



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

BİTİRME TEZİ

ENZİM İNHİBİSYONU VE BAZI TERAPÖTİK UYGULAMALARI

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

BİLAL GÜLELİ

0701170127

DANIŞMAN

ARŞ. GÖR. DR. GÖZDE HASBAL ÇELİKOK

[MAYIS, 2022]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasını hazırlamamda ilk günden teslim ettiğim güne kadar hep yanımda olan, bana inanan, desteğini esirgemeyen ve sabırla yol gösteren değerli danışman hocam Araş. Gör. Dr. Gözde HASBAL ÇELİKOK'a teşekkür ederim.

Bu süreçte her zaman yanımda olup bana destek olan arkadaşlarım Umut ÇAÇA ve Birvan DAĞHAN'a, bilgisayarını benimle paylaşan arkadaşım Melik Fırat ALKAN'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR.....	5
2.1. Enzimler	5
2.1.1. Enzimlerin Tarihine Kısa Bir Yolculuk.....	5
2.1.2. Enzimlerin Kimyasal Yapısı.....	6
2.1.3. Enzimlerin Etki Mekanizması	7
2.1.3.1. Enzimatik Etkide Spesifite.....	8
2.2. Enzim İnhibisyonu Nedir?	8
2.2.1. Geri Dönüşümlü İnhibisyon Türleri	9
2.2.1.1. Yarışmalı İnhibisyon.....	9
2.2.1.2. Yarışmasız İnhibisyon Tip 1 (Noncompetitive)	9
2.2.1.3. Yarışmasız İnhibisyon Tip 2 (Uncompetitive)	10
2.2.2. Geri Dönüşümsüz (İrreversibl) İnhibisyon	10
2.3. Enzim İnhibisyonu Yoluyla Etki Eden Bazı Terapötikler.....	10
2.3.1. α -Glukozidaz İnhibitörleri	10
2.3.2. Karbonik Anhidraz (CA) İnhibitörleri	12
2.3.3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri.....	15
2.3.4. Topoizomeraz II İnhibitörleri	18
2.3.5. Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri	22
2.3.6. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri	26
2.3.7. 5-Lipooksijenaz İnhibitörleri	31
2.3.8. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri	33
2.3.9. 5- α Redüktaz İnhibisyonu.....	37

3. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	59

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Konumları, işlevleri ve dağılımları ile birlikte CA'nın izoformları.....	12
Tablo 2.2: ACE inhibisyonun kardioprotektif etkileri	16
Tablo 2.3: Klinikte kullanılan bazı antihipertansifler ve farmakolojik sınıfları.....	18
Tablo 2.4: TopoizomeraZ II inhibitörlerinin sınıflandırılmaları, etkileri ve majör toksisiteleri	21
Tablo 2.5: Bazı insan dokularında MAO-A ve MAO-B'nin aktivitesinin yüzdesi.....	23
Tablo 2.6: Bazı MAO inhibitörlerinin sınıflandırılması.....	25
Tablo 2.7: Prostaglandinlerin işlevleri	27
Tablo 2.8: COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etkileri.....	28
Tablo 2.9: PDE5 inhibitörlerinin terapötik endikasyonları ve yan etkileri	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Enzimlerin aktivasyon enerjisi üzerindeki etkisi	5
Şekil 2.2: Holoenzimin yapısı ve üzerindeki gruplar.	7
Şekil 2.3: Anahtar-kilit modeli-Can	7
Şekil 2.4: İndüklenmiş uyum modeli.....	7
Şekil 2.5: Michaelis-Menten denklemi.....	8
Şekil 2.6: α -Glukozidaz inhibitörlerinin etki mekanizması.....	10
Şekil 2.7: α -Glukozidazın etki mekanizması ve kan şekeri üzerindeki etkisi	11
Şekil 2.8: Karbonik anhidraz enziminin çalışma prensibi.	12
Şekil 2.9: Klinik olarak mevcut ve araştırma evresindeki CA inhibitörleri	14
Şekil 2.10: Renin-Anjiyotensin sistemi ve bazı organlar üzerindeki fizyolojik etkileri.	15
Şekil 2.11: ACE ve Bradikinin yıkımının inhibisyonu.	17
Şekil 2.12: ACE inhibitörlerinin etki mekanizması.	17
Şekil 2.13: Topoizomeraz II'nin katalitik döngüsü	18
Şekil 2.14: Topoizomeraz II aracılı DNA bölünmesinin dengelenmesi.....	19
Şekil 2.15: Topoizomeraz II katalitik çevrimi.....	20
Şekil 2.16: MAO enziminin oksidatif deaminasyon mekanizması.	23
Şekil 2.17: Sitotoksik kimyasal türlerin MAO katalizli oluşumu ve nöronal etkileri	24
Şekil 2.18: Araşidonik asidin COX enzimleri tarafından prostanoidlere dönüştürülmesi	27
Şekil 2.19: NSAİ'ler ve COX-2 inhibitörlerinin üzerindeki farmakolojik etkileri	29
Şekil 2.20: Seçici olmayan NSAİ'ler ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	30
Şekil 2.21: COX-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları	30
Şekil 2.22: 5-LOX'un patofizyolojik etkileri.	31
Şekil 2.23: 5-LOX yolu.	32
Şekil 2.24: cGMP sinyalleşme kaskadı.	35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5-HPETE	5- Hidroperoksieikosatetraenoik Asit
5-LOX	5-Lipooksijenaz
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ATP	Adenozin Trifosfat
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
CA	Karbonik Anhidraz
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
COX	Siklooksijenaz
DHT	Dihidrotestosteron
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FDA	Food and Drug Administration
LT	Lökotrien
MAO	Monoamin Oksidaz
NO	Nitrik Oksit
NSAİ	Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
PG	Prostaglandin
PDE	Fosfodiesteraz
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
Top II	Topoizomeraz II

ÖZET

GÜLELİ, B. (2022). Enzim İnhibisyonu ve Bazı Terapötik Uygulamaları. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Enzimler bütün yaşam formlarında gerçekleşen ve canlılığın devamı için zorunlu olan biyokimyasal reaksiyonların en basit olanından en karmaşık olanına kadar hepsinde görev alan biyokatalizörlerdir. Kimyasal reaksiyonları hızlandırmaları ve substratlarına yüksek düzeyde spesifite göstermeleri gibi önemli karakteristik özellikleri vardır. Bazı önemli hastalıkların etiyolojisi incelendiğinde bu hastalıkların patogeneze doğrudan bir enzimin aktivitesinin eşlik ettiği görülür. Bazılarında ise hastalığın seyri, bir enzimin katalitik yoluyla, metabolitleriyle veya fizyolojik işleviyle yakından ilişkilidir. Günümüzde birçok hastalık enzim aktivitesini durduran veya yavaşlatan inhibitörler kullanılarak tedavi edilmektedir. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde α -glukozidaz inhibitörleri, glokom tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri, kanser tedavisinde topoizomeraz II inhibitörleri, depresyon tedavisinde monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanılması gibi, bu çalışmanın konusunu oluşturan diğer inhibitörler enzim inhibisyonu yoluyla terapötik etki göstermektedir. Bu tez çalışması enzimler ve enzim inhibisyonu hakkında genel bilgileri içermekte olup, enzim inhibisyonu yoluyla tedavi edilen bazı hastalıklar ve kullanılan inhibitörler hakkında bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enzim, İnhibisyon, α -Glukozidaz, COX, MAO

ABSTRACT

GULELİ, B. (2022). Enzyme İnhibition and Some Therapeutic Applications. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

Enzymes are biocatalysts that take place in all life forms and are essential for the continuation of life, from the simplest to the most complex. They have important characteristics such as accelerating chemical reactions and showing high specificity to their substrates. When the etiology of some important diseases is examined, it is seen that the activity of an enzyme directly accompanies the pathogenesis of these diseases. In others, the course of the disease is closely related to the catalytic pathway of an enzyme, its metabolites, or its physiological function. Today, many diseases are treated using inhibitors that stop or slow down enzyme activity. Other inhibitors that are the subject of this study, such as α -glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus, carbonic anhydrase inhibitors in the treatment of glaucoma, topoisomerase II inhibitors in the treatment of cancer, and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression, show therapeutic effects through enzyme inhibition. This thesis study contains general information about enzymes and enzyme inhibition, and provides information about some diseases treated by enzyme inhibition and the inhibitors used.

Key Words: Enzyme, İnhibition, α -Glucosidase, COX, MAO

1. GİRİŞ

Bütün canlı organizmalar, yaşamın iki temel koşulu olan kendi kopyasını yapabilmek ve hayatını idame ettirebilmek için biyokimyasal reaksiyonlar gerçekleştirirler. Her hücrede meydana gelen bu biyokimyasal reaksiyonlar enzimler sayesinde mümkün olmaktadır. Enzimler, besin moleküllerinin parçalandığı yüzlerce basamağı katalize etmek, kimyasal enerjiyi koruyup dönüştürmek ve basit öncüllerden biyolojik makromoleküller yapmak gibi yüzlerce biyokimyasal olayda görev alırlar. Kimyasal tepkimeleri hızlandırırlar ve substratları için ileri düzeyde spesifite özelliği gösterirler. Biyolojik olmayan katalizörlerin çok azı bu özelliklere sahiptir (Sabory, 2009).

Bilimsel tekniklerin ilerlemesiyle beraber enzim yapı ve mekanizmaları giderek daha çok aydınlatılmış ve bunların hastalıkların tedavisinde büyük yararları olmuştur. Çünkü birçok ilaç terapötik etkisini enzimlerle etkileşerek göstermektedir (Nebioğlu, 1985). Ayrıca enzimler, miyokard enfarktüsü, kanser, nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalık durumlarında tercih edilen belirteçlerdir. Hücre dışı vücut sıvılarındaki enzim miktarının incelenmesi, hastalığın klinik teşhisi ve tedavisi için hayati önem taşır (Hemalatha, 2013).

Enzimlerin hemen hemen bütün hücresel süreçleri katalizlemesi ve belirli patolojik durumlarla yakından ilişkili olması onlara yönelik farmakolojik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde kullanılan pek çok ilaç enzim inhibitörü olarak etki göstermekte ve birçok hastalığı tedavi etmek için klinik kullanımda yaygın olarak reçete edilmektedir (Robertson, 2007). Enzim inhibisyonunda, enzim aktivitesi geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak düzenlenmektedir. Geri dönüşümlü inhibisyonunda, inhibitörler enzim ile zayıf kimyasal bağlar (iyonik bağlar, hidrojen bağları, vb.) aracılığıyla etkileşime girerler ve kolayca uzaklaştırılabilirler. Geri dönüşümlü inhibisyon, yarışmalı ve yarışmasız (tip 1 ve tip 2) inhibisyon olmak üzere üçe ayrılır. Geri dönüşümsüz inhibisyonunda, inhibitör enzimlere kovalent bağlarla bağlanır veya ayrıştırılamayan bir kompleks oluşturur (Bhatia ve diğ., 2018).

Diyabetik hastalar için α -glukozidaz inhibitörleri monoterapi olarak veya diğer oral hipoglisemik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilen güvenli terapötiklerdir (Rabasa-Lhoret ve Chiasson, 2003). α -Glukozidaz aktivitesini kompetitif bir şekilde inhibe etmek suretiyle karbohidrat sindirimini yavaşlatan ve emilimini geciktiren bu ajanlar, mevcut tüm

antidiyabetik ilaçlar arasında postprandial hiperglisemiye azaltmada en etkili ajanlardır (Derosa ve Maffioli, 2012).

Karbonik anhidraz (CA), karbondioksitin bikarbonata geri dönüşümlü hidrasyonundan sorumlu olan, insanda 16 farklı izoformda bulunan ve yapısında çinko ihtiva eden bir enzimdir. Bu izoformlar insan doku ve organlarında geniş çapta dağılmakta olup bazıları bir dizi fizyolojik fonksiyon ile ilişkilidir (Cuffaro ve diğ., 2020). Karbonik anhidrazlar pH regülasyonu, glukoneogenez, lipogenez, glokom, tümör oluşumu gibi birçok önemli fizyolojik ve patolojik süreçte yer alırlar (Supuran, 2012). Karbonik anhidraz aktivitesine müdahale eden inhibitörler onlarca yıldır kullanılmakta olup, antiglokom, antikonvülsan, anti-obezite ve antikanser ajanları gibi birçok alanda farmakolojik uygulamaları bulunmaktadır (Supuran, 2013).

Renin-anjiotensin sistemi (RAS) hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. RAS'ın aşırı aktivasyonu kardiyovasküler morbidite ve mortalitesinde artışa neden olur. Bu sistemin bloke edilmesi kan basıncını düşürür, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını iyileştirir, diyabetik nefropatide renal fonksiyonun bozulmasını önler. ACE inhibitörlerinin kan basıncını düşürmede uygun ve etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Selçuk, 2002).

DNA topoizomerazları tüm hücrelerde DNA topolojisini kontrol eden enzimlerdir. DNA'da geçici tek veya çift sarmal kopmaları oluşturmalarına göre tip I ve tip II olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Bush ve diğ., 2015). Ökaryotik hücrelerde yer alan tip II topoizomerazlar DNA replikasyonu ve transkripsiyon gibi bir dizi kritik görevde yer alır. Tip II topoizomerazların genetik materyalde çift sarmallı kırılmalar meydana getirip hücre genomunu parçalayabilme kabiliyeti, klinikte reçete edilen bir dizi antikanser ilacının hedefidir (Vann ve diğ., 2021). Topoizomeraz II zehirleri ve katalitik inhibitörler olarak ikiye ayrılan bu ajanlar, kanser tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir büyük bir başarı ile klinik olarak kullanılmaktadır (D'Archy ve Gabrielli, 2017).

Monoamin oksidaz (MAO), monoaminerjik nörotransmitterlerin ve diyet aminlerinin hücre içi konsantrasyonunun kontrolünde önemli bir rol oynar. Bu moleküllerin dengeli bozulması, sinaptik sinir iletiminin düzgün işleyişi ve beyin işlevlerinin düzenlenmesi için kritik öneme sahiptir (Secci ve diğ., 2011). MAO-A ve MAO-B izoformları Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların yanı sıra depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda anahtar rol oynadığından MAO, önemli bir ilaç hedefidir (de

Beer ve diğ., 2020). MAO inhibitörleri yan etkiler ve güvenlik endişeleri nedeniyle ruh sağlığı bozukluklarının tedavisinde ilk seçenek olmamakla birlikte yalnızca diğer tüm ilaçlar başarısız olduğunda bir tedavi seçeneğidir (Laban ve Saadabadi, 2021).

Siklooksijenaz (COX)'lar, prostaglandinler ve tromboksanların biyosentezindeki hız sınırlayıcı basamağı kataliz eden, vücutta farklı dokularda eksprese edilen, COX-1, COX-2 ve COX-3 olmak üzere üç izoformu bulunan bir enzimdir. COX aracılı prostaglandin üretimindeki değişiklikler, iltihaplanma, kardiyovasküler hastalık ve kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalık patolojileri ile ilişkilidir (Orlando ve diğ., 2015). COX-1 ve COX-2, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ'ler) ve COX-2 seçici inhibitörlerinin (koksibler) farmakolojik hedefleridir. Bu bileşikler, akut ve kronik inflamasyonu azaltmak ve olumsuz kardiyovasküler olaylara karşı koruma sağlamak için dünyada en çok reçete edilen farmasötiklerdendir (Blobaum ve Marnett, 2007).

Lökotrienler (LT), astım ve ateroskleroz ile bağlantılı inflamatuvar yanıtın lipid araçlarıdır. LT biyosentezi, 5-lipooksijenaz (5-LOX) aktive edici proteinin (FLAP) yardımıyla, 5-LOX tarafından başlatılır (Gilbert ve diğ., 2020). LT'ler astım, alerjik rinit gibi hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar ve belirli kanser türlerinde patofizyolojik rol oynayan inflamatuvar araçlardır. Şimdiye kadar piyasada bulunan onaylı tek 5-LOX inhibitörü astım için kullanılan Zileuton'dur. Anti-LT için endikasyon sayısı giderek artmakta ve yeni 5-LOX inhibitörlerinin geliştirilmesi daha önemli hale gelmektedir (Steinhilber ve Hofmann, 2013).

Fosfodiesteraz 5 (PDE5), çözünür guanilil siklazın nitrik oksit (NO) aracılı aktivasyonu tarafından üretilen cGMP'yi spesifik olarak hedefleyen en iyi çalışılmış PDE'lerden biridir. Çeşitli fizyolojik süreçlerde bu hücrel sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla üretilen cGMP'nin hayati rolü göz önüne alındığında, PDE5'in farmakolojik inhibisyonunun, erektil disfonksiyon, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli terapötik uygulamalara sahip olduğu gösterilmiştir (Ahmed ve diğ., 2021). PDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyonda en çok tercih edilen ilk seçenek ajanlardır. Bu ilaçları gerektiğinde kullanan hastaların %60–70'inde başarı elde edilmektedir (Kadıhasanoğlu, 2021).

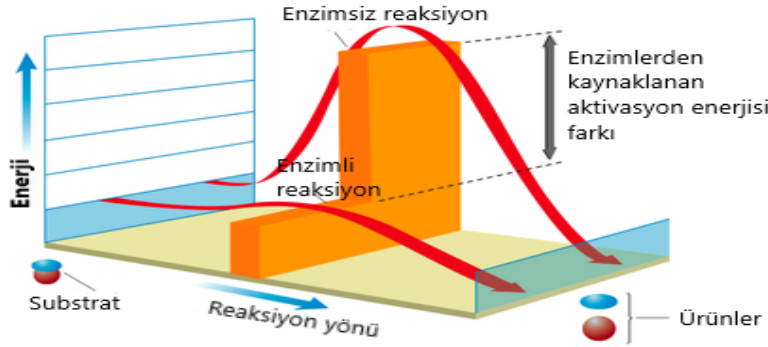
5- α Redüktaz, testosteronu, fetal dönemde ve daha sonra ergenlik döneminde erkek cinsel gelişiminden sorumlu güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak katalize eder (Avendano ve diğ., 2018). Yüksek DHT seviyeleri erkek tipi

saç dökülmesi, BPH ve prostat kanserinde önemli bir role sahiptir. Finasterid ve duasterid, BPH ve erkek tipi saç dökülmesi için FDA tarafından onaylanmış iki 5- α redüktaz inhibitörüdür (Salisbury, 2021).

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Enzimler

Canlılar iç homeostazını korumak ve canlılığını sürdürebilmek için çeşitli biyokimyasal tepkimeler gerçekleştirerek hayatta kalmaya çalışırlar. Enzimler, doğada gerçekleşmekte olan tepkimeleri canlı hücrelerde çok daha az enerji kullanarak, yani kimyasal tepkimelerin başlaması için gereken aktivasyon enerjisini düşürerek daha kısa sürede gerçekleştiren biyokatalizörlerdir. Diğer bir deyişle, hücre içindeki maddelerin değişimleri, parçalanmaları ve biyosentezleri, biyolojik katalizörler olan enzimler tarafından sağlanmaktadır (Topal, 1985), (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Enzimlerin aktivasyon enerjisi üzerindeki etkisi-Özyılmaz, 2018.

Biyokatalizörler olarak tanımlanan enzimler canlı vücudunda yüzlerce reaksiyonu katalize ederler. Katalize edilmek üzere enzimlerle tepkimeye giren moleküllere substrat adı verilir. Enzimler, spesifik kimyasal reaksiyonları hızlandırırken, reaksiyonun sonunda tekrar tepkimeye girmek üzere değişmeden çıkarlar. Enzimler substratları için yüksek derecede spesifite özelliği gösterirler. Enzim sistemleri yaşamı sürdürmek için gerekli birçok farklı metabolik aktivite arasında uyumlu bir etkileşim oluşturmak üzere ayarlanır (Torrelo ve diğ., 2015).

2.1.1. Enzimlerin Tarihine Kısa Bir Yolculuk

İnsanlar ilk başta bilmeden enzimleri binlerce yıl kendi avantajları için kullanmıştır. Ancak bilimsel temelli yaklaşımlar ve keşifler 19. yüzyılda başlamıştır. 1833'te diastaz keşfedilen ilk enzimdi, daha sonra pepsin ve invertaz gibi hidrolitik enzimler keşfedildi. “Enzim” kelimesini kullanan ilk kişi 1877 yılında Wilhelm Köhne oldu. Katalizör kavramı herhangi bir kimyasal reaksiyona girerek reaksiyonu hızlandıran ancak reaksiyon sonunda değişmeyen madde- 1836'da Berzelius tarafından bildirildi (Hughes ve Lewis, 2018).

