

ARALIK 2025

# ECZACILIK ALANINDA

## ULUSLARARASI DERLEME, ARASTIRMA VE CALISIMALAR

EDİTÖRLER: DOÇ. DR. GÜLBİN ERDOĞAN



 SERÜVEN  
YAYINEVİ

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana**

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi**

**Birinci Basım / First Edition • © Aralık 2025**

**ISBN • 978-625-8559-38-5**

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

**Serüven Yayınevi / Serüven Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

**Telefon / Phone:** 05437675765

**web:** [www.seruvenyayinevi.com](http://www.seruvenyayinevi.com)

**e-mail:** [seruvenyayinevi@gmail.com](mailto:seruvenyayinevi@gmail.com)

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# ECZACILIK

ALANINDA ULUSLARARASI DERLEME,  
ARAŖTIRMA VE ALIŖMALAR

Editör **Do. Dr. Glbin Erdoğan**



# İÇİNDEKİLER

<b>DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ .....</b>	<b>7</b>
--	----------

*Erhan BALLI*

<b>VENÖZ TROMBOEMBOLİZM RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLENMESİ .....</b>	<b>27</b>
--	-----------

*Sıdıka Yetimoğlu Çakır*

<b>İMMÜN VE İNFLAMATUVAR SÜREÇLERDE OTOKOİDLER VE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR .....</b>	<b>43</b>
---	-----------

*Ayşe BOZKURT*

*Aylin AYDIN*

*Eda YILMAZ*

<b>OBEZİTEDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE YENİ FARMAKOLOJİK HEDEFLER.....</b>	<b>55</b>
--	-----------

*Başak GÖKÇE*

*Oguljennet JUMAYEVA*





# Bölüm 1

## DIPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİNİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ



*Erhan BALLI*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr. Erhan BALLI, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczane Hizmetleri Programı, Türkiye e-mail: eballi@agri.edu.tr ORCID ID: 0000-0003-4478-716X

## 1. GİRİŞ

İnkrekin hormonları glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), ince bağırsaklardaki besinlerin varlığına yanıt olarak enteroendokrin hücrelerden salınır (Gilbert & Pratley, 2020). GLP-1, ileum, kolon ve rektumda bulunan endokrin L hücreleri tarafından salgılanır (Drucker & Nauck, 2006). GIP, besin maddelerine yanıt olarak, ağırlıklı olarak duodenum ve proksimal bağırsakta bulunan K hücrelerinden salınır (Liu, 2024). Bu hormonlar, glikoz bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını uyararak ve glukagon salgılanmasını baskılayarak glikoz düzenlemesini kolaylaştırır. Tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında, GLP-1 ve GIP'ye karşı bozulmuş insülin yanıtı hiperglisemiye katkıda bulunur (Gilbert & Pratley, 2020). Doğal GLP-1 ve GIP, kısa plazma yarı ömürleri (1–7 dakika) nedeniyle sınırlı farmakolojik değere sahiptir (Mentlein, Gallwitz, & Schmidt, 1993). Salgılandıktan sonra hem endojen GIP hem de GLP-1 biyolojik olarak inaktif metabolitlere hızlı bir şekilde parçalanır. Bu bozunma hem bağırsakta lokal olarak hem de dolaşımdaki beyaz kan hücreleri tarafından üretilen, her yerde bulunan serum enzimi dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) tarafından katalize edilir (Liu, 2024). DPP-4 (diğer adıyla adenosin deaminaz kompleksleştirici protein 2 veya T hücresi aktivasyon antijeni CD26), vücutta yaygın olarak bulunan bir serin ekzopeptidazdır (Al-Badri et al., 2018). Ayrıca DPP-4 enziminin beyin içindeki rolü de önemlidir. DPP-4, kan plazmasında ve beyin omurilik sıvısında bulunur ve enflamasyonla ilgili işaret yollarını düzenleyen çok işlevli bir proteazdır (Angelopoulou & Piperi, 2018).

DPP-4 inhibitörleri, DPP-4 aktivitesini hızlı ve özgün bir şekilde inhibe eden, düşük molekül ağırlıklı ve oral yolla alınabilen ilaçlardır. DPP-4, dolaşımda bulunan ve çoğu hücre tipinin yüzeyinde eksprese edilen, GLP-1 ve GIP'i inaktive ettiği bilinen yaygın bir enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu inaktivasyonu engelleyerek, bir öğün sonrası aktif GLP-1 ve GIP düzeylerini 2 ila 3 kat artırır. Onaylanmış tüm DPP-4 inhibitörlerinin benzer glisemik etkinliğe sahip olduğu görülmekte olup HbA1c'de orta düzeyde (%0,5–0,8) azalma sağlar (Gilbert & Pratley, 2020). Çoğu gliptinin kan-beyin bariyerini geçişi sınırlıdır. Örneğin omarigliptin gibi lipofilik bir bileşik beyin dokusuna geçebilirken, diğer gliptinlerin beyin penetrasyonu düşüktür. Dolayısıyla bu ilaçların nöroprotektif etkileri genellikle periferden yükselen GLP-1 ve GIP gibi inkretin sinyallerinin merkezi etkilerine bağlıdır (Angelopoulou & Piperi, 2018; Lin, Hsu, Liu, Chang, & Huang, 2023). FDA onaylı çeşitli DPP-4 inhibitörleri ("Gliptinler") mevcuttur: Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saksagliptin ve Vildagliptin (Maanvi, Kumari, & Deshmukh, 2023). Gliptinler, Diabetes Mellitus tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Gallwitz, 2019).

DPP-4 inhibitörlerinin diyabet tedavisindeki yerinin yanı sıra, nörodejeneratif hastalıklarda olası nöroprotektif etkileri ve beyin fizyolojisi



üzerindeki mekanizmaları da giderek daha fazla araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar gliptinlerin bilişsel işlevi destekleyebileceğini ve Alzheimer ile Parkinson gibi hastalıklarda terapötik potansiyel taşıyabileceğini göstermektedir.

## **2. DPP-4 İnhibitörlerinin Nörodejeneratif Süreçlerdeki Potansiyeli ve Mekanizmaları**

Son yıllarda diyabet tedavisinde kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif potansiyel sergilediğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (**Tablo 1**). Bu bulgular, bu ajanların yalnızca glikoz metabolizmasını düzenlemekle kalmayıp, nörodejeneratif süreçlerin altında yatan patolojileri de hedef alan bileşikler olabileceğini göstermektedir.

### **2.1. Parkinson Hastalığı Modellerindeki DPP-4 İnhibitörlerinin Rolü**

Parkinson hastalığı modelleri, DPP-4 inhibitörleri için önemli bir araştırma alanı olmuştur. Sitagliptin ile yapılan 2025 tarihli bir çalışma, ilacın kimyasal olarak indüklenmiş Parkinson fare modellerinde hem motor/bilişsel fonksiyon bozulmalarını geri çevirdiğini hem de dopaminerjik nöron kaybı, oksidatif stres belirteçleri ve inflamasyon gibi patolojik değişiklikleri azalttığını bildirmiştir. Bu koruyucu etki, doğal inkretin (GLP-1) düzeylerinin düzelmesinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Bu koruyucu etki PI3K/AKT ve Nrf2 yollarının aktivasyonu, GSK-3 $\beta$ , NF- $\kappa$ B ve  $\alpha$ -sinüklein düzeylerinde azalma ve CREB ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) artışı gibi sinyal mekanizmalarının modülasyonu ile sağlanmıştır (Soni, Pankaj, Roy, Khairnar, & Shah, 2025). Saksagliptin, Rotenon ile oluşturulmuş sıçan Parkinson modelinde motor performans ve kaskoordinasyonunu belirgin şekilde iyileştirmiş, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkiler göstererek koruma sağlamıştır. Ayrıca rotenon kaynaklı striatal DPP-4 artışını ve cAMP, ATP/ADP ile BDNF düzeylerindeki düşüşü engellemiştir. Anti-inflamatuar etkileriyle Saksagliptin NF- $\kappa$ B, iNOS, TNF- $\alpha$ , ICAM 1 ve MPO düzeylerini azaltmış; antiapoptotik etkisiyle Bcl 2 seviyesini artırırken, kaspaz-3 ve sitokrom c aktivitesini düşürmüştür. Ayrıca, TBA-reaktif maddeler ve Nrf2 transkripsiyon faktöründeki değişiklikler Saksagliptin ile düzeltilmiştir (Nassar, Al-Shorbagy, Arab, & Abdallah, 2015). Vildagliptin, yine rotenon ile oluşturulmuş Parkinson modelinde motor performansı iyileştirmiş ve RAGE-NF $\kappa$ B/Nrf2 yolağını hedefleyerek inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, antioksidan potansiyeli, TBA-reaktif maddelerin ve Nrf2 düzeylerinin azalmasıyla gösterilmiş; antiapoptotik etkisi ise mitokondriyal sitokrom c ve kaspaz-3 aktivitesindeki düşüş ile doğrulanmıştır (Abdelsalam & Safar, 2015). Bununla birlikte, Saksagliptin'in 6-hidroksidopamin ile indüklenen Parkinson benzeri modelde dopaminerjik nöronal kaybı, motor disfonksiyon ve nörodejenerasyonu önlemede etkili

olmadığı yönünde bulgular da mevcuttur (Turnes, Bassani, Souza, & Vital, 2018). Bu bulgu, DPP-4 inhibitörlerinin nöroprotektif potansiyelinin ilaca ve modele bağlı olarak değişebileceğini gösterir.

## 2.2. Alzheimer Hastalığı ve Diyabetik Kognitif Disfonksiyon

DPP-4 inhibitörleri, Alzheimer hastalığı (AH) patolojilerini ve diyabete bağlı bilişsel bozuklukları hedefleme yetenekleriyle öne çıkmaktadır. DPP-4 inhibitörlerinin Alzheimer hastalığındaki (AD) potansiyel etkinliği, çeşitli AD hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu bağlamda, mevcut çalışmalardan biri 3xTg-AD fare modelinde linagliptin'in nöroprotektif etkilerini değerlendirmiştir. Dokuz aylık 3xTg-AD farelerine 8 hafta boyunca 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında oral linagliptin uygulanmış; tedavi sonunda Morris Su Labirenti ve Y-labirenti testleri ile bilişsel performans değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası beyin dokuları, inkretin düzeyleri, amiloid beta yükü, tau fosforilasyonu ve nöroinflamasyon açısından analiz edilmiştir. Sonuçlar, 8 haftalık linagliptin tedavisinin mevcut bilişsel eksiklikleri hafiflettiğini, beyin inkretin düzeylerini iyileştirdiğini ve amiloid beta, tau fosforilasyonu ile nöroinflamasyonu azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, linagliptin'in nöroprotektif etkilerinin büyük ölçüde beyin inkretin seviyelerinin iyileşmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir (Kosaraju, Holsinger, Guo, & Tam, 2017).

Yapılan bir çalışmada, intracerebroventriküler olarak uygulanan Streptozotocin Rat Model üzerinden indüklenen nöronal insülin direnci, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonu takiben oluşan bilişsel bozulmalarda linagliptin'in koruyucu etkisi test edilmiştir. Linagliptin'in T2D'ye bağlı nörobiyolojik patolojilerde nöronal insülin sinyalizasyonunu yeniden aktive ettiği; amiloid/ptau birikimini ve oksidatif stresi baskıladığı gösterilmiştir. Çalışmada, 8 haftalık oral linagliptin tedavisi (0.513, 3 ve 5 mg/kg) sonrasında davranışsal testlerde (özellikle Morris Water Maze) bilişsel performansın düzeldiği, histopatolojiyle nöronal kaybın azaldığı, biyokimyasal analizlerde ise hippocampal solübl A $\beta$  (1-42), fosfo-tau, ser307 fosforile IRS-1, pro-inflamatuar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), oksidatif/ nitrosatif stres belirteçleri ve asetilkolinesteraz aktivitesinin anlamlı biçimde gerilediği gösterilmiştir. Bilişsel işlevlerde iyileşme, nöronal kayıp ve amiloid/ptau birikiminde azalma sağladığı bir diğer çalışmada da belirtilmiştir (Siddiqui, Ali, Parvez, Najmi, & Akhtar, 2023; Siddiqui et al., 2021). Linagliptin, Amyloid  $\beta$  kaynaklı nörotoksite modelinde Amyloid  $\beta$  kaynaklı insülin sinyal bozukluğunu düzelterek tau hiperfosforilasyonunu önlemiştir. Ayrıca, linagliptin A $\beta$ 'nin indüklediği mitokondriyal disfonksiyon ve hücre içi ROS üretimini azaltmış, bu etkinin AMPK-Sirt1 sinyalizasyonunun aktivasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Kornelius et al., 2015). Tip 2 diyabet modeliyle tetiklenen yaşa bağlı nigro-striatal dopaminerjik sistem hasarının, DPP-4 inhibitörleri ile sülfonilüre grubunun koruyucu etkisi incelenmiştir.

Sonuçlar, DPP-4 inhibitörü linagliptinin — özellikle kronik tedavi ile — diyabetin yol açtığı dopaminerjik sinir hücresi dejenerasyonunu ve işlevsel kaybı anlamlı biçimde yavaşlattığını göstermiştir (Lietzau et al., 2020).

Diyabetik kognitif disfonksiyon modelinde sitagliptin, öğrenme ve bellek bozukluklarını anlamlı şekilde düzeltmiş; bu etki, diyabete bağlı metabolik bozuklukların iyileşmesinden bağımsız olarak, nöronlarda ferroptozun güçlü bir şekilde baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmada sitagliptin, Nrf2 proteini ile doğrudan bağlanarak Nrf2 aktivasyonunu artırmış; böylece Nrf2–SLC7A11–GPX4 eksenini uyarılmış, glutasyon rezervleri yükselmiş ve lipid peroksidasyonu inhibe edilmiştir. Nrf2 susturulduğunda sitagliptin’in ferroptozu önleyici etkilerinin kaybolması, mekanizmanın Nrf2-bağımlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, DPP-4 inhibitörünün nöroprotektif etkilerinin yalnızca inkretin sinyalizasyonu veya —GLP-1/dopamin-nöron dejenerasyonu eksenini ile sınırlı olmadığını; aynı zamanda ferroptoz gibi yeni nesil hücre ölüm mekanizmalarını da doğrudan hedefleyebildiğini ortaya koymaktadır (Meng et al., 2025). 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, tip 2 diyabetli rat modelinde uygulanan Sitagliptin tedavisinin, beyin düzeyinde Alzheimer-benzeri biyobelirteçler ve patolojik enzim aktivitelerini normalize ettiği gösterilmiştir. Spesifik olarak, Sitagliptin AChE, BACE-1, DPP-4 ve GSK-3 $\beta$  gibi enzim düzeylerini düşürmüştür; inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerini azaltmış, apoptozu baskılamış ve anti-oksidatif savunmayı artırmıştır. Ek olarak, moleküler docking analizleri ile Sitagliptin’in Alzheimer patogeneziye katkı veren bu enzim/reseptör hedeflerine doğrudan bağlanabileceğini gösterilmiştir (Mani & Arfeen, 2024). Alogliptin adlı DPP-4 inhibitörünün nöroprotektif potansiyelini değerlendiren çalışmada, amiloid- $\beta$  (A $\beta$  (1-42)) fibrillerinin intrahipokampal uygulandığı bir hayvan modelinde Alogliptin tedavisinin hipokampal insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir. Morris Su Labirenti testiyle bilişsel fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlemlenmiş; histopatolojik veriler amiloid birikimi, nöronal hasar ve glial reaksiyonun azaldığını ortaya koymuştur. Aynı zamanda, biyokimyasal analizler insülin reseptörü sinyalizasyonundaki bozulmanın — özellikle insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) yolağındaki defektlerin — ilacı takiben kısmen geri döndüğünü; bu sayede hem nörodejeneratif değişikliklerin hem de hipokampal insülin direncinin engellendiğini göstermektedir (Rahman et al., 2020).

Prelinik çalışmaların yanı sıra, klinik gözlemler de DPP-4 inhibitörlerinin bilişsel faydalarına işaret etmektedir. 2020 yılında yayımlanan bir klinik çalışmada, yaşlı tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında 6 aylık arayla iki defa yapılan tedavi takibi ile vildagliptin, glikoz kontrolü ve vücut ağırlığı üzerinde belirgin iyileşme sağlamış; ayrıca bilişsel testlerde “kopyalama” (copying) alt alanında anlamlı bir düzelme göstermiştir (Ates Bulut et al., 2020). Sonuç olarak, DPP-4 inhibitörleri sadece glisemik kontrol için değil,

aynı zamanda beyin sağlığını destekleyen ve nörodejenerasyonu yavaşlatma potansiyeli taşıyan çok yönlü moleküller olarak kabul edilmelidir. Yeni nesil DPP-4 inhibitörlerinin tasarlanması veya mevcut ajanların nöroloji alanında yeniden konumlandırılması, gelecekteki araştırma ve tedavi stratejileri için büyük bir potansiyel taşımaktadır.

### 3. DPP-4 İnhibitörlerinin Akut Nörolojik Hasar ve Vasküler Bozukluk Modellerindeki Nöroprotektif Etkileri

Son yıllarda DPP-4 inhibitörlerinin nörodejeneratif bozukluklardaki potansiyeli, çoğunlukla GLP-1 aracılı mekanizmalar ve dopamin-nöron dejenerasyonunun azaltılması üzerinden tartışılmıştır. Ancak bu ajanlar, akut nöronal hasar ve vasküler bozukluk senaryolarında (Tablo 2) da koruyucu rol oynamaktadır.

#### 3.1. Akut Travmatik ve Fiziksel Hasar Modelleri

DPP-4 inhibitörlerinin etkinliği, akut travmatik hasar modellerinde de kanıtlanmıştır:

**Travmatik beyin yaralanması (TBI):** 2025 yılında yayımlanan bir çalışma, DPP-4 inhibitörlerinin etkinliğinin yalnızca kronik dejeneratif süreçlerle sınırlı olmadığını; akut TBI modellerinde de anlamlı nöroproteksiyon sağlayabileceğini göstermiştir. Saksagliptin uygulanan hayvanlarda TBI sonrası oksidatif stres ve nöroinflamasyon belirteçlerinde belirgin düşüş; ayrıca apoptoz yollarının baskılanması saptanmıştır (Baral, Chauhan, Mishra, & Kaundal, 2025). Bu bulgu, DPP-4 inhibitörlerinin antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkilerinin, klasik GLP-1/dopamin-nöron dejenerasyonu ekseninin ötesine geçerek akut hasar senaryolarında koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir.

**Akut omurilik yaralanması:** Sitagliptin merkezi sinir sistemi için nöroprotektif potansiyele sahip bir bileşik olarak dikkat çekmektedir. Akut omurilik yaralanması modelinde sitagliptin tedavisinin, endoplazmik retikulum (ER) stresine bağlı nöronal apoptozu anlamlı biçimde azalttığı raporlanmıştır. Sitagliptin uygulanan gruplarda sinir hücre ölümünün baskılandığı, sinir lifi rejenerasyonu ve işlevsel motor iyileşme gözlemlenmiştir (Tang et al., 2023). Bu veriler, bu ajanların ER stresi, apoptoz ve hücre ölümünü hedef alarak sinir sistemi yaralanması ve nörodejeneratif süreçlere karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

#### 3.2. Akut Vasküler Beyin Hasarı Modelleri

DPP-4 inhibitörleri, inme ve kanama sonrası oluşan hasar mekanizmalarına karşı da etkilidir:

**İntraserebral Kanama:** Fare modelinde vildagliptin tedavisi nörolojik defisit skorlarını iyileştirmiş, hematom hacmini azalttığını ve nöronal

dejenerasyonu engellediğini göstermiştir. Vildagliptin, nöronal apoptozu azaltmış; antiapoptotik Bcl-2 protein düzeyini artırırken proapoptotik Bax düzeyini geriletirerek hücre ölümünü engellemiştir. Oksidatif stres parametrelerinde iyileşme ve demir birikiminde azalma gözlemlenmiş; bu da ferroptozun (demir kaynaklı lipid peroksidasyonuna bağlı hücre ölümü) engellendiğine işaret etmektedir (Y. Zhang, Zhang, Wee Yong, & Xue, 2022). Bu veriler, vildagliptin'in hem apoptoz hem de ferroptozu inhibe ederek ve nöroinflamasyonu azaltarak beyin dokusunu koruduğunu göstermektedir.

