

FARMASÖTİK KİMYA VE BİYOLOJİK AKTİF BİLEŞİKLER PİPERAZİN TÜREVLERİ, HİDROJEN SÜLFÜR VE ORGANOFLOİRİN BİLEŞENLERİNİN İLAÇ POTANSİYELİ

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI

FARMASÖTİK KİMYA VE BİYOLOJİK AKTİF BİLEŞİKLER PİPERAZİN TÜREVLERİ, HİDROJEN SÜLFÜR VE ORGANOFLORİN BİLEŞENLERİNİN İLAÇ POTANSİYELİ

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

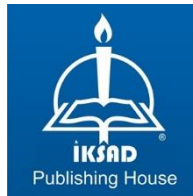
Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI

YAZARLAR

Doç. Dr. Elif AKIN KAZANCIOĞLU

Doç. Dr. Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU

Arş. Gör. Dr. Ayşegül KOÇ



Copyright © 2024 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2024©

ISBN: 978-625-378-157-6
Cover Design: İbrahim KAYA
December / 2024
Ankara / Türkiye
Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI1

BÖLÜM 1

PİPERAZİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK ÖNEMİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

Doç. Dr. Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU3

BÖLÜM 2

HİDROJEN SÜLFÜR (H₂S) FARMAKOLOJİSİ

Arş. Gör. Dr. Ayşegül KOÇ23

BÖLÜM 3

ORGANOFLORİN BİLEŞİKLERİN İLAÇ POTANSİYELİ

Doç. Dr. Elif AKIN KAZANCIOĞLU67

ÖNSÖZ

Farmakoloji alanında güncel yaklaşımlara değinen bu kitap 3 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; piperazin türevlerinin biyolojik önemi, farmakoloji alanındaki kullanımı ile sentez yöntemlerine odaklanmaktadır. Ayrıca bu çalışmada, piperazin türevlerinin biyoyararlanımını artırma ve farmakolojik etkinliği iyileştirme gibi önemli özellikleri vurgulanmış olup, sülfonamid ve üre türevleri gibi piperazin türevlerinin de antibakteriyel, antifungal, antikanser, antihipertansif ve diğer biyolojik aktiviteleri ile ilgi çekici özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, piperazin iskeletinin çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri artırarak tıbbi tedavilerde önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. İkinci bölümde; hidrojen sülfürün (H_2S) biyolojik ve farmakolojik önemi ile bu gazın bilimsel ve klinik araştırmalar açısından gelecek vaat eden bir konu olduğu ele alınmıştır. Bu bölümde, H_2S , endojen olarak üretilen ve hücrel sinyal süreçlerinde rol oynayan önemli bir gaz-transmitter olarak tanımlanmış olup, diğer gazotransmitterlerle birlikte vücutta nörolojik, kardiyovasküler ve metabolik süreçlerde kritik işlevlere sahip olduğu vurgulanmıştır. H_2S üretimi ve metabolizmasının, sistasyonin beta-sentaz (CBS), sistasyonin gama-liyaz (CSE) ve 3-merkaptopiruvat sülfür transferaz (3-MST) gibi enzimler üzerinden gerçekleştiği, bu mekanizmaların farklı fizyolojik sistemlerdeki etkileri ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Ayrıca bu bölümde, H_2S 'in antioksidan, anti-inflamatuar ve kardiyoprotektif özelliklerine sıkça değinilmiş, bu gazın çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılma potansiyeli üzerinde durulmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif bozukluklar gibi durumlarda terapötik etkileri vurgulanmış, H_2S 'in düşük seviyelerde fizyolojik düzenleyici, ancak yüksek seviyelerde toksik olduğu, bu nedenle güvenli dozların belirlenmesinin önemine dikkat çekilmiştir. Son olarak, H_2S 'in kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, solunum, gastrointestinal ve endokrin sistemlerdeki geniş kapsamlı etkileri ele alınarak bu gazın sistemler arası bir düzenleyici olduğu vurgulanmıştır. Üçüncü bölümde; organoflorin kimyasının ve özellikle triflorometil (CF₃) grubunun

organik bileşiklere dahil edilmesinin önemine dikkat çekilmiştir. Organoflorin bileşikleri, ilaç, elektronik, tarım kimyasalları, kataliz ve malzeme bilimlerinde geniş bir uygulama alanına sahip olup, bu bileşiklerin özellikle farmakoloji alanındaki etkileri vurgulanmıştır. Flor içeren bileşikler, ilaçların etkinliğini artırarak metabolik stabiliteyi ve biyoyararlanımı iyileştirir. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan kalkon bileşikleri gibi florlu bileşiklerin antikanser etkinliği üzerine yapılan araştırmalar öne çıkmaktadır. Triflorometil grubu ise moleküllerin biyolojik aktivitelerini geliştirir ve bu bileşiklerin farmasötik alanındaki potansiyeli büyüktür. Sonuç olarak; bu çalışma, florlu bileşiklerin kanser tedavisinde kullanımı ve antioksidan, antikanser gibi farmakolojik etkileri üzerine yapılan araştırmaların değerini vurgulamakta olup, ayrıca triflorometil grubunun, ilaçların biyoyararlanımını ve aktivitesini artırmada kilit rol oynadığını göstermektedir.

