

# Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Dipeptidil Peptidaz İnhibitörleri ve Transdermal Yaklaşım: Geleneksel Derleme

## Dipeptidyl Peptidase Inhibitors and Transdermal Approach in Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: Traditional Review

<sup>1</sup>Zeynep CEMEK<sup>a</sup>, <sup>2</sup>Sevinç ŞAHBAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

<sup>b</sup>Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

**ÖZET** Tip 2 diabetes mellitus, dünya genelinde yaygın olarak görülen dejeneratif ancak kontrol altında tutulabilir önemli bir sağlık sorunu olup, yaşam boyu sürecek tedavi yönetimi gerektirmektedir. Yaşam kalitesini en fazla etkileyen kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmekte ve ciddi bir tıbbi, sosyal ve ekonomik tehdit oluşturmaktadır. Geleneksel oral antidiyabetik ilaçlar hem biyoyararlanım ve dozaj yönetimi açısından hem de hasta uyucu ve tedavinin etkililiği açısından dezavantajlara sahip olabilmektedir. Bu bağlamda geliştirilmekte olan transdermal ilaç formülasyonları, diyabet tedavisinde yeni bir perspektif sunmaktadır. İncretin bazlı etki gösteren dipeptidil peptidaz (DPP)-4 enzim inhibitörleri; sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin ve vildagliptin olarak sıralanabilir. DPP-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) gibi endojen incretinlerin konsantrasyonunu ve aktivitesini artırıp bu hormonların DPP-4 tarafından proteolitik parçalanmasını engelleyerek etki gösterir ve bunları aktif olmayan moleküllere dönüştürür. Aktif GLP-1 ve GIP seviyesindeki artış, glukozla uyarılmış insülin salgısını potansiyalize eder. DPP-4 inhibitörlerinin oral uygulamalarının sınırlamaları, transdermal formülasyonların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu derlemenin amacı, DPP-4 inhibitörleri kullanılarak hazırlanan transdermal formülasyonlara odaklanarak, hazırlanan transdermal formülasyonların diyabet tedavisindeki potansiyel avantajlarını incelemektir. DPP-4 inhibitörleri kullanılarak hazırlanan transdermal formülasyonların formülasyon ajanları ve metodu, salım profilleri, oral kullanıma kıyasla sağladıkları avantajlar detaylı bir şekilde ele alınmış. DPP-4 inhibitörlerinin transdermal kullanımına ilişkin son gelişmeler incelenerek gelecekteki potansiyel araştırma alanları vurgulanmıştır.

**ABSTRACT** Type 2 diabetes mellitus is a degenerative but controllable worldwide health issue, requiring lifelong treatment management. It is considered one of the chronic diseases that most significantly affects quality of life and poses a serious medical, social and economic threat. Traditional oral antidiabetic drugs may have disadvantages in terms of bioavailability and dosage management, as well as patient compliance and effectiveness of treatment. In this context, developing transdermal drug formulations offers a new perspective in diabetes treatment. Incretin based dipeptidyl peptidase (DPP)-4 enzyme inhibitors can be listed as sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin and vildagliptin. DPP-4 inhibitors increase the concentration and activity of endogenous incretins such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP), inhibiting their proteolytic breakdown by DPP-4 and converting them into active molecules. Increased levels of active GLP-1 and GIP potentiate glucose-stimulated insulin secretion. The limitations of oral administration of DPP-4 inhibitors have paved the way for the development of transdermal formulations. The aim of this review is to focus on transdermal formulations prepared using DPP-4 inhibitors and examine the potential advantages of these formulations in diabetes treatment. Formulation agents and methods, release profiles and advantages of transdermal formulations prepared using DPP-4 inhibitors compared to oral use are discussed in detail. Recent developments regarding the transdermal use of DPP-4 inhibitors are reviewed and potential areas for future research are highlighted.

**Anahtar Kelimeler:** Transdermal yama; dipeptidil-peptidaz IV inhibitörleri; diabetes mellitus; Tip 2

**Keywords:** Transdermal patch; dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; diabetes mellitus; Type 2

**Correspondence:** Zeynep CEMEK

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji AD, İstanbul, Türkiye

E-mail: zeynepcemek@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 21 Feb 2024

Received in revised form: 04 Apr 2024

Accepted: 24 May 2024

Available online: 19 Aug 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

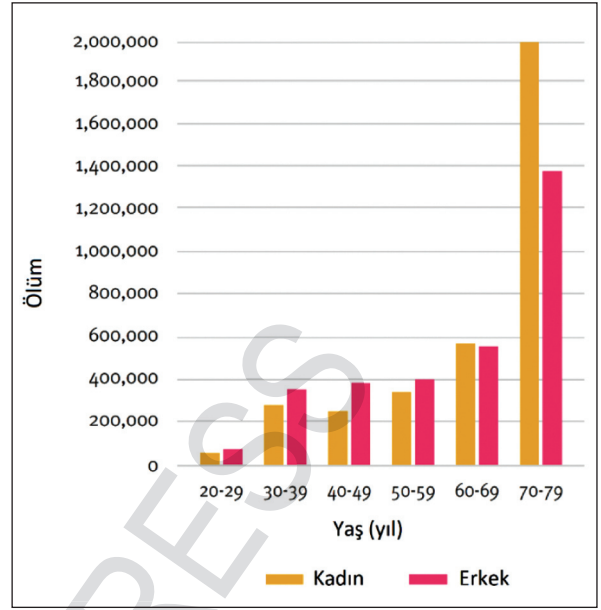
## DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), insülin yetersizliği neticesinde oluşan bir grup metabolik bozukluk ile seyreden bir hastalıktır. Temel karakteristiği hiperglisemi olan DM uzun vadede önemli komplikasyonlara, yüksek mortalite riskine ve azalmış yaşam beklentisine neden olmaktadır.<sup>1</sup> 2017 yılında dünya çapında 451 milyon diyabet hastası bulunurken, 2045 yılına gelindiğinde 629 milyon diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)] *Diabetes Atlas* serisinin 10. baskısına göre DM'li hastaların 3/4 düşük ve orta gelir seviyeli ülkelerde yaşamaktadır. ABD, Hindistan, Çin ve diğer nüfusu yüksek ülkeler, DM hastalarının sayıca en fazla bulunduğu ülkelerdir. Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde her 4 erişkinden 1'i diyabet hastasıdır. Avrupa'da ise erişkinlerdeki bu oran nispeten oldukça düşüktür. Avrupa'da her 11 erişkinden 1'i diyabet hastasıdır. ABD'de ise nüfusun %11,3'ünün yani 37,3 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2-5</sup>

2010 ile 2030 yılları arasında, gelişmekte olan ülkelerde diyabetli erişkin sayısında %69, gelişmiş ülkelerde ise %20 artış yaşanacağı öngörülmektedir. Bu tahminler, özellikle gelişmekte olan ülkelerde artan bir diyabet yükünü göstermektedir.<sup>6</sup>

DM, ABD'deki ölümlerin başlıca 7. sebebidir. DM hastası olmayan genel nüfusa kıyasla, diyabetli bireylerin yaklaşık 7 yıl daha kısa bir yaşam beklentisi vardır. Bu etki doğrudan diyabetin komplikasyonları ile ilişkilidir.<sup>7</sup> Dolayısıyla DM kaynaklı organ yetersizliği veya çeşitli komorbiditeler gibi kronik komplikasyonların önlenmesi ve uygun glisemik kontrol sağlanabilmesi için çözümler gerekmektedir.<sup>8</sup> IDF Diabetes Atlas serisinin 10. baskısına göre 2021 yılında yaşa ve cinsiyete göre 20-79 yaş arası erişkinlerde diyabet nedeniyle ölümlerin sayısı Şekil 1'de gösterilmektedir.