**İskemik İnme ve GLP1R Bağımsız Etki:** Linagliptin'in inme üzerindeki nöroprotektif etkisinin GLP-1 reseptöründen (GLP1R) bağımsız olduğu ortaya konmuştur. Normal ve GLP-1R eksikliği olan (Glp1r<sup>-/-</sup>) fareler, 7 hafta boyunca oral olarak linagliptin veya kontrol solüsyon ile tedavi edilmiştir. 4 haftalık tedaviden sonra fareler geçici orta serebral arter oklüzyonuna (MCAO) tabi tutulmuş ve tedavi 3 hafta daha devam etmiştir. Sonuçlar, linagliptin'in hem wild type hem de Glp1r<sup>-/-</sup> farelerde iskemik hasarı anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir (Darsalia et al., 2015).

**İskemik İnme ve Akt/mTOR Yolu:** Linagliptin tedavisi, hafif hiperglisemiye sahip ve iskemi uygulanan farelerde beyin infarkt hacmini belirgin şekilde azaltmış, nöronal hücre ölümünü baskılamış ve nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağlamıştır. Moleküler analizlerde, pAkt ve pmTOR düzeylerinde artış; Bcl2/Bax dengesi lehine değişiklik ve kaspaz9 aktivitesinde azalma gözlenmiştir (G. Zhang, Kim, Gu, Yu, & Wei, 2020). Bu veriler, Linagliptin'in anti-apoptotik ve pro-survival yoluyla Akt/mTOR üzerinden etkili olduğunu göstermektedir.

**İskemik İnme ve Kan-Beyin Bariyeri:** Endotel hasarı ve kan-beyin bariyerinin bozulması, iskemik inme ve serebral hasarın temel mekanizmalarından biridir. Bir çalışmada, alogliptinin hem in vivo hem de in vitro modellerde nörovasküler koruyucu etkileri incelenmiştir. Farelerde MCAO ile oluşturulan inme modelinde, alogliptin tedavisi serebral enfarktüsü ve KBB geçirgenliğini azaltmış; endotel sıkı bağlantı proteinleri okludin ve zona okludens-1 (ZO-1) ekspresyonunu geri kazandırmıştır. Oksijen ve glikoz yoksunluğu/reperfüzyonuna (OGD/R) maruz bırakılan beyin vasküler endotel hücrelerinde, alogliptin OGD/R kaynaklı endotel monokatman geçirgenliğini engellemiş ve okludin ile ZO-1 düzeylerini normalize etmiştir. Ayrıca, alogliptin tedavisi OGD/R kaynaklı MMP-2 ve MMP-9 indüksiyonunu önlemiş, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonunu geri kazandırmıştır (Hao et al., 2019). Bu bulgular, alogliptinin nörovasküler bütünlüğü koruyarak nöroprotektif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

**Diyabetik Olmayan Modelde Vildagliptin Etkisi:** Vildagliptinin anti-diyabetik etkilerinden bağımsız olarak serebral iskemiye tabi tutulan diyabetik olmayan Wistar sıçanlarında nöroprotektif potansiyeli değerlendirilmiştir.

Sıçanlara sol orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) veya sham operasyonu uygulanmış ve reperfüzyondan önce ve sonra üç hafta boyunca 3 farklı dozda (2,5, 5, 10 mg/kg) oral vildagliptin verilmiştir. Bulgular, vildagliptin ön tedavisinin MCAO sıçanlarında nörolojik defisit skorlarını iyileştirdiğini, lokomotor aktivite ve motor koordinasyonu artırdığını göstermiştir. Ayrıca, tedavi gruplarında malondialdehit (MDA) seviyesinde düşüş, redükte glutatyon (GSH) artışı; PI3K, p-AKT ve mTOR yoluyla aktivasyonunda artış saptanmıştır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal analizlerde vildagliptin, nöronal hücre kaybı ve beyin hasarını doza bağlı olarak azaltmıştır. Bu sonuçlar, vildagliptin'in MCAO modeli sıçanlarında doza bağlı şekilde nöroprotektif etkiler gösterdiğini; bu etkinin antioksidan, anti-apoptotik ve PI3K/AKT/mTOR sinyal yoluyla aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (El-Marasy, Abdel-Rahman, & Abd-Elsalam, 2018).

### 3.3. Mikrovasküler ve Nörovasküler Koruma

DPP-4 inhibitörlerinin vasküler koruyuculuğu, kronik diyabet komplikasyonlarında da kritik öneme sahiptir. Linagliptin tedavisi, Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı diyet ile beslenen Tip 2 diyabetli farelerinde kan-beyin bariyerinde sızıntı, anjiyogenezis ve mikrodamarlarda perisit kaybı gözlenmiştir. Linagliptin tedavisi, BBB bütünlüğünü geri kazandırmış, T2D kaynaklı anjiyogenezisi normalize etmiş ve perisit kapsamını yeniden sağlamıştır. Bu bulgular, linagliptin'in DPP-4 inhibitörleri aracılığıyla T2D'ye bağlı vasküler bozulmaları tersine çevirebileceğini ve bu mekanizma ile nörorestoratif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Elabi et al., 2023). Bu bulgular, Linagliptin'in vasküler bozulmaları tersine çevirerek nörorestoratif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Alogliptin üzerine yapılan bir çalışma, diyabetik olmayan hayvan modellerinde dahi kronik DPP-4 inhibitör tedavisinin, KBB bütünlüğünün korunmasını, mikrovasküler patolojilerin önlenmesini; ayrıca oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın azalmasını sağladığını göstermiştir (Shigematsu et al., 2020). Bu koruyucu etkiler, DPP-4 inhibitörlerinin glikoz regülasyonu dışındaki pleiotropik (çok yönlü) özelliklerini desteklemektedir.

## 4. DPP-4 İnhibitörlerinin Toksik ve Metabolik Hasar Modellerindeki Nöroprotektif Etkileri

DPP-4 inhibitörleri, klasik diyabet tedavisindeki rollerinin ötesinde, çevresel toksinlerin, kemoterapinin ve metabolik bozuklukların neden olduğu nörolojik hasara karşı da önemli koruyucu yetenekler sergilemektedir (Tablo 3). Bu durum, ilaçların nöroproteksiyondaki pleiotropik etkilerini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

### 4.1. Kemoterapi ve Çevresel Toksinlere Karşı Koruma

**Kemoterapiye Bağlı Bilişsel Bozulmalar:** Kemoterapiye bağlı bilişsel

bozulmalar öğrenme ve hafıza fonksiyonlarını olumsuz etkileyen yaygın bir nörolojik yan etkidir. Vildagliptin'in etkilerini inceleyen sıçan modelinde, ilacın kemoterapi uygulanan gruplarda bilişsel performansı belirgin biçimde iyileştirdiği gösterilmiştir. Morris su labirenti ve yeni nesne tanıma testleri, Vildagliptin uygulanan hayvanlarda öğrenme ve hafızada anlamlı gelişmeler sağlandığını ortaya koymuştur. Moleküler analizler, Vildagliptin'in nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığını; ayrıca AMPK/Akt/CREB/BDNF sinyal yollarını aktive ederek sinaptik plastisiteyi ve nöronal bütünlüğü desteklediğini göstermiştir. Bu bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin sadece glikoz kontrolü sağlamakla kalmayıp, kemoterapiye bağlı bilişsel bozulmalara karşı da nöroprotektif potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır (Mahmoud, Mantawy, Wahdan, Ammar, & El-Demerdash, 2023).

**Kadmiyum Kaynaklı Kognitif Bozukluk:** Kadmiyum, belirgin nörotoksik etkileri nedeniyle öğrenme ve hafızayı olumsuz etkileyen önemli bir çevresel kirleticidir. Linagliptin'in bu tür toksik etkilere karşı koruyucu olup olamayacağını inceleyen bir sıçan modelinde, 5 mg/kg/gün Linagliptin tedavisinin kadmiyumun yol açtığı bilişsel bozuklukları belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir. Linagliptin, SIRT1/Nrf2/HO-1 yolunu aktive ederek antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermiş; amiloid/p-tau gibi nörotoksik belirteçleri baskılamış ve hipokampal nörodejenerasyonu azaltmıştır. Ayrıca hipokampal DPP-4 düzeylerini düşürüp GLP-1 seviyelerini artırmış; asetilkolin ve GABA düzeylerini yükselterek glutamat artışını dengelemiştir. Bu çok yönlü etkiler, Linagliptin'in kadmiyum kaynaklı bilişsel bozukluklara karşı güçlü bir nöroprotektif aday olduğunu göstermektedir (Arab et al., 2023).

**Diyabetik Retina Nörodejenerasyonu:** Diyabetik retina modelinde (db/db fareleri) topikal olarak uygulanan sitagliptinin nöroprotektif etkileri değerlendirilmiştir. Diyabetli farelerde presinaptik sinaptik proteinlerin (synapsin I, synaptophysin vb.) ekspresyonunda düşüş gözlenirken; Sitagliptin tedavisi bu düşüşü belirgin şekilde önlemiştir. Bu veriler, DPP-4 inhibitörlerinin yalnızca sistemik glikoz kontrolü değil, aynı zamanda sinaptik işlev üzerinde de koruyucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (Ramos et al., 2021).

#### 4.2. Metabolik ve Vasküler Hasar Modelleri

DPP-4 inhibitörlerinin obezite, insülin direnci ve metabolik bozukluklarla ilişkili nörolojik hasara karşı koruyuculuğu incelenmiştir:

**Metabolik Kökenli Beyin Hasarları:** Yüksek yağ-yüksek şeker diyeti ve/veya Alzheimer benzeri bilişsel bozulma modeliyle oluşturulan deney hayvanlarında Vildagliptin'in nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Vildagliptin tedavisi, davranışsal testlerde hafıza ve öğrenme performansını iyileştirmiş; nöronal kayıp, oksidatif stres ve apoptoz belirteçlerinde

azalma gözlenmiştir. İlaç, hipokampal bölgede Bcl2/Bax oranını artırarak antiapoptotik etkiler göstermiş ve oksidatif stres göstergelerinde azalma sağlamıştır. Bu bulgular, Vildagliptin'in nörodejeneratif ve metabolik kökenli beyin hasarlarına karşı koruyucu ve restoratif potansiyel taşıdığını desteklemektedir (Yossef, Al-Yamany, Saad, & El-Sahar, 2020).

**Obezite/İnsülin Direncine Bağlı Kognitif Bozukluk:** Obez insülin dirençli sıçanlarda, vildagliptin ile enerji kısıtlamasının (ER) kombinasyonu incelenmiştir. Yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen sıçanlarda periferik insülin direnci, dislipidemi ve bilişsel bozukluklar gözlenmiştir. Sadece ER değil, yalnızca ER artı vildagliptin kombinasyonu, beyin insülin duyarlılığı, hipokampal sinaptik plastisite, mitokondriyal fonksiyon ve bilişsel işlevlerde belirgin iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar, obez insülin dirençli sıçanlarda DPP-4 inhibitörü ile enerji kısıtlamasının kombinasyonunun nöroprotektif etki için tek başına ER'den üstün olduğunu göstermektedir (Pintana et al., 2016).

**Obesiteye Bağlı Sinaptik Dejenerasyon:** Yüksek yağlı diyet ile indüklenen hippocampus CA1 bölgesindeki dendritik spine yoğunluğu azalmasının, vildagliptin ile restore edilebildiği gösterilmiştir. Vildagliptin tedavisi, insülin duyarlılığını düzeltmesinin yanı sıra, HFD kaynaklı azalmış dendritik spine sayısını normale yakın seviyelere geri döndürmüştür; bu da DPP-4 inhibitörlerinin diyabet/insülin direncine bağlı sinaptik dejenerasyonu tersine çevirebileceğini göstermektedir (Sripetchwandee, Pipatpiboon, Pratchayasakul, Chattipakorn, & Chattipakorn, 2014).

**Diyabete Bağlı Vasküler Demans:** Diyabetes mellitus, vasküler demans için başlıca risk faktörlerinden biridir. Bu çalışma, DPP-4 inhibitörü vildagliptin'in pankreatektomi ile indüklenen diyabetin neden olduğu vasküler endotel disfonksiyonu ve buna bağlı vasküler demansı önlemedeki etkilerini araştırmıştır. Vildagliptin tedavisi, bilişsel eksiklikler, endotel fonksiyonunda bozulma, Kan-Beyin Bariyerinde (KBB) artan geçirgenlik, oksidatif stres ve inflamasyon dahil olmak üzere gözlenen değişikliklerin çoğunu önemli ölçüde azaltmış; öğrenme ve hafıza ile KBB bütünlüğünde iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar, vildagliptin'in vasküler demansın yönetiminde potansiyel terapötik rolü olduğunu göstermiştir (Jain & Sharma, 2015).

## 5. DPP-4 İnhibitörlerinin Yeni Mekanizmalar ve Sinyal Yolları Üzerinden Nöroprotektif Etkileri

DPP-4 inhibitörlerinin nöroprotektif rolü, sadece bilinen inkretin ve anti-inflamatuar etkilerle sınırlı kalmayıp, hücre ölümü ve hücre stres yanıtı ile ilgili yeni ve doğrudan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini gösteren çalışmalarla genişlemektedir.



## 5.1. Hücresel Stres Yanıtları: Ferroptoz, Otofaji ve Mitokondriyal Koruma

Bu ajanlar, nöronal bütünlüğü korumak için kritik hücresel koruma mekanizmalarını hedeflemektedir:

**Ferroptozun Doğrudan Baskılanması:** Diyabetik kognitif disfonksiyon modelinde Sitagliptin, öğrenme ve bellek bozukluklarını anlamlı şekilde düzeltmiştir. Bu etki, diyabete bağlı metabolik bozuklukların iyileşmesinden bağımsız olarak, nöronlarda ferroptozun güçlü bir şekilde baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sitagliptin, Nrf2 proteini ile doğrudan bağlanarak Nrf2 aktivasyonunu artırmış; böylece Nrf2–SLC7A11–GPX4 eksenini uyarılmış, glutasyon rezervleri yükselmiş ve lipid peroksidasyonu inhibe edilmiştir. Nrf2 susturulduğunda sitagliptin'in ferroptozu önleyici etkilerinin kaybolması, mekanizmanın Nrf2-bağımlı olduğu bildirilmiştir (Meng et al., 2025).

**Otofaji ve Stres Yanıtı Aktivasyonu:** 2024 yılında yayımlanan bir çalışma, nöbet (seizure) sonrası beyin hasarı modelinde bir DPP-4 inhibitörü olan Alogliptin'in nöroprotektif ve otofaji-uyarıcı etkilerini kanıtlamıştır. Alogliptin uygulanan ratlerde, nöbet sonrası oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal hasar belirteçlerinde anlamlı azalma sağlanmıştır. İlaç, otofaji ile ilişkili hücresel savunma mekanizmalarını (örneğin AMPK / SIRT1 / Nrf2 gibi) aktive etmiş ve otofaji akışını artırarak nöronal bütünlüğü desteklemiştir (El-Sayed, Ali, & Ibrahim, 2024).

**Mitokondriyal Koruma:** Omarigliptin, diyabetik kognitif disfonksiyon modelinde bilişsel işlevlerde iyileşme sağlamış ve mitokondriyal disfonksiyonu ile oksidatif hasarı azaltmıştır. Moleküler düzeyde, Omarigliptin mitokondriyal iç zar proteini SIRT3 ifadesini artırmış ve SIRT3 altkolları olan FOXO3a ile SOD2 aracılığıyla antioksidan savunmayı güçlendirmiştir. İlginç biçimde, SIRT3'ün genetik olarak baskılanması (knockdown) durumunda, Omarigliptin'in hem mitokondriyal koruyucu hem de bilişsel iyileştirici etkisi ortadan kalkmıştır. Bu bulgu, nöroproteksiyon mekanizmasının SIRT3 bağımlı mitokondriyal yollarla olabileceği şeklinde bildirilmiştir (X. Li et al., 2022).

## 5.2. Glial Aktivasyonun Baskılanması ve Nöroinflamasyon

DPP-4 inhibitörlerinin ağrı ve nöroinflamasyon süreçlerinde önemli bir oyuncu olan glial hücreleri modüle ettiği gösterilmiştir. DPP-4 inhibitörlerinin nöroprotektif özellikleri son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekerken, Teneligliptin üzerine yapılan deneysel çalışmalar bu ilacın periferik sinir yaranmasına bağlı nöropatik ağrı üzerinde belirgin terapötik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. Teneligliptin üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetik rat modelinde morfin toleransı ile ilişkili spinal mikrogial aktivasyonun

ilacın eş-infüzyonu ile anlamlı biçimde baskılandığı bildirilmiştir (Kuthati, Rao, Huang, Busa, & Wong, 2023). Kısmi siyatik sinir transeksiyonu (partial sciatic nerve transection, PSNT) ile oluşturulan nöropatik ağrı modelinde gerçekleştirilen çalışma, Teneligliptin'in hem mekanik allodiniyi hem de termal hiperaljeziyi anlamlı biçimde azalttığını bildirmiştir. Bu analjezik etki, yalnızca duyuşsal yanıtın modülasyonu ile sınırlı değildir; aynı zamanda altta yatan nöroinflamatuvar süreçlerin baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Omuriliğin dorsal horn bölgesinde Teneligliptin uygulaması sonrasında **glial hücre aktivasyonunun** (özellikle astrosit belirteci olan GFAP ekspresyonunun) belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (Kuthati, Rao, Busa, & Wong, 2021). Bu bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin sinir hasarı sonrası ortaya çıkan glia aktivasyonu ve inflamasyonu hedefleyerek **nöroinflamatuvar yükü azalttığını** ve böylece nöroprotektif bir etki oluşturduğunu desteklemektedir.

### 5.3. Nörometabolik Modülasyon ve Hormonal Etkileşimler

2025 yılında yayınlanan bir çalışma, tip 2 diyabetli hastalarda vildagliptin tedavisinin bağırsak mikrobiyotasını kısa-zincirli yağ asidi üreticiler lehine modüle ettiğini; sistemik inflamasyonu azalttığını (MCP-1, IFN- $\gamma$  azalması; IL-4, IL-10 artışı) ve plazmadaki nörobesin/ nörometabolit profili — özellikle kolin, betain, dimetilamin düzeylerinin artışı — yönünde değişiklik gösterdiğini bildirmiştir (de Macedo et al., 2025). Bu değişiklikler, yalnızca metabolik denge üzerine değil; nörolojik sağlık ve beyin beslenmesi açısından da faydalı olabilir. Bu bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklara karşı doğrudan beyin-içi etkilerinin ötesinde bağırsak-beyin mikrobiyota-metabolit eksenini aracılığıyla da nöroproteksiyon sağlayabileceğini düşündürmektedir.

### 5.4. Merkezi Sinir Sisteminde Hormonal Etkileşim

2024 yılında yapılan bir non-human primat çalışması, sitagliptin'in klinik dozlarda uygulandığında hem plazma hem de beyin-omurilik sıvısı (CSF) düzeylerinde GLP-1 ve GIP artırdığını göstermiştir (Y. Li et al., 2024). Bu bulgu, endojen incretin sisteminin beyinde de aktive olabileceğini; dolayısıyla DPP-4 inhibitörlerinin nörodejeneratif hastalıklarda tedavi potansiyelinin yalnızca hayvan model verilerine değil, insan ve primat fizyolojisine daha yakın modellerde de var olduğunu göstermektedir.

## 6. Sonuç

Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik araştırmalar, DPP-4 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlayan antidiabetik ajanlar olmanın ötesine geçerek nörodejeneratif hastalıklarda da potansiyel terapötik faydalar sunabileceğini ortaya koymaktadır. Bu ajanların GLP-1 düzeylerini artırmaları, nöroinflamasyonu azaltmaları, oksidatif stresle mücadeleyi desteklemeleri ve hücrel enerji metabolizmasını iyileştirmeleri,

nöroprotektif etkilerinin temel mekanizmaları arasında yer almaktadır. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi önemli nörodejeneratif bozukluklarda, deneysel modellerde gösterilen antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik özellikler, DPP-4 inhibitörlerinin sinir hücrelerini hem koruyucu hem de onarıcı bir potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmeler, sinaptik plastisitenin desteklenmesi ve dopaminerjik sistem üzerine olumlu etkiler, bu ajanların nörolojik hastalıkların ilerleyişini yavaşlatma konusunda umut vaat eden biyolojik hedefler olabileceğini göstermektedir.

Mevcut bulgular, gliptinlerin nörodejeneratif süreçlerde tamamlayıcı bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilebileceğini ortaya koysa da bu etkilerin klinik yansımalarını netleştirmek için daha geniş örneklemli, uzun süreli ve karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, elde edilen veriler DPP-4 inhibitörlerinin gelecekte metabolik ve nörolojik hastalıklar arasındaki köprüde önemli bir terapötik sınıf haline gelebileceğini göstermektedir.

