

# Sepsis, İnsülin Salgılatıcılar ve Biyotoksinler

Ediör  
Ali BİLCİLİ

## **BİDGE Yayınları**

Sepsis, İnsülin Salgılatıcılar ve Biyotoksinler

**Editör:** Prof. Dr. Ali BİLGİLİ

ISBN: 978-625-6707-43-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

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

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

[www.bidgeyayinlari.com.tr](http://www.bidgeyayinlari.com.tr) - [bidgeyayinlari@gmail.com](mailto:bidgeyayinlari@gmail.com)

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

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



## Önsöz

Sepsiste terapötik hedef, sfingozin 1 fosfat hücre içi ve hücre dışı sinyalleme özelliklerine sahip bir lipit metabolitidir. Sfingozin 1 fosfatın sepsiste potansiyel bir sağaltım hedefi olabileceği belirtilmektedir.

Ağızdan kullanılan insülin salgılatıcılar pankreas ( $\beta$ ) hücrelerini uyarak insülin salgılanması sağlayan ilaçlardır. Bunlar kandaki insülin seviyesini artırarak kan şekerini düşürürler. Bu kapsamda sülfonilüreler ve meglitinidlerin etki mekanizmaları, farmakokinetiği, yan etkileri, kontraendikasyonları ele alınmıştır.

Mantar ve bakteri gibi mikroorganizmalar ile akrep, yılan, arı gibi zehirli hayvanlar tarafından üretilen; insan ya da hayvanlarda toksikasyona neden olabilen biyolojik kökenli zehirlere biyotoksin denir. Biyotoksinlerden etkilenim direkt yolla olabildiği gibi, patojen mikroorganizmaların canlı organizmada ürettikleri toksik metabolitlerine maruziyet sonucunda indirekt yolla da gerçekleşebilir. Bu kapsamda insan ve hayvan sağlığı açısından en sık karşılaşılan biyotoksinler ele alınmıştır.

Bu kitapta yer alan konular kapsamaları itibariyle sağlık bilimleri alanında çalışanların yararlanabileceği güncel bilgileri içeren temel bir kaynak olarak okuyucularına sunulmuştur.

**Editör**  
Prof. Dr. Ali BİLGİLİ

## İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	3
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	4
Sepsiste Terapötik Hedef: Sfingozin-1-Fosfat .....	5
Eda YILMAZ .....	5
Elif ÇADIRCI.....	5
Oral İnsülin Sekretagoları .....	27
Fazilet ŞEN.....	27
Biyotoksinler.....	46
Meltem ÇAYCI .....	46

# BÖLÜM I

## Sepsiste Terapötik Hedef: Sfingozin-1-Fosfat

**Eda YILMAZ**

**Elif ÇADIRCI**

### **Giriş**

Sepsis araştırmaları, sepsisin temel patofizyolojik süreçleri hakkındaki bilgilerin geliştirilmesine neden olmasına rağmen, küresel anlamda sepsisi tanımlamak ve tedavi etmek günümüzde hala güçtür (Poeze, Ramsay, Gerlach, Rubulotta, & Levy, 2004).

Güncellenen tanımlarla birlikte sepsis, enfeksiyon ve sistemik enflamatuar yanıtın geniş bir karakterizasyonundan, organ disfonksiyonu ile karakterize edilen daha spesifik ağır bir hastalık alt kümesine taşınmıştır. Yeni tanımlamalar sepsisin patolojik durumuna göre daha doğru olduğunu gösterse de bireysel olarak hastalığın tedavisindeki etkinliğini tam olarak ifade etmekte yetersiz kalmıştır (Fernando, Rochweg, & Seely, 2018).

Sfingozin-1-fosfat (S1P), hücre içi ve hücre dışı sinyalleme özelliklerine sahip bir lipid metabolitidir. S1P, S1P reseptör olarak adlandırılan beş farklı G protein-bağlı hücre yüzeyi reseptörünü aktive eder. S1P'in hücre büyümesi, adezyon, migrasyon, invazyon, apoptozis, vasküler sistem ve immun sistemin üzerinde rolleri olduğu gösterilmiştir. S1P'in hücre büyümesini düzenlemesi (Olivera & Spiegel, 1993) ve apoptozisi süprese etmesi fazla sayıda araştırmacıyı S1P biyoaktif lipid medyatör olarak araştırmaya sevk etmiştir.

S1P akciğerde endotel hücreleri arasındaki irtibatları sağlamlaştırarak, kapiller kaçaklara engel olmaktadır (McVerry & Garcia, 2005). Lipopolisakkarid (LPS) ile akciğer inflamasyonu oluşturulmuş deney farelerinde, S1P ile kapiller geçirgenliğin önlenemediği belirtilmiş ve bu da S1P1 reseptörünün normal endotel bariyeri için zaruri olarak bulunduğunu göstermiştir (Tauseef et al., 2008),(J. G. Garcia et al., 2001). Akut akciğer hasarı (ALI), akut

solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi akciğer patolojilerinde pulmoner mikrovasküler alana başlangıçta adezyon ve migrasyon yapan polimorf hücreli lökositlerin aktive edilmesiyle S1P sentezi sağlanmış olur. Bu nedenle S1P'nin mikrovasküler geçirgenliği ve inflamasyonu, dolayısıyla ödemi azalttığı nötrofilin dokudan sızmasını azalttığı (X. Peng et al., 2004), ayrıca hücre membranında endotel iskelet yapısının tekrardan oluşumunu, hücreler arası bağlantıların stabilizasyonunu ve dağılımını indüklediği bildirilmiştir (Wang & Dudek, 2009).

### **Sfingozin-1-Fosfat**

İlk olarak 1884 yılında beyinde tanımlanan sfingolipidler gliserol içermeyen, yağ asidi ve uzun zincirli bir amino alkol olan sfingozin içeren bileşik lipidlerdir. Sfingolipidlerin fosfat içerenleri, sfingomyelinlerdir; fosfat içermeyip karbonhidrat içerenleri glikolipidler olarak bilinirler ve tüm ökaryotik hücrelerin biyolojik zarlarında bulunan önemli yapısal bileşenlerdir.

S1P, 1960'larda sfingolipid metabolizmasının bir son ürünü olarak keşfedildi (Stoffel, Sticht, & LeKim, 1968). Sfingolipidler arasında en iyi karakterize edilmiş hücreler arası sinyal molekülüdür. Yapısal olarak S1P bir polar baş grubu ve bir hidrofobik asil kuyruğu olan bir lizofosfolipittir (Hla, Venkataraman, & Michaud, 2008).

S1P, özellikle bağışıklık ve vasküler sistemler olmak üzere birçok hücre tipinde çoğalma, göç, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, yapışma ve iltihaplanma gibi çeşitli hücre fonksiyonlarda yer alan bir pleiotropik lipid aracısıdır (Obinata & Hla, 2019). S1P tarafından kardiyovasküler, otoimmün, enflamatuvar, nörolojik, onkolojik ve fibrotik hastalıkların çeşitli süreçleri düzenlenir (Proia & Hla, 2015).

### **Sfingozin-1-Fosfat Metabolizması**

S1P, serin ve palmitoil-CoA'dan bir de novo yolu ile sentezlenir veya her yerde bulunan membran lipid sfingomyelinden üretilir, her iki yolda da seramid ve sfingosin ara maddelerdir (Şekil 1). Sfingozin, sfingozin kinaz tip 1 ve 2 (SphK1 ve SphK2) tarafından S1P'ye fosforile edilir. S1P oluşturulduktan sonra ya S1P taşıyıcı Sphinster homolog 2 veya ABC taşıyıcıları yoluyla hücrelerden itrah edilir ya da S1P liyazı (SGPL1) tarafından hücre içinde geri dönüşümsüz olarak bölünür. S1P, hücre içinde S1P fosfataz tip 1 ve 2 (SPP1 ve 2) tarafından veya hücre yüzeyinde ektoenzimler lipid fosfat fosfataz tip 1 ila 3 (LPP1, 2 ve 3) tarafından fosforile edilebilir (Maceyka & Spiegel, 2014). Hücre dışı S1P, farklı G $\alpha$  alt birimlerine bağı beş farklı G proteinine bağı reseptörün (S1PR1 ila 5) bir ligantıdır. S1P, farklı sinyal yollarını etkinleştirilebilir. S1P, çoğalma, göç ve farklılaşma gibi çeşitli hücre mekanizmalarda yer alır. Bu nedenle S1P'ye hücre yanıt,





## **Sfingozin-1-Fosfat Reseptörleri**

S1P, G-protein-çifti reseptörlerine (GPCRs) hem hücre içinde hem hücre dışında bağlanarak etki gösterir. Beş adet sfingozin-1-fosfat reseptörü keşfedilmiştir ve bunlar endotelyal farklılaşma geni (EDG) gen ailesine aittir. Bugüne kadar, EDG ailesi reseptörleri (GPCRs) olarak S1P1 (EDG-1), S1P2 (EDG-5), S1P3 (EDG-3), S1P4 (EDG-6), ve S1P5 (EDG-8) olarak 5 S1PR ailesi olarak klonlanmıştır (Takuwa et al., 2001). Reseptörler dihidro-S1P'a ve daha düşük bir derecede Sfingosilfosforilkolini (SPC) bağlanır. S1P hücre içinde ikincil haberci olarak, hücre dışında ise G protein-çifti reseptörleri (GPCRs) için ligand görevi görürler.