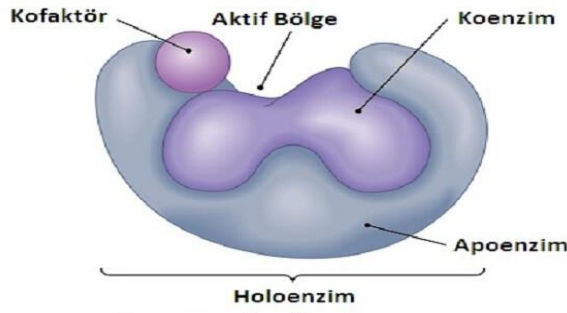
Bu gelişmeler yaşanırken enzimlerin yapıları tam olarak aydınlatılmaya çalışılıyordu. Enzimoloji tarihindeki en önemli atılımlardan biri, 1897'de Edward Buchner'in maya hücrelerinden şekerin alkole fermantasyonunu katalize eden bir dizi enzimin çözünür aktif formunu izole etmesiyle gerçekleşti (Franzen ve Tois, 2003). Enzimlerin protein yapıda olduklarını gösteren ilk kanıt 1926'da James B. Sumner'den tarafından ortaya atıldı. Sumner ilk enzimi (üreaz) kristalleştiren kişi oldu ve protein olduğunu doğruladı (Copeland, 2000). Bu gelişmeyi J. Northrop ve M. Kunitz adlı bilim insanları protein yapısındaki pepsin, tripsin ve diğer sindirim enzimlerini keşfederek destekledi. John B. Haldane, kataliz sonunda substratta meydana gelen değişikliğin enzim ve substrat arasında oluşan zayıf bağlara dayandığını öne sürdü ve bu görüş enzim katalizinin anlaşılmasında başlangıç noktası oldu (Kraut, 1988).

Bilimsel tekniklerin gelişimiyle beraber enzim sınıflarının keşfi ve analiz edilip karakterize edilmesi hız kazandı. David Chilton Philips önderliğindeki bir grup araştırmacı X ışını kristalografisini kullanarak lizozimin yapısını açığa çıkardı ve bu çalışma 1965'te yayımlandı. 1894'te Emil Fischer ünlü anahtar-kilit modelini tanıtmış ve 1913'te Michaelis-Menten enzim kinetiği modeli öne sürülmüştü; bu yaklaşımlar substratın katalizden önce enzime bağlanması gerektiğini gösteriyordu ancak bu bağlanmanın nasıl ilerlediği ve katalizin nasıl gerçekleştiği daha sonra aydınlatıldı (Heckmann ve Paradisi, 2020).

2.1.2. Enzimlerin Kimyasal Yapısı

Katalitik RNA moleküllerinin küçük bir grubu hariç bütün enzimler protein yapısındadırlar. Bu nedenle enzimler proteinlere ait tüm yapısal özellikleri gösterirler. Enzimlerin katalitik aktiviteleri, doğal protein konformasyonlarının bütünlüğüne bağlıdır. Bir enzim denatüre edilirse veya alt ünitelerine ayrıştırılırsa katalitik aktivitesi genellikle kaybolur (Nelson ve Cox, 2005).

Bazı enzimler aktivite için, protein yapısını oluşturan amino asit kalıntılarından başka kimyasal komponent gerektirmezler. Bazı enzimler ise kofaktör diye adlandırılan bir ek kimyasal komponent gerektirirler. Kofaktör, Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} gibi bir veya daha fazla inorganik iyon ya da koenzim denen organik veya metalloorganik kompleks bir moleküldür. Kofaktörü ile birlikte tam, katalitik olarak aktif bir enzim, holoenzim olarak adlandırılır. Holoenzimin bir protein kısmı bir de kofaktör kısmı vardır. Holoenzimin protein kısmı apoenzim veya apoprotein olarak adlandırılır (Nelson ve Cox, 2005), (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Holoenzimin yapısı ve üzerindeki gruplar-Can, 2019.

Koenzimlerin enzim proteinine çok sıkı bir şekilde, kovalent olarak bağlı olup enzim proteininden ayrılmayanları prostetik grup olarak adlandırılırlar (Nelson ve Cox, 2005).

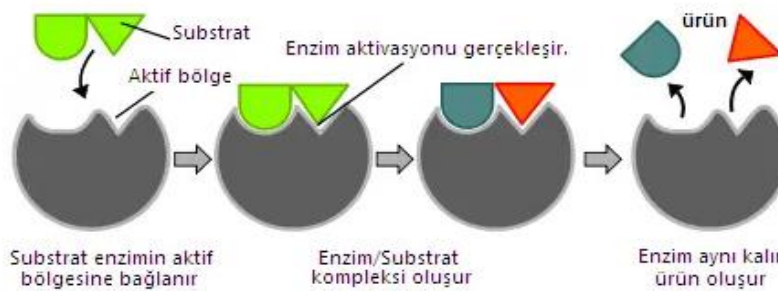
2.1.3. Enzimlerin Etki Mekanizması

Enzimlerin etki mekanizmasını aydınlatmak için bir kaç model önerilmiştir. Bunlardan biri 1894'te Emil Fischer tarafından ileri sürülen Anahtar-kilit modeli'dir. Bu model, bir substrat ve bir enzim arasındaki etkileşimi bir kilit ve anahtar analojisi açısından açıklamaya çalışır (Lemieux ve Spohr, 1994), (Şekil 2.3).



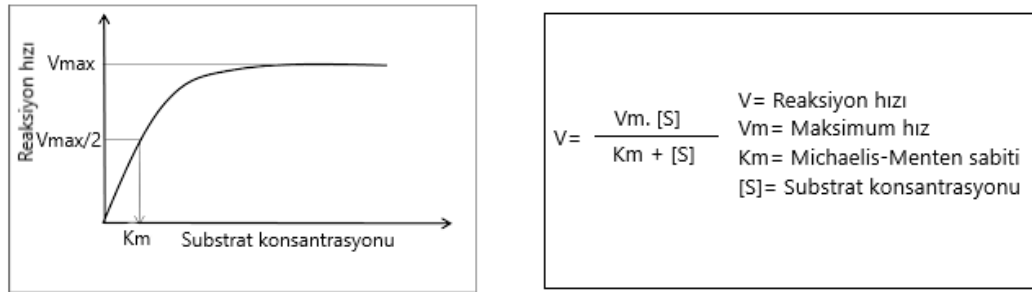
Şekil 2.3: Anahtar-kilit modeli-Can, 2019.

Anahtar-Kilit modelinin sorunlarının üstesinden gelmek için Koshland tarafından 1963'te indüklenmiş uyum modeli önerilmiştir. Bu modelin önemli özelliği katalitik bölgenin esnekliğidir. Substrat, kimyasal reaksiyonu teşvik etmek için enzimin aktif bölgesinde konformasyonel bir değişiklik meydana getirir (Csemerly ve diğ., 2010), (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: İndüklenmiş uyum modeli-Aksoy Sağır, 2015.

Alman biyokimyacı Leonor Michaelis ve Kanadalı hekim Maud Menten tarafından önerilen Michaels-Menten kinetiği, enzim eylem mekanizmasına ilişkin en güncel araştırmaların temelini sunar. Bir enzimatik reaksiyonda enzim moleküllerinin yarısının substrata doyduğu ve böylece yarı maksimal hızın gözlemlendiği noktadaki substrat konsantrasyonuna Michaeli-Menten sabiti denir ve K_m ile gösterilir. Enzimatik bir reaksiyon için K_m , başlangıç hızını (V_o), substrat konsantrasyonunun $[S]$ bir fonksiyonu kabul ederek grafik çizmek suretiyle deneysel olarak saptanabilir. Enzimatik bir reaksiyon için V_o , V_{max} , K_m ve S arasındaki ilişki, “Michaelis-Menten denklemi” denen eşitlikle ifade edilir. Michaelis-Menten denklemi, bir hiperbolik eğrinin matematiksel ifadesidir (Cornish-Browden, 2015), (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Michaelis-Menten denklemi- Ankara Üni. açık ders malzemeleri, 2018.

2.1.3.1. Enzimatik Etkide Spesifite

Enzimleri diğer katalizörlerden ayıran en önemli fark ileri derecede spesifik olmalarıdır. Genelde tek tip reaksiyona özgüllük göstermekle birlikte spesifite özelliği göstermeyen katalizörler de vardır. Burada spesifite enzim-substrat (ES) kompleksinin oluşumundan kaynaklanmaktadır. Enzim, substratına bağlanarak bir takım yapısal değişimler meydana getirir ve kataliz neticede ürün oluşumuyla son bulur (Bornscheuer ve Kazlauskas, 2004).

2.2. Enzim İnhibisyonu Nedir?

Enzimatik reaksiyonların hızını azaltan veya enzimlerin kataliz görevlerini yerine getirmelerini tamamen engelleyen maddelere inhibitör adı verilmektedir. İnhibitörler enzimlere bağlanırlar ama substrat gibi ürün oluşturmazlar. Bu bağlanma sonucunda bağlandıkları enzimin katalitik görevini yerine getirmesini engellerler. Bu olaya inhibisyon denilmektedir. Enzim inhibisyonu, doğal veya deneysel olarak enzim aktivitesinin düzenlenme şekillerinden biridir. Birçok ilaç spesifik bir enzimi inhibe ederek etki gösterir.

Koagülasyon, fibrinoliz, kompleman aktivasyonu, enflamasyon reaksiyonları gibi fonksiyonlar da enzim inhibisyonu ile düzenlenmektedir (Laskowski Jr ve Qasim, 2000).

Enzim inhibisyonları geri dönüşümsüz (irreversibl) ve geri dönüşümlü (reversibl) inhibisyon olarak iki ana grupta incelenir. Geri dönüşümlü inhibisyonda, inhibitör ortamdan uzaklaştırıldığında enzim aktivitesi yeniden kazanılmakta, buna karşılık geri dönüşümsüz inhibisyonda enzim inhibitör tarafından geri dönüşümsüz olarak inaktif hale getirilmektedir (Bingöl, 1977).

2.2.1. Geri Dönüşümlü İnhibisyon Türleri

Deneyssel olarak Michaelis-Menten hız denklemi ile analiz edilebilen ve inhibitörlerin enzimin reaksiyon kinetiğine olan etkilerine göre tanımlanmış üç tip geri dönüşümlü inhibisyon vardır.

- a. Yarışmalı inhibisyon (Competitive)
- b. Yarışmasız inhibisyon tip 1 (Noncompetitive)
- c. Yarışmasız inhibisyon tip 2 (Uncompetitive)

2.2.1.1. Yarışmalı İnhibisyon

Yarışmalı inhibisyonda, inhibitör enzimin aktif bölgesine bağlanmak için substrat ile yarışır. Yapısal olarak substrata çok benzeyen bu bileşikler, aktif bölgeye kolayca bağlanmakta, ancak ürüne dönüşmemektedir. İnhibitör aktif bölgeyi işgal ettiği için substratın bağlanması engellenmiş olur (Bingöl, 1977).

Yarışmalı inhibisyon bazı zehirlenmelerin tedavisinde temel oluşturur. Buna örnek klinikte metanol zehirlenmesinde etanol ile inhibisyonudur. Metanolün esas toksik etkisi karaciğer ve böbrekte kataliz edildiği formaldehid ve formik asitten kaynaklanır. Formaldehid körlüğe kadar gidebilen retina hücre hasarı yaparken, formik asit ölümle sonuçlanabilen asidoza sebep olur. Bu oksidasyon reaksiyonu kişiye etanol vermekle inhibe edilebilmekte ve metanolden toksik ürünlerin oluşumu engellenmektedir (Bekpınar ve Ünlüçerçi, 2018).

2.2.1.2. Yarışmasız İnhibisyon Tip 1 (Noncompetitive)

Yarışmasız inhibisyon tip 1’de inhibitör yapısal olarak substratla benzerlik göstermez ve enzime substratın bağlandığı bölgenin dışında bir bölgeden bağlanır. Dolayısıyla inhibitör ile substrat arasında bir yarışma yoktur. Substrat konsantrasyonunun artırılması ile inhibisyon

ortadan kalkmaz. İnhibitör serbest enzime veya enzim-substrat kompleksine bağlanabilir (Bekpınar ve Ünlüerçi, 2018).

2.2.1.3. Yarışmasız İnhibisyon Tip 2 (Uncompetitive)

Bu tip inhibisyonda inhibitör sadece ES kompleksine bağlanır. Yarışmasız inhibisyon tip 2, tek substratlı reaksiyonlara kıyasla iki substratlı ve çift yer değiştirmeli reaksiyonlarda daha sık görülür. Klinikte en klasik örneği intestinal alkalen fosfatazın L-fenilalanin ile inhibisyonudur (Sharma, 2012).

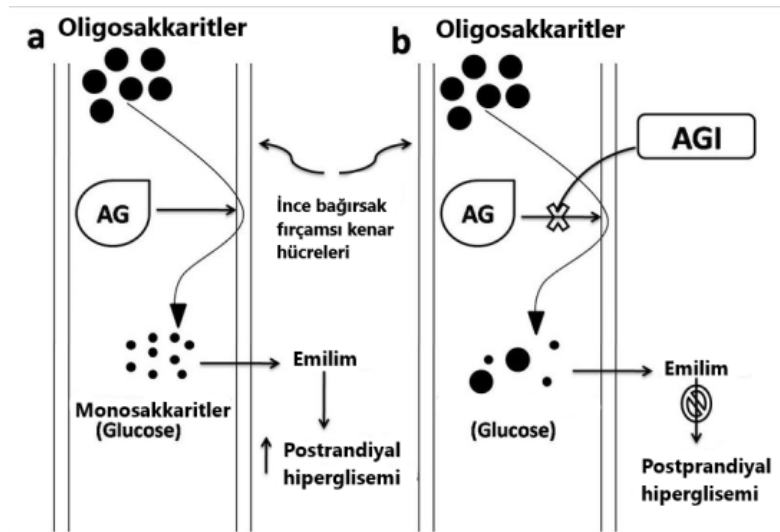
2.2.2. Geri Dönüşümsüz (İrreversibl) İnhibisyon

Geri dönüşümsüz inhibisyonda inhibitör, enzimin aktif bölgesine ya da aktif bölgeye yakın bir yere kovalent bağlarla sıkı bir şekilde bağlanır ve enzim-inhibitör kompleksi disosiyeye olmaz. Bu nedenle fiziksel ayırım işlemleri geçersizdir (Sharma, 2012).

2.3. Enzim İnhibisyonu Yoluyla Etki Eden Bazı Terapötikler

2.3.1. α -Glukozidaz İnhibitörleri

α -Glukozidaz inhibitörleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır (Jong-Anurakkun ve diğ., 2006). Diyabet, anormal derecede yüksek plazma glukoz seviyeleri ile karakterize, diyabetik nöropati, retinopati, nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar gibi majör komplikasyonlara yol açan yaygın bir metabolik hastalıktır (Kumar ve diğ., 2011). α -Glukozidaz, diabetes mellitus için terapötik bir hedeftir ve α -glukozidaz inhibitörleri hastalığın tedavisinde hayati bir rol oynar (Peng ve diğ., 2016), (Şekil 2.6).



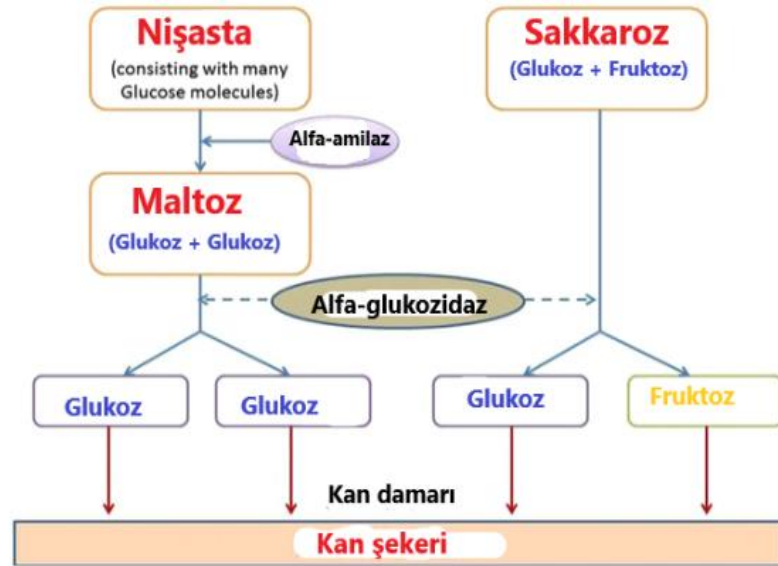
Şekil 2.6: α -Glukozidaz inhibitörlerinin etki mekanizması-Patil ve diğ., 2015.

AG, α -Glukozidaz; AGI, α -Glukozidaz inhibisyonu

(a), Oligosakkaritlerin AG tarafından monosakkaritlere yıkılması

(b), α -Glukozidaz inhibisyonu

Postprandiyal hipergliseminin kontrolü diabetes mellitusun tedavisinde önemlidir. Bağırsak koryonik epitelinden salgılanan α -glukozidaz, karbonhidratların parçalanmasından sorumludur. α -Glukozidaz inhibitörleri, glukozidaz aktivitesini kompetitif bir şekilde bloke ederek karbohidratların sindirim ve emilim sürecini yavaşlatır. Sonuç olarak, tokluk kan şekeri seviyesi azalır ve kan şekeri seviyesi kontrol altına alınır (Yin ve diğ., 2014). Bu nedenle α -glukozidaz inhibisyonu doğrudan diabetes mellitus ile ilişkilidir. α -glukozidazın aktivitesini baskılayarak tokluk glukoz seviyelerini azaltmak, hiperglisemi için kullanılan yaygın bir tedavidir (Ni ve diğ., 2020), (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: α -Glukozidazın etki mekanizması ve kan şekeri üzerindeki etkisi-Yang ve diğ., 2019.

Klinikte yaygın olarak kullanılan akarboz, miglitol ve vogliboz α -glukozidaz aktivitesini inhibe ederek anti-postprandiyal hiperglisemi etkisi göstermektedir (Peng ve diğ., 2016). Karbohidrat sindirimini ve gastrointestinal glukoz alımını yavaşlatarak postprandiyal glukoz seviyesini düşürmeye etki eden bu inhibitörlerin (akarboz, miglitol ve vogliboz) glisemik kontrolü iyileştirdiği ve tip 2 diabetes mellitusun ilerleme riskini azalttıkları kanıtlanmıştır (Alsema ve diğ., 2021). Ayrıca α -glukozidaz inhibitörlerinin anti-HIV aktivitesi de rapor edilmiştir (Bridges ve diğ., 1994). Bununla birlikte, hiperglisemide kullanılan α -glukozidaz inhibitörleri klinik olarak ciddi gastrointestinal yan etkilerle ilişkilendirilmişlerdir (Yin ve diğ., 2014).

2.3.2. Karbonik Anhidraz (CA) İnhibitörleri

Karbonik anhidrazlar (CA), çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alan temel bir reaksiyon olan karbondioksitin bikarbonata geri dönüşümlü hidrasyonundan sorumlu metalloenzimlerdir (Cuffaro ve diğ., 2020), (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Karbonik anhidraz enziminin çalışma prensibi-Koltai ve diğ., 2020.

İnsanda 16 farklı CA izoformu bulunmaktadır. Tüm bu izoformlar, farklı dokularda ve organlarda geniş çapta dağılmıştır ve bir dizi fizyolojik aktivite ile ilişkilidir (Kumar ve diğ., 2021), (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Konumları, işlevleri ve dağılımları ile birlikte CA'nın izoformları-Kumar ve diğ., 2021.

