

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan Exendin-4 ve Exendin-4'ün Alternatif Uygulama Yolları İçin Güncel Yaklaşımlar

Merve ÇELİK TEKELİ*, Yeşim AKTAŞ**, Nevin ÇELEBİ***

Exendin-4 Used in the Treatment of Type 2 Diabetes and Current Approaches for Alternative Administration Routes of Exendin-4

SUMMARY

Diabetes is a chronic disease due to impaired glucose metabolism and usually presents with uncontrolled hyperglycemia or persistently high blood sugar levels. According to the tenth edition of the International Diabetes Federation, 10% of global health expenditures (\$ 966 billion) are spent on diabetes. In Turkey, the prevalence of diabetes is 15%, showing the fastest increase among European countries. Type 2 diabetes is associated with abnormal insulin secretion or chronic insulin resistance, causing desensitization of the glucose uptake cells to insulin activity. Incretin-based therapies have come to the fore in the treatment of Type 2 diabetes in recent years. Exendin-4, which is widely used in incretin-based therapies, binds to GLP-1 receptors with high affinity, causing glucose-dependent insulin secretion in the body, delaying gastric emptying, suppressing glucagon release and appetite. Also, exendin-4 increases cell proliferation and inhibits apoptotic pathways in β -cells. Commercial products of exendin-4 are Byetta® which is administered twice daily and long-acting Byderuon™ which is administered once weekly via parenteral route. The presence of drawbacks of parenteral administration such as problems in patient compliance and feeling of pain due to injection led researchers to search alternative administration routes such as oral, pulmonary, transdermal, ocular, nasal, vaginal and rectal routes. In this review, exendin-4's properties, mechanism of action, therapeutic efficacy, new approaches and studies on alternative delivery routes of exendin-4 are mentioned.

Key Words: exendin-4, diabetes, oral route, pulmonary route, transdermal route, nanocarriers

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Kullanılan Exendin-4 ve Exendin-4'ün Alternatif Uygulama Yolları İçin Güncel Yaklaşımlar

ÖZ

Diyabet, bozulmuş glikoz metabolizması ile ilişkili kronik bir hastalıktır ve genellikle kontrolsüz hiperglisemi veya sürekli yüksek kan şekeri seviyeleri ile kendini göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre küresel sağlık harcamalarının %10'unun (966 milyar Amerikan Doları) diyabete harcadığı belirtilmiştir. Türkiye'de ise diyabet prevalansı %15 olarak Avrupa ülkeleri içinde en hızlı artışı göstermektedir. Tip 2 diyabet, anormal insülin sekresyonu veya kronik insülin direnci ile ilişkilidir ve glikoz alım hücrelerinin insülin etkisine karşı duyarsızlaşmasına neden olur. Son yıllarda Tip 2 diyabet tedavisinde inkretin bazlı tedaviler öne çıkmıştır. Inkretin bazlı tedavilerde yaygın kullanılan exendin-4, GLP-1 reseptörlerine yüksek afinitede bağlanarak vücutta glikoz bağımlı insülin salgılanmasını, gastrik boşalmanın geciktirilmesini, glukagon salınımının ve iştahın baskılanmasını sağlamaktadır. Exendin-4, hücre proliferasyonunu artırmakta ve β -hücrelerinde apoptotik yolları inhibe etmektedir. Exendin-4'ün ticari ürünleri parenteral yolla günde iki kez uygulanan Byetta® ve haftada bir kez uygulanan uzun etkili Byderuon™'dir. Parenteral yolla uygulamanın hasta uyuncunda problemler ve enjeksiyonda ağrı hissi gibi sakıncalarının bulunması araştırmacıları oral, pulmoner, transdermal, oküler, nazal, vajinal, rektal yollar gibi alternatif veriliş yolları üzerine yöneltmiştir. Bu derlemede, exendin-4'ün özellikleri, etki mekanizması, terapötik etkinliği ve exendin-4'ün alternatif veriliş yollarına yönelik yeni yaklaşımlar ve yapılan çalışmalar verilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: exendin-4, diyabet, oral yol, pulmoner yol, transdermal yol, nanotaşıyıcılar

Received: 02.02.2022

Revised: 11.04.2022

Accepted: 14.04.2022

* ORCID ID: 0000-0002-5234-8434, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 38238, Kayseri

** ORCID ID: 0000-0002-3427-6078, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 38238, Kayseri

*** ORCID ID: 0000-0002-6402-5042, Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06790, Ankara

* Corresponding Author: Merve ÇELİK TEKELİ

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 38238, Kayseri
Tel: +90 352 207 66 66 / 28381, Fax: +90 352 437 91 69, e-posta: mervecelik@erciyes.edu.tr

GİRİŞ

Diyabet yüksek kan glikoz seviyesiyle karakterize edilen akut ve kronik komplikasyonların eşlik ettiği metabolik bir hastalıktır (WHO, 2006). Her yıl 1,6 milyon ölüm diyabetle doğrudan ilişkilendirilmektedir (Saeedi ve ark., 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre ise 2021'de 6,7 milyon ölümün diyabete bağlı olduğu belirtilmiştir (International Diabetes Federation, 2021).

Tip 2 diyabet tedavisinde insülin sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak parenteral yolla uygulanan insülin dozunun doğru ayarlanamaması hipoglisemiye yol açmaktadır. Ayrıca iğne fobisi ve lipodistrofi gibi nedenlerden dolayı hasta uyuncu açısından da parenteral insülin uygulaması sorun teşkil etmektedir. İnsülin tedavisi dışında Tip 2 diyabet tedavisinde oral antihiperglisemik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar insülin duyarlılaştırıcı, insülin salgılatıcı, insülinomimetik (inkretin bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grupta sınıflandırılmaktadır (Marín-Peñalver ve ark., 2016).

Exendin-4 pankreatik GLP-1 reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanarak antidiyabetik etki gösteren GLP-1 reseptör agonisti grubunda yer alan peptid yapısında bir moleküldür. 2005'de FDA tarafından onaylanan exendin-4'ün Byetta® ticari ismiyle 5 µg ve 10 µg'lık subkütan formları mevcuttur. Exendin-4'ün subkütan formu Byetta® pankreastaki beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırırken aynı zamanda glukagon sekresyonunu da baskılamaktadır. Bu sayede exendin-4, kan glikoz konsantrasyonunu düzenlemekte etkin bir rol oynamaktadır (Gao ve Jusko, 2012). Exendin-4, insülin ve diğer antidiyabetik ajanların aksine hipoglisemiye yol açmaksızın kan glikoz seviyelerini düzenlemekte ve bu sayede endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanan insülin direnci oluşumunu da önlemektedir (Chakraborti, 2010).

Son yıllarda biyoteknolojideki gelişmelerle exendin-4'ün haftada bir kez uygulanabilen uzun etkili formülasyonu Byderuon™ geliştirilmiştir. Parente-

ral yol dışında exendin-4'ün alternatif verilmiş yolları üzerinde çalışmalar özellikle oral, pulmoner ve transdermal yol üzerine yoğunlaşmıştır. Bu derlemede, exendin-4'ün özellikleri, etki mekanizması, terapötik etkinliği ve farklı uygulama yollarına yönelik yeni yaklaşımların yer aldığı çalışmalar anlatılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Exendin-4'ün Diyabet Tedavisinde Kullanımı

Diabetes mellitus, insülin etkisi, insülin salımı ya da her ikisinde de bozukluk sebebiyle ortaya çıkan hiperglisemiyle ilişkili akut ve kronik komplikasyonların eşlik ettiği metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Punthakee ve ark., 2018). Tip 2 diyabet dünyada en sık rastlanan diyabet tipi (%90) olup, insülin sekresyon bozukluğu, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve obeziteyle ilişkili bir hastalıktır (TEMD, 2019).

Uluslararası Diyabet Federasyonu Diyabet Atlası onuncu baskı verilerine göre 2021'de, 10 kişiden birinde (537 milyon) diyabet tespit edilmiştir. Bu sayının 2045'de 784 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Küresel sağlık harcamalarının %10'unun (966 milyar ABD Doları) diyabete harcadığı belirtilmiştir (International Diabetes Federation, 2021). Türkiye'de ise 2020'de diyabet prevalansı %15 olup, sağlık harcamalarının %10'u diyabet tanı ve tedavisine harcanmıştır (T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 2021).