**Tablo 1.** Nörodejeneratif hastalık modelleri ve kronik hasar senaryoları

Hastalık Modeli / İncelenen Etki	DPP-4 İnhibitorü	Temel Bulgular ve Mekanizmalar	Kaynaklar (Yıl/Yazar)
<b>Parkinson Hastalığı (Pozitif Bulgular)</b>	Sitagliptin	Motor/bilişsel fonksiyon bozulmalarını geri çevirir. <b>PI3K/AKT</b> ve <b>Nrf2</b> yoluyla aktivasyonu ile koruma sağlar.	(Soni et al., 2025)
<b>Parkinson Hastalığı (Negatif Bulgular)</b>	Saksagliptin	Dopaminerjik nöronal kaybı ve nörodejenerasyonu önlemede <b>etkili olmadığı</b> bildirilmiştir.	(Turnes et al., 2018)
<b>Parkinson Hastalığı (Pozitif Bulgular)</b>	Vildagliptin	Motor performansı iyileştirir. <b>RAGE-NFκB/Nrf2</b> yolunu hedefleyerek inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu azaltır.	(Abdelsalam & Safar, 2015)
<b>Parkinson Hastalığı (Pozitif Bulgular)</b>	Saksagliptin	Motor performansı iyileştirmiş; <b>antioksidan, antiinflamatuvar</b> ve <b>nörorestoratif</b> mekanizmalarla dopaminerjik nöronları korumuştur.	(Nassar et al., 2015)
<b>Alzheimer Hastalığı (AD)</b>	Sitagliptin	Diyabetli ratlarda <b>AChE, BACE-1, DPP-4, GSK-3β</b> düzeylerini düşürerek, Alzheimer benzeri biyobelirteçleri normalize eder.	(Mani & Arfeen, 2024)
<b>Alzheimer Benzeri Nörodejeneratif Model</b>	Linagliptin	Bilişsel işlevlerde iyileşme, nöronal kayıp ve <b>amiloid/ptau birikiminde azalma</b> .	(Siddiqui et al., 2021)

<b>Alzheimer Hastalığı (AD)</b>	Linagliptin	Bilişsel eksiklikleri hafifletir; <b>amiloid beta, tau fosforilasyonu ve nöroinflamasyonu</b> azaltır.	(Kosaraju et al., 2017)
<b>AD (A<math>\beta</math> Nörotoksitesi)</b>	Linagliptin	<b>Amyloid <math>\beta</math> kaynaklı insülin sinyal bozukluğunu</b> düzelterek GSK-3 $\beta$ aktivasyonunu ve tau hiperfosforilasyonunu önler.	(Kornelius et al., 2015)
<b>Diyabetik Kognitif Disfonksiyon (DCD)</b>	Sitagliptin	Öğrenme ve bellek bozukluklarını düzeltir. <b>Nrf2-SLC7A11-GPX4</b> eksenini aktive ederek <b>ferroptozu</b> güçlü şekilde baskılar.	(Meng et al., 2025)
<b>T2D'ye Bağlı Nörobiyolojik Patolojiler</b>	Linagliptin	Nöronal insülin sinyalizasyonunu yeniden aktive eder; glial inflamasyonu, amiloid/ $\beta$ tau birikimini ve oksidatif stresi baskılar.	(Siddiqui et al., 2023)
<b>Diyabete Bağlı Dopaminerjik Hasar</b>	Linagliptin	Yaşa bağlı dopaminerjik sinir hücresi dejenerasyonunu ve işlev kaybını yavaşlatır.	(Lietzau et al., 2020)
<b>T2DM (Klinik Çalışma)</b>	Vildagliptin	Yaşlı T2DM hastalarında <b>bilişsel testlerde ("kopyalama" alt alanı)</b> anlamlı düzelme sağlamıştır.	(Ates Bulut et al., 2020)
<b>T2D'ye Bağlı Bilişsel Bozukluk</b>	Alogliptin	Hipokampal insülin direncini düzelttiği, amiloid birikimi ve glial reaksiyonun azaldığı görülmüştür.	(Rahman et al., 2020)

**Tablo 2.** Akut nörolojik hasar ve vasküler bozukluk modelleri

<b>Akut Hasar Modeli / İncelenen Etki</b>	<b>DPP-4 İnhibitörü</b>	<b>Temel Bulgular ve Mekanizmalar</b>	<b>Kaynaklar (Yıl/Yazar)</b>
<b>Travmatik Beyin Yaralanması (TBI)</b>	Saksagliptin	Oksidatif stres ve nöroinflamasyon belirteçlerinde belirgin düşüş; <b>apoptoz yollarının baskılanması</b> saptanmıştır.	(Baral et al., 2025)
<b>Akut Omurilik Yaralanması (SCI)</b>	Sitagliptin	<b>ER stresine bağlı nöronal apoptozu</b> azaltır; sinir lifi rejenerasyonu ve işlevsel motor iyileşme gözlemlenmiştir.	(Tang et al., 2023)
<b>İntraserebral Kanama (ICH)</b>	Vildagliptin	Nörolojik defisit skorlarını iyileştirir; <b>Apoptoz</b> ve <b>ferroptozu</b> inhibe eder. Nöroinflamasyonu azaltır.	(Y. Zhang et al., 2022)
<b>Serebral İskemi (İnme)- GLP1R Bağımsız</b>	Linagliptin	İskemik hasarı <b>GLP1 Reseptöründen bağımsız</b> olarak azaltmıştır.	(Darsalia et al., 2015)
<b>Serebral İskemi (İnme)</b>	Linagliptin	Beyin infarktüsünü azaltır. <b>Akt/mTOR</b> yolağını aktive ederek, anti-apoptotik etkiyle nöronal hücre ölümünü baskılar.	(G. Zhang et al., 2020)
<b>Serebral İskemi (İnme) ve KBB</b>	Alogliptin	Serebral enfarktüsü ve <b>KBB geçirgenliğini</b> azaltır. Sıkı bağlantı proteinlerini (Okludin, ZO1) geri kazandırır.	(Hao et al., 2019)
<b>Serebral İskemi (İnme)</b>	Vildagliptin	Nörolojik skorları iyileştirir. <b>PI3K/AKT/mTOR yolağı aktivasyonu</b> ile antioksidan ve anti-apoptotik etkiler gösterir.	(El-Marasy et al., 2018)

<b>Vasküler Patoloji (T2D'ye bağlı)</b>	Linagliptin	KBB bütünlüğünü geri kazandırmış, T2D kaynaklı anjiyogenezisi normalize etmiş.	(Elabi et al., 2023)
<b>Serebral Mikrovasküler Patoloji (Genel)</b>	Alogliptin	<b>KBB bütünlüğünün korunması</b> , mikrovasküler patolojilerin önlenmesi; oksidatif ve inflamatuvar yanıtın azalması.	(Shigematsu et al., 2020)

**Tablo 3. Toksik ve metabolik hasar modelleri**

<b>Hasar Modeli / İncelenen Etki</b>	<b>DPP-4 İnhibitörü</b>	<b>Temel Bulgular ve Mekanizmalar</b>	<b>Kaynaklar (Yıl/Yazar)</b>
<b>Kemoterapiye Bağlı Kognitif Bozulmalar</b>	Vildagliptin	Bilişsel performansı iyileştirir. <b>Nöroinflamasyon ve oksidatif stresi</b> azaltır. AMPK/Akt/CREB/BDNF sinyal yollarını aktive eder.	(Mahmoud et al., 2023)
<b>Kadmiyum Kaynaklı Kognitif Bozukluk</b>	Linagliptin	Bilişsel bozuklukları azaltır. <b>SIRT1/Nrf2/HO-1</b> yolunu aktive eder; <b>amiloid/p-tau</b> birikimini engeller.	(Arab et al., 2023)
<b>Diyabetik Retina Nörodejenerasyonu</b>	Sitagliptin	Presinaptik sinaptik proteinlerin (örn. sinapsin I) düşüşünü önler. <b>Sinaptik işlev</b> üzerinde koruyucu etki gösterir.	(Ramos et al., 2021)
<b>Metabolik Kökenli Beyin Hasarları (Genel)</b>	Vildagliptin	Hafıza ve öğrenme performansını iyileştirir; Bcl2/Bax oranını artırır, oksidatif stresi azaltır.	(Yossef et al., 2020)
<b>Obezite/İnsülin Direncine Bağlı Kognitif Bozukluk</b>	Vildagliptin + Enerji Kısıtlaması	<b>Beyin insülin duyarlılığı, sinaptik plastisite ve mitokondriyal fonksiyonu</b> iyileştirir.	(Pintana et al., 2016)
<b>Diyabete Bağlı Vasküler Demans</b>	Vildagliptin	Endotel disfonksiyonu, KBB geçirgenliği, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak öğrenme/hafızayı iyileştirir.	(Jain & Sharma, 2015)
<b>Obesiteye Bağlı Sinaptik Dejenerasyon</b>	Vildagliptin	HFD kaynaklı hipokampal dendritik spine yoğunluğu azalmasını insülin duyarlılığını düzelterek normale yakın seviyelere geri döndürür.	(Sripetchwandeet et al., 2014)

**Tablo 4. Yeni mekanizmalar ve sinyal yolları**

<b>Yeni Mekanizma / İncelenen Etki</b>	<b>DPP-4 İnhibitörü</b>	<b>Açıklama ve Etki Alanı</b>	<b>Kaynaklar (Yıl/Yazar)</b>
<b>Bağırsak-Beyin Eksenine Modülasyonu</b>	Vildagliptin	Bağırsak mikrobiyotasını <b>SCFA üreticileri</b> lehine modüle eder. Sistemik inflamasyonu ve <b>nörometabolit</b> profilini iyileştirir.	(de Macedo et al., 2025)
<b>Ferroptozun Doğrudan Baskılanması</b>	Sitagliptin	Nöronlarda <b>ferroptozu</b> güçlü şekilde baskılar. <b>Nrf2 proteini ile doğrudan bağlanarak</b> bu etkiyi sağlar.	(Meng et al., 2025)
<b>Otofaji ve Stres Yanıtı Aktivasyonu</b>	Alogliptin	Nöbet sonrası beyin hasarında <b>otofaji-uyarıcı</b> ve nöroprotektif etki gösterir. <b>AMPK / SIRT1 / Nrf2</b> gibi hücre stres yanıtı mekanizmalarını aktive eder.	(El-Sayed et al., 2024)

<b>Nörohormonal Etki (Klinik Öncesi)</b>	Sitagliptin	Klinik dozlarda plazma ve <b>beyin-omurilik sıvısı (CSF)</b> düzeylerinde GLP-1 ve GIP artırdığını gösteren primat çalışması.	(Y. Li et al., 2024)
<b>Gliyal Aktivasyonun Baskılanması (Morfin Toleransı)</b>	Teneligliptin	Diyabetik rat modelinde morfin toleransı ile ilişkili spinal <b>mikroglial aktivasyonu</b> baskılar.	(Kuthati et al., 2023)
<b>Mitokondriyal Koruma (SIRT3 Bağımlı)</b>	Omarigliptin	Mitokondriyal fonksiyonu korur. <b>SIRT3 ifadesini</b> artırarak antioksidan savunmayı güçlendirir. Bu etki <b>SIRT3'e bağımlıdır</b> .	(X. Li et al., 2022)
<b>Gliyal Aktivasyonun Baskılanması (Nöropatik Ağrı)</b>	Teneligliptin	Nöropatik ağrıyı azaltır. Omurilikte <b>gliyal hücre aktivasyonunu</b> (GFAP ekspresyonu) baskılar.	(Kuthati et al., 2021)

## KAYNAKÇA

- Abdelsalam, R. M., & Safar, M. M. (2015). Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways. *J Neurochem*, *133*(5), 700-707. doi:10.1111/jnc.13087
- Al-Badri, G., Leggio, G. M., Musumeci, G., Marzagalli, R., Drago, F., & Castorina, A. (2018). Tackling dipeptidyl peptidase IV in neurological disorders. *Neural Regen Res*, *13*(1), 26-34. doi:10.4103/1673-5374.224365
- Angelopoulou, E., & Piperi, C. (2018). DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*, *6*(12), 255. doi:10.21037/atm.2018.04.41
- Arab, H. H., Eid, A. H., Alsufyani, S. E., Ashour, A. M., El-Sheikh, A. A. K., Darwish, H. W., & Georgy, G. S. (2023). Neuroprotective Impact of Linagliptin against Cadmium-Induced Cognitive Impairment and Neuropathological Aberrations: Targeting SIRT1/Nrf2 Axis, Apoptosis, and Autophagy. *Pharmaceuticals (Basel)*, *16*(8). doi:10.3390/ph16081065
- Ates Bulut, E., Sahin Alak, Z. Y., Dokuzlar, O., Kocyigit, S. E., Soysal, P., Smith, L., & Isik, A. T. (2020). Cognitive and metabolic outcomes of vildagliptin addition to the therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: 26 week follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*, *88*, 104013. doi:10.1016/j.archger.2020.104013
- Baral, B., Chauhan, C., Mishra, T., & Kaundal, R. K. (2025). Neuroprotective effects of Saxagliptin in traumatic brain injury: ameliorating oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis. *Metab Brain Dis*, *40*(4), 175. doi:10.1007/s11011-025-01584-z
- Darsalia, V., Larsson, M., Nathanson, D., Drucker, D., Nystrom, T., Klein, T., & Patrone, C. (2015). The neuroprotective efficacy of the DPP-4 inhibitor linagliptin against stroke is not mediated by GLP-1 receptor activation. *Diabetologia*, *58*, S35.
- de Macedo, J. C. C., Guadagnini, D., Assalin, H. B., Oliveira, E. S., Magro, D. O., Alborghetti, M. R., . . . Saad, M. J. A. (2025). Vildagliptin modulates the microbiota and induces an immunometabolic profile compatible with neuroprotection in type 2 diabetes. *Sci Rep*, *15*(1), 27932. doi:10.1038/s41598-025-12990-9
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, *368*(9548), 1696-1705. doi:10.1016/s0140-6736(06)69705-5
- El-Marasy, S. A., Abdel-Rahman, R. F., & Abd-Elsalam, R. M. (2018). Neuroprotective effect of vildagliptin against cerebral ischemia in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, *391*(10), 1133-1145. doi:10.1007/s00210-018-1537-x
- El-Sayed, S. S., Ali, S. O., & Ibrahim, W. W. (2024). Potential neuroprotective and autophagy-enhancing effects of alogliptin on lithium/pilocarpine-induced seizures in rats: Targeting the AMPK/SIRT1/Nrf2 axis. *Life Sci*, *352*, 122917. doi:10.1016/j.lfs.2024.122917

- Elabi, O. F., Karampatsi, D., Vercaalsteren, E., Lietzau, G., Nyström, T., Klein, T., . . . Paul, G. (2023). DPP-4 Inhibitor and Sulfonylurea Differentially Reverse Type 2 Diabetes-Induced Blood-Brain Barrier Leakage and Normalize Capillary Pericyte Coverage. *Diabetes*, 72(3), 405-414. doi:10.2337/db22-0674
- Gallwitz, B. (2019). Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in endocrinology*, 10, 389.
- Gilbert, M. P., & Pratley, R. E. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 178. doi:10.3389/fendo.2020.00178
- Hao, F. L., Han, X. F., Wang, X. L., Zhao, Z. R., Guo, A. H., Lu, X. J., & Zhao, X. F. (2019). The neurovascular protective effect of alogliptin in murine MCAO model and brain endothelial cells. *Biomed Pharmacother*, 109, 181-187. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.064
- Jain, S., & Sharma, B. (2015). Neuroprotective effect of selective DPP-4 inhibitor in experimental vascular dementia. *Physiol Behav*, 152(Pt A), 182-193. doi:10.1016/j.physbeh.2015.09.007
- Kornelius, E., Lin, C. L., Chang, H. H., Li, H. H., Huang, W. N., Yang, Y. S., . . . Huang, C. N. (2015). DPP-4 Inhibitor Linagliptin Attenuates A $\beta$ -induced Cytotoxicity through Activation of AMPK in Neuronal Cells. *CNS Neurosci Ther*, 21(7), 549-557. doi:10.1111/cns.12404
- Kosaraju, J., Holsinger, R. M. D., Guo, L., & Tam, K. Y. (2017). Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*, 54(8), 6074-6084. doi:10.1007/s12035-016-0125-7
- Kuthati, Y., Rao, V. N., Busa, P., & Wong, C. S. (2021). Teneligliptin Exerts Antinociceptive Effects in Rat Model of Partial Sciatic Nerve Transection Induced Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel)*, 10(9). doi:10.3390/antiox10091438
- Kuthati, Y., Rao, V. N., Huang, W. H., Busa, P., & Wong, C. S. (2023). Teneligliptin Co-Infusion Alleviates Morphine Tolerance by Inhibition of Spinal Microglial Cell Activation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Antioxidants (Basel)*, 12(7). doi:10.3390/antiox12071478
- Li, X., Yin, Y., Li, W., Li, S., Zhang, D., & Liu, Z. (2022). Omarigliptin alleviates cognitive dysfunction in Streptozotocin-induced diabetic mouse. *Bioengineered*, 13(4), 9387-9396. doi:10.1080/21655979.2022.2055699
- Li, Y., Vaughan, K. L., Wang, Y., Yu, S. J., Bae, E. K., Tamargo, I. A., . . . Greig, N. H. (2024). Sitagliptin elevates plasma and CSF incretin levels following oral administration to nonhuman primates: relevance for neurodegenerative disorders. *Geroscience*, 46(5), 4397-4414. doi:10.1007/s11357-024-01120-4
- Lietzau, G., Magni, G., Kehr, J., Yoshitake, T., Candeias, E., Duarte, A. I., . . . Patrone, C. (2020). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas prevent the progressive impairment of the nigrostriatal dopaminergic system induced by diabetes during aging. *Neurobiol Aging*, 89, 12-23. doi:10.1016/j.neurobiola-



ging.2020.01.004

- Lin, Y. H., Hsu, C. C., Liu, J. S., Chang, K. C., & Huang, J. A. (2023). Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors was associated with a lower risk of Parkinson's disease in diabetic patients. *Sci Rep*, *13*(1), 22489. doi:10.1038/s41598-023-49870-z
- Liu, Q. K. (2024). Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *15*, 1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292
- Maanvi, Kumari, S., & Deshmukh, R. (2023). Dipeptidyl peptidase 4(DPP4) inhibitors stride up the management of Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*, *939*, 175426. doi:10.1016/j.ejphar.2022.175426
- Mahmoud, A. M. A., Mantawy, E. M., Wahdan, S. A., Ammar, R. M., & El-Demerdash, E. (2023). Vildagliptin restores cognitive function and mitigates hippocampal neuronal apoptosis in cisplatin-induced chemo-brain: Imperative roles of AMPK/Akt/CREB/ BDNF signaling cascades. *Biomed Pharmacother*, *159*, 114238. doi:10.1016/j.biopha.2023.114238
- Mani, V., & Arfeen, M. (2024). In Vivo and Computational Studies on Sitagliptin's Neuroprotective Role in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Alzheimer's Disease. *Brain Sci*, *14*(12). doi:10.3390/brainsci14121191
- Meng, H., Xie, Z., Xu, T., Kong, S., Wang, M., Zhu, Q., . . . Che, H. (2025). Sitagliptin inhibits neuronal ferroptosis to alleviate cognitive dysfunction by activating Nrf2-SLC7A11-GPX4 axis in diabetic mice. *Int Immunopharmacol*, *167*, 115672. doi:10.1016/j.intimp.2025.115672
- Mentlein, R., Gallwitz, B., & Schmidt, W. E. (1993). Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*, *214*(3), 829-835. doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x
- Nassar, N. N., Al-Shorbagy, M. Y., Arab, H. H., & Abdallah, D. M. (2015). Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. *Neuropharmacology*, *89*, 308-317. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.10.007
- Pintana, H., Tanajak, P., Pratchayasakul, W., Sa-Nguanmoo, P., Chunchai, T., Satjaritanun, P., . . . Chattipakorn, S. C. (2016). Energy restriction combined with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor exerts neuroprotection in obese male rats. *Br J Nutr*, *116*(10), 1700-1708. doi:10.1017/s0007114516003871
- Rahman, S. O., Kaundal, M., Salman, M., Shrivastava, A., Parvez, S., Panda, B. P., . . . Najmi, A. K. (2020). Alogliptin reversed hippocampal insulin resistance in an amyloid-beta fibrils induced animal model of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, *889*, 173522. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173522
- Ramos, H., Bogdanov, P., Sabater, D., Huerta, J., Valeri, M., Hernández, C., & Simó, R. (2021). Neuromodulation Induced by Sitagliptin: A New Strategy for Treating Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*, *9*(12). doi:10.3390/biomedicines9121772
- Shigematsu, N., Kawashiri, T., Kobayashi, D., Shimizu, S., Mine, K., Hiromoto, S., . . .