İzoformlar	Hücre altı Konumu	Organ/Doku dağılımı	Hastalıkla ilişkisi
CA I	Sitozol	RBC'ler, GI yolu ve göz	Hemolitik anemi
CA II	Sitozol	RBC'ler, böbrek, göz, osteoklastlar, GIS, akciğer, beyin ve tedi	Hemolitik anemi, Glokom, Epilepsi, Ödem, Yükseklik hastalığı
CA III	Sitozol	Adipositler, iskelet kası	Oksidatif stres
CA IV	Zara bağlı	Akciğer, böbrek, beyin, göz, RBC'ler ve kolon	Retinitis
CA VA	Mitokondri	Karaciğer	Obezite ve İnsülin direnci
CA VB	Mitokondri	Böbrek, GI yol, omurilik, kalp ve iskelet kası, pankreas	Obezite ve İnsülin direnci
CA VI	Gizli	Tükürük ve meme bezleri	Diş çürüğü
CA VII	Sitozol	Karaciğer, kolon, iskelet kası ve beyin	Epilepsi
CA IX	Transmembran	GIS mukozası, Tümörler	Kanser
CA XII	Transmembran	Göz, tümörler, bağırsaklar ve böbrek	Kanser, Glokom

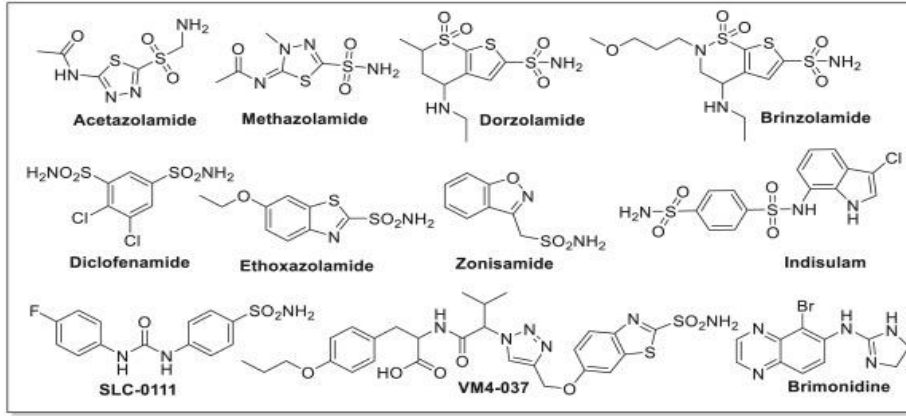
İzoformlar	Hücre altı konumu	Organ/Doku dağılımı	Hastalıkla ilişkisi
CA XIII	Sitozol	Böbrek, timüs, submandibular bezler, ince bağırsak ve üreme organları	Sterilite
CA XIV	Transmembran	Göz, beyin, böbrek, karaciğer, mesane ve omurilik	Retinopati, Epilepsi
mCA XV	Fare	Böbrek, insanda ifade edilmez	

RBC, kırmızı kan hücresi; mCA, fare karbonik anhidraz enzimi; GIS, Gastrointestinal sistem

Her hücrede bulunan bir metalloenzim grubu olan CA'lar, glukoneogenez, lipogenez, üregenez, tümörijenite ve çeşitli patojenlerin büyümesi ve virülansı dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçte yer alır. Bu süreçlerde yer alan CA enzimlerinin çoğu ödem, glokom, obezite, kanser ve osteoporoz dahil olmak üzere, bir dizi bozukluğu tedavi etmek için inhibe edilme potansiyeline sahip önemli terapötik hedeflerdir (Supuran, 2008).

CA inhibitörlerinin tasarımı ve sentezi farklı bileşik sınıflarının geliştirilmesine yol açmıştır. Günümüzde tanımlanan en aktif CA inhibitörleri sülfonamidler ve bunların biyoizosterleri, sülfamitler ve sülfamatlardır (Supuran, 2018).

CA aktivitesine müdahale eden ilaçlar klinik olarak yaklaşık 60 yıldır kullanılmaktadır (Supuran, 2013). CA inhibitörlerinin diüretikler ve antiglokom ilaçları gibi iyi bilinen kullanımlarına ek olarak, son zamanlarda CA inhibitörlerinin Alzheimer hastalığı ve epilepsiye karşı da geçerli terapötik ajanlar olarak kabul edilebilecekleri gösterilmiştir (Ciccone ve diğ., 2021). CA izoformlarının inhibisyonu için bugüne kadar çeşitli moleküller geliştirilmiştir. Asetazolamid, Metazolamid, Dorzolamid, Brinzolamid, Diklofenamid, Etokszolamid, Zonisamid, Indisulam gibi çeşitli moleküller, hipertansiyon, glokom, ödem, epilepsi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan klinik olarak mevcut CA inhibitörleridir (Beydemir ve diğ., 2000; Supuran ve Scozzafava, 2000; Supuran ve Scozzafava, 2007). Şekil 2.9'da klinikte kullanılan ve araştırma evresinde olan bazı CA inhibitörleri verilmiştir.



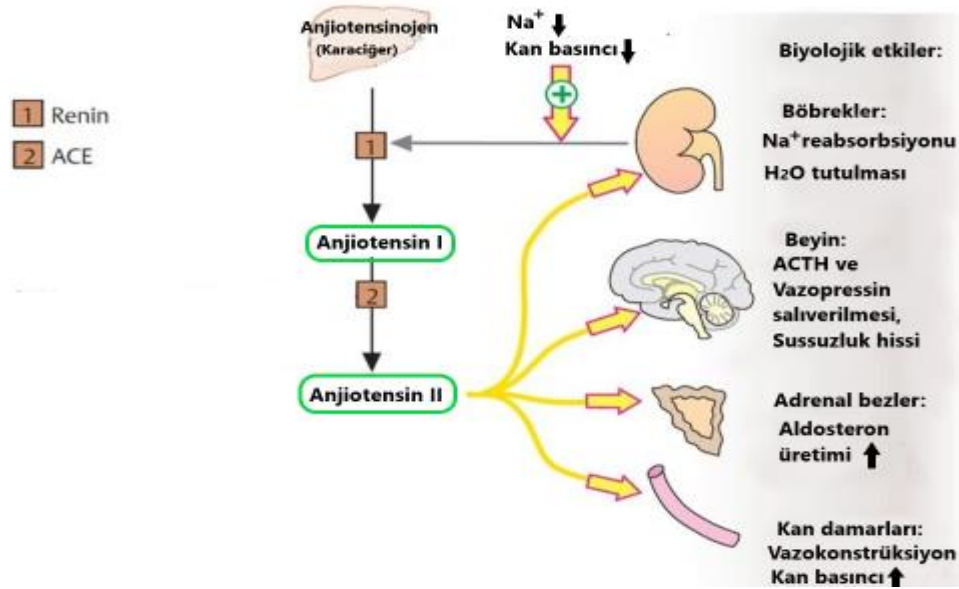
Şekil 2.9: Klinik olarak mevcut ve araştırma evresindeki CA inhibitörleri-Kumar ve diğ., 2021.

Asetazolamid ve Metazolamid, açık açılı glokom ve artan göz içi basıncı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan CA inhibitörleridir (Kumar ve diğ., 2021). Brinzolamid ve Dorzolamid, glokom da dahil olmak üzere, göz içindeki yüksek basınç gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılmaktadır (Pinard ve diğ., 2013). Diklofenamid, klinik olarak epilepsi, glokom ve hiperkalemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan benzen sülfonamid bazlı bir CA inhibitörüdür (Aslam ve Gupta, 2021). Zonisamid, klinik olarak Epilepsi ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Reimers ve Ljung, 2019). Indisulam, akciğer kanseri tedavisinde antikanser ajan olarak kullanılan, CA'yı güçlü bir şekilde inhibe eden bir moleküldür (Supuran, 2003). Etokszolamid, glokom, duodenal ülser ve epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Modak ve diğ., 2019).

Klinikte kullanılan CA inhibitörlerinin yanında yeni ajanlarda geliştirilmektedir. SLC-0111, E7070/indisulam ve VM4-037 gibi CA inhibitörleri, farklı araştırma evresindeki yeni ajanlardır (Kumar ve diğ., 2021). Güçlü CA IX/CA XII inhibitör etkisine sahip küçük molekül olan SLC-0111, *in vitro* ve *in vivo* modellerde umut verici antiproliferatif etki göstermiştir. SLC-0111, şu anda faz II denemelerindedir ve CA IX'i aşırı eksprese eden katı tümörlerin tedavisi için geliştirilmektedir (Mishra ve diğ., 2020). E7070/indisulam, faz I klinik deneylerde yüksek derecede antitümör göstermiştir. Hipoksik tümörlere karşı 2005 yılında klinik deneylere girmiştir (Haddad ve diğ., 2005). VM4-037, renal hücreli karsinom için geliştirilmektedir ve faz II pilot çalışmalarında başarılı klinik sonuçları açıklanmıştır (Türkbey ve diğ., 2016).

2.3.3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Renin-anjiotensin sistemi (RAS), kalp ve kan damarları dahil olmak üzere kardiovasküler sistemde önemli yapısal değişiklikleri kontrol ederek kan basıncının ve hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar (Pugliese, 2020), (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Renin-Anjiotensin sistemi ve bazı organlar üzerindeki fizyolojik etkileri-Simmons, 2011.

Her organ RAS aktivasyonundan ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipertansiyon, hücre proliferasyonu, inflamasyon ve fibrozisten etkilenir. Renin ve anjiotensin II dengesizliği çok sayıda kronik ve akut hastalığa neden olabilir (Patel ve diğ., 2017). Kardiovasküler hastalık patogenezinde merkezi bir konumda olan RAS sistemi, vasküler inflamasyon, reaktif oksijen türlerinde artış, endotelyal disfonksiyon ve ateroskleroz yoluyla, miyokard enfarktüsü, kronik kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara ve böbrek hastalıklarına neden olur (Mentz ve diğ., 2012).

DeneySEL kanıtlar, RAS'ı inhibe eden ilaçların, vazokonstriktif, vasküler proliferatif ve aterosklerotik gibi etkileri olan anjiotensin II'nin etkilerini doğrudan antagonize ederek, kardiovasküler olayları geciktirdiğini göstermiştir (Weir, 2006). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri gibi RAS inhibitörleri, kan basıncının düşürülmesinden daha fazlasını sağlamaktadır. Klinik çalışmalar, anjiotensin II'nin tüm kardiovasküler dokular üzerindeki etkilerini inhibe etmenin terapötik avantajlarını göstermiştir (Weir ve Henrich, 2000), (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: ACE inhibisyonun kardioiretektif etkileri- Lonn ve diğ., 1994.

Kardioiretektif etkiler

Miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasındaki dengenin yeniden sağlanması

Sol ventrikül ön yükü ve art yükünde azalma

Sempatik stimölasyonda azalma

Sol ventrikül kütleinde azalma

Reperfüzyon hasarı üzerinde faydalı etkiler (Hayvanlarda gösterilmiştir)

Vasküler protektif etkiler

Doğrudan antiaterojenik etkiler (Hayvanlarda gösterilmiştir)

Endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi

Plak yırtılmalarına karşı koruma (Hayvanlarda gösterilmiştir)

Antiplaetlet etkiler

Fibrinolizin arttırılması (Hayvanlarda gösterilmiştir)

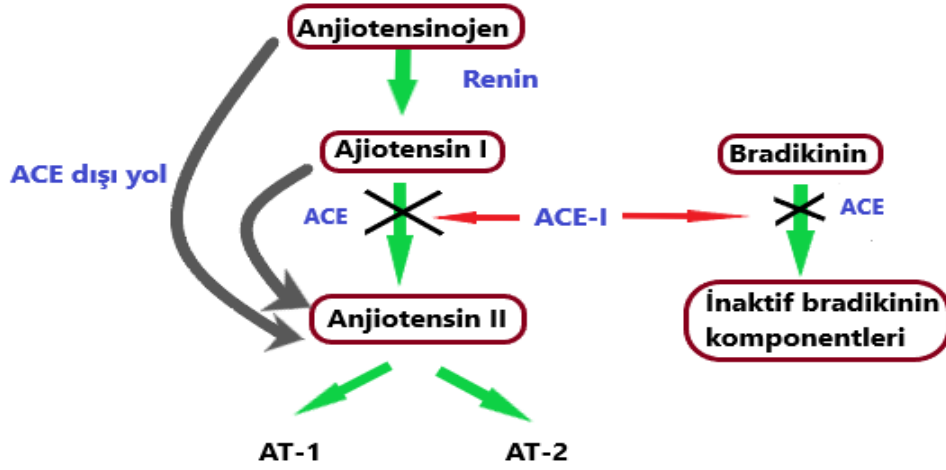
Arteriyel komplans ve tonda iyileşme

Düz kas hücreleri, nötrofiller, mononükleer hücreler üzerinde çoğalma ve göç önleyici etkiler

ACE inhibitörleri hipertansiyon, proteinüri, diabetis mellitus ve kalp yetmezliğı ile birlikte böbrek yetmezliğı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür ilaçlar RAS inhibitörleri olarak kabul edilir (Ohtsubo ve diğ., 2019).

Karaciğer tarafından üretilen anjiotensinojen, böbreğin jukstaglomerüler hücreleri tarafından salgılanan renin tarafından anjiotensin I'e dönüştürülür. Daha sonra anjiotensin I, ACE tarafından anjiotensin II'ye dönüştürölmek üzere parçalanır, anjiotensin II etkilerini, anjiotensin reseptörü tip 1 (AT-1) ve tip 2 (AT-2) olarak adlandırılan reseptörlere bağlanarak gösterir (Lavoie ve Sigmund, 2003). ACE inhibitörleri, anjiotensin I'in anjiotensin II'ye

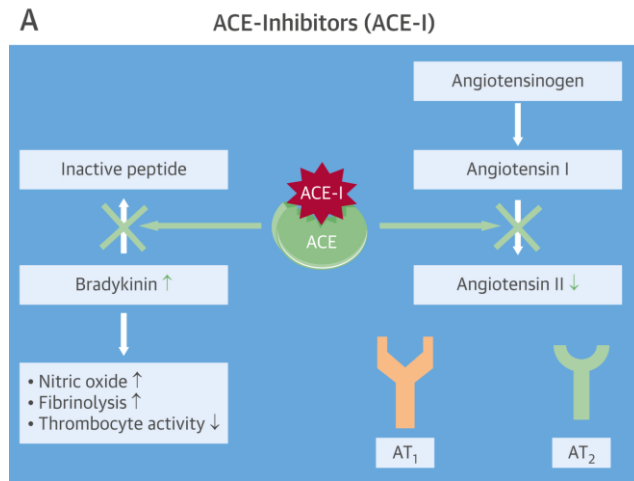
dönüşümünü inhibe eder. Anjiotensin II güçlü bir vazokonstriktör peptit olduğundan, üretiminin bloke edilmesi, düşük dirençli arterlerin vazodilatasyonuna, toplam periferik direncin azalmasına ve kan basıncının düşmesine yol açar (Laurent, 2017), (Şekil 2.11).



Şekil 2.11: ACE ve Bradikinin yıkımının inhibisyonu- Rana, 2021.

AT, Anjiotensin reseptörü; ACE-I, ACE inhibisyonu

ACE inhibitörleri anjiotensin II'nin üretimini bloke eder, ancak blokaj, ACE dışı yoldan da üretilen anjiotensin II mekanizmalarının varlığından dolayı tam değildir. Ayrıca, ACE inhibitörlerinin kullanımı, bradikinin yıkımının inhibisyonundan kaynaklı kalıcı öksürük ve anjiödem neden olmaktadır (Martin ve Krum, 2002), (Şekil 2.12).



Şekil 2.12: ACE inhibitörlerinin etki mekanizması-Messerli ve diğ., 2018.

Etkili hipertansif tedavi, kardiovasküler hastalık morbidite ve mortalitesindeki azalmalara büyük katkı sunmuştur. RAS bileşenlerini inhibe eden veya antagonize eden ilaçlar (Tablo 2.3), hem kan basıncını hem de kalp ve kan damarlarının ilgili yapısal ve

fonksiyonel anormalliklerini hedeflererek bu eksikliği gidermektedir ve böylece hedef organ hasarı ile kardivasküler olaylar önlenmektedir (Zaman ve diğ., 2002).

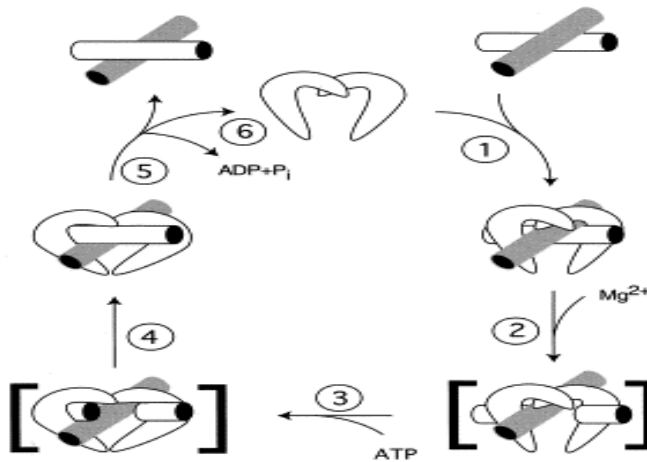
Tablo 2.3: Klinikte kullanılan bazı antihipertansifler ve farmakolojik sınıfları- Selçuk, 2005.

Farmakolojik sınıf	Moleküller
ACE inhibitörleri	Benazepril, Kaptopril, Enalapril, Cilazapril, Fosinopril, İmidapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Perindopril, Zofenopril, Moeksipril
Anjiotensin reseptör blokerleri	Kandesartan, Olmesartan, Losartan, İrbesartan, Valsartan, Telmisartan, Kandesartan sileksetil, Eprosartan

2.3.4. Topoizomeraz II (Top II) İnhibitörleri

Topoizomeraz II (Top II), tüm canlı hücreler için gerekli olan bir enzimdir (Thakur, 2011). Bu enzim, ökaryotik hücrelerde DNA replikasyonu, transkripsiyon ve rekombinasyon gibi bir dizi önemli süreçte yer alır ve uygun kromozom yapısı için gereklidir (Vann ve diğ., 2021).

DNA'nın topolojisini modüle etmek için iki ipliği de kırabilen Top II, DNA'ya tirozin kalıntıları ile kovalent olarak bağlanarak çift sarmallı bir kırılma meydana getirir. Daha sonra bu kırılmadan (çentikten) sağlam bir sarmalı geçirip iplikleri tekrar bağlar. Sonuç olarak iplik geçişinden sonra DNA omurgası yeniden bağlanıp yapısı düzenlenmiş olur (Hande, 2008), (Şekil 2.13).

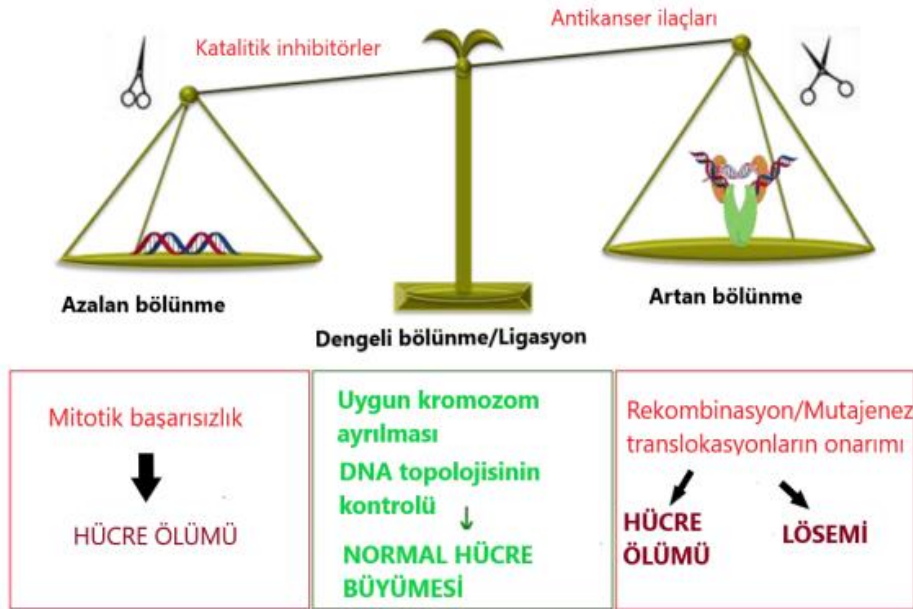


Şekil 2.13: Topoizomeraz II'nin katalitik döngüsü-Burden ve Osherooff, 1998.

