Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 15(3), 1000-1007, 2025
Journal of the Institute of Science and Technology, 15(3), 1000-1007, 2025

ISSN: 2146-0574, eISSN: 2536-4618

Kimya / *Chemistry* **DOI: 10.21597/jist.1566287**

Araştırma Makalesi / *Research Article*

Geliş tarihi / *Received*: 13.10.2024 **Kabul tarihi / *Accepted*: 12.02.2025**

Atıf İçin: Bayrak, S. (2025). Diyabetik Komplikasyonlara Karşı Alfa-amilazı Hedef Alan Yeni Selekoksib Türevleri. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 15(3), 1000-1007.

To Cite: Bayrak, S. (2025). New Celecoxib Derivatives Targeting Alpha-Amylase Against Diabetic Complications. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(3), 1000-1007.

Diyabetik Komplikasyonlara Karşı Alfa-amilazı Hedef Alan Selekoksib Türevleri

Songül BAYRAK[1*]

Öne Çıkanlar:
- sülfonamid kısmı içeren pirazol türevleri sentezlendi.
- Selekoksib türevi pirazol bileşiklerin alfa-amilaz (α-amilaz) üzerindeki inhibitör özellikleri incelenmiştir
- Sonuçlar α-amilaz enzimi için standart akarboz ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir

ÖZET:

Tip 2 diyabet, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve yeni ilaç adaylarının keşfi büyük bir öneme sahiptir. Bu bağlamda, heterosiklik pirazol türevleri, sitotoksik, antikanser, antimikrobiyal ve anti-inflamatuar gibi geniş bir farmakolojik özellik yelpazesi sergileyen önemli bir molekül sınıfı olarak dikkat çekmektedir. Özellikle, sülfonamid grubu içeren türevlerin enzim inhibitörleri olarak potansiyel taşıdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, önceden sentezlenmiş selekoksib türevi bileşiklerin, alfa-amilaz(α-amilaz) enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirilmiştir. İncelemeler sonucunda, bu bileşiklerin IC_{50} değerlerinin 0.00083 µM ile 2.46 µM arasında değiştiği belirlenmiştir. Özellikle, sülfonamid grubu ve 2,3-dimetoksifenil fonksiyonel grupları içeren bileşik 2'nin, α-amilaz enzimi için 0.00082 µM IC_{50} değeriyle güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Buna karşılık, bileşik 4, 2.46619 µM IC_{50} değeriyle en düşük inhibisyon etkisini sergilemiştir. Ek olarak, bu bileşiklerin etkileri, α-amilaz enzimi için standart inhibitör olarak kullanılan akarboz ile karşılaştırılmış ve sonuçlar detaylı bir şekilde analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:
- α-amilaz
- Inhibisyon
- Pirazoller
- Tip 2 diyabet

Celecoxib Derivatives Targeting Alpha-Amylase Against Diabetic Complications

Highlights:
- Pyrazole derivatives containing sulfonamide moiety were synthesized
- Celecoxib derivative pyrazole images of inhibitor properties on alpha-amylase (α-amylase)
- The results were evaluated by comparing with the standard acarbose for α-amylase enzyme.

ABSTRACT:

Type 2 diabetes represents a significant global public health challenge, underscoring the importance of developing effective treatment strategies and identifying novel drug candidates. In this context, heterocyclic pyrazole derivatives emerge as a crucial class of molecules due to their diverse pharmacological properties, including cytotoxic, anticancer, antimicrobial, and anti-inflammatory activities. Notably, derivatives containing sulfonamide groups have demonstrated potential as enzyme inhibitors. This study evaluated the inhibitory effects of previously synthesized celecoxib derivative compounds on the alpha-amylase (α-amylase) enzyme. The findings revealed that the IC_{50} values of these compounds ranged from 0.00083 µM to 2.46 µM. Compound 2, which contains sulfonamide groups and dimethoxy phenyl functional groups, exhibited a potent inhibitory effect with an IC_{50} value of 0.00082 µM against the α-amylase enzyme. In contrast, compound 4 displayed the lowest inhibitory effect, with an IC_{50} value of 2.46619 µM. Furthermore, the inhibitory effects of these compounds were compared to acarbose, a standard α-amylase inhibitor, and the results were analyzed comprehensively.