Bu kitabın farmakoloji alanında çalışan bütün meslektaşlarımıza yararlı olmasını umuyoruz. Kitabın oluşmasında emeği geçen değerli yazarlara ve yayınlanmasını sağlayan İKSAD Yayın ailesine teşekkür ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Ali ÜÇKAYABAŞI¹

Dr. Hale ÖKSÜZ ÜÇKAYABAŞI²

2024

¹ İstanbul Kent Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

BÖLÜM 1

PIPERAZİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK ÖNEMİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

Doç. Dr. Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU¹

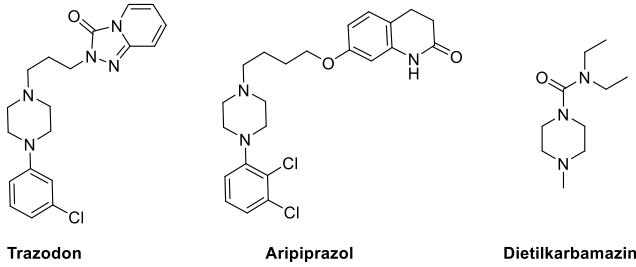
DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14584501>

¹ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Kilis, Türkiye.
mzkazancioglu@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-5189-2051

GİRİŞ

Piperazin, iki nitrojen atomu içeren altı üyeli doymuş bir halkadan oluşan yapılardır. Bu çekirdek yapı, önemli farmakolojik özellikleri nedeniyle kimyagerler tarafından geniş ilgi görmektedir (Volk ve ark., 2008; Zajdel ve ark., 2012; Mejuch ve ark., 2017). Piyasada bulunan çok sayıda antikonvülzan, antidepresan ve antiparaziter ilacın yapısında piperazin ana iskeleti içeren bileşikler bulunmaktadır (Obniska ve ark., 2005; Obniska ve ark., 2009; Obniska ve ark., 2012; Kołaczkowski ve ark., 2014).

Piperazin içeren ilaç olarak piyasada kullanılan Trazodon, Aripiprazol ve Dietilkarbamazin bunların birkaçını örnek olarak verilebilmektedir. Trazodon, serotonin reseptör antagonistleri ve geri alım inhibitörleri (SARI) sınıfına ait olup uykusuzluk, anksiyete ve cinsel işlev bozukluğu gibi depresif bozuklukların tedavisinde kullanılır. Alkol bağımlılığının tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte de kullanılabilir (Bossini ve ark., 2012; Fagiolini ve ark., 2012; Khouzam, 2017; Akbari ve ark., 2020). Aripiprazol, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresyon, otizm ve obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. 2002'den beri Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi olarak kullanılmaktadır (Casey ve Canal, 2017; Frampton, 2017; Prommer, 2017; Aggarwal ve ark., 2018). Dietilkarbamazin (DEC) öncelikle filaryaz, lenfatik filaryaz, tropikal pulmoner eozinofili ve loyazise karşı antiparaziter bir ilaç olarak kullanılır (Houston, 2000; Tamarozzi ve ark., 2011; Peixoto ve Silva, 2014; Gobbi ve ark., 2018). Yukarıdaki ilaçlar yapılarında üre veya karboksamid fonksiyonel grupları içermesi yapılarda fonksiyonel grupların önemini göstermektedir (Taha ve ark., 2017; Taha ve Wadood, 2018; Uddin ve ark., 2018) (Şekil 1).

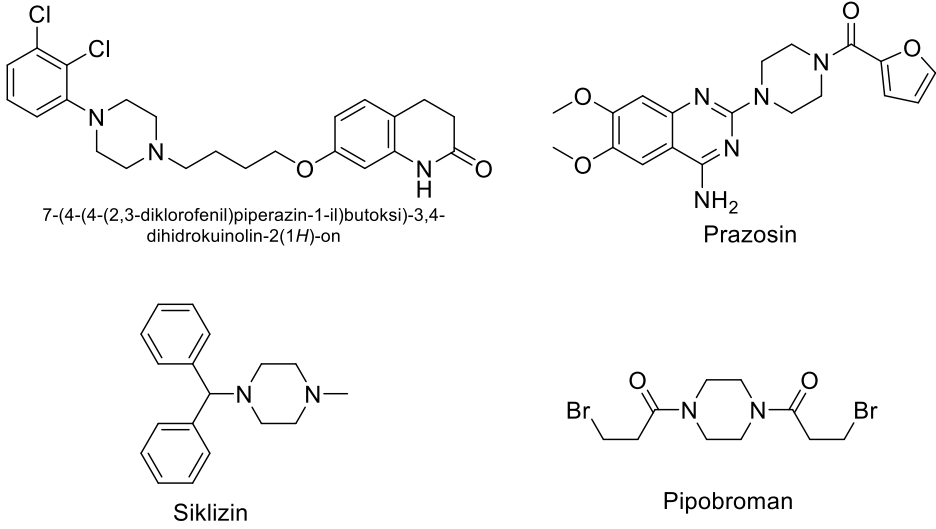


Şekil 1. Piperazin içeren ilaç yapıları: Trazodon, Aripiprazol ve Dietilkarbamazin.