Topoizomeraz II'nin katalitik döngüsünün adımları gösterilmiştir. Bunlar: (1) DNA'ya bağlanması; (2) ön iplik geçişi bölünmesi/dinlenmesi; (3) DNA iplik geçişi; (4) iplik sonrası geçiş bölünmesi/dinlenmesi; (5) ATP hidrolizi; ve (6) enzim geri dönüşümü. Parantezler, bölünme kompleksinin kısa ömürlü bir ara ürün olduğunu belirtmek için kullanılmıştır.

Top II'ye müdahale etme ve enzim aracılı DNA hasarı oluşturma yeteneği kanser kemoterapisi için çok etkili bir stratejidir. Kritik fizyolojik işlevlerinin ötesinde bu enzimler, klinik kullanımda yaygın bir şekilde reçete edilen klasik antikanser ilaçlarının (Topoizomeraz II zehirleri) ve Topoizomeraz II katalitik inhibitörlerinin bazılarının hedefidir (Pendleton ve diğ., 2014).

Top II'ler, reaksiyon mekanizmalarının bir parçası olarak çift sarmallı DNA kırılmaları oluşturduğundan özünde tehlikeli enzimlerdir. Hücre canlılığı için gerekli olmalarına rağmen, Top II'ler ayrıca hücre genomunu parçalama kapasitesine sahiptir. Sonuç olarak, Top II-DNA bölünme komplekslerinin seviyeleri, ligasyonu büyük ölçüde destekleyen kritik bir dengede tutulmalıdır. Normal şartlar altında bu kompleksler kısa ömürlüdür ve kolaylıkla geri döndürülebilir. Bununla birlikte, bölünme komplekslerini stabilize eden bileşiklerin ciddi hücresel sonuçları vardır (Vann ve diğ., 2021), (Şekil 2.14).



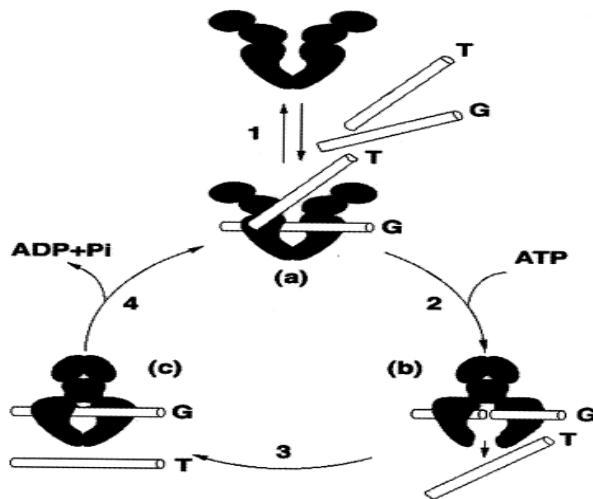
Şekil 2.14: Topoizomeraz II aracılı DNA bölünmesinin dengelenmesi-Vann ve diğ., 2021.

Enzimin kritik hücresel fonksiyonlarını yerine getirmesi için dengeli bir topoizomeraz II-DNA bölünme kompleksleri seviyesi gereklidir (orta). Eğer topoizomeraz II-DNA bölünme komplekslerinin seviyesi çok düşerse (solda), hücreler DNA replikasyonundan sonra yavru kromozomları çözemezler ve nihayetinde

mitotik başarısızlıktan ölürlür. Bölünme komplekslerinin seviyesi çok yükselirse (sağda), DNA izleme sistemlerinin eylemleri bu geçici kompleksleri kalıcı çift sarmallı kopmalara dönüştürebilir. Ortaya çıkan DNA kırılmaları ve ayrıca temel DNA süreçlerinin inhibisyonu, kromozom translokasyonları ve diğer DNA anormallikleri oluşturabilen rekombinasyon/tamir yollarını başlatır. İplik kırılırsa hücre apoptozu tetikleyebilir. Bu, topoizomerez II'yi hedef alan yaygın olarak reçete edilen birkaç antikanser ilacının temelidir. Eğer topoizomerez II-aracılı DNA zincir kırıklarının konsantrasyonu hücreyi boğmak için çok düşükse, hayatta kalan popülasyonlarda mutasyonlar veya kromozomal aberasyonlar mevcut olabilir. Bazı durumlarda, topoizomerez II zehirlerine maruz kalma, spesifik lösemi türlerinin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.

Top II'yi hedefleyen ilaçlar iki geniş sınıfa ayrılır, klinik olarak aktif ajanların çoğunu içeren birinci sınıf, Top II-DNA kovalent komplekslerinin seviyelerinde artışa yol açar. Bu ajanlar, topoizomerez-DNA kompleksleri ile birleşir ve DNA ipliklerinin yeniden bağlanma aşamasını önler. DNA zincir kırıkları ve DNA'ya kovalent olarak bağlı protein içeren lezyonlar oluşturduğundan bu ajanlar Top II zehirleri olarak adlandırılmıştır. İkinci bir bileşik sınıfı, Top II katalitik aktivitesini inhibe eder, ancak Top II-DNA kovalent komplekslerinin seviyelerinde artış oluşturmaz. Bu ikinci sınıftaki ajanların Top II'nin temel enzimatik aktivitesinin ortadan kaldırılması yoluyla hücreleri öldürdüğü düşünülür ve bu nedenle Top II katalitik inhibitörleri olarak adlandırılır (Nitiss, 2009).

Klasik inhibitörler, yani Top II zehirleri (Etoposid, Tenoposid ve Doksorubisin gibi) parçalanabilir kompleksi bağlar ve stabilize eder. Şekil 2.15'te reaksiyon 3'ün ilerlemesini engeller ve böylece hücrelerde DNA hasarını tetiklerler. Katalitik inhibitörler (Aklarubisin, Suramin, Novobiyosin gibi) kompleksi stabilize etmezler, ancak katalitik döngünün diğer adımlarını, reaksiyon 1, 2 ve 4'ü inhibe ederler (Andoh ve Ishida, 1998).



Şekil 2.15: Topoizomerez II katalitik çevrimi- Andoh ve Ishida, 1998.

G ve T segmentleri iki adet çift sarmallı DNA'yı temsil etmektedir.

Top II hedefli ilaçların mitotik başarısızlık (kromozomların düzgün ayrılamaması) sonucu apoptozu başlatıp dolayısıyla hücre ölümünü indüklemesi kanser kemoterapisinde önemli bazı sorunlar doğurabilmektedir. Tedaviden kaynaklanan mutasyonlar ilaç direncine yol açabilmekte veya bu mutasyonlar ikincil malignitelere ve kardiyotoksisiteye sebep olabilmektedir (Baguley ve Ferguson, 1998). Food and Drug Administration (FDA) tarafından klinik kullanımı onaylanmış bazı Top II inhibitörlerinin hedef tümör tipi ve majör toksisiteleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir (Fırat ve Yıldız, 2020).

Tablo 2.4: Topoizomeraz II inhibitörlerinin sınıflandırılmaları, etkileri ve majör toksisiteleri- Fırat ve Yıldız, 2020.

İlaç	Tümör Tipi	Majör Toksisite
<i>Akridin Türevleri</i>		
Amsakrin	-Akut lösemi	-Enfeksiyon
	-Akut miyeloid lösemi	-Hemoraji
		-Miyelosüpresyon
<i>Antrasiklinler</i>		
Doksorubisin	-Meme kanseri	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite
	-Akut lenfositik lösemi	
	-Akut miyeloid lösemi	-Miyelosüpresyon
	-Wilms tümör	
	-Nöroblastoma	
	-Sarkomlar	
	-Yumurtalık kanseri	
	-Tiroid kanseri	
	-Mide kanseri	
	-Lenfoma	

İlaç	Tümör tipi	Majör toksisite
Daunorubisin	-Akut lenfositik lösemi -Akut miyeloid lösemi	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite, mielosüpresyon
Epirubisin	-Meme kanseri	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
İdarubisin	-Akut miyeloid lösemi	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
<i>Antrasendionlar</i>		
Mitoksantron	-Prostat kanseri -Akut miyeloid lösemi	-Miyelosüpresyon
Piksantron	-B hücreli non-Hodgkin lenfoma	-Doza bağımlı olarak gelişen nötropeni
<i>Epipodofilotoksinler</i>		
Etoposid	-Küçük hücreli akciğer kanseri -Testis kanseri	-Miyelosüpresyon
Tenoposid	-Pediatrik lenfoblastik lösemi	-Miyelosüpresyon

Etoposid, doksorubisin ve mitoksantron gibi Top II zehirleri klinikte en yaygın kullanılan Top II hedefli ajanlardır, ancak maalesef Top II üzerinden etki eden bu ajanların ikincil malignitelere ve kardiyotoksisiteye sebep olduğu bildirilmiştir (Delgado ve diğ., 2018).

Top II hedefli ajanların kanser kemoterapisindeki rolleri göz önüne alındığında bu ilaçların enzim fonksiyonlarını nasıl değiştirdiğini anlamak önem kazanmaktadır (Bromberg ve Osheroff, 2003).

2.3.5. Monoamin Oksidaz (MAO) İnhibitörleri

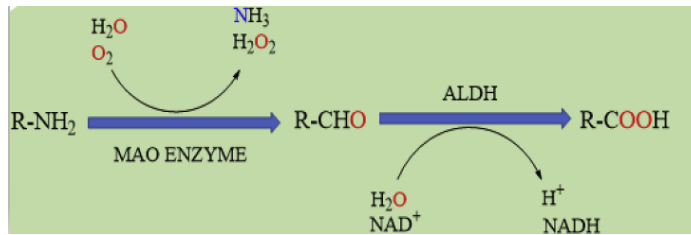
Monoaminoksidaz (MAO), nöronal ve gastrointestinal dokularda yüksek ekspresyon seviyelerine sahip mitokondrinin dış zarına bağlı bir enzimdir. Enzimin MAO-A ve MAO-B

olmak üzere iki izoformu vardır. Bu izoformlar önemli ölçüde benzerlik gösterirler, ancak inhibitör substratları tanıma bölgeleri, doku dağılımları ve buradaki aktiviteleri farklılık gösterir (Manzoor ve Hoda, 2020). İnsan vücudunda MAO-A bağırsak, plasenta ve kalpteki ana izoformdur, MAO-B ise başlıca trombositlerde, beyin glial hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde dağılım gösterir (Cai, 2014), (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: Bazı insan dokularında MAO-A ve MAO-B'nin aktivitesinin yüzdesi-Tripathi ve diğ., 2018.

Doku	MAO-A (%)	MAO-B (%)
Beyin	<20	>80
Gastrointestinal sistem	>80	<20
Böbrek	25	75
Akciğer	55	45
Trombositler	<5	>95

MAO-A ve MAO-B'nin monoamin metabolizmasında dikkate değer ölçüde farklı rollere sahip olduğu belirlenmiştir. MAO-A daha çok serotonin ve noradrenalinin deaminasyonunu kataliz ederken, MAO-B benzilamin ve fenilettilamin'i deamine eder. Bununla birlikte, her iki izoform da dopamin, triptamin ve tiramin gibi diğer monoaminlerin metabolizmasına katkıda bulunur (Tripathi ve diğ., 2018), (Şekil 2.16).



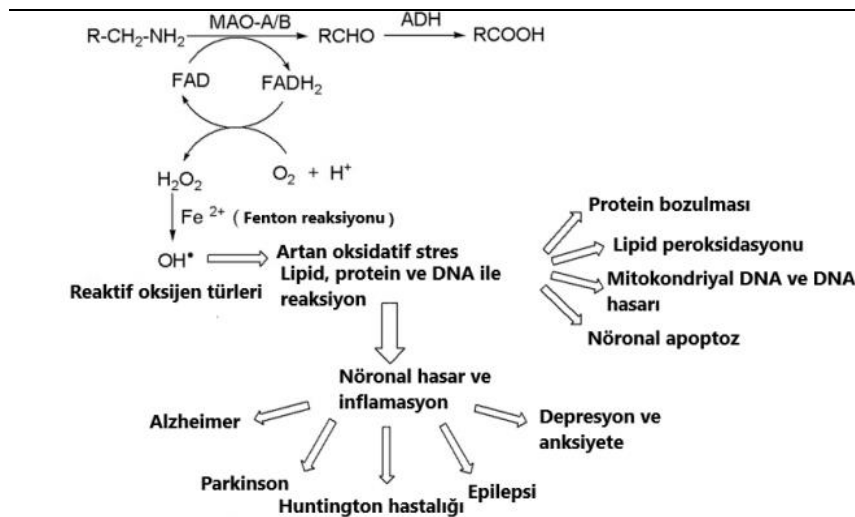
Şekil 2.16: MAO enziminin oksidatif deaminasyon mekanizması-Manzoor ve Hoda, 2021.

Monoaminler MAO tarafından karşılık gelen aldehytlere (R-CHO) parçalanır. Bu reaksiyon ayrıca amonyak (NH₃) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) üretir. Aldehytler ayrıca aldehit dehidrojenaz (ALDH) tarafından karboksilik asitlere (R-COOH) oksitlenir. NADH, bu ikinci reaksiyon için kritik bir kofaktördür.

MAO'ların, serotonin, norepinefrin, dopamin, β -feniletilamin ve diğer eser aminler gibi diyet aminlerinin ve monoamin nörotransmitterlerinin oksidatif deaminasyonunu katalize eden izoenzimler olduğu tespit edilmiştir (Bortolato ve diğ., 2008). Bu moleküllerin normal bozunması, duygusal davranışları ve diğer beyin fonksiyonlarını düzenleyen sinaptik nörotransmisyonun düzgün çalışmasını sağlar. Sonuç olarak monoaminergic sinyal, ruh halini düzenleyen, motor, duyuşsal ve bilişsel işlevleri kontrol eden anahtar mekanizma olarak kabul edilir (Hong ve Li, 2018).

MAO aktivitesi sonucunda konsantrasyonu değişen beyin monoamin nörotransmitter seviyeleri, parkinson hastalığı, anksiyete, depresyon ve Alzheimer gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir (Behl ve diğ., 2021). Yapılan çalışmalar artan yaşla birlikte beyindeki MAO-B aktivitesinin de arttığını göstermiştir (Nicotra ve diğ., 2004). Bu gözlemler artan yaşla birlikte gelişen nörodejeneratif hastalıkların MAO ekspresyonu ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (Edmondson ve Binda, 2018).

MAO enzimlerinin katalitik redaksiyonları sonucunda NH_3 ve H_2O_2 gibi nörotoksik yan ürünler oluşmaktadır. H_2O_2 , reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarır. Reaktif oksijen türleri, DNA hasarı, protein bozulması, mitokondriyal disfonksiyon ve lipid peroksidasyonu gibi hasarlara yol açarak çeşitli nörodejeneratif hastalıklara yol açan nöronal apoptozu indükleyebilirler. Tüm bu nedenlerden dolayı MAO'lar nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel hedeflerden biri olarak kabul edilirler (Tripathi ve Ayyannan, 2019), (Şekil 2.17).



Şekil 2.17: Sitotoksik kimyasal türlerin MAO katalizli oluşumu ve nöronal etkileri- Tripathi ve Ayyannan, 2019.

ADH, aldehit dehidrojenaz; FAD, flavin adenin dinükleotid; MAO, monoamin oksidaz

Beyinde artan oksidatif stres seviyeleri, nörodejenerasyonun başlaması ve ilerlemesi için kritik olabilir, bu durumda beyinde baskın bulunan MAO'nun seçici inhibisyonu bu tür stresin azaltılmasına önemli ölçüde katkıda bulunabilir (Youdim ve Bakhle, 2009). MAO inhibitörleri, tedaviye dirençli depresyon, sosyal anksiyete bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu dahil olmak üzere belirli diğer nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Chamberlain ve Baldwin, 2020).

MAO inhibitörleri temel olarak depresyon, Alzheimer ve Parkinson gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili çeşitli hastalıkların tedavisi için reçete edilmektedir (Ostadkarampour ve Putnins, 2021). İyi çalışılmış etiyolojiler bu hastalıkların MAO'nun aşırı ekspresyonu neticesinde geliştiklerini göstermektedir. Bu, nörodejeneratif bir bozukluğun MAO'nun aşırı ekspresyonu sonucu üretilen aşırı monoamin metabolitlerinin sonucu olduğu gerçeğine dayanmaktadır (Hong ve Li, 2019).

MAO inhibitörleri H_2O_2 , aldehit ve NH_3 gibi nörotoksik son ürünlerin oluşumunu azaltır, diyet ve biyojenik aminlerin seviyesini artırır. Son ürün metabolitlerindeki bu azalma ve katekolaminlerdeki artış klinik olarak terapötik etkileri olmakla birlikte “peynir reaksiyonu” ve hipertansiyon gibi bazı olumsuz yan etkileri de vardır (Ostadkarampour ve Putnins, 2021).

Sonuç olarak MAO inhibitörleri, substrat spesifikliğine ve enzimin iki izomerinin nöronal dokulardaki dağılım farkına dayalı olarak iki zorunlu kategoride terapötik ajanlar olarak geliştirilmiştir. MAO-A seçici inhibitörleri anksiyete ve depresyon gibi belirli zihinsel bozuklukları tedavi etmek için uyarlanırken, MAO-B seçici inhibitörleri genellikle Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkları iyileştirmek için kullanılmaktadır (Zhang ve diğ., 2021), (Tablo 2.6).

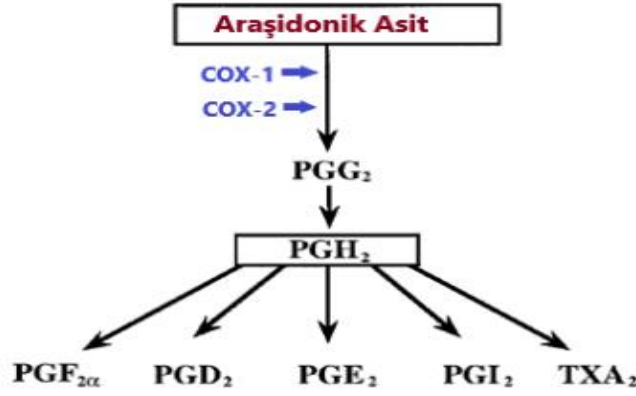
Tablo 2.6: Bazı MAO inhibitörlerinin sınıflandırılması-Hong ve Li, 2019.

Grup	Sınıf	Molekül	MAO seçiciliği	Tedavide kullanımı
Birinci nesil MAO inhibitörleri				
Nonselektif	Hidrazinler	Iproniazid	A ve B	Antidepresan
Nonselektif	Hidrazinler	İzoniazid	A ve B	Antidepresan
Nonselektif	Hidrazinler	Oktamoksin	A ve B	Antidepresan

Grup	Sınıf	Molekül	MAO seçiciliği	Tedavide kullanımı
Nonselektif	Nitrofuran	Furazolidon	A ve B	Antidepresan
Nonselektif	Kurkuminoidler	Kurkumin	A ve B	Antidepresan
Nonselektif	Flavonoid glikozitler	Mirisetin	A ve B	Anti-Alzheimer
Nonselektif	Kinolinamin	Ekinopsidin	A ve B	Antidepresan
İkinci nesil MAO inhibitörleri				
Selektif-Tersinmez	Propargilaminler	Selegilin	B	Anti-Parkinson
Selektif-Tersinmez	Propargilaminler	Rasajilin	B	Anti-Parkinson
Selektif-Tersinmez	Propargilaminler	Klorilin	A	Antidepresan
Üçüncü nesil MAO inhibitörleri				
Selektif-Tersinir	Piperidilbenzofuranlar	Brofaromin	A	Antidepresan
Selektif-Tersinir	Morfolinbenzamid	Moklobemid	A	Antidepresan
Selektif-Tersinir	İndol türevi	Prilindolol	A	Antidepresan

2.3.6. Siklooksijenaz (COX) İnhibitörleri

Siklooksijenaz, hücre zarından salınan serbest araşidonik asidin prostaglandinlere (PG'ler) dönüştürülmesini katalize eden enzimdir (Marnett, 2000). Hücre zarlarında esterleşmiş halde bulunan araşidonik asit, bir dizi uyarıya yanıt olarak fosfolipaz A2 tarafından mobilize edilir. COX, araşidonik asidi endoperoksit PGG₂'ye ve ardından endoperoksit PGH₂'ye dönüştürür. PGH₂ daha sonra prostaglandin veya tromboksan tipi prostanoidlere dönüştürülür (Ritter ve diğ., 2009) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18: Araşidonik asidin COX enzimleri tarafından prostanoidlere dönüştürülmesi- DuBois ve diğ., 1998.