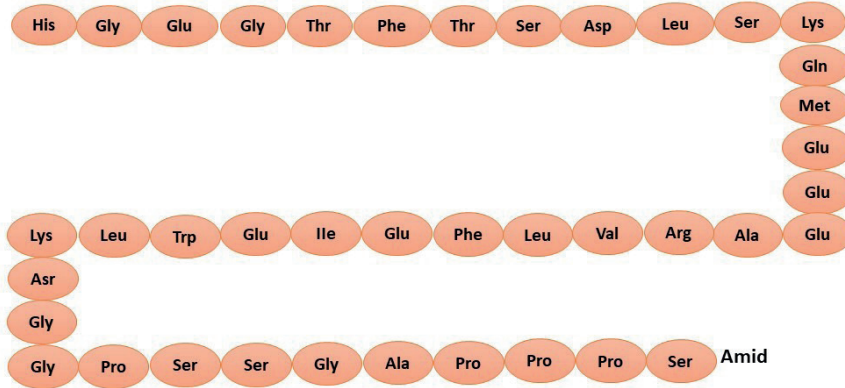
Diyabet tedavisi; temel olarak diyetin düzenlenmesi ve egzersiz, Tip 2 diyabetlilerin ideal ağırlığına döndürülmesi, insülin uygulanması ve Tip 2 diyabetlilere oral antidiyabetik ilaç verilmesini içermektedir. Diyabet tedavisinde hedef, hipergliseminin mümkün olduğunca normal seviyeye (açlık kan glikoz seviyesi <100 mg/dL) düşürülmesi ve normale yakın tutulmasıdır. (Kayaalp ve Gürlek, 2009). Oral yol bilindiği üzere hasta uyuncu açısından en fazla tercih edilen uygulama yoludur. Oral antidiyabetik ilaçlar insülin duyarlılaştırıcılar, insülin salgılatıcılar, insülinomimetik (inkretin bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grupta sınıflandırılmaktadır

(Luna ve Feinglos, 2001). Tip 2 diyabette inkretin hormonlarının seviyesi ve/veya etkisi azalmakta ve glukagon sekresyonu inhibe edilememektedir. Inkretin bazı ilaçlar, inkretin hormonlarını taklit eden glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ya da inkretinlerin parçalanmasını inhibe eden dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) olarak sınıflandırılabilir. GLP-1 ve glikoza-bağımlı insülinotropik peptit (GIP) intestinal bölgeden salınan inkretinler olarak adlandırılan insülin salgımının düzenlenmesinden sorumlu hormonlardır (Kim ve Egan, 2008). Glikoz-bağımlı etkilerinden dolayı hipoglisemiye yol açmamaktadırlar. Inkretin mimetikler pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır ve glukagon salgılanmasını azaltırlar. Midenin boşalmasını geciktirerek besinlerin sindirimini ve barsaktan emilimini yavaşlatmaktadırlar. Ayrıca iştahı azalttıkları için besin alımını azaltma ve kilo kaybı yapma potansiyelleri vardır. GLP-1A grubunda exendin-4 (eksenatid) ve liraglutid yer almaktadır. DPP4-İ grubunda ise

linagliptin, siltagliptin ve vildagliptin yer almaktadır (Levetan, 2007; Katzung, 2017).

Exendin-4'ün Yapısı ve Özellikleri

Exendin-4, Gilia monster (*Heloderma suspectum*) adı verilen bir tür sürüngenin tükrüğünden izole edilen GLP-1 ile aminoasit dizilimine %50'den fazla benzerlik gösteren ve 39 aminoasitten oluşan doğada bulunan en iyi GLP-1 agonisti molekülüdür. GLP-1 molekülündeki 2. aminoasit pozisyonundaki Ala, DPP-4 enziminin exendin-4 molekülünde parçalayıcı etkisini önlemek amacıyla Gly ile değiştirilmiştir. Bu sayede exendin-4 enzim etkisine karşı korunmaktadır. Exendin-4, GLP-1 reseptörlerine yüksek afinitede bağlanarak vücutta glikoz bağımlı insülin salgılanmasının yanısıra gastrik boşalmanın geciktirilmesini, glukagon salgımının ve iştahın baskılanmasını sağlamaktadır (Ükinç ve ark., 2007; Kayaalp ve Gürlek, 2009). Exendin-4'ün aminoasit dizilimi Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Exendin-4'ün aminoasit dizilimi (Chen ve Drucker, 1997'den adapte edilmiştir).

Exendin-4'ün molekül ağırlığı 4186,57 Da, izoelektrik noktası 4,96 olup (Kim ve ark., 2013), çözünürlüğü DMSO'da 20 °C'de yaklaşık 1 mg/mL bulunmuştur (Bachhav ve Kalia, 2011). Exendin-4'ün permeabilitesinin araştırıldığı bir çalışmada; Madin Darby Canine Kidney (MDCK) hücrelerinden exendin-4'ün geçişi incelenmiş, permeabilite katsayısı (P_{app}) 1×10^{-7} cm²/s olarak bulunmuştur. Exendin-4'ün

intestinal membrandan geçişinin zayıf olduğunu ve geçişin pasif parasellüler yolla olduğu belirtilmiştir (Wang ve ark., 2014). Exendin-4'ün, Tip 2 diyabetli hastalara subkütan enjeksiyonla uygulanmasını takiben plazma doruk konsantrasyonuna (C_{maks}) yaklaşık iki saatte ulaştığı belirtilmiştir. Exendin-4 subkütan yoldan 10 µg dozda verildiğinde C_{maks} 211 pg/mL ve ortalama eğri altında kalan alan (AUC) ise 1036 pg.s/

mL olarak bulunmuştur. Exendin-4, sırasıyla 5 ve 10 µg terapötik doz aralığında uygulandığında AUC değerinin verilen dozla orantılı olarak arttığı belirtilmiştir. Subkutan tek doz uygulandığında ortalama sanal dağılım hacminin 28,3 L, ortalama klirensin 9,1 L/s, ve ortalama terminal yarı ömrünün 2,4 saat olduğu belirtilmiştir (Malone ve ark., 2009). Exendin-4'ün Byetta® ticari ismiyle 5 µg ve 10 µg'lık subkutan formları mevcuttur. Byetta® FDA 2005 yılında, Avrupa Birliği'nde 2006 yılında, Türkiye'de ise 2008 yılında Tip 2 diyabetin tedavisi için ruhsat almıştır. Sunulan vaka raporlarında ve yapılan çalışmalarda Byetta®nın pankreatit riskini artırdığı belirtilmektedir (Bain ve ark., 2008). Exendin-4'ün ülkemizde henüz ruhsatlı olmayan ticari ürünü Bydureon® uzatılmış salım göstermektedir. Bydureon®, haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2012'de onaylanarak Amerika'da ve Avrupada satışa sunulmuştur (Kayaalp ve Gürlek, 2009; TEMD, 2019). Sık görülen advers etkisi tedavi ilerledikçe şiddeti azalan mide bulantısıdır. Ayrıca, baş ağrısı, diyare, akut pankreatit, immünojenisite görüldüğü belirtilmiştir (Tucker ve ark., 2013). Byetta® ve Bydureon® un yanısıra exendin-4 içeren implante edilebilen ozmotik pompa (ITCA 650) için FDA'ya ruhsat başvurusunda bulunmuş ancak klinik araştırmalarda gözlenen akut böbrek hasarı sebebiyle başvuru reddedilmiştir (Bertsch ve McKeirnan, 2018; FDA, 2021).

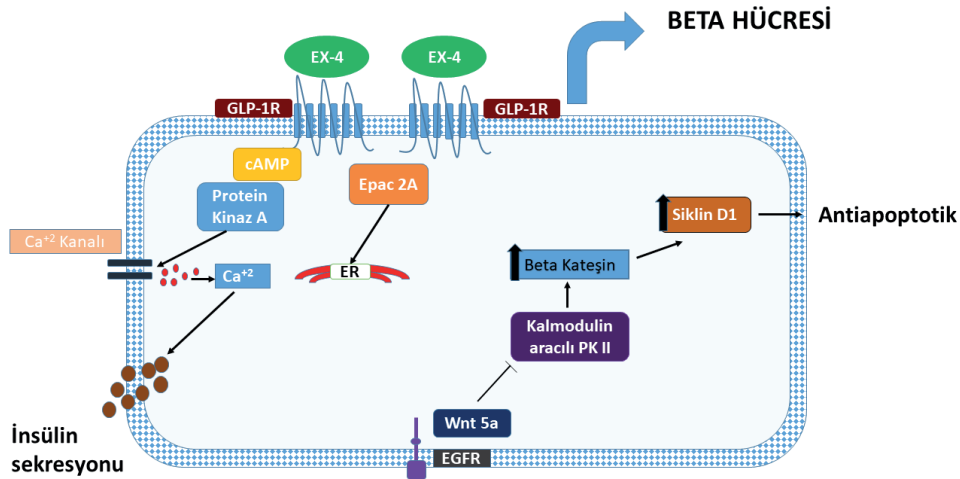
Exendin-4'ün Etki Mekanizması

Bağırsak L-hücreleri tarafından salgılanan endojen bir peptid hormonu olan GLP-1 inkretin etkisi göstermektedir. GLP - 1 reseptörünün endojen GLP - 1 peptidi tarafından aktivasyonu, protein kinaz A ve siklik adenin mono fosfat (cAMP) tarafından indüklenen değiştirici protein (Epac) ilişkili cAMP'ye bağımlı ikincil haberci yollarını başlatan adenilil siklazı içermektedir. GLP - 1 reseptörünün aktivasyonunu takiben, insülin salgılanmasını kolaylaştırmak

için insülin içeren veziküllerin endoplazmik retikulumun (ER) Ca⁺² ile indüklenen ekzositozunu tetiklemektedir. GLP-1 reseptörünün aktivasyonu, glukagon sekresyonunun inhibisyonu ve pankreas beta hücrelerinden glikoza bağımlı insülin salgılanmasını sağlamaktadır. Özellikle gıda alımı veya parenteral glikoz enjeksiyonundan sonra, plazma glikoz seviyeleri yüksek olduğunda hücre içine glikoz alımını kolaylaştırmaktadır. Exendin-4, GLP-1 reseptörünü aktive etmede endojen GLP-1 kadar güçlüdür. Plazma glikoz seviyeleri yüksek olduğunda GLP-1 reseptörüne bağlanıp aktive ederek insülinotropik etkisini ortaya çıkarmaktadır (Yap ve ark., 2019). Exendin-4, Tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılsa da etki mekanizmaları açısından benzer moleküler mekanizmalara sahip nörodejeneratif ve kardiyovasküler bozuklukların da tedavisinde umut verici olmuştur (Boztaş ve ark., 2017). Öte yandan exendin-4'in etkisi, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) aracılı Wnt5a geni aracılığıyla siklin D1'in ekspresyonunu da artırarak hücre proliferasyonunu artırmakta ve β-hücrelerinde apoptotik yolları inhibe etmektedir (Lee ve Jun, 2014). Exendin-4'ün insülinotropik ve antiapoptotik etki mekanizması Şekil 2'de gösterilmektedir.