- Shimazoe, T. (2020). Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro. *Sci Rep*, 10(1), 6734. doi:10.1038/s41598-020-62738-w
- Siddiqui, N., Ali, J., Parvez, S., Najmi, A. K., & Akhtar, M. (2023). Neuroprotective Role of DPP-4 Inhibitor Linagliptin Against Neurodegeneration, Neuronal Insulin Resistance and Neuroinflammation Induced by Intracerebroventricular Streptozotocin in Rat Model of Alzheimer's Disease. *Neurochem Res*, 48(9), 2714-2730. doi:10.1007/s11064-023-03924-w
- Siddiqui, N., Ali, J., Parvez, S., Zameer, S., Najmi, A. K., & Akhtar, M. (2021). Linagliptin, a DPP-4 inhibitor, ameliorates A $\beta$  (1-42) peptides induced neurodegeneration and brain insulin resistance (BIR) via insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in rat model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 195, 108662. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108662
- Soni, R., Pankaj, V., Roy, S., Khairnar, A., & Shah, J. (2025). Upregulation of the PI3K/AKT and Nrf2 Pathways by the DPP-4 Inhibitor Sitagliptin Renders Neuroprotection in Chemically Induced Parkinson's Disease Mouse Models. *ACS Chem Neurosci*, 16(7), 1402-1417. doi:10.1021/acscchemneuro.5c00112
- Sripetchwandee, J., Pipatpiboon, N., Pratchayasakul, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2014). DPP-4 inhibitor and PPAR $\gamma$  agonist restore the loss of CA1 dendritic spines in obese insulin-resistant rats. *Arch Med Res*, 45(7), 547-552. doi:10.1016/j.arcmed.2014.09.002
- Tang, C., Xu, T., Dai, M., Zhong, X., Shen, G., & Liu, L. (2023). Sitagliptin attenuates neuronal apoptosis via inhibiting the endoplasmic reticulum stress after acute spinal cord injury. *Hum Exp Toxicol*, 42, 9603271231168761. doi:10.1177/09603271231168761
- Turnes, J. M., Bassani, T. B., Souza, L. C., & Vital, M. (2018). Ineffectiveness of saxagliptin as a neuroprotective drug in 6-OHDA-lesioned rats. *J Pharm Pharmacol*, 70(8), 1059-1068. doi:10.1111/jphp.12936
- Yossef, R. R., Al-Yamany, M. F., Saad, M. A., & El-Sahar, A. E. (2020). Neuroprotective effects of vildagliptin on drug induced Alzheimer's disease in rats with metabolic syndrome: Role of hippocampal klotho and AKT signaling pathways. *Eur J Pharmacol*, 889, 173612. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173612
- Zhang, G., Kim, S., Gu, X., Yu, S. P., & Wei, L. (2020). DPP-4 Inhibitor Linagliptin is Neuroprotective in Hyperglycemic Mice with Stroke via the AKT/mTOR Pathway and Anti-apoptotic Effects. *Neurosci Bull*, 36(4), 407-418. doi:10.1007/s12264-019-00446-w
- Zhang, Y., Zhang, X., Wee Yong, V., & Xue, M. (2022). Vildagliptin improves neurological function by inhibiting apoptosis and ferroptosis following intracerebral hemorrhage in mice. *Neurosci Lett*, 776, 136579. doi:10.1016/j.neulet.2022.136579



**Bölüm**

**2**

**VENÖZ TROMBOEMBOLİZM RİSK FAKTÖRLERİ  
VE ÖNLENMESİ**



*Sıdıka Yetimoğlu akır<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> (Araştırma Görevlisi)

İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Malatya

Orchid ID: 0009-0005-2792-7679

## GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)'yi içeren, önemli mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkili olan önemli bir sağlık sorunudur (Lewis et al., 2023; Lutsey & Zakai, 2023). Özellikle bazı hasta grupları risk altındadır. Örneğin; kanser hastaları, ortopedik cerrahi başta olmak üzere cerrahi operasyon geçirmiş hastalar, kritik hastalar, hamile hastalar, uzun süre hareketsiz kalması gereken hastalar, obezi hastalar ve önceden inme öyküsü olan hastalar VTE açısından risk altında olup profilaksi uygulanması gerekmektedir (Lutsey & Zakai, 2023). Kritik hastalarda özellikle yoğun bakımda kalıŐ süresinde artış, mekanik ventilasyon süresinin uzaması VTE riskinde artıŐa neden olabilir. Bu durum kritik hastalarda mortalite riskinde önemli bir artıŐa neden olur. Genellikle bu hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece farmakolojik ya da nonfarmakolojik profilaksi olarak bilinen mekanik profilaksi yöntemleri uygulanabilir. Kanser hastaları da risk altındadır. Uzun süre hareketsiz kalacak olan kanser hastalarında da kontrendikasyon olmadığı sürece profilaksi uygulanabilir. İlaçla profilakside genel olarak antikoagülanlar kullanılmaktadır. Nonfarmakolojik profilakside ise pnömotik çorap gibi mekanik profilaksi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu bölümde VTE epidemiyolojisinden, patofizyolojisinden, risk faktörlerinden, profilakside kullanılan farmakolojik ajanlardan ve bu ajanların yan etkileri ve kontrendikasyonlarından kısaca bahsedilecektir.

### Epidemiyoloji

VTE dünya çapında en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir (Pastori et al., 2023). Avrupa ve Amerika'da VTE görülme sıklığı yaklaşık olarak 1000 kişiden 1-2 kişi olarak belirtilmiştir (Wendelboe & Raskob, 2016). Asya'da bu oran daha düşük olarak belirtilmiştir. Güney Kore'de bu oran yaklaşık olarak 1000 kişide 0,2 olarak belirtilmiştir (Hong et al., 2018). Norveç'te genel popülasyon üzerinde yapılan önceki bir çalışmada VTE insidans oranı 1000 kişi-yıl başına 1,43, DVT insidans oranı 1000 kişi-yıl başına 0,93 ve PE insidans oranı 1000 kişi-yıl başına 0,50 olarak tahmin edilmiştir (Pastori et al., 2023; Naess et al., 2007). Tromboemboli görülme sıklığı yaŐla beraber artmaktadır. Daha ileri yaŐlarda VTE riskinin daha yüksek olması, kısmen yaşlı bireylerde obezite, kanser, hastaneye yatış veya diğer eşlik eden hastalıklar gibi VTE risk faktörlerinin daha yüksek prevalansından kaynaklanıyor olabilir. Pıhtılaşma faktörü konsantrasyonları da tipik olarak yaŐla birlikte artmaktadır, bu da yaşlı yetişkinlerde VTE riskinin artmasını kısmen açıklayabilir (Lutsey & Zakai, 2023). Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise özellikle 55 yaŐtan küçük kadın hastalarda erkeklere göre sık görülür. Bu durum menopoz öncesi duruma denk geldiği düşünöldüğünde, östrojenin VTE için bir risk faktörü olmasıyla açıklanabilir (Wendelboe & Raskob, 2016). Doğurganlık ve doğum kontrol hapı kullanımı gibi artmış risk faktörlerinin de var olması nedeniyle kadınlarda VTE insidansının fazla olması daha muhtemeldir (Lutsey & Za-

kai, 2023). Ancak son yıllarda tanı ve tedavi yönetimindeki çeşitli gelişmeler, VTE ile ilgili vaka ve ölüm oranlarında 100.000 kişide 12,8'den 6,5'e kadar doğrusal bir azalmaya yol açmış ve cinsiyete özgü önemli farklılıklar görülmemiştir (Pastori et al., 2023; Barco et al., 2020).

### **Patofizyoloji**

VTE, neredeyse tüm venöz bölgelerde trombüs oluşumu ile karakterizedir. Venöz trombüsler daha sıklıkla alt ekstremitelerin dilate sinüslerinde bulunur ve trombositler, kırmızı kan hücreleri, lökositler ve fibrin ile zenginleştirilmiş laminer bir yapıya sahiptir (Pastori et al., 2023). Trombüs büyümesinin ilk aşamalarında endotelyuma sıkıca yapışmaz ve PE'ye yol açabilir. Rudolph Virchow tarafından venöz tromboembolizme yol açan üç neden Virchow üçlüsü olarak öne sürülmüştür. Bu üç neden; venöz staz, kanın aşırı pıhtılaşması ve damar duvarı hasarı olarak özetlenebilir. Venöz staz, hareketsizliğin bir sonucu olarak meydana gelebilir. Pıhtılaşma faktörlerinin veya doğal antikoagülanların çeşitli hematolojik anormallikleri, kanın hiperkoagülabilesini ve trombotik riski artırır. Damar duvarı hasarı, pıhtılaşma enzimlerinin ve kofaktörlerin dolaşımını teşvik eder. İleri yaşa ek olarak, tüm bu bileşenler VTE için bilinen mevcut risk faktörlerini etkilemektedir (Phillippe & Glazier, 2017).

### **Risk Faktörleri**

VTE için pek çok risk faktörü belirlenebilir. Risk faktörleri arasında en fazla ileri yaş, VTE öyküsü ve kanserden bahsedilir. Bunlar dışında da pek çok risk faktörü bulunmaktadır. VTE hastanın kalıcı durumu ya da akut durumuyla ilişkili olarak meydana gelebilir. Risk faktörleri; güçlü, orta ve zayıf risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. Güçlü risk faktörleri; alt ekstremitte kırığı, son 3 ay içerisinde kalp yetmezliği ya da artrial fibrilasyon nedeniyle hastaneye yatış, kalça ve diz protezi, büyük travma, son 3 ay içerisinde miyokard infarktüsü, önceden geçirilmiş VTE ve omurilik yaralanmasıdır. Orta risk faktörleri; artroskopik diz ameliyatı, santral venöz kateter varlığı, otoimmün hastalıklar, doğum sonrası dönem, enfeksiyon, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Düşük risk faktörleri ise; 3 günden fazla yatak istirahati, diyabet, oturmaya bağlı hareketsizlik, artan yaş, obezite ve gebelik olarak sınıflandırılabilir (Dicks et al., 2024). Kullanılan bazı ilaçlarda VTE için risk oluşturabilmektedir. Bu ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir (Haddad & Greeno, 2006).

Tablo 1. Venöz Tromboemboliz ile ilişkili ilaçlar

Venöz Tromboembolizm ile İlişkili İlaçlar	
1.	Talidomid ve analogları
2.	Sisplatin
3.	L-asparginaz
4.	Fluorourasil
5.	Bleomisin ve mitomisin
6.	Tamoksifen
7.	Bevasizumab
8.	Eritropoietin
9.	Oral kontraseptifler

### Kanser

Kanser VTE gelişimi için önemli bir risk faktörü olup, kanser olan bireyler kanser olmayanlara göre 4 ila 6,5 kat daha fazla VTE riski altındadırlar (Agnelli et al., 2018). Kanser tanısının konulmasından sonraki 3 ay içerisinde VTE riski oldukça yüksektir. Bu durum muhtemelen ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi ile ilişkilidir. Aynı zamanda kanser hastalarında sık kullanılan santral venöz kateter varlığı da VTE oranında artışa neden olmaktadır. VTE Kanser hastalarında mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili olup hastalığın ilerlemesinden sonra en sık ikinci ölüm nedenidir. VTE riski kanser yeri ve evresi, malignite tedavisi, hasta ile ilgili faktörler ve tümörler ilgili faktörlere bağlı olarak değişmektedir (Pastori et al., 2023). Kanser türlerine göre VTE riski değişmekte olup, kanser türlerine göre VTE görülme oranları Tablo 2’de verilmiştir (Horsted et al., 2012).

Tablo 2. Kanser türlerine göre venöz tromboembolizm görülme oranları

Kanser türü	Venöz tromboembolizm görülme oranı (1000 kişide)
Beyin kanseri	116
Pankreas kanseri	102
Akciğer kanseri	52
Hematolojik kanserler	35
Kolorektal kanser	33
Kemik kanseri	24
Meme kanseri	21
Prostat kanseri	12

### Travma ve Kırıklar

Kırıklar VTE için gcl bir risk faktörüdür. Özellikle alt ekstremite

kırıkları önemli derecede VTE ile ilişkilidir. Alt ekstremitte cerrahileri, kalça ve diz protezi ameliyatları sonrasında profeksi uygulanmadığı takdirde yaklaşık olarak hastaların %50'sinde VTE gelişmektedir (Glazier & Baciewicz, 2024). Büyük cerrahi (30 dakikadan fazla süren genel anestezi gerektiren karın veya göğüs ameliyatları) ve büyük travma, VTE için diğer güçlü risk faktörleridir. Kalça protezi ameliyatından sonra iyileşmekte olan hastalarda baldır ven trombozları iki bacak arasında eşit olarak dağılırken, proksimal trombozların %90'ından fazlası ameliyat edilen tarafta meydana gelir. Artroskopik diz ameliyatı geçiren hastalar düşük ila orta risk altındadır, bu nedenle VTE profilaksisi isteğe bağlıdır (Anderson & Spencer, 2003).

### **Gebelik**

VTE, yaklaşık 1000 gebelikte 1 oranında görülen önemli bir gebelik komplikasyonudur (Morris et al., 2010). Tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelere rağmen, VTE gelişmiş ülkelerde anne ölümünün önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. VTE riskinin doğum sonrası dönemde en yüksek olduğu ve doğumdan sonraki ilk altı haftanın en riskli dönem olduğu ile ilgili bilgiler mevcuttur (Pomp et al., 2008). VTE insidansı farklı popülasyon gruplarına ve risk faktörlerine göre değişmektedir. Örneğin, VTE öyküsü veya trombofili öyküsü olan kadınlarda, yardımcı üreme teknolojisi uygulananlarda, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditeleri olanlarda VTE görülme sıklığı daha yüksektir. Ayrıca, gebelik sırasında VTE görülme riski de vardır (Varrias et al., 2023).

### **Kritik Hastalar**

PE ve VTE ciddi bir komplikasyon olup, yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditede artışla ilişkilidir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar hareketsizlik, kritik hastalık ve çoklu komorbiditelerin varlığı nedeniyle diğer servislerde yatan hastalara göre VTE için daha yüksek riske sahiptirler. Kritik hastalarda VTE, trombozun klinik sonuçlarını ve antikoagülasyonun neden olduğu kanama komplikasyonlarını birlikte yönetmenin zor olması sebebiyle doktorlar için önemli bir sorundur ancak önlenebilir bir komplikasyon olduğu için risk değerlendirmesi ve doğru profeksi yöntemi ile kritik hastalarda VTE insidansı etkili bir şekilde azaltılabilir (Fu et al., 2025).

### **Venöz Tromboembolizm İçin Risk Skorları**

VTE riskinin tahmin edilmesi, profilaksisi, teşhisi, tedavisi ve prognozu için geliştirilmiş risk skorları bulunmaktadır. PE, DVT, tıbbi tromboproflaksi, cerrahi tromboproflaksi ve kanama riski için geliştirilmiş olan risk skorları bulunmaktadır (Xiong et al., 2024).

PE tanısının ön tahmininde Wells, geneva, PERC, YEARS skorları kullanılmaktadır. Bu skorlar Amerika Hematoloji Topluluğu (ASH), Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji (ACCP) ve Avrupa Kardiyoloji

Topluluğu (ESC) kılavuzları tarafından onaylanmıştır. Dört skor da D-dimer seviyesini kullanmaktadır (Xiong et al., 2024). PERC skoru, düşük riskli hastalarda D-dimer kullanılmadan PE'yi dışlamak için kullanılır. Kriterlerden herhangi biri pozitif ise, PE dışlanamaz (Medson et al., 2022).

VTE'nin tıbbi trombotik profilaksisi için risk skorları Padua ve IMPROVE VTE risk skorlarıdır. Padua risk skorunda yaş  $\geq 70$ , kalp ve/veya solunum yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü veya iskemik inme, akut enfeksiyon ve/veya romatolojik bozukluk, BMI  $\geq 30$  ve devam eden hormonal tedavi bir puan; yakın zamanda geçirilmiş travma ve/veya ameliyat iki puan; aktif kanser, önceki VTE, azalmış hareketlilik ve önceden bilinen bir trombofilik durum ise üç puan olarak değerlendirilmiştir. Genel skor, her maddenin toplamı ile elde edilmiş ve 4'ten yüksek bir nihai skor, yüksek VTE riski göstergesi olarak kabul edilmiştir (Sartori et al., 2024). IMPROVE VTE risk skorunda ise önceden geçirilmiş VTE üç puan, bilinen trombofili, alt ekstremite felci ve kanser öyküsü iki puan, yaşın 60'tan büyük olması, yoğun bakım ünitesinde yatış ve bir günden uzun süren hareketsizlik ise bir puan olarak değerlendirilmiştir (Spyropoulos et al., 2020).

### **Venöz Tromboembolizm Profilaksisi**

VTE özellikle postoperatif dönemde hastalarda sık rastlanan mortalite ve morbidite ile ilişkili bir komplikasyondur. Özellikle büyük onkolojik cerrahi geçirmiş hastalar ve pelvik cerrahi geçiren hastalar risk altındadır. Genellikle bu hastalar azalmış hareketlilik, yaş, komorbiditeler, önceden geçirilmiş VTE gibi ek risk faktörlerine sahiptir. Bu gibi riskli hastalarda profilaktik olarak düşük moleköl ağırlıklı heparin (LMWH) ve fraksiyone olmamış heparin (UFH) kullanılmaktadır (Heijkoop et al., 2019).

### **Heparinler**

Heparin, fraksiyone olmamış heparin (UFH) ve düşük moleköl ağırlıklı heparin (LMWH) olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. LMWH enoksaparin, nadroparin kalsiyum, dalteparin sodyum ve tinzaparin gibi ajanları içerir (Ma et al., 2020). Bu ajanlar VTE önlenmesinde ve tedavisinde sıklıkla kullanılan güvenli ve etkili ilaçlardır. LMWH'ler hem terapötik yanıt hem antikoagölün yanıtın takibinde laboratuvar parametrelerinin izlenmesine gerek olmaması hem de subkütan (SC) olarak kolay uygulanmaları sebebiyle UFH'ye üstünük sağlamaktadır. Aynı zamanda daha uzun bir yarı ömre de sahiptirler. Böylece günde bir ya da iki kez dozlama avantajına sahiptirler. Bir diğer üstünlüğu ise heparin kaynaklı trombositopeniyi (HİT) daha az yapmalarındır (Dranitsaris et al., 2019). Bazı çalışmalarda kanama komplikasyonlarına LMWH'lerin daha az neden olduğu da gösterilmiştir (Thorevska et al., 2004). UFH karaciğerlerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır ancak böbrek fonksiyonunun bozuk olmasından etkilenmez. LMWH de karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerden atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğundan



etkilenmektedir. LMWH ve UFH'nin birbirlerine avantaj ve dezavantajları Tablo 3'te verilmiştir (Kim et al., 2017).

*Tablo 3. Fraksiyone Olmayan Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin Karşılaştırması*

<b>Fraksiyone Olmayan Heparin</b>	<b>Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin</b>
· Aktif kısmı tromboplastin zamanı (aPTT) ile etkinlik takibi yapılır.	· Etkinliğini herhangi bir parametre ile izlemeye gerek yoktur.
· Böbrek yetmezliğinde doz ayarına gerek yoktur.	· Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekmektedir.
· Heparin indüklü trombositopeni riski daha fazladır.	· Heparin indüklü trombositopeni riski daha azdır.
· Yarı ömrü kısadır. Kısa aralıklar ile dozlama yapılmalıdır.	· Yarı ömrü uzun olup, uzun aralıklarla dozlama yapılır.
· Protamin sülfat ile etkisi hızla tersine çevrilebilir.	· Protamin sülfat ile etkisi kısmen tersine çevrilebilir.
· Kanama gibi komplikasyon riski daha fazladır.	· Kanama riski daha düşüktür.
· Subkütan uygulanabilir fakat etkinliği düşer ve yan etki riski artar.	· Subkütan olarak güvenle uygulanabilir.

ASH'nin 2021 VTE rehberinde kanserli hastalarda VTE profilaksisi için UFH yerine LMWH kullanımı önerilmiştir. Aynı zamanda hastanede yatan kanser hastalarında mekanik tromboproflaksi yöntemlerine kıyasla farmakolojik profilaksi önerilmiştir. Kanama riski yüksek olanlarda ise mekanik tromboproflaksi yöntemlerinin kullanılması önerilmiştir (Lyman et al., 2021). LMWH'ler arasında profilaksi amacıyla en sık kullanılan enoksaparin'dir. Diğer LMWH'ler ve enoksaparinin profilaksi dozları Tablo 4'te verilmiştir (Makarem et al., 2023; Russcher et al., 2013).

