edilmeyen diyabetik hastalarda, ayrıca tiroid fonksiyonları normal olan (ötiroid) diyabetik hastalarda incelenmiştir. Kısa dönem metformin kullanımının tiroid hormon düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak, metformin bir yıl süreyle uygulanmasının ardından, hem levotiroksin tedavisi alan hem de tedavi almayan hipotiroidili

diyabetik hastalarda anlamlı TSH düşüşü saptanmıştır. Buna karşın, ötiroid (tiroid fonksiyonları normal) olan 54 hastada TSH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Cappelli & ark., 2009: 1589).

Metforminin Yan Tesirleri

Metformine bağlı gastrointestinal (Gİ) yan tesirler nedeniyle, oldukça büyük bir hasta grubunun bu ilacı yeterli dozlarda tolere edemediği bildirilmiştir. Metformin tedavisiyle sıklıkla karşılaşılan Gİ yan tesirler arasında ishal, bulantı, gaz, hazımsızlık, kusma ve abdominal rahatsızlık yer almakta olup, ishal ve bulantının en yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Metformin tedavisine düşük dozla başlanması ve doz artırımını yavaş gerçekleştirilmesinin, bazı Gİ yan tesirleri önlenirse de, bazı hastaların metformini hiçbir şekilde tolere edemediği de gözlemlenmiştir. Metformin ile ilişkili Gİ intoleransının altında yatan mekanizmalar hâlen yeterince aydınlatılamamıştır (Bonnet & Scheen, 2017: 473). Metforminin tablet ve kapsül formlarının Gİ yan tesir şiddetlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların %53,3'ünde tablet formuna bağlı Gİ yan tesirler gözlenirken, kapsül formuna geçildikten sonra bu oranın %21,3'e düştüğü gösterilmiştir (Siavash & ark., 2017:73). Son yıllarda yapılan çalışmalar ve meta-analizler, uzun süreli metformin tedavisi ile artmış vitamin B12 eksikliği prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, uzun süreli ve yüksek dozda metformin kullanımının vitamin B12 düzeyini olumsuz etkilediğine dair bulgular mevcuttur. (Infante & ark., 2021: 916). Metformin ve biguanid sınıfındaki diğer ilaçlar, başta karaciğer olmak üzere mitokondriyal solunumu inhibe ederek, plazma konsantrasyonuna bağlı bir şekilde plazma laktat düzeylerini artırmaktadır. Metformin ile ilişkili laktik asidoz gelişiminde, böbrek yetmezliği olan bireylerde görüldüğü gibi yüksek plazma metformin düzeyi ile, siroz, sepsis veya hipoperfüzyon gibi laktat üretimi veya

eliminasyonunu daha da bozan ikincil bir olay ya da durumun eşlik ettiği bildirilmiştir.

Laktat üretimi/eliminasyonunu bozan ikincil durumun öngörülememesi laktik asidoza bağlı ölüm oranının artabileceğinden, orta ve şiddetli böbrek yetmezliğine sahip bireylerde metformin kullanımı kontrendikedir. Zira, metforminin potansiyel toksisitesi ve laktik asidoz riskini en aza indirmek için normal böbrek fonksiyonlu veya hafif böbrek yetmezliğine olan bireylerde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak, klinik uygulamalarda bildirilen laktik asidoz insidansının yılda 100.000 hasta başına 10 vakadan az olduğu rapor edilmiştir (DeFronzo & ark., 2016: 20).

Sonuç

Metforminin klinik etkileri ve mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, bu ilacın prediyabet, diyabet, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, PKOS, kanser, yaşlanma, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok farklı durumda faydalı olduğunu göstermiştir.

Mevcut kanıtlar, metforminin çeşitli hastalıklarda daha yaygın kullanılabileceğine dair umut vermekle birlikte, farklı popölasyonlarda daha fazla araştırma ve büyük klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynakça

(tarih yok).

(tarih yok).

Abdallah, M. S., Alarfaj, S. J., Saif, D. S., El-Naggar, M. E., Elsokary, M. A., Elsayah, H. K., . . . Mosalam, E. M. (2021). The AMPK modulator metformin as adjunct to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Immunopharmacology*, 95, 107575. doi:<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107575>

Adeshirlarijaney, A., Zou, J., Tran, H. Q., Chassaing, B., & Gewirtz, A. T. (2019). Amelioration of metabolic syndrome by metformin associates with reduced indices of low-grade inflammation independently of the gut microbiota. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 317(6), E1121–E1130. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00245.2019>

Agostini, F., Masato, A., Bubacco, L., & Bisaglia, M. (2021). Metformin Repurposing for Parkinson Disease Therapy: Opportunities and Challenges. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 398. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms23010398>

Albalat, W., Darwish, H., Abd-Elaal, W. H., AbouHadeed, M. H., & Essam, R. (2022). The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(11), 6209–6214. doi:<https://doi.org/10.1111/jocd.15210>

- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Saad, H. M., & Batiha, G. E. (2023). Long-term use of metformin and Alzheimer's disease: beneficial or detrimental effects. *Inflammopharmacology*, 31(3), 1107–1115. doi:<https://doi.org/10.1007/s10787-023-01163-7>
- Alnaaim, S. A., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Ali, N. H., Alexiou, A., Papadakis, M., . . . Batiha, G. E. (2023). New insights on the potential anti-epileptic effect of metformin: Mechanistic pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*, 27(24), 3953–3965. doi:<https://doi.org/10.1111/jcmm.17965>
- Alrouji, M., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Ashour, N. A., Jabir, M. S., Negm, W. A., & Batiha, G. E. (2024). Metformin role in Parkinson's disease: a double-sword effect. *olecular and cellular biochemistry*, 479, 975–991. doi:<https://doi.org/10.1007/s11010-023-04771-7>
- Andreadi, A., Muscoli, S., Tajmir, R., Meloni, M., Minasi, A., Muscoli, C., . . . Lauro, D. (2022). Insulin Resistance and Acne: The Role of Metformin as Alternative Therapy in Men. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(1). doi:<https://doi.org/10.3390/ph16010027>
- Anisimov, V. N., Berstein, L. M., Egormin, P. A., Piskunova, T. S., Popovich, I. G., Zabezhinski, M. A., . . . Franceschi, C. (2005). Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Experimental Gerontology*, 40(8–9), 685–693. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exger.2005.07.007>
- Apostolova, N., Iannantuoni, F., Gruevska, A., Muntane, J., Rocha, M., & Victor, V. (2020). Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-

- endothelium interactions. *Redox Biology*, 34 , 101517. doi:10.1016/j.redox.2020.101517
- Aroda, V. R., & Ratner, R. E. (2018). Metformin and Type 2 Diabetes Prevention. *Diabetes Spectrum*, 336–342. doi:10.2337/ds18-0020
- Association, A. D. (2022). Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 40(1), 10–38. doi:10.2337/cd22-as01
- Bailey, C. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60(9), 1566–1576. doi:10.1007/s00125-017-4318-z
- Bartok, B., & Firestein, G. S. (2010). Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*, 233(1), 233–255. doi:https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x
- Bojja, S. L., Anand, S., Minz, R. W., & Medhi, B. (2024). Metformin alleviates reactive gliosis and neurodegeneration, improving cognitive deficit in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Dergi (Journal):*, 149138. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149138
- Bonnet, F., & Scheen, A. (2017). Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(4), 473–481. doi:https://doi.org/10.1111/dom.12854
- Boudhrâa, K., Jellouli, M. A., Amri, M., Farhat, M., Torkhani, F., & Gara, M. F. (2010). La métformine dans la prise en charge de l'infertilité du SOPK hors FIV: étude prospective comparative à propos de 63 cas [Indication of metformin in the management of hormonal dysfunction secondary to

- polycystic ovarian syndrome: prospective comparative. *La Tunisie Médicale*, 88(5), 335–340.
- Bu, Y., Peng, M., Tang, X., Xu, X., Wu, Y., Chen, A. F., & Yang, X. (2022). Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(19), 4886–4903. doi:<https://doi.org/10.1111/jcmm.17519>
- Cabreiro, F., Au, C., Leung, K. Y., Vergara-Irigaray, N., Cochemé, H. M., Noori, T., . . . Gems, D. (2013). Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*, 228–239. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.035>
- Cappelli, C., Rotondi, M., Pirola, I., Agosti, B., Gandossi, E., Valentini, U., . . . Castellano, M. (2009). TSH-lowering effect of metformin in type 2 diabetic patients: differences between euthyroid, untreated hypothyroid, and euthyroid on L-T4 therapy patients. *Diabetes care*, 32(9), 1589–1590. doi:<https://doi.org/10.2337/dc09-0273>
- Chen, S., Gan, D., Lin, S., Zhong, Y., Chen, M., Zou, X., . . . Xiao, G. (2022). Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*, 12(6), 2722–2740. doi:<https://doi.org/10.7150/thno.71360>
- Chen, Y., Cui, K., Wang, R., Liu, Y., Hadi, Y., Tan, T., . . . Liao, F. (2009). The anti-diabetic drug metformin (Glucophage®) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10), 3907–3912. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.0807991106>

- Chen, Y., Zhao, S., Fan, Z., Li, Z., Zhu, Y., Shen, T., . . . Zhang, B. (2021). Metformin attenuates plaque-associated tau pathology and reduces amyloid- β burden in APP/PS1 mice. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 40. doi:<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00761-9>
- Coll, A. P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J. A., . . . Tomaz, R. (2020). GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*, 578(7795), 444–448. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>
- Collaboration, G. B., Kocarnik, J. M., Compton, K., Dean, F. E., Fu, W., Gaw, B. L., . . . Abdoli. (2022). Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncology*, 8(3), 420–444. doi:<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>
- Curry, J., Johnson, J., Tassone, P., Vidal, M. D., Menezes, D. W., Sprandio, J., . . . Martinez-Outschoorn, U. (2017). Metformin effects on head and neck squamous carcinoma microenvironment: Window of opportunity trial. *The Laryngoscope*, 127(8), 1808–1815. doi:<https://doi.org/10.1002/lary.26489>
- Davis, B. J., Xie, Z., Viollet, B., & Zou, M. H. (2006). Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*, 55(2), 496–505. doi:<https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064>