Keywords:
- α-amylase
- Inhibition
- Pyrazoles
- Type 2 diabetes

[1] Songül BAYRAK (**Orcid ID:** 0000-0001-6424-2760)Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum, Türkiye

***Sorumlu Yazar/*Corresponding Author**: Songül BAYRAK, e-mail: songulk@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Uzun süreli diyabet, kan damarlarında değişiklikler ve hücresel işlev bozukluklarına yol açarak, proteinüri, böbrek ve karaciğer işlev kayıpları ile kardiyovasküler hastalık riskinin artması gibi klinik semptomlarla kendini gösterebilir. Kalıcı hiperglisemi, serbest radikal oluşumunu artırarak hücre içi antioksidan savunmalarını zayıflatır, bu da oksidatif strese ve apoptotik yolların aktivasyonuna neden olur. Bu durum, diyabetin seyrini olumsuz etkileyen çeşitli proinflamatuar medyatörlerin oluşumunu tetikler. Bu nedenle yeni, güvenli ve biyolojik olarak aktif antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Sujayev ve ark., 2024)

İlaç keşfi çalışmalarında yapısal kısım olarak kullanılan pirazoller, aromatik heterosiklik bileşikler olup beş üyeli bir halkada N−N bağları içerirler. Birbirlerine bağlı azot atomlarının pirol ve piridin benzeri yapıları nedeniyle hem asitlerle hem de bazlarla reaksiyona girerler. $C_3H_4N_2$ moleküler formülüyle gösterilen bu yapı iskeleti, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve aldoz redüktaz (AR) inhibitörleri, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antikanser ve antiviral gibi hemen hemen her türlü biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle farmakolojik açıdan oldukça önemlidir. İnsanlar üzerindeki önemli farmakolojik etkilerinden dolayı alkaloitler olarak adlandırılan bu bileşiklerin benzensülfonamit yapılarının karbonik anhidraz (CA) inhibitör özellikleri son zamanlarda keşfedilmiştir (Bayrak, 2022).

Diabetes Mellitus, karbonhidrat, protein, yağ, elektrolit ve su metabolizmasını etkileyen kronik bir endokrin bozukluktur. Dünya çapında yaklaşık 463 milyon insan bu hastalıktan etkilenmekte olup, bu sayının 2030 yılına kadar 578 milyona ulaşması beklenmektedir (Adaikalakoteswari ve ark., 2005). Bu hastalık, pankreasın yeterli insülin üretmemesi veya hücrelerin üretilen insüline yanıt vermemesi nedeniyle kan şekeri seviyelerinin yükseldiği, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığı içermektedir (Baccari ve ark., 2024). Diyabet kaynaklı sorunların önlenmesi, özellikle enzimatik olmayan glikasyon ve kan glikoz düzenleyici enzimlerin inhibisyonu yoluyla diyabet tedavisinin temel hedefidir. Pankreas adacıkları tarafından insülin üretimi bu durumu düzenlerken, α-glukozidaz ve α-amilaz gibi enzimler şekerin parçalanmasını durdurmak amacıyla kullanılmaktadır (Karagecili ve ark., 2023). Bu nedenle, diyabetin tedavisinde terapötik bir yaklaşım olarak, α-amilaz gibi karbonhidrat hidrolize edici enzimlerin inhibisyonu öngörülmektedir (Farazi ve ark., 2024).

Alfa-amilaz, karbonhidratların sindiriminde temel bir rol oynayan ve özellikle polisakkaritlerin, örneğin nişastanın, glikoz ve maltoza hidrolizini katalizleyen önemli bir enzimdir (Taslimi ve ark., 2018). Bu enzim, sindirim sisteminde ağızda (tükürük α-amilazı) ve pankreasta (pankreatik α-amilaz) bulunur ve karbonhidratların daha küçük moleküllere ayrılmasında kritik bir işlev üstlenir. Alfa-amilaz, yapısal olarak kalsiyum iyonlarına bağımlı bir metaloenzimdir ve kofaktör olarak bir veya daha fazla kalsiyum atomu içerir. Bu, enzimin stabilitesi ve işlevselliği açısından büyük önem taşır (Seyfi ve ark., 2024).

Yemek sonrası (postprandiyal) kan glikoz seviyelerinin kontrolü, tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik bozuklukların yönetiminde temel bir öneme sahiptir. Alfa-amilaz inhibitörleri, bu süreçte karbonhidratların sindiriminin yavaşlatılması yoluyla glisemik kontrol sağlama potansiyeline sahiptir. Çalışmalar, bu inhibitörlerin yemek sonrası kan glikoz seviyelerindeki ani yükselmeleri önleyerek insülin ihtiyacını azalttığını göstermiştir (Güven ve ark., 2023).

