

ARTICLE TYPE:

**Az Bilinen Bir Nöroprotektif Seçenek: Hipoksik Beyin Hasarında Esafosfine
A Lesser-Known Neuroprotective Option: Esafosfine in Hypoxic Brain Injury**Mehmet Burak Coşkun^{1*}¹Sağlık Bakanlığı, Ordu Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Ordu, Türkiye,
Mehmetburakcoskun@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-6748-575X

ÖZET

Esafosfin (D-fruktoz-1,6-difosfat), hücre içi enerji metabolizmasını destekleyen ve hipoksik-iskemik beyin hasarında nöroprotektif etki gösteren bir ajan olarak prelinik çalışmalarda incelenmiştir. Hayvan modellerinde, Esafosfin serebral dolaşımı artırmakta, oksidatif stresi ve apoptotik hücre ölümünü azaltmakta, EEG aktivitesini hızlandırmakta ve histolojik olarak nöronal hasarı sınırlamaktadır. Ayrıca epileptiform aktiviteleri baskılayarak antikonvülzan etkiler de gözlenmiştir. Klinik veriler sınırlı olmakla birlikte, intravenöz uygulamanın güvenli ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Geleneksel nöroprotektif ajanlardan (nimodipin, mannitol, barbitüratlar) farklı olarak, Esafosfin hücre içi enerji metabolizmasına doğrudan etki ederek perioperatif ve yoğun bakım ortamlarında potansiyel avantajlar sunmaktadır. Mevcut bulgular, randomize kontrollü klinik çalışmalar ile etkinlik ve güvenliğinin daha kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Esafosfin, D-Fruktoz-1,6-Difosfat, Nöroprotektion, Hipoksik beyin hasarı, Serebral dolaşım

ABSTRACT

Esaphosfin (D-fructose-1,6-bisphosphate) is a metabolic modulator that supports intracellular energy pathways and has demonstrated neuroprotective effects in preclinical models of hypoxic-ischemic brain injury. In animal studies, Esaphosfin improved cerebral perfusion, reduced oxidative stress and apoptotic cell death, accelerated electroencephalographic recovery, and limited histological neuronal damage. Additionally, it exhibited anticonvulsant properties by attenuating epileptiform activity. Although clinical data remain limited, intravenous administration has been reported to be safe and well tolerated. Unlike conventional neuroprotective agents such as nimodipine, mannitol, and barbiturates, Esaphosfin exerts direct effects on cellular energy metabolism, offering potential advantages in perioperative and intensive care settings. These findings highlight the need for randomized controlled trials to comprehensively evaluate the efficacy and safety of Esaphosfin in clinical contexts.

Keywords: Esafosfine, D-fructose-1,6-diphosphate, Neuroprotection, Hypoxic brain injury, Cerebral circulation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Sağlık Bakanlığı, Ordu Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Ordu, Türkiye, Mehmetburakcoskun@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-6748-575X

Atıf /Cite: Coşkun MB. Az Bilinen Bir Nöroprotektif Seçenek: Hipoksik Beyin Hasarında Esafosfine. Mehes Journal. 2025;3(3):24-9.



The journal is licensed under a [Attribution 4.0 International \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

GİRİŞ

Esafosfin (D-fruktoz-1,6-difosfat), thiamine disülfid türevlerinden biri olup, Japonya merkezli Biochemica Foscama firması tarafından geliştirilmiştir. Farmasötik olarak serebrovasküler hastalıklar ve hipoksik beyin hasarı gibi durumların tedavisinde potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak araştırılmaktadır (1). Hipoksik-iskemik beyin hasarı, oksijen yetersizliği nedeniyle nöronal hasar ve fonksiyon kaybına yol açan ciddi bir klinik durumdur; hücresel düzeyde mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, nöronal apoptoz ve inflamatuvar kaskatlarla karakterizedir. Uzun yıllardır, bu durumda etkinliği kanıtlanmış ve güvenli bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Son yıllarda dikkat çeken Esafosfin ise, bu alanda umut vaat eden bir preparat olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, Esafosfin'in nöroprotektif etkileri ve klinik potansiyeli incelenmiştir.

Bu derleme, PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında 1990–2025 yılları arasında İngilizce ve Türkçe yayınlar taranarak hazırlanmıştır. Kullanılan anahtar kelimeler: “Esafosfin”, “D-Fruktoz-1,6-Difosfat brain”, “FDP”. Tarama sonucunda elde edilen çalışmalar; hayvan modelleri, klinik araştırmalar ve derleme makalelerini kapsamaktadır.