1. PİPERAZİN İÇEREN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK ÖNEMİ

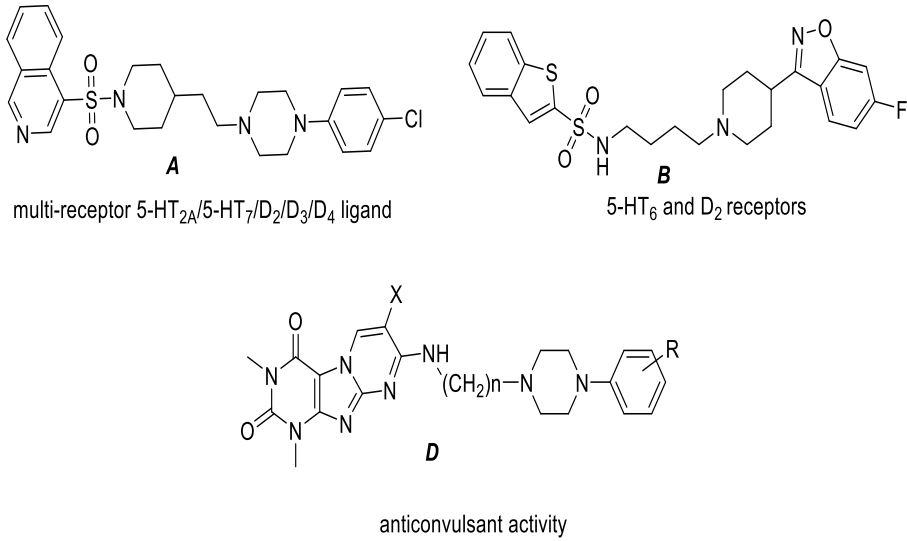
Piperazin grubu genellikle biyoyararlanımı artırmak ve farmakokinetik profilleri iyileştirmek için ilaç moleküllerine dahil edilen gruplar arasında son derece önemli yapılardan birini oluşturmaktadır. Bu yapıların Sülfonamid türevleri, antibakteriyel, antifungal ve antikanser aktiviteleri de dahil olmak üzere farmakolojik özellikleriyle yapı daha etkili hale dönüşmektedir (Akın Kazancıoğlu ve ark., 2011; Akın Kazancıoğlu ve Senturk, 2020; Burmaoğlu ve ark., 2022; Halimehşani ve ark., 2024). Piperazin grubu içeren sülfonamid türevlerine sahip (Glutasyon S-transferazların (H) (GST) hücrel detoksifikasyon süreçlerinde oynadıkları önemli rol ve ilaç metabolizması ve direncindeki rolleri nedeniyle önemlidir. GST enzimleri, çevresel toksinler, kanserojenler ve ilaçlar da dahil olmak üzere çok çeşitli elektrofilik bileşiklere glutasyon (GSH) konjugasyonunu kolaylaştırır, bunların detoksifikasyonuna ve vücuttan atılmasına yardımcı olur. Bu sülfonamid-piperazin türevleri ile GST'ler arasındaki etkileşimin anlaşılması, GST aracılı detoksifikasyonu düzenleyerek ilaç etkinliğini artıran hedefli tedavilerin geliştirilmesine yol açabilmektedir. Piperazin iskeleti, biyoyararlanımı, reseptör afinitesini ve genel farmakolojik etkinliği artırma yeteneği nedeniyle

çeşitli terapötik ilaçlarda önemli bir rol oynar. Birçok önemli ilacın piperazin iskeletini içermesi, bu ilaçların çeşitli tıbbi uygulamalarına katkıda bulunmaktadır. Bir antipsikotik olan 7-(4-(4-(2,3-diklorofenil)piperazin-1-il)butoksi)-3,4-dihidrokuinolin-2(1H)-on, dopamin seviyelerini düzenlemek, şizofreni ve bipolar bozukluğu geleneksel antipsikotiklere kıyasla daha az yan etkiyle tedavi etmek için kullanılır (McGavin, 2002). Antihipertansif bir ilaç olan Prazosin, alfa-1 adrenerjik reseptörlerini bloke ederek kan basıncını etkili bir şekilde azaltır ve travma sonrası stres bozukluğu (PTSD) ile ilişkili kabusları hafifletir (Brogden ve ark., 1977). Bir antihistaminik olan siklizin, H1 reseptörlerini bloke ederek mide bulantısı, kusma ve baş dönmesini önlemeye yardımcı olur (Clubley ve ark., 1979). Bir antikanser ajanı olan Pipobroman, kanser hücresi çoğalmasını inhibe ederek kronik miyeloproliferatif bozuklukları tedavi eder (Kiladjian ve ark., 2011). Piperazin grubu içeren sülfonamid türevlerine sahip GST'lerin, hücrel detoksifikasyon süreçlerinde oynadıkları önemli rol ve ilaç metabolizması ve direncindeki rolleri nedeniyle önemlidir (ElHady ve ark., 2023). GST enzimleri, çevresel toksinler, kanserojenler ve ilaçlar da dahil olmak üzere çok çeşitli elektrofilik bileşiklere GSH'nin (glutatyon) konjugasyonunu kolaylaştırır, bunların detoksifikasyonuna ve vücuttan atılmasına yardımcı olur (Chen ve ark., 2023) (Şekil 2).



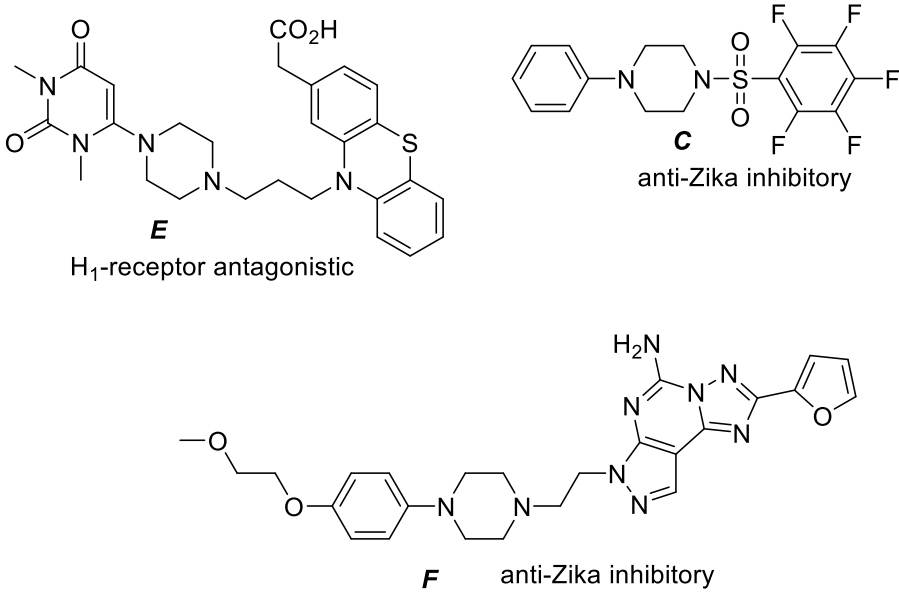
Şekil 2. Piperazin iskeletini içeren ilaçlar