Diyabetin Tip 1 ve Tip 2 diyabet olmak üzere 2 temel tipi vardır. Ancak diyabet aynı zamanda gebelik döneminde ortaya çıkabileceği gibi (gestasyonel diyabet); ilaç veya kimyasal toksisite, genetik bozukluklar, endokrinopatiler, insülin reseptör bozuklukları gibi diğer bazı koşullar altında veya pankreas ekzokrin hastalığı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabi-



ŞEKİL 1: IDF Diabetes Atlas serisinin 10. baskısına göre 2021 yılında yaşa ve cinsiyete göre 20-79 yaş arası erişkinlerde diyabet nedeniyle ölümlerin sayısı.<sup>4</sup> IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

lir.<sup>9</sup>

Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücre adacıklarının tahrip olması ve toplam insülinopeni ile karakterize edilmekle birlikte özellikle 5 yaş altı çocuklarda ortaya çıkmaktadır ve çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biridir.<sup>10</sup>

Öte yandan, DM vakalarının büyük çoğunluğunu (%85-90) Tip 2 DM temsil eder.<sup>8</sup> Tip 2 DM, kronik, tedavi edilemeyen, dejeneratif, ancak kontrol altında tutulabilir bir hastalık olup, dünya nüfusunun yaşam kalitesini en fazla etkileyen kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir ve ciddi bir tıbbi, sosyal ve ekonomik tehdit oluşturmaktadır.<sup>10,11</sup> Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre hareketsiz yaşam tarzı, karbonhidrat alımındaki artış, check-up ve benzeri halk sağlığı programlarının eksikliği ve sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklar sebebi ile ölümdüzdeki 20 yıl içinde Tip 2 DM'den etkilenen birey sayısının iki katına çıkacağı öngörülmektedir.<sup>12</sup>

Orta yoğunlukta fiziksel aktiviteyi de içeren yaşam tarzı optimizasyonu tüm diyabetli hastalar için gereklidir. Diyabet tedavisinin etkililiğini artırmak amacıyla yağlanmaya dayalı kronik hastalığı olan prediyabetli ve Tip 2 diyabetli tüm hastalarda kilo kaybı mutlaka düşünülmelidir.<sup>13,14</sup> Ancak yapılan

yaşam tarzı değişiklikleri, diyet düzenlemesi ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi faktörler, glisemik kontrolü iyileştirmede son derece etkili olabilmekle birlikte, uzun vadede Tip 2 DM'li çoğu hastada glisemik kontrol sağlayabilmek amacıyla ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>15</sup>

## TIP 2 DM TEDAVİSİNDE İNSÜLİN HARİCİ KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaç grupları Şekil 2'de listelenmektedir. Bu ilaçlar, monoterapi olarak tek başına kullanılabilirdiği gibi diğer hipoglisemik ilaçlarla birlikte de kullanılabilir (Şekil 3).<sup>16</sup>

### Biguanidler

Tip 2 DM'li hastaların tedavisinde kullanılan biguanidlerden metformin, plazma glukozunu birden fazla mekanizma yolu ile düşüren bir oral antidiyabetiktir.<sup>17</sup> Hızlı salımlı metformin dozajları, yemeklerle birlikte günde bir veya iki kez 500 mg dozaj ile başlar ve tolere edilebilirse günde iki kez 1.000 mg'lık dozaja kadar artırılabilir.<sup>18</sup> Metformin kullanımına bağlı olarak gastrointestinal semptomlar, akut böbrek hasarı, B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonunda düşüş ve laktik asidoz vakaları rapor edilmiştir.<sup>19</sup> Gastrointestinal semptomlar zamanla veya doz azaltılmasıyla düzele-



**ŞEKİL 2:** Tip 2 DM tedavisinde insülin harici kullanılan farmakolojik ajanlar.<sup>13,16,30</sup> DM: Diabetes mellitus; SGLT2: Sodyum-glukoz kotransporter 2; GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1; DPP4: Dipeptidil peptidaz 4.

bilir.<sup>20</sup> Tahmini glomerüler filtrasyon hızı <30 mL min<sup>-1</sup> (1,73 m)<sup>-2</sup> olan hastalarda metformin kullanılmamalıdır.<sup>21</sup> Bununla birlikte hemoglobin A1c (HbA1c) değerini düşürme konusundaki yüksek etkililiği, iyi güvenlik profili ve düşük maliyeti nedeniyle metformin, Tip 2 DM tedavisinde birinci basamak ilaç olma özelliğini sürdürmektedir.<sup>20</sup>

### Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

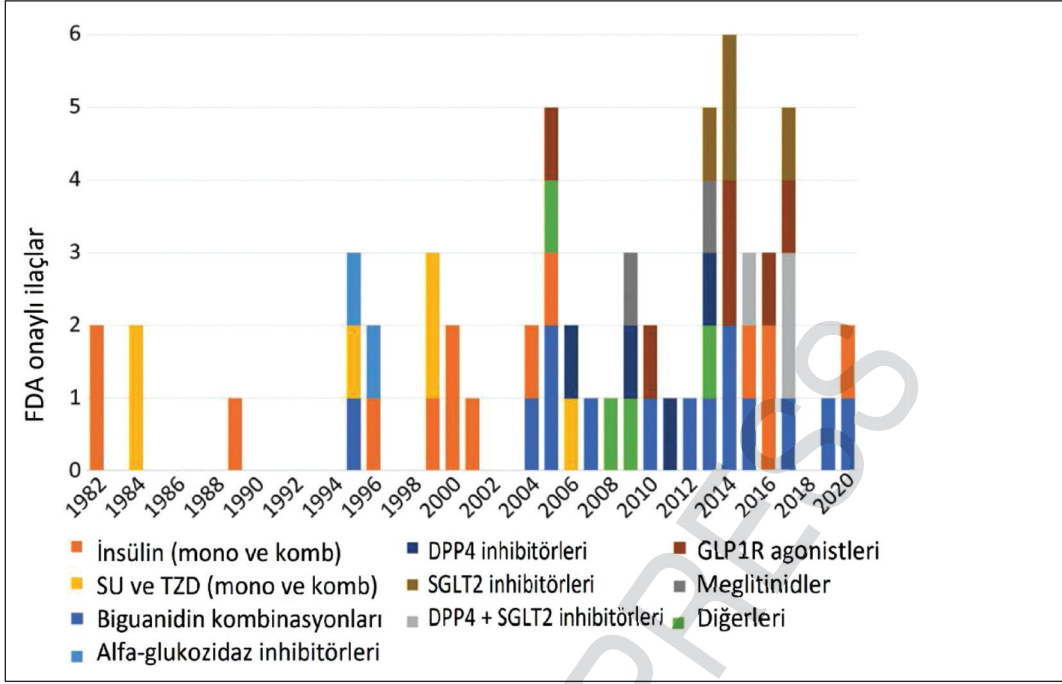
Glukozun idrar yolu ile atılımını artırarak plazma glukozunu azaltan oral antidiyabetik ilaçlardır.<sup>22</sup> Kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri olarak sıralanır.<sup>23</sup> SGLT2 inhibitörleri hipoglisemi ve akut böbrek hasarı insidansını azaltmakla birlikte anlamlı ölçüde kardiyovasküler ve renal koruyucu ile kilo kontrolü üzerine etki göstermektedir.<sup>22-25</sup> Ayrıca SGLT2 inhibitörleri hipoglisemi açısından düşük risk taşırlar.<sup>26</sup> Öte yandan, SGLT2 inhibitörleri, idrar yolu ve genital enfeksiyon ve alt ekstremité amputasyonu riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.<sup>22,24</sup>

### Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

Eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid ve dulaglutid glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) olarak sıralanır.<sup>27</sup> GLP-1 reseptör agonistleri, inkretin bazlı etki ile glukoz kontrolünün yanı sıra kilo kaybı, kalp ve böbrek sağlığında koruma ve iyileştirme sağlamaktadır. Bu nedenle özellikle obez hastalarda tercih edilirler. Buna karşın GLP-1 RA tedavisi hastaların yalnızca %40-80'inde HbA1c <%7 hedefine ulaşmayı mümkün kılmaktadır.<sup>28,29</sup> GLP-1 reseptör agonistleri subkütan yolla kullanılırlar. Başlıca yan etkileri arasında bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler sayılabilir. Akut pankreatit olasılığı bulunanlarda, ileri seviye gastroözofageal reflüsü olan hastalarda ve medüller-tiroid kanseri öyküsü bulunanlarda kullanılmamalıdır.<sup>30</sup>

### Sülfonilüreler

Tip 2 DM'li hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan insülin sekretagoglarıdır ve pankreatik beta hücreler tarafından glukozu bağımsız olarak insülin salımını doğrudan uyararak kan glukoz seviyelerini düşürürler. 1950'lerde geliştirilen ilk nesil sülfonilü-



ŞEKİL 3: FDA tarafından 1982-2020 yılları arasında ruhsat başvurusu uygun bulunan antidiyabetik ajanlar.<sup>36</sup>

FDA: Amerikan İlaç Ajansı; Mono: Monoterapi; Komb: Kombine tedavi; DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4; GLP-1R: Glukagon benzeri peptid-1 reseptörü, SGLT2: Sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı-2; SU: Sülfonilüreler; TZD: Tiazolidinonlar.

reler (asetoheksamid, tolbutamid, klorpropamid, tolazamid), adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanalı olarak bilinen moleküler hedefe daha düşük bağlanma afinitesine sahiptir ve 1980'lerde geliştirilen 2. nesil sülfonilürelelere (gliburid, glibenklamid, glipizid ve glimepirid) kıyasla 100 kat daha düşük etkililiktir. Sülfonilüreler, monoterapi olarak veya meglitinidler hariç olmak üzere kombinasyon hâlinde kullanılabilir. Sülfonilürelerin glisemik kontrolü iyileştirme yetenekleri etkileyici olsa da hipoglisemi (özellikle hepatik ve/veya renal bozukluğu olan hastalarda) ve kilo alımı riski ile etkililiğin nispeten kısa süreli olması bu ilaç sınıfının tercih edilebilirliğini azaltmaktadır. Sülfonilüreler yine de uygun fiyatlı olduklarından yaygın olarak kullanılmakta ve Tip 2 DM'li hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadırlar.<sup>31</sup>

#### Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar (troglitazone, pioglitazone ve rosiglitazone), insülin direncini azaltarak endojen olarak üretilen insüline ve ekzojen insüline biyolojik yanıtı artırır. Troglitazone, idiosinkratik bir hepatik

reaksiyon nedeniyle bazı hastalarda karaciğer yetersizliği ve ölüme yol açtığı için 2000 yılında ABD, Avrupa ve Japonya pazarlarından çekilmiştir. Tiazolidindionlar, glisemik kontrolü iyileştirmede etkili ilaçlardır ve Tip 2 DM'li hastalarda sıkça görülen bozukluklar üzerinde önemli faydalar sağlar (kardiyo-vasküler hastalık, nonalkolik steatohepatit, polikistik over sendromu). Ancak tiazolidindionların kalp yetersizliği, osteoporoz ve kilo alma gibi ciddi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır.<sup>27,32,33</sup>

#### Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol), intestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltır. Böylelikle karbonhidratların sindirimini yavaşlatarak karbonhidrat absorpsiyonunda gecikmeye yol açar. Alfa glukozidaz inhibitörleri hipoglisemi yapmaz ve çok düşük miktarda bir kilo azalması (0,4 kg) sağlayabilir.<sup>27,34</sup> Yan etkileri arasında şişkinlik, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, hazımsızlık ve nadiren demir eksikliği anemisi sıralanabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, malabsorpsiyon,

gebelik, kronik ülserasyon, siroz, parsiyel bağırsak obstrüksiyonu ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır. İlaveten günde 3 kez kullanılması gerekliliği, hastaların bu ilaçlara uyum sağlamasını zorlaştırır.<sup>30</sup>

### Amilin Analogları

Amilinin sentetik analogu pramlintid, besinlere yanıt olarak postprandiyal glukagon salgılanmasını baskılar, iştahı azaltır, glisemik kontrolü iyileştirir ve beyin üzerindeki etkileri sayesinde gastrik boşalma süresini yavaşlatır. Buna karşın HbA1c düzeyi üzerindeki düşük seviyelerdeki etkisi, uygulama zorlukları ve yan etkileri sebebiyle pramlintid günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların, temel avantajı olarak görülen kilo kaybı, artık GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımıyla önemini eskiye kıyasla yitirmişdir.<sup>35</sup>

### Meglitinidler

Meglitinidler (nateglinid, repaglinid), pankreasta insülin sekresyonunu artırdıklarından sülfonilüre grubu ajanlara benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. Pankreas beta hücrelerinde sülfonilürelere farklı sülfonilüre reseptörlerine bağlanırlar ve insülin salgılanmasına sebebiyet veren benzer reaksiyon basamaklarını indüklerler. Sülfonilürelere farklı olarak meglitinidler, özellikle de nateglinid, glukoz duyarlı etki gösterir ve böylelikle etkileri daha yüksek glukoz konsantrasyonlarında artış gösterir. Meglitinidler nispeten kısa etki süresine sahiptir ve sülfonilüre grubu ajanlara kıyasla daha düşük hipoglisemi riski, kilo alımı ve kronik hiperinsülinemi ile ilişkilendirilir. Yapılan çalışmalar, meglitinidlerin ilerlemiş kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda hipoglisemi riskinde artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.<sup>36</sup>

## DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİ

İnkretin bazlı etki gösteren dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzim inhibitörleri sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin ve vidagliptin olarak sıralanabilir. DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) gibi endojen inkretinlerin konsantrasyonunu ve aktivitesini artırıp bu hormonların DPP-4 tarafından proteolitik parçalanmasını engelle-

yerek etki gösterir ve bunları aktif olmayan moleküllere dönüştürür. GLP-1 bağırsaktaki L-hücreleri tarafından salgılanır ve glukoz bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını stimüle eder, glukagon salgılanmasını baskılar, gastrik boşalmayı inhibe eder ve yiyecek alımını azaltan merkezi anoreksik etki gösterir. GIP ise proksimal bağırsaktaki K hücreleri tarafından salgılanır ve glukoz bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını uyarır. Aktif GLP-1 ve GIP seviyesindeki artış, glukozla uyarılmış insülin salgısını potansiyalize eder. Neticesinde insülindeki artış ve glukagon seviyelerindeki azalış birlikte kan glukoz seviyelerinde azalmaya neden olur.