S1P1 reseptörü neredeyse her hücre hattında bulunur. Geniş dağılımı, çeşitli organlarda çoklu biyolojik etkilerinin olmasından dolayıdır. S1P1 merkezi sinir sisteminde de bulunur. Aktin yeniden şekillenmesi, kemotaksis, lenfosit çıkışı, vasküler bütünlük, anjiyogenez dahil organogenez, hücre büyümesi ve proliferasyonu ve antimikrobiyal sitotoksosite gibi çoklu fonksiyonlar ve periferik seviyede immün ve vasküler hücreler üzerinde etki gösterir (de Guadiana-Romualdo, Esteban-Torrella, & Albaladejo-Otón, 2017; Pan et al., 2006).

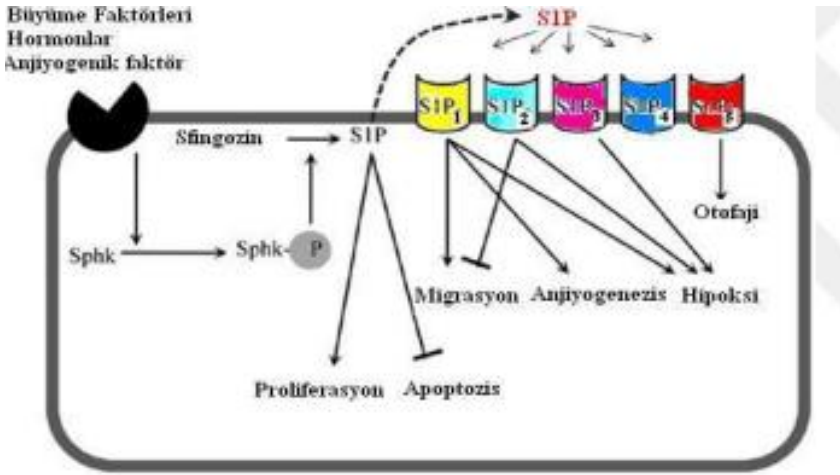
S1P2 reseptörü S1P'ye yüksek afinite ile bağlanır (Okazaki et al., 1993). S1P2 apoptozun inhibisyonunda, hücresel proliferasyonda, aktinin yeniden modellenmesinde, foliküllerde B

hücrelerinin konumlandırılmasında, kalp ile işitsel ve vestibüler sistemin gelişiminde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır (Burczyk et al., 2015; Kono et al., 2007). Özellikle retina ve iç kulakta endotel bariyerin oluşması önemli görevlerindedir (Kono et al., 2007).

S1P3 işlevleri hala tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır, ancak vazodilatasyon yoluyla vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı önerilmiştir. Ayrıca sitokin üretiminde, miyokardiyal iskemiden korunmada ve inflamatuvar süreçler sırasında pıhtılaşmada yer aldığı düşünülmektedir (Murakami et al., 2010). S1P3'ün bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilerin gösterilmesi nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (Awojodu et al., 2013; Murakami et al., 2010).

S1P4 spesifik olarak SLO'da, hematopoyetik dokuda ve akciğerlerde eksprese edilir. Bu dokularda lenfosit sinyali, megakaryosit farklılaşması ve trombosit oluşumu ve aktivasyonunda önemli bir rol oynar (Golfier et al., 2010; Gräler et al., 2003). S1P4 merkezi sinir sisteminde dentrik hücrelerin olgunlaşmasına ve aktivasyonuna aracılık eder (Golfier et al., 2010). Ayrıca hücre çoğalmasının negatif bir düzenleyicisidir ve efektör sitokinlerin salgılanmasının azaltılmasına katılır (Gräler et al., 2003).

S1P5 izoformunun en yaygın şekilde eksprese eden hücresel hatlar beyin ve dalağın oligodendrositler ve miyelin hücre hatlarıdır (Bravo, Cedeño, Casadevall, & Ramió-Torrentà, 2022). S1P5 hem kemik iliğinden hem de dalaktan kana çıkan doğal öldürücü hücrelerin ana düzenleyicilerinden biridir (Im, Clemens, Macdonald, & Lynch, 2001). Şekil 2’ de gösterilmiştir.



Şekil 2. Sphingosin-1-fosfat'ın hücre içi etkileri

### Sphingosin-1-Fosfat Ve Sepsis

S1P'nın, lipopolisakarit (LPS) ile indüklenen sepsis hayvan modellerinde akciğer hasarında sağkalımı iyileştiren bir endotelial bariyer stabilize edici ajan olarak keşfedilmesinden bu yana, insan sepsisinde de potansiyel bir terapötik hedef olduğu öne sürülmüştür (Vettorazzi et al., 2015).

Sepsis aracılı organ yetmezliği, esas olarak endotel hücrelerindeki (EC) patofizyolojik süreçlerle ilgilidir ve artan vasküler geçirgenliği, artan trombojenisiteyi ve artan proinflamatuvar yolları içerir. Tüm bu süreçler sfingozin-1-fosfat tarafından düzenlenir.

Sepsiste özellikle kan ve tüm dokular arasındaki kapiller sızıntının özlenmesi endotelyal tabakanın bütünlüğü için önemlidir. Mikro damarlardaki bariyer fonksiyonunun anahtar düzenleyicileri Rho ve Rac'tır. Her ikisi de S1P tarafından düzenlenir (B. J. McVerry et al., 2004).

TNF- $\alpha$  ve interlökin (IL) gibi proinflamatuvar stokinlerin sepsisteki önemi stokinlerinin deney hayvanlarına enjeksiyonu ile birlikte sepsis benzeri tablo oluştuğu gözlemlenmiştir (Bhatia & Moochhala, 2004; Tewari, Buhles, & Starnes, 1990). Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından mikrobiyal istilaya yanıt olarak salınan proinflamatuvar sitokinler progenitör hücrelerden makrofaj üretimini artırır ve kendi yaşam sürelerini de uzatarak kendi konsantrasyonlarını da artırır. Endoplazmik retikulumda proinflamatuvar sitokinler, E-selektin, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve P-selektin gibi hücre yapışma moleküllerinin (CAM) ekspresyonunu ve sunumunu uyararak doku iltihabını teşvik eder (Bradley, 2008; Leeuwenberg et al., 1992). Seçici olmayan S1P reseptör agonisti influenza virüsü ile enfekte

edilen akciğer dokusunda IL-6, IL-beta, MCP-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın birikmesini azaltmıştır(Marsolais et al., 2008).

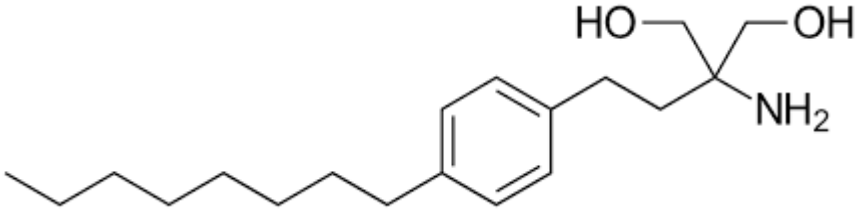
## **Fingolimod**

Fingolimod, multipl sklerozun (RMS) tekrarlayan formlarının tedavisi için kullanılan, sınıfının birincisi S1P reseptör modölatörü olarak 2010 yılında FDA'dan onay aldı (Schröder et al., 2015). Fingolimod, biyolojik etkisini göstermek için fosforilasyona ihtiyaç duyan bir ön ilaçtır (Chaudhry, Cohen, & Conway, 2017).

Fingolimod (FTY720), S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5'in seçici olmayan bir modölatörüdür. Çok daha yüksek konsantrasyonlarda fingolimod, sfingosin kinazları ve liyazları, seramidsentaz, sitosolik fosfolipaz A, histon deasetiazlar, protein fosfataz A2 ve katyon kanalı TRPM7 gibi diğer hücre içi hedefleri de aktive edebilir (Chaudhry et al., 2017).

Fingolimod, S1PR1 antagonizmi nedeniyle lenf düğümünden lenfosit çıkışını engeller, B hücrelerinin ve naif ve merkezi bellek T hücrelerinin fonksiyonel olarak ayrılmasına neden olur ve ardından enflamatuar hücrelerin merkezi sinir sistemine sızmasını azaltır (Pyne & Pyne, 2017). Fingolimod, lenfosit aktivasyonuna müdahale etmez. Dolaşımdaki lenfositler üzerindeki etkisi doza bağımlıdır ve tedavinin ilk haftasında %20 ila %30 oranında azalır (Hunter, Bowen, & Reder, 2016).