*Tablo 4. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin'lerin Venöz Tromboembolizm Profilaksisinde Kullanılan Dozları*

<b>Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin</b>	<b>Venöz Tromboembolizm Profilaksisi Dozu</b>
Enoksaparin	Günde bir kez 30-40 mg Subkütan
Dalteparin	Günde bir kez 2500-5000 IU Subkütan
Tinzaparin	Günde bir kez 170 IU/kg Subkütan
Nadroparin	70 kg < 3800 IU/gün Subkütan 70 kg > 5700 IU/gün Subkütan

## Fondaparinuks

Fondaparinuks DVT ve PE tedavisi ve profilaksisi için onaylanmış bir faktör-Xa inhibitörüdür. Fondaparinuks HİT'e neden olmaz, SC uygulamada %100 biyoyararlanım ve anında etki başlangıcı gösterir. Yarı ömrü uzundur, yan etkileri diğer antikoagülanlara kıyasla daha azdır. Etkinlik olarak enoksaparinle aynı etkinliğe sahiptir. Rutin kullanım dozu 2,5 mg/gün SC'dir. Fondaparinuks, hemostazı etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında anti-Xa düzeyinin yakından izlenmesini gerektirir. 50 kg'dan daha hafif hastalarda dikkatli kullanılmalı ve kreatinin klirensi 30-50 mL/dk arasında ise doz azaltılmalıdır. Böbrek yoluyla atılan diğer antikoagülanların çoğunda olduğu gibi, fondaparinuks da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (yani kreatinin klerensi <30 mL/dk olanlarda) kullanılmamalıdır. Fondaparinuks aynı zamanda gebelikte LMWH kullanımına bağlı olarak gelişen HİT durumunda alternatif ajan olarak kullanılmaktadır (Bauersachs, 2023).

## Direkt Oral Antikoagülanlar

DOAK'lar doğrudan faktör Xa inhibitörlerini (örneğin, rivaroksaban, apixaban ve edoksaban) ve doğrudan trombin inhibitörlerini (örneğin, dabigatran) içeren bir antikoagülan sınıfıdır. VTE profilaksisinde LMWH ve UFH kullanımına bağlı oluşabilen HİT gibi yan etkilere sebep olmazlar. Aynı zamanda oral kullanılmaları nedeniyle enjeksiyonluk diğer preparatlara göre daha yüksek bir hasta uyuncu sağlarlar. Bir diğer olumlu özellikleri ise vitamin k antagonistleri (VKA) gibi besin ve ilaçlarla ciddi etkileşimleri yoktur ve antikoagülan aktivitesi için izleme gerekmez (Wu et al., 2025).

Yapılan çalışmalarda ortopedik cerrahi sonrası VTE'yi önlemede rivaroksaban enoksaparinle göre önemli ölçüde daha iyi bir performans göstermiştir. Kanama komplikasyonları açısından da benzer bulunmuştur (Kakkar et al., 2008). DOAK'lar yalnızca VTE önlenmesinde değil, VTE tedavisinde de kullanılabilirler Ancak dikkat edilmesi gereken durumlar vardır. Dabigatran ve edoksaban idame tedavisinde kullanılmak isteniyorsa UFH ya da LMWH ile 5 gün kullanılır ardından dabigatran ya da edoksaban ile devam edilir. Apiksaban ve rivaroksaban için ise bu durum geçerli değildir. VTE tanısı aldıktan sonra başlanabilir (Altiok & Marx, 2018).

DOAK'lar kendi arasında karşılaştırıldığında VTE önleme etkinliği açısından aralarında pek bir fark görülmemiştir. Majör kanama riski açısından ise apiksaban diğer DOAK'lara göre daha az kanamaya neden olmuştur (Cohen et al., 2015). DOAK'ların VTE dışında kullanımları da vardır. VKA'ya tercih edilirler. Artriyal fibrilasyon (AF) sonrası tromboembolik olayları önlemek amacıyla ve stabil aterosklerotik vasküler hastalık tedavisinde kullanılırlar (Tran et al., 2025). Rivaroksaban aynı zamanda akut koroner sendrom tedavisinde de onaylanmıştır (Ferri et al., 2022). VTE tedavisi ve profilaksisinde kullanılan dozlar Tablo 5'te verilmiştir (Tran et al., 2025; Alhajri et al., 2017).

*Tablo 5. Direkt Oral Antikoagülan'ların Venöz Tromboembolizm Profilaksisinde ve Tedavisinde Kullanılan Dozları*

Direkt Oral Antikoagülan	Venöz Tromboembolizm Profilaksisi	Venöz Tromboembolizm Tedavisi
Apiksaban	· Ortopedik cerrahi sonrası: günde iki kez 2,5 mg	· Başlangıç dozu: Günde 2 kez 10 mg 1 hafta boyunca kullanılır. · Devam dozu: günde 2 kez 5 mg 6 ay boyunca kullanılır sonrasında 2,5 mg günde iki kez kullanılır.
Rivaroksaban	· Ortopedik cerrahi sonrası: günde bir kez 10 mg	· Başlangıç dozu: Günde iki kez 15 mg 21 gün boyunca kullanılır. · Devam dozu: Günde 20 mg 6 ay boyunca kullanılır sonrasında 10 mg'a düşülür.
Dabigatran	· Ortopedik cerrahi sonrası: 1-4 saat içinde 110 mg, ardından günde iki kez 110 mg olarak kullanılır.	· Günde 2 kez 110 mg kullanılır.
Edoksaban	· VTE profilaksisinde kullanımı yoktur.	· Önerilen doz günde bir kez 60 mg · GFR: 15-50 ise ya da 60 kg<ise ya da güçlü p- glikoprotein inhibitörleri ile kullanılacaksa günde bir kez 30 mg olarak kullanılır.

DOAK'ların; Mekanik protez kalp kapakları, Orta ila şiddetli mitral darlık, Hamile ve emziren kadınlarda, Şiddetli böbrek ve karaciğer hastalığı durumunda, Yüksek riskli antifosfolipid sendromunda kullanılmaları önerilmez. Varfarin ile karşılaştırıldığında, tüm DOAK'lar inme, sistemik emboli ve tekrarlayan VTE olaylarının önlenmesi açısından eşdeğerlik göstermiştir. Günde iki kez 150 mg dozunda dabigatran, AF'li hastalarda inme önlenmesinde varfarin'e göre üstünlük göstermiştir. Günde iki kez 2,5 mg apiksaban ve günde bir kez 10 mg rivaroksaban'ın önleyici dozları, aspirin veya plaseboya kıyasla kanamada anlamlı bir artış olmaksızın, VTE'yi önlemede etkili olmuştur (Tran et al., 2025).

DOAK'ların ciddi kanama komplikasyonları ve toksisite gibi durumlarda etkilerinin tersine çevrilebilmesi için kullanılan ajanlar vardır. İdarusizumab, dabigatran ile ilişkili kanama ve toksisitede kullanılırken, andeksanet alfa apiksaban ve rivaroksaban ile ilişkili yaşamı tehdit eden ve kontrol altına alınamayan kanamaları olan hastalarda kullanılır (Tran et al., 2025).

DOAK'lar VTE önlenmesinde ve tedavisinde LMWH'ler kadar sık tercih edilmese de LMWH'lere kıyasla enjeksiyon yerine oral yolla uygulanması hasta uyuncunun artırılmasında üstünlük sağlar. Aynı zamanda etkinlik

açısından LMWH'ler ile benzer etkinliğe sahip olmaları da VTE tedavisinde ve profilaksisinde kullanılmalarına olanak sağlar. Diğer endikasyonlar için de varfarin'e göre kanama komplikasyonlarının az olması ve tedavi izlemenin daha kolay olması sebebiyle tercih edilirler aynı zamanda besin ve ilaç etkileşimleri daha azdır. Bu gibi sebeplerle antikoagülasyon için tercih edilen ajanlardır.

### **Vitamin K Antagonistleri**

VKA'lar tesadüf eseri hayvan yemlerinde bulunan yoncaı yiyen hayvanların kanama komplikasyonları sonucunda ölmeleri ile fark edilmiştir. Önceden sadece fare zehri olarak kullanıldılar fakat antitrombotik etkileri fark edilince hastalarda kullanılmaya başladılar. Bu gruba dahil olan iki ilaç vardır; asenokumarol ve varfarin. Varfarin karaciğerde üretilen K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin üretimini engelleyerek etki eden dolaylı bir antikoagülandır. Etki başlangıcı 3-7 gün arasında değişir. Bu pıhtılaşma faktörlerinin ortadan kaldırılması için geçen süredir. Etki başlangıcına kadar hızlı etkili başka bir antikoagülan ile köprüleme yapılmalıdır. Genellikle LMWH olan enoksaparin bu amaç ile kullanılır. Varfarin dozu, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki bireysel değişkenlik nedeniyle, her hastanın PT'si ile sağlıklı bir bireyin PT'si arasındaki oran ile verilen Uluslararası Normleştirilmiş Oran (INR)'a göre belirlenir. AF durumunda, INR 2 ile 3 arasında tutulmalıdır (Caturano et al., 2019).

K vitamini varfarine bağlı majör kanamalarda etkiyi tersine çevirme için kullanılmaktadır. K vitamini yeşil yapraklı sebzelerde (ıspanak, lahana) ve bazı besinlerde bulunduğu için olası ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Varfarin kullanımı, sık izleme, doz ayarlamaları ve ilaç etkileşimlerine dikkat gerektiren dar terapötik aralık nedeniyle sınırlıdır (örneğin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID'ler), farmakokinetik etkileşimler ve antiplatelet etkileri nedeniyle kanamaya yol açabilir) (Caturano et al., 2019). Şu anda romatizmal mitral kapak hastalığı ve/veya mekanik kalp kapak protezi olan AF hastalarında ilk tercih edilen antikoagülandır (Eikelboom et al., 2013). VTE tedavisi ve profilaksisinde ise yanıtın gecikmeli olması sebebiyle kullanılması önerilmez ancak hali hazırda varfarin kullanılıyorsa ek VTE profilaksisine gerek yoktur.

### **Aspirin**

Aspirin söğüt ağacından elde edilen trombosit agregasyonu inhibe ederek etki gösteren antiplatelet bir ajandır. Aynı zamanda prostaglandinler üzerinden etki göstererek antiinflatuar etki gösterir. Kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılır. Bu amaçla günde 75 mg olarak kullanılır. Bu dozdan daha düşük dozlar daha güvenilirdir. Trombosit agregasyonunu önler ancak daha yüksek dozlar prostasiklin ile ilişkili gastrointestinal komplikasyon riskini artırır (Soodi et al., 2020). Aspirin arteriyel trombozları önle-

mede oldukça etkili olmasına rağmen venöz trombozları önlemede yeterince etkili değildir. Bu sebeple VTE profilaksisinde tek başına ya da kombinasyon halinde kullanılması önerilmez (Kahn et al., 2012).

### **Sonuç**

VTE kanser hastaları, gebe hastalar, obeziteden müzdarip olan bireyler, ortopedik cerrahi geçirmiş olan hastalar ve yoğun bakımda yatan kritik hastalarda daha sık görülebilen mortalite ve morbidite ile ilişkili bir durumdur. VTE sıklıkla mortalite ile ilişkili olsa da önlenebilir bir durumdur. Bu sebeple özellikle riskli durumlarda VTE profilaksisi elzemdir. Kanama komplikasyonları takip edilerek belirli gruplarda antikoagülan ajanlar kullanılmalıdır. DOAK'lar, UFH, varfarin gibi antikoagülanlar VTE profilaksisi için kullanılabilse de LMWH kullanımı daha sıktır. LMWH'ler gebeler, kanser hastaları, yoğun bakım hastaları gibi kritik hastalarda güvenlik profilinin daha iyi olması, etkinin hızla sonlandırılabilmesi sebebiyle sıklıkla kullanılırlar ayrıca etki profilleri de VTE tedavisi ve önlenmesinde oldukça iyidir. Bu sebeple en sık kullanılan ve en güvenilir ajanlardır

## Kaynaklar

- Agnelli, G., Becattini, C., Bauersachs, R., Brenner, B., Campanini, M., Cohen, A., Connors, J. M., Fontanella, A., Gussoni, G., Huisman, M. V., Lambert, C., Meyer, G., Muñoz, A., Abreu de Sousa, J., Torbicki, A., Verso, M., Vescovo, G., & Caravaggio Study Investigators (2018). Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thrombosis and haemostasis*, 118(9), 1668–1678. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668523>
- AlHajri, L., Jabbari, S., AlEmad, H., AlMahri, K., AlMahri, M., & AlKitbi, N. (2017). The Efficacy and Safety of Edoxaban for VTE Prophylaxis Post-Orthopedic Surgery: A Systematic Review. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 22(3), 230–238. <https://doi.org/10.1177/1074248416675732>
- Altiok, E., & Marx, N. (2018). Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(46), 776–783. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0776>
- Anderson, F. A., Jr, & Spencer, F. A. (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107(23 Suppl 1), I9–I16. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
- Barco, S., Mahmoudpour, S. H., Valerio, L., Klok, F. A., Münzel, T., Middeldorp, S., Ageno, W., Cohen, A. T., Hunt, B. J., & Konstantinides, S. V. (2020). Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(3), 277–287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(-Inaess\)30354-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(-Inaess)30354-6)
- Bauersachs R. M. (2023). Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 28, 10742484221145010. <https://doi.org/10.1177/10742484221145010>
- Caturano, A., Galiero, R., & Pafundi, P. C. (2019). Atrial Fibrillation and Stroke. A Review on the Use of Vitamin K Antagonists and Novel Oral Anticoagulants. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(10), 617. <https://doi.org/10.3390/medicina55100617>
- Cohen, A. T., Hamilton, M., Mitchell, S. A., Phatak, H., Liu, X., Bird, A., Tushabe, D., & Batson, S. (2015). Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one*, 10(12), e0144856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856>
- Dicks, A. B., Moussallem, E., Stanbro, M., Walls, J., Gandhi, S., & Gray, B. H. (2024). A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *Journal of clinical medicine*, 13(2), 362. <https://doi.org/10.3390/jcm13020362>
- Dranitsaris, G., Shane, L. G., & Woodruff, S. (2019). Low-molecular-weight hepa-

rins for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic literature review of efficacy and cost-effectiveness. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 25(1), 68–75. <https://doi.org/10.1177/1078155217727140>

- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., Blatchford, J., Devenny, K., Friedman, J., Guiver, K., Harper, R., Khder, Y., Lobmeyer, M. T., Maas, H., Voigt, J. U., Simoons, M. L., Van de Werf, F., & RE-ALIGN Investigators (2013). Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine*, 369(13), 1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
- Ferri, N., Colombo, E., Tenconi, M., Baldessin, L., & Corsini, A. (2022). Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 14(6), 1120. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061120>
- Fu, B. Y., Fan, S. X., Liu, J. Z., Liu, Y. L., Wang, X. H., & Chen, H. (2025). The Standardized Prophylaxis and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Patients of Respiratory Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 31, 10760296251334380. <https://doi.org/10.1177/10760296251334380>
- Glazier, C. R., & Baciewicz, F. A., Jr (2024). Epidemiology, Etiology, and Pathophysiology of Pulmonary Embolism. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 33(2), 76–81. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1785487>
- Haddad, T. C., & Greeno, E. W. (2006). Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis research*, 118(5), 555–568. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.10.015>
- Heijkoop, B., Parker, N., Kiroff, G., & Spernat, D. (2019). Effectiveness and safety of inpatient versus extended venous thromboembolism (VTE) prophylaxis with heparin following major pelvic surgery for malignancy: protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 8(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1179-1>
- Hong, J., Lee, J. H., Yhim, H. Y., Choi, W. I., Bang, S. M., Lee, H., & Oh, D. (2018). Incidence of venous thromboembolism in Korea from 2009 to 2013. *PloS one*, 13(1), e0191897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191897>
- Horsted, F., West, J., & Grainge, M. J. (2012). Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 9(7), e1001275. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001275>
- Kahn, S. R., Lim, W., Dunn, A. S., Cushman, M., Dentali, F., Akl, E. A., Cook, D. J., Balkian, A. A., Klein, R. C., Le, H., Schulman, S., & Murad, M. H. (2012). Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2 Suppl), e195S–e226S. <https://doi.org/10.1377/0000775512263001>

org/10.1378/chest.11-2296

- Kakkar, A. K., Brenner, B., Dahl, O. E., Eriksson, B. I., Mouret, P., Muntz, J., Soglian, A. G., Pap, A. F., Misselwitz, F., Haas, S., & RECORD2 Investigators (2008). Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 372(9632), 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60880-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60880-6)
- Kim, J. H., Lim, K. M., & Gwak, H. S. (2017). New Anticoagulants for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Biomolecules & therapeutics*, 25(5), 461–470. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.271>
- Lewis, T. C., Cortes, J., Altshuler, D., & Papadopoulos, J. (2019). Venous Thromboembolism Prophylaxis: A Narrative Review With a Focus on the High-Risk Critically Ill Patient. *Journal of intensive care medicine*, 34(11-12), 877–888. <https://doi.org/10.1177/0885066618796486>
- Lutsey, P. L., & Zakai, N. A. (2023). Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nature reviews. Cardiology*, 20(4), 248–262. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00787-6>
- Lyman, G. H., Carrier, M., Ay, C., Di Nisio, M., Hicks, L. K., Khorana, A. A., Leavitt, A. D., Lee, A. Y. Y., Macbeth, F., Morgan, R. L., Noble, S., Sexton, E. A., Stenehjem, D., Wiercioch, W., Kahale, L. A., & Alonso-Coello, P. (2021). American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood advances*, 5(4), 927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
- Ma, S. N., Mao, Z. X., Wu, Y., Liang, M. X., Wang, D. D., Chen, X., Chang, P. A., Zhang, W., & Tang, J. H. (2020). The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell adhesion & migration*, 14(1), 118–128. <https://doi.org/10.1080/19336918.2020.1767489>
- Makarem, A., Zareef, R., Abourjeili, J., Nassar, J. E., Bitar, F., & Arabi, M. (2023). Low molecular weight heparin in COVID-19: benefits and concerns. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1159363. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1159363>
- Medson, K., Yu, J., Liwenborg, L., Lindholm, P., & Westerlund, E. (2022). Comparing ‘clinical hunch’ against clinical decision support systems (PERC rule, wells score, revised Geneva score and YEARS criteria) in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *BMC pulmonary medicine*, 22(1), 432. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02242-1>
- Morris, J. M., Algert, C. S., & Roberts, C. L. (2010). Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 8(5), 998–1003. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03794.x>
- Naess, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., & Hammerstrøm, J. (2007). Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 5(4), 692–699. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x>



- Pastori, D., Cormaci, V. M., Marucci, S., Franchino, G., Del Sole, F., Capozza, A., Fallarino, A., Corso, C., Valeriani, E., Menichelli, D., & Pignatelli, P. (2023). A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3169. <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
- Phillippe H. M. (2017). Overview of venous thromboembolism. *The American journal of managed care*, 23(20 Suppl), S376–S382.
- Pomp, E. R., Lenselink, A. M., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. (2008). Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 6(4), 632–637. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x>
- Russcher, M., Josephus Jitta, N., Kraaijenhagen, R. J., Fijnheer, R., Pasker-de Jong, P. C., & Gaillard, C. A. (2013). Preemptive dosage reduction of nadroparin in patients with renal failure: a retrospective case series. *Clinical kidney journal*, 6(5), 473–477. <https://doi.org/10.1093/cjkj/sft083>
- Sartori, M., Fiocca, M., Soldati, M., Borgese, L., Favaretto, E., & Cosmi, B. (2024). Padua Prediction Score and Hospital-Acquired Proximal and Isolated Distal Deep Vein Thrombosis in Symptomatic Patients. *Hematology reports*, 16(4), 568–578. <https://doi.org/10.3390/hematolrep16040055>
- Soodi, D., VanWormer, J. J., & Rezkalla, S. H. (2020). Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Events. *Clinical medicine & research*, 18(2-3), 89–94. <https://doi.org/10.3121/cmr.2020.1548>
- Spyropoulos, A. C., Lipardi, C., Xu, J., Peluso, C., Spiro, T. E., De Sanctis, Y., Barnathan, E. S., & Raskob, G. E. (2020). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis*, 4(1), e59–e65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>
- Thorevska, N., Amoateng-Adjepong, Y., Sabahi, R., Schiopescu, I., Salloum, A., Muraidharan, V., & Manthous, C. A. (2004). Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest*, 125(3), 856–863. <https://doi.org/10.1378/chest.125.3.856>
- Tran, H. A., Merriman, E., Baker, R., Curnow, J., Young, L., Tan, C. W., McRae, S., & Chunilal, S. D. (2025). 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Internal medicine journal*, 55(7), 1174–1183. <https://doi.org/10.1111/imj.70103>
- Varrias, D., Spanos, M., Kokkinidis, D. G., Zoumpourlis, P., & Kalaitzopoulos, D. R. (2023). Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vascular health and risk management*, 19, 469–484. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S404537>

- Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circulation research*, 118(9), 1340–1347. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>
- Wu, B., Sun, L., Wu, W., Cao, J., Chen, Y., & Yan, C. (2025). NOACs for VTE prevention in patients with lower limb fracture: a systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 20(1), 659. <https://doi.org/10.1186/s13018-025-06092-5>
- Xiong, W., Cheng, Y., & Zhao, Y. (2024). Risk Scores in Venous Thromboembolism Guidelines of ESC, ACCP, and ASH: An Updated Review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 30, 10760296241263856. <https://doi.org/10.1177/10760296241263856>



## İMMÜN VE İNFLAMATUVAR SÜREÇLERDE OTOKOİDLER VE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

“

”

*Ayşe BOZKURT<sup>1</sup>*

*Aylin AYDIN<sup>2</sup>*

*Eda YILMAZ<sup>3</sup>*

1 Dr.Öğr.Üyesi.; Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı. aysebozkurt@yyu.edu.tr ORCID No: (<https://orcid.org/0000-0003-1551-949X>)

2 Araş. Gör.; Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı. aylinaydin@atauni.edu.tr ORCID No: (<https://orcid.org/0009-0006-5793-5562>)

3 Dr.Öğr.Üyesi.; Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı. eda.yilmaz@erzincan.edu.tr ORCID No: (<https://orcid.org/0000-0002-1632-8348>)

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Otakoid

Otakoid sözcüğü Yunanca *autos* (kendi) ve *akos* (ilaç) kelimelerinde türemiştir. Kısa ömürlü oldukları ve sentez edildikleri yerin yakınında etki gösterebildikleri için “lokal hormon” olarak da bilinirler. Otakoidler, hücre içinde sentezlenip depolanırlar veya depolanmadan salıverilirler. Etkileri ve özelliklerinden dolayı hormon ve nörotransmitterlerden farklıdırlar. Hormonlar bir bezden salınıp dolaşıma katılan ve salgılandığı yerden uzaktaki doku ve organlarda, sıklıkla yavaş etki gösteren maddelerdir. Nörotransmitterler ise nöronlardan salınırlar ve yakınlardaki bir diğer nöron üzerine veya hedef hücre üzerinde hızlı ve kısa etkili maddelerdir (Keppel Hesselink JM., 2015). Otakoid salgılayan hücreler çevrelerindeki dokuları parakrin iletişim ile etkiler. Dolaşıma geçmezler. Dolaşıma geçerse kanda kısa sürede yıkılırlar veya akciğerlerden geçerken orada tutulurlar. Otakoidlerin birçok fizyolojik ve fizyopatolojik olayda (astım, iltihabi olaylar, migren vb.) rol oynadığı bilinmektedir. Bugün birçok ilaç, otakoidlerin sentez ve salıverilmelerini veya inaktivasyonlarını değiştirdikleri için terapötik tesirlere sahiptirler. (Melmon ve ark.,1981).

### 1.2. Otakoidlerin Sentezi ve Vücuttaki Görevleri

#### 1.2.1. Histamin

Histamin ve reseptörleri (H1R-H4R), çeşitli alerjik hastalıkların gelişiminde hayati bir rol oynar. Histamin başlıca mast hücreleri ve bazofillerde üretilir ve depolanır. Histamin, histidin aminoasidinden, histidin dekarboksilaz enzimi ile üretilir. Uyarı (alerjen-IgE etkileşimi, travma vb.) sonrası degranülasyon ile hızla salınır (Thangam ve ark., 2018).

Örneğin alerjik astım, kaşıntı, atopik dermatit ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklar, bazofiller, mast hücreleri, lenfositler, dendritik hücreler, nötrofiller ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanır ve çeşitli çevresel/alerjik uyarılara yanıt olarak ortaya çıkar (Rothenberg, 1998). Bu hücreler, histamin, eikosanoidler, kemokinler, sitokinler ve reaktif oksijen türleri gibi çok sayıda inflamatuvar medyatör üretir (Gordon & Galli, 1990). Histamin ayrıca monositlerin, T hücrelerinin, makrofajların, nötrofillerin, eozinofillerin, B hücrelerinin ve dendritik hücrelerin işlevlerini düzenleyerek çeşitli diğer bağışıklık düzenleyici işlevler de uygular (Thangam ve ark., 2018). Histaminin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar olmak üzere çeşitli etkileri vardır ve bunlar hem histamin reseptör alt tipi hem de hücre uyarılan tipler tarafından belirlenir (Thurmond, 2015).

### 1.2.2. Serotonin

Serotonin, ruh hali, biliş, algı, hafıza, uyku, iştah, anksiyete, bağırsak hareketliliği ve kan pıhtılaşmasını modüle etmekten sorumlu bir otakoidir. Başlıca merkezi sinir sisteminde (MSS), bağırsakta ve kan trombositlerinde bulunur (Parajulee & Kim, 2023). Serotonin (5-hidroksitriptamin [5-HT]) duygudurum düzenlemesindeki rolü iyi bilinse de periferde çok sayıda fizyolojik işlevi de etkiler. Serotonin, periferde bağırsak enterokromafin hücreleri tarafından bağırsakta ve merkezi sinir sisteminde (MSS) raphe çekirdeğinde esansiyel amino asit triptofandan sentezlenir. 5-HT'nin fizyolojik etkileri, yedi geniş aileye (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> reseptör aileleri) gruplanmış yaklaşık 15 serotoninergic reseptör aracılığıyla gerçekleşir. Ligand kapılı bir iyon kanalı olan 5-HT<sub>3</sub> reseptörü hariç, diğerlerinin tümü G proteinine bağlı reseptörlerdir (David & Gardier, 2016).

### 1.2.3. Eikozanoidler

Eikozanoid üretimi, epitel hücre kaynaklı sitokinlere, doku hasarına, antijenlere maruz kalmaya ve mast hücreleri, makrofajlar ve Th2 lenfositleri dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerindeki Fc reseptörlerinin çapraz bağlanmasına yanıt olarak meydana gelir (Oyesola & Tait Wojno, 2021). Eikozanoidler başta fosfolipaz A2 olmak üzere, membran fosfolipid enzimleri tarafından üretilen öncül 20 C zincirli yağ asidi olan araşidonik asitten üretilir. Plazma zarındaki Fosfolipaz A2 enzimleri araşidonik asidi serbest bırakır ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz olmak üzere iki yolak ile eikozanoidler üretilir (Wang ve ark., 2022).

#### 1.1.1.1. Prostaglandinler

Plazma zarındaki fosfolipaz A2 enzimleri araşidonik asidi serbest bırakır ve bu daha sonra siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve COX-2) tarafından kararsız bir ara madde olan prostaglandin H<sub>2</sub>'ye (PGH<sub>2</sub>) dönüştürülür. Dokuya özgü izomerazlar ve sentazlar daha sonra PGH<sub>2</sub>'yi tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ve PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> gibi çeşitli kararlı prostaglandinler de dahil olmak üzere prostanoidlere dönüştürür. Prostaglandinler etkilerini uzak hedef dokulara gitmek yerine sentez yerinde lokal olarak gösterirler (Gad, 2023). Bağışıklık hücrelerinde üretilir ve mast hücreleri bu eikozanoidin önemli bir kaynağı olarak görülmektedir (Wang ve ark., 2022).

#### 1.1.1.2. Tromboksanlar

TXA<sub>2</sub>, ağırlıklı olarak trombositler tarafından üretilir. İlginç bir şekilde, tromboksan A sentaz (TXAS) Cox-1 aktivitesine bağlı gibi görünse de ve Cox-2, inflamatuvar koşullarda baskın Cox'u oluştururken, TXA<sub>2</sub>'nin aktivitesi büyük ölçüde proinflamatuardır. Aslında, TXA<sub>2</sub>'nin inflamasyonun çözülmesine katkıda bulunabileceğine dair çok az kanıt vardır. Buna paralel olarak,

Kupffer hücrelerinden türetilen  $TXA_2$ 'nin etkisiz çözümünün yaygın bir sonucu olan karaciğer fibrozuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir.  $TXA_2$  sentezinin pro-inflamatuar uyarıcılar tarafından indüklendiği, ancak inflamatuvar yeniden uyarım üzerine baskılandığı gözlemi,  $TXA_2$ 'nin önlenmesinin, örneğin Cox-1 tarafından sağlanan  $PGH_2$ 'nin  $PGE_2$  sentezine yönlendirilmesi yoluyla, çözünürlük sonrası faz için tipik olan bağışıklık baskılayıcı ortamın bir parçası olabileceğini daha da ileri sürmektedir (Schmid & Brüne, 2021).

### 1.1.1.3. Lökotrienler

Lökotrienler, hücre zarındaki fosfolipitlerden türeyen araşidonik asidin 5-lipoksijenaz (5-LOX) yolu ile metabolize edilmesi sonucu oluşan, lipid yapılı ve güçlü inflamatuvar otakoidlerdir. Prostaglandinlerin aksine siklooksijenaz (COX) yolu ile değil, lipoksijenaz yolu ile sentezlenirler ve bu nedenle non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) lökotrien sentezini doğrudan inhibe edemez. Başlıca lökositler, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar tarafından sentezlenirler ve özellikle alerjik inflamasyon ve astım patogeneğinde kritik rol oynarlar. Astımda lökotrienlerin önemi özellikle geç faz alerjik yanıt sırasında ortaya çıkar. Hava yollarında oluşan bronkokonstriksiyon, mukus artışı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu büyük ölçüde sisteinil lökotrienlerin etkisiyle gerçekleşir. Bu durum, aspirin ve diğer COX inhibitörlerinin bazı hastalarda astım semptomlarını ağırlaştırmasını da açıklar. COX enziminin inhibe edilmesiyle araşidonik asit metabolizması lipoksijenaz yoluna kayar ve lökotrien üretimi artar; bu da şiddetli bronkokonstriksiyona yol açabilir. Klinik açıdan lökotrienlerin bu belirgin etkileri, astım ve alerjik rinit tedavisinde hedeflenmelerine neden olmuştur. Lökotrien reseptör antagonistleri, özellikle  $LTD_4$ 'ün etkisini bloke ederek bronkokonstriksiyonu ve inflamasyonu azaltır. Ayrıca 5-lipoksijenaz inhibitörleri lökotrien sentezini daha üst basamaktan baskılayarak inflamatuvar yanıtı sınırlar. Bu özellikleriyle lökotrienler, inflamasyonun sürekliliği ve şiddetinin belirlenmesinde kilit rol oynayan otakoidlerdir (Lee ve ark., 2025).

### 1.1.1.4. PAF

PAF (Platelet-Activating Factor – Trombosit Aktive Edici Faktör), inflamasyon ve alerjik yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan, çok güçlü etkileri olan lipid yapılı bir otakoiddir. Hücre zarındaki fosfolipitlerden türetilir ancak klasik eikozanoidlerden (prostaglandinler ve lökotrienler) farklı olarak araşidonik asit metabolizmasına bağlı değildir. PAF; mast hücreleri, bazofiller, nötrofiller, monositler, makrofajlar, trombositler, endotel hücreler ve bazı epitel hücreleri tarafından inflamatuvar uyarılar sırasında sentezlenir ve hızlı bir şekilde salınır. PAF'in en karakteristik etkisi trombosit agregasyonunu ve aktivasyonunu güçlü biçimde uyarmasıdır; bu özelliği nedeniyle pıhtılaşma ve damar içi inflamatuvar olaylarda önemli rol oynar. Bunun yanı sıra damar

geçirgenliğini artırarak ödem oluşumuna yol açar, vazodilatasyon veya bazı yataklarda vazokonstriksiyon yapabilir ve lökositlerin damar dışına çıkışını kolaylaştırır. Solunum yollarında ise bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyonu artışı oluşturur; bu etkileriyle astım ve anafilaksi patogenezinde kritik bir mediatör olarak kabul edilir. PAF aynı zamanda kemotaktik etki göstererek nötrofillerin, eozinofillerin ve monositlerin inflamasyon bölgesine göçünü artırır ve bu hücrelerin reaktif oksijen türleri ile proteolitik enzim salınımını uyarır. Bu durum, inflamasyonun şiddetlenmesine ve doku hasarının artmasına katkıda bulunur. Sepsis, şok, iskemi-reperfüzyon hasarı ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi ağır klinik tabloların patofizyolojisinde PAF'in merkezi bir rolü olduğu düşünülmektedir. Trombosit aktive edici faktör (PAF), çok sayıda inflamatuvar durumda kanıtlanmış bir role sahip, fosfolipid türevi bir araçtır. PAF, birçok hücre tipi tarafından sentezlenir ve salgılanır, ardından PAF asetilhidrolaz enzimi tarafından hızla hidrolize edilerek inaktif bir metabolit olan lizo-PAF'a dönüştürülür. Trombosit agregasyonu ve aktivasyonundaki rolüne ek olarak, PAF, çok sayıda hayvan modelinde ve giderek artan bir şekilde insan hastalıklarında gösterildiği gibi, anafilaksi, sepsis, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalık ve malignite gibi alerjik ve alerjik olmayan inflamatuvar hastalıklara katkıda bulunur. İnflamasyonun yönlendirilmiş yönetimine duyulan ihtiyaç nedeniyle, PAF'in hem bir biyomarker hem de terapötik bir hedef olarak araştırılması devam etmektedir. Yapılan çalışmaların tamamı, PAF yoluna odaklanan terapilerin, çeşitli inflamatuvar durumlar için hedeflenmiş ve etkili tedaviler sağlama potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Upton ve ark., 2022)

### 1.1.3. Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri başta olmak üzere birçok hücre tarafından sentezlenen, hücreler arası iletişimi sağlayan küçük protein veya glikoprotein yapılarıdır. Sitokinler inflamasyonun düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Enfeksiyon, doku hasarı veya immün uyarı sonrası hızla salgılanırlar ve lökositlerin aktivasyonu, proliferasyonu, farklılaşması ve inflamasyon bölgesine göçünü kontrol ederler. Diğer yandan antiinflamatuvar sitokinler aşırı bağışıklık yanıtını baskılayarak doku hasarını sınırlar. Fonksiyonel olarak sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkilere sahip olabilir. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler inflamasyonu başlatan ve sürdüren temel mediatörlerdir; buna karşılık IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi sitokinler bağışıklık yanıtını baskılayarak inflamasyonun çözülmesine katkıda bulunur. Ayrıca interferonlar antiviral savunmada, kemokinler ise hücre göçünün yönlendirilmesinde özel görevler üstlenir. Klinik açıdan sitokinler; enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, alerjik reaksiyonlar, kanser ve sepsis gibi birçok patolojik durumun temelinde yer alır. Sitokin dengesinin bozulması "sitokin fırtınası" gibi yaşamı tehdit eden

tablolarla yol açabilir. Bu nedenle günümüzde birçok biyolojik ilaç, özellikle romatizmal hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, belirli sitokinleri veya reseptörlerini hedef alarak tedavi sağlamaktadır (Saxton ve ark., 2023).

#### **1.1.4. Bradikinin**

Bradikinin, kinin sistemine ait, güçlü biyolojik etkileri olan peptid yapılı bir otakoiddir. Plazmada bulunan kininojenlerden, kallikrein enzimi aracılığıyla sentezlenir ve özellikle doku hasarı, inflamasyon ve travma sırasında hızla oluşur. Bradikinin çok kısa yarı ömürlüdür; kana salındıktan sonra hızla kininazlar (özellikle ACE/kininaz II) tarafından yıkılır. Bu özelliği nedeniyle etkileri lokal ve geçicidir (Siti-Zubaidah ve ark., 2024). Bradikininin en belirgin etkilerinden biri damar geçirgenliğini artırması ve vazodilatasyon yapmasıdır. Bu etkiler inflamasyon sırasında ödem oluşumuna katkıda bulunur. Aynı zamanda duyuşal sinir uçlarını uyararak ağrıya neden olur; bu nedenle inflamatuvar ağrının temel mediatörlerinden biri kabul edilir. Solunum yollarında bronkokonstriksiyon yapabilir, gastrointestinal sistemde ise düz kas kasılmalarını uyarabilir (Zhao ve ark., 2025).

#### **1.1.5. Substant P**

Substans P (Substance P), taşikinin ailesine ait, nöropeptid yapılı güçlü bir otakoid ve nörotransmitterdir. Hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde, özellikle duyuşal (nosiseptif) sinir uçlarında sentezlenir ve depolanır. Substans P'nin en önemli görevi ağrı iletimi ve nörojenik inflamasyonun başlatılmasıdır. Salındığında damar düz kasında vazodilatasyona yol açar ve damar geçirgenliğini artırarak plazma sızıntısı ve ödem oluşumuna neden olur. Aynı zamanda mast hücrelerini uyararak histamin salınımını artırır; bu durum inflamatuvar yanıtı daha da güçlendirir. Substans P, etkilerini başlıca NK<sub>1</sub> (nörokinin-1) reseptörü üzerinden gösterir. Bu reseptör; endotel hücrelerinde, düz kaslarda, bağışıklık hücrelerinde ve santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. Günümüzde bazı NK<sub>1</sub> reseptör antagonistleri, özellikle kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde klinik kullanımda olup, Substans P'nin patofizyolojik rolünü hedef alan tedavilere iyi bir örnek oluşturmaktadır (Lan ve ark., 2024)

#### **1.1.6. Anjiyotensin**

Anjiyotensin, vücudun kan basıncını, sıvı-elektrolit dengesini ve damar tonusunu düzenleyen renin–anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) içinde yer alan peptid yapılı bir hormondur. İnaktif bir öncül olan anjiyotensinojen, karaciğerde sentezlenir ve dolaşıma verilir. Böbrekten salınan renin enzimi, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I ise akciğer endotelinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye çevrilir; sistemin biyolojik olarak en aktif formu budur.



Anjiyotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür; damarları daraltarak kan basıncını hızla yükseltir. Anjiyotensin II ayrıca hipofizden ADH (antidiüretik hormon) salınımını artırır, susama merkezini uyarır ve sempatik sinir sistemini aktive eder. Bu etkilerin tamamı, düşük kan basıncı veya düşük dolaşım hacmi durumlarında organizmayı dengeye getirmeye yöneliktir. Anjiyotensin yalnızca dolaşım sistemiyle sınırlı değildir; kalp, böbrek, beyin ve damar duvarında remodelling, hipertrofi ve fibrozis gibi uzun dönem etkiler de oluşturabilir. Bu nedenle aşırı veya kronik anjiyotensin II aktivasyonu hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları ve damar hasarı ile yakından ilişkilidir. Özetle anjiyotensin, kısa vadede yaşamı koruyucu, uzun vadede ise aşırı aktivasyonu patolojik sonuçlara yol açabilen, merkezi bir düzenleyici sistemin anahtar molekülüdür (Santiago ve ark., 2023).

### **1.3. Otakoidler ve Güncel Araştırmalar**

#### **1.3.1. Otakoidler ve Hepatosit Büyümesi**

Karaciğerde hepatosit büyümesi ve rejenerasyonu sürecinde başlıca otakoidler arasında prostaglandinler ( $PGE_2$  ve  $PGI_2$ ) ile serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) yer almaktadır. Bu moleküller, hepatosit proliferasyonunu doğrudan ya da dolaylı mekanizmalarla düzenleyerek karaciğerin yenilenme kapasitesine katkı sağlar (Kimura ve ark., 2023). Primer kültürlenmiş hepatositlerde yapılan çalışmalarda,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$ 'nin hepatositlerde doğrudan mitojenik etki göstermediği, ancak hücre proliferasyonunu dolaylı yollarla artırdığı gösterilmiştir. Bu prostaglandinler, hepatositlerden transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) salgılanmasını uyarır. TGF- $\alpha$ , epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) bağlanarak hücre içi proliferatif sinyal yollarını aktive eder ve sonuçta DNA sentezi ile hepatosit çoğalmasını artırır. Bu durum,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$ 'nin hepatosit büyümesini esas olarak otokrin büyüme faktörü salınımı üzerinden düzenlediğini göstermektedir (Kimura ve ark., 2023). Serotonin (5-HT), merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yaparken periferde güçlü bir otakoid olarak işlev görür. İnce bağırsaktaki enterochromaffin hücrelerinden ve trombositlerden salınır. Trombositlerde depolanan 5-HT, uyarı ile serbestleşerek hemostazda ve doku onarımında rol oynar. Yapılan deneysel çalışmalarda, trombositopenik hayvan modellerinde karaciğer rejenerasyonunun bozulduğu, 5-HT uygulaması ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir (Lesurtel ve ark., 2006)

#### **1.3.2. Kanser ve Eikozanoidler**

Eikozanoidler, araşidonik asitten türeyen ve inflamasyonun başlatılması, sürdürülmesi ya da çözülmesinde kritik rol oynayan güçlü lipid mediatörlerdir. Kanser biyolojisinde eikozanoidler, yalnızca tümör mikroçevresinin şekillenmesinde değil, aynı zamanda kanser tedavisine yanıt, tümör nüksü ve metastatik yayılımın belirlenmesinde de merkezi bir rol üstlenir.