DPP-4 inhibitörleri HbA1c seviyelerini metformin, tiazolidindionlar, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerine göre nispeten daha az oranda, yaklaşık olarak %0,5-1,0 düşürür. Farklı DPP-4 inhibitörlerinin HbA1c üzerindeki etkisi de benzerdir.<sup>27,37</sup>

DPP-4 inhibitörleri Tip 2 diyabet tedavisinde bazı ülkelerde ilk basamakta monoterapi olarak kullanılırken ülkemizde özellikle sülfonilüre, metformin ve tiazolidindionlar ile tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda iki veya üçlü kombinasyon ajanı olarak da tedaviye eklenmektedir. Bazı ülkelerde 1. basamakta monoterapi olarak da kullanılırlar. DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin 100 mg/gün doz ile günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg dozunda günde 1-2 sefer, saksagliptin ise 2,5-5 mg doz ile günde tek sefer olmak üzere kullanılmaktadır.<sup>30,37</sup>

DPP-4 inhibitörleri genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır ve postprandiyal glukoz seviyelerini azaltmada etkilidir. Hipoglisemi oluşturma potansiyelleri bulunmamaktadır. Kilo üzerine etkileri yoktur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.<sup>27,30</sup>

DPP-4 inhibitörleri, HbA1c seviyelerini düşürme konusunda en etkili ilaçlar olmasa da güvenlik profilleri göz önünde bulundurulduğunda Tip 2 DM'li hastaların tedavisinde önemli bir seçenektir. 2018 yılında Japonya'da Tip 2 diyabetli hastalara ilişkin yapılan bir araştırmaya göre  $\geq 75$  yaş grubunda DPP-4 inhibitörleri 2013 yılında en sık reçete edilen ilaç grubudur.<sup>38</sup> Ülkemizde ruhsatlı olan DPP-4 inhibitörleri ve bunların kullanım şekilleri Tablo 1'de gösterilmektedir.



**TABLO 1: Ülkemizde ruhsatlı DPP-4 inhibitörleri ve bunların kullanım şekilleri.**

İlaç grubu	Etkin madde adı	Ruhsat tarihi	Ticari adı	Ticari formu	Günlük doz sıklığı	Uygulama yolu	
DPP-4 inhibitörleri	Sitagliptin	3.12.2021	Arliptin	FKT	1x100 mg	Oral	
		16.12.2013	Januvia	FKT	1x100 mg	Oral	
		28.11.2018	Ptiaglin	FKT	1x100 mg	Oral	
		27.12.2021	Sanosita	FKT	1x100 mg	Oral	
		20.09.2022	Snox	FKT	1x100 mg	Oral	
	Vildagliptin	20.10.2015	Xelevia	FKT	1x100 mg	Oral	
		20.02.2017	Diyatix	Tablet	2x50 mg	Oral	
		26.09.2017	Galvus	Tablet	2x50 mg	Oral	
		24.05.2015	Glividin	Tablet	2x50 mg	Oral	
		25.10.2019	Taglin	Tablet	2x50 mg	Oral	
		22.08.2017	Vildalip	Tablet	2x50 mg	Oral	
		24.11.2021	Vildeg	Tablet	2x50 mg	Oral	
	Saksagliptin	18.09.2014	Onglyza	FKT	1x5 mg	Oral	
	Linagliptin	11.10.2022	Linatin	FKT	1x5 mg	Oral	
		9.05.2023	Liniga	FKT	1x5 mg	Oral	
		1.06.2023	Lintreja	FKT	1x5 mg	Oral	
		23.08.2023	Lizera	FKT	1x5 mg	Oral	
25.08.2023		Rayenta	FKT	1x5 mg	Oral		
Alogliptin	18.04.2023	Trajenta	FKT	1x5 mg	Oral		
	20.02.2017	Vipidia	FKT	1x25 mg	Oral		
	Kombine tedaviler	Vildagliptin	Metformin	30.03.2011	Galiptin	FKT	2x50 mg
Vildagliptin		Metformin	19.02.2018	Galvus met	FKT	2x50 mg	Oral
Empagliflozin		Linagliptin	13.06.2018	Glyxambi	FKT	1x25 mg	Oral
Sitagliptin		Metformin	18.07.2014	Janumet	FKT	2x50 mg	Oral
Sitagliptin		Metformin	28.02.2023	Sanosita plus	FKT	2x50 mg	Oral
Sitagliptin		Metformin	30.11.2015	Velmetia	FKT	2x50 mg	Oral
Vildagliptin		Metformin	30.12.2019	Vidaptin	FKT	2x50 mg	Oral
Vildagliptin		Metformin	28.11.2021	Vildabet met	FKT	2x50 mg	Oral
Vildagliptin		Metformin	19.11.2021	Vildeg plus	FKT	2x50 mg	Oral
Vildagliptin		Metformin	14.08.2015	Vilmet	FKT	2x50 mg	Oral

FKT: Film kaplı tablet.

Çok sayıda yeni tedavi yaklaşımları ve DPP-4 inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlar geliştirilmesine rağmen dünya çapında diyabetli hasta sayısı günden güne artış göstermektedir. Bununla birlikte, gelecekte antidiyabetik ilaçlarının glukoz düşürücü etkililiğinin artırılması ve hipoglisemi ve kilo artışı gibi yan etkiler ile daha az ilişkilendirilmesi ile bu sorunun üstesinden gelinebileceği umulmaktadır. Yeni diyabet ilaçları arayışı şüphesiz aktif bir araştırma ve geliştirme alanıdır.<sup>39</sup>

## TRANSDERMAL İLAÇ SİSTEMLERİ

Transdermal ilaç uygulaması, aktif maddeyi transdermal farmasötik formdan salma sürecini içerir ve bu madde, deriden emilerek sistemik dolaşıma katılır.

Etkin madde başlangıçta stratum korneumdan nüfuz eder. Daha sonra epidermisen diğer tabakalarından geçer ve dermise ulaşır. Etkin madde dermal tabakaya ulaştığında, dermal mikrodolaşım yoluyla sistemik emilime tabi tutulur.<sup>40</sup>

Cilt geniş yüzey alanıyla etkin madde emilimi için potansiyel bir yer olmakla birlikte ciltten etkin madde emilimi için ilk olarak stratum korneum tabakasının aşılması gerekmektedir. Stratum korneum, ölü keratinositler ve seramid lipidlerden oluşan “tuğla-duvar” yapısında bir tabakadır. Ciltten etkin madde emilimi yolları transepidermal ve yan geçit yolu (transappendageal) olarak ikiye ayrılabilir. Başlıca emilim yolu olan transepidermal yol ile emilimde etkin madde, stratum korneum hücreleri arasından

transselüler (hücre içi) ya da interselüler (hücreler arası) olarak difüzyon yapar. Transselüler yol, lipid komplekslerden doğrudan geçerek korneositlerin üzerinden deriyi geçişi ifade eder. Bu yol ile hem lipofilik hem de hidrofilik yapıların geçilmesi gerektiğinden, interselüler difüzyon ile kıyaslandığında daha kısa bir yol olarak kabul edilmesine rağmen maddeler daha yüksek direnç ile karşı karşıya kalır. Başlangıçta hidrofilik etkin maddelerin tercihen transselüler yol ile diffüze olduğu düşünülse de daha dolambaçlı olan interselüler yol, günümüzde birçok etkin maddenin geçirgenliği için ana yol olarak kabul edilmektedir. Yan geçit yolu ise ilacın kıl folikülleri veya ter bezleri aracılığıyla emilimidir. Bu yol, polar veya büyük moleküller için uygun olmakla birlikte daha küçük bir emilim alanına sahip olduğu için kullanımı transepidermal yola göre sınırlıdır. Günümüzde ciltten etkin madde emilimini artırmak için çeşitli teknolojiler geliştirilmekte ve tartışılmaktadır.<sup>40-44</sup>