Literatürdeki araştırmalar, güçlü α-amilaz inhibitörlerinin geliştirilmesinin, glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlayarak, diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde ve genel metabolik sağlıkta iyileşmeler sağlamada kritik bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Günsel ve ark., 2024). Bu bağlamda, yeni inhibitörlerin tasarımı ve klinik uygulamaları, yalnızca

diyabetin değil, aynı zamanda insülin direnci ile bağlantılı obezite gibi diğer metabolik bozuklukların yönetiminde de umut verici bir yaklaşım sunmaktadır (Algul ve ark., 2024).

Heterosiklik bileşikler, biyolojik öneme sahip yeni moleküllerin keşfinde rol oynamıştır. Azot ve/veya kükürt atomlarına sahip heterosiklik iskeleler, genellikle antidiyabetik ilaçların geliştirilmesinde kullanılmıştır. Bu çalışmada pirazole bağlı sülfonamid grubu bileşiklerini içeren daha önceden sentezlenmiş selekoksib türevlerinin α-amilaz enzim aktivitesi etkisi ve inhibitör olarak kullanılma potansiyelleri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Kimyasallar

Bu çalışmada kullanılan nişasta, sodyum hidroksit (NaOH), hidroklorik asit (HCl), alfa-amilaz ve sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) gibi kimyasallar Sigma-Aldrich firmasından, diğer tüm malzemeler ise Merck firmasından temin edilmiştir.

Pirazol-bağlı-sülfonamid kısmı içeren Selekoksib türevlerinin sentezi için genel yöntem

Pirazol-bağlı sülfonamid grubu bileşikleri içeren selekoksib türevleri, önceki çalışmamıza göre sentezlendi (Bayrak, 2022; Gerni ve ark., 2023). Bileşiklerin bazıları (1-3) pirazol-bağlı sülfonamitler içerir. Diğer bileşikler (4-9) pirazol-bağlı amid ve pirazol-bağlı amid tuzu içerir. Pirazol-bağlı sülfonamitler (1-3), 4-hidrazinobenzen-1-sülfonamit hidroklorür ile α, β-doymamış bileşik türevlerinin reaksiyonundan sentezlendi ve sırasıyla 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ile oksitlendi. Diğer bileşikler (4-9), sırasıyla 1-3 bileşiklerinin propiyonik anhidrit ve $NaHCO_3$ ile reaksiyonlarından elde edildi.