- De Haes, W., Frooninckx, L., Van Assche, R., Smolders, A., Depuydt, G., Billen, J., . . . Temmerman, L. (2014). Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(24), E2501–E2509. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1321776111>
- De Jager, J., Kooy, A., Lehert, P., Bets, D., Wulffelé, M. G., Teerlink, T., . . . Stehouwer, C. D. (2005). Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 257(1), 100–109. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01420.x>
- de Jager, J., Kooy, A., Schalkwijk, C., van der Kolk, J., Lehert, P., Bets, D., . . . Stehouwer, C. D. (2014). Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 275(1), 59–70. doi:<https://doi.org/10.1111/joim.12128>
- DeFronzo, R., Fleming, G. A., Chen, K., & Bicsak, T. A. (2016). Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism: clinical and experimental*, 65(2), 20–29. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
- Docrat, T. F., Nagiah, S., Naicker, N., Baijnath, S., Singh, S., & Chuturgoon, A. A. (2020). The protective effect of metformin on mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in diabetic mice brain. *European journal of pharmacology*, 875, 173059. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173059>

- Dowling, R. J., Niraula, S., Stambolic, V., & Goodwin, P. J. (2012). Metformin in cancer: translational challenges. *Journal of Molecular Endocrinology*, 48(3), R31–R43. doi:<https://doi.org/10.1530/JME-12-0007>
- DrugBank. (2025). 06 20, 2025 tarihinde DrugBank: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00331> adresinden alındı
- Dziubak, A., Wójcicka, G., Wojtak, A., & Bełtowski, J. (2018). Metabolic Effects of Metformin in the Failing Heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2869. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms19102869>
- El-Mir, M. Y., Nogueira, V., Fontaine, E., Avéret, N., Rigoulet, M., & Leverve, X. (2000). Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 223–228. doi:10.1074/jbc.275.1.223
- Engler, C., Leo, M., Pfeifer, B., Juchum, M., Chen-Koenig, D., Poelzl, K., . . . Ebenbichler, C. (2020). Long-term trends in the prescription of antidiabetic drugs: real-world evidence from the Diabetes Registry Tyrol 2012–2018. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001279. doi:10.1136/bmjdr-2020-001279
- Facchinetti, F., Orrù, B., Grandi, G., & Unfer, V. (2019). Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(3), 198–206. doi:<https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>
- Farimani Sanoee, M., Neghab, N., Rabiee, S., & Amiri, I. (2011). Metformin therapy decreases hyperandrogenism and ovarian

volume in women with polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 36(2), 90–95.

Ferrari, F., Moretti, A., & Villa, R. F. (2022). Incretin-based drugs as potential therapy for neurodegenerative diseases: current status and perspectives. *Pharmacology & Therapeutics*, 239, 108277.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108277>

Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 569–589. doi:10.1038/s41574-019-0242-2

Foretz, M., Guigas, B., Bertrand, L., Pollak, M., & Viollet, B. (2014). Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metabolism*, 20(6), 953–966. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>

Foretz, M., Hébrard, S., Leclerc, J., Zarrinpashneh, E., Soty, M., Mithieux, G., . . . Viollet, B. (2010). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(7), 2355–2369. doi:10.1172/JCI40671

Froldi, G. (2024). View on Metformin: Antidiabetic and Pleiotropic Effects, Pharmacokinetics, Side Effects, and Sex-Related Differences. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(4), 478. doi:10.3390/ph17040478

Gao, X., Yu, X., Zhang, C., Wang, Y., Sun, Y., Sun, H., . . . He, X. (2022). Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Reviews and Reports*, 2315–2327. doi:<https://doi.org/10.1007/s12015-022-10370-8>

- Gharib, M., Elbaz, W., Darweesh, E., Sabri, N. A., & Shawki, M. A. (2021). Efficacy and Safety of Metformin Use in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 726490. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726490>
- Ghodsi, S. Z., Orawa, H., & Zouboulis, C. C. (2009). Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(9), 2136–2141. doi:<https://doi.org/10.1038/jid.2009.47>
- Golay, A. (2008). Metformin and body weight. *International Journal of Obesity* (2005), 32(1), 61–72. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803695>
- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., Carmina, E., . . . (AES), A. E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--Part 1. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(11), 1291–1300. doi:<https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC>
- Graham, G., Punt, J., Arora, M., Day, R., Doogue, M., Duong, J., . . . Williams, K. (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics*, 81–98. doi:[10.2165/11534750-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000)
- Gómez-Benito, M., Granado, N., García-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M., & Moratalla, R. (2020). Modeling Parkinson's Disease With the Alpha-Synuclein Protein.

Frontiers in pharmacology, 11, 356.
doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00356>

- Han, G., Gong, H., Wang, Y., Guo, S., & Liu, K. (2015). AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biology & Therapy*, 16(1), 77–87. doi:<https://doi.org/10.4161/15384047.2014.987021>
- He, L., & Wondisford, F. E. (2015). Metformin action: concentrations matter. *Cell Metabolism*, 21(2), 159–162. doi:10.1016/j.cmet.2015.01.003
- Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. L. (2017). *Goodman & Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı* (2 b.). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Holman, N., Young, B., & Gadsby, R. (2015). Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 32(9), 1119–1120. doi:<https://doi.org/10.1111/dme.12791>
- Hostalek, U., Gwilt, M., & Hildemann, S. (2015). Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*, 75(10), 1071–1094. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>
- Howlett, H. C., & Bailey, C. J. (1999). A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety*, 20(6), 489–503. doi:<https://doi.org/10.2165/00002018-199920060-00003>
- Hu, Y., Zhou, Y., Yang, Y., Tang, H., Si, Y., Chen, Z., . . . Fang, H. (2022). Metformin Protects Against Diabetes-Induced Cognitive Dysfunction by Inhibiting Mitochondrial Fission

- Protein DRP1. *Frontiers in pharmacology*, 13, 832707. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832707>
- Hua, Y., Zheng, Y., Yao, Y., Jia, R., Ge, S., & Zhuang, A. (2023). Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12967-023-04263-8>
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 2(5–6), 231–237. doi:<https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- Infante, M., Leoni, M., Caprio, M., & Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World journal of diabetes*, 12(7), 916–931. doi:<https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916>
- Isidro, M. L., Penín, M. A., Nemiña, R., & Cordido, F. (2007). Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine*, 32(1), 79–82. doi:<https://doi.org/10.1007/s12020-007-9012-3>
- Jahn, L. A., Hartline, L., Liu, Z., & Barrett, E. J. (2022). Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 322(2), E173–E180. doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2021>
- Jia, X., Zhai, T., & Zhang, J. A. (2020). Metformin reduces autoimmune antibody levels in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity*, 53(6), 353–361. doi:<https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1789969>

- Jia, X., Zhai, T., Qu, C., Ye, J., Zhao, J., Liu, X., . . . Qian, Q. (2021). Metformin Reverses Hashimoto's Thyroiditis by Regulating Key Immune Events. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 685522. doi:<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685522>
- Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., . . . Group, A. S. (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 355(23), 2427–2443. doi:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
- Kakkar, A. K., Singh, H., & Medhi, B. (2018). Old wines in new bottles: Repurposing opportunities for Parkinson's disease. *European journal of pharmacology*, 830, 115–127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.04.023>
- Kamboj, P., Kaushik, A., Handa, S., Dutta, P., Saikia, U. N., Pal, A., & De, D. (2023). Effects of metformin on clinical, hormonal and relevant gene expression parameters in patients with acne: an observational study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 617–622. doi:<https://doi.org/10.1093/ced/llad020>
- Kang, K. Y., Kim, Y. K., Yi, H., Kim, J., Jung, H. R., Kim, I. J., . . . Ju, J. H. (2013). Metformin downregulates Th17 cells differentiation and attenuates murine autoimmune arthritis. *International Immunopharmacology*, 16(1), 85–92. doi:<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.020>
- Kazerooni, T., & Dehghan-Kooshkghazi, M. (2003). Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*:

The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 17(1), 51–56.

- Kheniser, K. G., Kashyap, S. R., & Kasumov, T. (2019). A systematic review: the appraisal of the effects of metformin on lipoprotein modification and function. *Obesity Science & Practice*, 5(1), 36–45. doi:<https://doi.org/10.1002/osp4.309>
- Kim, J. W., Choe, J. Y., & Park, S. H. (2022). Metformin and its therapeutic applications in autoimmune inflammatory rheumatic disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 37(1), 13–26. doi:<https://doi.org/10.3904/kjim.2021.363>
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., . . . Group, D. P. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393–403.
- LaMoia, T., & Shulman, G. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. doi:10.1210/endrev/bnaa023
- Lee, S. Y., Moon, S. J., Kim, E. K., Seo, H. B., Yang, E. J., Son, H. J., . . . Cho, M. L. (2017). Metformin Suppresses Systemic Autoimmunity in Roquinsan/san Mice through Inhibiting B Cell Differentiation into Plasma Cells via Regulation of AMPK/mTOR/STAT3. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 198(7), 2661–2670. doi:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403088>
- Li, H., Ding, X., Terkeltaub, R., Lin, H., Zhang, Y., Zhou, B., . . . Lei, G. (2020). Exploration of metformin as novel therapy for osteoarthritis: preventing cartilage degeneration and reducing pain behavior. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 34. doi:<https://doi.org/10.1186/s13075-020-2129-y>