Exendin-4'ün Uygulama Yolları

Terapötik peptit/proteinler genellikle parenteral yolla uygulanmaktadır. Ancak parenteral yolla uygulamanın zayıf hasta uyuncu ve enjeksiyonda ağrı hissi gibi sakıncalarının bulunması oral, pulmoner, transdermal, oküler, nazal, vajinal, rektal yollar gibi alternatif veriliş yolları üzerine araştırmacıları yöneltmiştir (İbraheem ve ark., 2014). Exendin-4'ün alternatif veriliş yollarıyla normoglisemik (diyabetik olmayan) sıçanlara uygulanması sonucu elde edilen farmakokinetik parametreleri karşılaştırılmıştır (Gedulin ve ark., 2008). Exendin-4'ün veriliş yollarına göre sıçanlarda saptanan farmakokinetik parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Exendin-4'ün insülinotropik ve antiapoptotik etki mekanizması (Yap ve ark., 2019'dan adapte edilmiştir).

Tablo 1. Exendin-4'ün verilmiş yollarına göre farmakokinetik parametreleri (Gedulin ve ark., 2008).

Veriliş Yolu	k_a (dk^{-1})	k_e (dk^{-1})	AUC_{480}	Doz (μg)	AUC/doz ($pM dk/\mu g$)	Bağıl Biyo- yararlanım (%)	C_{maks} ($pM / \mu g$)
İntraduodenal	0,490	0,045	2.895	1000	2,890	0,005	0,115
Sublingual	0,210	0,011	42.737	210	203,500	0,370	2,110
İntranazal	0,150	0,017	92.100	100	921,000	1,680	16,060
Aerosol	0,410	0,017	100.285	2000	50,100	0,092	0,710
İntravenöz	0,091	0,017	114.820	210	54.600,000	100,000	3.757,000
Subkütan	0,099	0,004	7.080.240	210	33.715,000	61,700	134,300
İntratrakeal	0,120	0,014	1.556.000	210	7.410,000	13,600	327,100

Tablo 1'de görüldüğü üzere intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında exendin-4'ün subkütan bağıl biyoyararlanımı %61,7 olarak bulunmuştur. Ancak intravenöz uygulama yollarıyla karşılaştırıldığında diğer uygulama yollarında bağıl biyoyararlanım oldukça düşük bulunmuştur. Exendin-4'ün subkütan uygulanan preparatlarının etkinliğini iyileştirmek ve uzun etkili olmasını sağlamak için araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca exendin-4'ün parenteral yol dışında alternatif verilmiş yollarıyla ilgili de farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Exendin-4'ün parenteral yol ve alternatif verilmiş yolu ile ilgili çalışmalar aşağıda verilen başlıklar altında değerlendirilmiştir.

Exendin-4'ün Parenteral Yolla Uygulanması

Exendin-4'ün ticari ürünleri günde iki kez uygulanan Byetta® ve haftada bir kez uygulanan uzun etkili Bydureon™ parenteral yolla uygulanmaktadır. Bydureon™, Byetta®'ya göre bazı avantajlara sahiptir. Bydureon™, exendin-4 içeren mikroküreler içermektedir ve mikroküreler exendin-4'ün uzun etki göstermesini sağlamıştır. Mikroküreler, boyutları 1–1000 μm arasında değişen küresel parçacıklar olarak tanımlanmaktadır (Saralidze ve ark, 2010). Biyoparçalanabilen polimerik mikroküreler kontrollü salım sağlanmasında ve hedeflendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (Freiberg ve Zhu, 2004). Bydureon™ biyoyumlu ve

biyoparçalanabilen polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) mikroküreleri içermektedir. Bununla birlikte, Bydureon™ ‘nun kısa ürün bilgilerinde (KÜB), ciddi vakalarda cerrahi müdahale gerektirebilen, nodüller ya da enjeksiyon bölgesinde apse, selülit ve nekroz gibi reaksiyonlar bildirilmiştir (FDA, 2018). Bydureon™’da exendin-4 içeren PLGA mikroküreleri, salım profilinde gecikme fazı göstermektedir. Yüzeydeki gevşek bağlı exendin-4 nedeniyle ilk 2 gün içinde ani salımdan sonra, salım yedi hafta sürmektedir. Bu gecikme

fazının varlığı, exendin-4’ün zayıf etkinlik göstermesine yol açmaktadır (Cai ve ark., 2013). Bu durum araştırmacıları Bydureon™ mikroküreden daha iyi bir formülasyon tasarlama üzerine yöneltmiştir. Exendin-4’ün kontrollü salım sağlayan formülasyonları üzerine araştırmalar devam etmektedir. Parenteral yolla verilmek üzere hazırlanan kontrollü salım sağlayan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Parenteral yolla uygulanmak üzere hazırlanan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler.

İlaç Taşıyıcı Sistem	Sonuç	Kaynak
PLGA mikroküre	Mikrokürelerin 21 gün boyunca salım gösterdiği belirtilmiştir. Günde iki kez exendin-4 uygulamasıyla karşılaştırıldığında, iki haftada bir uygulanan mikrokürelerin, açlık kan şekeri ve HbA1c konsantrasyonlarını daha etkili bir şekilde düşürdüğü belirtilmiştir.	(Kwak ve ark., 2009)
Pullulan polisakkariti (asetilasyon derecesi 0,8, 1,5 ve 2,3) içeren mikroküre	Mikrokürelerin partikül boyutu 35-110 µm aralığında bulunmuştur. Daha yüksek derecede asetilasyonun (2 ve 3), daha yüksek enkapsülasyon etkinliği (%90,3) gösterdiği bulunmuştur. Exendin-4’ün moleküler ağırlığında herhangi bir kayıp olmaması, exendin-4’ün polisakkarit mikrokürelerde iyi korunduğunu göstermiştir. Bununla beraber, immünolojik çalışmalar polisakkarit mikrokürelerin inflamasyona yol açtığını göstermiştir.	(Yang ve ark., 2009)
PLGA mikroküre	Mikrokürelerin 18 gün boyunca salım gösterdiği belirtilmiştir. PEG-exendin-4 içeren PLGA mikrokürelerinin exendin-4’ün stabilitesini artırdığı belirtilmiştir. Diyabetik farelerde yapılan <i>in vivo</i> çalışmada PEG-exendin-4 içeren PLGA mikrokürelerinin diyabetik farelerde kan glikoz seviyesini 12 güne kadar normal düzeyde tuttuğu belirtilmiştir.	(Lim ve ark., 2015)
Nanopartikül/ Pluronic F-127 jel	Diyabetik farelerde yapılan <i>in vivo</i> çalışmada exendin-4, exendin-4 içeren çok tabakalı nanopartiküller, exendin-4 içeren çok tabakalı nanopartiküller/Pluronic F-127 karışımının sc uygulaması sonucu 10. saatte kan glikoz seviyesinin sırasıyla %26,9, %60,8, %74,3 azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca çok tabakalı nanopartiküller/Pluronic F-127 karışımının uzatılmış salım göstermesiyle diyabetik farelerde kan glikoz seviyesinin 3 gün boyunca normoglisemik düzeyde olduğu gösterilmiştir.	(Oh ve ark., 2014)

Exendin-4’ün Oral Yolla Uygulanması

Oral yolun hasta uyuncu ve kullanım kolaylığı açısından en çok tercih edilen uygulama yolu olması araştırmacıları peptit/proteinlerin oral yolla verilmesi üzerine yoğunlaştırmıştır. Ancak peptit/proteinlerin gastrik ortamın pH’sı ve proteolitik enzimlerin varlığı sebebiyle stabilize problemleri vardır ve oral biyoyararlanımları düşüktür. Bu nedenle peptit/proteinlerin oral biyoyararlanımlarını artırmak için kimyasal modifikasyon, absorpsiyon artırıcı maddelerin ilavesi, proteaz inhibitörlerinin formülasyona eklenmesi ve ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gibi çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir (Tan ve ark. 2010, Renukuntla ve ark. 2013). Bu yaklaşımların ana amacı, gastroin-

testinal bariyerlerin sınırlayıcı etkilerinin üstesinden gelmek ve oral biyoyararlanımı artırmaktır. Bu yaklaşımlar tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Exendin-4’ün kimyasal modifikasyonu ile yapılan bir çalışmada exendin-4’ün biotinizasyonunun exendin-4’ün oral antidiyabetik etkinliğine etkisi araştırılmıştır. Biotinilasyon işleminin özellikle biotinle konjuge exendin-4’ün (DB-Ex-4) lizin kalıntılarını bloke ederek, tripsin enzimi ve intestinal sıvıda exendin-4’ün proteolitik stabilitesini sırasıyla 8,4 ve 9,0 kat artırdığı bulunmuştur. DB-Ex-4’ün 0,1, 1, 10 µg/kg dozda diyabetik farelere oral uygulanması sonucu doza bağlı artan hipoglisemik etki gözlenmiştir. Konjuge haldeki exendin-4 serbest exendin-4’e göre 5,3 kat fazla hipoglisemik etki gösterdiği ve bağlı bi-

yoyarlanım %3,95 bulunmuştur (Jin ve ark., 2009).