İnhibisyon Çalışması

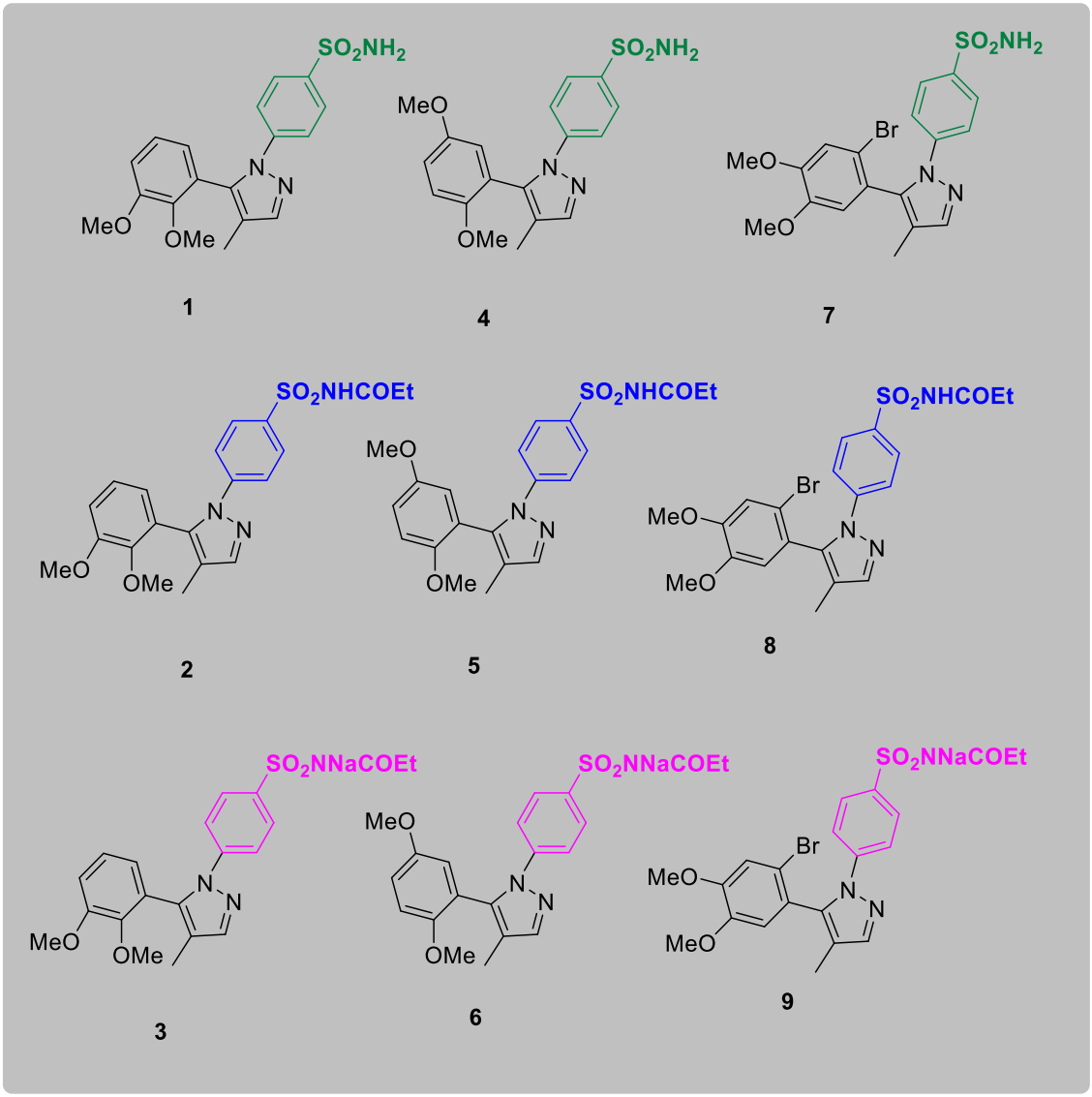
Selekoksib türevlerinin α-amilaz üzerindeki inhibitör etkileri, Xiao ve ark. (2006) tarafından tanımlanan yönteme uygun olarak analiz edilmiştir. Çalışma kapsamında, 1 g nişasta 40 mL 0,4 M alkali çözeltide çözülmüş ve karışım 80 °C'de 30 dakika süreyle ısıtılmıştır. Daha sonra, çözeltinin pH'ı 6,9'a ayarlanmış ve toplam hacim deiyonize su kullanılarak 100 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan nişasta çözeltisinden 35 µL alınarak, farklı konsantrasyonlardaki pirazol türevleriyle hazırlanmış pH 6,9 tampon çözelti ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışıma 20 µL α-amilaz enzimi eklenmiş ve bu karışım 40 °C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyonun sona ermesini sağlamak için karışıma 50 µL 0,1 M HCl ilave edilmiştir. Daha sonra, numunelerin absorbans değerleri 593 nm'de ölçülmüştür. Kontrol grubu olarak yalnızca tampon çözelti (pH 6,9) kullanılmıştır. Kullanılan bileşiklerin inhibisyon etkilerini değerlendirmek amacıyla, farklı konsantrasyonlardaki bileşiklerle deneyler gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, sabit substrat konsantrasyonu altında, en az beş farklı inhibitör konsantrasyonu kullanılarak enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Elde edilen verilerden faydalanılarak %Aktivite-[İnhibitör] grafikleri oluşturulmuş ve IC_{50} değerleri bu grafiklerden hesaplanmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Kimya

Bayrak, önceki çalışmasında Selekoksib türevleri olan 1-9 numaralı bileşiklerin sentezini rapor etmiştir. Bu çalışmada, bileşiklerin deneysel ayrıntıları, verileri ve spektral analizleri sunulmuştur. Selekoksib türevlerinin 3 sülfanamid kısmını içeren sentezi Şekil 1'de özetlenmiştir. Önceki yayınımızda kullanılan aynı prosedüre göre, ilk adımda aromatik pirazol bileşikleri (1, 4 ve 7), NEt_3 varlığında propiyonik anhidrit ile reaksiyona sokularak 2, 5 ve 8 numaralı bileşikler elde edilmiştir. İkinci adımda

ise Valdecoxib ve Parecoxib sodyum bileşiklerinin 3, 6 ve 9 numaralı türevleri, bu bileşiklerin (2, 5, 8) metanolde $NaHCO_3$ ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlenmiştir (Bayrak, 2022).



Şekil 1. Pirazol bağlı sülfonamid grubu içeren 1-9 numaralı selekoksib türevlerinin yapısı

Enzim inhibisyonunun sonuçları

Tüm hedef bileşikler, α-amilaz enzimini inhibe etme potansiyelleri açısından değerlendirildi. Alfa-Amilaz inhibisyonu, kan şekeri seviyesinin kontrol edilmesine yardımcı olarak diyabet yönetiminde önemli bir rol oynar (Khator ve Monga 2024). Bu çalışmada, 9 farklı Selekoksib türevinin α-amilaz üzerindeki inhibitör etkisi, Xiao yöntemi kullanılarak belirlendi. Enzim inhibisyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan IC_{50} (enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu) değeri temel alındı. Her Selekoksib türevi için beş farklı inhibitör konsantrasyonunda ölçümler gerçekleştirildi ve %Aktivite-[İnhibitör] grafikleri çizilerek IC_{50} değerleri hesaplandı. Elde edilen bulgular, çalışmada kullanılan Selekoksib türevlerinin α-amilazı önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermektedir (Çizelge 1 ve Şekil 2).