Fingolimod'un ilk doz kullanımı bradikardi ve atriyoventriküler blok oluşumu, hipertansiyon, pulmoner, karaciğer toksisiteleri, maküler ödem ve bazı gizli viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonu gibi komplikasyonlara neden olabilmesine rağmen yarar/güvenlik profili iyi bir şekilde belirlenmiştir. Komplikasyonların çoğuna muhtemelen diğer S1P reseptör izoformları ile fingolimod etkileşimi aracılık eder (Gold et al., 2014; Ziemssen et al., 2019). Fingolimod'un kimyasal formülü şekil 3'de gösterilmiştir.



*Şekil 3.Fingolimod Kimyasal Formülü*

### **Fingolimod Ve Sepsis**

2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından multipl skleroz tedavisi için onaylanmış olan Fingolimod, immünosupresif bir ajan olarak klinik çalışmaların büyük ilgisini çekmiştir (Sanchez et al., 2003). Birkaç çalışma da Fingolimod'un inflamatuvar yanıtta katıldığı gösterilmiştir (Gowda et al., 2011; Zhao et al., 2011). Yine benzer şekilde, literatürde LPS'nin neden olduğu akciğer hasarı olan farelerde, pulmoner ödem, intravenöz S1P

uygulamasıyla önemli ölçüde hafifletildiği gösterilmiştir (B. J. McVerry et al., 2004; Bryan J McVerry et al., 2004; Xinqi Peng et al., 2004). Son çalışmalar, biyoaktif sfingolipid olan S1P ve reseptörlerinin S1P metabolizmasının enzimlerinin, akciğer hasarı ve inflamasyonun önemli modülatörleri olduğunu göstermektedir (Joe GN Garcia et al., 2001; Bryan J McVerry et al., 2004; Xinqi Peng et al., 2004).

## **Sonuç**

Bu çalışmanın sonucunda S1P, analogları ve reseptörlerinin sepsis hasarında ve sepsise aracılık eden hücre içi sinyal yollarının hem patofizyolojisinin anlaşılması hem de tedavi alternatifi olarak değerlendirilmesi için yeni bir hedef olarak ortaya konulmuştur.



## KAYNAKÇA

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29(7), 1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002

Awojoodu, A. O., Ogle, M. E., Sefcik, L. S., Bowers, D. T., Martin, K., Brayman, K. L., . . . Botchwey, E. (2013). Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(34), 13785-13790. doi: 10.1073/pnas.1221309110

Bhatia, M., & Moochhala, S. (2004). Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*, 202(2), 145-156. doi: 10.1002/path.1491

Bradley, J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*, 214(2), 149-160. doi: 10.1002/path.2287

Bravo, G., Cedeño, R. R., Casadevall, M. P., & Ramió-Torrentà, L. (2022). Sphingosine-1-Phosphate (S1P) and S1P Signaling Pathway Modulators, from Current Insights to Future Perspectives. *Cells*, 11(13). doi: 10.3390/cells11132058

Burczyk, M., Burkhalter, M. D., Blätte, T., Matysik, S., Caron, M. G., Barak, L. S., & Philipp, M. (2015). Phenotypic regulation of the sphingosine 1-phosphate receptor miles apart by G protein-coupled receptor kinase 2. *Biochemistry*, *54*(3), 765-775. doi: 10.1021/bi501061h

Chaudhry, B. Z., Cohen, J. A., & Conway, D. S. (2017). Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, *14*(4), 859-873. doi: 10.1007/s13311-017-0565-4

de Guadiana-Romualdo, L. G., Esteban-Torrella, P., & Albaladejo-Otón, M. D. (2017). Sepsis: Traditional and Emergent Biomarkers for Diagnosis and Prognosis. *New Trends in Biomarkers and Diseases: An Overview*, 397.

Fernando, S. M., Rochweg, B., & Seely, A. J. E. (2018). Clinical implications of the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Cmaj*, *190*(36), E1058-e1059. doi: 10.1503/cmaj.170149

Garcia, J. G., Liu, F., Verin, A. D., Birukova, A., Dechert, M. A., Gerthoffer, W. T., . . . English, D. (2001). Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. *J Clin Invest*, *108*(5), 689-701. doi: 10.1172/jci12450

Garcia, J. G., Liu, F., Verin, A. D., Birukova, A., Dechert, M. A., Gerthoffer, W. T., . . . English, D. (2001). Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. *The Journal of clinical investigation*, *108*(5), 689-701.

Gold, R., Comi, G., Palace, J., Siever, A., Gottschalk, R., Bijarnia, M., . . . Kappos, L. (2014). Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*, *261*(2), 267-276. doi: 10.1007/s00415-013-7115-8

Golfier, S., Kondo, S., Schulze, T., Takeuchi, T., Vassileva, G., Achtman, A. H., . . . Lipp, M. (2010). Shaping of terminal megakaryocyte differentiation and proplatelet development by sphingosine-1-phosphate receptor S1P4. *Faseb j*, *24*(12), 4701-4710. doi: 10.1096/fj.09-141473

Gowda, S., Yeang, C., Wadgaonkar, S., Anjum, F., Grinkina, N., Cutaia, M., . . . Wadgaonkar, R. (2011). Sphingomyelin synthase 2 (SMS2) deficiency attenuates LPS-induced lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *300*(3), L430-L440.

Gräler, M. H., Grosse, R., Kusch, A., Kremmer, E., Gudermann, T., & Lipp, M. (2003). The sphingosine 1-phosphate

receptor S1P4 regulates cell shape and motility via coupling to Gi and G12/13. *J Cell Biochem*, 89(3), 507-519. doi: 10.1002/jcb.10537

Hla, T., Venkataraman, K., & Michaud, J. (2008). The vascular S1P gradient-cellular sources and biological significance. *Biochim Biophys Acta*, 1781(9), 477-482. doi: 10.1016/j.bbaliip.2008.07.003

Hunter, S. F., Bowen, J. D., & Reder, A. T. (2016). The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 30(2), 135-147. doi: 10.1007/s40263-015-0297-0

Im, D. S., Clemens, J., Macdonald, T. L., & Lynch, K. R. (2001). Characterization of the human and mouse sphingosine 1-phosphate receptor, S1P5 (Edg-8): structure-activity relationship of sphingosine1-phosphate receptors. *Biochemistry*, 40(46), 14053-14060. doi: 10.1021/bi011606i

Kono, M., Belyantseva, I. A., Skoura, A., Frolenkov, G. I., Starost, M. F., Dreier, J. L., . . . Proia, R. L. (2007). Deafness and stria vascularis defects in S1P2 receptor-null mice. *J Biol Chem*, 282(14), 10690-10696. doi: 10.1074/jbc.M700370200

Leeuwenberg, J. F., Smeets, E. F., Neefjes, J. J., Shaffer, M. A., Cinek, T., Jeunhomme, T. M., . . . Buurman, W. A. (1992). E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by

activated human endothelial cells in vitro. *Immunology*, 77(4), 543-549.

Maceyka, M., & Spiegel, S. (2014). Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature*, 510(7503), 58-67. doi: 10.1038/nature13475

Marsolais, D., Hahm, B., Edelmann, K. H., Walsh, K. B., Guerrero, M., Hatta, Y., . . . Rosen, H. (2008). Local not systemic modulation of dendritic cell S1P receptors in lung blunts virus-specific immune responses to influenza. *Mol Pharmacol*, 74(3), 896-903. doi: 10.1124/mol.108.048769

McVerry, B. J., & Garcia, J. G. (2005). In vitro and in vivo modulation of vascular barrier integrity by sphingosine 1-phosphate: mechanistic insights. *Cell Signal*, 17(2), 131-139. doi: 10.1016/j.cellsig.2004.08.006

McVerry, B. J., Peng, X., Hassoun, P. M., Sammani, S., Simon, B. A., & Garcia, J. G. (2004). Sphingosine 1-phosphate reduces vascular leak in murine and canine models of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(9), 987-993. doi: 10.1164/rccm.200405-684OC

McVerry, B. J., Peng, X., Hassoun, P. M., Sammani, S., Simon, B. A., & Garcia, J. G. (2004). Sphingosine 1-phosphate reduces vascular leak in murine and canine models of acute lung

injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(9), 987-993.

Murakami, A., Takasugi, H., Ohnuma, S., Koide, Y., Sakurai, A., Takeda, S., . . . Takakura, N. (2010). Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: investigation based on a new S1P3 receptor antagonist. *Mol Pharmacol*, 77(4), 704-713. doi: 10.1124/mol.109.061481

Obinata, H., & Hla, T. (2019). Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int Immunol*, 31(9), 617-625. doi: 10.1093/intimm/dxz037

Okazaki, H., Ishizaka, N., Sakurai, T., Kurokawa, K., Goto, K., Kumada, M., & Takuwa, Y. (1993). Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system. *Biochem Biophys Res Commun*, 190(3), 1104-1109. doi: 10.1006/bbrc.1993.1163

Olivera, A., & Spiegel, S. (1993). Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens. *Nature*, 365(6446), 557-560. doi: 10.1038/365557a0

Pan, S., Mi, Y., Pally, C., Beerli, C., Chen, A., Guerini, D., . . . Gray, N. (2006). A monoselective sphingosine-1-phosphate receptor-1 agonist prevents allograft rejection in a stringent rat heart

transplantation model. *Chem Biol*, 13(11), 1227-1234. doi: 10.1016/j.chembiol.2006.09.017

Peng, X., Hassoun, P. M., Sammani, S., McVerry, B. J., Burne, M. J., Rabb, H., . . . Garcia, J. G. (2004). Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(11), 1245-1251. doi: 10.1164/rccm.200309-1258OC

Peng, X., Hassoun, P. M., Sammani, S., McVerry, B. J., Burne, M. J., Rabb, H., . . . Garcia, J. G. (2004). Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 169(11), 1245-1251.