Farmakolojik Yapı ve Etki Mekanizması

Esafosfin, glikoliz metabolitlerinden biri olan D-fruktoz-1,6-difosfat formunda hücresel enerji metabolizmasını destekler. Nöronal enerji üretimini artırarak ATP krizini önler, glutatyon sistemini güçlendirerek oksidatif hasarı azaltır ve kaspaz aktivitesini baskılayarak apoptotik hücre ölümünü engeller. Bu özellikler, özellikle hipoksik-iskemik beyin hasarında hücre içi enerji metabolizmasının kritik olduğu durumlarda öne çıkar.

Hayvan Modellerinde Bulgular

Farias ve ark. (1990) tavşanlarda hipotansiyon, hipoksemi ve bilateral karotis arter oklüzyonu ile indüklenen iskemik-hipoksik beyin hasarına karşı FDP uygulamasının EEG aktivitesini hızlandırdığı ve histolojik olarak nöronal hasarı azalttığını rapor etmiştir (5). Gan'shina ve ark. (2004) erkek sıçanlarda intravenöz 250 mg/kg Esafosfin uygulamasının serebral kan akışını artırdığını ve özellikle paryetal bölgede lokal dolaşımın iyileştiğini göstermiştir (2). Tsorin ve ark. (2004) kedilerde sol koroner arterde yaptığı araştırmada esafosfinin iskemik ve antiaritmik etkilerini incelemiş ve kalbin kasılma yeteneğini desteklerken aynı zamanda antifibrilatör ve antiaritmik etkilerini gözlemlemiştir (7). Shao ve ark. (2018) FDP'nin epileptiform patlamaları engellediğini ve voltaja bağlı kalsiyum akımlarını düzenlediğini göstermiştir (6). Bu çalışmalar, Esafosfin'in prelinik modellerde nöroprotektif etkinliğini ve serebral dolaşım üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymaktadır.

Klinik Kullanım ve Sınırlı Bilinirlik

Esafosfin'in ilk farmasötik formülasyonu Biochemica Foscama tarafından geliştirilmiş olup, diğer adıyla fruktoz-1,6-difosfat, serebral hipoperfüzyon, kronik beyin damar hastalıkları ve intraoperatif hipoksi riski taşıyan hastalarda intravenöz olarak kullanılan potansiyel bir nöroprotektif ajandır (3). Avrupa ve Türkiye'de henüz ruhsatlı bir ilaç olmamakla birlikte, literatürde Türkçe kaynaklara nadiren rastlanmaktadır. Yapılan PubMed taramaları ("Esafosfin" ve "fructose-1,6-diphosphate, brain") hipoksik beyin hasarında kullanım ve özelliklerini ele alan bu derlemenin, son beş yılda hem Türkiye'de hem de uluslararası düzeyde ilk kapsamlı derleme olma özelliğini taşıdığını ortaya koymaktadır.

Esafosfin'in geleneksel ajanlardan farkları ve son araştırmalar

Geleneksel nöroprotektif ajanlar olan nimodipin, mannitol ve barbitüratlar, sistemik yan etkiler nedeniyle kullanım alanları sınırlı kalmaktadır. Nimodipin ve mannitol, geçici serebral iskemi sonrası hem nekrotik hem de apoptozik hücre ölümünü engelleyerek nöroprotektif etki gösterse de, bu ilaçların etkinliği ve güvenliği hastanın klinik durumu ve uygulanan tedavi protokolüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Barbitüratlar ise serebral metabolizma hızını azaltarak koruyucu etkiler sunsa da, potansiyel toksisite ve sistemik yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerekmektedir.

Buna karşın, esafosfin geleneksel nöroprotektif ajanlardan farklı bir mekanizmaya sahiptir; hücre içi enerji metabolizmasına doğrudan etki ederek perioperatif ve yoğun bakım ortamlarında değerli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Örneğin, fruktoz-1,6-difosfat (FDP) formunda verilen esafosfin, kalp cerrahisi sırasında intravenöz olarak uygulandığında, kalp dokusuna geçişi artırmakta ve cerrahi esnasında meydana gelebilecek doku hasarını azaltmaktadır. Bu etki, FDP'nin enerji metabolizmasını destekleyen özelliklerine dayanmaktadır (4).