PG'ler, insanlarda çeşitli biyolojik işlevlerde yer alan hormon benzeri kimyasal habercilerdir. Hücrelerde dış uyaranlara yanıt olarak üretilirler ve spesifik hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar yanıtı aktive etmek üzere dokularda otakoidler olarak hareket ederler (FitzGerald ve Riciotti, 2011). PG'ler, ovulasyon, kemik metabolizması, ağrı, ateş, iltihaplanma, trombosit agregasyonu, hemostaz, böbrek fonksiyonunun düzenlenmesi ve midede mukozal bütünlüğün korunması dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik etkiye aracılık eder (Kurumbail ve diğ., 2001), (Tablo 2.7).

Tablo 2.7: Prostaglandinlerin işlevleri- Seo ve Oh, 2017.

Prostaglandin	Reseptör	Fonksiyonlar
Prostaglandin H ₂ (PGH ₂)	-	Diğer prostaglandinlerin öncüsü
Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	EP ₁ , EP ₂ , EP ₃ , EP ₄	Ağrı yanıtı, döllenme
15-Ketoprostaglandin E ₂ (15-Keto-PGE ₂)	PPAR-γ	Agonist, adipogenezi indükler
Prostaglandin D ₂ (PGD ₂)	DP ₁ , DP ₂	Alerjik astım, kemotaksis
Prostaglandin F _{2α} (PGF _{2α})	PGF	Kasılma, doğum
Prostaglandin I ₂ (PGI ₂)	IP ₁ , IP ₂	Vazodilatasyon, dekolman
Tromboksan A ₂ (TXA ₂)	TP _α , TP _β	Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu

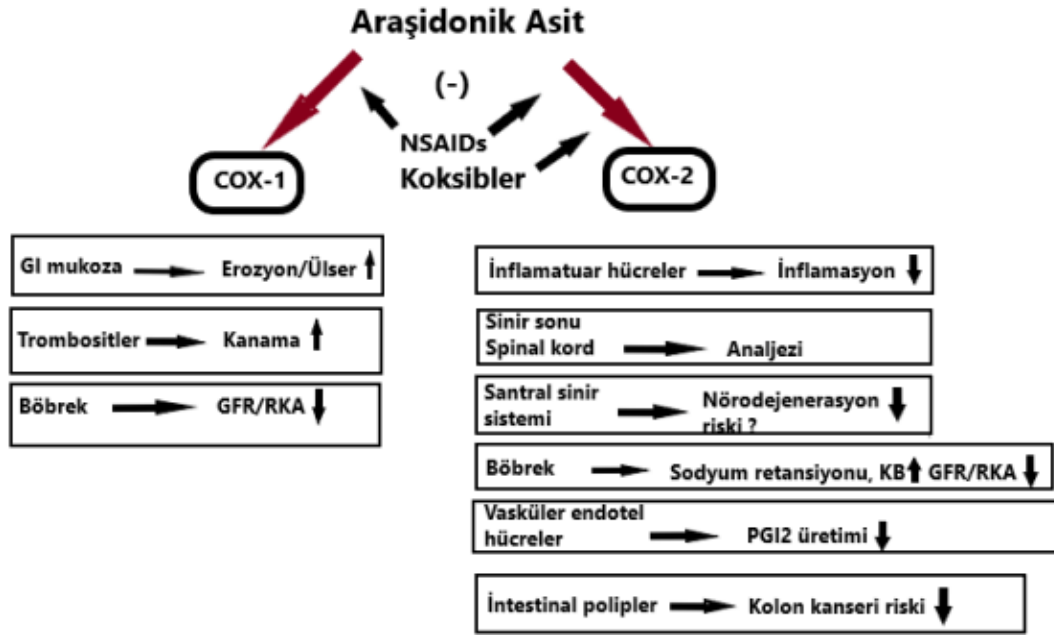
Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. COX-1 enzimi ile aynı gen tarafından kodlanan COX-3 enzimi ise insanlarda işlevsel değildir (Chandrasekharan ve diğ., 2002). Her iki izoenzim de araşidonik asidi prostaglandinlere dönüştürür, ancak dağılımları ve fizyolojik rolleri bakımından farklılık gösterirler (Dannhardt ve Kiefer, 2001), (Tablo 2.8).

Tablo 2.8: COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etkileri- Patrignani ve Patrono, 2015.

COX-1	COX-2
• Hemostaz • Kan akışının düzenlenmesi • Trombosit agregasyonunu	• Enflamasyon, ağrı • Ateş • İskemi (CNS) • Alzheimer • Kanser

COX-1 çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilir. Trombosit agregasyonu, böbrek afferent arteriyol vazodilatasyonu ve mide mukozasının korunması dahil olmak üzere birçok hücrel süreci düzenler (Grosser ve diğ., 2017). COX-2, çoğu zaman sadece büyüme faktörlerine, tümör promotörlerine, hormonlara, bakteriyel endotoksinlere ve sitokinlere yanıt olarak indüklenir, ancak bununla birlikte bazı dokularda yapısal olarak eksprese edilir (Ranger, 2014). Beyin, böbrek, kemik ve dişi üreme sisteminde lokalizedir. İndüklenebilir bir enzimdir ve inflamatuvar süreçler sırasında artar (Qureshi ve Dua, 2019).

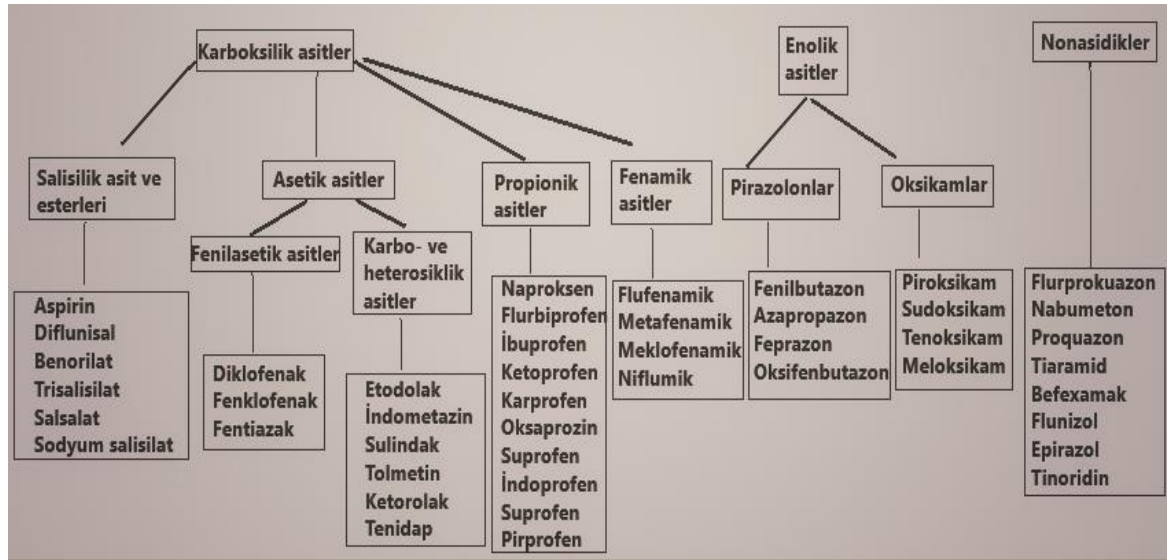
COX enzimlerinin ve prostanoidlerin insan hastalıklarının tedavisindeki potansiyelleri henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da COX izformlarının kataliz yolundan bazı hastalıkların tedavisi için terapötik olarak yararlanılmaktadır (Mitchell ve diğ., 2021). Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ'ler), COX enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek çok çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan PG sinyal moleküllerinin sentezini etkiler (Na ve diğ., 2015), (Şekil 2.19).



Şekil 2.19: NSAİ'ler ve COX-2 inhibitörlerinin üzerindeki farmakolojik etkileri- Taconelli ve diğ., 2004.

GI, Gastrointestinal; GFR, Glomerular Filtrasyon Hızı; RKA, Renal Kan Akımı; KB, Kan Basıncı; PGI2, Prostaglandin I2; NSAIDs, Non streoidal antiinflamatuvar ilaçlar; Koksibler, Seçici COX-2 inhibitörleri

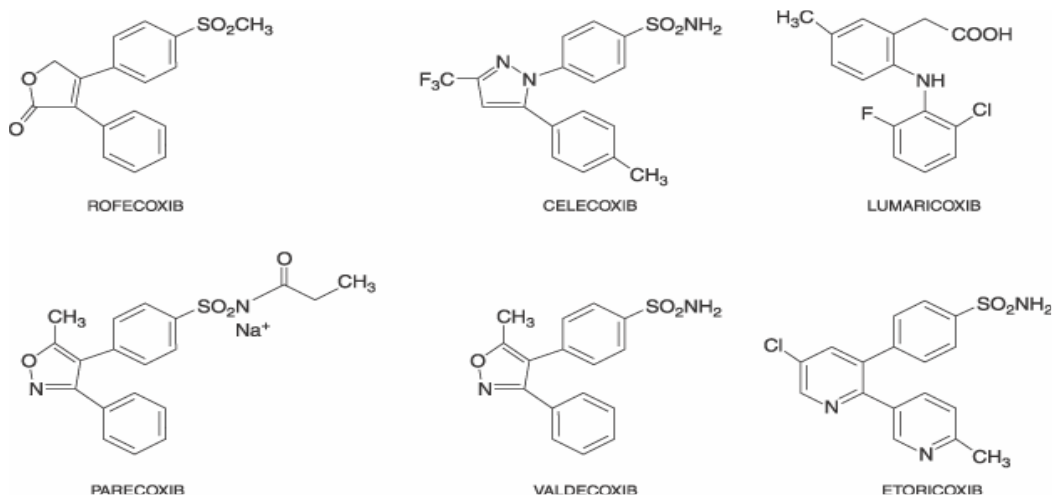
Otoimmün hastalıklar, metabolik sendrom, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler patolojiler dahil olmak üzere, enflamasyon birçok karmaşık hastalık ve bozukluğun gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Prostaglandinlerin enflamasyon üzerindeki düzenleyici rolleri göz önüne alındığında bu onları terapötik ajanlar için hedef haline getirmektedir (Ferrer ve diğ., 2019). COX inhibitörleri, seçici olmayan (geleneksel) NSAİ'ler ve COX-2 seçici NSAİ'ler (koksibler) olmak üzere ikiye ayrılır. Seçici olmayan NSAİ'ler kimyasal yapılarına bağlı olarak farklı güçte her iki COX izoformunu inhibe eder (Biava, 2018), (Şekil 2.20).



Şekil 2.20: Seçici olmayan NSAİ'ler ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması-Coşgun, 2018.

Seçici olmayan NSAİ'ler ağrı, iltihaplanma ve yüksek ateşi tedavi etmek için yaygın olarak reçete edilmelerine rağmen, kronik kullanımları ciddi gastrointestinal sistem ve böbrek hasarına neden olabilmektedir (Scarpelli ve diğ., 2016).

Koksib'ler, geleneksel nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlara benzer terapötik etkiler göstermek ve en önemlisi gastrointestinal yan etkilerini tolere edebilmek için geliştirilmiştir (Vardeny ve Solomon, 2008). Ancak hastaların önemli bir kısmında hipertansiyon, ödem ve konjestif kalp yetmezliği gelişmesi nedeniyle uzun süreli kullanımları sınırlıdır (Sharma ve Jawad, 2005), (Şekil 2.21).



Şekil 2.21: COX-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları-Burke ve diğ., 2006.

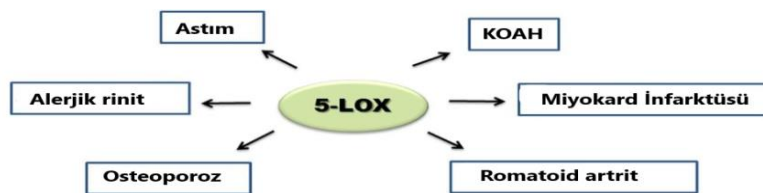
Kardiyovasküler risk oluşturmaları nedeniyle 2004 yılında Rofecoxib (Vioxx), 2005 yılında ülkemizde bulunmayan Valdecoxib piyasadan geri çekilmiştir (Ritter ve diğ., 2009). Şu an reçete edilen FDA onaylı tek COX-2 inhibitörü Celecoxib'tir (Celebrex) (Antoniu ve Malamas, 2007).

COX-2 indüksiyonu, hücre aktivasyonu, stres ve yaralanmaya genel bir yanıt olmasına rağmen, düzensiz ve aşırı COX-2 ekspresyonu, kolorektal kanser, romatoid artrit, mide kanseri, meme kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (Hla ve diğ., 1999). COX-2 enzimi, aşırı eksprese edildiğinde, iltihaplanmaya neden olan daha fazla prostaglandin üretimine yol açar ve ayrıca kanserin yayılmasına da katılır. Bu nedenle, COX-2, kanser kemoterapisinin yanı sıra enflamatuvar hastalıkların tedavisi için bir dizi kimyasal varlığın hücresel hedefi haline gelir (Singh ve Mittal, 2008).

COX-2, kanser hücrelerinin apoptotik direncini, çoğalmasını, anjiyogenezisini, istilasını ve metastazını desteklemektedir. COX-2 inhibisyonunun bir dizi kanser için anti-tümör etki sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu enzimi hedeflemek kanser tedavisi için umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Hashemi Goradel ve diğ., 2018). COX-2 seçici NSAİ ilaç grubundan olan selekoksib seçici inhibisyonun, COX-2 tarafından aktive edilen PGE2 miktarını azaltarak tümör büyümesini de azalttığı gözlemlenmiştir (Masferrer ve diğ., 2000; Zweifel ve diğ., 2002).

2.3.7. 5-Lipooksijenaz İnhibitörleri

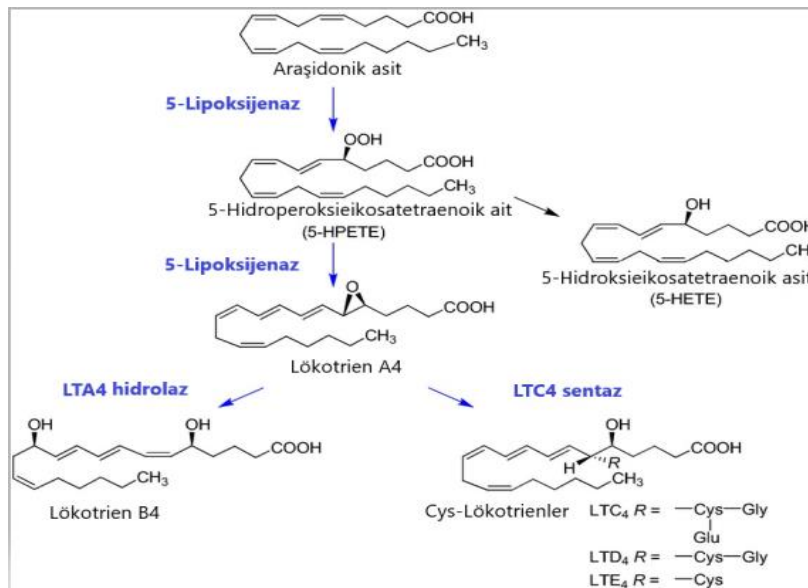
5-Lipoksijenaz (5-LOX) araşidonik asit kaskadının önemli bir enzimidir ve 5-LOX aktive edici protein olan FLAP yardımıyla biyoaktif lökotrienlerin (LT'ler) oluşumunu katalize eder. Bu biyosentetik yol, antijenler, mikroplar, sitokinler, oksidanlar, bağışıklık kompleksleri ve toksinler dahil olmak üzere çeşitli uyaranlarla tetiklenebilir (Yan ve diğ., 2021). LT'ler, astım, alerjik rinit gibi farklı hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar ve belirli kanser türlerinde patofizyolojik rol oynayan inflamatuvar araçlardır (Steinhilber ve Hofmann, 2014), (Şekil 2.22).



Şekil 2.22: 5-LOX'un patofizyolojik etkileri-Sinha ve diğ., 2019.

5-LOX'dan türetilen araşidonik asit metabolitlerinin, inflamatuvar reaksiyonların güçlü araçları olduğu gösterilmiştir (Montuschi, 2008). Ayrıca 5-LOX yolunun, özellikle prostat kanseri ve belirli lösemi formlarında olmak üzere tümör oluşumunda rol oynayabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir (Chen ve diğ., 2009). Farklı substratların oksijenlenme yerlerine göre 5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX, gibi farklı LOX izoformları vardır. 5-LOX, araşidonik asitten 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5-HPETE) ve LT üretimi ile ilişkilendirilen bunlar arasında en önde gelen izoformdur (Yamamoto, 1992).

5-LOX ekspresyonu, büyük ölçüde tipik olarak yüksek 5-LOX ekspresyonu ve enzimatik aktivite nedeniyle LT'lerin ana kaynağını oluşturan granülositler (nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller) ve monositler/makrofajlar gibi belirli lökosit tipleri ile sınırlıdır. Ayrıca 5-LOX ifadesi dendritik hücrelerde, mast hücrelerinde ve B-lenfositlerinde de tespit edilebilir (Peters-Golden ve Henderson, 2007). Dinlenme halindeki hücrelerde 5-LOX, hücre tipine bağlı olarak ya sitozolde ya da çekirdekte çözünür bir enzim olarak bulunur (Werz, 2002).



Şekil 2.23: 5-LOX yolu-Steinhilber ve Hofmann, 2013.

5-LOX, lökotrien biyosentezinde iki adımı katalize eder (Radmark ve diğ., 2015). 5-LOX, araşidonik asidi FLAP yardımıyla 5-HPETE'ye kataliz eder. 5-HPETE, glutatyon peroksidazlar tarafından karşılık gelen alkol 5-HETE'ye indirgenebilir (Munoz-Garcia ve diğ., 2014). Ardından bir dehidrasyon reaksiyonu, kararsız epoksit LTA₄'ün oluşmasına neden olur. Daha sonra LTA₄, LTA₄ hirolaz ile LTB₄'e hidroliz edilir veya LTC₄'ü vermek üzere

LTC4 sentaz tarafından kataliz edilir (Peters-Golden ve Brock, 2003). LTC4 daha sonra LTD4 veya LTE4 vermek üzere kataliz edilebilir. LTC4, LTE4 ve LTD4 sisteinil LT'ler (Cys LT'ler) olarak bilinir (Back ve diğ., 2014), (Şekil 2.23).

LTB4, fagositlerin damar duvarlarına yapışmasına, nötrofil degranülasyonuna ve süperoksit anyonlarının salınmasına yol açan nötrofiller, eozinofiller ve monositler için güçlü bir kemo-çekicidir. LTC4, LTE4 ve LTD4 , vasküler geçirgenliği artıran ve hava yollarından mukus salgılanmasını uyaran güçlü bronkokonstriktörlerdir (Werz ve Steinhilber, 2006). Mast hücreleri ve alveolar makrofajlar tarafından sentezlenen cysLT'ler, astımlı inflamasyonun otokrin ve parakrin aracılarıdır (Dahlen, 2006). Bu özellikler göz önüne alındığında, 5-LOX inhibitörlerinin astım, alerjik bozukluklar ve diğer enflamatuar hastalıkların tedavisi için terapötik potansiyele sahip olduğu görülmektedir (Werz, 2002). Genel olarak bronşiyal astım 5-LOX ile ilişkili başlıca hastalık olduğu kabul edilmektedir (Bruno ve diğ., 2018).

Genel olarak etki mekanizması temelinde 5-LOX inhibitörleri dört kategoride sınıflandırılmıştır, bunlar:

- 1) Aktif bölge demirinin indirgenmesiyle etki eden redoks aktif LOX inhibitörleri
- 2) Aktif bölge demirini şelatlayan hidroksamik asit veya N-hidroksiüre grupları içeren demir ligand inhibitörler
- 3) Redoks özellikleri olmaksızın LOX'a bağlanmak için araşidonik asit ile rekabet eden redoks tipi olmayan inhibitörler
- 4) Farklı etki modlarına sahip yeni sınıf inhibitörler (Orafai ve diğ., 2020).