Son yıllarda transdermal ilaç sistemlerine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlara örnek olarak apremilast, sildenafil, flukonazol, repaglinid, terbinafin, rivastigmin, aseklofenak, glipizid, diaserein, glibenklamid, metformin, prednizolon, sinnarizin gibi farklı etkin maddeler sıralanabilir.<sup>45-58</sup> Transdermal yoldan ilaç uygulanması oral ve intravenöz yol ile ilaç uygulamaya alternatif bir yol olarak karşımıza çıkmaktadır. Oral yoldan uygulandığında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan, iyi absorbe olmayan, biyolojik yarı ömrü kısa olan, gastrointestinal kanalda enzimatik degradasyona uğrayan veya fazla yan etkileri olan bazı ilaçların deri yolu ile verilmesi büyük bir kullanım avantajı sağlamaktadır.<sup>59</sup>

## DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ İLE HAZIRLANAN TRANSDERMAL İLAÇ SİSTEMLERİ

DPP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, vildagliptin, linagliptin ve saksagliptin ile yapılmış çeşitli transdermal formülasyon çalışmaları mevcuttur. Alogliptin ile yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. DPP-4 inhibitörleri ile hazırlanan transdermal formülasyon çalışmalarında kullanılan polimer çeşitleri Tablo 2’de listelenmektedir.

### SİTAGLIPTİN

DDP-4 inhibitörlerinden sitagliptin, küçük molekül büyüklüğü ve oral uygulama ile karşılaşılan ciddi yan etkiler sebebi ile transdermal formülasyon gelişimi açısından ideal bir aday olarak değerlendirilmektedir.<sup>61</sup> Bu nedenle sitagliptin kullanılarak hazırlanan pek çok transdermal formülasyon çalışması mevcuttur.

2020 yılında yapılan bir çalışmada, polivinilpolidon: polivinil alkol polimerleri kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile sitagliptinin transdermal yama formülasyonu hazırlanmıştır. Formülasyona çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO), su ve plastifiyan olarak dibutil fitalat eklenmiştir. *İn vitro* difüzyon çalışmalarından elde edilen verilere göre sitagliptin içeren transdermal yamalar etkili ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur. Sitagliptinin plazma konsantrasyonları, transdermal yamalar uygulandıktan sonra istikrarlı ve sabit olmuştur. Sitagliptinin oral yolla veya transdermal yamalarla uygulanmasını takiben elde edilen pik plazma konsantrasyon değerleri ( $C_{max}$ ) benzer bulunmuştur. Sitagliptinin 0-24 saatlik eğri altı kalan alan değeri, transdermal yamalar ile

**TABLO 2:** DPP-4 inhibitörleri kullanılarak hazırlanan transdermal formülasyonlarda kullanılan polimer çeşitleri.<sup>60-69</sup>

İlaç	Vildagliptin	Sitagliptin	Linagliptin	Saksagliptin
Kullanılan polimer	HPMC, EC	Belirtilmemiş	HPMC, EC, Eudragit RLPO Eudragit RSPO6	HPMC, PVP
	Aloe vera jel tozu	HPMC, EC, Eudragit, RLPO	Eudragit L-100, HPMC	
	Çeşitli hassas akrilik polimerler: Duro-Tak 87-4287, Duro-Tak 87-2287, Duro-Tak 87-9301, Duro-Tak 87-2510	PVP: PVA HPMC, EC, kitozan, Eudragit RS100		

HPMC: Hidroksi propil metil selüloz; EC: Etil selüloz; PVP: Polivinilpolidon; PVA: Polivinil alkol.

yapılan uygulama neticesinde oral tabletlere kıyasla daha yüksek olmuştur. Çalışma, sitagliptin yamalarının DM tedavisinde tercih edilebilir bir seçenek olabileceğini önermekle birlikte transdermal uygulamanın ticari olarak uygunluğunun, terapötik etkililiğinin ve güvenliliğinin ortaya konabilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.<sup>68</sup>

Sitagliptinin difüzyon özelliklerinin Franz hücreleri kullanılarak ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ve neticesinde matematiksel bir model oluşturabilmesini amaçlayan bir başka çalışmadan elde edilen veriler, önerilen formülasyon tasarımının başlangıçta hedeflenen etkin madde salım profiline ulaşma kabiliyetini destekler nitelikte bulunmuştur ancak güvenilirlik ve etkililik ile ilgili yorum yapılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Öte yandan, sitagliptinin transdermal yama formülasyonunun uzatılmış salım ve daha az yan etki avantajı sebebiyle umut vadedildiği ve yaygın olarak kullanılan oral yolla tedaviye kıyasla daha güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir.<sup>61</sup>

Varma Shukla ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli oranlarda hidroksi propil metil selüloz [hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)], etil selüloz, Eudragit RLPO polimerleri, plastifiyan olarak PEG 400 ve çözücü olarak metanol, kloroform kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile hazırlanan transdermal yamalar incelenmiştir. Tüm formülasyonlar kalınlık, ağırlık sapması, etkin madde içeriği ve kırılma gibi fizikokimyasal özellikleri açısından başarılı sonuçlar göstermiştir. *In vitro* salım çalışmalarından elde edilen veriler, yamalardan etkin madde salımının polimerin türü ve konsantrasyonundan etkilendiğini ortaya koymaktadır. Yapılan salım çalışmalarına dayanarak F3 formülasyonu (825 mg HPMC; 175 mg etil selüloz) en iyi formülasyon olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen olumlu sonuçlar neticesinde, sitagliptin ile hazırlanan transdermal yamaların kontrollü etkin madde salım sistemi olarak kullanılarak uygulama sıklığının minimize edilebileceği sonucuna varılmıştır. Uzun dönem farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte elde edilen verilerin endüstriye ticari üretim için ölçeklendirme konusunda yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır. Sitagliptinin trans-

dermal formülasyonu, hekimlere hastalarına daha iyi tedavi seçenekleri sunma fırsatı verebileceği ve tedavilerini optimize etmelerine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>65</sup>

By ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada polimer olarak HPMC, etil selüloz, kitozan, eudragit RS100 kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile hazırlanan sitagliptinin transdermal mikroküre içeren jel formülasyonları ile USP XXI'de belirtilen döner sepet yöntemine göre 12 saatlik *in vitro* salım çalışmaları yapılmıştır. Çalışmalardan elde edilen veriler, hazırlanan transdermal formülasyonların başarılı sonuç verdiğini destekler niteliktedir ancak terapötik etkililiğini ve güvenliliğini tespit edebilmek için klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>69</sup>

## LİNAGLİPTİN

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan bir diğer DPP-4 inhibitörü linagliptin, zayıf geçirgenlik özelliğinden ve suda düşük çözünürlüğünden ötürü düşük biyoyararlanıma (%29,5) sahiptir. Ayrıca DM hastalarında uzun ve stabil glisemik kontrol ihtiyacı, transdermal yol ile uygulamaya ilişkin araştırmaları teşvik etmiştir.