Özellikle hepatoselüler ve pankreatik kanserlerde mortalitenin büyük bir kısmı, primer tümörden ziyade metastatik nüks sonucu ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi, radyasyon ve cerrahi gibi sitotoksik kanser tedavileri, tümör yükünü azaltmayı amaçlasa da paradoksal olarak şiddetli bir proinflatuar yanıtı tetikleyebilir. Bu tedaviler sonucunda ortaya çıkan ölü ve ölmekte olan tümör hücreleri, yeterince temizlenemediklerinde, eikozanoidler aracılığıyla tümör destekleyici bir mikroçevre oluşturur. Bu durum, literatürde Révész etkisi olarak tanımlanan ve apoptotik hücre kalıntılarının protümörjenik inflamasyonu tetiklemesiyle karakterize edilen sürece karşılık gelir. (Deng ve ark., 2021).

### 1.3.3. 5-HT ile Akciğer Adenokarsinomu

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), klasik olarak merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak bilirse de periferik dokularda otakoid ve parakrin/otokrin büyüme faktörü gibi davranan çok yönlü bir biyolojik mediatördür. Akciğer dokusunda çok sayıda 5-HT reseptör alt tipinin (HTR) eksprese edilmesi, 5-HT'nin akciğer fizyolojisi ve patolojisinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Son yıllarda artan kanıtlar, 5-HT'nin akciğer adenokarsinomu (LUAD) gelişimi, tümör progresyonu ve özellikle hedefe yönelik tedavi direnci ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. (Feng ve ark., 2025).

### 1.3.4. Serotonin ve Sedef Hastalığı

Sedef hastalığı, bağışıklık sistemi aktivasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve kronik inflamasyon ile karakterize sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. Son yıllarda nöroimmün eksen kapsamında serotonin (5-HT) ve onun reseptörlerinin sedef hastalığının patogenezi ve hastalık şiddeti üzerindeki etkileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmada özellikle serotonin reseptörü 2A (HTR2A)'nın sedef hastalığı üzerindeki belirleyici rolü ortaya konmuştur. Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, serotonin yolaklarını etkilemeyen kontrol grubuna kıyasla sedef hastalığında kötüleşme riskinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Benzer şekilde, SSRI kullanan hastalarda da sedef hastalığının kötüleştiği, ancak iyileşme görülmediği bildirilmiştir. Bu bulgular, serotonin sisteminin yalnızca nöropsikiyatrik süreçlerde değil, aynı zamanda deri inflamasyonu ve hastalık şiddeti üzerinde de düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Tan ve ark., 2025).

### 1.3.5. Serotonin ve İskelet sistemi

Yapılan çalışmalar, serotonin (5-HT) sinyalizasyonunun sadece merkezi sinir sisteminde değil, sistemik iskelet sağlığında da anahtar bir düzenleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle postmenopozal osteoporoz (PMOP) modeli kullanılarak yapılan deneyler, serotoninin beyinden gelen formunun

kemik metabolizmasını doğrudan etkilediğini göstermiştir: Bu alışma, serotonin sinyalizasyonunun kemik sağlığını korurken aynı zamanda ruh halini iyileştirdiğini de göstermiştir: Bu, nceki literatürle de uyumludur; çünkü, Bağırsak kaynaklı serotonin kemik metabolizmasını farklı yollarla etkileyebilir (r. osteoblast ve osteoklast aktivilerini doğrudan modüle ederek) fakat  $\beta$ -sitosterol çalışması özellikle merkezi serotoninin yararlı etkilerini ortaya koymuştur (K. Wang ve ark., 2025).

## 2.SONUÇ

Histamin, serotonin, prostaglandinler ve diğer otokoitlerin hücresel sinyal ağları üzerindeki düzenleyici etkilerinin inflamatuvar ve immün yanıtların şekillenmesinde merkezi bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Otokoitlerin reseptör düzeyindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, inflamatuvar, alerjik ve neoplastik hastalıklarda yeni ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Sonuç olarak, otokoitler inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi rol oynayan, kısa etkili ancak güçlü biyolojik mediyatrlerdir. Bu moleküllerin sentez, salınım ve reseptör etkileşimlerinin ayrıntılı olarak aydınlatılması, hem patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına hem de yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## REFERANSLAR

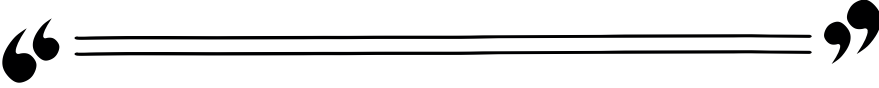
- Auckland, K. F., Williams, T. J., & Conroy, D. M. (2003). Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H4 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 140(6), 1117–1127.
- David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *L'Encéphale*, 42(3), 255–263.
- Deng, J., Yang, H., Haak, V. M., Yang, J., Kipper, F. C., Barksdale, C., Hwang, S. H., Gartung, A., Bielenberg, D. R., Subbian, S., Ho, K. K., Ye, X., Fan, D., Sun, Y., Hammock, B. D., & Panigrahy, D. (2021). Eicosanoid regulation of debris-stimulated metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(41), e2107771118.
- Gad, S. E. (2023). Prostaglandins. In *Encyclopedia of Toxicology* (4th ed., Vol. 7, pp. 993–996). Elsevier.
- Gordon, J. R., & Galli, S. J. (1990). Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF- $\alpha$ /cachectin. *Nature*, 346(6281), 274–276.
- Feng, Y., He, Y., Zuo, R., Gong, W., Gao, Y., Wang, Y., Wang, Y., Chen, W., Chen, L., Luo, Y., Yuan, D., Chen, P., & Guo, H. (2025). 5-HT regulates resistance to amlertinib by attenuating ferroptosis in lung adenocarcinoma. *EMBO Molecular Medicine*, 17(10), 2586–2611.
- Kemer, S., Metin, S., Sural, G., & Yilmaz, E. D. (2022a). Autacoids in inflammation. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 79(4), 784–801.
- Keppel Hesselink, J. M. (2015). The terms “autacoid,” “hormone” and “chalone” and how they have shifted with time. *Autonomic & Autacoid Pharmacology*, 35(4), 51–58. <https://doi.org/10.1111/aap.12037>
- Lan, J., Deng, Z., Wang, Q., Li, D., Fan, K., Chang, J., & Ma, Y. (2024). Neuropeptide substance P attenuates colitis by suppressing inflammation and ferroptosis via the cGAS-STING signaling pathway. *International Journal of Biological Sciences*, 20(7), 2507–2531.
- Lee, M., Boyce, J. A., & Barrett, N. A. (2025). Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation. *Annual Review of Pathology*, 20(1), 115–141.
- Lesurtel, M., Graf, R., Aleil, B., Walther, D. J., Tian, Y., Jochum, W., Gachet, C., Bader, M., & Clavien, P. A. (2006). Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*, 312(5770), 104–107.
- Melmon, K. L., Rocklin, R. E., & Rosenkranz, R. P. (1981). Autacoids as modulators of the inflammatory and immune response. *American Journal of Medicine*, 71(1), 100–106. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90264-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90264-3)
- Oyesola, O. O., & Tait Wojno, E. D. (2021). Prostaglandin regulation of type 2 inflammation: From basic biology to therapeutic interventions. *European Journal of Immunology*, 51(10), 2399–2416.

- Parajulee, A., & Kim, K. (2023). Structural studies of serotonin receptor family. *BMB Reports*, 56(10), 527–536.
- Rothenberg, M. E. (1998). Eosinophilia. *The New England Journal of Medicine*, 338(22), 1592–1600.
- Santiago, T. C., Parra, L., Nani, J. V., Fidalgo, T. M., Bradshaw, N. J., & Hayashi, M. A. F. (2023). Angiotensin-converting enzymes as druggable features of psychiatric and neurodegenerative disorders. *Journal of Neurochemistry*, 166(2), 138–155.
- Saxton, R. A., Glassman, C. R., & Garcia, K. C. (2023). Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(1), 21–37.
- Schmid, T., & Brüne, B. (2021). Prostanoids and resolution of inflammation: Beyond the lipid-mediator class switch. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 714065.
- Seifert, R., Strasser, A., Schneider, E. H., Neumann, D., Dove, S., & Buschauer, A. (2013). Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(1), 33–58.
- Siti-Zubaidah, M. Z., Harafinova, H. S., Liba, A. N., Nordin, M. L., Hambali, K. A., & Siti, H. N. (2024). Exploring bradykinin: A common mediator in the pathophysiology of sepsis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*, 156, 107414.
- Tan, Y. F., Yeh, C. Y., Hsu, S. Y., Lu, C. H., Tsai, C. H., Chiang, P. C., Weng, H. J., Tsai, T. F., & Lee, Y. L. (2025). Serotonin 2A receptor attenuates psoriatic inflammation by suppressing IL-23 secretion in monocyte-derived Langerhans cells. *Nature Communications*, 16(1), 8544.
- Thangam, E. B., Jemima, E. A., Singh, H., Baig, M. S., Khan, M., Mathias, C. B., Church, M. K., & Saluja, R. (2018). The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 1873.
- Thurmond, R. L. (2015). The histamine H4 receptor: From orphan to the clinic. *Frontiers in Pharmacology*, 6, Article 65.
- Upton, J. E. M., Grunebaum, E., Sussman, G., & Vadas, P. (2022). Platelet-activating factor (PAF): A mediator of inflammation. *BioFactors*, 48(6), 1189–1202.
- Wang, Q., Morris, R. J., Bode, A. M., & Zhang, T. (2022). Prostaglandin pathways: Opportunities for cancer prevention and therapy. *Cancer Research*, 82(6), 949–965.
- Zhao, J., Wang, Z., Wang, X., Yang, F., Xi, H., Wen, J., Zhang, W., & Qiu, X. (2025). Bradykinin–bradykinin 2 receptor and oxidative stress. *Annals of Medicine*, 57(1), Article 2581151.





## **OBEZİTEDE MOLEKÜLER MEKANİZMALAR VE YENİ FARMAKOLOJİK HEDEFLER<sup>1\*</sup>**



*Başak GÖKÇE<sup>2</sup>*  
*Oguljennet JUMAYEVA<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> \* Bu kitap bölümü, Ogulcennet Jumayeva'nın "Obezitenin Moleküler Temellerinin Araştırılması: Yeni Antiobez İlaç Hedefleri ve Tedavi Yaklaşımları" başlıklı lisans bitirme tezinden üretilmiştir. Tez danışmanı: Doç. Dr. Başak Gökçe, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 2025.

<sup>2</sup> Doç. Dr. Başak GÖKÇE, Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, 0000-0001-8548-9703

<sup>3</sup> Ecz. Oguljennet JUMAYEVE, Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Isparta, 0009-0006-0938-0902

## GİRİŞ

Obezite, günümüzde yalnızca bireysel yaşam tarzı tercihleriyle açıklanamayacak kadar karmaşık bir yapıya sahip olup, küresel ölçekte artış gösteren ve ciddi morbidite ile mortaliteye yol açan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Dünya genelinde obezite prevalansındaki hızlı artış, bu durumun yalnızca metabolik bir bozukluk değil, aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Obezite; tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon (Seravalle, G., ve Grassi, G. 2024), dislipidemi ve bazı kanser türleri başta olmak üzere çok sayıda kronik hastalığın gelişimi için temel bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bununla birlikte obezite, psikososyal sorunlar ve yaşam kalitesinde belirgin azalma ile de yakından ilişkilidir.

Obezitenin gelişimi, enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması ile ilişkilendirilmekle birlikte, güncel bilimsel veriler bu sürecin yalnızca kalori fazlalığıyla açıklanamayacağını göstermektedir. Genetik yatkınlık, epigenetik düzenlemeler, hormonal sinyal ağları, adipöz dokunun endokrin fonksiyonları, kronik düşük dereceli inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotası gibi çok sayıda faktör, obezitenin patofizyolojisinde birlikte rol oynamaktadır. Bu çok katmanlı yapı, obezitenin tek yönlü yaklaşımlarla etkin biçimde kontrol altına alınmasını zorlaştırmakta ve hastalığın tedavisinde yeni stratejilere olan ihtiyacı artırmaktadır.

Son yıllarda obezitenin moleküler ve hücresel mekanizmalarının daha ayrıntılı biçimde anlaşılması, yeni farmakolojik hedeflerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Özellikle iştah düzenlenmesi, enerji homeostazı ve adipöz doku fonksiyonlarıyla ilişkili sinyal yolları, antiobezite tedavilerinde umut vadeden hedefler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda geliştirilen yeni nesil farmakolojik ajanlar, yalnızca kilo kaybını hedeflemekle kalmayıp, obeziteye eşlik eden metabolik bozuklukların düzeltilmesini de amaçlamaktadır. Bununla birlikte mevcut tedavilerin etkinliği, uzun dönem güvenilirliği ve sürdürülebilir kilo kaybı üzerindeki etkileri halen tartışma konusudur.

Bu kitap bölümünde, obezitenin patofizyolojik temelleri moleküler düzeyde ele alınmakta; genetik, epigenetik ve çevresel etmenlerin hastalığın gelişimindeki rolleri bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirilmektedir. Ayrıca obezite ile ilişkili güncel ve yeni farmakolojik tedavi yaklaşımları, etki mekanizmaları ve klinik yansımaları çerçevesinde tartışılmakta; farmakolojik olmayan yaklaşımlar ise destekleyici tedavi stratejileri olarak ele alınmaktadır. Bölümün amacı, obezitenin karmaşık biyolojik yapısını daha iyi ortaya koyarak, gelecekte geliştirilecek hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına bilimsel bir zemin sunmaktır.



## 2. OBEZİTENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Obezite, basit bir yağ birikimi durumu olmanın ötesinde, çok sayıda hücrel ve moleküler mekanizmanın etkileşimi sonucunda gelişen karmaşık bir metabolik hastalıktır. Obezitenin patofizyolojisi, enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin bozulması ile başlamakta; bu dengesizlik zamanla endokrin, inflamatuvar ve metabolik süreçlerde kalıcı değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle obezite, yalnızca bir sonuç değil, aynı zamanda birçok hastalığın gelişimini tetikleyen aktif bir patolojik süreç olarak değerlendirilmektedir (Bray vd., 2016).

### 2.1. Enerji Dengesi ve Metabolik Homeostaz

Vücut ağırlığının korunması, enerji alımı ile enerji harcaması arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Enerji homeostazı, merkezi sinir sistemi başta olmak üzere gastrointestinal sistem, adipöz doku ve endokrin organlar arasında kurulan karmaşık bir iletişim ağı tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamus, bu sistemin merkezinde yer almakta ve periferden gelen hormonal ve nöronal sinyalleri bütünleştirerek iştah ve enerji harcamasını kontrol etmektedir.

Obezite gelişiminde, özellikle iştah düzenleyici mekanizmaların bozulması ve tokluk sinyallerine karşı duyarlılığın azalması önemli rol oynamaktadır. Leptin, insülin, ghrelin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi hormonların sinyal iletiminde meydana gelen değişiklikler, bireylerin enerji alımını artırmakta ve kilo kaybını zorlaştırmaktadır. Bu hormonal düzensizlikler, obezitenin kronikleşmesine katkıda bulunan temel faktörler arasında yer almaktadır (Sikaris, 2004).

### 2.2. Adipöz Dokunun Endokrin ve Metabolik Rolü

Geleneksel olarak enerji depolama dokusu olarak kabul edilen adipöz doku, günümüzde aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Adipöz doku; leptin, adiponektin, rezistin ve çeşitli sitokinler gibi biyolojik olarak aktif moleküller salgılayarak metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Obezite durumunda adipöz dokunun miktarı ve dağılımı değişmekte; özellikle visseral yağ dokusunun artışı metabolik riskleri belirgin şekilde yükseltmektedir.

Artmış yağ dokusu, adipokin salınım profilinde değişikliklere yol açarak insülin direnci, dislipidemi ve endotelial disfonksiyon gibi metabolik bozuklukların gelişimini desteklemektedir. Ayrıca obez bireylerde adipöz dokuda makrofaj infiltrasyonunun artması, kronik düşük dereceli inflamasyonun temel kaynaklarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu inflamatuvar ortam, obeziteye eşlik eden metabolik hastalıkların patogeneğinde kilit rol oynamaktadır.

### 2.3. Kronik İnflamasyon ve İnsülin Direnci

Obezite ile ilişkili kronik inflamasyon, metabolik bozuklukların merkezinde yer alan önemli bir patofizyolojik mekanizmadır. Obez bireylerde yağ dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmakta; bu durum insülin sinyal yollarını olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak periferik dokularda insülin direnci gelişmekte ve glukoz metabolizması bozulmaktadır (Sikaris, 2004).

İnsülin direnci, obezitenin hem nedeni hem de sonucu olarak değerlendirilen karmaşık bir süreçtir. İnsülinin kas, karaciğer ve yağ dokusundaki etkilerinin azalması, glukoz homeostazının bozulmasına ve tip 2 diabetes mellitus gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki karşılıklı etkileşim, kardiyovasküler hastalık riskini artıran patolojik süreçleri hızlandırmaktadır.

### 2.4. Patofizyolojik Süreçlerin Klinik Yansımaları

Obezitenin patofizyolojik temelleri, klinik düzeyde çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Enerji dengesizliği, hormonal düzensizlikler, inflamasyon ve insülin direnci gibi süreçler; kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet (Mokdad, vd., 2001) hipertansiyon (Seravalle, G., ve Grassi, G. 2024) ve bazı kanser türlerinin gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu durum, obezitenin yalnızca kilo artışı ile sınırlı bir sorun olmadığını, sistemik etkileri olan kronik bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Bu patofizyolojik mekanizmaların ayrıntılı biçimde anlaşılması, obezite tedavisinde hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle moleküler düzeyde tanımlanan sinyal yolları ve düzenleyici mekanizmalar, yeni farmakolojik tedavi stratejileri için temel oluşturmaktadır (Dixon, 2010).

## 3. OBEZİTEDE GENETİK VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Obezite, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir yaşam tarzı hastalığı olarak değerlendirilmekle birlikte, bireyler arası farklılıklar hastalığın gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Waalén, 2014). Yapılan aile, ikiz ve popülasyon temelli çalışmalar, obezitenin kalıtsallık oranının %40–70 arasında değiştiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, obezitenin yalnızca davranışsal faktörlerle açıklanamayacağını; genetik ve epigenetik mekanizmaların hastalığın patogeneğinde belirleyici olduğunu göstermektedir (Barnes, vd., 2007).

### 3.1. Monojenik Obezite

Monojenik obezite, tek bir gende meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve genellikle erken çocukluk döneminde başlayan nadir bir obezite formudur. Bu mutasyonlar çoğunlukla iştah düzenlenmesi ve enerji homeos-

tazında kritik rol oynayan leptin–melanokortin sinyal yolunu etkilemektedir. Leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR) ve melanokortin-4 reseptörü (MC4R) genlerindeki mutasyonlar, monojenik obezitenin en iyi tanımlanmış nedenleri arasında yer almaktadır (Barness, vd.,2007).

Leptin eksikliği veya leptin sinyalinin bozulması, tokluk hissinin oluşmasını engelleyerek ciddi hiperfajiye ve hızlı kilo alımına yol açmaktadır. Benzer şekilde MC4R mutasyonları, hipotalamik iştah kontrol mekanizmalarını bozarak enerji alımının artmasına ve enerji harcamasının azalmasına neden olmaktadır. Monojenik obezite olgularının nadir görülmesine rağmen, bu genlerin tanımlanması obezitenin moleküler temellerinin anlaşılmasında ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli katkılar sağlamıştır (Han vd., 2010).

### 3.2. Poligenik Obezite

Toplumda görülen obezite vakalarının büyük çoğunluğu poligenik yapıya sahiptir ve birçok gen varyantının çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Poligenik obezitede her bir gen varyantının etkisi sınırlı olmakla birlikte, bu etkilerin kümülatif sonucu bireyin obeziteye yatkınlığını belirlemektedir. Bu bağlamda en iyi tanımlanmış genlerden biri, yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gen (FTO) olup, iştah düzenlenmesi ve enerji alımı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Bray vd., 2016)..

