



TÜRKİYE VE DÜNYADA ECZACILIK BİYOKİMYASI

Editör: Prof.Dr. Ümit Muhammet KOÇYİĞİT

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Eczacılık Biyokimyası

Editör

Prof.Dr. Ümit Muhammet KOÇYİĞİT

yaz
yayınları

2025

**Türkiye ve Dünyada Eczacılık
Biyokimyası**

Editör: Prof.Dr. Ümit Muhammet KOÇYİĞİT

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-61-1

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Diyabetik Mikroanjiyopatinin Biyokimyasal ve Moleküler Hedefleri: Monoklonal Antikor Temelli Tedavilerde Güncel Gelişmeler.....	1
--	----------

Gülşah DEMİRBAŞ, Lale DUYSAK

Enzim İnhibisyonunun Klinik Önemi: Diyabet Tedavisinde α-Glukozidaz ve α-Amilaz İnhibitörleri	17
--	-----------

Fatih DÖNMEZ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

DİYABETİK MİKROANJİYOPATİNİN BİYOKİMYASAL VE MOLEKÜLER HEDEFLERİ: MONOKLONAL ANTİKOR TEMELLİ TEDAVİLERDE GÜNCEL GELİŞMELER

Gülşah DEMİRBAŞ¹

Lale DUYSAK²

1. GİRİŞ VE HEDEFLENEN YOLAKLARIN ÖNEMİ

Diyabetik mikroanjyopati, diyabetin en yıkıcı komplikasyonlarından olup, özellikle diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik nefropati (DN) olarak kendini gösterir. Bu iki durum, sırasıyla yetişkinlerde körlüğün ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenleridir. Yıllarca ayrı patolojiler olarak ele alınmalarına rağmen, son yıllardaki moleküler araştırmalar DR ve DN'nin ortak biyokimyasal temellere dayandığını ve benzer patojenik yolları paylaştığını ortaya koymuştur (Li vd., 2023). Kronik hiperglisemi, her iki organda da oksidatif stres, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikimi ve pro-inflamatuvar durum gibi bir dizi hücreyel yanıtı tetikleyerek endotel disfonksiyonuna, bazal membran kalınlaşmasına ve mikrovasküler hasara yol açar (Aiello & Wong, 2000; Li vd., 2023).

¹ Lisans Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ORCID: 0009-0002-7366-1216.

² Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-7872-3880.

Bu ortak patogenezi, diyabetik panvasküler hastalık (DPD) kavramını gündeme getirmiş ve tek bir komplikasyona odaklanan tedavi yaklaşımlarının uzun vadede yetersiz kalabileceğini göstermiştir (Li vd., 2023). Bu nedenle, mikroanjiyopatinin temelindeki kritik moleküler mekanizmaları hedef alan yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Bu mekanizmalar arasında üç ana yolak öne çıkmaktadır: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) aracılı anjiyogenezi ve vasküler geçirgenlik, kronik inflamasyon ve Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta (TGF- β) gibi mediyatörlerin yönlendirdiği fibrozis (Donate-Correa vd., 2015; Kitada vd., 2010; Li vd., 2023). Monoklonal antikorlar (mAb'lar), bu yollardaki spesifik molekülleri yüksek afinite ve özgüllükle hedefleme yetenekleri sayesinde, diyabetik mikroanjiyopati tedavisinde bir devrim yaratma potansiyeli taşımaktadır. Bu bölümde, VEGF, inflamasyon ve fibrozis yollarını hedefleyen güncel ve geliştirilmekte olan monoklonal antikor tedavileri ile bu yaklaşımların moleküler temeli ve klinik yansımaları ele alınacaktır.

2. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) VE ANTİKOR TEMELLİ TEDAVİLER

2.1. VEGF'in Diyabetik Retinopati ve Nefropatideki Merkezi Rolü

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, özellikle VEGF-A izoformu, hem DR hem de DN patogenezinin merkezinde yer alan kilit bir sitokindir (Aiello & Wong, 2000; Yang & Liu, 2022). Normalde anjiyogenezi ve vasküler homeostaz için gerekli olan VEGF, diyabetin neden olduğu hipoksik ve pro-inflamatuar ortamda aşırı salgılanır. Retinada bu durum, patolojik neovaskülarizasyona (yeni, ancak kırılabilir ve sızıntıya eğilimli kan damarlarının oluşumu) ve artmış vasküler geçirgenliğe bağlı

maküla ödemeine neden olur. (Clermont vd., 1997; Funatsu vd., 2005). Benzer şekilde, böbrekte VEGF'in aşırı ekspresyonu, glomerüler endotel hücre hasarına, glomerüler filtrasyon bariyerinin önemli bir bileşeni olan podositlerin kaybına ve proteinüri gelişimine katkıda bulunur (Hanna vd., 2019; Kitada vd., 2010). Dolayısıyla, VEGF sinyal yolağının inhibisyonu, her iki mikroanjyopatik komplikasyonun ilerlemesini durdurmaya yönelik rasyonel bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır.

2.2. Anti-VEGF Monoklonal Antikorların Retinopati Tedavisindeki Başarısı

VEGF'yi hedef alan monoklonal antikorların intravitreal (göz içi) enjeksiyonu, son yirmi yılda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve özellikle diyabetik maküla ödemi (DMÖ) tedavisinde standart yaklaşım haline gelmiştir (Avery vd., 2006). Bu alanda kullanılan üç ana ajan; ranibizumab, bevacizumab ve aflibercept'tir.

Ranibizumab (Lucentis®), insanlaştırılmış bir rekombinant antikor fragmanıdır ve tüm aktif VEGF-A izoformlarını nötralize eder. Bevacizumab (Avastin®), aslında metastatik kolon kanseri için geliştirilmiş tam uzunlukta bir antikordur ancak DMÖ tedavisinde daha düşük maliyetli bir seçenek olarak "off-label" (endikasyon dışı) yaygın olarak kullanılmaktadır. Aflibercept (Eylea®) ise bir füzyon proteindir ve sadece VEGF-A'yı değil, aynı zamanda Plasental Büyüme Faktörü'nü (PIGF) de bağlayarak daha geniş bir etki spektrumu sunar (Ross vd., 2016).

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) tarafından yürütülen ve dönüm noktası niteliği taşıyan Protocol T çalışması, bu üç ajanı DMÖ tedavisinde karşılaştırmıştır. Bir yıllık sonuçlar, her üç ilacın da görme keskinliğini anlamlı ölçüde artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, başlangıç görme keskinliği daha düşük olan hastalarda

(20/50 veya daha kötü), afliberceptin bevacizumab ve ranibizumaba göre istatistiksel olarak üstün bir görme kazancı sağladığı bulunmuştur (Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ... & Beck, 2015). Beş yıllık takip sonuçları ise, bu ajanlarla elde edilen görme iyileşmelerinin uzun vadede sürdürülebilir olduğunu, ancak tedavi yükünün (gerekli enjeksiyon sayısı) önemli bir zorluk olmaya devam ettiğini doğrulamıştır (Glassman vd., 2020). Bu bulgular, anti-VEGF tedavisinin etkinliğini kanıtlarken, aynı zamanda hastanın başlangıç durumuna göre kişiselleştirilmiş tedavi seçiminin önemini vurgulamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Diyabetik Maküla Ödemi Tedavisinde Kullanılan Başlıca Anti-VEGF Ajanlarının Karşılaştırılması (Protocol T Çalışması Bulgularına Göre)

Özellik	Aflibercept (Eylea)	Ranibizumab (Lucentis)	Bevacizumab (Avastin)
Yapı	Füzyon Proteini (VEGF-R1/R2)	Antikor Fragmanı (Fab)	Tam Monoklonal Antikor (IgG 1)
Hedef	VEGF-A PIGF	VEGF-A	VEGF-A
FDA Onayı (DMÖ)	Evet	Evet	Hayır (Off-label kullanım)
1 Yıllık Görme Artışı (Ortalama)	+13.3 harf	+11.2 harf	+9.7 harf
1 Yıllık Görme Artışı (Başlangıç<20/50)	+18.9 harf	+14.2 harf	+11.8 harf
Yaklaşık Maliyet (Doz Başına)	\$1,950	\$1,200	\$50

Kaynak: DRCR.net, N Engl J Med 2015; 372:1193-1203 verilerinden derlenmiştir (Wells vd., 2015).