Sülfonamidler, karbonik anhidraz (CA) inhibitörleri veya aktivatörleri olarak kullanılan ve antikanser, antifungal, antiobezite, antibakteriyel, antidiüretik, antiglokom ve anti epileptik gibi geniş biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir (Akın Kazancıoğlu ve ark., 2011; Akın Kazancıoğlu ve Sentürk, 2020). Jurczyk ve çalışma arkadaşları bazı aril piperazin türevlerini sentezleyerek bunların 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, R₁ ve D₂ reseptörlerine olan *in vitro* afinitesini araştırdılar. Aril piperazin türevlerinin, özellikle 3-klorofenilpiperazin türevlerinin, 5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/R₁ ligandlarına karşı yüksek bir afinite gösterdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Jurczyk ve ark., 2004). Çoğu antikonvülsan ilaç, 5 veya 6 üyeli azot içeren heterosiklik halkalar içermektedir. Obniska ve çalışma arkadaşları, pirolidin halkası içeren aril piperazin türevlerinin defibrilatörlerle (AED) karşılaştırılabilir güçlü antikonvülsan aktivite gösterdiğini fark ettiler (Obniska ve ark., 2009) (Şekil 3).



Şekil 3. Piperazin iskeletini içeren ilaçlar

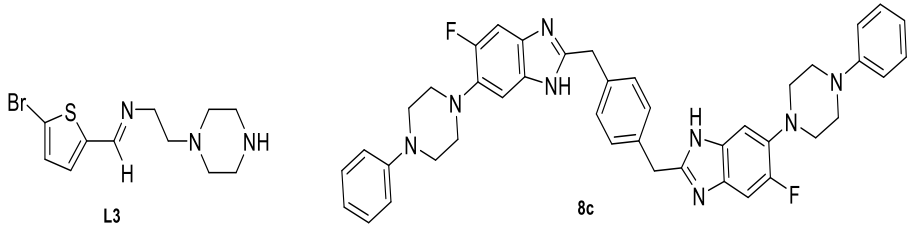
Bir alkilen grubu ile bir piperidin türevine bağlanan aril piperazin türevlerinin, maksimal elektroşok (MES) testinde yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Obniska ve ark., 2012). Bileşikler C ve F, Zika virüsü (ZIKV) enfeksiyonu için etkili yapılardır. ZIKV enfeksiyonu, enfekte olmuş hamile kadınların gelişmekte olan fetüslerine verilen hasar nedeniyle çeşitli gelişimsel anormalliklere neden olmaktadır. Halojen içeren yapıların çoğu ve özellikle flor içeren ilaçların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenden dolayı da bu tür halojen içeren yapıların sentetik kimyacıların ilgisini çekmekte ve çalışmalar bu yöne kaymaktadır (Micewicz ve ark., 2018) (Şekil 4).



Şekil 4. Piperazin iskeletini içeren ilaçlar

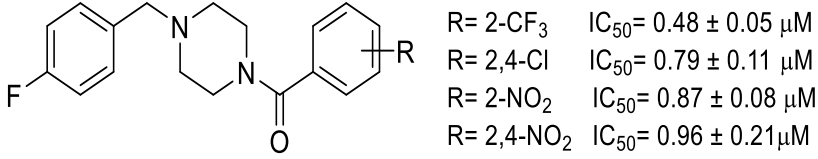
Obezite, kalp hastalıkları, kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus gibi klinik bozukluklar için birincil risk faktörüdür. Pankreas tarafından salgılanan lipolitik pankreas lipaz enzimi, lipidlerin sindiriminden sorumludur ve toplam diyet lipidlerinin %50-70'inin hidrolizinde birincil rol oynar (Mukherjee, 2003). Warad ve çalışma arkadaşları, bir yoğunlaşma reaksiyonu ile Schiff baz bileşikleri olarak nitrojen ve kükürt donör atomları içeren üç yeni ligand sentezlediler. Bromo içeren ligand, standart orlistata kıyasla ümit verici antilipaz aktivitesi gösterdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca, moleküler docking analizlerine bakıldığında yapıda H bağlarının oluşması, yapıdaki aktiviteyi desteklemiştir (Warad ve ark., 2020). Florlu keton, α -keto esterler, α -keto amidler ve kalkonlar gibi çok sayıda farmakoforik özellik de potansiyel lipaz inhibisyonu için araştırılmıştır (George ve ark., 2021). Flor atomlarının ve piperazin kısmının ilaç tasarımı ve geliştirmede çok özel rollere sahip olduğu bildirilmiştir. Bir araştırma grubu, 5,6-dimetil-1H-benzimidazoller, 5-floro-6-(piperazin-1-il)-1H-

benzimidazoller ve fenil(1Hbenzimidazol)metanonlar içeren yeni benzimidazol türevleri sentezlemiştir (Menteş ve ark., 2018) (Şekil 5).



