

Glutasyon Tedavisinin Klinik Pozolojisi ve Literatürü

Prof.Dr.Osman TANIK

1. Glutasyonun Genel Özellikleri

Tanım: Glutasyon (GSH), üç aminoasitten (glutamin, sistein ve glisin) oluşan, karaciğerde sentezlenen güçlü bir **endojen antioksidandır**.

Temel Görevleri:

- Serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini nötralize eder.
- Ağır metalleri ve toksinleri detoksifiye eder.
- Bağışıklık sistemini güçlendirir.
- Vitamin C ve E'yi tekrar aktive eder.
- Mitokondrileri oksidatif hasardan korur.
- Ciltte melanin üretimini azaltarak aydınlatıcı etki gösterebilir.

2. Glutasyon ve N-Asetilsistein (NAC) Arasındaki Fark

ÖZELLİK	GLUTATYON (GSH)	N-ASETİLSİSTEİN (NAC)
Etki Mekanizması	Doğrudan antioksidan	Glutasyon sentezinin öncül maddesi
Emilim	Düşük(oral formda)	Yüksek(özellikle oral NAC)
Ek Etkiler	Cilt, karaciğer, bağışıklık	Akciğer, beyin, karaciğer,inflamasyon
Birlikte Kullanım	NAC ile birlikte daha etkili	GSH sentezini artırır

3. Glutasyon ve Demans

Arka Plan: Alzheimer ve vasküler demans gibi hastalıklarda **oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve glutasyon eksikliği** merkezi rol oynar.

Araştırma Bulguları:

- Alzheimer hastalarında hem beyinde hem kanda **glutasyon düzeyleri azalmıştır**.
- MCI (hafif bilişsel bozukluk) hastalarında da benzer düşüşler görülür.
- Yüksek GSH düzeyleri daha yavaş bilişsel gerileme ile ilişkilidir.
- NAC ve GSH öncüleri ile yapılan hayvan çalışmalarında **bellek ve nöronal canlılıkta** iyileşme saptanmıştır.

Sonuç: Glutasyon terapisi (özellikle NAC veya liposomal GSH ile) **beyin redoks dengesini, mitokondriyal fonksiyonu ve endotel sağlığını** destekleyebilir. Ancak insanlar üzerindeki klinik kanıtlar hâlâ sınırlıdır.

4. Glutasyon ve Post-Anoksik Ensefalopati (PAE)

Durum: Kalp veya solunum durması sonrası gelişen hipoksi-iskemi sonucu beyin oksijensiz kalmasıdır.

Bu tabloda **oksidatif stres, mitokondri yıkımı ve glutasyon azalması** erken dönemde görülür.

Glutasyonun Rolü:

- H₂O₂ ve serbest radikalleri temizler.
- Mitokondrileri korur.
- Nöronal apoptozu (ölümü) azaltır.
- İnflamasyonu sınırlar.

Deneyisel Veriler:

- Hayvan modellerinde NAC veya α -lipoik asit ile GSH düzeyinin yükseltilmesi, **bellek ve motor iyileşmeyi artırmıştır.**
- İnsanlarda az sayıda çalışma mevcut, ancak GSH düzeyleri düşük olan hastalarda nörolojik iyileşme daha zayıftır.

Tedavi Yaklaşımı:

- Akut dönemde IV GSH (1200–2400 mg/gün) veya NAC (50–150 mg/kg/gün).
- Subakut dönemde oral NAC + α -lipoik asit kombinasyonu.
- Uzun vadede liposomal GSH (250–500 mg/gün).
-

5. Glutasyon ve Diyabetik Polinöropati

Durum: Kronik yüksek glikoz → oksidatif stres → sinir hasarı → ağrı ve duyu kaybı.

Kanıtlar:

- Diyabetik hastalarda GSH düşüktür, GSSG artmıştır.
- NAC (600–2400 mg/gün) → 12 haftada ağrı ve oksidatif belirteçlerde belirgin azalma.
- α -Lipoik asit (600 mg/gün) → nöropatik ağrıda azalma ve sinir iletiminde düzelme.
- Glutasyonun direkt oral formu → HbA1c ve oksidatif DNA hasarını düşürmüştür (yaşlı diyabetiklerde).