Anti-VEGF tedavisinin başarısına rağmen, sık intravitreal enjeksiyonların gerekliliği hastalar için önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu sorunu aşmak amacıyla, ilacın göz içinde daha uzun süre kalmasını sağlayan yeni formülasyonlar ve ilaç

salım sistemleri üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Biyobozunur polimerik mikroküreler ve yeniden doldurulabilir port dağıtım sistemleri (PDS) gibi teknolojiler, tedavi aralıklarını aylık uygulamalardan altı aya veya daha uzun sürelere uzatma potansiyeline sahiptir (Chang vd., 2025; Iyer vd., 2025).

2.3. VEGF ve Anjiyopoietin-2 Yolaklarını Çift Hedefleyen Yeni Nesil Monoklonal Antikorlar: Faricimab

Diyabetik mikroanjiyopati patofizyolojisinin sadece VEGF'den ibaret olmadığı anlaşılmıştır. Anjiyopoietin-2 (Ang-2) de vasküler destabilizasyon ve inflamasyonda rol oynayan bir diğer önemli faktördür. Ang-2, Tie-2 reseptör sinyalinin bozarak endotel hücrelerinin VEGF'ye duyarlılığını artırır ve inflamatuvar süreçleri tetikler (Wykoff vd., 2022). Bu nedenle, hem VEGF-A'yı hem de Ang-2'yi aynı anda hedeflemek, tek başına VEGF inhibisyonundan daha güçlü bir terapötik etki sağlayabilir.

Bu mantıkla geliştirilen Faricimab (Vabysmo®), her iki molekülü de nötralize eden ilk bispesifik (çift-özel) monoklonal antikordur. Klinik çalışmalar, faricimabın sadece vasküler sızıntıyı azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda inflamasyonu baskılayarak daha kapsamlı bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. DMÖ ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde, faricimabın 16 haftaya kadar uzatılabilen dozlama aralıklarıyla aflibercept kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır (Gao vd., 2025; Jing & Li, 2025). Bu durum, faricimabı daha az enjeksiyon gerektiren ve potansiyel olarak daha üstün bir tedavi seçeneği olarak konumlandırmaktadır. Faricimabın başarısı, mikroanjiyopati tedavisinde çoklu yolları hedefleyen stratejilerin geleceği için önemli bir kanıt teşkil etmektedir.

3. MONOKLONAL ANTİKORLARLA YENİ HEDEFLER: İNFLAMASYON VE FİBROZİS

Anti-VEGF tedavileri retinopati yönetiminde büyük bir başarı elde etmiş olsa da, hastaların bir kısmında yanıtızsızlık veya zamanla etkinin azalması gözlenmektedir. Ayrıca, bu tedavilerin diyabetik nefropati üzerindeki etkisi daha sınırlıdır. Bu durum, VEGF dışındaki patojenik mekanizmaların, özellikle de kronik inflamasyon ve fibrozisin, hastalığın ilerlemesindeki rolünü gündeme getirmiştir (Li vd., 2023; Pichler vd., 2017).

3.1. Diyabetik Mikroanjiyopatide Kronik İnflamasyonun Hedeflenmesi

Hiperglisemi, böbrek ve retinada düşük dereceli ancak kronik bir inflamatuvar yanıtı tetikler. Bu süreçte, interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin üretimi artar (Donate-Correa vd., 2015; Liu vd., 2024). Bu mediatörler, lökositlerin damar duvarına adezyonunu ve dokulara transmigrasyonunu artırarak tübülointerstisyel alanda oksidatif stres ve hücre hasarını şiddetlendirir ve böylece hastalığın ilerlemesinde kritik bir rol oynar (Sun & Kanwar, 2015).

Bu nedenle, inflamatuvar yolları hedefleyen monoklonal antikorlar, özellikle DN için umut vadeden bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Örneğin, TNF- α 'yı hedefleyen antikorların (infliximab, adalimumab gibi) hayvan modellerinde renal hasarı azalttığı gösterilmiştir. Ancak, bu ajanların sistemik immünsüpresyon ve enfeksiyon riski gibi potansiyel yan etkileri, diyabetik hastalarda klinik kullanımlarını sınırlamaktadır (Donate-Correa vd., 2015; Ma vd., 2025). Benzer şekilde, IL-1 β veya MCP-1'i hedefleyen antikorlarla yapılan klinik çalışmalar da henüz beklenen atılımı sağlayamamıştır. Bu durum, inflamatuvar kaskadın karmaşıklığına ve tek bir sitokinin hedeflenmesinin

genel süreci durdurmak için yeterli olmayabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, interlökin-33 (IL-33) sinyal yolunu inhibe eden tozorakimab gibi yeni nesil monoklonal antikorlar, daha spesifik yolakları hedefleyerek iyileştirilmiş bir güvenlik ve etkinlik profili sunma potansiyeline sahiptir ve hâlen klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. (Shi vd., 2024).

3.2. Fibrozisin Moleküler Düzenlenmesi ve Antikor Potansiyeli

Fibrozis, yani organlarda aşırı skar dokusu birikimi, diyabetik mikroanjyopatinin son aşamasıdır ve fonksiyon kaybının ana nedenidir. Hem retinada hem de böbrekte, kronik hasara yanıt olarak hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi artar ve bu durum glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve retinal skarlaşma ile sonuçlanır. Bu sürecin temel düzenleyicileri arasında, fibrozisi indükleyen Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta (TGF- β) ve Bağ Dokusu Büyüme Faktörü (CTGF) gibi profibrotik sitokinler yer almaktadır. (Klaassen vd., 2015; Tang vd., 2022).

TGF- β , fibrozisin ana düzenleyicisi olarak kabul edilir ve Smad sinyal yolağı üzerinden fibroblastları aktive ederek kollajen gibi matriks proteinlerinin sentezini uyarır (L. Wang vd., 2021). CTGF ise genellikle TGF- β 'nın downstream (alt akış) bir mediyatörü olarak işlev görür ve onun fibrotik etkilerini güçlendirir (Q. Wang vd., 2011).

Bu nedenle, TGF- β ve CTGF'yi hedefleyen monoklonal antikorlar, fibrozisi önlemek veya geri döndürmek için mantıklı bir strateji olarak görülmüştür. Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan bir Faz 2 çalışmasında, bir anti-TGF- β 1 antikoru (LY2382770) değerlendirilmiştir. Ancak, bu çalışma, antikoron plaseboya kıyasla böbrek fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatmada başarısız olması ve futilite (yararsızlık) nedeniyle erken sonlandırılmıştır (Voelker vd., 2017). Bu sonuç, tek başına TGF-

$\beta 1$ inhibisyonunun, yerleşik fibrozisi olan hastalarda etkili olmayabileceğini veya patofizyolojinin daha karmaşık olduğunu düşündürmüştür.