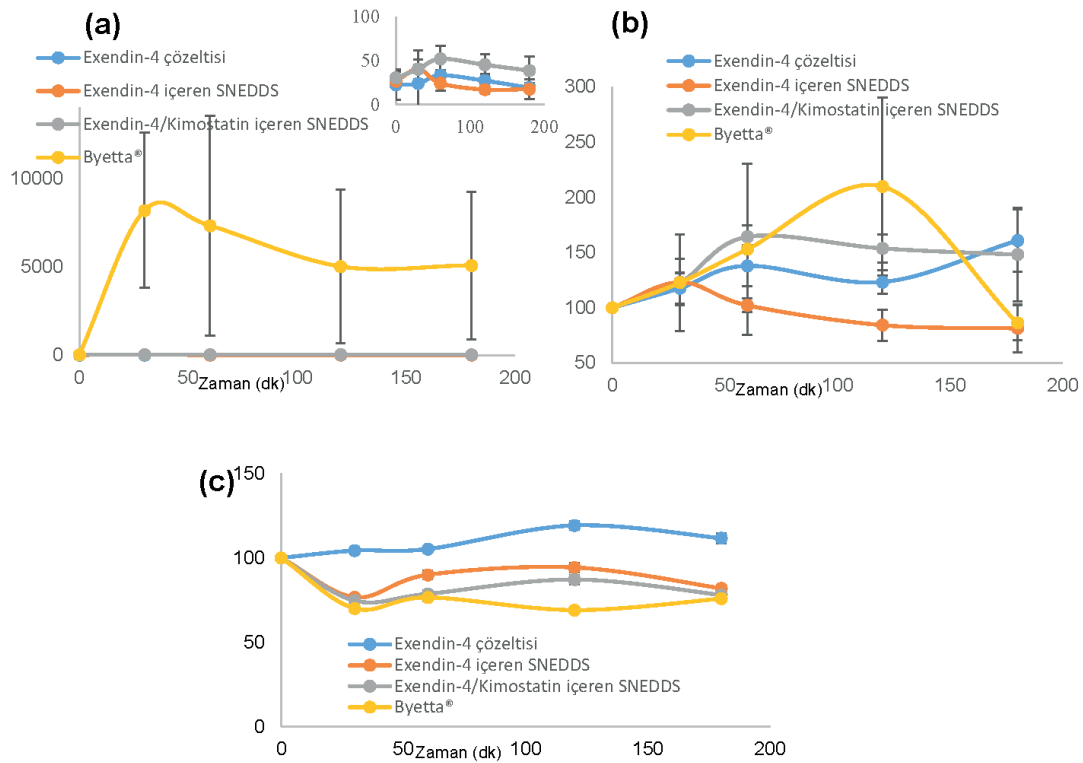
Exendin-4'ün oral biyoyarlanımını artırmak için ilaç-polimer konjugatlarından da yararlanılmıştır. Bir çalışmada, oral yoldan verildiğinde hipoglisemik etkinliğinin artırılması için exendin-4'ün düşük molekül ağırlıklı kitosanla (LMWC) konjugasyonu yapılmıştır. Diyabetik sıçanlarda yapılan intraperitoneal olarak verilen glikoz tolerans testiyle; oral verilen formülasyonun kan glikoz seviyelerindeki değişiklikler zamana karşı ölçüldüğünde, serbest exendin-4 ihmal edilebilir düzeyde hipoglisemik etki gösterirken, LMWC-exendin-4 4 µg/kg ve 40 µg/kg oral uygulandıklarında glikoz seviyesini sırasıyla %22,90 ± 2,0 ve %41,07±4,7 oranında düşürmüşlerdir. LMWC-exendin-4 konjugatının oral uygulamadan sonra *in vivo* hipoglisemik etkinliği, farmakokinetik verilerle uyumlu bulunmuştur. Bu durumun düşük molekül ağırlıklı kitosanın mukoadeziv özelliğine ve epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları açma yeteneğine bağlı olduğu düşünülmektedir (Ahn ve ark., 2013).

Son yıllarda peptit/proteinlerin oral biyoyarlanımlarını artırmak için nanotaşıyıcı sistemlerden sıklıkla yararlanılmaktadır. Exendin-4'ün oral yolla verilmesinde polimerik nanotaşıyıcılar (polimerik nanokapsüller, polimerik nanopartiküller) ve lipit bazlı nanotaşıyıcılardan (kendiliğinden emülsifiye sistemler, lipit nanopartiküller, lipozomlar, nanoyapılı lipit taşıyıcılar) yararlanılmıştır (Soudry-Kochavi ve ark., 2015; Suzuki ve ark., 2019; Xu ve ark., 2020; Celik-Tekeli ve ark., 2021). Nanopartiküller, genellikle doğal ve sentetik polimerlerden ya da inorganik bileşenlerden hazırlanan boyutları 1000 nm'nin altında olan kolloidal sistemler olarak tanımlanmaktadır. Nanopartiküllerin hazırlama yöntemi, hazırlama materyali ve yapısına göre nanoküreler veya nanokapsüller elde edilebilmektedir. Nanoküreler etkin maddenin polimerik küre içerisinde dağıldığı heterojen sistemlerdir. Nanokapsüllerde ise etkin madde polimerik zarfla çevrili bir çekirdek kısmında heterojen dağılmıştır. Çekirdek kısmı sulu veya lipofilik çözücülerden oluşmaktadır (Couvreur ve ark., 2002). Peptit/proteinleri parçalanmaya karşı koruyabilen ve onları gastrointes-

tinal kanalda hedef bölgelere taşıyabilen nanopartiküller sistemler, daha etkili ve kontrollü ilaç salımını sağlayabilmektedirler (Ensign ve ark., 2012). Katı lipit nanopartiküller, biyoyumlu ve biyoparçanabilen katı lipitlerin yüzey etkin maddelerle stabilize edildiği nanoboyuttaki ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Numanoğlu ve Tarımcı, 2006; Homan Gökçe ve Özer, 2014). Nanoyapılı lipit taşıyıcılar ise biyoyumlu ve biyoparçanabilen katı ve sıvı lipitlerin yüzey etkin maddelerle stabilize edildiği nanoboyuttaki ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Chauhan ve ark., 2020). Lipozomlar, lipit çift tabaka ve sulu faz olmak üzere iki kısımdan oluşan küresel veziküllerdir. Lipozomların gastrointestinal kanal pH ve enzimlerden etkilenmeleri peptit ve proteinlerin oral yolla verilmesini sınırlamaktadır. Lipozomların polimerlerle kaplanarak hem bu problemlerin aşılması hem de kontrollü salım sağlanması amaçlanmaktadır (Zırh-Gürsoy, 2002). Kendiliğinden nanoemülsifiye olabilen sistemler (SNEDDS); doğal veya sentetik yağlar, katı veya sıvı yüzey etkin maddeler, yardımcı yüzey etkin madde/ hidrofilik çözücü/ yardımcı çözücülerin izotropik/homojen karışımlarıdır. Bu sistemler, oral alımı takiben GİK'teki sulu ortamda damlacık büyüklüğü 300 nm'nin altında Y/S nanoemülsiyonları oluşturmaktadır. Bu formülasyon bağırsak lümenine salındığında, nanoboyutta emülsiyon oluşturmak üzere dağılır, bu sayede hidrofobik etkin madde bağırsakta çözelti içinde kalmaktadır. Böylece emilim hızını kısıtlayan dissolüsyon aşamasını geçerek bağırsaktan emilim sonrası daha tutarlı bir plazma konsantrasyon-zaman profiline ve artmış biyoyarlanıma ulaşılabilir (Pouton, 1997; Gursoy ve Benita, 2004; Arslan ve Tirnaksız, 2013). Terapötik peptit/proteinlerin gastrik ortamdan korunması, yiyecek etkisine bağlı değişikliklerin azaltılması, hazırlanışlarının kolay ve ölçek büyütme elverişli olması, formülasyonun kapsül içerisinde verilebilmesi gibi üstünlükleri SNEDDS'leri oral yoldan terapötik peptit/proteinlerin uygulanmasında öne çıkarmaktadır (Date ve ark., 2010). Exendin-4'ün oral biyoyarlanımını artırmak üzere yukarıda açıklanan ilaç taşıyıcı sistemlerle yapılan çalışmalar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Exendin-4'ün oral biyoyararlanımını artırmak üzere ilaç taşıyıcı sistemlerle yapılan çalışmalar