- Liao, W., Xu, J., Li, B., Ruan, Y., Li, T., & Liu, J. (2022). Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 728315. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.728315>
- Lu, C. H., Chung, C. H., Lee, C. H., Hsieh, C. H., Hung, Y. J., Lin, F. H., . . . Chien, W. C. (2018). Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *PloS One*, *13*(1), e0191242. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191242>
- Lu, X. Y., Huang, S., Chen, Q. B., Zhang, D., Li, W., Ao, R., . . . Zhang, S. J. (2020). Metformin Ameliorates A β Pathology by Insulin-Degrading Enzyme in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2020*(2315106), 2315106. doi:<https://doi.org/10.1155/2020/2315106>
- Ly, Z., & Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 191. doi:[10.3389/fendo.2020.00191](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191)
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, *389*(10086), 2328–2337. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
- Miller, R. A., & Birnbaum, M. J. (2010). An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(7), 2267–2270. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI43661>
- Mitsushashi, A., Kiyokawa, T., Sato, Y., & Shozu, M. (2014). Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a

- preoperative prospective trial. *Cancer*, 120(19), 2986–2995.
doi:<https://doi.org/10.1002/cncr.28853>
- Niraula, S., Dowling, R. J., Ennis, M., Chang, M. C., Done, S. J., Hood, N., . . . Goodwin, P. J. (2012). Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(3), 821–830. doi:<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2223-1>
- Nowell, J., Blunt, E., Gupta, D., & Edison, P. (2023). Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 89, 101979. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101979>
- Okoro, O. E., Camera, E., Flori, E., & Ottaviani, M. (2023). Insulin and the sebaceous gland functio. *Frontiers in Physiology*, 1252972. doi:<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1252972>
- Ou, Z., Kong, X., Sun, X., He, X., Zhang, L., Gong, Z., . . . Xuan, A. (2018). Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain, behavior, and immunity*, 69, 351–363. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>
- Patil, S. P., Jain, P. D., Ghumatkar, P. J., Tambe, R., & Sathaye, S. (2014). Neuroprotective effect of metformin in MPTP-induced Parkinson's disease in mice. *Neuroscience*, 277, 747–754. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.046>
- Paudel, Y. N., Angelopoulou, E., Piperi, C., Shaikh, M. F., & Othman, I. (2020). Emerging neuroprotective effect of metformin in Parkinson's disease: A molecular crosstalk. *Pharmacological research*, 152, 104593. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104593>

- Pentikäinen, P., Neuvonen, P., & Penttilä, A. (1979). Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 16(3), 195–202. doi:10.1007/BF00562061
- Pérez-Revuelta, B. I., Hettich, M. M., Ciociaro, A., Rotermund, C., Kahle, P. J., Krauss, S., & Di Monte, D. A. (2014). Metformin lowers Ser-129 phosphorylated α -synuclein levels via mTOR-dependent protein phosphatase 2A activation. *Cell death & disease*, 5(5), e1209. doi:https://doi.org/10.1038/cddis.2014.175
- Rabieipoor, S., Zare, M., Ettcheto, M., Camins, A., & Javan, M. (2023). Metformin restores cognitive dysfunction and histopathological deficits in an animal model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 9(7), e17873. doi:https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17873
- Rena , G., Hardie, D., & Pearson, E. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Committee, I. D. (2019). Diabetes Research and Clinical Practice. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107843. doi:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843
- Samaras, K., Makkar, S., Crawford, J. D., Kochan, N. A., Wen, W., Draper, B., . . . Sachdev, P. S. (2020). Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Stud. *Diabetes Care*, 43(11), 2691–2701. doi:https://doi.org/10.2337/dc20-0892

- Seale, F. G., 4th, Robinson, R. D., & Neal, G. S. (2000). Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. A report of three cases. *The Journal of Reproductive Medicine*, 45(6), 507–510.
- Seifarth, C., Schehler, B., & Schneider, H. J. (2013). Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 121(1), 27–31. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0032-1327734>
- Siavash, M., Tabbakhian, M., Sabzghabae, A. M., & Razavi, N. (2017). Severity of Gastrointestinal Side Effects of Metformin Tablet Compared to Metformin Capsule in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of research in pharmacy practice*, 6(2), 73–76. doi:https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_17_2
- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(11), 2439–2473.
- Singh, R., Sarangi, S. C., Singh, S., & Tripathi, M. (2022). A review on role of metformin as a potential drug for epilepsy treatment and modulation of epileptogenesis. *Seizure*, 101, 253–261. doi:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.09.003>
- Song, P., Hwang, J. S., Park, H. C., Kim, K. K., Son, H. J., Kim, Y. J., & Lee, K. M. (2021). Therapeutic Applications of Type 2 Diabetes Mellitus Drug Metformin in Patients with Osteoarthritis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(2), 152. doi:<https://doi.org/10.3390/ph14020152>

- Szeffler, L., Szybiak-Skora, W., Sadowska-Przytocka, A., Zaba, R., Wieckowska, B., & Lacka, K. (2024). Metformin Therapy for Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(6), 728. doi:<https://doi.org/10.3390/ph17060728>
- Tabák, A., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E., & Kivimäki, E. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*, 379(9833), 2279–2290. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
- Tanja, J., & Langlass, T. (1995). Metformin: a biguanide. *The Diabetes Educator*, 21(6), 509–514.
- Teng, X., Brown, J., & Morel, L. (2022). Redox Homeostasis Involvement in the Pharmacological Effects of Metformin in Systemic Lupus Erythematosus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 36(7-9), 462–479. doi:<https://doi.org/10.1089/ars.2021.0070>
- Tucker, G., Casey, C., Phillips, P., Connor, H., Ward, J., & Woods, H. (1981). Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 12(2), 235–246. doi:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, 352(9131), 854–865.
- Velazquez, E. M., Mendoza, S., Hamer, T., Sosa, F., & Glueck, C. J. (1994). Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*:

Clinical and Experimental, 43(5), 647–654.
doi:[https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90209-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90209-7)

Wang, Y., Hussain, S. M., Wluka, A. E., Lim, Y. Z., Abram, F., Pelletier, J. P., . . . Cicuttini, F. M. (2019). Association between metformin use and disease progression in obese people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative-a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 127. doi:<https://doi.org/10.1186/s13075-019-1915-x>

Wheaton, W. W., Weinberg, S. E., Hamanaka, R. B., Soberanes, S., Sullivan, L. B., Anso, E., . . . Chandel, N. S. (2014). Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *eLife*, 3. doi:<https://doi.org/10.7554/eLife.02242>

Yang, Y., Lu, X., Liu, N., Ma, S., Zhang, H., Zhang, Z., . . . Liu, G. H. (2024). Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell*, 187(22), 6358–6378.e29. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.021>

Yang, Y., Zhu, B., Zheng, F., Li, Y., Zhang, Y., Hu, Y., & Wang, X. (2017). Chronic metformin treatment facilitates seizure termination. *Biochemical and biophysical research communications*, 484(2), 450–455. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.157>

Zhao, D., Long, X. D., Lu, T. F., Wang, T., Zhang, W. W., Liu, Y. X., . . . Xia, Q. (2015). Metformin decreases IL-22 secretion to suppress tumor growth in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*, 136(11), 2556–2565. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.29305>

Zhao, S., Fan, Z., Zhang, X., Li, Z., Shen, T., Li, K., . . . Zhang, B. (2021). Metformin Attenuates Tau Pathology in Tau-Seeded

- PS19 Mice. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(1), 40. doi:<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00761-9>
- Zhou, C., Peng, B., Qin, Z., Zhu, W., & Guo, C. (2021). Metformin attenuates LPS-induced neuronal injury and cognitive impairments by blocking NF- κ B pathway. *BMC neuroscience*, 22, 73. doi:<https://doi.org/10.1186/s12868-021-00678-5>
- Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., . . . Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, 108(8), 1167–1174. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI13505>
- Zhou, J. B., Tang, X., Han, M., Yang, J., & Simó, R. (2020). Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 109, 154265. doi:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154265>
- Ziqubu, K., Mazibuko-Mbeje, S. E., Mthembu, S. X., Mabhida, S. E., Jack, B. U., Nyambuya, T. M., . . . Dlodla, P. V. (2023). Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2227. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24032227>

BÖLÜM 3

HAMİLELİK DÖNEMİNDE NUTRİEPİGENOMİK TEDAVİ: miRNA

ARES ALİZADE¹
BÜŞRA NUR TÜRKMENÖĞLU²

Giriş

Genetik etkileşim çevre, doğa ve beslenme, tüm sağlık problemleri ve hastalıkların temelini oluşturur Genetik etkileşimde beslenme, önemli bir çevresel faktördür Genetik üzerinde yapılan çalışmalarda insan genom diziliminin tamamlanması ve Omik alanına girilmesiyle, yeni terim "Besinsel Genomik" eski "besin-gen etkileşimleri" teriminin değiştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Birçok genetik polimorfinin protein yapısını etkileyebileceği gösterilmiştir. Besinsel genomik alanı iki bölüm içerir: ilk olarak, besin bileşenlerinin genom üzerinde etkisini inceleyen alan Nutrigenomik ikinci olarak, genetik farklılıkların besin bileşenlerine yanıtı tanımlayan alanda “Nutrigenetik” denir (Farhud & ark., 2010:1). Beslenme-Genetik teorileri üzerine araştırmalar yapılabilmektedir ancak son yıllarda önemi giderek

¹ Dr. Öğr, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-0334-8152

² Diyetisyen, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0006-6337-6330

artan ve birçok moleküler biyoloğun ilgisini çeken alanlardan biri de bildiğimiz genetik çözümlemelerin de ötesine geçebilen epigenetik düzenlemedir. Epigenetik, DNA diziliminde herhangi bir farklılık olmadan gen aktivitesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikleri inceleyen, hastalıkların gelişimini anlamak için en umut verici alanlardan biridir. Hücrelerimiz, çevresel değişikliklere verdiği tepkileri epigenetik işaretler: DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA (miRNA) değişikliklerin aracılığıyla incelenebilir. Mikro RNA (miRNA), türler arasında yüksek oranda korunmuş bölgelere sahip küçük bir kodlamayan RNA molekülüdür. miRNA, haberci RNA'yı (mRNA) hedef alarak gen baskılanmasından sorumludur. İnsan genomu tarafından kodlanan proteinlerin %60'ından fazlasının miRNA tarafından düzenlendiği söylenmektedir. miRNA'nın birçok fonksiyona sahip olması nedeniyle, miRNA'nın düzensizliği çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Nutriepigenomik ilerledikçe, diyet ile miRNA gibi epigenetik düzenleme faktörleri arasındaki ilişki her geçen gün daha net hale gelmektedir. Birçok doğal bileşiğin, çalışmalarda miRNA ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Farklı epigenetik mekanizmalar, sadece erken kritik gelişimsel aşamalardaki beslenme faktörlerinin yetişkinlikte metabolik hastalıklara duyarlılığın yanı sıra, değiştirilmiş intra-uterin çevreye veya metabolik bozulmaya maruz kalmanın gen ifadesini etkileyebileceğini ve organizmanın fenotipini hayatın ileri dönemlerinde modüle edebileceğini kısmen açıklayabilir. Bununla birlikte, bildirilen miRNA ekspresyon seviyelerindeki farklılıkların gelecekteki hastalık duyarlılığıyla ilişkili olup olmadığı hala spekülatif olarak değerlendirilmektedir.