Diğer yandan, anti-CTGF antikoru olan FG-3019 (pamrevlumab) ile yapılan bir Faz 1 çalışması, diyabet ve mikroalbüminürisi olan hastalarda daha umut verici sonuçlar vermiştir. Çalışma, FG-3019'un iyi tolere edildiğini ve albüminüride bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Adler vd., 2010). Bu bulgular, CTGF'nin daha spesifik ve potansiyel olarak daha güvenli bir hedef olabileceğini ima etmektedir. Ancak bu ön sonuçların daha büyük, randomize kontrollü çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Fibrozis tedavisindeki bu zorluklar, hastalığın erken evrelerinde müdahalenin ve muhtemelen çoklu yolları hedefleyen kombinasyon tedavilerinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Tablo 2. Diyabetik Nefropati Tedavisinde Değerlendirilen Anti-Fibrotik ve Anti-İnflamatuvar Monoklonal Antikorlar

Monoklonal Antikor	Hedef Molekül	Çalışma Fazı	Sonuçlar	Referans
LY2382770	TGF-B1	Faz 2	Futilite nedeniyle erken sonlandırıldı; plaseboya üstünlük göstermedi.	(Voelker vd., 2017)
FG-3019 (Pamrevlumab)	CTGF	Faz 1	İyi tolere edildi; albüminüride azalma gözlemlendi.	(Adler vd., 2010)
MEDI-3506 (Tozorakimab)	IL-33	Preklinik/ Erken klinik	Daha spesifik anti-inflamatuvar etki potansiyeli.	(Shi vd., 2024)
Anti- TNF- α Ajanları	TNF- α	Hayvan Modelleri	Renal hasarda azalma; sistemik yan etki endişeleri.	(Donate-Correa vd., 2015; Ma vd., 2025)

Kaynak: Çeşitli klinik ve preklinik çalışmalardan derlenmiştir.

4. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Diyabetik mikroanjiyopatinin moleküler hedeflerine yönelik monoklonal antikor tedavileri, özellikle diyabetik retinopati alanında, son yirmi yılda paradigmayı değiştiren bir başarıya imza atmıştır. Anti-VEGF ajanları, milyonlarca hastanın görme yetisini korumuş ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmıştır. Faricimab gibi çift hedefli antikorların ortaya çıkışı, daha az tedavi yükü ile daha kapsamlı bir etki potansiyeli sunarak bu başarıyı bir adım öteye taşımıştır. Bununla birlikte, mevcut tedavilerin diyabetik nefropati üzerindeki etkilerinin sınırlı kalması ve bazı hastalarda tedaviye yanıtızsızlık, patofizyolojinin karmaşıklığını ve henüz karşılanmamış önemli tıbbi ihtiyaçların varlığını göstermektedir.

4.1. Çoklu Hedefli Tedavi Stratejileri

Gelecekteki tedavi stratejilerinin, tek bir yolağı hedeflemek yerine, hastalığın çok yönlü doğasını yansıtan kombinasyon terapilerine odaklanması muhtemeldir. Monoklonal antikorların, diyabet tedavisinde zaten kendilerini kanıtlamış olan diğer ilaç sınıflarıyla birleştirilmesi, sinerjistik etkiler yaratma potansiyeli taşımaktadır. Örneğin, Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2i) ve Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), sadece kan şekerini kontrol etmekle kalmayıp, aynı zamanda anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve hemodinamik faydalar sağlayarak böbrek ve kalp koruması gösteren ilaçlardır (Li vd., 2023; Tanios & Ziyadeh, 2012). Bir anti-VEGF veya anti-fibrotik monoklonal antikorun, bir SGLT2 inhibitörü ile kombinasyonu, hem vasküler hasarı hem de metabolik ve inflammatuar anormallikleri aynı anda hedefleyerek daha güçlü bir koruma sağlayabilir. Bu tür kombinasyonların etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren klinik çalışmalar, diyabetik mikroanjiyopati tedavisinde yeni bir çıkış açabilir.

Ayrıca, hem retina hem de böbrek için ortak tedavi stratejileri geliştirme ihtiyacı giderek daha belirgin hale gelmektedir. DR ve DN'nin ortak moleküler temelleri göz önüne alındığında, her iki komplikasyonu da aynı anda hedefleyebilen sistemik tedaviler veya kombinasyonlar, hastaların genel prognozunu iyileştirebilir ve tedavi yükünü azaltabilir. Bu, diyabetik panvasküler hastalık yönetimine bütüncül bir yaklaşım getirilmesi anlamına gelmektedir (Li vd., 2023).

4.2. Monoklonal Antikor Tedavilerinin Zorlukları ve Geleceği

Monoklonal antikorların yaygın kullanımının önündeki en büyük engellerden biri yüksek maliyetleridir. Özellikle yeni nesil antikorların fiyatları, sağlık sistemleri ve hastalar için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Biyobenzer antikorların geliştirilmesi, bu maliyetleri düşürerek tedavilere erişimi artırma potansiyeli taşımaktadır. Bir diğer önemli zorluk ise uygulama yöntemidir. Anti-VEGF tedavileri için gereken sık intravitreal enjeksiyonlar, hasta uyumunu düşüren ve enfeksiyon gibi riskler taşıyan invaziv bir prosedürdür. Uzun etkili formülasyonlar ve port dağıtım sistemleri bu sorunu hafifletebilir, ancak ideal çözüm, daha az invaziv veya sistemik olarak uygulanabilen etkili tedavilerin geliştirilmesidir.

Gelecekte, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları monoklonal antikor tedavilerinin merkezinde yer alacaktır. Hastaların genetik profillerine veya spesifik biyobelirteç seviyelerine (örneğin, idrar veya kandaki CTGF, MCP-1 seviyeleri) göre hangi tedaviden en çok fayda göreceğini öngörmek mümkün olabilir (Adler vd., 2010; Liu vd., 2024). Bu, doğru hastaya doğru zamanda doğru tedaviyi vererek hem etkinliği artıracak hem de gereksiz tedavilerden ve maliyetlerden kaçınmayı sağlayacaktır. Sonuç olarak, monoklonal antikorlar diyabetik mikroanjiyopati tedavisinde güçlü bir silah olmaya devam edecektir. Araştırmalar,

daha etkili, daha güvenli, daha uygun maliyetli ve daha kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunmak için moleküler hedeflerin ve terapötik stratejilerin sınırlarını zorlamaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

- Adler, S. G., Schwartz, S., Williams, M. E., Arauz-Pacheco, C., Bolton, W. K., Lee, T., Li, D., Neff, T. B., Urquilla, P. R., & Sewell, K. L. (2010). Phase 1 Study of Anti-CTGF Monoclonal Antibody in Patients with Diabetes and Microalbuminuria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(8), 1420–1428. <https://doi.org/10.2215/CJN.09321209>
- Aiello, L. P., & Wong, J.-S. (2000). Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney International*, 58, S113–S119. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x>
- Avery, R. L., Pearlman, J., Pieramici, D. J., Rabena, M. D., Castellarin, A. A., Nasir, M. A., Giust, M. J., Wendel, R., & Patel, A. (2006). Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 113(10), 1695-1705.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.064>
- Chang, R. S., Walker, J., Mujeeb, A. A., Kadiyala, P., Pisupati, K., Jamison, J., Schwendeman, A., Haggag, Y., Antonetti, D. A., Castro, M. G., & Schwendeman, S. P. (2025). Local controlled release of stabilized monoclonal antibodies. *Journal of Controlled Release*, 383, 113743. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113743>
- Clermont, A. C., Aiello, L. P., Mori, F., Aiello, L. M., & Bursell, S.-E. (1997). Vascular Endothelial Growth Factor and Severity of Nonproliferative Diabetic Retinopathy Mediate Retinal Hemodynamics In Vivo: A Potential Role for Vascular Endothelial Growth Factor in the Progression of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 124(4), 433–446. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)70860-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)70860-8)