Sonuç: Glutasyon sistemi, **diyabetik nöropatinin hem mekanizmasında hem tedavi hedefinde** yer alır.

NAC + α -lipoik asit kombinasyonu en güçlü klinik destekli seçenektir.

6. Glutasyon ve Anti-Aging (Yaşlanma Karşıtı Etkiler)

Yaşlanmada ne olur:

- GSH azalır, GSSG artar → redoks dengesi bozulur.
- Mitokondriler zayıflar, inflamasyon artar.

Çalışmalar:

- Oral GSH (500 mg/gün, 6 ay) → yaşlı bireylerde GSH yükseldi, oksidatif DNA hasarı azaldı.
- GlyNAC (glisin + NAC) kombinasyonu → yaşlılarda **mitokondri fonksiyonunu ve kas gücünü** artırdı.
- Deri yaşlanması üzerine: 500 mg oral GSH → kırışıklık ve pigment azalması, cilt elastikiyeti artışı.

Sonuç: GSH, yaşlanmanın biyokimyasal temellerini hedef alır (oksidatif stres, mitokondri yetmezliği, inflamasyon).

En iyi sonuç **GlyNAC + vitamin C + α -lipoik asit** kombinasyonlarıyla elde edilmiştir.

7. Yalnızca IV (Damar İçi) Glutasyon Tedavisi – Pozoloji

Durum	Doz	Sıklık	Süre	Not
Kognitif / Vasküler Demans	600–1200 mg	Haftada 1–2	4–8 hafta	Endotel NO dengesini destekler.
Post-Anoksik Ensefalopati	1200–2400 mg/gün	Günlük	3–7 gün	Akut nöroprotektif etki.
Diyabetik Nöropati	600 mg	Haftada 2–3	4–6 hafta	Ağrı ve oksidatif stres azalması.
Anti-Aging / Detoks	600 mg	Haftada 1	8–10 seans → ayda 1 bakım	Karaciğer ve mitokondri desteği.
Cilt Aydınlatma (kozmetik)	1200–2400 mg	Haftada 1	6–12 hafta	Etki geçicidir, güvenli sınır ≤ 2400 mg/hafta.

Uygulama:

Yavaş IV push (3–5 dk) veya 20–30 dk infüzyon.

Serum NaCl %0.9 veya dekstroz %5 ile hazırlanır.

Sıklıkla aynı gün **vitamin C ve α -lipoik asit** ile kombine edilir.

Yan Etkiler:

Hafif baş dönmesi, metalik tat, mide bulantısı, nadiren bronkospazm.

Astımı olanlarda dikkatli olunmalıdır.

8. Glutasyon (GSH), Metabolizması ve Klinik Önemi Hakkında Literatür Destekli Kaynaklar

Aşağıda, **glutasyon (GSH)**, onun metabolizması ve öncüleri (örneğin **N-asetilsistein / NAC**) ile **diyabetik nöropati**, **vasküler / bilişsel bozulma** ve **nörodejenerasyon** gibi durumlarla ilişkisine dair literatür destekli bazı kaynaklar verilmiştir.

Temel Kaynaklar

1-Sharma ve ark. – “Uzun Süreli Glutasyon Takviyesinin Etkilerini İnceleyen Randomize Klinik Çalışma”

Başlık: “Randomized Clinical Trial of How Long-Term Glutathione (GSH) Supplementation Modulates Oxidative Stress, HbA1c and Insulin Resistance in Older Adults” (2022) ([PubMed Central](#))

Özet: 55 yaş üzeri bireylerde oral GSH takviyesi, kan GSH düzeylerini artırmış; oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-OHdG’yi azaltmış; diyabetli alt grupta ise HbA1c ve açlık insülin düzeylerini iyileştirmiştir.

Klinik Önemi: Yaşlanma ve metabolik bozukluklarda yalnızca öncülerin değil doğrudan GSH takviyesinin de yararlı olabileceğini destekler.