Poeze, M., Ramsay, G., Gerlach, H., Rubulotta, F., & Levy, M. (2004). An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care*, 8(6), R409-413. doi: 10.1186/cc2959

Proia, R. L., & Hla, T. (2015). Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest*, 125(4), 1379-1387. doi: 10.1172/jci76369

Pyne, N. J., & Pyne, S. (2017). Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Signaling in Mammalian Cells. *Molecules*, 22(3). doi: 10.3390/molecules22030344

Sanchez, T., Estrada-Hernandez, T., Paik, J. H., Wu, M. T., Venkataraman, K., Brinkmann, V., . . . Hla, T. (2003). Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability. *J Biol Chem*, 278(47), 47281-47290. doi: 10.1074/jbc.M306896200

Schröder, M., Arlt, O., Schmidt, H., Huwiler, A., Angioni, C., Pfeilschifter, J. M., . . . Radeke, H. H. (2015). Subcellular distribution of FTY720 and FTY720-phosphate in immune cells - another aspect of Fingolimod action relevant for therapeutic application. *Biol Chem*, 396(6-7), 795-802. doi: 10.1515/hsz-2014-0287

Stoffel, W., Sticht, G., & LeKim, D. (1968). Metabolism of sphingosine bases. IX. Degradation in vitro of dihydrospingosine and dihydrospingosine phosphate to palmitaldehyde and ethanolamine phosphate. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 349(12), 1745-1748. doi: 10.1515/bchm2.1968.349.2.1745

Takuwa, Y., Okamoto, H., Takuwa, N., Gonda, K., Sugimoto, N., & Sakurada, S. (2001). Subtype-specific, differential activities of the EDG family receptors for sphingosine-1-phosphate, a novel lysophospholipid mediator. *Mol Cell Endocrinol*, 177(1-2), 3-11. doi: 10.1016/s0303-7207(01)00441-5



Tauseef, M., Kini, V., Knezevic, N., Brannan, M., Ramchandaran, R., Fyrst, H., . . . Mehta, D. (2008). Activation of sphingosine kinase-1 reverses the increase in lung vascular permeability through sphingosine-1-phosphate receptor signaling in endothelial cells. *Circ Res*, *103*(10), 1164-1172. doi: 10.1161/01.Res.0000338501.84810.51

Tewari, A., Buhles, W. C., Jr., & Starnes, H. F., Jr. (1990). Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts. *Lancet*, *336*(8717), 712-714. doi: 10.1016/0140-6736(90)92206-w

Vettorazzi, S., Bode, C., Dejager, L., Frappart, L., Shelest, E., Klaffen, C., . . . Tuckermann, J. P. (2015). Glucocorticoids limit acute lung inflammation in concert with inflammatory stimuli by induction of SphK1. *Nat Commun*, *6*, 7796. doi: 10.1038/ncomms8796

Wang, L., & Dudek, S. M. (2009). Regulation of vascular permeability by sphingosine 1-phosphate. *Microvasc Res*, *77*(1), 39-45. doi: 10.1016/j.mvr.2008.09.005

Zhao, Y., Gorshkova, I. A., Berdyshev, E., He, D., Fu, P., Ma, W., . . . Oskouian, B. (2011). Protection of LPS-induced murine acute lung injury by sphingosine-1-phosphate lyase suppression. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, *45*(2), 426-435.

Ziemssen, T., Lang, M., Tackenberg, B., Schmidt, S., Albrecht, H., Klotz, L., . . . Cornelissen, C. (2019). Real-world persistence and benefit-risk profile of fingolimod over 36 months in Germany. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 6(3), e548. doi: 10.1212/nxi.0000000000000548

## BÖLÜM II

### Oral İnsülin Sekretagogları

**Fazilet ŞEN<sup>1</sup>**

#### **Oral insülin sekretagogları**

Sekretagoglar (salgılatıcılar), hormonların, nörohormonların, kimyasal nörotransmitterlerin, enzimlerin veya hücreler tarafından

---

<sup>1</sup> Arş. Gör. Dr. Fazilet ŞEN, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, [faziletsen@outlook.com](mailto:faziletsen@outlook.com), ORCID ID: 0000-0002-8433-1194

sentezlenen diğerk molekülleerin salgılanmasını sağlayan maddelerdir. Sekretagoglar, hayvanlara özgü doğal endojen biyolojik ajanlar olabileceği gibi bitkilerden elde edilen ekzojen bileşikler veya yapay olarak sentezlenmiş farmakolojik ajanlar da olabilmektedir (Fink, 2007).

Oral insülin sekretagogu ilaçlar pankreas beta ( $\beta$ ) hücrelerini uyararak insülin salgılanmasını sağlayan ilaçlardır. Bunlar kandaki insülin seviyesini arttırarak kan şekerini düşürürler (Perfetti ve Ahmad, 2000).

Oral insülin sekretagogları başlıca iki ana gruba ayrılır;

- I. Sülfonilüre türevi insülin sekretagogları (Sülfonilüreler);
- II. Non-sülfonilüre insülin sekretagogları (Meglitinidler veya Glinidler)

## **1. Sülfonilüreler**

Sülfonilüreler, keşfi 1950'lere kadar dayanan en eski oral antidiyabetik ilaç sınıfıdır (Genuth, 2015). Tüm sülfonilüreler, hipoglisemik etki gösteren bir fenil-sülfonil-üre yapısı içermektedir (Confederat & ark., 2015). Tıp 2 diyabetli hastalarda, monoterapi olarak veya diğerk oral veya enjektabl ilaçlarla kombine edilerek kullanılmaktadır (Kalra & ark., 2018). Sülfonilüreler birinci nesil ve ikinci nesil olarak ikiye ayrılır (Tablo.1). Birinci nesil sülfonilüreler arasında klorpropamid, tolbutamid, tolazamid ve asetoheksimid yer

almaktadır (Skillman & Feldman, 1981). İkinci nesil sülfonilüreler arasında ise gliburid (glibenklamid), glipizid, gliklazid ve glimepirid bulunmaktadır (Tomlinson & ark., 2022). Glimepirid 1995 yılında piyasaya çıkmış olup, en yeni sülfonilüredir (Toyota, 1999).

Sülfonilüreler glikolize olmuş hemoglobin A1c'yi (HbA1c) %1 ila %1,25 oranında azaltmaktadır (Sherifali & ark., 2010). İkinci kuşak sülfonilüreler ucuz olmaları nedeniyle en çok kullanılan anti-diyabetik ilaçlardır. Yaşlı hastalar ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda sülfonilüreler tercih edilmemelidir (Sola & ark., 2015).

Sülfonilüreler, benzer etki mekanizmasına sahip meglitinidler hariç, diğer oral antidiyabetik ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir (Kalra & ark., 2018). Klinisyenler sıklıkla sülfonilürelerden farklı etki mekanizmalarını hedef alan metformin ile kombinasyonlarını reçete etmektedir. Sülfonilüreler insülin sekresyonunu uyarırken, metformin insülin duyarlılığını arttırmaktadır, böylece hastanın glukozu farklı mekanizmalar üzerinden düzenlenmektedir. Ayrıca, sülfonilüreler kilo alımına neden olurken, metforminin kilo kaybına neden olması; kombine tedavinin hastanın vücut ağırlığı üzerine nötr etki oluşturmasını sağlamaktadır (Riddle, 2000).

Yapılan araştırmalar, sülfonilürelerin akarbozlarla kombinasyonunun HbA1c seviyeleri üzerinde olumlu etkileri

olduğunu; tiazolidindionlarla kombinasyonunun ise glisemik kontrolü iyileştirdiğini göstermiştir (Riddle, 2000).

**Tablo 1. Oral insülin sekretagoları.**

<b>Sülfonilüreler</b>	Birinci nesil	Klorpropamid
		Tolbutamid
		Tolazamid
		Asetoheksimid
<b>Meglitinidler (Glinidler)</b>	İkinci nesil	Gliburid (Glibenklamid)
		Glipizid
		Gliklazid
		Glimepirid
		Repaglinid
		Nateglinid
		Mitiglinid

### **1.1. Sülfonilürelerin etki mekanizmaları ve farmakokinetiği**

Sülfonilüreler; pankreas  $\beta$  hücrelerindeki adenozin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarına (K-ATP kanalları) inhibe etmesi sonucu istirahat membran potansiyeli değişerek kalsiyum akışına ve insülin salgısının uyarılmasına neden olmaktadır (Proks & ark., 2002; Confederat & ark., 2015).