- Donate-Correa, J., Martín-Núñez, E., Muros-de-Fuentes, M., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2015). Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/948417>
- Funatsu, H., Yamashita, H., Sakata, K., Noma, H., Mimura, T., Suzuki, M., Eguchi, S., & Hori, S. (2005). Vitreous Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule 1 Are Related to Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 112(5), 806–816. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2004.11.045>
- Gao, M., Liu, C., Zeng, Y., Wu, X., & Duan, J. (2025). Progress in the treatment of diabetic macular edema with faricimab: a review. *Frontiers in Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1682311>
- Glassman, A. R., Wells, J. A., Josic, K., Maguire, M. G., Antoszyk, A. N., Baker, C., Beaulieu, W. T., Elman, M. J., Jampol, L. M., & Sun, J. K. (2020). Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*, 127(9), 1201–1210. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2020.03.021>
- Hanna, R. M., Barsoum, M., Arman, F., Selamet, U., Hasnain, H., & Kurtz, I. (2019). Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney International*, 96(3), 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>
- Iyer, S., Lee, C., & Amiji, M. M. (2025). Biodegradable polymeric microsphere formulations of full-length anti-VEGF antibody bevacizumab for sustained intraocular delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 15(9), 3149–3160. <https://doi.org/10.1007/s13346-025->

01795-y

- Jing, Y., & Li, D. (2025). Faricimab for retinal vein occlusion: a review of current evidence and future perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1646806>
- Kitada, M., Zhang, Z., Mima, A., & King, G. L. (2010). Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(3), 77–89. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00018.x>
- Klaassen, I., van Geest, R. J., Kuiper, E. J., van Noorden, C. J. F., & Schlingemann, R. O. (2015). The role of CTGF in diabetic retinopathy. *Experimental Eye Research*, 133, 37–48. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.10.016>
- Li, Y., Liu, Y., Liu, S., Gao, M., Wang, W., Chen, K., Huang, L., & Liu, Y. (2023). Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 152. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
- Liu, Y., Xu, K., Xiang, Y., Ma, B., Li, H., Li, Y., Shi, Y., Li, S., & Bai, Y. (2024). Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076>
- Ma, L., Liu, D., Yu, Y., Li, Z., & Wang, Q. (2025). Immune-mediated renal injury in diabetic kidney disease: from mechanisms to therapy. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1587806>
- Pichler, R., Afkarian, M., Dieter, B. P., & Tuttle, K. R. (2017). Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 312(4), F716–F731.

<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00314.2016>

- Ross, E. L., Hutton, D. W., Stein, J. D., Bressler, N. M., Jampol, L. M., & Glassman, A. R. (2016). Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment. *JAMA Ophthalmology*, 134(8), 888. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1669>
- Shi, L., Wei, T., Liang, Z., Li, C., Liu, T., & Fan, W. (2024). A new dawn for Diabetic kidney disease: interleukin receptor antagonists. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 990. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05798-0>
- Sun, L., & Kanwar, Y. S. (2015). Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy. *Kidney International*, 88(4), 662–665. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.250>
- Tang, J., Liu, F., Cooper, M. E., & Chai, Z. (2022). Renal fibrosis as a hallmark of diabetic kidney disease: potential role of targeting transforming growth factor-beta (TGF- β) and related molecules. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 26(8), 721–738. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2133698>
- Tanios, B. Y., & Ziyadeh, F. N. (2012). Emerging Therapies for Diabetic Nephropathy Patients: Beyond Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Nephron Extra*, 2(1), 278–282. <https://doi.org/10.1159/000343312>
- Voelker, J., Berg, P. H., Sheetz, M., Duffin, K., Shen, T., Moser, B., Greene, T., Blumenthal, S. S., Rychlik, I., Yagil, Y., Zaoui, P., & Lewis, J. B. (2017). Anti-TGF- β 1 Antibody Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(3), 953–962.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2015111230>

- Wang, L., Wang, H.-L., Liu, T.-T., & Lan, H.-Y. (2021). TGF- β as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7881. <https://doi.org/10.3390/ijms22157881>
- Wang, Q., Usinger, W., Nichols, B., Gray, J., Xu, L., Seeley, T. W., Brenner, M., Guo, G., Zhang, W., Oliver, N., Lin, A., & Yeowell, D. (2011). Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 4(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-4>
- Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., Antoszyk, A. N., ... & Beck, R. W. (2015). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>
- Wykoff, C. C., Abreu, F., Adamis, A. P., Basu, K., Eichenbaum, D. A., Haskova, Z., Lin, H., Loewenstein, A., Mohan, S., Pearce, I. A., Sakamoto, T., Schlottmann, P. G., Silverman, D., Sun, J. K., Wells, J. A., Willis, J. R., Tadayoni, R., Aaberg, T., Abbey, A., ... Zheutlin, J. (2022). Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *The Lancet*, 399(10326), 741–755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00018-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00018-6)
- Yang, J., & Liu, Z. (2022). Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816400>

ENZİM İNHİBİSYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ: DİYABET TEDAVİSİNDE α -GLUKOZİDAZ VE α -AMİLAZ İNHİBİTÖRLERİ

Fatih DÖNMEZ¹

1. GİRİŞ

Diyet karbonhidratları, insan beslenmesinde başlıca enerji kaynağı olmakla birlikte, hızlı sindirim ve emilimleri postprandiyal glisemik dalgalanmalara yol açarak tip 2 diyabetin gelişiminde kritik rollere sahiptirler (Mphasha ve Vagiri, 2025). Karbonhidratların sindiriminde görev alan α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri, kompleks polisakkaritleri glukoza parçalayan temel hidrolazlardır (Jha vd., 2025). Bu nedenle yemek sonrası kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesinde kilit rollere sahiptirler. Bu enzimlerin aktivitesinin inhibisyonu ile glukoz emilimi gecikmekte ve bu durum tip 2 diyabet hastalarında hipergliseminin önlenmesine yardımcı olmaktadır (Kashtoh ve Baek, 2023). Klinikte kullanılan sentetik inhibitörlerin özellikle gastrointestinal yan etkileri, bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (Derosa ve Maffioli, 2012). Dolayısıyla, doğal kaynaklı fitokimyasalların α -amilaz ve α -glukozidaz üzerindeki inhibitör etkileri, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir alternatif veya tamamlayıcı strateji olarak kabul edilmektedir (Haguet vd., 2023).

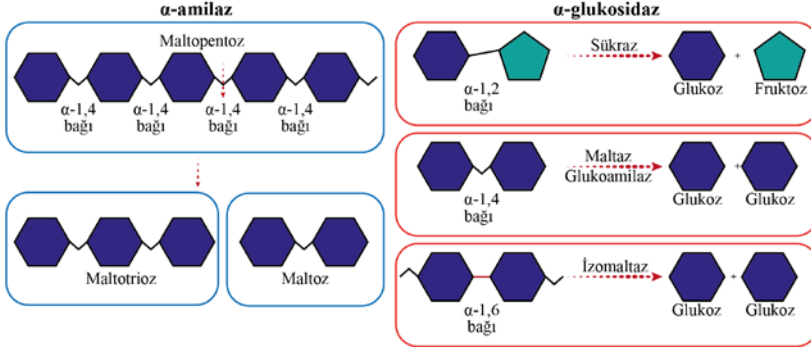
¹ Araştırma Görevlisi Doktor, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3958-1028.