İlaç Taşıyıcı Sistem	Sonuç	Kaynak
Lipit nanokapsül	Lipit nanokapsülün <i>in vivo</i> çalışmayla oral uygulanmasıyla farelerde GLP-1 sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Exendin-4'ün oral biyoyararlanımı %4 bulunmuştur.	(Xu ve ark., 2020)
Eudragit L:HPMC (0,75:1) a/a mikropartiküller içerisinde sodyum trimetafosfat kullanılarak çapraz bağlı albümin ve dekstran nanopartikülleri	Farmakokinetik verilere göre oral uygulanan Eudragit L:HPMC (0,75:1) a/a mikropartiküller içerisindeki exendin-4 yüklü dekstran-50/BSA nanopartiküllerinin Byetta™ subkütan enjeksiyonuna göre bağlı biyoyararlanımı %77 olarak bulunmuştur. Bu durumun nanopartikül matris yüzeyindeki dekstranın enterositler tarafından lenfatik dolaşıma nanopartiküllerin geçmesini sağladığı için karaciğer ilk geçiş etkisini ortadan kaldırmasına bağlı olduğu belirtilmiştir.	(Soudry-Kochavi ve ark., 2015)
Eudragit L100-55 ile kaplanmış kitosan/poli-γ-glutamik asit (KS/PGA) nanopartikülleri	Diyabetik sıçanlarda yapılan <i>in vivo</i> çalışmada oral yolla uygulanan exendin-4 içeren kitosan/PGA nanopartiküllerinin serbest exendin-4'ün sc enjeksiyonuna göre bağlı biyoyararlanımı %14 bulunmuştur.	(Nguyen ve ark., 2011)
KS/PGA nanopartikülleri	Exendin-4 içeren KS/PGA nanopartikülleri ve insülin/exendin-4 içeren KS/PGA nanopartiküllerinin diyabetik sıçanlarda insülin seviyesini anlamlı derecede artırırken glukagon seviyesini de anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (p<0.05). İnsülin ve glukagon seviyelerindeki anlamlı değişikliğin exendin-4'ün endojen insülin sekresyonunu artırmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. İnsülin ve exendin-4 içeren KS/PGA nanopartiküllerinin ise insülin-KS/PGA nanopartiküllerine ve exendin-4-KS/PGA nanopartiküllerine göre hipoglisemik etkisi 2 kat fazla bulunmuştur.	(Chuang ve ark., 2013)
CSKSSDYQC (CSK) peptid spesifik ligandı kullanılarak goblet hücrelerine hedeflendirilebilen kitosan nanopartikülleri	Exendin-4 yüklü CSK-kitosan nanopartikülleri, exendin-4 çözeltisine göre nispeten yüksek hipoglisemik etki göstermiştir. CSK-kitosan nanopartiküllerinin bağlı biyoyararlanımı %6,56 olup, kitosan nanopartiküllerine göre 1,7 kat yüksek bulunduğu belirtilmiştir. CSK-kitosan nanopartiküllerinin goblet hücrelerine etkili bir şekilde hedeflendiği bu durumun oral peptit ve protein taşınmasında önemli olduğu belirtilmiştir.	(Li ve ark., 2015)
CSK peptidiyle modifiye edilmiş dekstran-PLGA nanopartikülü (DEX-PLGA NP)	Exendin-4 yüklü CSK-DEX-PLGA NP'leri exendin-4 yüklü DEX-PLGA NP'lerine göre exendin-4'ün biyoyararlanımını 1,6 kat artırmıştır. Exendin-4 yüklü CSK-DEX-PLGA NP'lerinin exendin-4'ün subkütan enjeksiyonuna göre bağlı biyoyararlanımı %9,2 bulunmuştur. Exendin-4 yüklü DEX-PLGA NP'leri ve exendin-4 yüklü CSK-DEX-PLGA NP'lerinin exendin-4 çözeltisine göre diyabetik sıçanlarda hipoglisemik etkisi anlamlı derecede artmıştır (p<0,05). Exendin-4 yüklü CSK-DEX-PLGA NP'lerinin exendin-4 yüklü DEX-PLGA NP'lerine göre hipoglisemik etkisi daha fazla bulunmuştur.	(Song ve ark., 2019)
Katı lipit nanopartiküller	INS-1 hücrelerinde sitotoksitesi ve insülin sekresyonuna etkisi exendin-4 çözeltisiyle karşılaştırıldığında exendin-4 yüklü katı lipit nanopartiküllerinin sitotoksik etkilerinin gözlenmediği ve INS-1 hücrelerinde insülin sekresyonunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir.	(Jun ve ark., 2015)
Kondroitin sülfat-glikolik asit kaplı lipozomlar	Sıçan modellerinde, oral yolla uygulanan exendin-4 yüklü kondroitin sülfat-glikolik asit kaplı lipozomlar (200µg/kg) subkütan exendin-4 uygulamasına (20 µg/kg) kıyasla %19,5 bağlı biyoyararlanım göstermiştir. Oral yolla uygulanan exendin-4 yüklü kondroitin sülfat-glikolik asit kaplı lipozomlar (300 µg/kg), subkütan uygulanan exendin-4'e (20 µg/kg) göre diyabetik sıçanlarda kan glikoz seviyelerinde daha iyi düşüş sağlamıştır.	(Suzuki ve ark., 2019)
Nanoyapılı lipit taşıyıcılar	Exendin-4 yüklü nanoyapılı lipit taşıyıcıların endojen GLP-1 salımına etkisinin araştırıldığı <i>in vivo</i> çalışmada diyabetik olmayan farelerde kan glikoz seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir (p<0.05). Bu durumun kan glikoz seviyeleri normalden daha yüksek olduğunda GLP-1 agonisti olan exendin-4'ün hipoglisemik etkisini gösterebilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.	(Shrestha ve ark., 2018)
Kendiliğinden emülsifiye olan nanoformülasyon (SNEDDS)	Diyabetik sıçanlarda exendin-4 içeren SNEDDS ve exendin-4/kimostatin içeren SNEDDS formülasyonlarının exendin-4'ün çözeltisine göre oral biyoyararlanımı sırasıyla 1,3 ve 1,6 kat artırdığı bulunmuştur. <i>In vivo</i> farmakodinamik çalışmada diyabetik sıçanlarda exendin-4/kimostatin SNEDDS ve Byetta® (sc) uygulanan grupta kan konsantrasyonuna paralel şekilde ilk 60. dakikada plazma insülin seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Diyabetik sıçanlara oral yolla uygulanan exendin-4 içeren SNEDDS ve exendin-4/kimostatin içeren SNEDDS formülasyonları, subkütan yolla uygulanan Byetta® 30. dakikada kan glikoz seviyelerinde sırasıyla %23, %25, %29 düşüş sağlamış ve elde edilen profiller Şekil 3'te gösterilmiştir.	(Çelik-Tekeli ve ark., 2021)



Şekil 3. Diyabetik şıçanlara ait (a) exendin-4 plazma konsantrasyon-zaman profili, (b) plazma insülin seviyelerinde değişiklik yüzdesi-zaman profili, (c) kan glikoz seviyelerinde değişiklik yüzdesi-zaman profili (Celik-Tekeli ve ark., 2021 (Elsevier'den izinli)).

Exendin-4'ün Pulmoner Yolla Uygulanması

Akcięer, ilaç absorpsiyonu için geniş bir yüzey alanı oluşturmaktadır. Ayrıca alveolar epitel 0,1-0,5 µm kalınlığında olup hızlı ilaç emilimine izin vermektedir. Alveollere, kütle ortalama aerodinamik çapı (KOAÇ) 5 µm'den az olan bir preparat aerosol olarak verilerek ilacın emilimi için etkili bir şekilde hedeflendirilmiş tedavi sağlanabilmektedir. Ayrıca, pulmoner yolla verilşte gastrointestinal sistemin ilk geçiş etkisinden de kaçınılmaktadır. Metabolik enzimler akciğerlerde bulunabilmesine rağmen, metabolik aktiviteler ve yollar, gastrointestinal sistemde gözlemlenenlerden farklı

olabilir, bu da birçok peptit ve proteinin pulmoner uygulamasını umut verici hale getirmektedir (Agu ve ark., 2001). Polimerik mikro/nanopartiküller ve nanojeller kullanılarak exendin-4'ün pulmoner yolla verilşiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Nanojeller, şişme özelliğine ve ağsı yapıya sahip spesifik polianyonlarla katyonik polimerlerin bağlanması ya da polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanabilen polimerik nanotayıyıcılar (Çelebi, 2014). Pulmoner yolla verilmek üzere hazırlanan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Pulmoner yolla verilmek üzere hazırlanan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler

İlaç Taşıyıcı Sistem	Sonuç	Kaynak
Deoksikolik asit-glikol-Kitosan kaplı nanojeller	Diyabetik farelere inhalasyon yoluyla verilen palmitik asit exendin-4 konjugasyonu (Pal-Ex-4) deoksikolik asit-glikol-kitosan nanojellerinin palmitil açılması yapılmayan deoksikolik asit-glikol kitosan nanojellere göre daha iyi hipoglisemik etki gösterdiği belirtilmiştir.	(Lee ve ark., 2012)
Pal-Ex4 içeren albumin kaplı PLGA mikropartikülleri	Palmitil açılması exendin-4 konjugatının plazmada dolaşımını artırmıştır. Ortalama aerodinamik çap $3,2\pm 0,3$ μm bulunmuştur. Mikropartiküllerin albuminle kaplanması aerolize olan miktarı 1,6 kat artırmıştır. Palmitil açılması yapılmış exendin-4'ün albuminle kaplanmış PLGA mikropartikülleri diyabetik farelerde 5 gün boyunca hipoglisemik etki sağlamıştır.	(Kim ve ark., 2011)
Pal-Ex-4 kitosan-PLGA nanopartikülleri	Diyabetik farelere inhalasyon yoluyla verilen Pal-Ex-4 kitosan-PLGA nanopartiküllerinin hipoglisemik etkisi kitosan exendin-4 PLGA nanopartiküllerinden 3,1 kat daha iyi bulunmuştur.	(Lee ve ark., 2013)

Exendin-4'ün Diğer Uygulama Yolları

Parenteral, oral, pulmoner yolla dışında intranasal ve transdermal yol peptitlerin verilmesi için birçok avantaj sunmaktadır. Nazal uygulama, burun boşluğunun nispeten geniş yüzey alanı sayesinde etkin maddenin emilimini kolaylaştırması, burun dokusunun oldukça geçirgen ve vasküler yapısı, gastrointestinal ortamın proteolitik etkisinden ve hepatik ilk geçiş metabolizmasından kaçınma dahil olmak üzere peptit/proteinlerin sistemik olarak verilebilmesi için çeşitli avantajlar sunmaktadır (Al Bakri ve ark., 2018). Ayrıca nörolojik bozukluklarda nazal uygulama beyne hedeflemede önemli avantajlar sağlamaktadır. Bir çalışmada C57BL/6J farelerine orta serebral arter oklüzyonu ameliyatından önce 7 gün boyunca exendin-4 intranasal yolla uygulanmıştır. İntranasal olarak uygulanan exendin-4, intraperitoneal olarak uygulanan exendin-4'le karşılaştırıldığında beyinde daha yüksek konsantrasyonlarda exendin-4 bulunduğu saptanmıştır. Enfarktüsle lezyonların hacmi iskemiden 24 saat sonra analiz edildiğinde exendin-4'ün intranasal uygulanması enfarktüs hacmini azaltarak farelerde önemli derecede nöroproteksiyon sergilemiştir. Exendin-4'ün pro ve anti-apoptotik proteinler arasındaki dengeyi yeniden kurarak kaspaz-3 ekspresyonunu azalttığı ve böylece nöroproteksiyon sağladığı belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Peptitlerin nazal yolla verilmesi için ısıya duyarlı hidrojeller üzerinde çalışılmaktadır. Isıya duyarlı hidrojeller vü-

cut sıcaklığında sol-jel geçişi meydana gelmesiyle ilaç salımı için bir depo görevi görmektedirler. Hazırlama aşamasında organik çözücülerin kullanılmaması ve üretim sürecinde yüksek sıcaklık gerekmemesi sayesinde peptitler gibi hassas terapötikler denatürasyona karşı korunmaktadır. Isıya duyarlı hidrojellerin; kontrollü salım sağlanması için depo sistem olması uygulama sıklığını en aza indirmekte ve hasta uyuncunu artırmaktadır (Bolhassani, 2019; Eissa ve ark., 2021).

Transdermal uygulama, peptitin derinin geniş yüzey alanı sayesinde epidermal tabakadan serbest difüzyon veya başka yollarla geçmesine izin vererek kontrollü bir şekilde sistemik kan dolaşımına girmeye devam etmesi, gastrointestinal ortamın proteolitik etkisinden ve hepatik ilk geçiş metabolizmasından kaçınılması gibi birçok avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca subkütan enjeksiyonla karşılaştırıldığında, transdermal uygulama daha az travma ve daha düşük enfeksiyon riski, daha düşük maliyet ve yüksek hasta uyuncu sağlamaktadır. Diğer yandan derinin stratum korneum tabakası peptitlerin terapötik etki sağlayacak miktarda geçişini engelleyebilmektedir. Bu nedenle deriden geçişin artırılması için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (Long ve ark., 2020). Mikro iğneler, özellikle makromoleküllerin deriden geçişini artırmada önerilmektedir (Prausnitz ve ark., 2004). Transdermal ve intranasal yolla verilmek üzere hazırlanan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Transdermal ve intranasal yolla verilmek üzere hazırlanan exendin-4 içeren ilaç taşıyıcı sistemler

İlaç Taşıyıcı Sistem	Sonuç	Kaynak
Karboksümetil selüloz bazlı çözünebilen mikroïğneler	Çözünebilen mikroïğnelerin imalatında yer alan parametreleri optimize etmenin, exendin-4'ün aktivitesini $98,3 \pm 1,5\%$ kadar koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca exendin-4 yüklü çözünebilen mikroïğnelerin diyabetik farelerde kan glikoz seviyesini subkütan enjeksiyona benzer şekilde düşürdüğü belirtilmiştir.	(Fakhræi Lahiji ve ark., 2018)
Hyaluronik asit bazlı çözünebilen mikroïğneler	Exendin-4 içeren çözünebilen mikroïğnelerin hazırlandığı çalışmada yüklü mikroïğne dizilerinin uygulanmasından sonra kan glikoz seviyesinin düştüğü, insülin sekresyonunun arttığı belirtilmiştir. Bu etkilerin exendin-4'ün subkütan enjeksiyonundan sonraki etkilerle karşılaştırılabilir bulunduğu belirtilmiştir. Exendin-4 yüklü mikroïğne dizilerinin Tip 2 diyabetik sıçanlara uygulanmasından sonra exendin-4'ün subkütan enjeksiyonuna benzer plazma konsantrasyon profilleri gösterdiği belirtilmiştir.	(Liu ve ark., 2016)
Aljinat bazlı çözünmeyen mikroïğneler içeren deri örtüsü	Exendin-4 içeren pH'ya duyarlı olan çözünebilen mineralize kalsiyum fosfat partikülleri (m-Ex4) hazırlanmıştır. Hem mineralize glikoz oksidaz (m-GOx) hem de m-Ex4, aljinat bazlı çözünmeyen mikroïğneler içeren deri örtüsüne entegre edilmiştir. Hiperglisemik koşullarda, m-GOx'un, glikoz sinyallerini H+ sinyallerine dönüştürerek ve m-Ex4 partiküllerinin ayrışmasını tetikleyerek exendin-4'ü serbest bıraktığı belirtilmiştir. Bu sayede kan glikoz seviyesinin 5 gün boyunca normal düzeyde kaldığını belirtmişlerdir.	(Chen ve ark., 2017)
Magnezyum klorür içeren kitosan gliserofosfat bazlı hidrojel	Magnezyum klorür içeren kitosan gliserofosfat bazlı hidrojeli, sıçanlara nazal yolla uygulandığında exendin-4 çözeltisine göre bağıl biyoyararlanımın arttığı belirtilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda hidrojel on gün içinde, gıda alımını önemli ölçüde azaltırken kilo kaybında da anlamlı bir değişiklik sağlamıştır ($p < 0.05$).	(Li ve ark., 2018)
Tiyollenmiş poliakrilik asit mikropartikülleri	Domuz nazal mukozası üzerinde yapılan <i>ex vivo</i> çalışmada, permeabilite katsayısı exendin-4 içeren tiyollenmiş mikropartiküllerde exendin-4 çözeltisine kıyasla 4,7 kat daha fazla bulunmuştur.	(Millotti ve ark., 2014)

SONUÇ

Tip 2 diyabet tedavisinde inkretin bazlı terapiler son yıllarda önem kazanmıştır. En yaygın kullanılan ilaçlardan biri olan exendin-4'ün parenteral yolla uygulanan Byetta[®] ve uzun etkili Bydureon[®] ticari ürünü bulunmaktadır. Ayrıca exendin-4'ün parenteral yolla verilmesinin bazı sakıncalarından dolayı alternatif yollarla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Yukarıda açıklanan çalışmalarda görüldüğü gibi, ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak farklı uygulama yollarıyla exendin-4'ün antidiyabetik etkinliği değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; bulunan sonuçların exendin-4'ün parenteral uygulamaya alternatif olarak oral, pulmoner, transdermal vb. gibi farklı veriliş yollarıyla exendin-4'ün ticari ürünlerinin geliştirilmesinde ve yeni inkretin bazlı peptid-proteinlerle yapılacak çalışmalar için de umut vadeci olacaktır.