2023 yılında yapılan bir çalışmada, linagliptinin biyoyararlanımını artırmak amacıyla Eudragit L100 ve HPMC polimerleri ve plastifiyan olarak PEG400 kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile transdermal yama formülasyonları geliştirilerek *in vitro* salım profili incelenmiştir. HPMC kullanılarak hazırlanan transdermal yamaların; Eudragit L-100 ile birlikte HPMC kullanılarak hazırlanan yamalara kıyasla daha yüksek nem içeriğine sahip olduğu ve istenen düzeyde salım gösterdiği görülmüştür. Hazırlanan 15 farklı formülasyon arasında en iyi salım profilinin ilacın %64,78'ini 24 saat boyunca salan H5 formülasyonu ile (HPMC: %1,8; Eudragit L-100: %0,2) olduğu tespit edilmiştir. Linagliptin içeren transdermal yamaların, permeasyon artırıcı ajanlar kullanılarak saf ilahtan *in vitro* salıma kıyasla daha iyi performans gösterdiği görülmüştür.<sup>66</sup>

2022 yılında yapılan bir başka çalışmada, polimer olarak HPMC, EC, Eudragit RLPO Eudragit RSPO6; plastifiyan olarak PEG400 ve çözücü olarak kloroform, metanol kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile linagliptinin 6 farklı matriks tipi trans-



dermal yama formülasyonu hazırlanmıştır. Yapılan *in vitro* salım çalışmaları neticesinde Eudragit RSPO ve HPMC içeren formülasyonun en iyi formülasyon olduğu sonucuna varılmıştır. İnce, esnek ve şeffaf olduğu tespit edilen yamaların salım profili sıfırıncı derece kinetiğe uygun bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen veriler, linagliptin içeren matriks tipi transdermal yamaların başarılı *in vitro* salım sergilediğini ve umut vadettiğini göstermektedir.<sup>62</sup>

## VİLDAGLIPTİN

Vildagliptinin küçük molekül ağırlığı ve uygun erime derecesi gibi fizikokimyasal özellikleri, transdermal formülasyon geliştirilmesini mümkün kılarken, transdermal uygulama sayesinde oral uygulama ile görülen hepatotoksisite ve düşük hasta uyuncunun da elimine edilebileceği ve uzun süreli stabil glisemik kontrol sağlanabileceği düşünülmektedir.

2020 yılında yapılan bir çalışmada, aloe vera jel tozu ve badem yağı kullanılarak vildagliptinin transdermal yama formülasyonu hazırlanmıştır. Yapılan *in vitro* salım çalışmalarından elde edilen veriler, aloe vera jel tozu ve badem yağı kullanılarak hazırlanan formülasyonlardan etkin madde salımının başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır. Polimerin ve plastifiyanın hidrofilik yapısından ötürü, yüksek konsantrasyonda aloe vera jel tozu ve plastifiyan olarak %15 propilen glikol içeren formülasyon ile en yüksek etkin madde salımı elde edilmiştir.<sup>64</sup>

Namdeo ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, polimer olarak HPMC, etil selüloz; plastifiyan olarak PEG600; penetrasyon artırıcısı olarak PEG400 ve çözücü olarak su, etanol, metanol, HCl, NaOH, kloroform kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile 6 farklı transdermal yama formülasyonu hazırlanmıştır. *In vitro* permeasyon çalışmaları neticesinde, F3 formülasyonunun (325 mg HPMC; 75 mg etil selüloz) hazırlanan diğer formülasyonlara kıyasla daha yüksek bir etkin madde salımına sahip olduğunu tespit edilmiştir. Stabilite çalışmaları, optimize edilmiş formülasyonun 40±2 °C sıcaklıkta ve %75±5 nem koşullarında 3 ay süre ile saklanabileceğini göstermiştir. Çalışma neticesinde vildagliptin kullanılarak hazırlanan transdermal formülasyonların uzun süre boyunca kontrollü bir şekilde etkin madde salımı yaparak tedaviye bağlı yan

etkileri önlemek, ilacın güvenliliğini ve hasta uyuncunu artırmak için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>60</sup>

Bir başka çalışmada, çeşitli hassas akrilik polimerler (Duro-Tak 87-4287, Duro-Tak 87-2287, Duro-Tak 87-9301, Duro-Tak 87-2510), plastifiyan olarak PEG400 ve N-metil-2-pirolidon, menthol, sodiyum lauril sülfat (SLS) gibi penetrasyon artırıcılar kullanılarak çözücü evaporasyon yöntemi ile hazırlanan transdermal yama formülasyonları, *in vitro* ve sıçan derileri üzerinde yapılan *in vivo* difüzyon çalışmaları ile incelenmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler, yaygın olarak kullanılan oral yol ile ilaç uygulamasına alternatif olarak, vildagliptin içeren transdermal yamaların da Tip 2 DM hastalarında kullanılabilme potansiyelini destekler niteliktedir. Ancak mevcut deney koşulları (1 cm<sup>2</sup>lik yama yüzey alanı) ile elde edilen vildagliptin seviyeleri ( $C_{max}=12,44$  ng/mL), vildagliptinin terapötik aralığının (~100 ng/mL) altında kalmıştır. Bu durum, hedeflenen etkin madde konsantrasyonunun elde edilebilmesi için daha geniş bir yama yüzey alanı oluşturulması gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle “Duro-Tak 87-2510” ve penetrasyon artırıcı olarak SLS kullanılan transdermal formülasyon ile istenilene yakın sonuç elde edilmiş olmakla birlikte, insanlarda yapılacak klinik çalışmalar ile formülasyonun etkililik ve güvenliliğinin kanıtlanması gerekmektedir.<sup>67</sup>

## SAKSAGLIPTİN

Suda düşük çözünürlüğe sahip saksagliptinin karaciğerden ilk geçiş etkisini önlemek ve etkililiğini artırmak amacıyla transdermal formülasyonu geliştirilmiştir. Solanke ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, saksagliptin ile polimer olarak HPMC, polivinil pirolidon; plastifiyan olarak dibütil ftalat ve penetrasyon artırıcısı olarak DMSO kullanılarak hazırlanan transdermal ön formülasyon çalışmaları, yama kalınlığı, yüzey pH'si, kırılma, ağırlık saptaması, ilaç tekdüzeliği ve *in vitro* salım gibi bir dizi parametre açısından değerlendirilmiştir. En iyi sonucu gösteren transdermal yama formülasyonunun polivinil pirolidon kullanılmaksızın polimer olarak yalnızca HPMC kullanılan çalışma olduğu neticesine varılmıştır. Elde edilen sonuçlar, parenteral ve oral uygulama ile ilişkilendirilen sorunlardan kaçınmak

için saksagliptinin transdermal yama formülasyonlarının umut vad edebileceğini ortaya koymaktadır.<sup>63</sup>