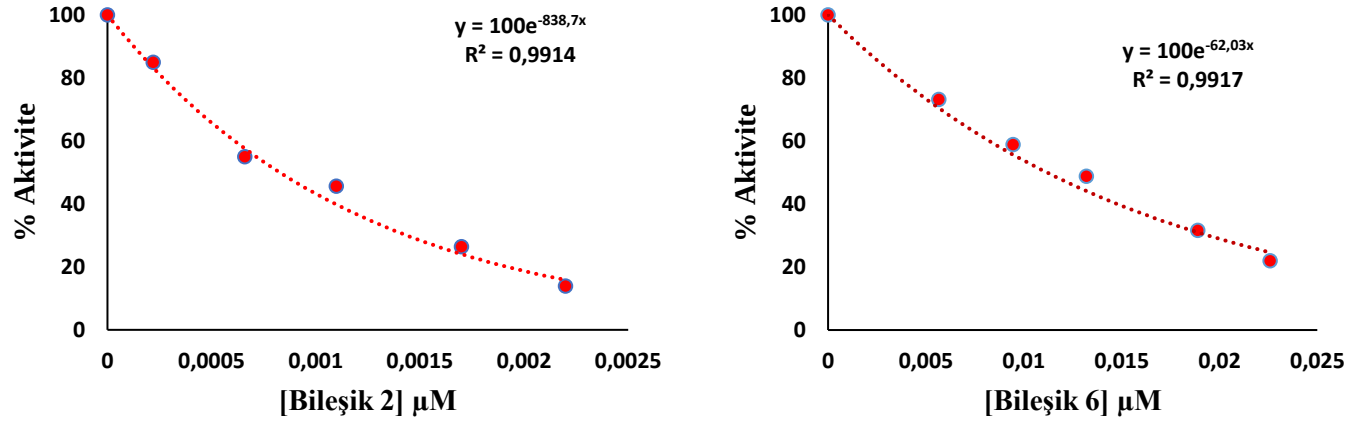
Çizelge 1.'e bakıldığında bileşiklerin 0,00083µM ile 2.46 µM arasında değişen IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirlendi. 2,3 dimetoksifenil fonksiyonel grubuna sahip, 0.00082 µM IC_{50} değerine sahip bileşik 2'nin α-amilaz enzimi üzerinde en etkili bileşik olduğu belirlendi. Bu bileşikte metoksi grubunun 5 pozisyonuna (bileşik **5**) kayması aktivitede çok ciddi bir azalmaya neden olurken (IC_{50}: 0.77085 µM), sülfonamid tuzu (bileşik **6**) oluştuğunda aktivitede%98 'lik artış (IC_{50}: 0.01117µM), gözlendi. Bileşikler

1, **3**, **4** ve **5**, etkili bir α-amilaz inhibitörü olduğu bilinen Akarboz'a (IC_{50}: 0.01201µM), kıyasla düşük bir inhibe edici etki gösterdi.

Çizelge 1. Pirazol bağlı sülfonamid grubu içeren 1-9 numaralı selekoksib türevleri ve standart inhibitör olarak Akarboz'un, α-amilaz enzimi üzerindeki inhibisyon etkinlikleri

Bileşikler	IC_{50} (µM)	R^2
1	0.62264	0.998
2	0.00082	0.983
3	1.57500	0.942
4	2.46619	0.988
5	0.77085	0.988
6	0.01117	0.981
7	0.08208	0.993
8	0.15308	0.929

*Akarboz, α- amilaz enzimi için standart inhibitördür



Şekil 2. Alfa amilaz için en güçlü inhibitör etkiye sahip bileşik 2 ve bileşik 6'nın IC_{50} değerleri