FTO dışında TMEM18, GNPDA2, SH2B1, NEGR1 ve BDNF gibi genler de obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bu genlerin büyük bir kısmı merkezi sinir sistemi üzerinden iştah kontrolü, enerji dengesi ve yeme davranışlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Poligenik obeziteye ilişkin genetik bulgular, obezitenin heterojen yapısını ortaya koymakta ve bireyler arası tedavi yanıtlarındaki farklılıkları açıklamaya yardımcı olmaktadır (Barness, vd.,2007).

### 3.3. Epigenetik Düzenlemeler

Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan süreçlerdir ve obezitenin gelişiminde çevresel faktörlerle genetik yatkınlık arasındaki etkileşimi açıklamada önemli bir role sahiptir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'lar, obezite ile ilişkili başlıca epigenetik düzenleyiciler arasında yer almaktadır (Waalén, J. (2014)..

Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi (Tomiyama, 2019), intrauterin çevre ve erken yaşam dönemi maruziyetleri, epigenetik mekanizmalar üzerinden obezite riskini etkileyebilmektedir. Özellikle leptin, insülin ve adiponektin genlerinin epigenetik olarak düzenlenmesi, enerji homeostazının bozulmasına ve metabolik disfonksiyonların (Seravalle, G., ve Grassi, G. 2024) ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu durum, obezitenin yalnızca genetik bir kader olmadığını; çevresel müdahalelerle epigenetik düzeyde modüle

edilebileceğini göstermektedir (Barness, vd.,2007).

### 3.4. Klinik ve Terapötik Yansımalar

Genetik ve epigenetik mekanizmaların obezite patogenezindeki rolünün anlaşılması, hastalığın tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Monojenik obezite olgularında hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkarken, poligenik obezitede yaşam tarzı müdahaleleri ve farmakolojik tedavilerin bireysel genetik profillere göre şekillendirilmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Bray vd., 2016). Epigenetik mekanizmaların geri dönüşümlü olması ise, obezite tedavisinde yeni ve umut verici müdahale alanları sunmaktadır.

## 4. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE METABOLİK DÜZENLEME

Bağırsak mikrobiyotası, insan gastrointestinal sisteminde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan dinamik bir ekosistem olup, enerji metabolizması, bağışıklık sistemi düzenlenmesi ve inflamatuvar yanıtların kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki kompozisyonel ve fonksiyonel değişikliklerin obezitenin gelişimi ve sürdürülmesinde belirleyici bir faktör olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, obezitenin yalnızca kalori dengesizliğiyle değil, aynı zamanda mikrobiyota–konak etkileşimiyle ilişkili karmaşık bir süreç olduğunu göstermektedir (Kallus ve Brandt, 2012).

### 4.1. Mikrobiyota Kompozisyonu ve Enerji Homeostazı

Obez bireylerde bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde belirgin değişiklikler gözlenmektedir. Özellikle Firmicutes ve Bacteroidetes filumları arasındaki oransal dengenin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışmada, obez bireylerde Firmicutes oranının arttığı, Bacteroidetes oranının ise azaldığı gösterilmiştir. Bu dengesizlik, diyetle alınan kompleks karbonhidratların daha etkin şekilde fermente edilmesine ve sonuçta daha fazla enerji elde edilmesine yol açabilmektedir (Blaut ve Klaus, 2011).

Bağırsak bakterileri tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), enerji metabolizması üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA'lar, konak hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir ve lipogenez süreçlerini etkileyebilmektedir. SCFA üretimindeki artışın, enerji hasadını artırarak yağ depolanmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının obezite patogenezindeki rolünü açıklayan önemli mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (Kallus ve Brandt, 2012).

### 4.2. Mikrobiyota–Hormon Etkileşimleri

Bağırsak mikrobiyotası, enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan birçok hormonla etkileşim içindedir. GLP-1, peptid YY (PYY), leptin ve

ghrelin gibi iştah ve toklukla ilişkili hormonların salınımı, mikrobiyota bileşimi tarafından modüle edilebilmektedir. Özellikle SCFA'ların, enteroendokrin hücreler üzerinden GLP-1 ve PYY salınımını uyararak iştahın baskılanmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (Blaut ve Klaus, 2011)..

Obezite durumunda bu hormon-mikrobiyota etkileşiminin bozulması, iştah kontrol mekanizmalarının etkinliğini azaltmakta ve enerji alımının artmasına yol açmaktadır. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca sindirim sürecinde değil, aynı zamanda nöroendokrin sinyal ağları üzerinden obezite patofizyolojisinde aktif rol oynadığını ortaya koymaktadır.

### **4.3. İnflamasyon, Bağırsak Bariyeri ve Metabolik Etkiler**

Obezite ile ilişkili bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulmasına ve sistemik inflamasyonun artmasına katkıda bulunabilmektedir. Artmış bağırsak geçirgenliği, lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel ürünlerin dolaşıma geçmesine neden olarak metabolik endotoksemiye yol açmaktadır. Bu durum, kronik düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimini desteklemektedir (Dixon, 2010)..

Bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması ile inflamatuvar yanıtlar arasındaki bu ilişki, mikrobiyotanın obeziteye eşlik eden metabolik bozukluklardaki rolünü daha da belirgin hale getirmektedir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası, obezitenin patofizyolojisinde hem metabolik hem de immünolojik bir köprü görevi görmektedir (Kallus ve Brandt, 2012).

### **4.4. Terapötik Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifler**

Bağırsak mikrobiyotasının obezite ile ilişkili mekanizmalardaki rolünün anlaşılması, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Probiyotikler, prebiyotikler, diyet modifikasyonları ve fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yaklaşımlar, mikrobiyota bileşimini hedefleyerek metabolik parametrelerin iyileştirilmesini amaçlamaktadır. Ancak bu yaklaşımların uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Gelecekte, bireylerin mikrobiyota profillerine göre kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, obezite yönetiminde önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir. Mikrobiyota temelli yaklaşımların farmakolojik tedavilerle kombine edilmesi, obezitenin multifaktöriyel yapısına daha bütüncül çözümler sunma potansiyeline sahiptir.

## **5. YENİ ANTIÖBEZİTE İLAÇ HEDEFLERİ**

Obezite tedavisinde temel hedef, yalnızca kısa süreli kilo kaybı sağlamak değil; metabolik dengeyi iyileştiren, uzun dönemli ve sürdürülebilir bir tedavi yaklaşımı geliştirmektir. Ancak mevcut tedavi seçeneklerinin sınırlı etkinliği,

tedavi kesildiğinde kilo geri alımı ve bireyler arası yanıt farklılıkları, obezitenin farmakolojik yönetiminde yeni hedeflerin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle son yıllarda obezitenin moleküler patofizyolojisine yönelik çalışmalar, yeni ve daha özgül antiobezite ilaç hedeflerinin tanımlanmasına odaklanmıştır.

### **5.1. Merkezi Sinir Sistemi Üzerinden Etki Gösteren Hedefler**

İştah ve enerji alımının düzenlenmesinde merkezi sinir sistemi, özellikle hipotalamus, temel rol oynamaktadır. Hipotalamik çekirdeklerde yer alan nöronal ağlar, periferik dokulardan gelen hormonal sinyalleri entegre ederek besin alımını ve enerji harcamasını kontrol etmektedir. Bu nedenle iştah düzenleyici sinyal yolları, antiobezite ilaç geliştirme çalışmalarında öncelikli hedefler arasında yer almaktadır (Saunders, vd., 2018).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri, merkezi iştah baskılayıcı etkileri ve mide boşalmasını yavaşlatıcı özellikleri sayesinde obezite tedavisinde önemli bir paradigma değişimi yaratmıştır. GLP-1 sinyalinin aktivasyonu, yalnızca kalori alımını azaltmakla kalmamakta; aynı zamanda glisemik kontrolü iyileştirerek obeziteye eşlik eden metabolik bozukluklar üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir. Bu durum, merkezi sinir sistemi hedefli tedavilerin çok yönlü faydalarını ortaya koymaktadır.

### **5.2. Periferik Mekanizmaları Hedefleyen Yaklaşımlar**

Merkezi etkili ajanlara ek olarak, periferik dokular üzerinden etki gösteren farmakolojik hedefler de obezite tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistemde besin emilimini azaltmaya yönelik mekanizmalar, enerji alımını doğrudan sınırlayarak kilo kaybına katkı sağlamaktadır. Lipaz enzimlerinin inhibisyonu yoluyla diyetle alınan yağların emilimini azaltan yaklaşımlar, bu stratejinin en bilinen örnekleri arasında yer almaktadır (Sikaris, 2004).

Bununla birlikte periferik hedeflerin etkinliği, gastrointestinal yan etkiler ve hasta uyumu gibi faktörler nedeniyle sınırlı kalabilmektedir. Bu durum, periferik mekanizmaları hedefleyen tedavilerin genellikle merkezi etkili ajanlarla kombine edilerek kullanılmasının daha rasyonel bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir (Saunders, vd., 2018)..

### **5.3. İmmün-Metabolik ve İnflamasyon Temelli Hedefler**

Obezitenin kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterize bir durum olması, immün-metabolik mekanizmaları yeni tedavi hedefleri haline getirmiştir. Adipöz dokuda artmış makrofaj infiltrasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimi, insülin direnci ve metabolik disfonksiyonun gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonu, obezite tedavisinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Dixon, 2010).

İmmün yanıtın düzenlenmesine yönelik yaklaşımlar, yalnızca kilo kaybını değil; aynı zamanda obeziteye eşlik eden kardiyometabolik risklerin azaltılmasını da hedeflemektedir. Ancak bu alandaki farmakolojik stratejiler henüz araştırma aşamasında olup, uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

#### 5.4. Kombinasyon Tedavileri ve Gelecek Yaklaşımlar

Obezitenin multifaktöriyel yapısı, tek bir hedefe yönelik tedavilerin çoğu zaman yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavileri, daha etkili ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlama potansiyeline sahiptir. Merkezi iş-tah baskılayıcı ajanlar ile periferik etki gösteren ilaçların kombinasyonu, hem enerji alımını azaltmakta hem de metabolik parametreleri iyileştirmektedir.

Gelecekte obezite tedavisinin, bireylerin genetik, metabolik ve çevresel özelliklerine göre şekillendirilen kişiselleştirilmiş yaklaşımlara doğru evrilmesi beklenmektedir. Moleküler hedeflerin daha iyi tanımlanması ve biyobelirteç temelli hasta seçimi, antiobezite tedavilerinin etkinliğini artırabilecek önemli adımlar arasında yer almaktadır.

### 6. GÜNCEL FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Obezite tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar, yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı veya obeziteye eşlik eden ek hastalıkların bulunduğu durumlarda önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Güncel klinik uygulamalarda kullanılan antiobezite ilaçlarının temel amacı, kilo kaybını desteklemenin yanı sıra obeziteye bağlı metabolik riskleri azaltmak ve uzun dönemli tedavi başarısını artırmaktır. Ancak farmakolojik tedavilerin etkinliği, güvenilirliği ve sürdürülebilirliği, halen tartışmalı alanlar arasında yer almaktadır (Srivastava ve Apovian 2018).

Farmakolojik tedaviye başlanmadan önce bireyin vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve tedaviye uyum potansiyeli dikkatle değerlendirilmelidir. Güncel kılavuzlar, genellikle vücut kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan veya  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olup obeziteye bağlı ek hastalığı bulunan bireylerde farmakolojik tedaviyi önermektedir (Saunders, vd., 2018)..

#### 6.1. Gastrointestinal Etki Gösteren Ajanlar

##### Orlistat

Orlistat, obezite tedavisinde uzun süredir kullanılan ve gastrointestinal sistem üzerinden etki gösteren bir lipaz inhibitörüdür. Etki mekanizması, mide ve pankreatik lipazların inhibisyonu yoluyla diyetle alınan trigliseritlerin hidrolizini engellemeye dayanır. Bu sayede yağ emilimi azalmakta ve günlük enerji alımı sınırlanmaktadır (Srivastava ve Apovian 2018).

Orlistatın kilo kaybı üzerindeki etkisi genellikle mütevazı düzeyde olup,

en belirgin yararı obeziteye eşlik eden dislipidemi ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileridir. Bununla birlikte steatore, abdominal rahatsızlıklar ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde azalma gibi yan etkiler, hasta uyumunu sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır. Bu durum, orlistatin uzun dönemli kullanımını zorlaştırabilmektedir (Fredrick, vd., 2025).

## 6.2. Merkezi Etkili İştah Düzenleyici Ajanlar

### Liraglutid

Liraglutid, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri sınıfında yer alan ve hem tip 2 diyabet (Mokdad, vd., 2001) hem de obezite tedavisinde kullanılan bir ajandır. Merkezi sinir sistemi üzerinde iştah baskılayıcı etki göstermesi, mide boşalmasını yavaşlatması ve tokluk hissini artırması, liraglutidin kilo kaybı üzerindeki temel etki mekanizmalarını oluşturmaktadır (Srivastava ve Apovian 2018).

Liraglutid tedavisi, obez bireylerde anlamlı kilo kaybı sağlamakla birlikte, özellikle gastrointestinal yan etkiler tedavinin erken dönemlerinde sık görülmektedir. Ayrıca ilacın günlük enjeksiyon gerektirmesi, hasta uyumunu etkileyebilen önemli bir faktördür. Buna karşın liraglutidin glisemik kontrol ve kardiyometabolik riskler üzerindeki olumlu etkileri, ilacı özellikle obez ve diyabetik (Mokdad, vd., 2001) bireyler için değerli bir seçenek haline getirmektedir.

### Semaglutid

Semaglutid, uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonisti olup haftada bir kez uygulanabilmesi sayesinde hasta uyumunu artıran bir farmakolojik ajan olarak öne çıkmaktadır. Klinik çalışmalarda semaglutidin, obezite tedavisinde önceki nesil ajanlara kıyasla daha yüksek oranlarda kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (Fredrick, vd., 2025)..

Semaglutid tedavisi, iştahın baskılanması ve enerji alımının azalması yoluyla belirgin kilo kaybına yol açarken, glisemik kontrol üzerinde de güçlü etkiler göstermektedir. Bununla birlikte bulantı, kusma ve gastrointestinal rahatsızlıklar en sık bildirilen yan etkiler arasında yer almaktadır. Uzun dönem güvenilirlik ve tedavi kesildikten sonra kilo geri alımı riski, semaglutid kullanımına ilişkin önemli tartışma konularıdır (Srivastava ve Apovian 2018)..

## 6.3. Merkezi Sinir Sistemi Üzerinden Etki Gösteren Diğer Ajanlar

### Sibutramin

Sibutramin, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü özellikleri gösteren, merkezi etkili bir antiobezite ajanıdır. İştahı baskılamaktan ziyade doyumluk hissini artırması ve enerji harcamasını hızlandırması yoluyla kilo kaybına katkı sağlamaktadır. Ancak sibutraminin kardiyovasküler yan etkilerle ilişkilendirilmesi, bu ilacın kullanımını ciddi şekilde sınırlandırmıştır (Srivastava ve Apovian 2018).



Artan kan basıncı, taşikardi ve kardiyovasküler olay riskleri nedeniyle sibutramin birçok ülkede piyasadan çekilmiş veya kullanımı kısıtlanmıştır. Bu durum, obezite tedavisinde merkezi etkili ajanların güvenilirlik açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir (Fredrick, vd., 2025).

#### 6.4. Klinik ve Toplumsal Değerlendirme

Son yıllarda özellikle GLP-1 reseptör agonistlerinin obezite tedavisindeki başarısı, farmakolojik yaklaşımlara olan ilgiyi artırmıştır. Ancak bu ilaçların hızlı kilo verdirici etkilerinin, tıbbi endikasyonlar dışında kullanımını da beraberinde getirdiği görülmektedir. Sosyal medya ve popüler kültürde bu ajanların “zayıflama ilaçları” olarak sunulması, etik ve halk sağlığı açısından önemli tartışmaları gündeme getirmektedir (Saunders, vd., 2018).

Farmakolojik tedavilerin obezite yönetiminde etkili bir araç olduğu açıktır; ancak bu tedavilerin yaşam tarzı değişiklikleriyle desteklenmediği durumlarda uzun dönem başarı şansı sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle antiobezite ilaçları, tek başına mucizevi çözümler olarak değil, bütüncül tedavi stratejilerinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

#### SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Obezite, günümüzde yalnızca enerji alımı ve harcaması arasındaki dengeyle açıklanamayacak kadar karmaşık, çok boyutlu ve kronik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Genetik yatkınlık, epigenetik düzenlemeler, hormonal sinyal ağları, adipöz dokunun endokrin fonksiyonları ve bağırsak mikrobiyotası gibi faktörlerin bir arada rol oynaması, obezitenin patofizyolojisini ve klinik seyrini belirgin biçimde etkilemektedir. Bu karmaşık biyolojik yapı, obezite tedavisinde tek yönlü ve standart yaklaşımların çoğu zaman yetersiz kalmasına neden olmaktadır.

Son yıllarda obezitenin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, farmakolojik tedavi alanında önemli gelişmelere zemin hazırlamıştır. Özellikle GLP-1 reseptör agonistleri gibi yeni nesil ajanlar, kilo kaybı üzerindeki etkilerinin yanı sıra glisemik kontrol ve kardiyometabolik risklerin azaltılmasında da dikkat çekici sonuçlar ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu tedavilerin uzun dönem etkinliği, güvenilirliği ve tedavi kesildikten sonra ortaya çıkan kilo geri alımı riski, halen çözülmesi gereken temel sorunlar arasında yer almaktadır.

Güncel farmakolojik tedavilerin sağladığı kazanımlara rağmen, obezitenin heterojen yapısı bireyler arasında tedaviye verilen yanıtların farklılık göstermesine neden olmaktadır. Bu durum, obezite tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımların gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır. Gelecekte, genetik, epigenetik ve mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin kullanımıyla hasta alt gruplarının daha doğru şekilde tanımlanması ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi beklenmektedir.

Öte yandan obezitenin etkin yönetimi, farmakolojik tedavilerle sınırlı olmayıp yaşam tarzı değişiklikleri, davranışsal müdahaleler ve gerektiğinde cerrahi yaklaşımları içeren multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Farmakolojik ajanların, yaşam tarzı düzenlemeleriyle desteklenmediği durumlarda uzun dönemli başarı sağlama olasılığı sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle obezite tedavisi, kısa süreli kilo kaybı hedeflerinden ziyade sürdürülebilir metabolik iyileşmeyi amaçlayan bütüncül stratejiler çerçevesinde ele alınmalıdır.

Sonuç olarak, obezitenin moleküler temellerinin daha ayrıntılı biçimde ortaya konması, yeni ve daha etkili tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekte geliştirilecek farmakolojik ajanların, yalnızca kilo kaybını değil, obeziteye eşlik eden metabolik ve kardiyovasküler riskleri de azaltmaya yönelik olması beklenmektedir. Bu doğrultuda, obezite tedavisinde bilimsel veriye dayalı, etik ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesi, hem klinik başarı hem de halk sağlığı açısından kritik bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

**KAYNAKLAR**

- Barness, L. A., Opitz, J. M., & Gilbert-Barness, E. (2007). Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *American journal of medical genetics part A*, 143(24), 3016-3034.
- Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). Management of obesity. *The Lancet*, 387(10031), 1947-1956.
- Blaut, M., & Klaus, S. (2011). Intestinal microbiota and obesity. *Appetite control*, 251-273.
- Dixon, J. B. (2010). The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(2), 104-108.
- Fredrick, T. W., Camilleri, M., & Acosta, A. (2025). Pharmacotherapy for Obesity: Recent Updates. *Clinical pharmacology: advances and applications*, 305-327.
- Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *The lancet*, 375(9727), 1737-1748.
- Kallus, S. J., & Brandt, L. J. (2012). The intestinal microbiota and obesity. *Journal of clinical gastroenterology*, 46(1), 16-24.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, 289(1), 76-79.
- Saunders, K. H., Umashanker, D., Igel, L. I., Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2018). Obesity pharmacotherapy. *Medical Clinics*, 102(1), 135-148.
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2024). Obesity and hypertension. *Obesity: clinical, surgical and practical guide*, 65-79.
- Sikaris, K. A. (2004). The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemist Reviews*, 25(3), 165.
- Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 12-24.
- Tomiyama, A. J. (2019). Stress and obesity. *Annual review of psychology*, 70(1), 703-718.
- Waalén, J. (2014). The genetics of human obesity. *Translational Research*, 164(4), 293-301.