## SONUÇ

Bu derleme, saksagliptin, vildagliptin, linagliptin ve sitagliptin gibi DPP-4 inhibitörlerinin transdermal formülasyonlarına yönelik başarılı çalışmaları inceleyerek bu etkin maddelerin transdermal formülasyonlarının Tip 2 DM tedavisindeki potansiyel avantajlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin transdermal formülasyonlarının uzun süreli salım profilleri, etkililik, güvenilirlik ve hasta uyuncu açısından sağladıkları avantaj nedeniyle geleneksel oral uygulamalara kıyasla daha avantajlı bir seçenek olabileceğini göstermiştir. Ancak hazırlanan transdermal formülasyonların etkililik ve güvenilirliğini değerlendirmek adına klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Saksagliptin, vildagliptin, linagliptin ve sitagliptin gibi DPP-4 inhibitörleri, diyabet tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu etken maddelerin transdermal formülasyonlarının potansiyel

avantajları, tedavi uyuncu ve biyoyararlanım açısından umut vad eden bir alanı temsil etmektedir. Dolayısıyla bu derleme makale, transdermal DPP-4 inhibitörlerinin etkililik ve güvenilirlik açısından derinlemesine incelenmesinin önemini vurgulamaktadır.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Zhao M, Xie Y, Gao W, Li C, Ye Q, Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1192625. PMID: 37664859; PMCID: PMC10469003.
2. Centers for Disease (CDC) and Prevention. National Diabetes Statistics Report [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html> Verilen linke erişim sağlanamamıştır kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi ve erişim tarihi eklenmelidir.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81. PMID: 29496507.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;204:110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.
5. IDF Diabetes Mellitus [Internet]. ©2022 International Diabetes Federation [Cited: October 21, 2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. PMID: 19896746.
7. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):6-22. PMID: 22972441; PMCID: PMC3448170.
8. Obradovic M, Milovanovic ES, Gluvcic Z, Gojbori T, Essck M, Esma I. Diabetes and treatments. Faintuch J, Faintuch S, eds. *Obesity and Diabetes: Scientific Advances and Best Practice*. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing; 2020. p.705-17.
9. Çelik Ö, Rustamova N. Gestasyonel diyabet tanı ve tedavisi [Diagnosis and treatment of gestational diabetes]. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019;7(3):24-7. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/776517>
10. Suryasa IW, Rodríguez-Gámez M, Koldoris T. Health and treatment of diabetes mellitus. *Int J Health Sci (Qassim)*. Universidad Tecnica de Manabi. 2021;5(1):1-5. <https://sciencescholar.us/journal/index.php/ijhs/article/view/2864>
11. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219-28. PMID: 34107181; PMCID: PMC8385648.
12. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Monda M, Marfella R, Sardu C, et al. Precision Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Utility and Limitations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:3669-89. PMID: 38028995; PMCID: PMC10658811.
13. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-139. PMID: 32022600.
14. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S41-S8. Erratum in: *Diabetes Care*. 2023;46(9):1716-7. PMID: 36507633; PMCID: PMC9810464.

15. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60. PMID: 30559231.
16. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110708. PMID: 32927252.
17. Aggarwal N, Singla A, Mathieu C, Montanya E, Pfeiffer AFH, Johnsson E, et al. Metformin extended-release versus immediate-release: An international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):463-7. PMID: 28857388; PMCID: PMC5813139.
18. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997;103(6):491-7. PMID: 9428832.
19. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61. PMID: 26900641; PMCID: PMC4880159.
20. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98. Erratum in: *Diabetologia*. 2019;62(5):873. PMID: 30288571.
21. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41(3):547-53. PMID: 29305402.
22. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, Li XL, Chen F, Huang JA, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007165. PMID: 29353233; PMCID: PMC5850151.
23. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018;61(10):2118-25. PMID: 30132031.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. PMID: 28605608.
25. Pantelis A, Sarafidis, Apostolos Tsapas, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(11):1092-4. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1600827>
26. Yabe D, Shiki K, Homma G, Meinicke T, Ogura Y, Seino Y; EMPA-ELDERLY Investigators. Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥65 years) with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(12):3538-48. PMID: 37622398.
27. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):566-92. PMID: 27339889.
28. Caruso I, Di Gioia L, Di Molfetta S, Cignarelli A, Palmer SC, Natale P, et al. Glucometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonist-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102181. PMID: 37719418; PMCID: PMC10500557.
29. Davies TF. *A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology*. 3rd ed. New York: Springer International Publishing; 2022. [https://www.academia.edu/68860772/A\\_case\\_based\\_guide\\_to\\_clinical\\_endocrinology](https://www.academia.edu/68860772/A_case_based_guide_to_clinical_endocrinology)
30. Salmanoğlu M. Tip 2 diyabetin oral antidiyabetik ilaçlarla tedavisi [Type 2 diabetes treatment with oral antidiabetic drugs]. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019;7(3):20-3. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktb/issue/47551/600078>
31. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):821-32. PMID: 29501322.
32. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18. PMID: 15356308.
33. Willson TM, Lambert MH, Kiewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:341-67. PMID: 11395411.
34. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-70. PMID: 25590213; PMCID: PMC5393509.
35. Younk LM, Mikeladze M, Davis SN. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(9):1439-51. PMID: 21564002.
36. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front Pharmacol*. 2022;12:807548. PMID: 35126141; PMCID: PMC8807560.
37. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):605-17. PMID: 30603867.
38. Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Mori Y, Yamashita S, Yoshida Y, Kawazu S, et al. Changes in antidiabetic drug prescription and glycemic control trends in elderly patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005-2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Intern Med*. 2018;57(9):1229-40. PMID: 29279487; PMCID: PMC5980802.
39. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525-44. PMID: 34181914.
40. Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*. 2015;7(4):438-70. PMID: 26506371; PMCID: PMC4695828.
41. Ramadan D, McCrudden MTC, Courtenay AJ, Donnelly RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(4):758-91. PMID: 33474709; PMCID: PMC7817074.
42. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2001;14(2):101-14. PMID: 11500256.
43. Haque T, Talukder MMU. Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum. *Adv Pharm Bull*. 2018;8(2):169-79. PMID: 30023318; PMCID: PMC6046426.
44. Barbero AM, Frasch HF. Transcellular route of diffusion through stratum corneum: results from finite element models. *J Pharm Sci*. 2006;95(10):2186-94. PMID: 16883560.
45. Hamid OA, Yassir Albazzaz F, Khalid Dhahir R. Formulation and characterization of chitosan nanoparticles to enhance transdermal delivery of cinnarizine. *J. Excipients and Food Chem*. 2023;14(3):71-84. [https://www.researchgate.net/publication/374229908\\_Formulation\\_and\\_characterization\\_of\\_chitosan\\_nanoparticles\\_to\\_enhance\\_transdermal\\_delivery\\_of\\_cinnarizine](https://www.researchgate.net/publication/374229908_Formulation_and_characterization_of_chitosan_nanoparticles_to_enhance_transdermal_delivery_of_cinnarizine)
46. Saihood WA, Abbas HK. Preparation and Evaluation of Hydrogel Containing Prednisolone Nanoparticles. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2023;24(3):463-76. <https://ajps.uomustansiriyah.edu.iq/index.php/AJPS/article/view/1101>