2. KARBONHİDRAT SİNDİRİMİNDE ROL ALAN ENZİMLER

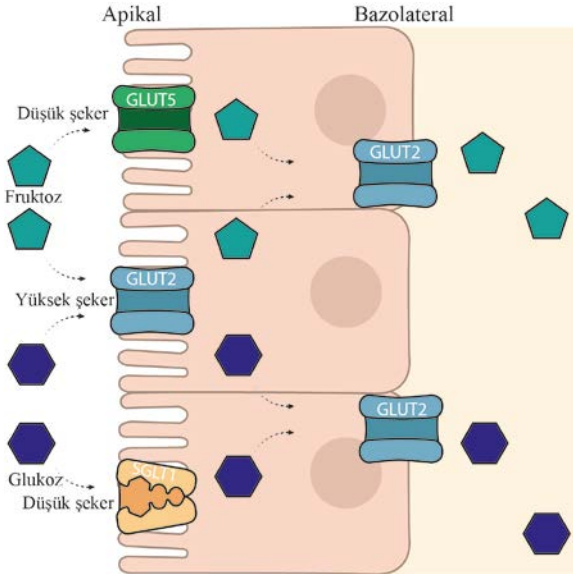
Diyet karbonhidratları insan diyetindeki ana enerji kaynağı ve yemek sonrası kan şekeri düzeylerinin ana belirleyicileridir (Giacco vd., 2016). Yemek sonrası glukoz ve insülin düzeylerindeki uzun süreli artış insülin direncine neden olabilir ve bu da diyabet gelişme riskini arttırmaktadır (Araya vd., 2002). İnsanlarda alınan karbonhidratlar tükürük ve pankreatik α -amilazlar ve ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunan α -glukozidazlar tarafından hızla sindirilerek enterositler boyunca glukoz taşıyıcıları tarafından taşınan emilebilir monosakkaritlere dönüştürülmektedir (Hanhineva vd., 2010). α -amilaz (EC 3.2.1.1), polimerik zincirlerin α -1,4 glikozidik bağlarındaki nişastayı maltoz, maltotrioz ve dekstrinlere hidrolize etmektedir (Ba vd., 2013). İnsanlarda, ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunan maltaz-glukoamilaz (EC 3.2.1.20 ve 3.2.1.3) ve sükras-izomaltaz (EC 3.2.1.48 ve 3.2.1.10) olmak üzere dört α -glukozidaz enzimi glukoz oluşturmak amacıyla karbonhidrat sindirimini tamamlamaktadır (Tannous vd., 2023). Sükras, sakarozdaki α -1,2 glikozidik bağlarını hidrolize ederek glukoz ve fruktoz; izomaltaz, α -sınır dekstrinler ve izomaltazdaki α -1,6 glikozidik bağlarını hidrolize ederek glukoz ve maltaz/glukoamilaz ise tüm sakaritlerdeki α -1,4 glikozidik bağlarını hidrolize ederek glukoz oluşturmaktadırlar (Şekil 1.) (Barber vd., 2022).

Bağırsak lümeninde yer alan monosakkaritler, özgül membran taşıyıcıları aracılığıyla enterositler tarafından emilmektedir. Fruktoz, apikal membranda bulunan Glukoz taşıyıcı 5 (GLUT5) aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hücre içine alınırken; glukoz sodyum-glukoz ko-taşıyıcı 1 (SGLT1) proteini üzerinden sodyum iyonu ile birlikte kotransport mekanizmasıyla absorbe edilmektedir (Navale ve Paranjape, 2016). Lümendeki şeker konsantrasyonunun yüksek olduğu

koşullarda, apikal yüzeyde eksprese edilen GLUT2 de bu süreçte katkıda bulunmaktadır. Hücre içine alınan monosakkaritlerin sistemik dolaşıma taşınması ise bazolateral membranda yer alan GLUT2 aracılığıyla gerçekleşmektedir (Şekil 2.) (Koepsell, 2020).



Şekil 1. α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerinin hidrolitik reaksiyonları (Barber vd., 2022)



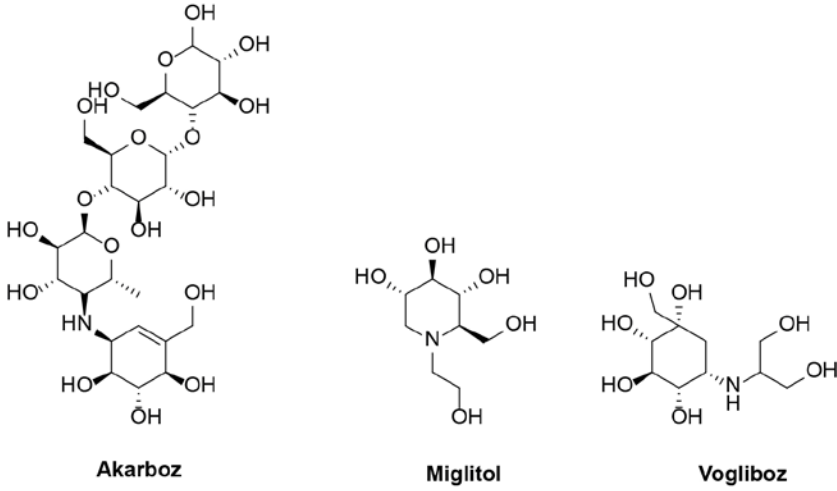
Şekil 2. Hidrolize uğrayan monosakkaritlerin bağırsak lümeninden kan dolaşımına taşınması (Barber vd., 2022)

3. KLİNİK OLARAK KULLANILAN α -AMİLAZ ve α -GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

α -amilaz ve α -glukozidaz inhibitörleri, özellikle diyabet tedavisi tedavisinde karbonhidrat metabolizmasının yönetiminde hayati öneme sahiptirler (Khan vd., 2024). Bu enzimler, polisakkaritleri daha sonra kan dolaşımına emilen basit şekerlere dönüştüren hidroliz sürecinde önemli bir rol oynar (Sinha, 2015). α -amilaz nişasta hidrolizinin ilk adımını katalize ederek onu oligosakkaritlere parçalar, daha sonra α -glukozidaz tarafından glukozu kadar olan hidrolizi gerçekleştirir (Tulin vd., 2024). Bu enzimlerin inhibisyonu ile sırasıyla yemek sonrası karbonhidratların hidrolizi ve glukoz emilimi azaltılarak hipergliseminin önlenmesi amaçlamaktadır (Ravnikar vd., 2024).

Akarboz, Vogliboz ve Miglitol Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve bu iki enzimi inhibe ederek hiperglisemiyi azaltan α -glukozidaz inhibitörleri ilaç kategorisinde bulunan üç inhibitördür (Şekil 3.) (Khan vd., 2024). Bu enzimlerin inhibisyonu ile karbonhidrat emilimi azalır ve diyabetik hastalarda yemek kaynaklı glisemik indekse katkıda bulunarak postprandiyal hiperglisemiyi etkili bir şekilde azaltır (Bingöl, 2024).

Bu inhibitörlerin her biri, ince bağırsağın fırça kenar hücrelerinde bulunan α -glukozidaz enzimini inhibe ederek etki gösterir (Dash vd., 2018). Doğal bir tetrasakkaritin modifikasyonu olan akarboz α -glukozidazların aktif merkezlerine yüksek afinitesi ve stabilitesi nedeniyle gastrointestinal sistemden glukoz emilimini etkili bir şekilde yavaşlatır (Derosa ve Maffioli, 2012). Miglitol, farmakokinetik açıdan akarboz ve voglibozdan farklı olarak oral uygulamadan sonra daha fazla emilmektedir (Sugihara vd., 2014). Vogliboz α -glukozidaz enzimlerini diğer iki etken maddeye göre daha seçici bir şekilde inhibe eder, bu yüzden daha az yan etki potansiyeline sahiptir (Özenver vd., 2020).



Şekil 3. Akarboz, miglitol ve vogliboz yapıları (Dash vd., 2018).

Bu ajanlar yalnızca postprandiyal glisemiği baskılamakla kalmayıp, α -glukozidaz ve α -amilaz üzerindeki etkileri aracılığıyla tip 2 diyabetli hastalarda glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerini de anlamlı şekilde azaltmaktadır (Cai vd., 2013). Her üç ilaç da enzim inhibisyonlarının yanında yemek sonrası insülin yanıtını modüle etmeye yardımcı olmaktadır. Özellikle miglitol, inkretin hormonları üzerindeki olumlu etkileriyle diğer ajanlardan ayrılmakta ve glisemik kontrolün güçlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (Ueno vd., 2015). Bu nedenle söz konusu ilaçlar, yalnızca monoterapi olarak değil, aynı zamanda diğer antidiyabetik ajanlarla kombinasyon halinde de klinik açıdan yarar sağlamaktadır. Nitekim yapılan çalışmalar, kombinasyon tedavilerinde glisemik kontrolün daha etkin sağlanabildiğini ve hastalara ek faydalar sunulabildiğini göstermiştir (Van de Laar, 2008). Dolayısıyla, akarboz, miglitol ve vogliboz benzer etki mekanizmalarına sahip olsalar da klinik etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından birbirinden ayrılmaktadır (Derosa ve Maffioli, 2012).