Zileuton, FDA tarafından şimdiye kadar astım için onaylanmış tek 5-LOX inhibitörüdür ve demir ligand tipi inhibitör sınıfına aittir. Bununla birlikte, karaciğer toksisitesi, zayıf etki gücü ve kısa yarılanma ömrü gibi önemli dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle, karaciğer enzim testi ile birlikte daha yüksek uygulama sıklığı (uzatılmış salımlı bir dozaj formu sunulmuştur) gerektirir (Phillips ve diğ., 2020).

2.3.8. Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri

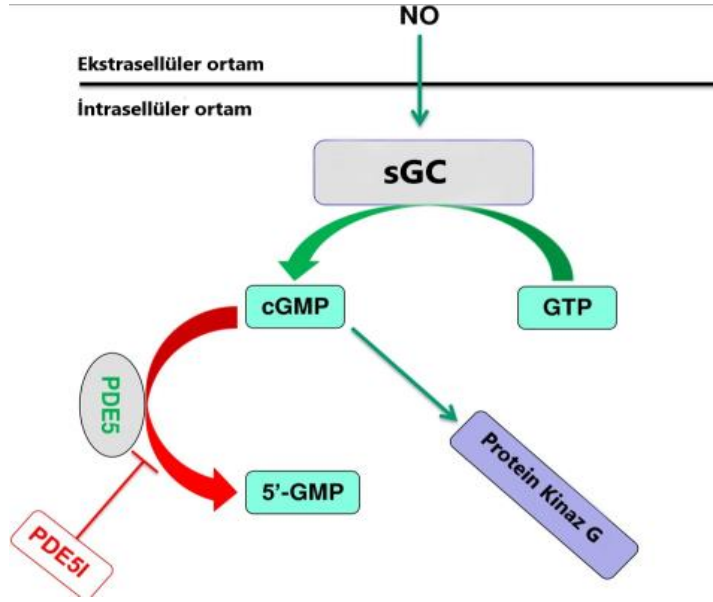
Siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) birincil ve ikincil haberci olarak tanımlanan moleküllerdir. Bu moleküller hücre içinde kalsiyum ve inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) ile belli bir uyum içerisinde hücre içi sinyalizasyonunu düzenlerler (Ashman ve diğ., 1963). Fosfodiesteraz enzimleri (PDE'ler) hücre içi ikincil

haberci moleküller olan cAMP ve cGMP'yi hidroliz ederek bu moleküllerin hücresele seviyelerini düzenleyen bir enzim ailesidir (Reffelman ve Kloner, 2009).

Bugüne kadar on bir farklı PDE ailesi tanımlanmıştır (Kukreja ve diğ., 2004) ve her PDE ailesi, N-terminali düzenleyici alanlarının uzunluğu ve karmaşıklığı açısından farklılık gösteren çoklu izoformlara sahiptir (Baillie ve diğ., 2019). Bunlar yapı, substrat spesifikliğı, inhibitör seçiciliğı, doku ve hücrelerdeki dağılım ile hücre altı dağılımları aracılığıyla düzenlenme biçimlerindeki farklılıklar gibi özellikler ile birbirlerinden ayrılmaktadır (Mehats ve diğ., 2002). PDE 5, 6 ve 9 cGMP için seçicidir, PDE 4, 7 ve 8 cAMP için seçicidir ve PDE 1, 2, 3, 10 ve 11, hem cAMP hem de cGMP'yi hidroliz edebilir (Afsar ve diğ., 2015).

PDE5, periferik arterlerin ve venöz damarların düz kas hücrelerinde, koroner ve pulmoner dolaşımda, penisin korpus kavernozumdaki vasküler düz kas hücrelerinde ve trombositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Reffelman ve Kloner, 2009). PDE5'in üç izoformu vardır. PDE5A1 ve PDE5A2 beyinde, akciğerde, vasküler düz kas hücrelerinde, renal proksimal tübülün tübüler epitel hücrelerinde ve medüller toplayıcı kanalda yaygın olarak eksprese edilirken, PDE5A3 sadece vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilir (Bender ve Beavo, 2006).

PDE5 spesifik olarak cGMP'yi hidroliz eder. cGMP, nitrik oksit aktivasyonu yoluyla çözünür guanilil siklazlar tarafından üretilir, daha sonra cGMP'ye bağılı protein kinaz G'yi aktive ederek büyüme, canlılık, endotelial geçirgenlik, iyon taşıma, düz kas gevşemesi, salgılama ve gen transkripsiyonu gibi çeşitli hücresele etkilere neden olur (Lugnier, 2006), (Şekil 2.24).



Şekil 2.24: cGMP sinyalleşme kaskadı- Coşkuner ve Özkan, 2021.

NO, Nitrik oksit; sGC, solubl Guanilat siklaz; GTP, Guanosin-5-trifosfat; cGMP, Guanozin 3' - 5'-siklik monofosfat; PDE5, Fosfodiesteraz 5 inhibitörü; 5'-GMP, 5'-Guanosin monofosfat

cGMP sinyalleşmesindeki kritik rolü göz önüne alındığında, PDE5, erektil disfonksiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon dahil olmak üzere bir dizi patolojik durumun tedavisi için farmakolojik olarak hedeflenmiştir (Baillie ve diğ., 2019). PDE5 inhibitörleri, PDE5 tarafından yönlendirilen cGMP hidrolizini seçici olarak inhibe ederek hücre içi cGMP'yi artırır. cGMP, hem natriüretik peptid sistemi hem de nitrik oksit (NO) için ikinci habercidir. Artan cGMP, vasküler düz kas hücrelerinde NO sinyalinin uzamasına neden olarak düz kas gevşemesine ve vazodilatasyona neden olur (Kuno ve diğ., 2011).

Erektil disfonksiyonun tedavisi için penis korpus kavernozumdaki cGMP seviyelerini düzenlemek için sildenafil gibi bir dizi PDE5 inhibitörünün geliştirilmesi ve başarılı klinik uygulaması, cGMP sinyal iletim yolundaki proteinlerin farmakolojik hedeflenmesinin başlıca örneğidir (Corbin, 2004). Bu PDE5 inhibitörleri daha sonra pulmoner arteriyel hipertansiyon ve alt üriner sistem semptomları gibi diğer klinik uygulamalar için onaylanmıştır ve klinik kullanımlarını diğer hastalıkları da kapsayacak şekilde genişletme çabaları halen devam etmektedir (Galie ve diğ., 2005; Andersson ve diğ., 2011).

1974'te sentezlenen Zaprinast ilk seçici PDE5 inhibitörü olarak tanımlanmıştır (Gibson, 2001). Ancak daha sonraki çalışmalar, zaprinastın aslında PDE5 için seçici olmadığını ortaya koymuştur (Andersson, 2018). Şu anda ABD'de FDA tarafından onaylanan

ve pazarlanan dört PDE5 inhibitörü vardır ve ayrıca ABD dışında pazarlanan iki ek PDE5 inhibitörü vardır (Baillie ve diğ., 2019), (Tablo 2.9).

Tablo 2.9: PDE5 inhibitörlerinin terapötik endikasyonları ve yan etkileri-Baillie ve diğ., 2019.

Bileşik (Popüler ticari isim/Onay)	Tedavide kullanım	Yan etkiler
Sildenafil (Viagra/FDA)	Eretil disfonksiyon Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Baş ağrısı, kızarma, hazımsızlık, burun tıkanıklığı ve fotofobi ve bulanık görme dahil görme bozukluğu
Vardenafil (Levitra/FDA)	Eretil disfonksiyon	Baş ağrısı, kızarma ve hazımsızlık
Tadalafil (Cialis/FDA)	Eretil disfonksiyon, iyi huylu prostat hiperplazis Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Baş ağrısı, hazımsızlık, sırt ağrısı ve miyalji
Avanafil (Stendra/FDA)	Eretil disfonksiyon	Baş ağrısı, kızarma ve nazofarenjit
Udenafil (Zydena/Güney Kore)	Eretil disfonksiyon ve hipertansiyon	Baş ağrısı, baş dönmesi, kızarıklık, burun tıkanıklığı, hazımsızlık ve görme bozukluğu
Mirodenafil (Mvix/Güney Kore)	Eretil disfonksiyon	Baş ağrısı, baş dönmesi, kızarıklık, burun tıkanıklığı, hazımsızlık ve görme bozukluğu

Pazarlanan birkaç PDE inhibitörünün başarısı, PDE'lerin birçok patolojik koşulda uygun terapötik hedefler olduklarını doğrular. Bununla birlikte, bireysel izoformları hedefleyememesinden kaynaklanan istenmeyen yan etkilerin varlığı, başarıyı sınırlayan en önemli faktördür. Diğer PDE ailelerinin inhibisyonunu hedefleyen önemli çabalara rağmen, 11 PDE familyasından yalnızca PDE 1, 3, 4 ve 5'in aktivitesini azaltan ajanların piyasaya sürülmüş olması dikkate değerdir (Baillie ve diğ., 2019).

2.3.9. 5- α Redüktaz İnhibisyonu

5- α Redüktazlar, testosteronun, güçlü bir androjen reseptörü ligandı olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü kataliz eden bir izoenzim ailesidir (Traish, 2012). Üç 5- α redüktaz izozimi keşfedilmiştir ve bunlar insan dokularında bir çok yerde eksprese edilir. Testosteron ve DHT farklı ancak tamamlayıcı işlevlere sahiptir. DHT, androjen reseptörüne testosterondan 2-5 kat daha yüksek bağlanma afinitesine ve testosterondan 10 kat daha yüksek androjen reseptör sinyali indüklemeye potansine sahiptir (Azzouni ve Mohler, 2012).

Üç 5- α redüktaz izozimi keşfedilmiştir. Tip 1 esas olarak deri ve karaciğerde eksprese edilirken. Tip 2 erkek cinsel organında ve prostatta eksprese edilir. Tip 1 ve tip 2 en çok araştırılanlardır ve esas olarak steroidlerin 5 α -indirgenmesinde rol oynarlar (Russel ve Wilson, 1994). Son yıllarda keşfedilen tip 3'ün ise düz kas ve prostat gibi androjen bağımlı dokuların dışında beyin, kalp ve diğer organlarda da olduğu gösterilmiştir (Welliver ve diğ., 2014). Tip 3, temel olarak yeni oluşan proteinlerin N-glikozilasyonundan sorumludur (Silhavy ve Bielas, 2010). Tip 3 konjenital eksiklik, hastaların zeka geriliği, serebellar ve oftalmolojik kusurlarla doğduğu nadir, otozomal resesif bir bozuklukla ilişkilendirilmiştir (Frezee, 2006) ve ayrıca ilerlemiş prostat kanserinde rolü olduğu kanıtlanmıştır (Uemura ve diğ., 2008).

5- α Redüktazlar, merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çok sayıda dokuda eksprese edilir ve erkek cinsel farklılaşması, gelişimi ve fizyolojisinde çok önemli bir rol oynar (Traish ve diğ., 2015). 5- α Redüktaz enziminin testosterondan katalizlediği steroid hormon DHT, testosteronun birincil aktif metabolitidir. DHT, erkek fetal gelişimi ve ergenlik döneminde, dış genital organların ve prostat bezinin normal gelişimi için gereklidir (Clark ve diğ., 2004).

DHT, akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri gibi birçok hastalıkta önemli bir role sahiptir (Cilotti ve diğ., 2001). DHT'nin rolü, 1974'te tip 2 5- α redüktaz eksikliğinin tanımlanmasından sonra keşfedildi (Imperato-McGinley ve diğ., 1974). Etkilenen yetişkinlerde ortalama plazma testosteron seviyeleri, normal deneklerinkiyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksektir ve ortalama plazma DHT seviyeleri önemli ölçüde daha düşük çıkmıştır (Peterson ve diğ., 1977). Bu erkeklerin normal iç genital organları vardır, ancak dış genital organları belirsizdir. Prostat hipoplastiktir, rektal muayenede ele gelmez ve transrektal ultrason veya manyetik rezonans görüntülemeye zorlukla fark edilir (Zhu ve Sun, 2005). Ancak bu hastalarda prostat kanseri ve iyi huylu prostat hiperplazisi hiç bildirilmemiştir (Wilson ve diğ., 1993).

5- α Redüktaz eksikliği ile doğan erkeklerin hiçbir zaman BPH ve prostat kanseri geliştirmedeğinin farkedilmesi, 5- α redüktaz inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Rittmaster, 1997). Çok sayıda bileşik geliştirilmiştir, ancak yalnızca iki ilaç FDA onaylıdır. Finasterid, BPH ve erkek tipi kellik tedavisi için, dutasterid ise BPH tedavisi için onaylanmıştır (Azzouni ve Mohler, 2012).

Finasterid, 5- α redüktaz tip 2'nin seçici ve güçlü bir rekabetçi inhibitörüdür. 1 mg veya 5 mg günlük dozlarda 6 haftalık kullanımdan sonra ortalama serum DHT düzeylerini sırasıyla %71 ve %72 oranında azaltmıştır (Drake ve diğ., 1999). Finasterid 6-8 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Erkek tipi kellik ve BPH tedavisi için sırasıyla 1 mg ve 5 mg günlük dozlarda onaylanmıştır (Finn ve diğ., 2006)

Dutasterid yaklaşık 5 haftalık bir yarı ömre sahiptir ve yalnızca BPH tedavisi için onaylanmıştır. Dutasterid, 5- α redüktaz tip 1 ve 2'yi inhibe eder. Dutasterid, 5 α -redüktaz tip 2'yi inhibe etmede finasteridden üç kat daha güçlüdür ve 6-10 hafta boyunca günde 5 mg ile tedavi edilen prostat kanserli erkeklerde intraprostatik DHT seviyelerinde %97 azalmaya neden olmuştur (Andriole ve diğ., 2004). FDA tarafından onaylanmamasına rağmen, klinisyenler hirsutizm yönetiminde 5- α redüktaz inhibitörleri kullanmışlardır (Salisbury ve Tadi, 2021).

Araştırmalar ve klinik deneyim, 5- α redüktaz inhibitörlerinin yan etkilerini bildirmiştir. Erektile disfonksiyon, boşalma hacminde azalma, libidoda azalma ve jinekomasti bu inhibitörlerin yan etkisidir. Bu semptomlardan kısmen DHT'nin azalması sorumludur, ancak aynı zamanda bahsedilen yan etkilere testosteron üretiminin azalması ve estradiolün baskın gelmesi de neden olmaktadır. 5- α Redüktaz inhibitörleri alan hastalarda ortostatik hipotansiyon da belgelenmiştir. Dutasterid tedavisi sıklıkla bir alfa-1 bloker olan tamsulosin ile birlikte kullanıldığından, ortostatik hipotansiyon daha yaygındır ve hastaların %18'e kadarında rapor edilmiştir. Sonuç olarak, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi semptomları ve halsizlik raporları vardır (Zito ve diğ., 2022).

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Enzimler, yaşamın oluşması ve idame ettirilmesi için gerekli olan biyokimyasal reaksiyonlarda kilit rol alırlar. Enzimlerin etkili katalitik güçleri vardır, aktivasyon enerjisini düşürmeleri, tepkime hızını arttırmaları ve substratlarına yüksek düzeyde spesifik olmaları gibi özellikleri onları biyolojik reaksiyonlar için uygun hale getirir. Alman kimyacı Richard Willstätter enzimlerin önemine vurgu yapmak için, yaşamın işbirliği halindeki seri enzim reaksiyonlarından ibaret olduğunu söylemiştir.

Enzimlerin canlı vücudundaki rolleri ve önemi anlaşıldıktan sonra yapı ve mekanizmalarının araştırılıp incelenmesi hız kazanmış ve klinik olarak hedeflenmeleri durumunda terapötik etkileri incelenmiştir. Bazı hastalıkların ve kalıtsal genetik bozuklukların etiyolojisine bakıldığında, bu patolojilere bir ya da daha fazla enzimin ekspresyonunun doğrudan eşlik ettiği, bazılarında ise bir enzimin aktivitesi sonucunda oluşan metabolitlerin veya enzimin fizyolojik işlevinin etkili olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, enzim etkinliğiyle yakından ilişkili bu hastalıkları tedavi etmek için enzim inhibitörleri geliştirilmiştir. Enzim inhibitörleri düzenli katalitik etkilerini geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz inhibisyon olmak üzere iki şekilde yapar. Geri dönüşümlü inhibisyonda inhibitör ortamdan uzaklaştırıldığında enzim aktif hale gelirken, geri dönüşümsüz inhibisyonda inhibitör enzime kovalent bağlarla bağlanmakta ve enzim aktivitesini inhibe etmektedir.

Günümüzde bir çok hastalık enzim inhibitörleri kullanılarak tedavi edilmektedir. Bu inhibitörler, hastalığın patogenezinde rol alan enzimi hedef almakta ve enzim inhibe edilerek tedavi sağlanmaktadır. Bu tez çalışmasında α -glukozidaz, CA, ACE, Top II, MAO, COX, 5-LOX, PDE5 ve 5- α redüktaz enzimlerinin anormal ekspresyonu sonucunda oluşan hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan inhibitörler özetlenmiştir.

α -Glukozidaz inhibitörleri, tip II diyabetli hastalarda glukozidaz aktivitesini inhibe ederek glukoz emilimini geciktirmekte ve postprandiyal hiperglisemiye kontrol altına almaktadır (Yin ve diğ., 2014). Ancak, tip II diyabetli hastalarda yaygın olarak kullanılmakla birlikte ciddi gastrointestinal yan etkilere neden oldukları bilinmektedir. Bu nedenle daha güvenli α -glukozidaz inhibitörlerine ihtiyaç vardır.

İnsan CA izoformlarının farklı dokularda eksprese edilmeleri ve glokom, retinopati, kanser, hemolitik anemi, ödem gibi çeşitli klinik bozuklukların patofizyolojisinde rol almaları onları potansiyel ilaç hedeflerinden biri haline getirir. CA inhibitörleri kapsamlı bir şekilde

alışılmış, klinik olarak çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için onaylanmıştır. Yüksek izozim seçiciliği olan CA inhibitörlerinin geliştirilmesi bu enzimlerin umut verici ilaç hedefleri olarak potansiyelini daha da arttıracaktır.

RAS'ın etkili ilaçlarla inhibe edilmesi klinik tıp açısından çok önemli bir gelişme olmuştur. ACE inhibitörleri, amjiotensin II oluşumunu inhibe ederek hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri anjiotensin II üretimini engeller, fakat ACE dışı yoldan da anjiotensin II retimi yapılır (Martin ve Krum, 2002). ACE inhibitörleri genelde iyi tolere edilen ilalardır. Ancak bu ilaçlar reçete edililirken artan bradikinin seviyelerinden kaynaklanan kalıcı öksürük ve anjioödem akılda tutulmalıdır.

Top II'ler DNA replikasyonu ve transkripsiyon gibi önemli süreçlerde yer alan, DNA topolojisini modüle eden enzimlerdir. Top II inhibitörleri, meme kanseri, akciğer kanseri, lenfoma gibi bir çok malignitenin tedavisinde kullanılmaktadır (Pendleton, 2014). Ancak bazı Top II inhibitörleri kanseri tedavi etmede başarı sağlamasına karşın, yine aynı ajanlar spesifik lösemilerin oluşumuyla bağlantılıdır (Delgado ve diğ., 2018). Dolayısıyla önemli yan etkilerden arındırılmış ve ikincil malignitelere sebep olmayan yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Ayrıca topoizomerazlar bakterilerde de bulunduğundan bu enzimlerin uzun bir süredir antibakteriyel ajanlar için hedef olduğu bilinmektedir ve buna yönelik daha etkili inhibitörler geliştirilmeye devam etmektedir (Hong ve Li., 2018).