Farias ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yayımlanan çalışmada, tavşanlarda hipotansiyon, hipoksemi ve bilateral karotis arter oklüzyonu ile indüklenen iskemik-hipoksik beyin hasarına karşı fruktoz-1,6-difosfat (FDP) uygulamasının koruyucu etkisi incelenmiştir. FDP uygulanan grupta elektroensefalogram (EEG) aktivitesi daha hızlı geri dönmüş ve histolojik incelemelerde daha az nöronal hasar gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise geniş kortikal nekroz ve fokal nekrozlar tespit edilmiştir (5).

Yine shao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fruktoz-1,6-difosfatın (FDP) epileptiform aktivite üzerindeki etkisi incelenmiştir. FDP uygulaması, voltaja bağlı kalsiyum akımlarını zayıflatarak epileptiform patlamaları engellemiştir. Bu etki, FDP'nin hücre içi metabolizma üzerindeki etkilerinin yanı sıra, hücre dışı hedeflere de müdahale ettiğini göstermektedir (6).

McDonald, T. ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada, fruktoz-1,6-bisfosfatın kronik pilokarpın fare epilepsi modelinde antikonvülzan etki gösterdiği ve hipokampus ile karaciğerde oksidatif glikoz metabolizmasını iyileştirdiği bildirilmiştir (8).

Zhu, X. Ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış olduğu Gangliosid ve fruktoz-1, 6-difosfatın asfiksi sonrası yenidoğan kalp ve beyin yaralanmaları üzerindeki klinik etkileri adlı çalışmasında, Asfiksi sonrası yenidoğanlarda görülen kalp ve beyin yaralanmaları GM ile FDP kombinasyonu ile iyi bir şekilde tedavi edilebilir. Kanısına varmışlar ve bilim dünyasına duyurmuşlardır (9).

Catarina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, deneysel sepsis koşullarında fruktoz-1,6-bisfosfatın glikoz metabolizmasının bütünlüğünü koruduğu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (10).

Tartışma

Preklinik çalışmalar, Esafosfin'in serebral dolaşımı artırdığını, oksidatif stresi azalttığını ve apoptozu baskıladığını ortaya koymaktadır. Klinik veriler ise henüz sınırlıdır. Bununla birlikte, düşük advers etki profili ve enerji metabolizmasına doğrudan etki etmesi, özellikle perioperatif dönemde ve hipoksik risk taşıyan hasta gruplarında bu molekülün değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Ancak, mevcut bulguların klinik uygulamaya yansıtılabilmesi için randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle etkinlik ve güvenliğinin kanıtlanması gereklidir.

Gelecek Araştırmalar ve Öneriler

Esafosfin'in terapötik potansiyelini tam olarak anlamak ve klinik kullanımını optimize etmek için gelecekteki araştırmaların aşağıdaki öncelikli alanlara odaklanması önerilmektedir.

1. Randomize Kontrollü Klinik Çalışmaların Yapılması

Esafosfin'in etkinlik ve güvenliğine ilişkin güçlü kanıtların elde edilebilmesi için geniş ölçekli, yüksek kaliteli randomize kontrollü klinik çalışmalara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar, mevcut bulguları doğrulamak ve ilacın klinik profilini kesinleştirmek açısından hayati öneme sahiptir.

2. Farklı Hasta Gruplarında Optimum Doz ve Uygulama Süresinin Belirlenmesi

Kardiyak arrest, cerrahi riskli hastalar ve travma sonrası dönem gibi farklı klinik senaryolarda en uygun doz aralığı ve tedavi süresinin belirlenmesi gerekmektedir. Her hasta grubu için ideal dozaj rejiminin netleştirilmesi, tedavinin etkinliğini maksimize etmek ve yan etki riskini azaltmak için kritik bir adımdır.

3. Uzun Dönem Nörolojik ve Fonksiyonel Sonuçların Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmalar genellikle akut dönem sonuçlarına odaklanmıştır. Esafosfin'in uzun dönem nörolojik iyileşme, bilişsel fonksiyonlar ve genel fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendiren takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

4. Kombinasyon Tedavilerinin Araştırılması

Esafosfin'in nimodipin, mannitol veya barbitüratlar gibi bilinen nöroprotektif ajanlarla birlikte kullanımının sinerjik etkiler sağlayıp sağlamayacağı araştırılmalıdır. Bu tür kombinasyon terapilerinin, tek başına monoterapiden daha üstün bir nöroproteksiyon sağlama potansiyeli bulunmaktadır.