Epigenetik modifikasyonlar, hastalık fenotiplerine yol açabilecek gen ekspresyonu değişiklikleri ile çevre arasında olası bir bağlantı sağlar. Bu yüzden, anne karnındaki yaşamın ilk anlarından itibaren bebeğin epigenomunu etkileyebilecek maternal etmenler (maruz

kalınan çevresel faktörler, diyetel faktörler vb.) infantın ileri dönem sağığında oldukça önemlidir.

NUTRİGENETİK VE ETKİLERİ:

Nutrigenetik terimi ilk kez Dr. R.O Brennan tarafından 1975 yılında “Nutrigenetics” adlı kitabında kullanılmıştır. Nutrigenetik, bireyin genetik geçmişinin beslenmeyi nasıl etkilediğinin anlaşılmasına işaret eder.

Nutrigenetik, diyetle verilen bireysel tepkileri etkileyen genetik düzeydeki bireysel farklılıkların incelenmesini içerir. Bu bireysel farklılıklar gen düzeyinden ziyade tek nükleotid polimorfizmleri düzeyinde olabilir. Böylece gen değişkenliğinin (farklı bireylerin) aynı besine verdiği farklı tepkilerin açıklığa kavuşturulması vurgulanmaktadır.

Çok sayıda diyet bileşeni genetik ve epigenetik olayları değiştirebilir ve dolayısıyla sağığı etkileyebilir. SNP'ler (tek nükleotid polimorfizmleri) en yaygın genetik varyasyondur, insan genomu boyunca yaklaşık 500-2000 bp'de meydana gelir ve normalde popülasyonun en az %1'inde bulunur. Birçok insan çalışması, çeşitli genlerdeki SNP'ler ile diyetle verilen metabolik tepki arasındaki etkileşime dair kanıtları ortaya koymuştur. Ayrıca SNP analizi, beslenmenin insan sağığı, hastalıklar ve en uygun diyetlerin belirlenmesindeki rolünü araştırmak için potansiyel bir moleküler araç sağlar.

NUTRİGENOMİK VE ETKİLERİ:

Beslenmenin sağığı etkilediğı eski çağlara dayanan bir düşüncedir ve besin maddeleri ile hastalıklar arasındaki ilişki geçmişe dayandığı düşünülür bu düşünce şimdi modern epidemiyolojik çalışmalar bu gerçeğı ortaya çıkartmaktadır. Çevresel faktörler (besin maddeleri de dahil olmak üzere) ve genetik yapı, biyolojinin aracılığıyla fenotipik görünümünde önemli bir rol oynar. Çevresel

faktörler, genellikle oral alım, hava ve cilt temas yoluyla çeşitli maruziyet faktörlerini içerir. Hem esansiyel hem de esansiyel olmayan besin maddelerini içeren çeşitli biyoaktif gıda bileşenleri, gen ifadelerini düzenleyebilir. Son yıllardaki moleküler biyoloji ve tekniklerdeki ilerleme, artık besin maddeleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi kişiselleştirilmiş düzeyde incelemektedir (Sharma & ark., 2017:371).

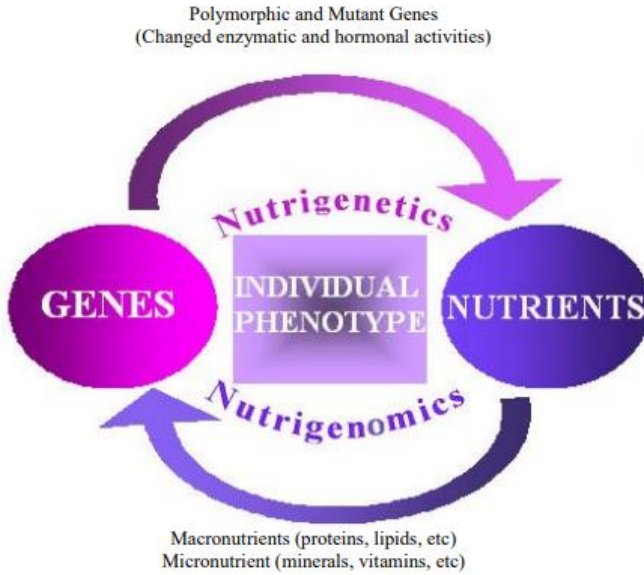
Fonksiyonel gıdalar, nutrasötikler ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkisi alanlarındaki son gelişmeler, daha kesin bir terim olan “Nutrigenomik veya Nutrigenetik” terimiyle modern moleküler beslenmeye dönüşmüştür.

Beslenme genomu alanı iki bölümden oluşur: birincisi, diyet bileşenleri ile genom arasındaki etkileşimi inceleyen alan Nutrigenomik; ikinci olarak beslenme bileşenlerine genetik farklılıklara göre verilen yanıtı tanımlayan alan ise Nutrigenetiktir (Farhud & ark., 2010:1).

Besinler ve genom iki düzeyde etkileşime girer:

- 1) Besinler gen ifadesini indükleyebilir veya baskılayabilir böylece bireysel fenotipi değiştirir.
- 2) Tersine, tek nükleotid polimorfizmleri önemli metabolik yolların ve araçların biyoaktivitesini değiştirebilir ve besinlerin bunlarla etkileşime girme yeteneğini etkileyebilir (Şekil.1)

Şekil 1: Nutrigenomik ve Nutrigenetik, genler ve besinlerin etkileşiminden kaynaklanır (Farhud & ark., 2010:1).



Tablo 1. Nutrigenomik araştırmayı ve fenotipi etkileyen faktörler (Farhud & ark., 2010:1).

Etkiler	Tanım ve faktörler
Transkriptomik	Belirli bir hücre tipindeki bir bireyde veya popülasyonda üretilen haberci RNA moleküllerinin incelenmesiyle ilgilenen moleküler biyoloji dalı. Besinlere ve gen hedeflerine yanıt veren transkripsiyon faktörlerinin tanımlanması RNA amplifikasyonu ve prosedürü (miktar, kalite, eş zamanlı PCR, yüksek yoğunluklu analiz) Başlangıç dokusu/hücre materyalinin miktarı İfadedeki kat değişikliği Sağlıklı ve hastalıklı deneklerde bireysel ve bireyler arası varyasyonlar ve belirli bir hastalıkta veya beslenme durumunda düzenlenen (yukarı veya aşağı) tek genlerin veya

Epigenetik	gen gruplarının tanımlanması
	Hücre popülasyonlarının heterojenliği ve tek hücreli gen ekspresyon profili
	Gen varyantlarının kombinasyonu (SNP'ler)
	Veri işleme ve yorumlama
	Herhangi bir değişiklikten kaynaklanmayan, gen ifadesindeki kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanır.
	DNA dizisi
	Gen ekspresyonunu ve besinlerin etkisini etkileyen kromatin modifikasyonlarının karakterizasyonu
	Histon modifikasyonları
	DNA metilasyonu
	Nükleozom organizasyonu
Proteomik	Histon modifikasyonlarının düzeni,
	Histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve metil bağlayıcı proteinler arasındaki karşılıklı etkileşim ve karşılıklı bağımlanma
	Proteinlerin, özellikle de yapılarının ve fonksiyonlarının geniş çaplı incelenmesidir.
	Gen ekspresyonu çalışmalarını protein fonksiyonlarıyla ilişkilendirmek
	Doku ve hücrel lokalizasyonu
	Plazma seviyeleri
	İfade seviyeleri
	Posttranslasyonel değişiklikler
	Protein-protein etkileşimleri
	Hücrel işlev
Metabolomik	Biyoinformatik ve veri yorumlamaları
	Metabolitleri içeren kimyasal süreçlerin bilimsel çalışmasıdır.
	Metabolitlerin tarafından etkilenen biyolojik yolların incelenmesi
	Metabolizma ve yatkınlıktaki bireyler arası farklılıklar
	Örneklerdeki metabolit ölçümleri
	Doku/plazmadan iyileşme yöntemleri

Nutrigenomik; besin alımının tüm genom (tam genetik yapı; epigenetik değişiklikler dahil), proteom (tüm proteinlerin toplamı) ve metabolom (tüm metabolizma ürünlerinin toplamı) üzerindeki etkisinin analizini içeren yeni ve gelişmekte olan bir genom bilim alanıdır. Örneğin Galaktozemi, galaktoz metabolizmasında rol oynayan üç enzimden birinin kalıtsal genetik eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır.

Beslenme genomuğinin temel unsurları şunları içerir:

(1) Diyetin, bazı bireylerde belirli koşullar altında çeşitli hastalıklar için ana predispozan faktör olduğı varsayılmaktadır. Örneğın, kardiyovasküler hastalıklarda doymuş yağ içeren yiyeceklerden kaçınılmalıdır.