4. YAN ETKİLER VE SINIRLILIKLAR

Akarboz, miglitol ve vogliboz kullanımı hastanın tedaviye uyumunu sınırlayabilecek gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır (Yousefnejad vd., 2023). Yaygın yan etkiler arasında, sindirilmemiş karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmesinden kaynaklanan karın ağrısı, ishal, kusma, gaz ve şişkinlik bulunur (Liu vd., 2019). Akarboz daha belirgin gastrointestinal rahatsızlıklara neden olurken; miglitol kısmen emildiği için kolon fermantasyonu daha az gerçekleşmekte böylelikle bu etkilerin bazıları daha az görülmektedir (Dash vd., 2018). Vogliboz seçici etkisinden dolayı diğer ikisine kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Dabhi vd., 2013). Her üç ajan da hipoglisemiye yol açabiliyorken bu risk insülin ve insülin salgılatıcılar ile birlikte kullanıldığında daha da artmaktadır (Sugihara vd., 2014). Bununla birlikte akarbozun uzun süreli kullanımında karaciğer enzimleri yükselmekte ve böylelikle hepatotoksisiteye neden olabileceği gösterilmektedir (Lin vd., 2021).

5. DOĞAL KAYNAKLI İNHİBİTÖRLER

Sindirim enzimlerinin (α -amilaz ve α -glukosidaz) inhibisyonunda doğal kaynaklı bileşikler önemli bir yere sahiptir (Rangel-Galvan vd., 2024). Bu bileşikler genellikle bitkilerde sekonder metabolitler olarak bulunmakta ve çeşitli mekanizmalarla enzim-substrat etkileşimini bozarak etki göstermektedirler (Shehadeh vd., 2021). Bu gruptaki bileşikler genel olarak fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve saponinler, polisakkaritler ve yağ asitleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tran vd., 2020).

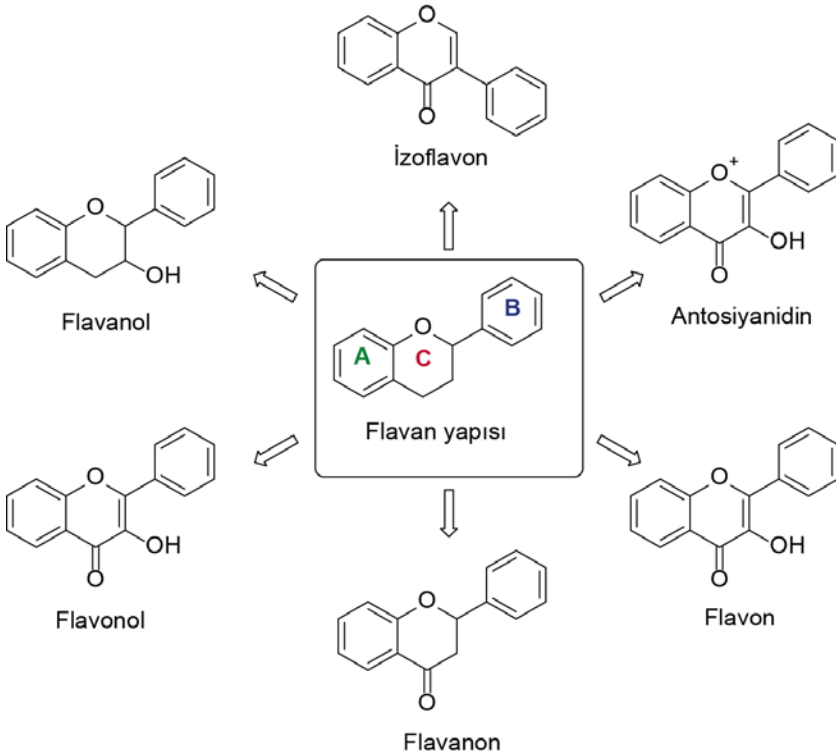
5.1. Fenolik Asitler

Fenolik asitler, fenolik bileşiklerin en büyük gruplarından birini oluşturmaktadır. Tipik olarak bir karboksil grubu ve aromatik halkaya bağlı bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren yapılarıyla diğer fenoliklerden ayırt edilebilirler (Bhattacharya vd., 2010). Aromatik halkaya bağlı hidroksil grupları ve diğer fonksiyonel gruplar, fenolik asitlerin biyoaktif özelliklerini belirler (Valanciene vd., 2020). Fenolik asitler, hidroksibenzoik asitler (C6-C1 yapısı) ve hidroksisinnamik asitler (C6-C3 yapısı) olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır. Yaygın hidroksibenzoik asitlere gallik asit, siringik asit, protokateşik asit, p-hidroksibenzoik asit, vanilik asit, gentistik asit ve salisilik asit örnek verilebilirken, hidroksisinnamik asitlere kafeik asit, p-kumarik asit, ferulik asit ve sinapik asit örnek verilebilir (Sun ve Shahrajabian, 2023). Fenolik asitler diyabet tedavisinde bu iki enzimi aromatik halkada bulunan hidroksil ve metoksi gruplarının sayısına bağlı olarak inhibisyon gerçekleştirmektedirler (Malunga vd., 2018). Fenolik asitlerin bu inhibitör etkileri hidrojen bağı ya da enzimin aktif bölgeleriyle oluşturduğu kovalent olmayan hidrofobik etkileşimler aracılığıyla göstermektedirler (Aleixandre vd., 2022; Guan vd., 2022).

5.2. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan önemli bir polifenolik bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Farklılaşmış yapılarından dolayı çok fazla biyolojik aktivitelere sahiptirler. Böylelikle hem bitki sağlığı hem de insan beslenmesi için çok önemli rol oynamaktadırlar (Mutha vd., 2021). Flavonoidler fenilpropanoid yoluyla sentezlenmektedir ve temel yapısını A, B ve C olarak adlandırılan üç halkada düzenlenmiş 15 karbonlu flavan çekirdeği oluşturur (Güven vd., 2019). Halkaların (A, B, C) yer değiştirmesi ve farklı oksidasyon seviyeleri, çeşitli flavonoid alt sınıflarını meydana getirir (Pietta, 2000).

Flavonoidlerin sınıflandırması flavanonlar, flavanoller, flavonoller, flavonlar, izoflavonlar ve antosiyanidinler olmak üzere altı ana alt sınıftan oluşmaktadır. Her biri kendi spesifik moleküler yapıları ve hidroksil veya diğer fonksiyonel grupların pozisyonu ile tanımlanır (Güven vd., 2019; Rivera-Yanez vd., 2021). Flavonoidlerin bu temel yapıları başta hidroksil, metoksi veya glikozitler olmak üzere çeşitli fonksiyonel grupların süstitüsüyonu ile farklılaşmaktadır. Bu grupların eklenmesiyle flavonoidler benzersiz biyolojik aktiviteler ve yapısal çeşitlilikler kazanır (Simons vd., 2005; Vukics ve Guttman, 2008).