Şekil 5. Piperazin türevi içeren Pankreas Lipaz enzim inhibitörleri

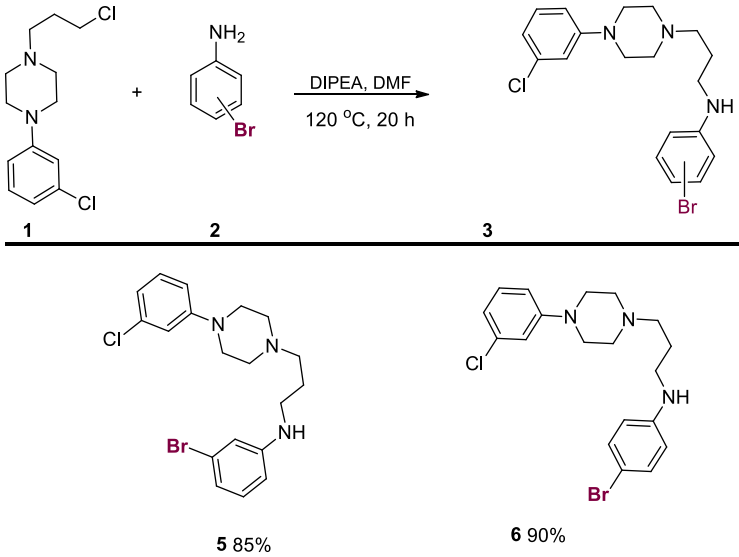
Tirozinaz enzimi, bitki ve hayvan dokularında bulunan bir tür bakır içeren enzimdir. Oksidasyon yoluyla tirozinden melanin ve diğer pigmentlerin üretimini katalize eder. Tirozinaz inhibitörleri (TYRI'ler) potansiyel cilt beyazlatıcı ajanlar, antimelanojenik maddeler, bakteriyel enfeksiyonları önleyici bir ilaçtır ve nöromelaninin nörodejeneratif etkileriyle ilgili Parkinson hastalığı tedavilerinde yenilikçi bir yapı olabilir (Yuan ve ark., 2020). De Luca ve çalışma arkadaşları, AbTYR'nin in vitro inhibisyonunu araştırmak için bir dizi 4-florobenzilpiperazin bazlı bileşik sentezlediler. 2-CF₃, 2,4-Cl, 2-NO₂, 2,4-NO₂ süstitüe bileşiğin standart inhibitör kojik asitten daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bunlar arasında 2,4-NO₂ ikameli 4-florobenzilpiperazin (IC₅₀ 0.96 μ M), kojik asit 3'ten (IC₅₀ 17.76 μ M) yaklaşık 20 kat daha aktifti ve kompetitif inhibitör olduğu gösterildi. X-ışını ve docking çalışmaları, şekil-1 yapının tirozinazın katalitik bölgesine daha iyi bir H-bağı oluşturduğunu göstermiştir. 2,4-dinitrofenil grubu katalitik bölgenin üst bölgesinde daha fazla etkileşime girdiğinden, bağlanma afinitesini artırdığı belirlenmiştir (Ielo ve ark., 2019) (Şekil 6).



Şekil 6. Tirozinaz inhibitörleri içeren piperazin

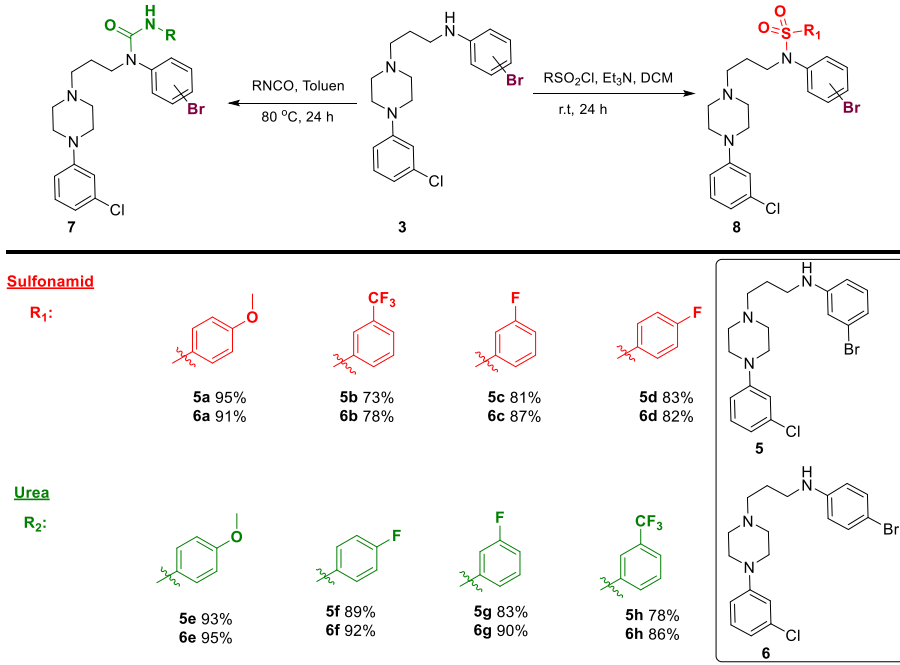
2. PİPERAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

1-(3-klorofenil)-4-(3-kloropropil) piperazin (1) ve orto, meta ve para pozisyonlarında brom içeren çeşitli anilinlerden başlayarak yeni piperazin türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir. 1-(3-klorofenil)-4-(3-kloropropil) piperazini, DIPEA (*N,N*-diizopropiletildiamin, Hünig'in bazı) varlığında dimetilformamidte (DMF) 120 °C'de bir gece boyunca 4-bromoanilin ile reaksiyona sokularak, bileşik 6 %90 verimle sentezlenmiştir. Daha sonra, aynı yöntemi kullanarak, bileşik 5, 1-(3-klorofenil)-4-(3-kloropropil) piperazin ve 3-bromoanilin ile başlayarak %80 verimle sentezi başarılmıştır (Kazancıoğlu, 2022) (Şekil 7).