(2) Diyet öğeleri, gen yapısını veya gen ifadesini ve ardından insan genomunu değıştirir. Benzer diyet, beslenme sırasında metil donörü olan SAM (S-Adenosilmetiyonin) sentezinin önemli öncülleri olan birçok öncül metionin, folat, kolin, betain ve B2, B6 ve B12 vitaminlerini içerir.

Metilasyonda metil donörlerinin mevcudiyetinin azalması, düşük SAM sentezi ve DNA hipometilasyonuyla sonuçlanır ve bunun tersi de geçerlidir.

(3) Bireyler arasındaki genetik farklılıklar sağlık ve hastalık arasındaki dengeyi açıklayabilir. Çeşitli hastalıklarda, hastalıklar diğeri hastalara göre daha fazla duyarlılık kazandıran çeşitli genotipler/haplotipler araştırılmıştır.

(4) Düzenlenmesinde diyet faktörlerine bağı olan genler, kronik hastalıkların başlatılmasında, ilerlemesinde rol oynayabilir. Nutrigenomiklerin bu son unsurlarının insan deneklerde araştırılması gereken bazı etik engelleri vardır ancak in vivo fare çalışmaları, miR-483-3p'nin tip 2 diyabetin gelişiminde veya metabolik sağlığın düzenlenmesinde rol oynadığını ve yağ dokusunda daha fazla yağ biriken obez denekte sorumlu olduğunu kanıtlamıştır (Ferland, & ark., 2012:1003).

Dolayısıyla, ortaya çıkan bu omiklerin genel amacı, genlerin besinlerle nasıl etkileşime girdiğini keşfetmektir. DNA ve genetik kodun belirli besinlere olan ihtiyacımızı nasıl etkilediğini ve ayrıca yaşam boyunca sağlığı korumak için belirli miktarlarda gerekli

olduğunu açıklıyor. Kişiyi özel beslenme planının yapılmasında fayda var. Kişinin genetik yapısına dayalı beslenme gereksinimlerinin yanı sıra, diyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkiler nedeniyle tip 2 diyabet, kanser, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi kronik hastalıkların bazı etiyolojik bakış açılarına da açıklık getirmektedir.

Böylece Nutrigenomik, bireyin genetik profiline dayalı olarak bireysel beslenme ihtiyaçlarının değerlendirilmesine (kişiselleştirilmiş diyet) yardımcı olmanın yanı sıra kronik hastalıkların iyileştirilmesine ve önlenmesine de yardımcı olacaktır. Bu nedenle, herkesin genomik devrimden yararlanabilmesi için insanların diyet ve sağlık arasındaki ilişkiyi anlamalarını desteklemek amacıyla bu alanda daha fazla araştırma yapılmasına ciddi bir ihtiyaç vardır (Sharma & ark., 2017:371).

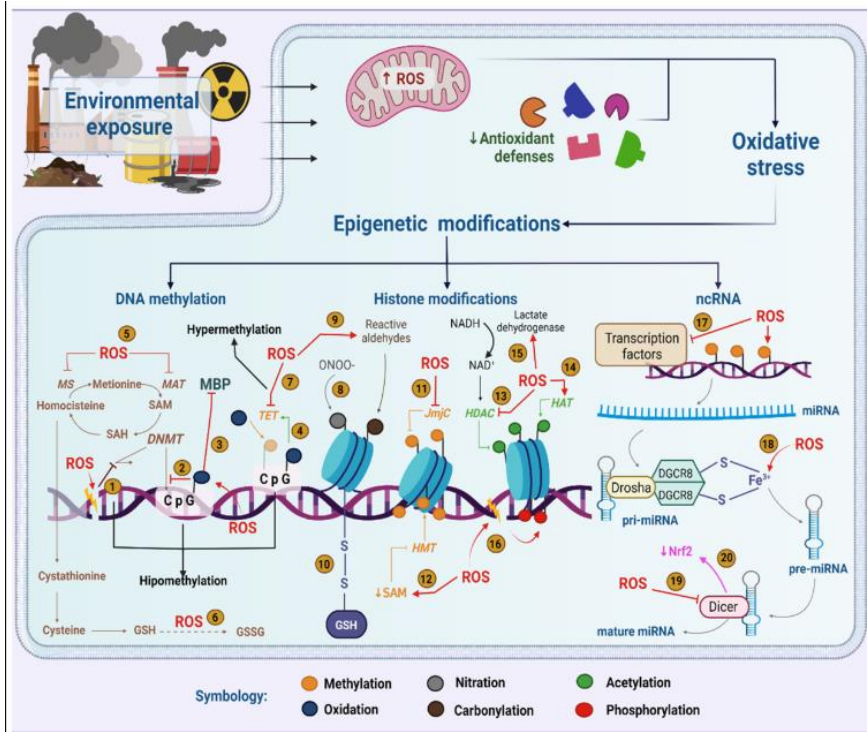
NUTRIEPIGENOMİK VE ETKİLERİ:

Diyet, insan sağlığı için önemli bir çevresel faktör olarak kabul edilir, çünkü diyet, neredeyse tüm fizyolojik ve hücresel fonksiyonlarla bir şekilde ilişkilidir. Genişleyen bir alan olan epigenetik, DNA ve kromozomlardaki değişiklikleri inceleyen, ancak DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan kalıtsal olan modifikasyonların incelenmesidir. Transkripsiyonel düzenlemenin en iyi karakterize edilmiş epigenetik mekanizmalarından bazıları, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, nükleozom remodelleme, protein kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) aracılığıyla düzenleme ve nükleer matris etkileşimlerini içerir (Rubio & ark., 2023:771).

Epigenetik araştırma, miRNA gibi gen ekspresyonunun düzenleyicilerini içerir (Paparo & ark., 2014:4706). Epigenetik değişiklikler, hücre döngüsü kontrolü, DNA hasarı, apoptoz, invazyon, gen baskılanması ve yaşlanma gibi süreçleri etkileyebilir. Nutriepigenomik, epigenetik ve diyetin birlikte çalışmasıdır Farklı

çevresel faktörlere, bunlar arasında çevresel kirleticiler de dahil olmak üzere maruz kalma, epigenomu değiştirebilir ve olumsuz sağlık etkilerine neden olabilir. Ağır metaller, endokrin bozucular (EDC), partikül madde (PM) ve titanyum oksit (TNM) gibi kirleticiler, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve ncRNA (non-coding RNA) anormal ifadesi de dahil olmak üzere epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Şekil 2) (Rubio & ark., 2023:771).

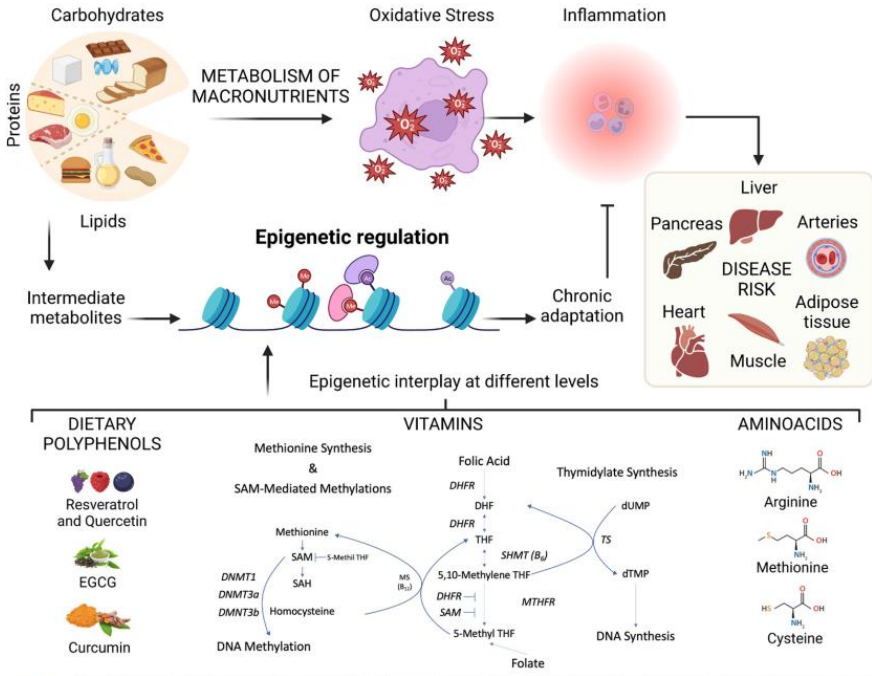
Şekil 2: Çevresel kirleticiler tarafından tetiklenen epigenetik modifikasyonlarda oksidatif stresin rolü. ROS, potansiyel olarak DNMT'lerin aktivitesini bozabilir (1), sitokinleri metileme yeteneklerini (2) veya MBP kompleksi ile birleşme yeteneklerini (3) etkileyebilir. Guanin oksidasyonu, metillenmiş sitokinin TET enzimleri tarafından daha fazla oksidasyona duyarlı hale gelmesine neden olabilir (4). Ayrıca, ROS, MAT ve MS'yi okside ederek SAM'ı tüketebilir (5) veya homosistein kullanarak GSH'yi regenerere ederek DNA hipometilasyonuna neden olabilir (6). Bununla birlikte, ROS aynı zamanda TET'leri inhibe edebilir (7). ONOO-, histonları nitratlayabilir (8), reaktif aldehytler ise histonları karbonilasyonla değiştirebilir (9). Oksidatif stres nedeniyle glutatyonilasyon, histonlarda önemli bir modifikasyon olabilir (10). Ayrıca, ROS hem JmJc demetilazları inhibe edebilir (11) hem de SAM'ın azalmasıyla HMT'lerin aktivitesini azaltabilir (12). Ek olarak, ROS HDAC'leri inhibe edebilir (13) ve HAT'ları uyarabilir (14). Ancak, ROS NAD⁺ seviyesindeki artış aracılığıyla HDAC'leri aktive edebilir (15). Histonlar, DNA hasarı sonrasında fosforile olabilir (16). ROS, transkripsiyon faktörlerinin deregülasyonuna (17), Fe³⁺ ile etkileşime girerek pre-miRNA sentezine (18) ve Dicer aktivitesinin inhibisyonuna neden olarak miRNA olgunlaşmasını (19) ve NRF2 seviyelerini (20) etkileyebilir (Rubio & ark., 2023:771).