Bileşik 1'deki 3-metoksi grubunun 5 pozisyonuna kaydırılarak bileşik 4'ün üretilmesi aktivitede yaklaşık %74 'lük azalmayla sonuçlandı. Diğer 6, 7, 8 ve 9 aromatik pirazol bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.01117µM, 0.08208µM, 0.15308µM ve 0.01619µM olarak bulundu. Bunlardan, 4,5-dimetoksifenil fonksiyonel grubu içeren bromo bileşiklerinden Parekoksib sodyumun bir türevi olan bileşik 9, diğer iki bromo bileşiğine kıyasla iyi inhibitör aktivite gösterdi ve Akarboz ile karşılaştırıldığında sadece %37'lik düşük aktivite gösterdi. Bileşik 6, Akarboz'a göre iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi. Valdekoksib ve parekoksib sodyum bileşiklerinin bir türevi olan bu bileşik hem metil hem de $N(Na)CO_2Et$ fonksiyonelliklerini içerir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, molekülün inhibitör özelliği, en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olan bileşik 2'deki (Bileşik 5 ile karşılaştırıldığında) fenil grubuna bağlı metoksi kısmının yer değiştirmesiyle büyük ölçüde azaldı. Bu, pirazol bileşikleri arasındaki küçük yapısal değişikliklerin, inhibitör aktivitelerinde çarpıcı farklılıklara yol açtığını göstermektedir.

Literatürde α-amilaz enzimi üzerine sülfonamid türevlerinin inhibisyon potansiyeli geniş çapta araştırılmıştır. Thabet ve arkadaşları (2024), tiyazol-sülfonamid türevlerinin in vitro etkilerini incelemiş ve bileşik 11'in, IC_{50} değeri 2.91 ± 0.23 µM olan bileşik 10 (IC_{50} = 3.30 ± 0.16 µM) ve standart inhibitör akarboz (IC_{50} = 2.99 ± 0.21 µM) ile karşılaştırıldığında α-amilaz için en iyi sonucu verdiğini bulmuşlardır. Bir başka çalışmada, Ullah ve arkadaşları (2024) indol bazlı sülfonamid türevlerini (1–10) sentezlemiş ve bu bileşiklerin α-glukozidaz (IC_{50} = 1.10 ± 0.10 ila 10.90 ± 0.20 µM) ve α-amilaz (IC_{50} = 0.70 ± 0.10 ila 11.30 ± 0.20 µM) enzimleri üzerinde, standart inhibitör Akarboz'a kıyasla (sırasıyla IC_{50} = 38.45 ± 0.10 µM ve 1.70 ± 0.10 µM) değişen derecelerde inhibitör potansiyel sergilediğini

göstermiştir. Ragab ve arkadaşları (2024) ise kinoksalin sülfonil klorürün (QSC) çeşitli aminler ve hidrazinlerle reaksiyonu sonucunda sentezledikleri kinoksalin-sülfonamid türevlerinden bileşik 4'ün, α-amilaz enzimi üzerinde %63.09 ± 0.02 oranında inhibitör aktivite gösterdiğini ve akarboza kıyasla en güçlü etkiyi ortaya koyduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgular, sülfonamid türevlerinin α-amilaz enziminin etkili inhibitörleri olduğunu göstermektedir. Tip 2 diyabet, günümüzün önemli sağlık sorunlarından biri olarak öne çıkmakta ve bu hastalığın tedavisine yönelik çalışmalar, yalnızca sülfonamid türevleri ile sınırlı kalmayıp, farklı molekül gruplarını da kapsamaktadır. Literatürde yer alan florofenil tiyoüre türevleri arasında, 4-florofenil türevinin α-amilaz (IC_{50}: 53.307 nM) ve α-glikozidaz (IC_{50}: 24.928 nM) enzimleri üzerinde en yüksek inhibisyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir (Bingöl, 2024). Florlanmış indeno-kinoksalin türevleri üzerine yapılan çalışmalarda ise tiyazol grupları taşıyan 4, 6, 8 ve 16 numaralı bileşiklerin α-glukozidaz inhibisyonu için IC_{50} değerlerinin 0.982 ± 0.04 μM ile 10.19 ± 0,21 μM arasında; α-amilaz inhibisyonu için ise 17.58 ± 0.74 μM ile 121.6 ± 5.14 μM arasında değişen değerlerle orta ila güçlü aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Gohar ve ark., 2024). Alfa-amilaz enzimi üzerinde sadece sentetik moleküllerin değil, aynı zamanda bitki ekstraktlarının da inhibisyon etkisi incelenmiştir. Örneğin, Guguk Kuşu (*Arum maculatum*), Acantholimon Boissm (*Willd*.), Astragalus alopecurus Pall ve Zivzik narı (*Punica granatum*) gibi bitkilerden hazırlanan ekstraktların IC_{50} değerleri, orta ila yüksek düzeyde değişkenlik göstermiştir (Aslan ve ark., 2024; Kızıltaş ve ark., 2024; Güven ve ark., 2023; Karagecili ve ark., 2023).