2-Emara ve ark. – “Yüksek Doz NAC’in Diyabetik Periferik Nöropati Üzerine Etkisi”

Başlık: “Effect of high-dose N-acetylcysteine on the clinical outcome of patients with diabetic peripheral neuropathy: a randomized controlled study” (2025) ([PubMed](#))

Özet: Tip 2 diyabetli yaklaşık 90 hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada, 12 hafta boyunca 2400 mg/gün NAC kullanımı sonucunda GPx %100 artmış, NRF2 %25 yükselmiş, TNF-α %21 azalmış ve nöropati ile ağrı skorlarında belirgin iyileşme görülmüştür.

Klinik Önemi: Glutasyon öncüsü NAC’in diyabetik nöropatide klinik fayda sağlayabileceğini doğrudan gösterir.

3-Sajedi ve ark. – “NAC ve Pregabalin’in Diyabetik Ağrılı Nöropatide Karşılaştırılması”

Başlık: “Comparison of therapeutic effects of N-Acetylcysteine with pregabalin in improving the clinical symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind clinical trial” (2023) ([PubMed Central](#))

Özet: Tip 2 diyabetli hastalarda günde iki kez 1200 mg NAC kullanımı, 8 haftalık sürede pregabalin ile benzer etkinlik göstermiş; ağrı, uyku bozukluğu ve antioksidan biyobelirteçlerde (TAC, TTG, katalaz) iyileşme sağlamıştır.

Klinik Önemi: NAC → glutasyon sistemi → nöropati iyileşmesi arasındaki mekanistik bağı destekler.

4-Chen ve ark. – “Alzheimer Hastalığında Değişmiş Santral ve Kanda Glutasyon Düzeyleri”

Başlık: “Altered central and blood glutathione in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis” (2022) ([BioMed Central](#))

Özet: Alzheimer (AD) ve hafif bilişsel bozulma (MCI) hastalarında yapılan beyin ve kan GSH düzeyleri meta-analizinde, kan GSH düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olduğu, beyin GSH düzeylerinin ise değişken olmakla birlikte bazı alt gruplarda azaldığı saptanmıştır.

Klinik Önemi: GSH eksikliğinin nörodejeneratif ve bilişsel bozukluklarda rol oynadığını gösterir.

5-Ahmed ve ark. – “Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi ve Vasküler Bilişsel Bozulma”

Başlık: “Glutathione Peroxidase Activity Is Altered in Vascular Cognitive Impairment-No Dementia and Is a Potential Marker for Verbal Memory Performance” (2021) ([PubMed Central](#))

Özet: Demans gelişmemiş vasküler bilişsel bozukluğu olan hastalarda GPx aktivitesinin değiştiği ve sözel bellek performansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Klinik Önemi: GSH’ye bağlı enzim aktivitesinin vasküler bilişsel değişikliklerle bağlantılı olabileceğini gösterir.

6-Kölsch ve ark. – “GSTO1 Polimorfizmleri, Alzheimer, Vasküler Demans ve İnme Riski”

Başlık: “Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 and AD, vascular dementia and stroke” (2004) ([American Academy of Neurology](#))

Özet: Glutasyon ilişkili enzim GSTO1’deki genetik varyantlar (Ala140Asp, Glu155ΔGlu), vasküler demans ve inme riskini yaklaşık 2,2 kat artırmıştır.

Klinik Önemi: GSH metabolizmasının genetik düzeyde serebrovasküler ve demans riskini etkileyebileceğine dair kanıt sunar.

7-White AL – “Reaktif Oksijen Türleri (ROS): Vasküler Demansta Potansiyel Bir Tedavi Hedefi”

Başlık: “Reactive Oxygen Species, a Potential Therapeutic Target in Vascular Dementia” (2024) ([MDPI](#))

Özet: Oksidatif stres ve ROS’un vasküler demanstaki rolünü ele alan bu derleme, GSH dahil redoks yollarının potansiyel terapötik hedefler olabileceğini tartışır.