MAO'lar, serotonin, norepinefrin, dopamin, -feniletilamin ve tiramin gibi çeşitli monoamin bileşiklerin oksidasyonunu katalize eden mitokondriyal bağlı enzimlerdir (Bortolato ve diğ., 2008). MAO aracılı monoamin katalizinin yan rnleri, H₂O₂, NH₃ ve aldehytler gibi nörotoksik potansiyele sahip birkaç kimyasal türü içerir (Tripathi ve Ayyanan, 2019). Bu nörotoksik yan ürünlerin ve artan MAO aktivasyonu sonucu konsantrasyonu değişen substratların (serotonin, dopamin ve norepineferin gibi) depresyon, Parkinson, Alzheimer gibi nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklarla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Behl ve diğ., 2021). MAO inhibitörleri, artmış MAO aktivasyonu baskılayarak bu hastalıkların tedavisinde başarılı bir kilinik geçmişe sahiptir.

COX'lar araşidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü kataliz eden enzimlerdir. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır, bu izoformlar doku dağılımları ve fizyolojik rolleri bakımından farklılık gösterir. COX-1 çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilir, mide mukozasını korumak ve böbrek kan akışını düzenlemek gibi görevleri

vardır (Grosser ve diğ., 2017). COX-2, ağrı, ateş ve enflamasyona aracılık eden indüklenebilir formdur, çoğu zaman sadece büyüme faktörleri ve sitokinler gibi uyaranlara yanıt olarak üretilir (Ranger, 2014). COX inhibitörleri NSAİ ve koksibler olmak iki sınıfa ayrılan, dünya çapında en çok reçete edilen ilaç grupları arasındadır. Ancak uzun süreli kullanıma bağlı ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu durumda iyileştirilmiş terapötik etkinliğe ve azaltılmış yan etkilere sahip COX inhibitörlerine acil ihtiyaç vardır (Mitchell ve diğ., 2021).

5-LOX, araşidonik asitten FLAP yardımıyla biyoaktif lökotrienlerin oluşmasını katalize eder (Yan ve diğ., 2021). LT'ler astım, alerjik rinit gibi rahatsızlıkların yanında kardiovasküler hastalıklar ve belirli kanser türlerinde patofizyolojik rol alan inflamatuvar araçlar olarak karşımıza çıkar (Steinhilber ve Hofmann, 2014). LT oluşumunu engellemek için farklı mekanizmalar çerçevesinde 5-LOX inhibitörleri geliştirilmeye çalışılmaktadır, ancak şu ana kadar sadece bir tane 5-LOX inhibitörü FDA tarafından onaylanmıştır. 5-LOX inhibitörlerinin karaciğer toksisitesi ve olumsuz farmakokinetik profili aşılması gereken önemli problemlerdir. Yeni ajanlar geliştirilirken amaç, yüksek inhibisyon düzeyi ve uygun biyoyararlanım çerçevesinde güvenli ve etkili terapötiklerin bulunmasıdır.

Fosfodiesteraz enzimleri cGMP ve cAMP'yi karşılık gelen nükleotid monofosfatlara dönüştürür (Refelman ve Kloner, 2009). PDE5 enzimi spesifik olarak cGMP'yi hidroliz eder (Lugnier, 2006). PDE5 enziminin belirli dokularda lokalize olması ve cGMP'nin düz kas gevşemesinde ve vazodilatasyonda rol alması PDE5 enziminin kataliz yolunu önemli kılar. PDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyon tedavisinde ilk basamak olarak kabul edilir. Bu inhibitörler aynı zamanda pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. PDE5 inhibitörlerinin FDA onayı nedeniyle yan etkileri kapsamlı bir şekilde belgelenmiş olup, PDE5 inhibitörlerinin klinik kullanımlarını sınırlayabilecek nedenler araştırılmıştır. Örneğin; sildenafilin gözde bulunan PDE6'yı inhibe etmesi ve görme bozukluğuna neden olabilmesi önemli yan etkilerden biridir. Sonuç olarak, yeni geliştirilecek olan PDE5 inhibitörlerinin spesifikliğine odaklanılmakta ve diğer hastalıkların tedavisi için endikasyonlar araştırılmaktadır (Baillie ve diğ., 2019).

5- α Redüktaz inhibitörleri uzun yıllardır BPH olan ve alt üriner sistem semptomları gelişmiş hastalarda kullanılmaktadır. Yaşlanan erkeklerde önemli bir sağlık sorunu olan bu durum hayat kalitesinde de azalmaya neden olmaktadır. 5- α Redüktaz inhibitörleri özellikle büyük prostat olduğu bilinen hastalarda, cerrahiye gereksinimi azaltmaktadır. Şu anda reçete edilen ilaçlar sadece kadar BPH ve erkek tipi saç dökülmesi için onaylanmış inhibitörlerdir. Ancak 5- α redüktazların prostat kanserindeki rolleri iyi bilindiğinden bu inhibitörlerin prostat

kanserinde ilerlemeyi azalttığına dair rapolar sunulmuş olup, prostat kanseriyle olan ilişkileri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Son olarak klinik çalışmalar bu inhibitörlerin erektil disfonksiyon, libidoda azalma ve jinekomasti gibi yan etkilerini de bildirmiştir (Zito ve diğ., 2022)

KAYNAKLAR

- AFSAR, B., ORTIZ, A., COVIC, A., GAIPOV, A., ESEN, T., GOLDSMITH, D., KANBAY, M., 2015, Phosphodiesterase type 5 inhibitors and kidney disease, *International Urology and Nephrology*, 47(9), 1521-1528.
- AHMED, W. S., GEETHAKUMARI, A. M., BISWAS, K. H., 2021, Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111128.
- AKSOY SAĞIRLI, P. (2015). *Enzimler*. [online], <https://avesis.istanbul.edu.tr/resume/downloadfile/aksoyp?key=d08e003a-46ac-4c03-81f5-554c5c6761ab&isFromSearch=true> [Ziyaret Tarihi: 12 Mayıs 2022].
- ALSSEMA, M., RUIJGROK, C., BLAAK, E. E., EGLI, L., DUSSORT, P., VINOY, S., DEKKER, J. M., DENISE ROBERTSON, M., 2021, Effects of alpha-glucosidase-inhibiting drugs on acute postprandial glucose and insulin responses: A systematic review and meta-analysis, *Nutrition & Diabetes*, 11(1), pp.1-9.
- ANDERSSON, K. E., 2018, PDE5 inhibitors–pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery, *British Journal of Pharmacology*, 175(13), 2554-2565.
- ANDERSSON, K. E., DE GROAT, W. C., MCVARY, K. T., LUE, T. F., MAGGI, M., ROEHRBORN, C. G., WYNDAELE, J. J., MELBY, T. AND VIKTRUP, L., 2011, Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism (s) of action, *Neurourology and Urodynamics*, 30(3), 292-301.
- ANDOH, T., ISHIDA, R., 1998, Catalytic inhibitors of DNA topoisomerase II, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1400(1-3), 155-171.
- ANDRIOLE, G. L., HUMPHREY, P., RAY, P., GLEAVE, M. E., TRACHTENBERG, J., THOMAS, L. N., LAZIER, C. B. AND RITTMASER, R. S., 2004, Effect of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer, *The Journal of Urology*, 172(3), 915-919.
- ANTONIOU, K., MALAMAS, M. & DROSOS, A. A., 2007, Clinical pharmacology of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(11), 1719-1732.

- ASHMAN, D. F., LIPTON, R., MELICOW, M. M., & PRICE, T. D., 1963, Isolation of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate from rat urine, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 11(4), 330-334.
- ASLAM, S., GUPTA, V., 2021, Carbonic anhydrase inhibitors, *StatPearls [Internet]*.
- AVENDAÑO, A., PARADISI, I., CAMMARATA-SCALISI, F., CALLEA, M., 2018, 5 α -Reductase type 2 deficiency: Is there a genotype-phenotype correlation? A review, *Hormones*, 17(2), 197-204.
- AZZOUNI, F., MOHLER, J., 2012, Role of 5 α -reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment, *Urology*, 79(6), 1197-1205.
- BÄCK, M., POWELL, W. S., DAHLÉN, S. E., DRAZEN, J. M., EVANS, J. F., SERHAN, C.N., SHIMIZU, T., YOKOMIZO, T. & ROVATI, G.E., 2014, Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7, *British Journal of Pharmacology*, 171(15), 3551-3574.
- BAGULEY, B. C., FERGUSON, L. R., 1998, Mutagenic properties of topoisomerase-targeted drugs, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1400(1-3), 213-222.
- BAILLIE, G. S., TEJEDA, G. S., KELLY, M. P., 2019, Therapeutic targeting of 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases: inhibition and beyond, *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(10), 770-796.
- BEHL, T., KAUR, D., SEHGAL, A., SINGH, S., SHARMA, N., ZENGİN, G., ANDRONIE-CIOARA, F. L., TOMA, M. M., BUNGAU, S., BUMBU, A. G., 2021, Role of monoamine oxidase activity in Alzheimer's disease: an insight into the therapeutic potential of inhibitors, *Molecules*, 26(12), p.3724.
- BEKPINAR S. ve ÜNLÜÇERÇİ Y. M., 2018, Enzimler, İçinde: GÜRDÖL F. (Ed.), *Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.*, İstanbul, TÜRKİYE.
- BENDER, A. T., BEAVO, J. A., 2006, Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use, *Pharmacological Reviews*, 58(3), 488-520.
- BEYDEMİR, Ş., ÇİFTÇİ, M., ÖZMEN, İ., OKUROĞLU, M. E. B., ÖZDEMİR, H., 2000, Effects of some medical drugs on enzyme activities of carbonic anhydrase from human

erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo, *Pharmacological Research*, 42(2), 187-191.

BHATIA, S., NAVED, T., SARDANA, S., 2018, Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 2.

BIAVA, M., 2018, Introduction to COX inhibitors, *Future Medicinal Chemistry*, 10(15), 1737-1740.

BILEN, K., ÖZEL, M., KÖSE, S., 2016, Using action research based on the predict-observe-explain strategy for teaching enzymes, *Turkish Journal of Education*, 5(2), 72-81.

BINGÖL, G., 1977, Vitaminler ve enzimler, *Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitabı Serisi, 90s, Ankara*.

BLOBAUM, A. L., MARNETT, L. J., 2007, Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(7), 1425-1441.

BORNSCHEUER, U. T., KAZLAUSKAS, R. J., 2004, Catalytic promiscuity in biocatalysis: using old enzymes to form new bonds and follow new pathways, *Angewandte Chemie International Edition*, 43(45), 6032-6040.

BORTOLATO, M., CHEN, K., SHIH, J.C., 2008, Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics, *Advanced drug delivery reviews*, 60(13-14), 1527-1533.

BROMBERG, K. D., OSHEROFF, N., 2003, Mechanism of action of topoisomerase II-targeted anticancer drugs, In *DNA Topoisomerases in Cancer Therapy* (pp. 53-78). Springer, Boston, MA.

BRUNO, F., SPAZIANO, G., LIPARULO, A., ROVIEZZO, F., NABAVI, S. M., SUREDA, A., FILOSA, R., D'AGOSTINO, B., 2018, Recent advances in the search for novel 5-lipoxygenase inhibitors for the treatment of asthma. *European journal of medicinal chemistry*, 153, 65-72.

BURDEN, D. A., OSHEROFF, N., 1998, Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 1400(1-3), 139-154.

BURKE, A., SMYTH, E., FITZGERALD, G. A., 2006, *Analjezik antipiretik ve antiinflamatuvar ajanlar*. Goodman ve Gilman'ın Terapötiklerin Farmakolojik Temeli. 11. baskı. New York, NY, ABD: McGraw-Hill.

- BUSH, N. G., EVANS-ROBERTS, K. & MAXWELL, A., 2015, DNA topoisomerases, *EcoSal Plus*, 6(2).
- BUZUN, K., BIELAWSKA, A., BIELAWSKI, K., GORNOWICZ, A., 2020, DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1781-1799.
- CAI, Z., 2014, Monoamine oxidase inhibitors: promising therapeutic agents for Alzheimer's disease, *Molecular medicine reports*, 9(5), 1533-1541.
- CAN, A., 2019, Enzimler. [online], <https://avesis.istanbul.edu.tr/resume/downloadfile/aysecan?key=a9575312-efa9-44c0-a487-60916fbc216d&isFromSearch=true> [Ziyaret Tarihi: 13 Mayıs 2022].
- CANTAGREL, V., LEFEBER, D. J., NG, B. G., GUAN, Z., SILHAVY, J. L., BIELAS, S. L., LEHLE, L., HOMBAUER, H., ADAMOWICZ, M., SWIEZEWSKA, E. & DE BROUWER, A. P., 2010, SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder, *Cell*, 142(2), 203-217.
- CHAMBERLAIN, S. R., BALDWIN, D. S., 2020, Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) in psychiatric practice: How to use them safely and effectively, *CNS drugs*, 35(7), 703-716.
- CHANDRASEKHARAN, N. V., DAI, H., ROOS, K. L. T., EVANSON, N. K., TOMSIK, J., ELTON, T. S., SIMMONS, D. L., 2002, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13926-13931.
- CHEN, Y., HU, Y., ZHANG, H., PENG, C., LI, S., 2009, Loss of the Alox5 gene impairs leukemia stem cells and prevents chronic myeloid leukemia, *Nature genetics*, 41(7), 783-792.
- CICCONE, L., CERRI, C., NENCETTI, S., ORLANDINI, E., 2021, Carbonic Anhydrase Inhibitors and Epilepsy: State of the Art and Future Perspectives, *Molecules*, 26(21), p.6380.
- CILOTTI, A., DANZA, G., SERIO, M., 2001, Clinical application of 5 α -reductase inhibitors, *Journal of endocrinological investigation*, 24(3), 199-203.
- CLARK, R.V., HERMANN, D.J., CUNNINGHAM, G. R., WILSON, T. H., MORRILL, B. B. & HOBBS, S., 2004, Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 89(5), 2179-2184.

- COPELAND, R. A., 2000, Enzymes: a practical introduction to structure, mechanism, and data analysis. *John Wiley & Sons*.
- CORBIN, J. D., 2004, Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction, *International journal of impotence research*, 16(1), S4-S7.
- CORNISH-BOWDEN, A., 2015, One hundred years of Michaelis–Menten kinetics, *Perspectives in Science*, 4, 3-9.
- COSKUNER, E. R., OZKAN, B., 2021, Reno-protective effects of Phosphodiesterase 5 inhibitors, *Clinical and Experimental Nephrology*, 25(6), 585-597.
- COŞGUN, S. 2018, *Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar*. [online], [.https://bursailkercekkcanftr.saglik.gov.tr/TR-178223/sunum-dosyasi.html](https://bursailkercekkcanftr.saglik.gov.tr/TR-178223/sunum-dosyasi.html) [Ziyaret Tarihi: 13 Mayıs 2022]
- CSERMELY, P., PALOTAI, R., NUSSINOV, R., 2010, Induced fit, conformational selection and independent dynamic segments: an extended view of binding events, *Nature Precedings*, 1-1.
- CUFFARO, D., NUTI, E., ROSSELLO, A., 2020, An overview of carbohydrate-based carbonic anhydrase inhibitors, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1906-1922.
- DAHLÉN, S. E., 2006, Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy?, *European journal of pharmacology*, 533(1-3), 40-56.
- DANNHARDT, G., KIEFER, W., 2001, Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects, *European journal of medicinal chemistry*, 36(2), 109-126.
- DARCY, N., GABRIELLI, B., 2017, Topoisomerase II inhibitors and poisons, and the influence of cell cycle checkpoints, *Current medicinal chemistry*, 24(15), 1504-1519.
- DE BEER, F., PETZER, J.P., PETZER, A., 2020, Monoamine oxidase inhibition by selected dye compounds, *Chemical Biology & Drug Design*, 95(3), 355-367.
- DELGADO, J. L., HSIEH, C. M., CHAN, N. L., HIASA, H., 2018, Topoisomerases as anticancer targets, *Biochemical Journal*, 475(2), 373-398.
- DEROSA, G., MAFFIOLI, P., 2012, α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice, *Archives of medical science: AMS*, 8(5), p.899.

- DRAKE, L., HORDINSKY, M., FIEDLER, V., SWINEHART, J., UNGER, W. P., COTTERILL, P. C., THIBOUTOT, D. M., LOWE, N., JACOBSON, C., WHITING, D., STIEGLITZ, S., 1999, The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(4), 550-554.
- EDMONDSON, D. E., BINDA, C., 2018, Monoamine oxidases. *Membrane protein complexes: Structure and function*, 117-139.
- FERRER, M. D., BUSQUETS-CORTÉS, C., CAPO, X., TEJADA, S., TUR, J. A., PONS, A., SUREDA, A., 2019, Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases, *Current medicinal chemistry*, 26(18), 3225-3241.
- FIRAT, O., YILDIZ, İ., 2020, Topoizomeraz II Enzim İnhibitörleri, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 356-372.
- FINN, D. A., BEADLES-BOHLING, A. S., BECKLEY, E. H., FORD, M. M., GILILLAND, K. R., GORIN-MEYER, R. E., WIREN, K. M., 2006, A new look at the 5 α -reductase inhibitor finasteride, *CNS drug reviews*, 12(1), 53-76.
- FITZGERALD, G. A., RICCIOTTI, E., 2011, Prostaglandins and Inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(5), 986-1000.
- FRANZEN, R., TOIS, J., 2003, Purine and sugar chemistry on solid phase-100 years after the Emil Fischer's Chemistry Nobel Prize 1902, *Combinatorial chemistry & High throughput screening*, 6(5), 433-444.
- FREEZE, H. H., 2006, Genetic defects in the human glycome, *Nature Reviews Genetics*, 7(7), 537-551.
- GALIÈ, N., GHOFrani, H. A., TORBICKI, A., BARST, R. J., RUBIN, L. J., BADESCH, D., FLEMING, T., PARPIA, T., BURGESS, G., BRANZI, A., GRIMMINGER, F., 2005, Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, *New England Journal of Medicine*, 353(20), 2148-2157.
- GIBSON, A., 2001, Phosphodiesterase 5 inhibitors and nitrgic transmission—from zaprinast to sildenafil, *European journal of pharmacology*, 411(1-2), 1-10.
- GILBERT, N.C., GERSTMEIER, J., SCHEXNAYDRE, E. E., BÖRNER, F., GARSCHA, U., NEAU, D. B., WERZ, O., NEWCOMER, M. E., 2020, Structural and mechanistic

insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products, *Nature Chemical Biology*, 16(7), pp.783-790.

GROSSER, T., THEKEN, K. N., FITZGERALD, G. A., 2017, Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(4), 611-622.

HADDAD, R. I., WEINSTEIN, L. J., WIECZOREK, T. J., BHATTACHARYA, N., RAFTOPOULOS, H., OSTER, M.W., ZHANG, X., LATHAM, V. M., COSTELLO, R., FAUCHER, J. & DEROSA, C., 2004, A phase II clinical and pharmacodynamic study of E7070 in patients with metastatic, recurrent, or refractory squamous cell carcinoma of the head and neck: modulation of retinoblastoma protein phosphorylation by a novel chloroindolyl sulfonamide cell cycle inhibitor, *Clinical Cancer Research*, 10(14), 4680-4687.

HANDE, K. R., 2008, Topoisomerase II inhibitors, *Update on cancer therapeutics*, 3(1), 13-26.

HASHEMI GORADEL, N., NAJAFI, M., SALEHI, E., FARHOOD, B., MORTEZAEE, K., 2019, Cyclooxygenase-2 in cancer: A review, *Journal of cellular physiology*, 234(5), 5683-5699.

HECKMANN, C. M., PARADISI, F., 2020, Looking back: A short history of the discovery of enzymes and how they became powerful chemical tools, *ChemCatChem*, 12(24), 6082-6102.

HEMALATHA, T., UMAMAHESWARI, T., KRITHIGA, G., SANKARANARAYANAN, P., PUVANAKRISHNAN, R., 2013, Enzymes in clinical medicine: An overview.

HLA, T., BISHOP-BAILEY, D., LIU, C. H., SCHAEFERS, H. J. & TRIFAN, O. C., 1999, Cyclooxygenase-1 and-2 isoenzymes, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 31(5), 551-557.

HONG, R., LI, X., 2019, Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches, *MedChemComm*, 10(1), 10-25.

HUGHES, G., LEWIS, J. C., 2018, Introduction: biocatalysis in industry, *Chemical Reviews*, 118(1), 1-3.