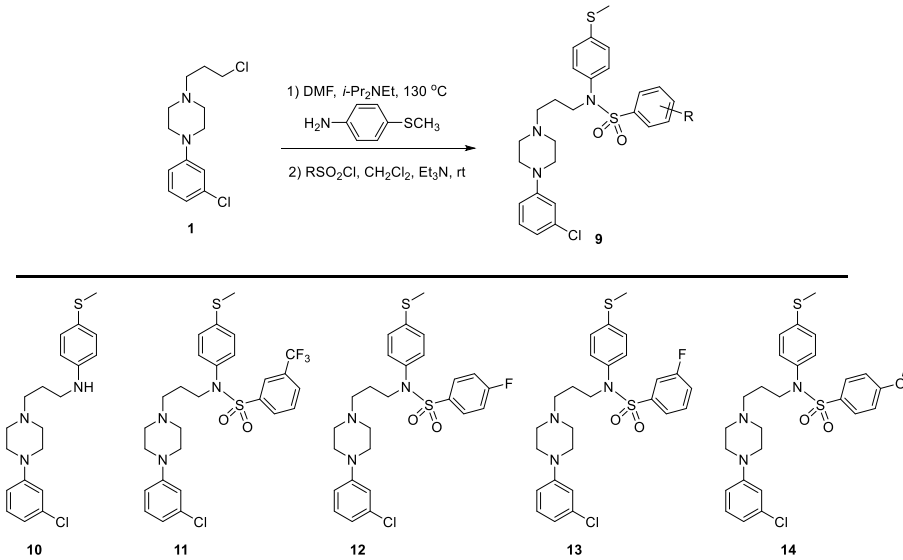
Şekil 7. Tirozinaz inhibitörleri içeren Piperazin

Piperazin türevleri 5 ve 6 elde edildikten sonra, ilaç tasarımı ve geliştirmede giderek artan yapılar göz önünde bulundurulduğunda flor içeren sülfonamid ve üre türevlerinin sentezi odaklanılmıştır. 23 Sülfonamid türevlerinin sentezi, oda sıcaklığında trietilamin varlığında metilen klorür çözücüsü varlığında gerçekleştirildi. Piperazinler 5 ve 6'nın çeşitli şekilde ikame edilmiş aril sülfonil klorürlerle reaksiyona sokulmasıyla, sülfonamid türevleri %73 ila %95 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir. Daha sonra, üre türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Piperazinler 5 ve 6'nın toluende 80 °C'de çeşitli izosiyanatlarla tepkimelerinden, yeni üre türevleri iyi verimlerle sorunsuz bir şekilde elde edildimiştir (Kazancıoğlu, 2022) (Şekil 8).



Şekil 8. Üre ve sülfonamid içeren Piperazin türevleri

1-(3-klorofenil)-4-(3-kloropropil) piperazin (1) ve 4-(metiltiy)anilinden başlayarak yeni piperazin türevlerinin sentezini araştırdık. Elde edilen alkilasyon ürünü, sülfonamid türevlerini sentezlemek için bir sonraki adıma aktarıldı. İlk olarak, 1-(3-klorofenil)-4-(3-kloropropil) piperazini 4-(metiltiy)anilin ile N,N-dimetilformamid ve Hünig bazında (N,N-diizopropiletilamin) 130 °C'de 48 saat reaksiyona sokmak %92 verimle bileşik 10'un elde edildi. İkinci olarak 10, CH₂Cl₂ (metilenklorür) varlığında çeşitli ikame edilmiş aril sülfonil klorür ve trietilamin ile muamele edildi ve %73 ile %95 arasında değişen verimlerle hedef bileşikler (11, 12, 13 ve 14) elde edildi (Kazancıoğlu ve Kendirli, 2022) (Şekil 9).



Şekil 9. Kükürt ve sülfonamid içeren Piperazin türevleri

SONUÇ

Sonuç itibariyle yapılan alışmalar gösteriyor ki piperazin ana iskeletine sahip yapıların önemli biyolojik aktif yapıların ana iskeletini oluşturduğudur. Bu yapılar özellikle piyasada yaygın olarak satılan Trazodon, Aripiprazol ve Dietilkarbamazin gibi çeşitli ilaçların ana iskeletini oluşturmaktadır. Yapılan literatür çalışmaları da bu yapıların gün geçtikçe türevlerinin sentezlendiğini göstermekte ve uzun sürede ilgi çekeceğine işaret etmektedir.

KAYNAKÇA

- Aggarwal, A., Schrimpf, L., & Lauriello, J. (2018). Aripiprazole Long-Acting Injectable for Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adults. *Clinical schizophrrenia & related psychoses*, 11(4), 221–223.
- Akbari, V., Ghobadi, S., Mohammadi, S., & Khodarahmi, R. (2020). The antidepressant drug; trazodone inhibits Tau amyloidogenesis: Prospects for prophylaxis and treatment of AD. *Archives of biochemistry and biophysics*, 679, 108218.
- Akin Kazancıoğlu, E., & Sentürk, M. (2020). Synthesis of N-phenylsulfonamide derivatives and investigation of some esterase enzymes inhibiting properties. *Bioorganic chemistry*, 104, 104279.
- Akin Kazancıoğlu, E., Güney, M., Şentürk, M., & Supuran, C. T. (2012). Simple methanesulfonates are hydrolyzed by the sulfatase carbonic anhydrase activity. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 27(6), 880–885.
- Bossini, L., Casolaro, I., Koukouna, D., Cecchini, F., & Fagiolini, A. (2012). Off-label uses of trazodone: a review. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(12), 1707–1717.
- Burmaoğlu, S., Akin Kazancıoğlu, E., Kazancıoğlu, M., Sağlamtaş, R., Yalcin, G., Gulcin, I., Algul, O. (2022). Synthesis, In Vitro Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of Novel Biphenyl Chalcone Derivatives as Antimicrobial Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42 (9), 5948-5961.
- Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1977). Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*, 14(3), 163–197.