Belki de beslenmenin epigenetik ve sağık üzerindeki etkilerinin en iyi bilinen örneklerinden biri Hollanda kıtlığıdır. II. Dünya Savaşı sırasında zorlu bir kışta, insanlar için sağıklı olarak önerilen kalori alımı önemli ölçüde azaldı. Bu koşullarda hamile bireylerin fetüsleri yetişkinlik döneminde obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemilere eğilim ve hatta mental bozukluklar gibi daha yüksek insidansa sahip oldukları görülmüş. Dikkat çekici bir şekilde, bu koşullara maruz kalan bireylerin genomlarında farklı metillenmiş lokuslar, malnutrisyonla ilişkilendirilen farklı metillenmiş bölgeler (P-DMR'lar) olarak bilinir. Bu P-DMR'lar genellikle düzenleyici elementlerde ve özellikle doğum ağırlığı ve LDL-kolesterol düzeyleri ile ilişkilendirilen bölgelerde bulunmaktadır (Roseboom & ark., 2006: 485).

Vitaminler (ve mineraller gibi) gibi mikrobeseinler, hücre metabolizmasını düzenlemek için kofaktör olarak görev yapar. Bu kofaktörler, epigenetik düzenleyicilerin enzimatik aktivitesine katkıda bulunur ve bunların besin eksikliği çeşitli sağlık sonuçlarına neden olarak fizyolojik büyümeyi, bağışıklık yanıtını, endokrin yanıtı ve diğer süreçleri etkiler. Genel olarak, beslenme, organizmayı makro ve mikrobeseinlerin aşırı veya eksik olmasına adapte etmek için bir epigenetik düzenleyici olarak işlev görür, bu da sonunda obezite, kardiyovasküler hastalıklar veya büyüme geriliği, kısırılık ve diğer sağlıksız durumları etkileyen genel patofizyolojiye yol açar. Makro ve mikrobeseinlerin yanı sıra antioksidan özelliklere sahip doğal maddelerin diyet takviyesi, oksidatif hasarı önleyebilen ve hipokalorik besinlerin neden olduğu ilişkili patofizyolojik durumları etkileyebilen ana metabolik genlerin epigenetik imzasını etkiler. Örneğin, polifenoller bakımından zengin bir diyetin (>3 ay boyunca uygulanan, örneğin Akdeniz diyeti gibi) kardiyovasküler sistemi uzun süreli koruyucu antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri vardır. Ayrıca, amino asitler, vitaminler ve bitki/ot türetilmiş polifenoller gibi besinler ve doğal ürünler, gen ekspresyonunu epigenetik değişiklikler aracılığıyla değiştirerek stresle uzun vadeli adaptatif yanıtları belirleyebilir. Şekil 3 (Rubio & ark., 2023:771).

Şekil 3: Vitaminlerin oksidatif stres ile epigenetik arasındaki bağlantı. Diyetle alınan makrobesinlerin metabolizması, ROS'u yan ürünler olarak üretebilir ve bu durum inflamasyon ile ilişkili hastalıklara katkıda bulunabilir. Ancak, ara metabolitler ve diğer diyet besinleri, hücrenin oksidatif stresle başa çıkmasına yardımcı olabilir ve stres yanıtını düzenleyen genlerin epigenetik modülasyonu yoluyla bu süreçte katkıda bulunabilir. Folik asidin metabolizmasıyla metil vericilerin (DNA metilasyonu için) üretimine genel bir bakış (Rubio & ark., 2023:771).



mikroRNA:

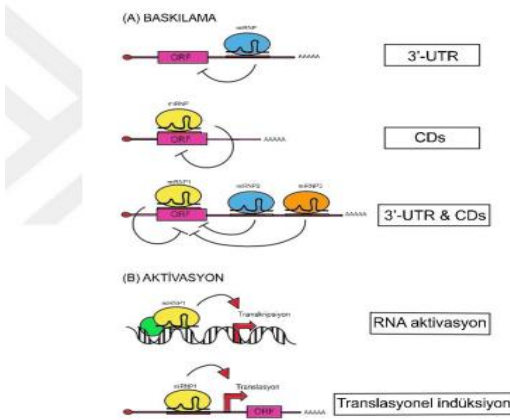
mikroRNA'lar 1993 yılında nematod sınıfına dahil Caenorhabditis elegans (C. elegans)'da yapılan paralel iki çalışmayla tespit

edilmiştir. mikroRNA'lar bu çalışmalar sonucunda transkripsiyon sonrası gen düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmüştür.

Daha sonra yapılan çalışmalar, mikroRNA ile gen regülasyonunun daha karmaşık bir süreç olduğunu ortaya koymuştur. Keşfedildiğinde lin4 olarak isimlendirilen mikroRNA'nın hedef geni baskıladığı ve protein ürününün oluşmasını engellediği tespit edilmiştir. Daha sonra lin-4 benzerliğiyle bilinen let-7 keşfedilmiştir. Diğer canlılarda da tespit edilen let-7 insanda miR-98 öncüsü bir mikroRNA sınıfıdır. İnsan genomunda 13 farklı let-7 mikroRNA sınıfının üyesi bulunmaktadır.

mikroRNA, geninin 3'-UTR bölgesi ile komplementer olduğunda RNA degradasyonu, kısmi komplementerlikte ise translasyonu baskılamaktadır (Qiuhaio & ark., 2010:31); (Kwak & ark., 2011:1693). mikroRNA'ların sadece 3'-UTR bölgesine değil, aynı zamanda 5'-UTR ve kodlama yapan bölgelere de bağlanarak posttranskripsiyonel düzenleme yapabilmektedir Şekil 4 (Breving & ark., 2009:1316).

Şekil 4. mikroRNA ile gen düzenleme (Breving & ark., 2009:1316)



mikroRNA'lar (miRNA'lar), 19 ila 25 nükleotid (nt) uzunluğunda, kodlamayan küçük bir RNA molekülüdür. miRNA'lar proteinlere kodlanamasa da gen ifadelerinde son derece önemli roller oynarlar. Yapılan çalışmalarda protein kodlayan genlerin %60'ından fazlasının miRNA tarafından düzenlendiği ortaya çıkmıştır (Lu & ark., 2018:1202).

Bu veriler, miRNA'nın moleküler üzerindeki ve fizyolojik işlevlerinin sonucunda farklı etkilerine dair fikir sağlar. Hücredeki gen regülasyonun çeşitli mekanizmalarında miRNA'nın işlevleri hem çekirdekte hem de sitoplazmada değişiklik gösterir. miRNA bir geni işlevini engelleyebilir veya bir geni aktive edebilir. miRNA'nın insanlarda hemen hemen tüm kanser türlerinde ve büyük olasılıkla diğer hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir. Çok sayıda çalışma sonucunda miRNA'nın kanser tanısı için önemli bir potansiyel biyobelirteç olduğu artık kabul edilmektedir (Catalanotto & ark., 2016:17).

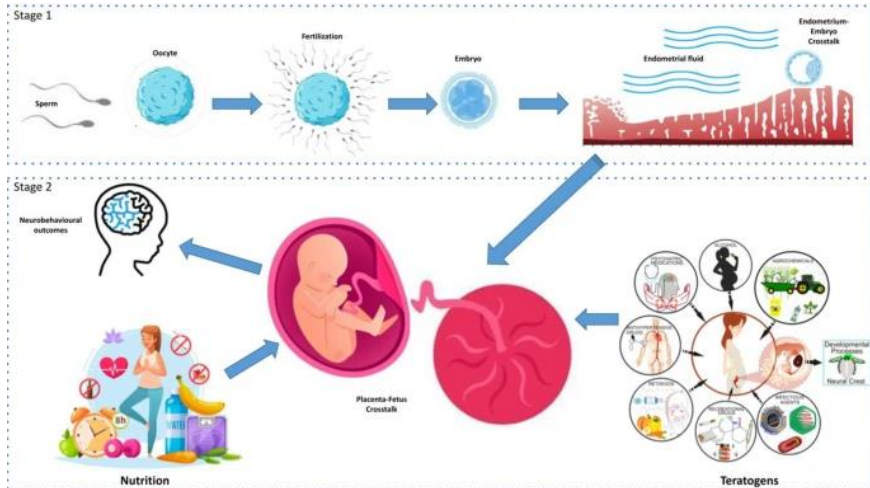
NUTRIEPIGENOMİK HAMİLELİK DÖNEMİNDE ETKİLERİ:

İlk 1000 gün, prekonsepsiyondan başlayarak yaklaşık iki yaşına kadar olan dönem olarak kabul edilir ve gebelik öncesi beslenmenin, epigenetik değişiklikler üzerindeki etkisi nedeniyle gelişimsel programlamada önemli bir rol oynayabilir ve bireyin ilerleyen yaşamında hastalıklara karşı duyarlılığını etkileyebilir (kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve diğer kronik durumlar). Yeme bozukluğu olan hastalar, düşük fetal büyüme veya malformasyon gibi düşük gebelik sonuçları gösterirler. Birçok besin öğesinin (örneğin, vitamin B₁₂, folik asit, çinko) düzeylerindeki değişiklik fetal bozukluk geliştirme riskini artırabilir

miRNA'ların ifade ve taşıma mekanizmalarının araştırılması, fetal gelişimde ve fetal-maternal etkileşimde epigenetik mekanizmaların anlaşılmasını geliştirmek açısından önümüzde önemli bir alan gibi görünmektedir. Onların fetal ve uzun vadeli insan gelişimi üzerindeki geniş etkilerindeki rolü henüz tam olarak araştırılmamıştır ve gelecekteki çalışmalar için umut vadeden bir araştırma alanını temsil edebilir, hatta in vitro fertilizasyonun optimize edilmesine kadar genişleyebilir.