K-ATP kanalları, Kir6.2 ve SUR alt birimlerinden oluşur. Kir6.2 proteinleri potasyumun ( $K^+$ ) hücre dışına transferini sağlayan

kanalları oluştururken, SUR proteinleri sülfonilürelerin bağlanma bölgelerini oluşturmaktadır (Colagiuri & ark., 2018). SUR proteininin SUR1 ve SUR2 olmak üzere iki alt tipi mevcuttur (Hambrock & ark., 2002). SUR1 çoğunlukla beyinde ve pankreas  $\beta$  hücrelerinde bulunmakta; SUR2'nin SUR2A izoformu kalp kasında ve SUR2B izoformu düz kasta bulunmaktadır. Sülfonilüreler, SUR alt tipi reseptörlere afiniteleri ve K kanallarını kapatmadaki etkinlikleri açısından farklılık gösterir. Örneğin; glimepirid'in kalp kaslarına afinitesi daha düşük olması sayesinde kardiyovasküler yan etkiler açısından daha güvenlidir (Inzucchi, 2002).

Sülfonilüreler periferik dokularda insüline duyarlılığı artırarak, karaciğerde insülin metabolizmasını ve pankreastan glukagon sekresyonunu azaltarak da serum glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (Lv & ark., 2020).

Sülfonilürelerin etki süreleri 12 ila 24 saat arasında değişmektedir. Gliburid ve glipizidin etki süresi 12-20 saatken; gliklazid ve glimepirid etki süresi 24 saattir. Gliburid ve glimepirid hemen hemen yarı yarıya renal ve safra atılımına uğramaktadır. Glipizidin ve gliklazid ise %80 renal atılımla, %20 safra atılımı ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Kaur & ark., 2019).

## **1.2. Sülfonilürelerin yan etkileri**

Sülfonilürelerin serum glikoz düzeyinden bağımsız olarak insülin sekresyonunu uyarması sonucu, en sık ve en korkulan yan

etkisi olan hipoglisemiye neden olmaktadır (Confederat & ark., 2015; Landgraf & ark., 2019). Kan şekeri düzeyi 70 mg/dL'nin altına düştüğünde hipoglisemi ortaya çıkmaktadır (Morales & Schneider, 2014). Hipoglisemi hastalarda; terleme, titreme, sinirlilik, konfüzyon, taşikardi ve açlık hissi bulgularına neden olabilmektedir. Özellikle kaçırılan bir öğünden, egzersizden veya yüksek dozda sülfonilüre alımından sonra hipoglisemi bulgusu daha da şiddetli olabilmektedir. Glipizid, glimepirid ve gliklazid; gliburide kıyasla daha düşük hipoglisemi insidansı ile ilişkilidir (Sola & ark., 2015; Webb & ark., 2019). Ayrıca sülfonilüreler plazma proteinlerine yüksek afiniteyle bağlanmaktadır. Bu durum aspirin, gemfibrozil ve varfarin gibi ilaçlarla birlikte alındığında sülfonilürelerin plazma proteinlerinden uzaklaşmasına bağlı plazma konsantrasyonları artacağından hipoglisemi riski de artmaktadır (Thulé ve Umpierrez, 2014).

Sülfonilüreler sıklıkla kilo alımına neden olmaktadır (Schwartz ve Herman, 2015). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzu, antidiyabetik ilaç seçerken hastanın kilosunun dikkate alınmasını ve obez hastalara sülfonilüre reçete etmekten kaçınılmasını önermektedir (ADA, 2021a). Sülfonilürelerin diğer yaygın yan etkileri ise; mide bulantısı, ishal, baş dönmesi ve baş ağrısını şeklinde sıralanmaktadır (Antagonists, 2012). Ayrıca klorpropamid ve tolbutamid alkolle alımda yüz kızarmasına neden olmaktadır (Riddle, 2019).



Sülfonilürelerin kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle tolbutamidin kardiyotoksik etkilerle mortaliteyi artırması, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'in yeni geliştirilen sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçların kardiyovasküler güvenliğinin kanıtlanmasını zorunlu kılmasına neden olmuştur (Yandrapalli & ark., 2017; Riddle, 2019). Glimepirid artmış kardiyovasküler riskle ilişkili değildir (Riddle, 2019).

ADA kılavuzu, kontrendike olmadığı sürece tip 2 diyabetli tüm hastalar için metformini birinci basamak tedavi ajanı olarak önermektedir (ADA, 2020). Yapılan çalışmalar, diğer antidiyabetik ilaç sınıflarının HbA1c'yi düşürmede sülfonilüreler kadar etkili olduğunu göstermiştir (Genuth, 2015). Meglitinidler (yani nateglinid ve repaglinid) dışındaki oral antidiyabetik ajanlar, sülfonilürelere göre daha az hipoglisemi riski oluşturur (Seaquist & ark., 2013). Yeni antidiyabetik ilaç sınıflarından bazılarının ya nötr kardiyovasküler etkileri ya da kardiyovasküler faydaları olduğu da gösterilmiştir (Yandrapalli & ark., 2017). Bu nedenle, finansal kısıtlamaların olmadığı ve güvenli alternatifler mevcut olduğu sürece sülfonilüre grubunun kullanımı önerilmemektedir (Genuth, 2015). ADA kılavuzu, yaşlı bir hastada sülfonilüre kullanımı illa gerekliyse; daha kısa etkili ve daha az hipoglisemi riski nedeniyle glipizid veya glimepirid kullanımını önermektedir (ADA, 2021b).

### **1.3. Sülfonilürelerin kontraendikasyonları**

Sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılığa sahip kişilerde, sülfonilürelerin reçetelenmesinin kontrendike olup olmadığı konusu tartışmalı olsa da, bu kişilerde olabildiğince sülfonilürelerden kaçınılması önerilmektedir (Wulf ve Matuszewski, 2013).

Oral antidiyabetik ajanların gebelik ve emzirme döneminde kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır (Kalra & ark., 2015). Bununla birlikte, Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü'nün (NICE) kılavuzuna göre gliburid hamilelik ve emzirme döneminde güvenlidir (GDG, 2008). Endokrin Derneği, seçilmiş hastalarda gebelik diyabeti için gliburidin önerilmesinde NICE kılavuzunu desteklemektedir (Kalra & ark., 2015).

ADA kılavuzu kronik böbrek hastalığı olanlarda gliburid kullanımından kaçınılmasını önermektedir (ADA, 2020).

## **2. Meglitinidler**

1970'lerin sonunda, glibenklamid molekülünün sülfonilüre olmayan ucuna bir karboksilik asit (-COOH) grubunun eklenmesiyle meglitinid olarak adlandırılan bileşikler geliştirilmiştir (Geisen & ark., 1978).

Başlıca meglitinid ajanları; benzoik asit türevi olan repaglinid, fenilalanin türevi nateglinid ve bir benzilsüksinik asit türevi olan mitiglinid (Tablo.1). Repaglinid, Aralık 1997'de FDA tarafından

onaylanan bu grubun ilk üyesiiken, nateglinid ise Aralık 2000'de onaylanmıştır (Quianzon & Cheikh, 2012). Mitiglinidin henüz FDA onayı mevcut değildir (Phillippe & Wargo, 2013). Bu ajanlar kısa etkili non-sülfonilüre insülin sekretagoları (salgılatıcıları)dır. Çok daha kısa yarı ömürlü olmaları ve içeriğinde sülfonik asit bulunmaması yönüyle sülfonilürelere ayrırlar. Bu sayede sülfonamid alerjisi olan hastaların kullanımına olanak sağlarlar. Etki sürelerinin kısa olması nedeniyle yemeklerden hemen önce alınan 'prandiyal ilaçlar' olarak da bilinmektedirler. Ayrıca kısa yarı ömürlü olmaları ve vücutta hızla elimine edilmeleri gecikmiş hipoglisemi gelişme riskini azaltmaktadır (Kaur & ark., 2019).

## **2.1. Meglitinidlerin mekanizmaları ve farmakokinetiği**

Meglitinidlerin sülfonilürelere ile pek çok ortak yanı vardır. Tıpkı sülfonilürelere gibi pankreas  $\beta$  hücreleri üzerindeki sülfonilüre reseptörüne (SUR-1) bağlanıp, K-ATP kanalları inhibe ederek insülin salıverilmesini artırırlar. Reseptöre zayıf bağlanıp hızlı ayrılmaları meglitinidleri sülfonilürelere kıyasla daha kısa etki süresi olan, zayıf etkili alternatifler haline getirmektedir. Genellikle hızlı etki başlangıcına ve kısa yarı ömre sahip oldukları için gecikmiş hipoglisemi riski olmaksızın postprandiyal hiperglisemi tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca kısa yarı ömre sahip olmaları tekrarlayan dozlarda kullanılmalarına neden olmaktadır. Monoterapi olarak

uygulandıklarında genellikle HbA1c'de %1-2'lik bir azalmaya neden olabilirler (Habtemariam, 2019).