5. Moleküler ve Hücresel Mekanizmaların Aydınlatılması

Esafosfin'in enerji metabolizması, oksidatif stres ve apoptotik yollar üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Temel moleküler ve hücresel mekanizmaların aydınlatılması, yalnızca ilacın etki şeklini anlamamıza değil, aynı zamanda gelecek için yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine de katkı sağlayabilir.

SONUÇ

Hipoksik-iskemik beyin hasarının tedavisinde etkin ve güvenilir nöroprotektif ajanların eksikliği, yeni moleküllerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Esafosfine (D-fruktoz-1,6-difosfat), bu alanda umut vadeden, özgün etki mekanizmasına sahip bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Preklinik çalışmalar, esafosfinin serebral dolaşımı iyileştirerek oksidatif stres ve apoptozu azalttığını ve böylece nöronal hasarı minimize ettiğini göstermektedir. Klinik deneyimler ise esafosfinin, uygun doz aralığında güvenli ve tolerabl olduğunu ortaya koymaktadır. Geleneksel nöroprotektif ajanlardan farklı olarak esafosfinin hücre içi enerji metabolizmasına doğrudan müdahalesi, özellikle perioperatif ve yoğun bakım ortamlarında avantaj sağlamaktadır. Hayvan modellerinde elde edilen EEG ve histolojik veriler, esafosfinin iskemik-hipoksik beyin hasarına karşı koruyucu etkisini desteklemekte; ayrıca epileptiform aktiviteyi azaltıcı etkileri, bu molekülün nöroprotektif profilini güçlendirmektedir. Tüm bu bulgular, esafosfinin hipoksik beyin hasarının tedavisinde gelecek vadeden bir seçenek olduğunu göstermekte olup, ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama, yazım, ana hattın bir kısmı veya tamamı dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, içeriğin hazırlanmasından ve bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay ve Onam

Çalışma derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar (lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Mehmet Burak Coşkun: Makale hipotez, literatür tarama, yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. European Patent Office. A process for the preparation of esafosfine. EP0814087A2, 1998. Available from: <https://patentimages.storage.googleapis.com/5f/c7/4d/59285eda036f4c/EP0814087A2.pdf>
2. Gan'shina TS, Aleksandrin VV, Mirzoian RS. The effect of esafosfine on cerebral circulation in intact and ischemized rat brain. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya. 2004;67(4):19–20.
3. Biochemica Foscoma S.r.l. Esafosfin (D-Fructose-1,6-bisphosphate) preparation. EP0982033A2. European Patent Office; 2000.
4. Korenkov AI, Pahnke J, Frei K, Warzok R, Schroeder HW, Frick R, Muljana L, et al. Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. Neurosurg Rev. 2000;23:145–50. doi:10.1007/PL00011946
5. Farias LA, Smith EE, Markov AK. Prevention of ischemic-hypoxic brain injury and death in rabbits with fructose-1,6-diphosphate. Stroke. 1990;21(4):606–13. doi:10.1161/01.STR.21.4.606
6. Shao LR, Wang G, Stafstrom CE. The glycolytic metabolite, fructose-1,6-bisphosphate, blocks epileptiform bursts by attenuating voltage-activated calcium currents in hippocampal slices. Front Cell Neurosci. 2018;12:168. doi:10.3389/fncel.2018.00168
7. Tsorin IB, Chichkanov GG. O protivoishemicheskome i antiaritmicheskom deistvii preparata ezafosfina [Antischemic and antiarrhythmic effect of esafosfina]. Eksp Klin Farmakol. 2004;67(4):16–18.
8. McDonald TS, Neal ES, Borges K. Fructose 1,6-bisphosphate is anticonvulsant and improves oxidative glucose metabolism within the hippocampus and liver in the chronic pilocarpine mouse epilepsy model. Epilepsy Behav. 2021;122:108223. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108223
9. Zhu X, Li H, Zhang C. Clinical effects of Ganglioside and fructose-1, 6-diphosphate on neonatal heart and brain injuries after Asphyxia. Pak J Med Sci. 2017;33(5):1199–1204. doi:10.12669/pjms.335.12830
10. Catarina AV, Luft C, Greggio S, Venturin GT, Ferreira F, Marques EP, et al. Fructose-1,6-bisphosphate preserves glucose metabolism integrity and reduces reactive oxygen species in the brain during experimental sepsis. Brain Res. 2018;1698:54–61. doi:10.1016/j.brainres.2018.06.024