Genel literatür değerlendirildiğinde, α-amilaz enzimi üzerine kapsamlı çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda özellikle Bileşik **2**'nin Tip 2 diyabet tedavisine yönelik yeni bir ilaç adayı olarak literatüre önemli bir katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

SONUÇ

Dünya genelinde hızla artan Tip 2 diyabet vakaları, kan şekeri seviyelerini düzenlemek ve diyabetin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla glikoz alımını yavaşlatan veya engelleyen yeni tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı daha belirgin hale getirmiştir. Bu çalışmada, selekoksib türevlerinin alfa-amilaz enzimi üzerindeki inhibisyon potansiyeli incelenerek bu alandaki bilgi birikimine önemli katkılar sağlanmıştır.Elde edilen bulgular, selekoksib türevlerinin, özellikle Bileşik **2**'nin, alfa-amilaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Bileşik **2**'nin IC_{50} değerinin, glikoz metabolizması üzerinde etkili bir kontrol sağlayabilecek düzeyde olduğu ve potansiyel bir antidiyabetik ajan olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya konmuştur. Bu sonuç, α-amilaz inhibitörlerinin geliştirilmesi yoluyla Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni bir yaklaşım sunma potansiyeline işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması

Makale yazarı herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Yazar Katkısı

Yazar makalenin tamamına katkı sağlamış olduğunu beyan eder.

KAYNAKLAR

Adaikalakoteswari, A., Balasubramanyam, M., & Mohan, V. (2005). Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients. Diabetic medicine, 22(9), 1151-1156.

Algul, O., Mete, B., Turkmenoglu, B., Sağlamtaş, R., Alagoz, MA, Dogen, A., ... & Burmaoglu, S. (2024). Alzheimer hastalığı, diyabet ve mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek için çoklu hedefleme ajanları olarak ikame edilmiş bisbenzimidazol türevleri. Moleküler Yapı Dergisi , 140800.

Aslan, K., Kelle, K., Yilmaz, MA, Erden Kopar, E. ve Gulcin, I. (2024). Guguk Kuşu-Pint'in (Arum maculatum) Fitokimyasının, İn Vitro Antioksidan Potansiyelinin, Enzim İnhibisyonunun ve Antimikrobiyal Aktivitesinin Araştırılması. ChemistrySelect , 9 (37), e202403588.

Baccari, W., Saidi, I., Filali, I., Znati, M., Lazrag, H., Tounsi, M., ... & Jannet, H. B. (2024). Semi-synthesis, α-amylase inhibition, and kinetic and molecular docking studies of arylidene-based sesquiterpene coumarins isolated from Ferula tunetana Pomel ex Batt. RSC advances, 14(7), 4654-4665.

Bayrak, C. (2022). Synthesis and aldose reductase inhibition effects of celecoxib derivatives containing pyrazole linked-sulfonamide moiety. Bioorganic Chemistry, 128, 106086.

Bingöl, Z. (2024). Florofenil tiyoüre türevlerinin biyoaktivitesi: Antioksidan etkinlik ve diyabetle ilişkili temel enzimlerin inhibisyonu. Biyoteknoloji ve Uygulamalı Biyokimya.

Gerni, S., Ozturk, C., Almaz, Z., Bayrak, C., & Tan, A. (2023). Celecoxib Derivatives Containing Pyrazole Linked-Sulfonamide Moiety: Carbonic Anhydrase I–II and Acetylcholinesterase Inhibition Profiles, Molecular Docking Studies. ChemistrySelect, 8(29), e202302088.

Gohar, NA, Fayed, EA, A. Ammar, Y., A. Abu Ali, O., Ragab, A., Mahfoz, AM, & Abusaif, MS (2024). α-amilaz ve α-glukozidazı hedef alan hipoglisemik ajanlar olarak tiyazol grupları taşıyan florlanmış indeno-kinoksalin: Sentez, moleküler yerleştirme ve ADMET çalışmaları. Enzim İnhibisyonu ve Tıbbi Kimya Dergisi , 39 (1), 2367128.

Günsel, A., Günsel, H., Atmaca, GY, Taslimi, P., Sadeghian, N., Pişkin, H., ... & Yarasir, MN (2024). Yeni Ftalosiyanin/Grafen Oksit Kompozitinin Geliştirilmesi: Sono/Fotokimyasal Uygulamalar ve Tip 2 Diyabet ve Alzheimer Tedavisi için Potansiyel Kullanım. Fotokimya ve Fotobiyoloji Dergisi A: Kimya, 116204.