Şekil 4. Flavan ve flavonoid alt gruplarının kimyasal yapısı (Güven vd., 2019)

Flavonoidlerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri üzerindeki inhibe edici etkileri, büyük ölçüde özgül yapısal özelliklerine ve enzimlerin aktif bölgeleriyle gerçekleştirdikleri

moleküler etkileşimlere dayanan karmaşık yapı-aktivite ilişkileri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Hidroksil gruplarının varlığı ve dağılımı enzim inhibisyonunda önemli rol oynar; B halkasındaki C3' ve C4' pozisyonlarındaki serbest OH grupları, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimler yoluyla α -glukozidaz inhibisyonunu artırırken, C3 hidroksilasyonu α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri için farklılıklar gösterir (Lam vd., 2024; Tang vd., 2020; Cao ve Chen, 2012). Her ne kadar metoksi ve metilasyon modifikasyonları biyoyararlanımı artırsa da hidrojen bağı donörlerini ortadan kaldırmaları ve molekülün polaritesini değiştirmeleri nedeniyle genellikle inhibisyon potansiyelinde azalmaya yol açmaktadır (Ćorković vd., 2022; Tang vd., 2020). Benzer şekilde, glikozilasyon ile artan hidrofobik etkileşimlere rağmen, sterik hacimdeki artış ve bağlanma geometrisindeki değişim nedeniyle genellikle enzim inhibisyonu azalmaktadır (Chen vd., 2025). Polimerizasyon ve biflavonoid yapılar, multivalen etkileşimler aracılığıyla bağlanma afinitesini artırırken daha küçük aktif bölgelerde sterik engellemelerden dolayı sınırlandırmaktadır (Zhu vd., 2020). C2=C3 ve C4=O gruplarını içeren konjüge sistem, enzim bağlanması için elektronik stabilizasyon ve uygun geometri sağlayarak optimal inhibisyon için kritik öneme sahiptir (Lam vd., 2024). Ayrıca, aromatik halkaların π -etkileşim kapasitesi, π - π istiflenme ve hidrofobik etkileşimler yoluyla aktif bölge yakınındaki triptofan ve fenilalanin kalıntılarına bağlanmayı kolaylaştırmakta, böylece katalitik aktiviteyi azaltan konformasyonel değişikliklere katkıda bulunmaktadır (Lam vd., 2024; Zhu vd., 2020). Bu çok yönlü moleküler mekanizmalar, flavonoidlerin karbonhidrat hidrolizini gerçekleştiren enzimlere karşı gösterdikleri çift yönlü inhibisyon etkisinin temel belirleyicileridir.

5.3. Diğer Fitokimyasal İçerikler

Fenolik asitler ve flavonoidlerin dışında alkaloidler, terpenoidler, saponinler, polisakkaritler, yağ asitleri tanenler,

lignanlar, glikozitler, steroller ve benzeri fitokimyasal gruplar da α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerine karşı inhibitör potansiyel göstermektedir (Tran vd., 2020). Bu bileşiklerin etki mekanizmaları, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, elektrostatik çekimler ve sterik faktörlerin katkısıyla şekillenen, diğer fitokimyasal sınıflarda tanımlanan mekanizmalarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir (Şöhretoğlu vd., 2023).

6. SONUÇ

Karbonhidrat sindiriminde görev alan α -amilaz ve α -glukozidaz enzimleri, postprandiyal glisemik yanıtın düzenlenmesinde önemli rollere sahiptirler. Bu enzimlerin aktivitesinin inhibisyonu, glukoz emilim hızını düşürerek hiperglisemiye önlemekte ve tip 2 diyabetin kontrolünde önemli bir terapötik strateji olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak kullanılan akarboz, miglitol ve vogliboz gibi α -glukozidaz inhibitörleri bu anlamda etkinlik göstermelerine karşın, gastrointestinal yan etkiler ve uzun süreli kullanım kısıtlılıkları nedeniyle alternatif inhibitörlere gereksinim duyulmaktadır.

Doğal kaynaklı fitokimyasal bileşikler, çok yönlü yapısal çeşitlilikleri ve biyolojik aktiviteleri ile α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerinin inhibisyonunda önemli bir potansiyel olarak görülmektedirler. Fenolik asitler ve flavonoidler üzerine yapılan çalışmalar, hidrojen bağı, π - π etkileşimleri ve elektrostatik çekim gibi mekanizmalar ile güçlü inhibisyon göstermektedir. Bunun yanında alkaloidler, terpenoidler, saponinler, polisakkaritler, yağ asitleri, tanenler, lignanlar, glikozitler ve steroller gibi diğer fitokimyasal gruplar da benzer mekanizmalar aracılığıyla α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerini inhibe etmektedir. Ancak bu gruplara yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bunun temel nedeni ise, söz konusu bileşiklerin bitkilerde düşük miktarlarda bulunması ve izolasyonun zor olmasıdır.

Sonuç olarak, doğal inhibitörlerin karbonhidrat sindirim enzimleri üzerindeki etkileri, diyabet tedavisinde farmakolojik ajanlara alternatif veya tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilecek potansiyele sahiptir. Daha kapsamlı fitokimyasal taramalar, izolasyon tekniklerinin geliştirilmesi ve klinik doğrulama çalışmalarının artmasıyla birlikte, bu doğal bileşiklerin diyabet yönetiminde daha etkin ve güvenilir adaylar olarak ön plana çıkması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Aleixandre, A., Gil, J. V., Sineiro, J., & Rosell, C. M. (2022). Understanding phenolic acids inhibition of α -amylase and α -glucosidase and influence of reaction conditions. *Food Chemistry*, 372, 131231.
- Araya, H., Contreras, P., Alvina, M., Vera, G., & Pak, N. (2002). A comparison between an *in vitro* method to determine carbohydrate digestion rate and the glycemic response in young men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(8), 735–739.
- Ba, K., Aguedo, M., Tine, E., Paquot, M., Destain, J., & Thonart, P. (2013). Hydrolysis of starches and flours by sorghum malt amylases for dextrins production. *European Food Research and Technology*, 236(5), 905–918.
- Barber, E., Houghton, M. J., Visvanathan, R., & Williamson, G. (2022). Measuring key human carbohydrate digestive enzyme activities using high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. *Nature Protocols*, 17(12), 2882–2919.
- Bhattacharya, A., Sood, P., & Citovsky, V. (2010). The roles of plant phenolics in defence and communication during *Agrobacterium* and *Rhizobium* infection. *Molecular Plant Pathology*, 11(5), 705–719.
- Bingöl, Z. (2025). Bioactivity of fluorophenyl thiourea derivatives: Antioxidant efficacy and inhibition of key diabetes-related enzymes. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 72(4), 924–935.
- Cai, X., Han, X., Luo, Y., & Ji, L. (2013). Comparisons of the efficacy of alpha glucosidase inhibitors on type 2 diabetes patients between Asian and Caucasian. *PLoS ONE*, 8(11), e79421.

- Cao, H., & Chen, X. (2012). Structures required of flavonoids for inhibiting digestive enzymes. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(8), 929–939.
- Chen, T., Lin, C., Lu, W., Wang, S., Shen, C., Luo, J., & Li, Y. (2025). Effect of 7-O-glycosyl acylation of flavonoids from barley seedlings on α -glucosidase inhibition. *Food Chemistry*, 449, 144891.
- Ćorković, I., Gašo-Sokač, D., Pichler, A., Šimunović, J., & Kopjar, M. (2022). Dietary polyphenols as natural inhibitors of α -amylase and α -glucosidase. *Life*, 12(11), 1692.
- Dabhi, A. S., Bhatt, N. R., & Shah, M. J. (2013). Voglibose: An alpha glucosidase inhibitor. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7(12), 3023–3027.
- Dash, R. P., Babu, R. J., & Srinivas, N. R. (2018). Reappraisal and perspectives of clinical drug–drug interaction potential of α -glucosidase inhibitors such as acarbose, voglibose and miglitol in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Xenobiotica*, 48(1), 89–108.
- Derosa, G., & Maffioli, P. (2012). α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*, 8(5), 899–906.
- Giacco, R., Costabile, G., & Riccardi, G. (2016). Metabolic effects of dietary carbohydrates: The importance of food digestion. *Food Research International*, 88, 336–341.
- Guan, L., Long, H., Ren, F., Li, Y., & Zhang, H. (2022). A structure–activity relationship study of the inhibition of α -amylase by benzoic acid and its derivatives. *Nutrients*, 14(9), 1931.