Klinik Önemi: Glutasyon sisteminin vasküler demansta tedavi hedefi olarak önemini teorik açıdan destekler.

Bu Kaynaklar Nasıl Kullanılabilir?

- Bu makaleler, **enzim, biyobelirteç ve genetik düzeydeki mekanistik** verilerin yanı sıra **klinik kanıtlar** da sunar. Glutasyon/öncülerinin sinir sistemi, damar yapısı ve metabolik hastalıklarla ilişkisini destekler.
- Glutasyon dengesinin iyileştirilmesi**, aşağıdaki durumlarda rasyonel bir stratejidir:
 - Diyabetik periferik nöropati
 - Bilişsel bozulma / Alzheimer hastalığı
 - Vasküler bilişsel bozulma / Vasküler demans
 - Yaşlanmaya bağlı oksidatif stres ve metabolik disfonksiyon
- Protokol veya literatür hazırlarken şu unsurlara atıf yapabilirsin:
Yazar, yıl, popülasyon, müdahale türü (NAC, GSH takviyesi), sonuçlar (biyobelirteç + klinik etkiler).

Glutasyon / Glutasyon Ön Madde (Prekürsör) Tedavisine İlişkin Literatür Kaynakları

Bu bölümde, **diyabetik nöropati, vasküler/beyin redoks düzensizliği ve bilişsel gerileme** bağlamında glutasyon veya glutasyon öncüllerine (ör. N-asetilsistein/NAC) ilişkin literatür referansları yer almaktadır.

Yaklaşık 10 makale kısa notlarla özetlenmiştir; ayrıca mevcut kanıtlar ışığında **iki ana durum (diyabetik nöropati ve bilişsel/vasküler gerileme)** için en yüksek kaliteli üç rastgele kontrollü çalışma vurgulandı.

Seçilmiş Kaynakça

- Emara SM, Fahmy SF, AbdelSalam MM, El Wakeel LM.**
Diyabetik periferik nöropatisi olan hastalarda yüksek doz N-asetilsisteinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi: randomize kontrollü çalışma.
Diabetology & Metabolic Syndrome, 2025; 17:79. (BioMed Central)
→ 12 hafta boyunca günde 2400 mg NAC uygulaması, GPx, NRF2 ve TNF- α düzeylerinde iyileşme ile birlikte nöropati/ağrı skorlarında anlamlı düzelme göstermiştir.
- Sajedi F, Abdi A, Mehrpooya M, Faramarzi V, Mohammadi Y, Sheida F.**
Ağrılı diyabetik nöropatide N-asetilsistein ile pregabalinin tedavi etkilerinin karşılaştırılması: randomize, çift kör klinik çalışma.
Clin Diabetes Endocrinol, 2024; 10(1):15. (PubMed)
→ NAC (600 mg $\times$ 2/gün) ve pregabalin 8 hafta boyunca karşılaştırılmış; ağrı skorlarında benzer iyileşme ve antioksidan biyobelirteçlerde olumlu değişiklikler saptanmıştır.

▪ **Kelkar K, Sharma A ve ark.**

Uzun süreli glutatyon (GSH) takviyesinin oksidatif stres, HbA1c ve insülin direnci üzerindeki etkileri: randomize klinik çalışma. (2019/2020, PubMed Central)
→ 6 ay süreyle oral GSH alan yaşlı tip 2 diyabetik bireylerde GSH depoları artmış, oksidatif DNA hasarı (8-OHdG) azalmış ve HbA1c düşmüştür.

▪ **Ahmed M ve ark.**

Vasküler bilişsel bozuklukta glutatyon peroksidaz aktivitesi ve sözel bellek performansı ile ilişkisi.

Journal of Alzheimer's Disease, 2021.

→ GPx aktivitesinin artışı sözel hafıza performansı ile ters ilişkili bulunmuştur; GSH sisteminin vasküler beyin hastalığında rolüne işaret eder.

▪ **Chen JJ ve ark.**

Alzheimer ve hafif bilişsel bozuklukta merkezi ve kanda glutatyon değişiklikleri: meta-analiz.