YAZAR KATKI ORANI BEYANI

Literatür taraması (M.Ç.T.), derleme metninin hazırlanması (M.Ç.T., Y.A., N.Ç.), metnin gözden geçirilmesi (Y.A., N.Ç.).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Agu, R. U., Ugwoke, M. I., Armand, M., Kinget, R., & Verbeke, N. (2001). The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides, *Respiratory Research*, 2(4), 1-12. doi: 10.1186/rr58
- Ahn, S., Lee, I. H., Lee, E., Kim, H., Kim, Y. C., and Jon, S. (2013). Oral delivery of an anti-diabetic peptide drug via conjugation and complexation with low molecular weight chitosan, *Journal of Controlled Release*, 170(2), 226-232. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.05.031

- Al Bakri, W., Donovan, M. D., Cueto, M., Wu, Y., Orekie, C., Yang, Z. (2018). Overview of intranasally delivered peptides: key considerations for pharmaceutical development, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 15(10), 991–1005. doi: 10.1080/17425247.2018.1517742
- Arslan, Ş. A., & Tirnaksiz, F. (2013). Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(1), 55-64.
- Bachhav, Y. G., & Kalia, Y. N. (2011). Development and validation of a rapid high-performance liquid chromatography method for the quantification of exenatide, *Biomedical Chromatography*, 25(7), 838-842. doi: 10.1002/bmc.1526
- Bain, S. C., and Stephens, J. W. (2008). Exenatide and pancreatitis: an update, *Expert Opinion on Drug Safety*, 7(6), 643-644. doi: 10.1517/14740330802432003
- Bertsch, T., & McKeirnan, K. (2018). ITCA 650. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 36(3), 265. doi: 10.2337/cd18-0039
- Bolhassani, A. (2019). Improvements in chemical carriers of proteins and peptides. *Cell Biology International*, 43(4), 437-452. doi: 10.1002/cbin.11108.
- Boztaş, C. U., Inan, E. A., & Altan, V. M. (2017). Effects of incretin mimetic drugs on diabetic cardiovascular functions, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42(2), 151.
- Cai, Y., Wei, L., Ma, L., Huang, X., Tao, A., Liu, Z., & Yuan, W. (2013). Long-acting preparations of exenatide, *Drug Design Development and Therapy*, 7, 963–970. doi: 10.2147/DDDT.S46970
- Çelebi, N., Editör: Zırh-Gürsoy, A. (2014), *Nanofarmasötikler ve uygulamaları, (Bölüm 7) Nanojeller, İstanbul (Türkiye): Aktif Matbaa ve Reklam Hizmetleri San.Tic.Ltd.Şti.*
- Celik-Tekeli, M., Celebi, N., Tekeli, M. Y., Aktas, Y. (2021). Evaluation of the hypoglycemic effect of exendin-4's new oral self-nanoemulsifying system in rats, *European Journal of Pharmaceutical Sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 158, 105644. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105644.
- Chakraborti, C. K. (2010). Exenatide: a new promising antidiabetic agent, *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 72(1), 1–11. doi: 10.4103/0250-474X.62228.
- Chauhan, I., Yasir, M., Verma, M., & Singh, A. P. (2020). Nanostructured lipid carriers: A groundbreaking approach for transdermal drug delivery. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 150. doi: 10.34172/apb.2020.021.
- Chen, Y. E., & Drucker, D.J. (1997). Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard, *The Journal of Biological Chemistry*, 272(7), 4108-4115. doi: 10.1074/jbc.272.7.4108.
- Chen, W., Tian, R., Xu, C., Yung, B. C., Wang, G., Liu, Y., Ni, Q., Zhang, Y., Zhou, Z., Wang, J., Niu, G., Ma, Y., Fu, L., Chen, X. (2017). Microneedle-array patches loaded with dual mineralized protein/peptide particles for type 2 diabetes therapy. *Nature communications*, 8(1), 1-11. doi: 10.1038/s41467-017-01764-1
- Chuang, E. Y., Nguyen, G. T., Su, F. Y., Lin, K. J., Chen, C. T., Mi, F. L., Yen, T. C., Juang, J. H., & Sung, H. W. (2013). Combination therapy via oral co-administration of insulin- and exendin-4-loaded nanoparticles to treat type 2 diabetic rats undergoing OGTT, *Biomaterials*, 34(32), 7994–8001. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.07.021
- Couvreur, P., Barratt, G., Fattal, E., Legrand, P., & Vauthier, C. (2002). Nanocapsule technology: a review, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 19(2), 99–134. doi:10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v19.i2.10

- Date, A. A., Desai, N., Dixit, R., & Nagarsenker, M. (2010). Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances, *Nanomedicine* (London, England), 5(10), 1595–1616. doi: 10.2217/nnm.10.126.
- Eissa, N. G., Elsabahy, M., & Allam, A. (2021). Engineering of smart nanoconstructs for delivery of glucagon-like peptide-1 analogs. *International Journal of Pharmaceutics*, 597, 120317. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120317.
- Ensign, L. M., Cone, R., & Hanes, J. (2012). Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(6), 557–570. doi: 10.1016/j.addr.2011.12.009
- Fakhraei Lahiji, S., Jang, Y., Huh, I., Yang, H., Jang, M., & Jung, H. (2018). Exendin-4-encapsulated dissolving microneedle arrays for efficient treatment of type 2 diabetes, *Scientific Reports*, 8(1), 1170. doi: 10.1038/s41598-018-19789-x
- FDA. (2018), BYDUREON[®] (exenatide extended-release) for injectable suspension, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022200s026lbl.pdf, Erişim tarihi: 10 Kasım 2021.
- FDA. (2021), Proposal To Refuse To Approve a New Drug Application for ITCA 650 (Exenatide in Duros Device); Opportunity for a Hearing, <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2021-09-02/pdf/2021-18928.pdf>. Erişim tarihi: 27 Mart 2022.
- Freiberg, S., & Zhu, X. X. (2004). Polymer microspheres for controlled drug release, *International Journal of Pharmaceutics*, 282(1-2), 1–18. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.04.013
- Gao, W., & Jusko, W. J. (2012). Target-mediated pharmacokinetic and pharmacodynamic model of exendin-4 in rats, monkeys, and humans, *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 40(5), 990–997. doi: 10.1124/dmd.111.042291
- Gedulin, B. R., Smith, P. A., Jodka, C. M., Chen, K., Bhavsar, S., Nielsen, L. L., Parkes, D. G., & Young, A. A. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide following alternate routes of administration, *International Journal of Pharmaceutics*, 356(1-2), 231–238. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.01.015
- Gursoy, R.N., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58(3), 173–182. doi: 10.1016/j.biopha.2004.02.001
- Homan Gökçe, E., Özer, Ö. Editör: Zırh-Gürsoy, A. (2014), *Nanofarmasötikler ve uygulamaları*, (Bölüm 6) *Katı Lipit Nanopartiküller*, İstanbul (Türkiye): Aktif Matbaa ve Reklam Hizmetleri San.Tic. Ltd.Şti.
- İbraheem, D., Elaissari, A., & Fessi, H. (2014). Administration strategies for proteins and peptides, *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2), 578–589. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.10.059
- International Diabetes Federation. (2021), *IDF Diabetes Atlas* (10th edition), <https://www.diabetesatlas.org>, Erişim Tarihi: 10 Kasım 2021.
- Jin, C. H., Chae, S. Y., Son, S., Kim, T. H., Um, K. A., Youn, Y. S., Lee, S., & Lee, K. C. (2009). A new orally available glucagon-like peptide-1 receptor agonist, biotinylated exendin-4, displays improved hypoglycemic effects in db/db mice, *Journal of Controlled Release : official journal of the Controlled Release Society*, 133(3), 172–177. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.09.091
- Jun, H. S., Bae, G., Ko, Y. T., & Oh, Y. S. (2015). Cytotoxicity and biological efficacy of exendin-4-encapsulated solid lipid nanoparticles in INS-1 cells, *Journal of Nanomaterials*, doi: 10.1155/2015/753569
- Kayaalp, O. (2009). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 1039-1066.