- IMPERATO-MCGINLEY, J., GUERRERO, L., GAUTIER, T. & PETERSON, R. E., 1974, Steroid 5α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism, *Science*, 186(4170), 1213-1215.
- JONG-ANURAKKUN, N., BHANDARI, M. R., KAWABATA, J., 2007, α -Glucosidase inhibitors from Devil tree (*Alstonia scholaris*), *Food Chemistry*, 103(4), 1319-1323.
- KADIHASANOĞLU, M., 2021, PDE5 inhibitörlerinin etkinliğinin optimize edilmesi, *Androloji Bülteni*, 23(3), 197-205.
- KOLTAI, T., RESHKIN, S. J., HARGUINDEY, S., 2020, An innovative approach to understanding and treating cancer: targeting p53: from etiopathogenesis to new therapeutic avenues. *Academic Press*.
- KRAUT, J., 1988, How do enzymes work?, *Science*, 242(4878), 533-540.
- KUKREJA, R. C., OCKAILI, R., SALLOUM, F., YIN, C., HAWKINS, J., DAS, A., XI, L., 2004, Cardioprotection with phosphodiesterase-5 inhibition—a novel preconditioning strategy, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 36(2), 165-173.
- KUMAR, S., NARWAL, S., KUMAR, V. & PRAKASH, O., 2011, α -Glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes, *Pharmacognosy reviews*, 5(9), p.19.
- KUMAR, S., RULHANIA, S., JASWAL, S., MONGA, V., 2021, Recent advances in the medicinal chemistry of carbonic anhydrase inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, p.112923.
- KUNO, Y., IYODA, M., SHIBATA, T., HIRAI, Y., AKIZAWA, T., 2011, Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, attenuates diabetic nephropathy in non-insulin-dependent Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats, *British journal of Pharmacology*, 162(6), 1389-1400.
- KURUMBAIL, R. G., KIEFER, J. R., MARNETT, L. J., 2001, Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition, *Current opinion in structural biology*, 11(6), 752-760.
- LABAN, T. S., SAADABADI, A., 2021, Monoamine oxidase inhibitors (MAOI). In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- LASKOWSKI JR, M. & QASIM, M. A., 2000, What can the structures of enzyme-inhibitor complexes tell us about the structures of enzyme substrate complexes?, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1477(1-2), 324-337.

- LAURENT, S., 2017, Antihypertensive drugs, *Pharmacological research*, 124, 116-125.
- LAVOIE, J. L., SIGMUND, C. D., 2003, Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system, *Endocrinology*, 144(6), 2179-2183.
- LEMIEUX, R. U., SPOHR, U., 1994, Concept for enzyme specificity 1, *Adv Carbohydr Chem Biochem*, 50(1).
- LONN, E. M., YUSUF S., JHA P., MONTAGUE T. J., TEO K. K., BENEDICT CR., PITT B., 1994, *Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation*, 90, 2056-2069.
- LUGNIER, C., 2006, Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents, *Pharmacology & Therapeutics*, 109(3), 366-398.
- MANZOOR, S., HODA, N., 2020, A comprehensive review of monoamine oxidase inhibitors as Anti-Alzheimer's disease agents: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206, p.112787.
- MARNETT, L. J., 2000, Cyclooxygenase mechanisms, *Current opinion in chemical biology*, 4(5), 545-552.
- MARTIN, J., KRUM, H., 2002, Role of valsartan and other angiotensin receptor blocking agents in the management of cardiovascular disease, *Pharmacological research*, 46(3), 203-212.
- MASFERRER, J. L., LEAHY, K. M., KOKI, A. T., ZWEIFEL, B. S., SETTLE, S. L., WOERNER, B. M., EDWARDS, D. A., FLICKINGER, A. G., MOORE, R. J., SEIBERT, K., 2000, Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitor, *Cancer research*, 60(5), 1306-1311.
- MEHATS, C., ANDERSEN, C. B., FILOPANTI, M., JIN, S. C. & CONTI, M., 2002, Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(1), 29-35.
- MENTZ, R. J., BAKRIS, G.L., WAEBER, B., 2013, John JV McMurray M, Gheorghiadu, Luis M. Ruilope, Aldo P. Maggioni, Karl Swedberg, Ileana L. Piña M, Fiuzat, Christopher M. O'Connor, Faiez Zannad and BP, *The past, present and future of renin–angiotensin aldosterone system inhibition. Int J Cardiol*, 167(5), 1677-1687.

- MISHRA, C. B., TIWARI, M., SUPURAN, C. T., 2020, Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: where are we today?, *Medicinal Research Reviews*, 40(6), 2485-2565.
- MITCHELL, J. A., KIRKBY, N. S., AHMETAJ-SHALA, B., ARMSTRONG, P. C., CRESCENTE, M., FERREIRA, P., PIRES, M. E. L., VAJA, R., WARNER, T. D., 2021, Cyclooxygenases and the cardiovascular system, *Pharmacology & Therapeutics*, 217, p.107624.
- MODAK, J. K., TIKHOMIROVA, A., GORRELL, R. J., RAHMAN, M. M., KOTSANAS, D., KORMAN, T. M., GARCIA-BUSTOS, J., KWOK, T., FERRERO, R. L., SUPURAN, C.T., ROUJEINIKOVA, A., 2019, Anti-Helicobacter pylori activity of ethoxzolamide, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 1660-1667.
- MONTUSCHI, P., 2008, Leukotrienes, antileukotrienes and asthma, *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(7), 647-656.
- MUÑOZ-GARCIA, A., THOMAS, C.P., KEENEY, D.S., ZHENG, Y., BRASH, A.R., 2014, The importance of the lipoxygenase-hepoxilin pathway in the mammalian epidermal barrier, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1841(3), 401-408.
- NA, Y. R., YOON, Y. N., SON, D., JUNG, D., GU, G. J. & SEOK, S. H., 2015, Consistent inhibition of cyclooxygenase drives macrophages towards the inflammatory phenotype, *PloS one*, 10(2), p.e0118203.
- NEBİOĞLU, D. (1985). *İlaç Geliştirmede Enzim İnhibitörlerinin Katkısı Ne Olabilir?* FABAD Farm. Bil. Der. 10, 287-298. [online] <http://dergi.fabad.org.tr/pdf/volum10/Issue4/5.pdf> [Ziyaret Tarihi: 10 Mayıs 2022].
- NELSON D. L., COX M. M., 2005, *Lehninger Biyokimyanın İlkeleri*, Palme Yayıncılık, Ankara, 975-8982-18-4.
- NI, M., HU, X., GONG, D. & ZHANG, G., 202, Inhibitory mechanism of vitexin on α -glucosidase and its synergy with acarbose, *Food Hydrocolloids*, 105, 105824.
- NICOTRA, A., PIERUCCI, F., PARVEZ, H., SENATORI, O., 2004, Monoamine oxidase expression during development and aging, *Neurotoxicology*, 25(1-2), 155-165.

- NITISS, J. L., 2009, Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy, *Nature Reviews Cancer*, 9(5), 338-350.
- OHTSUBO, T., SHIBATA, R., KAI, H., OKAMOTO, R., KUMAGAI, E., KAWANO, H., FUJIWARA, A., KITAZONO, T., MUROHARA, T. & ARIMA, H., 2019, Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with myocardial infarction or heart failure: a systematic review and meta-analysis, *Hypertension Research*, 42(5), 641-649.
- ORAFAT, A., MOUSAVIAN, M., ORAFAT, H., SADEGHIAN, H., 2020, An overview of lipoxygenase inhibitors with approach of in vivo studies, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 148, p.106411.
- ORLANDO, B. J., LUCIDO, M. J. & MALKOWSKI, M. G., 2015, The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2, *Journal of structural biology*, 189(1), 62-66.
- OSTADKARAMPOUR, M., PUTNINS, E. E., 2021, Monoamine oxidase inhibitors: a review of their anti-inflammatory therapeutic potential and mechanisms of action, *Frontiers in Pharmacology*, 12, 889.
- ÖZYILMAZ, G. (2018). *Enzimler*. [online], file:///C:/Users/melik/Downloads/Documents/228-67a104c0-08eb-4b20-8de0-0cbe81dd2b30.pdf [Ziyaret Tarihi: 14 Mayıs 2022].
- PATEL, S., RAUF, A., KHAN, H., ABU-IZNEID, T., 2017, Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317-325.
- PATIL, P., MANDAL, S., TOMAR, S.K., ANAND, S., 2015, Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes, *European journal of nutrition*, 54(6), 863-880.
- PENDLETON, M., LINDSEY JR, R. H., FELIX, C. A., GRIMWADE, D., OSHEROFF, N., 2014, Topoisomerase II and leukemia, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1310(1), 98-110.
- PENG, X., ZHANG, G., LIAO, Y. & GONG, D., 2016, Inhibitory kinetics and mechanism of kaempferol on α -glucosidase, *Food Chemistry*, 190, 207-215.
- PETERS-GOLDEN, M., BROCK, T.G., 2003, 5-lipoxygenase and FLAP, *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, 69(2-3), 99-109.

- PETERSON, R., 1977, E, Imperato-McGinley, J., Gautier, T., and Sturla, E. Male pseudohermaphroditism due to steroid»«-reductase deficiency. *Am. J. Med*, 62, p.170.
- PHILLIPS, O. A., BOSSO, M. A., EZEAMUZIE, C. I., 2020, Synthesis and structure-activity relationships of novel 5-(hydroxamic acid) methyl oxazolidinone derivatives as 5-lipoxygenase inhibitors, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 1471-1482.
- PINARD, M. A., BOONE, C.D., RIFE, B. D., SUPURAN, C. T., MCKENNA, R., 2013, Structural study of interaction between brinzolamide and dorzolamide inhibition of human carbonic anhydrases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(22), 7210-7215.
- PUGLIESE, N. R., MASI, S., TADDEI, S., 2020, The renin-angiotensin-aldosterone system: A crossroad from arterial hypertension to heart failure, *Heart Failure Reviews*, 25(1), 31-42.
- QURESHI, O. & DUA, A., 2019, COX inhibitors, [online], <https://europepmc.org/books/nbk549795> [Ziyaret Tarihi: 16 Nisan 2022].
- RABASA-LHORET, R., CHIASSEON, J.L., 2003, α -Glucosidase inhibitors. *International textbook of diabetes mellitus*.
- RÅDMARK, O., WERZ, O., STEINHILBER, D. & SAMUELSSON, B., 2015. 5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 331-339.
- RANA, R., 2021, ENALAPRIL. [online], <https://biopharmanotes.com/pharmacology-of-enalapril/> [Ziyaret Tarihi: 16 Nisan 2021].
- RANGER G. S., 2014, Current concepts in colorectal cancer prevention with cyclooxygenase inhibitors, *Anticancer research*, 34(11), 6277–6282.
- REFFELMANN, T., KLONER, R. A., 2009, Phosphodiesterase 5 inhibitors: are they cardioprotective?, *Cardiovascular Research*, 83(2), 204-212.
- REIMERS, A., LJUNG, H., 2019, An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(8), 909-915.
- RITTER, J. M., HARDING, I., WARREN, J. B., 2009, Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk, *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 503-508.
- RITTMASER, R. S., 1997, 5 α -reductase inhibitors, *Journal of Andrology*, 18(6), 582-587.

- ROBERTSON, J. G., 2007, Enzymes as a special class of therapeutic target: clinical drugs and modes of action, *Current opinion in structural biology*, 17(6), 674-679.
- RUSSELL, D. W., WILSON, J. D., 1994, Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes, *Annual review of biochemistry*, 63(1), 25-61.
- SABORY, A. A., 2009, Enzim inhibisyonu ve aktivasyonu: Genel bir teori, *İran Kimya Derneği Dergisi*, 6(2), 219-229.
- SALISBURY, B. H., TADI, P., 2021, 5 Alpha reductase inhibitors, In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- SCARPELLI, R., SASSO, O., PIOMELLI, D., 2016, A double whammy: Targeting both fatty acid amide hydrolase (FAAH) and cyclooxygenase (COX) to treat pain and inflammation, *ChemMedChem*, 11(12), 1242-1251.
- SECCI, D., BOLASCO, A., CHIMENTI, P. & CARRADORI, S., 2011, The state of the art of pyrazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors and antidepressant/anticonvulsant agents, *Current medicinal chemistry*, 18(33), 5114-5144.
- SELÇUK, Y., 2005, *ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri*. [online], http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/2002K-K_006.pdf [Ziyaret Tarihi: 10 Mayıs 2022].
- SEO, M. J., OH, D. K., 2017, Prostaglandin synthases: Molecular characterization and involvement in prostaglandin biosynthesis, *Progress in lipid research*, 66, 50-68.
- SHARMA, J. N. & JAWAD, N. M., 2005, Adverse effects of COX-2 inhibitors, *TheScientificWorldJOURNAL*, 5, 629-645.
- SINGH, P., MITTAL, A., 2008, Current status of COX-2 inhibitors, *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(1), 73-90.
- SINHA, S., DOBLE, M., MANJU, S. L., 2019, 5-Lipoxygenase as a drug target: A review on trends in inhibitors structural design, SAR and mechanism based approach, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(17), 3745-3759.
- STEINHILBER, D. & HOFMANN, B., 2014, Recent advances in the search for novel 5-lipoxygenase inhibitors, *Basic & Clinical pharmacology & toxicology*, 114(1), 70-77.
- SUPURAN, C. T., SCOZZAFAVA, A., 2000, Carbonic anhydrase and their therapeutic potential, *Exp Opin Ther Pat*, 10, 575-600.

- SUPURAN, C. T. & SCOZZAFAVA, A., 2007, Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry *Bioorganic & Medicinal chemistry*, 15(13), 4336-4350.
- SUPURAN, C. T., 2003, Indisulam: an anticancer sulfonamide in clinical development, *Expert opinion on investigational drugs*, 12(2), 283-287.
- SUPURAN, C. T., 2008, Carbonic anhydrases: Novel therapeutic applications for inhibitors and activators, *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 168-181.
- SUPURAN, C. T., 2012, Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 27(6), 759-772.
- SUPURAN, C. T., 2013, Carbonic anhydrase inhibitors: an editorial, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(6), 677-679.
- TACCONELLI, S., CAPONE, M. L., PATRIGNANI, P., 2004, Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors, *Current pharmaceutical design*, 10(6), 589-601.
- TAYLOR, D. L., KANG, M. S., BRENNAN, T. M., BRIDGES, C. G., SUNKARA, P. S. & TYMS, A. S., 1994, Inhibition of alpha-glucosidase I of the glycoprotein-processing enzymes by 6-O-butanoyl castanospermine (MDL 28,574) and its consequences in human immunodeficiency virus-infected T cells, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(8), 1780-1787.
- THAKUR, D. S., 2010, Topoisomerase II inhibitors in cancer treatment, *International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology*, 3(4), pp.1173-1181.
- TOPAL, Ş., 1985, Enzimler, Mikrobiyolojik Yolla Enzim Üretimi ve Bu Teknolojide Rennin'nin Yeri. *Gıda*, 10(1).
- TRAISH, A. M., 2012, 5 α -reductases in human physiology: an unfolding story, *Endocrine Practice*, 18(6), 965-975.
- TRAISH, A. M., MELCANGI, R. C., BORTOLATO, M., GARCIA-SEGURA, L. M., ZITZMANN, M., 2015, Adverse effects of 5 α -reductase inhibitors: what do we know, don't know, and need to know?, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(3), 177-198.
- TRIPATHI, R. K. P. & AYYANNAN, S. R., 2019, Monoamine oxidase-B inhibitors as potential neurotherapeutic agents: An overview and update. *Medicinal research reviews*, 39(5), 1603-1706.

- TURKBAY, B., LINDENBERG, M. L., ADLER, S., KURDZIEL, K. A., MCKINNEY, Y. L., WEAVER, J., VOCKE, C. D., ANVER, M., BRATSLAVSKY, G., ECLARINAL, P. AND KWARTENG, G., 2016, PET/CT imaging of renal cell carcinoma with 18F-VM4-037: a phase II pilot study, *Abdominal radiology*, 41(1), 109-118.
- UEMURA, M., TAMURA, K., CHUNG, S., HONMA, S., OKUYAMA, A., NAKAMURA, Y. & NAKAGAWA, H., 2008, Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer, *Cancer science*, 99(1), 81-86.
- VANN, K. R., OVIATT, A. A., OSHEROFF, N., 2021, Topoisomerase II poisons: converting essential enzymes into molecular scissors, *Biochemistry*, 60(21), 1630-1641.
- VARDENY, O., SOLOMON, S. D., 2008, Cyclooxygenase-2 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cardiovascular risk, *Cardiology clinics*, 26(4), 589-601.
- VILLA, G. T., HANEFELD, U., HOLLMANN, F., 2015, Biocatalysis, *Catalysis Letters*, 145(1), 309-345.
- WEIR, M. R. & HENRICH, W.L., 2000, Theoretical basis and clinical evidence for differential effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor subtype 1 blockers. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 9(4), 403-411.
- WEIR, M. R., 2006, Providing end-organ protection with renin–angiotensin system inhibition: the evidence so far, *The Journal of Clinical Hypertension*, 8(2), 99-107.
- WELLIVER, C., BUTCHER, M., POTINI, Y., MCVARY, K.T., 2014, Impact of alpha blockers, 5-alpha reductase inhibitors and combination therapy on sexual function, *Current Urology Reports*, 15(10), 1-8.
- WERZ, O. AND STEINHILBER, D., 2006, Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors, *Pharmacology & Therapeutics*, 112(3), 701-718.
- WERZ, O., 2002, 5-lipoxygenase: Cellular biology and molecular pharmacology, *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 1(1), 23-44.
- WILSON, J. D., GRIFFIN, J. E., RUSSELL, D.W., 1993, Steroid 5 α -reductase 2 deficiency, *Endocrine Reviews*, 14(5), 577-593.
- YAMAMOTO, S., 1992, Mammalian lipoxygenases: Molecular structures and functions, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1128(2-3), 117-131.

- YAN, M., ZHANG, S., LI, C., LIU, Y., ZHAO, J., WANG, Y. & ZHANG, L. 2021, 5-Lipoxygenase as an emerging target against life-like behavior, *Yaşlanma Araştırma İncelemeleri*, 69 , 101359.
- YANG, C. Y., YEN, Y. Y., HUNG, K. C., HSU, S. W., LAN, S. J, LIN, H. C., 2019, Inhibitory effects of pu-erh tea on alpha glucosidase and alpha amylase: A systemic review, *Nutrition & Diabetes*, 9(1), 1-6.
- YIN, Z., ZHANG, W., FENG, F., ZHANG, Y., KANG, W., 2014, α -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants, *Food Science and Human Wellness*, 3(3-4), 136-174.
- YOUDIM, M. B., BAKHLE, Y. S., 2006, Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness, *British journal of pharmacology*, 147(S1), 287-S296.
- YOUNG, R. N., 1999, Inhibitors of 5-lipoxygenase: a therapeutic potential yet to be fully realized?, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34(9), 671-685.
- ZAMAN, M. A., OPARIL, S., CALHOUN, D. A., 2002, Drugs targeting the renin–angiotensin–aldosterone system, *Nature reviews Drug discovery*, 1(8), 621-636.
- ZHANG, C., LV, Y., BAI, R. AND XIE, Y., 2021, Structural exploration of multifunctional monoamine oxidase B inhibitors as potential drug candidates against Alzheimer's disease, *Bioorganic Chemistry*, 114, 105070.
- ZHU, Y. S., SUN, G.H., 2005, Prostatta 5 α -redüktaz izozimleri, *Tıp bilimleri dergisi* (Taipei, Tayvan) , 25 (1), 1.
- ZITO, P. M., BISTAS, K.G., SYED, K., 2021, Finasteride. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- ZWEIFEL, B. S., DAVIS, T. W., ORNBERG, R. L. & MASFERRER, J. L., 2002, Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors, *Cancer Research*, 62(22), 6706-6711.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bilal	Soyadı	GÜLELİ
Doğum Yeri	ÇERMİK	Doğum Tarihi	01.01.1992
Uyruğu	T.C	TC. Kimlik No.	12800029372
E-mail	bilalguleli9@gmail.com	Tel.	05310139352

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lise	Çermik Lisesi	2013

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS puanı	(Diğer) Puan
İngilizce	Zayıf	Zayıf	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	Orta düzey
Microsoft PowerPoint	Orta düzey

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kamp ve doğa yürüyüşü, yüzmek, kitap okumak