Tüm gebelik süreci boyunca birçok epigenetik eylem noktası bulunmaktadır ve bunları detaylı bir şekilde analiz etmek çok uzun ve tamamen didaktik olurdu bu yüzden Şekil 5 de, başlıca eylem noktalarını aşama 1 (gametlerden embriyo-endometrium etkileşimine kadar) ve aşama 2 (plasenta-fetus etkileşiminden beyin gelişimine, ayrıca çevresel faktörlere genel bir bakış) olarak şekilde detaylandırır (Rubio & ark., 2023:771).

Şekil 5: Epigenetik eylemin önemli noktaları. Aşama 1: gametlerden embriyo-endometrium etkileşimine kadar; Aşama 2: plasenta-fetus etkileşiminden beyin gelişimine, ayrıca çevresel faktörlere (beslenme ve teratojenler) (Rubio & ark., 2023:771).



Gebelikle ilgili miRNA'ların hücrel kökeni, dağılımı ve işlevi üzerine giderek artan sayıda çalışma yayımlanmıştır. Özel miRNA profilleri plasenta, maternal plazma ve birçok gebelik komplikasyonları için tanımlanmıştır. Gözlemlenmiştir ki, gebelik sırasında çoğunlukla veya özellikle ifade edilen birçok miRNA, kromozomal bölgelerde kümeleşmiş olabilir, aynı promotörlere kontrol edilebilir, benzer seed bölgeleri ve hedeflere sahip olabilir ve sinerjik bir şekilde çalışabilir. Üç en önemli küme, kromozom 19 miRNA kümesi (C19MC), C14MC ve miR-371-3 kümesidir, ki bu da aynı zamanda kromozom 19'da yer almaktadır. Bu kümelerin miRNA üyeleri sadece plasentada değil, aynı zamanda serum gibi diğer kompartmanlarda da tespit edilirler, bu da onları gebelik komplikasyonlar için yeni biyobelirteçleri haline getirme potansiyeline sahiptir (İmre &., ark 2022:92).

NUTRİEPİGENOMİK VE HAMİLELİK DÖNEMİ:

Epigenetik mekanizmalar, maternal dönem beslenme çeşitleri ile uzun dönem fizyolojik etkileri arasındaki ilişkiyi gen ekspresyonlarının deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu ya da histon asetilasyonu ve kodlanmamış RNA (ncRNA) gibi değişiklikler ile açığa çıkartmaktadır. Epigenetik dinamiklerin, karbonhidrat, yağ ve protein gibi makro besin öğelerinin maternal beslenmeyle yetersiz ya da aşırı alımına karşı duyarlı olduğu bilinmektedir. Deneysel hayvan modelleri ve retrospektif kohort çalışmaları, maternal diyetin makro besin ögesi örüntüsünün yavrunun epigenetik kodlamasını değiştirerek metabolik bozuklukların gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Beslenme ve epigenetik ile ilgili yapılan ilk çalışmalar yetersiz beslenme ile fetal programlama ilişkisini araştıran kıtlık çalışmaları ya da bu modeli hayvanlara uyarlayan maternal yetersiz beslenme

modelleri ile yapılan araştırmalardır. İleriki zamanlarda birçok grup gebelik ya da laktasyon döneminde makro besin öğelerini; izokalorik düşük proteinli diyet, tam diyet kısıtlaması, yüksek sükrözlu/fruktozlu ve yüksek yağlı/kolesterollü diyet gibi beslenme modelleri için de kullanarak epigenetik programlama ile ilişkilerini incelemişlerdir (İmre &., ark 2022:92).

Gebelikte açlık dönemi ve süresi, bebeğin fenotipine bazı bozukluklar olarak yansıtmaktadır. Bu konuda en önemli çalışmalar, ‘1944’teki Hollanda kıtlığı üzerine yapılan araştırmalardır. 1944 yılında 2.Dünya savaşı nedeniyle Hollanda’da yaşanan kıtlığın, bu dönemde gebeliklerini geçiren kadınlar ve bebekleri için farklı etkileri olmuştur. Yapılan araştırmalar, gebeliklerinin ilk üç ayından sonra açlığa maruz kalan kadınların, önemli ölçüde düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğurduklarını, ancak gebeliğin sadece ilk üç ayında açlığa maruz kalan kadınların ise normal doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getirdiklerini göstermektedir. Bununla birlikte, gebeliğin erken döneminde (ilk 3 ay) açlık, bebeğin erişkinlik dönemine geldiğinde, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskinin diğer gruba göre daha yüksek olmasına neden olmuştur. Açlığa yalnızca gebeliğin ilk 3 ayından sonra maruz kalan kadınların çocukları, yaşamları boyunca kilo bakımından zayıf olmaya devam etmişlerdir. Hatta kıtlık öncesi ve sonrası doğanlara göre daha düşük oranlarda obezite riskleri vardır (Li & ., ark 2017: 1157). Hollanda kıtlık grubu ile yapılan çalışmalar, iki önemli bulgu ortaya çıkarmıştır. Birincisi, beslenme düzeninin epigenetik değişikliklere neden olabilmesi için embriyonik gelişim sırasında kritik bir zaman vardır. İkincisi ise, oluşan epigenetik modifikasyonlar soylara aktarılır (Roseboom & ark., 2006: 485).

Gebelik diyabeti mellitus (GDM), anne, plasenta ve perinatal olumsuz sonuçların riskini artıran yaygın bir hastalıktır ve çocuğun ileriki yaşamında uzun vadeli olumsuz etkilere neden olabilir. GDM'deki olumsuz sonuçlar, intrauterin proinflamatuvar bir ortamla

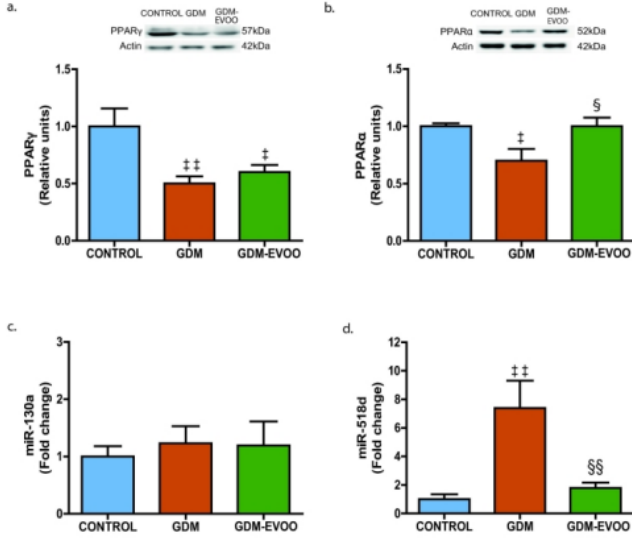
ilişkilendirilmiştir. Gerçekten de, proinflamasyon, gebelik hastalıklarında yaygın bir değişikliktir ve plasental gelişimi ve fonksiyonunu, fetal gelişimi ve çocuğun ileriki yaşamını etkileyebilir. Hamileler üzerinde yapılan bir çalışmada, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) hastalarında sızma zeytinyağı (EVOO) ile zenginleştirilmiş bir diyetin anne metabolik parametrelerine ve plasental proinflamatuar belirtilere etkisi değerlendirilmiştir. 24-28 haftalık gestasyonel haftasında olan 33 GDM hastası ve 17 sağlıklı gebe çalışmaya katılmıştır. Gestasyonel Diyabet grubunda randomize olarak atanmış. Metabolik parametrelerde: term plasentalarda peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) γ ve PPAR α protein ekspresyonu, mikroRNA (miR)-130a ve miR-518d ekspresyonu (bunlar sırasıyla bu PPAR izoformları ile etkileşime giren) ve proinflamatuar belirteç düzeyleri değerlendirilmiş. Ayrıca, term plasentalarda ve göbek kordonu kanında Matris Metalloproteinaz (MMP) aktivitesi değerlendirilmiş. Sonuçlarda gözlemlenen değişikliklere PPAR'ları hedef alan mikroRNA'ların dahil olup olmadığını belirlemek için miR-130a ve miR-518d'nin ekspresyonunu değerlendirilmiş. miR-130a, PPAR γ 'yı farklı dokularda hedef alan bir mikroRNA'dır ve gruplar arasında değişiklik göstermediği (Şekil6), ancak GDM hastalarının plasentasında artan miR-518d ekspresyonu ($P=0.003$) EVOO ile zenginleştirilmiş diyet alan GDM hastalarının plasentasında azaldığı görülmüş. ($P=0.009$ Şekil 6).

Bu çalışmada, EVOO ile zenginleştirilmiş diyetin hem artmış miR-518d ekspresyonunu hem de azalmış PPAR α düzeylerini önleyebildiğini bulunmuş. Bu, miR518d/PPAR α yolu'nun plasental anti-inflamatuar etkilerde önemli bir bileşen olduğunu göstermektedir (Gomez & ark., 2020:1071) .

Şekil 6 GDM hastalarının, gebeliğin 24-28. haftalarından termine kadar günde üç yemek kaşığı EVOO ile zenginleştirilmiş bir maternal diyet alıp almadığına bağlı olarak, PPAR γ ve PPAR α

protein ekspresyonu ile bu PPAR izotiplerini hedefleyen mikroRNAların ekspresyonu. a. PPAR γ . b. PPAR α . c. miR-130a (PPAR γ 'yi hedef alır). d. miR-518d (PPAR α 'yı hedef alır) (Gomez & ark., 2020:1071)

* $P < 0.05$ ve ** $P < 0.01$ vs. Kontrol, § $P < 0.05$, §§ $P < 0.01$ vs. GDM.