- Katzung, B. G. (2017). *Basic & clinical pharmacology*, 14th ed., McGraw Hill.
- Kim, J. Y., Lee, H., Oh, K. S., Kweon, S., Jeon, O. C., Byun, Y., Kim, K., Kwon, I. C., Kim, S. Y., & Yuk, S. H. (2013). Multilayer nanoparticles for sustained delivery of exenatide to treat type 2 diabetes mellitus, *Biomaterials*, 34(33), 8444–8449. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.040
- Kim, H., Lee, J., Kim, T. H., Lee, E. S., Oh, K. T., Lee, D. H., Park, E. S., Bae, Y. H., Lee, K. C., & Youn, Y. S. (2011). Albumin-coated porous hollow poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles bound with palmityl-acylated exendin-4 as a long-acting inhalation delivery system for the treatment of diabetes, *Pharmaceutical Research*, 28(8), 2008–2019. doi: 10.1007/s11095-011-0427-4.
- Kim, W., & Egan, J. M. (2008). The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment, *Pharmacological Reviews*, 60(4), 470–512. doi: 10.1124/pr.108.000604
- Kwak, H. H., Shim, W. S., Hwang, S., Son, M. K., Kim, Y. J., Kim, T. H., Yoon, Z. H., Youn, H. J., Lee, G. I., Kang, S. H., & Shim, C. K. (2009). Pharmacokinetics and efficacy of a biweekly dosage formulation of exenatide in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats, *Pharmaceutical Research*, 26(11), 2504–2512. doi: 10.1007/s11095-009-9966-3
- Lee, C., Choi, J. S., Kim, I., Oh, K. T., Lee, E. S., Park, E. S., Lee, K. C., & Youn, Y. S. (2013). Long-acting inhalable chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles containing hydrophobically modified exendin-4 for treating type 2 diabetes, *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2975–2983. doi: 10.2147/IJN.S48197
- Lee, J., Lee, C., Kim, I., Moon, H. R., Kim, T. H., Oh, K. T., Lee, E. S., Lee, K. C., & Youn, Y. S. (2012). Preparation and evaluation of palmitic acid-conjugated exendin-4 with delayed absorption and prolonged circulation for longer hypoglycemia, *International Journal of Pharmaceutics*, 424(1-2), 50–57. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.050
- Lee, Y. S., & Jun, H. S. (2014). Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(1), 9–19. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.010
- Levetan, C. (2007). Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 23(4), 945–952. doi: 10.1185/030079907x178766
- Li, X., Wang, C., Liang, R., Sun, F., Shi, Y., Wang, A., Liu, W., Sun, K., & Li, Y. (2015). The glucose-lowering potential of exenatide delivered orally via goblet cell-targeting nanoparticles, *Pharmaceutical Research*, 32(3), 1017–1027. doi: 10.1007/s11095-014-1513-1
- Li, Y., He, J., Lyu, X., Yuan, Y., Wang, G., & Zhao, B. (2018). Chitosan-based thermosensitive hydrogel for nasal delivery of exenatide: Effect of magnesium chloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 553(1-2), 375–385. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.071
- Lim, S. M., Eom, H. N., Jiang, H. H., Sohn, M., & Lee, K. C. (2015). Evaluation of PEGylated exendin-4 released from poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres for antidiabetic therapy, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(1), 72–80. doi: 10.1002/jps.24238.
- Liu, S., Wu, D., Quan, Y. S., Kamiyama, F., Kusamori, K., Katsumi, H., Sakane, T., & Yamamoto, A. (2016). Improvement of transdermal delivery of exendin-4 using novel tip-loaded microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid, *Molecular Pharmaceutics*, 13(1), 272–279. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00765
- Long, L. Y., Zhang, J., Yang, Z., Guo, Y., Hu, X., & Wang, Y. (2020). Transdermal delivery of peptide and protein drugs: strategies, advantages and disadvantages, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 102007. doi:10.1016/j.jddst.2020.102007.
- Luna, B., & Feinglos, M. N. (2001). Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician*, 63(9), 1747–1756.

- Malone, J., Trautmann, M., Wilhelm, K., Taylor, K., & Kendall, D.M. (2009). Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(3), 359-367. doi: 10.1517/13543780902766802
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., Del Cañizo-Gómez, F.J. (2016) Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus, *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354-95. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.354.
- Millotti, G., Vetter, A., Leithner, K., Sarti, F., Shahnaz Bano, G., Augustijns, P., & Bernkop-Schnürch, A. (2014). Development of thiolated poly (acrylic acid) microparticles for the nasal administration of exenatide, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(12), 1677-1682. doi:10.3109/03639045.2013.842578
- Nguyen, H. N., Wey, S. P., Juang, J. H., Sonaje, K., Ho, Y. C., Chuang, E. Y., Hsu, C. W., Yen, T. C., Lin, K. J., & Sung, H. W. (2011). The glucose-lowering potential of exendin-4 orally delivered via a pH-sensitive nanoparticle vehicle and effects on subsequent insulin secretion in vivo, *Biomaterials*, 32(10), 2673-2682. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.044
- Numanoğlu, U., & Tarımcı, N. (2006). Katı Lipid Nanopartiküllerin (Slntm) Özellikleri, Farmasötik ve Kozmetik Alandaki Uygulamaları, *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 35(3), 211-235.
- Oh, K. S., Kim, J. Y., Yoon, B. D., Lee, M., Kim, H., Kim, M., Seo, J. H., & Yuk, S. H. (2014). Sol-gel transition of nanoparticles/polymer mixtures for sustained delivery of exenatide to treat type 2 diabetes mellitus, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3), 664-669. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.08.004
- Pouton, C.W. (1997). Formulation of self-emulsifying drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25(1), 47-58. doi: 10.1016/S0169-409X(96)00490-5
- Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery, *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261-1268. doi: 10.1038/nbt.1504.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome, *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10-S15. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003
- Renukuntla, J., Vadlapudi, A. D., Patel, A., Boddu, S. H., & Mitra, A. K. (2013). Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins, *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2), 75-93. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.02.030
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition, *Diabetes Research and clinical practice*, 157, 107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Saralidze, K., Koole, L.H., Knetsch, M.L.W. (2010) Polymeric Microspheres for Medical Applications, *Materials (Basel)*, 7;3(6):3537-3564. doi: 10.3390/ma3063537.
- Shrestha, N., Bouttefeux, O., Vanvarenberg, K., Lundquist, P., Cunarro, J., Tovar, S., Khodus, G., Andersson, E., Keita, A.V., Dieguez, C. G., Artursson, P., Préat, V., Beloqui, A. (2018). The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists via nanostructured lipid carriers. *Nanoscale*, 10(2), 603-613. doi: 10.1039/C7NR07736J
- Song, Y., Shi, Y., Zhang, L., Hu, H., Zhang, C., Yin, M., Chu, L., Yan, X., Zhao, M., Zhang, X., Mu, H., & Sun, K. (2019). Synthesis of CSK-DEX-PLGA Nanoparticles for the Oral Delivery of Exenatide to Improve Its Mucus Penetration and Intestinal Absorption, *Molecular Pharmaceutics*, 16(2), 518-532. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00809.

- Soudry-Kochavi, L., Naraykin, N., Nassar, T., & Benita, S. (2015). Improved oral absorption of exenatide using an original nanoencapsulation and microencapsulation approach, *Journal of Controlled Release*, 217, 202-210. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.09.012.
- Suzuki, K., Kim, K. S., & Bae, Y. H. (2019). Long-term oral administration of Exendin-4 to control type 2 diabetes in a rat model, *Journal of Controlled Release*, 294, 259-267. doi:10.1016/j.jconrel.2018.12.028
- Tan, M. L., Choong, P. F., & Dass, C. R. (2010). Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery, *Peptides*, 31(1), 184-193. doi: 10.1016/j.peptides.2009.10.002.
- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. (2021), SGK 2020 Yılında İlaç İçin 48,6 Milyar Lira Kaynak Aktardı, <https://www.csgeb.gov.tr/haberler/sgk-2020-yilinda-ilac-icin-48-6-milyar-lira-kaynak-aktardi/>, Erişim Tarihi: 10 Kasım 2021.
- Tucker Jr, T. A., Turley, S., Bollinger, K., Beck, J., & Hrometz, S. L. (2013). Comparing the GLP-1 Receptor Agonists: Byetta®, Victoza® and once-weekly Bydureon™, *Pharmacy and Wellness Review*, 4(1), 16-20.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2019), Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190819095854-2019tbl_kilavuzb-48da47363.pdf, (Erişim Tarihi: 12.11.2021).
- Ükinç, K., Gürlek, A., & Umsan, A. (2007). Yeni antidiyabetik ilaçlar, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 38(3), 113-120.
- Wang, M., Zhang, Y., Sun, B., Sun, Y., Gong, X., Wu, Y., Zhang, X., Kong, W., & Chen, Y. (2014). Permeability of exendin-4-loaded chitosan nanoparticles across MDCK cell monolayers and rat small intestine, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(5), 740-747. doi: 10.1248/bpb.b13-00591
- World Health Organization (WHO). (2006), Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation, https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf (Erişim Tarihi: 12.11.2021).
- Xu, Y., Van Hul, M., Suriano, F., Pr at, V., Cani, P. D., & Beloqui, A. (2020). Novel strategy for oral peptide delivery in incretin-based diabetes treatment, *Gut*, 69(5), 911-919. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319146
- Yap, M., & Misuan, N. (2019). Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 513-527. doi: 10.1111/bcpt.13169.
- Yang, H. J., Park, I. S., & Na, K. (2009). Biocompatible microspheres based on acetylated polysaccharide prepared from water-in-oil-in-water (W1/O/W2) double-emulsion method for delivery of type II diabetic drug (exenatide), *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 340(1-3), 115-120. doi: 10.1016/j.colsurfa.2009.03.015
- Zhang, H., Meng, J., Zhou, S., Liu, Y., Qu, D., Wang, L., Li, X., Wang, N., Luo, X., & Ma, X. (2016). Intranasal delivery of exendin-4 confers neuroprotective effect against cerebral ischemia in mice. *The AAPS Journal*, 18(2), 385-394. doi: 10.1208/s12248-015-9854-1
- Zırh-Gürsoy, A. Editör: Zırh-Gürsoy, A. (2002), *Kontrollü Salım Sistemleri, (Bölüm 5) Lipozomlar, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul (Türkiye): Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San.Tic.Ltd.Şti.*