- Casey, A. B., & Canal, C. E. (2017). Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS chemical neuroscience*, 8(6), 1135–1146.
- Chen, Y., Pan, W., Ding, X., Zhang, L., Xia, Q., Wang, Q., Han, X. (2023). Design, synthesis, and anticancer evaluation of nitrobenzoxadiazole-piperazine hybrids as potent pro-apoptotic agents. *Tetrahedron*, 138, 133393.
- Clubley, M., Bye, C. E., Henson, T. A., Peck, A. W., & Riddington, C. J. (1979). Effects of caffeine and cyclizine alone and in combination on human performance, subjective effects and EEG activity. *British journal of clinical pharmacology*, 7(2), U57–U63.
- ElHady, A. K., El-Gamil, D. S., Abdel-Halim, M., & Abadi, A. H. (2023). Advancements in Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Unveiling Present and Future Perspectives. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(9), 1266.
- Fagiolini, A., Comandini, A., Catena Dell'Osso, M., & Kasper, S. (2012). Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS drugs*, 26(12), 1033–1049.
- Frampton J. E. (2017). Aripiprazole Lauroxil: A Review in Schizophrenia. *Drugs*, 77(18), 2049–2056.
- George, G., Auti, P. S., & Paul, A. T. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of N-substituted indole-thiazolidinedione analogues as potential pancreatic lipase inhibitors. *Chemical biology & drug design*, 98(1), 49–59.
- Gobbi, F., Bottieau, E., Bouchaud, O., Buonfrate, D., Salvador, F., Rojo-Marcos, G., Rodari, P., Clerinx, J., Treviño, B., Herrera-Ávila, J. P., Neumayr, A., Calleri, G., Angheben, A., Rothe, C., Zammarchi, L., Guerriero, M., & Bisoffi, Z. (2018).

Comparison of different drug regimens for the treatment of loiasis-A TropNet retrospective study. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(11), e0006917.

Halimehjani, A.Z., Bayat, S., Hooshmand, S.E., Tondro, G., Moradi, H.R., Jalaei, J. (2024). Diversity-oriented synthesis of novel sulfonated piperazine derivatives endowing dual biological activities. *J. Mol. Struct.* 1309, 138263.

Houston R. (2000). Salt fortified with diethylcarbamazine (DEC) as an effective intervention for lymphatic filariasis, with lessons learned from salt iodization programmes. *Parasitology*, 121 Suppl, S161–S173.

Ielo, L., Deri, B., Germanò, M. P., Vittorio, S., Mirabile, S., Gitto, R., Rapisarda, A., Ronsisvalle, S., Floris, S., Pazy, Y., Fais, A., Fishman, A., & De Luca, L. (2019). Exploiting the 1-(4-fluorobenzyl)piperazine fragment for the development of novel tyrosinase inhibitors as anti-melanogenic agents: Design, synthesis, structural insights and biological profile. *European journal of medicinal chemistry*, 178, 380–389.

Jurczyk, S., Kołaczkowski, M., Maryniak, E., Zajdel, P., Pawłowski, M., Tatarczyńska, E., Kłodzińska, A., Chojnacka-Wójcik, E., Bojarski, A. J., Charakchieva-Minol, S., Duszyńska, B., Nowak, G., & Maciag, D. (2004). New arylpiperazine 5-HT(1A) receptor ligands containing the pyrimido[2,1-f]purine fragment: synthesis, in vitro, and in vivo pharmacological evaluation. *Journal of medicinal chemistry*, 47(10), 2659–2666.

Kazancioglu, M.Z. (2022). Synthesis and Characterization of Novel N-Propylaniline-Phenylpiperazine Sulfonamide and Urea Derivatives, *Polycyclic Aromatic Compounds* 42 (8), 5767-5778.

- Kazancıoğlu, M. Z., Kendirli, E. C. (2022). Synthesis, characterization, and enzyme inhibition activities of 4-(methylthio)-N-propylaniline-phenylpiperazine and sulfonamide derivatives. *J. Mol. Struct.* 1262, 133077.
- Khouzam H. R. (2017). A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgraduate medicine*, 129(1), 140–148.
- Kiladjian, J. J., Chevret, S., Dosquet, C., Chomienne, C., & Rain, J. D. (2011). Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(29), 3907–3913.
- Kołaczkowski, M., Marcinkowska, M., Bucki, A., Pawłowski, M., Mitka, K., Jaśkowska, J., Kowalski, P., Kazek, G., Siwek, A., Wasik, A., Wesołowska, A., Mierzejewski, P., & Bienkowski, P. (2014). Novel arylsulfonamide derivatives with 5-HT₆/5-HT₇ receptor antagonism targeting behavioral and psychological symptoms of dementia. *Journal of medicinal chemistry*, 57(11), 4543–4557.
- Mejuch, T., Garivet, G., Hofer, W., Kaiser, N., Fansa, E. K., Ehrh, C., Koch, O., Baumann, M., Ziegler, S., Wittinghofer, A., & Waldmann, H. (2017). Small-Molecule Inhibition of the UNC119-Cargo Interaction. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 56(22), 6181–6186.
- Menteşe, E., Yılmaz, F., Emirik, M., Ülker, S., & Kahveci, B. (2018). Synthesis, molecular docking and biological evaluation of some benzimidazole derivatives as potent pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 76, 478–486.
- McGavin, J. K., & Goa, K. L. (2002). Aripiprazole. *CNS drugs*, 16(11), 779–788.