Güven, L., Erturk, A., Miloğlu, FD, Alwasel, S. ve Gulcin, İ. (2023). Astragalus alopecurus pall'un antiglokom, antidiyabetik, anti-alzheimer ve antioksidan aktivitelerinin taranması - LC-MS/MS ile fenolik profillerin analizi. İlaçlar , 16 (5), 659.

Karagecili, H., İzol, E., Kirecci, E., & Gulcin, İ. (2023). Determination of antioxidant, anti-alzheimer, antidiabetic, antiglaucoma and antimicrobial effects of zivzik pomegranate (punica granatum)—a chemical profiling by LC-MS/MS. Life, 13(3), 735.

Kiziltaş, H., Ortaakarsu, AB, Bingöl, Z., Ertürk, A., Gören, AC, Pinar, SM, & Gülçin, I. (2025). LCHRMS ile kimyasal profilleme, antioksidan potansiyel, enzim inhibisyonu, moleküler yerleştirme ve Acantholimon acerosum'un moleküler dinamik simülasyonları. Moleküler Yapı Dergisi , 1321 , 140-124.

Khator, R., & Monga, V. (2024). Recent advances in the synthesis and medicinal perspective of pyrazole-based α-amylase inhibitors as antidiabetic agents. Future Medicinal Chemistry, 16(2), 173-195.

Radzuan, S. N. M., Phongphane, L., Bakar, M. H. A., Omar, M. T. C., Shahril, N. S. N., Supratman, U., ... & Azmi, M. N. (2024). Synthesis, biological activities, and evaluation molecular docking-dynamics studies of new phenylisoxazole quinoxalin-2-amine hybrids as potential α-amylase and α-glucosidase inhibitors. RSC advances, 14(11), 7684-7698.

Ragab, A., Salem, MA, Ammar, YA, Aboulthana, WM, Helal, MH, & Abusaif, MS (2024). ADMET ve moleküler modelleme simülasyonu ile in vitro α-glukozidaz, α-amilaz ve asetilkolinesteraz

inhibitörleri olarak yeni kinoksalin farmakofor bağlı sülfonamid parçalarını keşfedin. İlaç Geliştirme Araştırması , 85 (4), e22216.

Farazi, M., Houghton, M. J., Cardoso, B. R., Murray, M., & Williamson, G. (2024). Inhibitory effect of extracts from edible parts of nuts on α-amylase activity: a systematic review. Food & Function.

Seyfi, S., Salarinejad, S., Moghimi, S., Toolabi, M., Sadeghian, N., Tüzün, B., ... & Foroumadi, A. (2024). Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of triazolo [4, 3-b] triazine derivatives as a novel class of α-glucosidase and α-amylase inhibitors. Archiv der Pharmazie, e2300628.

Sujayev, A., Sadeghian, N., Taslimi, P., Kılınç, N., Akkuş, M., Özçelik, B., ... & Gülçin, İ. (2024). Functionally substituted derivatives of novel thiourea and phenylthiourea as potent aldose reductase, α-amylase, and α-glycosidase inhibitors: in vitro and in silico studies. Macromolecular Research, 1-15.

Taslimi, P., Aslan, HE, Demir, Y., Öztaşkin, N., Maraş, A., Gülçin, İ., ... & Göksu, S. (2018). Diarylmetanon, bromofenol ve diarylmetan bileşikleri: Diyabet ve fonksiyonel hiperglisemide yeni bir tedavi yaklaşımı olarak güçlü aldoz redüktaz, α-amilaz ve α-glikozidaz inhibitörlerinin keşfi. Uluslararası biyolojik makromoleküller dergisi , 119 , 857-863.

Thabet, H. K., Ammar, Y. A., Imran, M., Helal, M. H., Alaqel, S. I., Alshehri, A., ... & Ragab, A. (2024). Unveiling anti-diabetic potential of new thiazole-sulfonamide derivatives: Design, synthesis, in vitro bio-evaluation targeting DPP-4, α-glucosidase, and α-amylase with in-silico ADMET and docking simulation. Bioorganic Chemistry, 151, 107671.

Ullah, W., Rahim, F., Hayat, S., Ullah, H., Taha, M., Khan, S., & Khan, KM (2024). Tip II diyabetin yönetiminde α-glukozidaz ve α-amilazın güçlü inhibitörleri olarak İndol Bazlı Sülfonamid Türevlerinin Sentezi. Kimyasal Veri Koleksiyonları , 50 , 101122.

Xiao, Z., Storms, R., & Tsang, A. (2006). A quantitative starch? Iodine method for measuring alpha-amylase and glucoamylase activities. Analytical biochemistry, 351(1), 146-148.