47. Kandalkar A, Jawarkar S, Dhole R, Chachda N, Patel A, Wagh H, et al. Formulation and development of transdermal patches of glibenclamide and comparative effect of various herbal extracts on ex vivo release. *Journal of Advanced Zoology*. 2023;44(S1):943-55. <https://jazindia.com/index.php/jaz/article/view/885>
48. Kadam A, Deshmukh O, Sagar P. A brief overview on formulation and evaluation of transdermal patches of aceclofenac. *Journal of Modernization in Engineering*. 2023;5(3):1603-10. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ijrmets.com/uploadedfiles/paper//issue\\_10\\_october\\_2023/45360/final/fin\\_ijrmets169774432\\_2.pdf](https://www.ijrmets.com/uploadedfiles/paper//issue_10_october_2023/45360/final/fin_ijrmets169774432_2.pdf)
49. Rezky Aulia N, Paramitha Dwi Putri A, Anandha Pratama F, Arnita Putri Abdulllah D, Shaa Azzahra K, Dian Permana A, et al. Implantable Trilayer Microneedle Transdermal Delivery System to Enhance Bioavailability and Brain Delivery of Rivastigmine for Alzheimer Treatment: a Proof-of-concept Study. *Research Square*. 2023. <https://www.researchsquare.com/article/rs-3540444/v1>
50. Albassam NY, Kassab HJ. Diacerein loaded novasome for transdermal delivery: preparation, in-vitro characterization and factors affecting formulation. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;32(Suppl.):214-24. <https://bijps.uobaghdad.edu.iq/index.php/bijps/article/view/2597>
51. Bhattacharyya S, Johl S. Novel deformable vesicle for the transdermal delivery of terbinafine hydrochloride-formulation and cytotoxic evaluation. *Ind. J. Pharm. Edu. Res*. 2024;58(2):460-9. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ijper.org/sites/default/files/IndJPhaEdRes-58-2-460.pdf](https://www.ijper.org/sites/default/files/IndJPhaEdRes-58-2-460.pdf)
52. Migdadi EM, Courtenay AJ, Tekko IA, McCrudden MTC, Kearney MC, McAlister E, McCarthy HO, Donnelly RF. Hydrogel-forming microneedles enhance transdermal delivery of metformin hydrochloride. *J Control Release*. 2018;285:142-151. PMID: 29990526; PMCID: PMC6141810.
53. Mutalik S, Udupa N, Kumar S, Agarwal S, Subramanian G, Ranjith AK. Glipizide matrix transdermal systems for diabetes mellitus: preparation, in vitro and preclinical studies. *Life Sci*. 2006;79(16):1568-77. PMID: 16730752.
54. Mohanty D, Gilani SJ, Zafar A, Imam SS, Kumar LA, Ahmed MM, et al. Formulation and Optimization of Alogliptin-Loaded Polymeric Nanoparticles: In Vitro to In Vivo Assessment. *Molecules*. 2022;27(14):4470. PMID: 35889343; PMCID: PMC9318982.
55. Prajapati ST, Patel CG, Patel CN. Formulation and evaluation of transdermal patch of repaglinide. *ISRN Pharm*. 2011;2011:651909. PMID: 22389856; PMCID: PMC3263722.
56. Das B, Nayak AK, Mallick S. Thyme Oil-Containing Fluconazole-Loaded Transferosomal Bigel for Transdermal Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(8):240. PMID: 37989918.
57. Magnano GC, Quadri M, Palazzo E, Lotti R, Loschi F, Dall'Acqua S, et al. 3D human foreskin model for testing topical formulations of sildenafil citrate. *Int J Pharm*. 2024;649:123612. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517323010335>
58. Alfehaid FS, Nair AB, Shah H, Aldhubiab B, Shah J, Mewada V, et al. Enhanced transdermal delivery of apremilast loaded ethosomes: Optimization, characterization and in vivo evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;24:10024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224723010638?via%3Dihub>
59. Bediz Olcer A, Gonul N. Derinin anatomik yapısı ve fizyolojisi [Percutaneous absorption and factors influencing percutaneous absorption]. *J Fac Pharm*. 2002;31(1):33-49. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424713>
60. Namdeo R, Kumar Patel M, Manigauha A, Pandey A. Formulation and evaluation of transdermal patch of vildagliptin. *Int J Ind Herbs Drugs*. 2019. <https://www.semanticscholar.org/paper/Formulation-and-evaluation-of-transdermal-patch-of-Namdeo-Patel/b843a1941a9e7f490870d2e9d30dc9e010c32f73>
61. Jd G, Colón S, Gray D, Overton B, Wang B. Design and development of a novel sitagliptin-loaded transdermal patch for diabetes treatment. *SM J Eng Sci*. 2017;1(1):1003. <https://permeagear.com/?mdocs-file=8093>
62. Mehta P, Kajal Sharama M, Patel A. Development and characterization of transdermal drug delivery for enhancement of bioavailability of linagliptin. *J P Sci*. 2022;2022(7):428-35. [https://www.academia.edu/83631196/DEVELOPMENT\\_AND\\_CHARACTERIZATION\\_OF\\_TRANSDERMAL\\_DRUG\\_DELIVERY\\_FOR\\_ENHANCEMENT\\_OF\\_BIOAVAILABILITY\\_OF\\_LINAGLIPTIN](https://www.academia.edu/83631196/DEVELOPMENT_AND_CHARACTERIZATION_OF_TRANSDERMAL_DRUG_DELIVERY_FOR_ENHANCEMENT_OF_BIOAVAILABILITY_OF_LINAGLIPTIN)
63. Solanke PN, Ambekar AW, Chemate S. Formulation, development and characterization of transdermal drug delivery system for antidiabetic drug. *Asian J Pharm Pharmacol*. 2018;4(5):668-72. [https://www.researchgate.net/publication/327636041\\_Formulation\\_development\\_and\\_characterization\\_of\\_transdermal\\_drug\\_delivery\\_system\\_for\\_antidiabetic\\_drug](https://www.researchgate.net/publication/327636041_Formulation_development_and_characterization_of_transdermal_drug_delivery_system_for_antidiabetic_drug)
64. Chaudhari PM, Paithankar AV. Formulation optimization and evaluation of transdermal patch of vildagliptin for treatment of diabetes mellitus. *Journal of Creative Research Thoughts*. 2020;8(3):1713-22. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.ijcrt.org/papers/IJCRT2003241.pdf](https://www.ijcrt.org/papers/IJCRT2003241.pdf)
65. Varma Shukla K, Swamy M, Pathak R. Formulation, development and characterization of transdermal patches of sitagliptin phosphate. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(s):408-13. <https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/3347>
66. Pal R, Mujahid M, Ahmad S. Formulation development and in-vitro evaluation of linagliptin transdermal patch using permeability enhancer. *Int J Pharm Sci Res*. 2023;82(1):19-28. [https://globalresearchonline.net/ijpsrr/v82-1/04.pdf?\\_sm\\_nck=1](https://globalresearchonline.net/ijpsrr/v82-1/04.pdf?_sm_nck=1)
67. Nair AB, Kumria R, Al-Dhubiab BE, Attimarad M, Harsha S. Development of transdermal delivery system of vildagliptin and its comparison with oral therapy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. Association of Pharmaceutical Teachers of India; 2016;50(1):130-7. [https://www.researchgate.net/publication/293191313\\_Development\\_of\\_Transdermal\\_Delivery\\_System\\_of\\_Vildagliptin\\_and\\_Its\\_Comparison\\_with\\_Oral\\_Therapy](https://www.researchgate.net/publication/293191313_Development_of_Transdermal_Delivery_System_of_Vildagliptin_and_Its_Comparison_with_Oral_Therapy)
68. Raja K, Gupta N. Comparative study of sitagliptin phosphate, glimepiride and gliclazide for their safety and efficacy in diabetes. *International Journal of Research in Medical and Basic Sciences*. 2020;6(2):6-11. <https://mbsresearch.com/files/journals/2020/Feb/MBS2feb20-KhusWS.pdf>
69. By S, Vignesh R, Senthil Prabhu R, Pharm M. Formulation And Evaluation Of Sitagliptin Phosphate Loaded Transdermal Microspheres Gel. 2018. <http://repository-tnmgrmu.ac.in/10595/1/260118518vignesh.pdf> Verilen linke erişim sağlanamamıştır kaynağa direkt erişim sağlanabilecek link bilgisi ve erişim tarihi eklenmelidir.