Berberin (Ber) etkisinin in vitro fertilizasyon (IVF) embriyo gelişimine ve embriyodaki mikroRNA'ların (miRNA'lar) ilişkili farklı ekspresyonunun incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Kontrol grubu için NCSU-23 embriyonik kültür ortamı kullanılırken, Ber grubu için NCSU-23 embriyonik kültür ortamına Berberin eklenmiştir. Bu gruplardaki embriyo gelişim oranları belirlenmiş ve zigotlar, 4- ve 8-hücreli embriyolar ile blastokistler, cDNA mikroarray analizi için toplanmıştır.

Kontrol grubunda, iki miRNA'nın seviyeleri, zigot ile karşılaştırıldığında 4-hücreli aşamada artarken dokuz miRNA azalmış.. Ayrıca, 8-hücreli aşamada 45 miRNA, 4-hücreli aşamadaki seviyelerine göre artış göstermiş, 37 miRNA ise

azalmış. Dahası, blastosist aşamasında 51 miRNA, 8-hücreli aşamadaki seviyelere göre artarken, 61 miRNA ise azalmıştı (Tablo 1) (Gomez & ark., 2020:1071).

Tablo 1: Domuz IVF embriyo gelişimi sırasında farklı ekspresyon gösteren miRNA'lar (Gomez & ark., 2020:1071).

	4-cell vs. zygote	8-cell vs. 4-cell	Blastocyst vs. 8-cell
Artan miRNA	2	45	51
Azalan miRNA.	9	37	61

Mikroarray sonuçları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, zigotlardaki miRNA'lar üzerinde Ber'in önemli bir etkisi olmadığını görülmüş, ancak Ber grubunda 4-hücre aşamasında dokuz miRNA'nın yukarı regüle edildiğini ve ikisinin aşağı regüle edildiğini görülmüş (Tablo 2)(Wang & ark., 2019:520).

Tablo 2: 4 hücreli embriyodaki miRNA'lar farklı şekilde ifade edilir Ber ve kontrol arasında . (Wang & ark., 2019:520).

No	İsim	ID	Ber vs. kontrol
Upregulate (folder ≥ 2.0)			
1	ssc-miR-493-5p	11125	2.92
2	ssc-miR-92b-5p	42717	2.59
3	ssc-miR-151-3p	17463	2.34
4	ssc-miR-493-5p	148059	2.27
5	ssc-miR-885-3p	42633	2.17
6	ssc-miR-24-2-5p	168872	2.11
7	ssc-miR-127	42829	2.07
8	ssc-miR-370	169329	2.04
9	ssc-miR-208b	42555	2.00
Downregulate (folder ≤ 0.5)			
1	ssc-miR-9	145649	0.41
2	ssc-miR-153	42599	0.45

Memelilerin embriyo gelişimi, maternal genomun transkripsiyonunun inhibisyonunu ve ,miRNA'nın maternal genomunun parçalanmasını gerektirir, aynı zamanda zigot genomunun eş zamanlı olarak aktive edildiği bir süreç olan maternalden zigota geçiş (MZT) olarak bilinen bir süreçtir (Wang & ark., 2019:520).

TARTIŞMA VE SONUÇLAR:

Gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesi oldukça düzenlenmiş bir süreçtir; hücrelerimizin mekanik olarak birbirine bağlı olduğu hem iç hem de dış faktörlere tepki verdiği dinamik bir mekanizmadır. Epigenetik profil, hücrenin, çevre koşullarının değişmesi (geleneksel olarak "eksozom" olarak anılır) gibi uyaranlara yanıt olarak gen ekspresyon imzalarını değiştirmesine izin verirken, epigenetik düzenleyicilerin çoğu (yani transkripsiyon ve transkripsiyonda yer alan enzimler ve proteinler, transkripsiyon sonrası değişiklikler) büyük ölçüde diyet kaynaklarından gelen çeşitli kofaktörlerin kullanımına bağlıdır. Beslenme özünde hücresel ve doku mikro ortamının kalıcı bir bileşenidir ve bireyin eksozomu ile genleri arasında köprü oluşturur. Buna paralel olarak epigenetik, bunları, biyoaktif diyet bileşenlerinin moleküler hedefleri üzerindeki farmakokinetik özellikleri üzerindeki büyük etkinin etkileşimi olarak çözer. Çoklu omik yaklaşımlar çağı, beslenmeyle ilgili genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, glikomik ve sekretomik araştırmaları için yüksek verimli, açık platformlar sağlar. Henüz emekleme aşamasında olmasına ve gerçek translasyon yaklaşımlarına yönelik ilk adımlarına rağmen, özellikle savunmasız popülasyonlarda (örneğin, kaçınılmaz olarak çevre kirliliğine maruz kalanlar), nutrieigenomik, hastalıkların, risklerin ve risklerin daha iyi anlaşılmasını ve gelecekte yönetilmesini sağlayabilecek, büyüyen,

umut verici bir alandır. Nutriepigenetik alışmaları sonuçunda benzer yaşam tarzlarına sahip insanlar arasında bile oldukça tahmin edilemez sonuçlar çıkacağı düşnlmektedir.

Maternal diyetin besin ögesi içeriğinin, yavruların metabolik hastalıklara yatkınlığını belirlemede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda, gebelik ve/veya emzirme döneminde annenin yüksek yağlı, düşük proteinli, yüksek fruktozlu/skrozlu diyet modelleriyle beslenmesinin, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların gelişimi için epigenetik modifikasyonları etkilediği insanlarda diyetin besin ögelerinin spesifik maruziyeti ile metabolik hastalıkların programlanmasını ilişkilendiren doğrudan kanıtlar sınırlıdır; ancak hayvan modelleri, bu hastalıklar için epigenetik mekanizmalar ve diğer moleküler değişiklikler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Diyetin besin ögeleri ile ilgili ratlar, fareler, primatlar, domuzlar, gelincikler gibi birçok hayvan çalışması olmasına karşın epigenetik olayları en iyi gösteren altın standart bir modelleme bulunmamaktadır. Ancak hayvan çalışmalarından yola çıkılarak insan popülasyonlarında da benzer sonuçlarla karşılaşılıp karşılaşılmadığının belirlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda, sağlıklı bir gebelik ve emzirme dönemi için yeni kılavuzlar geliştirilmelidir. Kamu politikaları sadece toplumun sağlığına değil, aynı zamanda sağlık sisteminin bir sonraki kullanıcıları olacak gelecek nesillerin sağlığına da odaklanmalıdır. Mevcut kanıtlar ışığında, anne adaylarının prekonsepsiyonel dönemden itibaren yaşa ve cinsiyete özgü makro ve mikro besin ögesi içeriği yeterli ve dengeli bir diyetle beslenmelerinin; sodyum, basit şeker, doymuş yağ asidi ve trans yağ asidi içeriği yüksek batı tarzı beslenme modellerinden ve sedanter yaşam şeklinden uzak durmalarının, hastalıkların programlanmasında beslenme ile ilgili epigenetik modifikasyonların önüne geçebileceği sonucuna varılmaktadır.

Beslenme ile gelişen epigenetik modifikasyonların yaşam ve biyolojik işlevler üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için gelecekte daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır

Kaynakça

- Breving, K., & Esquela-Kerscher, A. (2010). *The complexities of microRNA regulation: mirandering around the rules*. The international journal of biochemistry & cell biology, 42(8), 1316-1329.
- Catalanotto, C., Cogoni, C., & Zardo, G. (2016). *MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions*. International journal of molecular sciences, 17(10), 1712.
- Farhud, D. D., & Yeganeh, M. Z. (2010). *Nutrigenomics and nutrigenetics*. Iranian journal of public health, 39(4), 1.
- Ferland-McCollough, D., Fernandez-Twinn, D. S., Cannell, I. G., David, H., Warner, M., Vaag, A. A., ... & Ozanne, S. E. (2012). *Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes*. Cell Death & Differentiation, 19(6), 1003-1012.
- Gomez Ribot, D., Diaz, E., Fazio, M. V., Gómez, H. L., Fornes, D., Macchi, S. B., ... & Jawerbaum, A. (2020). *An extra virgin olive oil-enriched diet improves maternal, placental, and cord blood parameters in GDM pregnancies*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 36(8), e3349.

- İmre, K., & Akyol Mutlu, A. S. L. I. (2022). Epigenetik mekanizmalar: Maternal makro besin ögesi alımının etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 50(1).
- Rubio, K., Hernández-Cruz, E. Y., Rogel-Ayala, D. G., Sarvari, P., Isidoro, C., Barreto, G., & Pedraza-Chaverri, J. (2023). Nutriepigenomics in environmental-associated oxidative stress. *Antioxidants*, 12(3), 771.
- Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., Ou, S. H., Dezube, B. J., Jänne, P. A., Costa, D. B., Varella-Garcia, M., Kim, W. H., Lynch, T. J., Fidias, P., Stubbs, H., Engelman, J. A., Sequist, L. V., Tan, W., Gandhi, L., Mino-Kenudson, M., ... Iafrate, A. J. (2010). *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine*, 363(18), 1693–1703.
- Li, C., & Lumey, L. H. (2017). Exposure to the Chinese famine of 1959–61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 46(4), 1157-1170.
- Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2018). MicroRNA. *Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1202-1207.
- Qu, Q., Sun, G., Li, W., Yang, S., Ye, P., Zhao, C., ... & Shi, Y. (2010). Orphan nuclear receptor TLX activates Wnt/ β -catenin signalling to stimulate neural stem cell proliferation and self-renewal. *Nature cell biology*, 12(1), 31-40..

- Roseboom, T., de Rooij, S., & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early human development*, 82(8), 485-491.
- Sharma, P., & Dwivedi, S. (2017). *Nutrigenomics and nutrigenetics: new insight in disease prevention and cure*. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 32, 371-373.
- Wang, J. L., Zhang, C., Liu, B., Huang, X. M., Dai, J. G., Tian, J. H., & Gao, J. M. (2019). *Function of berberine on porcine in vitro fertilization embryo development and differential expression analysis of microRNAs*. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(3), 520-530.

FARMAKOLOJİ BİLİMLERİNDE ÖZEL GÜNCEL KONULAR