Meglitinidlerin oral biyoyararlanımları %50-70; yarı ömürleri 1-1.5 saat arasında değişmektedir. Meglitinidler sitokrom P450 enzimlerinin substratlarıdır. Nateglinid % 83 oranında ürinasyonla atılırken, repaglinid %90 feçesle atılmaktadır. Yemekten hemen önce oral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde emilerek 1-1.5 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaştıkları kaydedilmiştir (Liu & ark., 2017; Pakkir & ark., 2018; Kaur & ark., 2019).

## **2.2. Meglitinidlerin yan etkileri**

Meglitinidler sülfonilürelerle karşılaştırıldığında hipoglisemi ve kilo alma riski daha düşük olmakla birlikte benzer yan etkilere sahiptirler. Yüksek doz kullanımı, öğün kaçırma, aşırı alkol tüketimi ve böbrek veya karaciğer hastalığı öyküsü gibi durumlarda hipoglisemi yan etkisi ile sık karşılaşılmaktadır (Kaur & ark., 2019). Daha az görülen yan etkiler ise gastrointestinal sistem bozuklukları, ışığa duyarlılık, anormal karaciğer enzimleri ve kızarıklık (özellikle klorpropamid ve alkol ile birlikte kullanımı sonrası) şeklinde sıralanabilir (Hirst & ark., 2013). Ayrıca Repaglinid sıklıkta üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (Alhadramy, 2016).

### **2.3. Meglitinidlerin kontraendikasyonları**

Meglitinidler tip 1 diyabeti, diyabetik ketoasidoz veya bu ilaç grubuna karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Ayrıca repaglinidinin, gemfibrozil alan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Forst & ark., 2013). Glinidler sülfonilürelere benzerlikleri nedeniyle kardiyotoksik yan etkiler açısından dikkatli olunması gereken bir gruptur. Yapılan bir çalışmada repaglinid kullananlar ile metformin kullananlar arasında mortalite ve kardiyovasküler riskler açısından istatistiksel olarak farklılık olmadığı; ancak glibenklamid, glipizid ve tolbutamid gibi sülfonilürelere kullananlarda bu risklerin arttığı göstermiştir (Schramm & ark., 2011). Sonuç olarak, meglitinidlerle yapılmış daha geniş katımlı prospektif kardiyovasküler güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## **KAYNAKLAR**

ADA: American Diabetes Association. (2020). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement\_1), S98-S110.

ADA: American Diabetes Association. (2021a). 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement\_1), S100-S110.

ADA: American Diabetes Association. (2021b). 12. Older adults: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*, 44(Supplement\_1), S168-S179.

Alhadramy, M. S. (2016). Diabetes and oral therapies: a review of oral therapies for diabetes mellitus. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(4), 317-329.

Antagonists, T. N. F. (2012). *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, USA.*

Colagiuri, S., Matthews, D., Leiter, L. A., Chan, S. P., Sesti, G., & Marre, M. (2018). The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas

and newer oral antihyperglycemic agents. *Diabetes research and clinical practice*, 143, 1-14.

Confederat, L., Constantin, S., Lupascu, F., Pânzariu, A., Hancianu, M., & Profire, L. (2015). Hypoglycemia induced by antidiabetic sulfonylureas. *The Medical-Surgical Journal*, 119(2), 579-584.

Fink, G. (2007). Secretagogue. Editor(s): George Fink, *Encyclopedia of Stress (Second Edition)*. pp:435-439. San Diego: CA: Academic Press. ISBN 9780123739476, <https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00339-1>

Forst, T., Hanefeld, M., Jacob, S., Moeser, G., Schwenk, G., Pfützner, A., & Haupt, A. (2013). Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 10(4), 302-314.

GDG: Guideline Development Group. (2008). Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *Bmj*, 336(7646), 714-717.

Geisen, K., M. Hübner, V. Hitzel, V. E. Hrstka, W. Pfaff, E. Bosies, G. Regitz, H. F. Kühnle, F. H. Schmidt, and R. Weyer. "Acylaminoalkyl substituted benzoic and phenylalkane acids with

hypoglycaemic properties (author's transl)." *Arzneimittelforschung* 28, no. 7 (1978): 1081-1083.

Genuth, S. (2015). Should sulfonylureas remain an acceptable first-line add-on to metformin therapy in patients with type 2 diabetes? No, it's time to move on!. *Diabetes Care*, 38(1), 170-175.

Habtemariam, S. (2019). Current pharmacotherapy options for type 2 diabetes. Solomon Habtemariam(Ed.), *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases* (p.89-107). London: Academic Press <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102922-0.00005-5>

Hambrock, A., Löffler-Walz, C., & Quast, U. (2002). Glibenclamide binding to sulphonylurea receptor subtypes: dependence on adenine nucleotides. *British journal of pharmacology*, 136(7), 995-1004.

Hirst, J. A., Farmer, A. J., Dyar, A., Lung, T. W. C., & Stevens, R. J. (2013). Estimating the effect of sulfonylurea on HbA 1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 56, 973-984.

Inzucchi, S. E. (2002). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *Jama*, 287(3), 360-372.



Kalra, B., Gupta, Y., Singla, R., & Kalra, S. (2015). Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *North American journal of medical sciences*, 7(1), 6.

Kalra, S., Bahendeka, S., Sahay, R., Ghosh, S., Md, F., Orabi, A., ... & Das, A. K. (2018). Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus–International Task Force. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(1), 132.

Kaur, P., Kumar, M., Parkash, J., & Prasad, D. N. (2019). Oral hypoglycemic drugs: An overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3-s), 770-777.

Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H., ... & Siegel, E. (2019). Therapy of type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S73-S92.

Liu, S., Chen, P., Zhao, Y., Dai, G., Sun, B., Wang, Y., Ding, A., & Ju, W. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of oral mitiglinide on glucose lowering in healthy Chinese volunteers. *BMC pharmacology & toxicology*, 18(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0161-6>

Ly, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2020). Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(1), 37-56.

Morales, J., & Schneider, D. (2014). Hypoglycemia. *The American journal of medicine*, 127(10), S17-S24.

Perfetti, R., & Ahmad, A. (2000). Novel sulfonylurea and non-sulfonylurea drugs to promote the secretion of insulin. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(6), 218-223.

Phillippe, H. M., & Wargo, K. A. (2013). Mitiglinide for type 2 diabetes treatment. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(15), 2133-2144.

Proks, P., Reimann, F., Green, N., Gribble, F., & Ashcroft, F. (2002). Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*, 51(suppl\_3), S368-S376.

Quianzon, C. C., & Cheikh, I. E. (2012). History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2(3), 10.3402/jchimp.v2i3.19081.  
<https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i3.19081>

Riddle, M. (2000). Combining sulfonylureas and other oral agents. *The American journal of medicine*, 108(6), 15-22.

Riddle, M. C. (2019). A verdict for glimepiride: effective and not guilty of cardiovascular harm. *Diabetes Care*, 42(12), 2161-2163.

Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., Rasmussen, J. N., Folke, F., Hansen, M. L., ... & Torp-Pedersen, C. (2011). Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal*, 32(15), 1900-1908.

Schwartz, S., & Herman, M. (2015). Revisiting weight reduction and management in the diabetic patient: Novel therapies provide new strategies. *Postgraduate Medicine*, 127(5), 480-493.

Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., ... & Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(5), 1845-1859.

Sherifali, D., Nerenberg, K., Pullenayegum, E., Cheng, J. E., & Gerstein, H. C. (2010). The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*, 33(8), 1859-1864.

Skillman, T. G., & Feldman, J. M. (1981). The pharmacology of sulfonylureas. *The American journal of medicine*, 70(2), 361-372.

Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., ... & Derosa, G. (2015). State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of medical science*, 11(4), 840-848.

Thulé, P. M., & Umpierrez, G. (2014). Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Current diabetes reports*, 14, 1-8.

Tomlinson, B., Patil, N. G., Fok, M., Chan, P., & Lam, C. W. K. (2022). The role of sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(3), 387-403.

Toyota, T. (1999). Sulfonylurea drug--a new sulfonylurea drug for type 2 diabetes. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 57(3), 695-701.

Webb, D. R., Davies, M. J., Jarvis, J., Seidu, S., & Khunti, K. (2019). The right place for Sulphonylureas today: Part of 'Review the Series: Implications of recent CVOTs in Type 2 diabetes mellitus'. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107836.

Wulf, N. R., & Matuszewski, K. A. (2013). Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity?. *American journal of health-system pharmacy*, 70(17), 1483-1494.

Yandrapalli, S., Jolly, G., Horblitt, A., Sanaani, A., & Aronow, W. S. (2017). Cardiovascular benefits and safety of non-insulin medications used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate medicine*, 129(8), 811-821.