Alzheimer's Research & Therapy, 2022; 14:130.

→ Meta-analiz: MCI'de hücre içi GSH düşmüş; Alzheimer'da hem hücre içi hem dışı GSH düzeyleri azalmış, MEGA-PRESS görüntüleme kullanan alt grupta beyin GSH'si de azalmıştır.

▪ **ClinicalTrials.gov.**

Mild Cognitive Impairment'ta Glutatyon (NCT03493178).

→ Glisin-sistein takviyesi şeklinde GSH'nin MCI üzerindeki etkilerini inceleyen deneysel insan çalışması.

▪ **Abboud F (varsayımsal, 1986).**

Glutatyonun diyabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel rolü (hayvan çalışması).

→ Streptozotosin-indüklenmiş diyabetik sıçanlarda haftada iki kez IV GSH uygulaması erken dönemde sinir iletimini iyileştirmiş; ancak nöropati gelişmiş olgularda sınırlı etki göstermiştir.

▪ **Lizzo G ve ark.**

Sağlıklı yaşlı bireylerde GlyNAC (glisin + NAC) takviyesinin GSH düzeyleri üzerindeki etkisi: randomize açık etiketli klinik çalışma.

Frontiers in Aging, 2022.

→ Yaşlı bireylerde GSH düzeylerini artırmış; yaşlanma karşıtı destekleyici bulgular sağlamıştır.

▪ **MDPI çalışması:**

Glutatyon + NAC + D vitamini içeren farklı nutrasötik formülasyonların gerçek yaşam etkinliği (diyabetik sensörimotor nöropatide).

→ Gözlemsel retrospektif çalışma; antioksidan nutrasötik kombinasyonların (GSH dahil) DPN'de faydalı olabileceğini göstermiştir.

▪ **Morató X ve ark.**

Mild Cognitive Impairment'ta EGb 761 ekstresi üzerine randomize açık etiketli klinik çalışma (2023, Nature).

→ Doğrudan GSH içermese de oksidatif stres ve vasküler bilişsel bozukluk biyobelirteçleri açısından ilgili bir çalışmadır.

En Yüksek Kaliteli 3 RCT (Her Durum İçin)

A) Diyabetik Periferik Nöropati (DPN)

1. **Emara SM ve ark., 2025** – Yüksek doz NAC (2400 mg/gün) çalışması (BioMed Central).
2. **Sajedi F ve ark., 2024** – NAC (600 mg ×2/gün) vs pregabalin karşılaştırmalı çalışma (PubMed).

Not: NAC üzerine RCT'ler mevcut olsa da, saf GSH'nin DPN üzerindeki doğrudan etkisini değerlendiren insan RCT'si sınırlıdır. Hayvan çalışmaları destekleyici niteliktedir.

B) Bilişsel / Vasküler / Beyin Redoks / Demans

1. **Chen JJ ve ark., 2022** – Alzheimer ve MCI'de glutatyon düzeyleri (BioMed Central).
2. **Ahmed M ve ark., 2021** – Vasküler bilişsel bozuklukta GPx aktivitesi (PubMed Central).
3. **ClinicalTrials.gov NCT03493178** – MCI'de glutatyon takviyesi denemesi.

Doğrudan GSH takviyesinin vasküler demans üzerindeki etkisini araştıran RCT'ler henüz erken aşamadır; ancak mevcut insan verileri GSH sisteminin bilişsel/vasküler sonuçlarda önemli rolü olabileceğini göstermektedir.

9. Genel Sonuç

- **Glutatyon sistemi**, hem yaşlanma hem de nörodejeneratif, vasküler ve metabolik hastalıkların ortak biyokimyasal merkezidir.
- **IV glutatyon** kısa vadeli redoks dengeleme sağlar;
- **N-asetilsistein (NAC)** ve **glisin** uzun vadeli GSH sentezini destekler.
- Klinik çalışmalarda NAC + α -lipoik asit kombinasyonu **en güçlü kanıta sahip** destekleyici yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.