- Guven, H., Arici, A., & Simsek, O. (2019). Flavonoids in our foods: A short review. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*, 3(2), 96–106.
- Haguet, Q., Le Joubioux, F., Chavanelle, V., Groult, H., Schoonjans, N., Langhi, C., ... & Maugard, T. (2023). Inhibitory potential of α -amylase, α -glucosidase, and pancreatic lipase by a formulation of five plant extracts: TOTUM-63. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3652.
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(4), 1365–1402.
- Jha, R., Goyal, K., Mehan, S., & Singh, G. (2025). Dual α -amylase and α -glucosidase inhibitors: Recent progress from natural and synthetic resources. *Bioorganic Chemistry*, 163, 108762.
- Kashtoh, H., & Baek, K. H. (2023). New insights into the latest advancement in α -amylase inhibitors of plant origin with anti-diabetic effects. *Plants*, 12(16), 2944.
- Khan, F., Khan, M. V., Kumar, A., & Akhtar, S. (2024). Recent advances in the development of alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors in type 2 diabetes management: Insights from *in silico* to *in vitro* studies. *Current Drug Targets*, 25(12), 782–795.
- Koepsell, H. (2020). Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(9), 1207–1248.
- Lam, T. P., Tran, N. V. N., Pham, L. H. D., Lai, N. V. T., Dang, B. T. N., Truong, N. L. N., ... & Tran, T. D. (2024).

Flavonoids as dual-target inhibitors against α -glucosidase and α -amylase: A systematic review of *in vitro* studies. *Natural Products and Bioprospecting*, 14(1), 4.

Lin, W. H., Yang, C. Y., Kuo, S., Kuo, T. H., Roan, J. N., Li, C. Y., ... & Ou, H. T. (2021). Hepatic and cardiovascular safety of acarbose among type 2 diabetes patients with end-stage renal disease: A nationwide population-based longitudinal study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 172, 108489.

Liu, Z., Yang, Y., Dong, W., Liu, Q., Wang, R., Pang, J., ... & Liu, Y. (2019). Investigation on the enzymatic profile of mulberry alkaloids by enzymatic study and molecular docking. *Molecules*, 24(9), 1776.

Malunga, L. N., Joseph Thandapilly, S., & Ames, N. (2018). Cereal-derived phenolic acids and intestinal alpha glucosidase activity inhibition: Structural activity relationship. *Journal of Food Biochemistry*, 42(6), e12635.

Mphasha, M. H., & Vagiri, R. (2025). A narrative review of the interplay between carbohydrate intake and diabetes medications: Unexplored connections and clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(2), 624.

Mutha, R. E., Tatiya, A. U., & Surana, S. J. (2021). Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: An overview. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 25.

Navale, A. M., & Paranjape, A. N. (2016). Glucose transporters: Physiological and pathological roles. *Biophysical Reviews*, 8(1), 5–9.

- Özenver, N., Güvenalp, Z., Kuruüzüm-Uz, A., & Demirezer, L. Ö. (2020). Inhibitory potential on key enzymes relevant to type II diabetes mellitus and antioxidant properties of the various extracts and phytochemical constituents from *Rumex acetosella* L. *Journal of Food Biochemistry*, 44(10), e13415.
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042.
- Rangel-Galvan, M., Pacheco-Hernandez, Y., Lozoya-Gloria, E., & Villa-Ruano, N. (2024). Dietary natural products as inhibitors of α -amylase and α -glucosidase: An updated review of ligand-receptor correlations validated by docking studies. *Food Bioscience*, 62, 105456.
- Ravnikar, M., Štrukelj, B., Otašević, B., & Sirše, M. (2024). Fomentariol, a Fomes fomentarius compound, exhibits anti-diabetic effects in fungal material: An *in vitro* analysis. *Nutraceuticals*, 4(2), 273–282.
- Rivera-Yanez, C. R., Ruiz-Hurtado, P. A., Mendoza-Ramos, M. I., Reyes-Realí, J., Garcia-Romo, G. S., Pozo-Molina, G., ... & Rivera-Yanez, N. (2021). Flavonoids present in propolis in the battle against photoaging and psoriasis. *Antioxidants*, 10(12), 2014.
- Shehadeh, M. B., Suaifan, G. A., & Abu-Odeh, A. M. (2021). Plants' secondary metabolites as blood glucose-lowering molecules. *Molecules*, 26(14), 4333.
- Simons, A. L., Renouf, M., Hendrich, S., & Murphy, P. A. (2005). Human gut microbial degradation of flavonoids: Structure–function relationships. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(10), 4258–4263.
- Sinha, D., Satapathy, T., Dewangan, M. K., Kumar, A., & Roy, A. (2015). Recent status on carbohydrate metabolizing

- enzyme inhibitors in regulation of diabetes: A mechanism based review. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 3(2), 1–7.
- Sugihara, H., Nagao, M., Harada, T., Nakajima, Y., Tanimura-Inagaki, K., Okajima, F., ... & Oikawa, S. (2014). Comparison of three α -glucosidase inhibitors for glycemic control and body weight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(2), 206–212.
- Sun, W., & Shahrajabian, M. H. (2023). Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants—Natural health products for human health. *Molecules*, 28(4), 1845.
- Şöhretoğlu, D., Renda, G., Arroo, R., Xiao, J., & Sari, S. (2023). Advances in the natural α -glucosidase inhibitors. *EFood*, 4(5), e112.
- Tang, H., Huang, L., Sun, C., & Zhao, D. (2020). Exploring the structure–activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and α -glucosidase based on experimental analysis and molecular docking studies. *Food & Function*, 11(4), 3332–3350.
- Tannous, S., Stellbrinck, T., Hoter, A., & Naim, H. Y. (2023). Interaction between the α -glucosidases, sucrase-isomaltase and maltase-glucoamylase, in human intestinal brush border membranes and its potential impact on disaccharide digestion. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1160860.
- Tran, N., Pham, B., & Le, L. (2020). Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology*, 9(9), 252.
- Tulin, E. E., Atok, J. J. D., Tulin, A. B., Vergara, A. J. S., & Loreto, M. T. P. (2024). Alpha-amylase and alpha-

- glucosidase inhibitory activities of Philippine indigenous medicinal plants. *Journal of Natural Remedies*, 24(4), 876–884.
- Ueno, H., Tsuchimochi, W., Wang, H. W., Yamashita, E., Tsubouchi, C., Nagamine, K., ... & Nakazato, M. (2015). Effects of miglitol, acarbose, and sitagliptin on plasma insulin and gut peptides in type 2 diabetes mellitus: A crossover study. *Diabetes Therapy*, 6(2), 187–196.
- Valanciene, E., Jonuskiene, I., Syrpas, M., Augustiniene, E., Matulis, P., Simonavicius, A., & Malys, N. (2020). Advances and prospects of phenolic acids production, biorefinery and analysis. *Biomolecules*, 10(6), 874.
- Van de Laar, F. A. (2008). Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 4(6), 1189–1195.
- Vukics, V., & Guttman, A. (2010). Structural characterization of flavonoid glycosides by multi-stage mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews*, 29(1), 1–16.
- Yousefnejad, F., Mohammadi-Moghadam-Goozali, M., Sayahi, M. H., Halimi, M., Moazzam, A., Mohammadi-Khanaposhtani, M., ... & Mahdavi, M. (2023). Design, synthesis, *in vitro*, and *in silico* evaluations of benzo[d]imidazole-amide-1,2,3-triazole-N-arylacetamide hybrids as new antidiabetic agents targeting α -glucosidase. *Scientific Reports*, 13(1), 12397.
- Zhu, J., Chen, C., Zhang, B., & Huang, Q. (2020). The inhibitory effects of flavonoids on α -amylase and α -glucosidase. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(4), 695–708.

**TÜRKİYE VE DÜNYADA
ECZACILIK BİYOKİMYASI**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com