## **BÖLÜM III**

### **Biyotoksinler**

**Meltem ÇAYCI<sup>1</sup>**

#### **Giriş**

Mantar ve bakteri gibi mikroorganizmalar ile akrep, yılan, arı gibi zehirli hayvanlar tarafından üretilen; insan ya da hayvanlarda toksikasyona neden olabilen biyolojik kökenli zehirlere biyotoksin denir. Biyotoksinlerden etkilenim direk yolla olabildiği gibi, patojen

---

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Harran University, Haliliye, Sanliurfa, Turkey.

mikroorganizmaların canlı organizmada ürettikleri toksik metabolitlerine maruziyet sonucunda indirek yolla da gerçekleşebilir. Aşağıdaki bölümlerde, insan ve hayvan sağlığı açısından en sık karşılaşılan biyotoksinler yer almaktadır.

### ***Mikotoksinler***

Mikotoksinler, bitkisel ürünlerin üretimi, hasadı, işlenmesi ve depolanması sırasında şekillenen küf mantarları tarafından oluşturulan toksinlerdir. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria* ve *Claviceps* gibi mantar (küf) cinslerinin sekonder metabolizması sonucu oluşan, düşük molekül ağırlıklı, çok çeşitli kimyasal yapıya sahiptir. Mikotoksinlerden etkilenim, kontamine bitkisel ve hayvansal ürünler aracılığıyla gerçekleşir. Mikotoksinler, süte kolaylıkla geçer ve burada birikim eğilimindedir. Özellikle süt ve yumurta mikotoksin aktarımı bakımından en riskli hayvansal ürünlerdir. İnsan ve hayvan sağlığı üzerinde güçlü ve çeşitli toksik etkiler oluşturmaktadır. Küf mantarlarının ürettiği mikotoksinlerin neden olduğu toksikolojik etkilere mikotoksikozis denir. 1942-1944 yılları arasında Rusya’da tahıl ürünlerinin küflenmesine (*Fusarium spp.*) bağlı olarak çok sayıda ölüm gerçekleşmiştir. 1960’lı yıllarda, İngiltere’de yer fıstığında üreyen *Aspergillus flavusun* metaboliti olan Aflatoksin, 100.000’i aşkın kanatlı hayvanın ölümüne neden olmuştur (Girgin ve ark., 2001). Besin maddelerinde küf üremesi ve mikotoksin salınımı için ortam koşullarının %50’den fazla nem ve

20-30°C ısı koşulunun sağlanması gerekmektedir. Mikotoksinleri üreten mantarlar rüzgar ve hava akımıyla ortamda taşınabilir ve kontaminasyon oluşturabilirler. Dünyadaki mahsüllerin dörtte birinin mikotoksin ile kontaminasyon riskinin olduğu bildirilmiştir (Steyn ve ark., 1999).

### *Aflatoksin*

Aflatoksin, *Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* mantarları tarafından üretilen toksinin genel adıdır. Oluşturulan metabolitin ultraviyole ışık altında saçtığı floresanın rengine göre Aflatoksin-B1, -B2, -G1, -G2 ve -M1 olarak adlandırılır. Özellikle yağlı tohumlarda en sık karşılaşılan mikotoksin türü Aflatoksin-B1'dir (Duru ve Özgüneş, 1984). Aflatoksin-B1 içeren yemleri tüketen besi hayvanların sütünde Aflatoksin-M1 metabolitine rastlanmıştır. Aflatoksinler tüm canlı organizmalarda karsinojenite, teratojenite ve mutajeniteye neden olmaktadır. DNA ve protein sentezi inhibisyonu, çeşitli enzim aktivitelerinde azalma, glukoz metabolizması depresyonu, fosfolipidler, serbest yağ asitleri, trigliseritler ve kolesterol ve esterleri dahil olmak üzere lipid sentezi inhibisyonu ve pıhtılaşma faktörü inhibisyonu gibi metabolik etkileri vardır (Hendrickse, 1997).

### *Okratoksin*

Başlıca *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus ostianus*, *Penicillium palitans* ve *Penicillium verrucosum* türleri tarafından



üretilen toksindir. Okratoksin-A, gıdaları en çok kontamine eden ve en zehirli olan mikotoksinlerden biridir. Nefrotoksik, immunosupressif ve teratojenik etkiye sahiptir. Renal adenom ve karsinom insidensinde artışa ve genotoksik etkiye neden olur.

### *Rubratoksin*

*Penicillium rubrum* ve *Penicillium purpurogenum* tarafından üretilen mikotoksinidir. Bu toksin, Aflatoksin ile benzer klinik semptomlar göstererek, hepatotoksik etki ve hemorajik bozukluklara neden olur. Deneysel çalışmalarda ratlarda teratojenik etki gözlenmiştir. Etkilenen hastalarda klinik olarak konjuktivit, akut hepatit, nefrit ve yaygın kanamalar görülür.

### *Sporidesmin*

*Pithomyces chartarum* (*Sporodesmium bakeri*) türü tarafından üretilir. Facial egzema ve hepatotoksik etkilere ek olarak, periferel dolaşımdaki aşırı filoeitrin birikimine bağlı deride ödem ve inflamasyona neden olan fotosensitivite reaksiyonlarına neden olur.

### *Trikotesenler*

*Fusarium*, *Trichoderma Myrothecium*, *Verticimonisporium*, *Stachybotris*' in çeşitli türleri tarafından oluşturulan mikotoksinlerin genel adıdır. Sıcaklık değişimlerinin sıklıkla yaşandığı soğuk ve yağışlı iklim bölgelerinde en çok mısır ve tahılda ortaya çıkar (Tunail, 2000). Kimyasal yapılarına göre A, B, C ve D olmak üzere

dört farklı gruba ayrılırlar. Triketesin kontaminasyonunun büyük kısmını A grubundan olan T-2 toksini ve scirpentriol ile B grubuna dahil olan deoksinivalenol ve nivalenol ve türevleri oluşturmaktadır (Oruç, 2005). Hücrede, DNA ve RNA inhibisyonuna bağlı sitostatik ve sitotoksik etki gösterir. Ayrıca, dermatotoksisite ve hematopoetik etkiye neden olur. Temas halinde ciltte yanma, kaşıntı, şişlik, peteşik kanama, kuruma, çatlama, pul pul dökülme; ayrıca enterit, kusma, oral nekroz, gastroenterik nekroz gibi toksisite belirtileri göstermektedir.

### *Zearalenon*

Mısır, arpa, yulaf, buğday ve darılarda yaygın olarak bulunabilen, *Fusarium spp.* tarafından farklı şartlarda üretilebilen uterotropik ve östrojenik yapıları bir mikotoksindir. Nispeten düşük akut toksisitesinin yanında çoğu hayvan türünde belirgin östrojenik ve anabolik etkileri vardır. Koyun, sığır ve domuzlarda fiziksel gelişimi arttırdığı gözlenmiştir. En yaygın etkisi üreme sistemi üzerinedir.

### *Fumonisin*

Pek çok *Fusarium spp.* tarafından üretilmesine rağmen, en önemli kaynakları *F. moniliforme* küfidir. 5-10°C ısı ve %5-35 nem ortamında bir yıl aktif kalabilir (Miller, 2001). Sitotoksik, nefrotoksik, nörotoksik, hepatotoksik, embriyotoksik ve teratojenik etkiye sahiptir. Fumonisinler, çeşitli türlerdeki farklı hastalıkların

etiyoopatogenezinden sorumlu nongenotoksik karsinojenlerdir. Fumonisinler kanser başlatmasında ve ilerlemesinde genotoksik karsinojenleri taklit eder. Fumonisinlerle kontamine olmuş yiyecek ve yemler için bilinen detoksifikasyon yöntemi bulunmamaktadır.

### *Patulin*

Özellikle elma ve elma suyu konsantrelerinde *Aspergillus* ve *Penicillium* türleri tarafından üretilen bir mikotoksindir. Patulinin, Gram pozitif ve negatif bakterilerin gelişmelerini engelleyen geniş bir spektrum göstermesi onun bir süre antibiyotik olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Hatta sulu çözeltileri gönüllü hastalarda nezle tedavisinde kullanılmıştır. Ancak kısa süre sonra hem memelilerde hem de bitkilerde toksik etkisi gösterilmiş ve antibiyotikler grubundan çıkarılarak mikotoksinlere dahil edilmiştir. Akut ve kısa süreli çalışmalarda patulin gastrointestinal hiperemi, şişkinlik, hemoraji ve ülserasyon oluşturmuştur (Puel ve ark., 2019). Patulin memeli, bitki ve pek çok yaşam birimine toksik olan geniş spektrumlu bir toksindir. İn vitro ve in vivo çalışmalar patulinin immunosupresif etkileri olduğunu göstermektedir.

### *Ergot Alkaloidleri*

*Claviceps purpurea*, çavdarda parazit bir yaşam süren bir tür mantardır. Ürettiği ergot alkaloidlerinin yarattığı  $\alpha$ - adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle vazokonstrüksiyona, nörotoksisite ve oksitosik etkiye neden olur. Ergotizmin iki ana belirtisi kangren

(kronik ergotizm olarak adlandırılır) ve konvülsiyonlar (akut ergotizm)'dir. St. Anthony Ateşi olarak bilinen ilki, ergotun vazokonstriktör (damarların kasılması) özellikleri nedeniyle yoğun yanma ve periferik bölgede özellikle ayak, el ve bacaklarda kangren ile karakterize edilmektedir (Serdar ve Özer, 2019). Ergotizme sıklıkla manik ataklar ve halüsinasyonlar eşlik etmektedir.

### ***Bakteri Toksinleri***

Gıdalarda gelişme ya da çoğalma gösteren bakteriler gıdada ya da tüketim sonrası bağırsaklarda toksin üretirler. Bu bakterilerin enfektif dozu genellikle yüksek, inkübasyon süreleri kısadır. Toksik etkilerden çoğunlukla sindirim sistemi etkilenir. *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* en yaygın besin toksikasyonuna neden olan mikroorganizmalardır.

*Salmonella spp.*: *Salmonella spp.* tarafından kontamine olmuş besinlerin tüketimi ile bağırsaklara yerleşen etkenin aşırı üremesi endotoksin üretimine neden olur.

*Clostridium spp.*: Sporlanan yapıya sahip anaerob bir bakteridir. Toprakta ve sıcak kanlı hayvanların sindirim sisteminde yoğun olarak bulunur. Uygun olmayan koşullarda üretilen konservelerde, 100°C altında pişirilen besinlerde, *Clostridium spp.* ve sporları canlı kalabilir (Reis ve ark., 2019). Özellikle deniz ürünlerinde *Clostridium botulinum* bakterisi üreyerek botulismus toksini ortaya çıkabilir.

*Staphylococcus spp*: Hava, toz, süt, besinler, dışkı ve atıklarda yaygın olarak bulunur. *S. aureus* tarafından üretilen toksinlerin hemolitik, lökositik, dermonekrotik özellikleri vardır. Neden olduğu etkiler klinik yönden oldukça önem taşıyan ve tüm dünyada yaygın olarak görülen en önemli intoksikasyonlardan biridir.

*Escherichia coli*: Tüm sıcakkanlı hayvanların barsak florasında bulunur. Bağırsak florasındaki *E. Coli* yükü, insan ve karnivorlarda daha yoğundur. Dışkı ile çevreye bulaşır. Besinlerdeki kontaminasyonu fekal-oral bulaşmanın dolayısıyla hijyen ve sanitasyon eksikliğinin en önemli göstergesidir. Kontamine besinlerin tüketimi durumunda enterotoksemi ve endotoksik şoka neden olurlar.

### ***Zehirli Hayvanlar***

*Yılanlar*: Güney Anadolu'da *Vipera lebetina*, Orta Anadolu'da *V. Berus*, Marmara ve Ege'de *V. Ammodytes meridionalis* lkemizde yaşayan zehirli yılan türlerindedir. Yılan zehirinde bulunan proteaz, desmolaz, hyaluronidaz, fosfataz ve kolinesteraz enzimleri histamin liberasyonuna yol açar ve kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve solunum sistemine etki ederler. Yılan ısırıklarında antiserumların (antivenom) kullanımı endikedir (Oruç ve ark., 2016).

*Akrepler*: Ülkemizde bulunan *Scorpio maurus L. Fuscus*, *Jurus dufourcius asiaticus*, *Mesobuthus gibbosus*, *M. Eupeus*,

*Buthus judaicus*, *B. Quinquistriatus* *Euscorpius italicus*, *E. Germanatus*, *E. Carpathicus*, *E. Mingrelicus*, *Androctonus crassicauda* zehirli akrep türlerindedir. Akrep zehirinin yapısında toksalbumin gibi bazik yapılı proteinler, enzimler ve 5-hidroksitiptamin bulunur. Otonom sinir sisteminde postgangliyon ipliğine etki ederek, düz kas kasılması yapar. *Androctonus crassicauda* türleri tarafından elde edilen Türk Akrep Serumunu polivalan etkilidir (Filazi, 2021).

*Arılar*: Eşek arısı, yaban arısı ve bal arılarının zehirlerinde histamin, serotonin, fosfalipaz A, melittin, hiyaluridaz gibi hemolitik ve nörotoksik maddeler bulunur (Aydogdu, 2022). Arı zehri alerji, taşikardi, anafilaktik şok ve ölüme neden olabilir. Arı sokmasında adrenalin ve antihistaminikler endikedir. Bu kapsamda ticari olarak hazırlanmış adrenalin oto-enjektörleri bulunmaktadır.

## KAYNAKÇA

Aydoğdu, G. (2022). Kovan Önü ve Kovan İçi Arı Zehiri Üretim Tekniklerinin Zehir Kalitesi ve Miktarı Üzerine Etkileri. Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. (Yüksek Lisans Tezi).

Duru, S., ÖZGÜNEŞ, H. (1984) Mikotoksinlerin İnsan ve Hayvan Sağlığı Açısından Önemi. GIDA. 9(6); 341-49.

Filazi, A., Özkan, Ö. (2021). The History of Scorpion Serum in Turkey. Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 78(1)107-116.

Girgin, G., Başaran, N. Şahin, G. (2001). Dünyada ve Türkiye’de İnsan Sağlığını Tehdit Eden Mikotoksinler. Türk Hij Den Biyol Derg. 58(3); 97 – 118.

Hendrickse, R. G. (1997). Of Sick Turkeys, Kwashiorkor, Malaria, Perinatal Mortality, Heroin Addicts And Food Poisoning: Research on the Influence of Aflatoxins on Child Health in the Tropics. Ann Trop Med Parasitol. 91 (7): 787-93.

Miller, J. D. (2001). Factors that affect the occurrence of fumonisin. Environmental health perspectives. 109 (suppl 2), 321-24.

Oruç, H. H. (2005). Mikotoksinler ve Tanı Yöntemleri. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 24(1-2-3-4), 105-110.

Oruç, H. H., Çelik, M., Sorucu, A. (2016). Türkiye'deki Zehirlenme Olguları: Yaklaşım, Sorunlar, Çözüm Önerileri. Türkiye Klinikleri, Vet. Sci. Pharmacol Toxicol-Special Topics. 1(3): 1-10.

Puel, O., Galtier P., & Oswald I.P. (2010). Biosynthesis and Toxicological Effects of Patulin. Toxins. 2(4), 613-31.

Reis, R., Zeray, C., Sipahi, H. (2019). Clostridium Botulinum Kaynaklı Gıda Zehirlenmeleri: Botulizm. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 39(1), 58-63.

Serdar, M., Özer, G. (2019). Aziz Anthony Ateşinin Orta Çağ Avrupa Toplumuna Etkileri. Alinteri Sosyal Bilimler Dergisi (ASOBİD), 3(1), 67-76, Doi: 10.30913/alinterisosbil.471349.

Steyn, P. S, Stander, M. A (1999). Mycotoxins with Special Reference to the Carcinogenic Mycotoxins: Aflatoxins, Ochratoxins and Fumonisin. In: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen TLM, eds. General and Applied Toxicology. 2nd Edition. United Kingdom: Macmillan Reference Ltd. 2145-76.

Tunail, N. (2000). Funguslar ve Mikotoksinler. Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları, Genişletilmiş. 2, 1-50.



# İlaç Bağımlılığı, CRISPR ve Bitkisel Sağlık Seçenekleri Üzerine Güncel Gelişmeler

Günümüzde ilaç bağımlılığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Alkol, nikotin, kokain, kenevir, ekstazi, amfetaminler, opioitler ve morfin türevleri gibi bağımlılık yapabilen farklı maddeler bulunmaktadır. Bu maddeler kan beyin bariyerini geçerek beyinde özel bölgelerde değişikliklere neden olarak insanlarda bağımlılık gelişmesini tetikler. Bu kitapta ilaç bağımlılığı ve beyin üzerine etkiler ayrıntılı şekilde ele alınmıştır.

CRISPR tedavisi gendeki hataları düzelteren gen düzeltme teknolojisidir. CRISPR faz Cas9 varyantı daha etkin şekilde kullanılmaktadır. CRISPR gibi yeni teknoloji sağlık metotları günümüzde önemli bir hale gelmektedir. Bu kitapta immünojenik, kardiyovasküler, nörojenik, metabolik, hematolojenik, göz, viral enfeksiyöz ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde CRISPR gen tedavi yönteminin ümit verici olduğunu açıklayan çalışmalara yer verilmiştir.

Tıbbi aromatik bitkilere ilgi son yıllarda artmıştır. Güvenli ve etkili sağlık yöntemleri geliştirmek amacıyla bu bitkilerin immün uyarıcı, yangı giderici, ağrı kesici, hücre zarını koruyucu etkileri yoğun şekilde araştırılmaktadır. Bu bitkilerden birisi Melissa officinalis (limon otu) fizyolojenik, biyokimyasal, botanik ve farmakolojenik özellikleriyle dikkat çekmektedir. Bu kitap Melissa officinalis üzerine ön klinik denemeleri kapsamlı şekilde sunmuştur.

Bu kitapta yer alan konular kapsamları itibariyle tıp, veteriner hekimliği, eczacılıkla ilgili araştırmacıların yararlanabileceği güncel bilgileri içeren temel bir kaynak olarak okuyucularına sunulmuştur.