- Micewicz, E. D., Khachatoorian, R., French, S. W., & Ruchala, P. (2018). Identification of novel small-molecule inhibitors of Zika virus infection. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(3), 452–458.
- Mukherjee, M. (2003) Human digestive and metabolic lipases a brief review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 22, (5–6) 369-376.
- Obniska, J., Chlebek, I., Kamiński, K., Bojarski, A. J., & Satała, G. (2012). Synthesis, anticonvulsant activity and 5-HT1A/5-HT7 receptors affinity of 1-[(4-arylpiperazin-1-yl)-propyl]-succinimides. *Pharmacological reports: PR*, 64(2), 326–335.
- Obniska, J., Jurczyk, S., Zejc, A., Kamiński, K., Tatarczyńska, E., & Stachowicz, K. (2005). Anticonvulsant properties of N-(4-methylpiperazin-1-yl)- and N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)propyl] derivatives of 3-aryl- and 3-spirocycloalkylpyrrolidine-2,5-dione. *Pharmacological reports : PR*, 57(2), 170–175.
- Obniska, J., Kaminski, K., Skrzynska, D., & Pichor, J. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of new N-[(4-arylpiperazin-1-yl)-alkyl] derivatives of 3-phenyl-pyrrolidine-2,5-dione. *European journal of medicinal chemistry*, 44(5), 2224–2233.
- Peixoto, C. A., & Silva, B. S. (2014). Anti-inflammatory effects of diethylcarbamazine: a review. *European journal of pharmacology*, 734, 35–41.
- Prommer E. (2017). Aripiprazole. *The American journal of hospice & palliative care*, 34(2), 180–185.

- Taha, M., & Wadood, A. (2018). Synthesis and molecular docking study of piperazine derivatives as potent urease inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 78, 411–417.
- Taha, M., Irshad, M., Imran, S., Chigurupati, S., Selvaraj, M., Rahim, F., Ismail, N. H., Nawaz, F., & Khan, K. M. (2017). Synthesis of piperazine sulfonamide analogs as diabetic-II inhibitors and their molecular docking study. *European journal of medicinal chemistry*, 141, 530–537.
- Tamarozzi, F., Halliday, A., Gentil, K., Hoerauf, A., Pearlman, E., & Taylor, M. J. (2011). Onchocerciasis: the role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment. *Clinical microbiology reviews*, 24(3), 459–468.
- Uddin, I., Taha, M., Rahim, F., & Wadood, A. (2018). Synthesis and molecular docking study of piperazine derivatives as potent inhibitor of thymidine phosphorylase. *Bioorganic chemistry*, 78, 324–331.
- Volk, B., Barkóczy, J., Hegedus, E., Udvari, S., Gacsályi, I., Mezei, T., Pallagi, K., Kompagne, H., Lévy, G., Egyed, A., Hársing, L. G., Jr, Spedding, M., & Simig, G. (2008). (Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as selective 5-HT₇ receptor antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 51(8), 2522–2532.
- Warad, I., Ali, O., Al Ali, A., Jaradat, N. A., Hussein, F., Abdallah, L., Al-Zaqri, N., Alsalme, A., & Alharthi, F. A. (2020). Synthesis and Spectral Identification of Three Schiff Bases with a 2-(Piperazin-1-yl)-N-(thiophen-2-yl methylene)ethanamine Moiety Acting as Novel Pancreatic Lipase Inhibitors: Thermal, DFT, Antioxidant, Antibacterial, and Molecular Docking Investigations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(9), 2253.

- Yuan, Y., Jin, W., Nazir, Y., Fercher, C., Blaskovich, M. A. T., Cooper, M. A., Barnard, R. T., & Ziora, Z. M. (2020). Tyrosinase inhibitors as potential antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 187, 111892.
- Zajdel, P., Marciniak, K., Maślankiewicz, A., Satała, G., Duszyńska, B., Bojarski, A. J., Partyka, A., Jastrzębska-Więsek, M., Wróbel, D., Wesołowska, A., & Pawłowski, M. (2012). Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide derivatives of LCAP as potent CNS multi-receptor-5-HT_{1A}/5-HT_{2A}/5-HT₇ and D₂/D₃/D₄-agents: the synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(4), 1545–1556.

BÖLÜM 2

HİDROJEN SÜLFÜR (H₂S) FARMAKOLOJİSİ

Arş. Gör. Dr. Ayşegül KOÇ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14584509>

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Türkiye..a.koc@aybu.edu.tr. ORCID ID: 0000-0002-8877-1373

GİRİŞ

Hidrojen sülfür (H_2S) kötü, çürük yumurta kokusu ile ayırt edilen yanıcı, uçucu ve suda çözünebilen bir gazdır. Nörotoksik ve çevresel bir toksik gaz olarak bilinen H_2S 'in fizyolojik veya patofizyolojik düzenleyici rolleri ilk defa yeni bir nöromodülatör olarak adlandırılmasıyla ortaya konmuştur (Abe & Kimura, 1996). Bu çalışma H_2S 'in endojen üretim ve sinyalleme kapasitesinin aydınlatılması açısından dönüm noktası olmuştur. Daha sonraki hayvan çalışmaları endojen mediyatör olarak, hücre proliferasyonu, apoptoz, enflamatuvar süreçler, hipoksi, kardiyoprotektif etkiler ve nöromodülasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik sürece katılımını ortaya koymuştur (Olas, 2015; Bindu D. Paul & Snyder, 2015).

Hidrojen sülfürün, hücre sel sinyal mekanizmalarının ve endojen sentez enzimlerinin biyodağılımının araştırılması ile gaz-transmitter olarak endojen sinyal molekülü olduğu bulunmuştur. Gaz-transmitter terimi Wang tarafından, bileşiklerin standart sıcaklık ve basınçtaki gaz halinin yapısı olarak ifade edilmiştir (R. Wang, 2002). Ayrıca H_2S 'in, nöromodülatör etkili NO ve CO gibi önemli bir gaz-transmitter olduğu ve endojen sinyal molekülü rolü oynadığı kabul edilmiştir (R. Wang, 2003). Buradan hareketle H_2S 'in fizyolojisini ortaya koymak üzere bitki ve hayvan modelleri kurulmuş, çeşitli organ ve sistemlerde biyolojik etki mekanizmalarının araştırılması ile dikkat çeken bir konu haline gelmiştir.

Son yirmi yılda, H_2S 'in fizyolojik rolü hakkında çalışmalar az olmasına rağmen, bakteri ve memelilerde endojen varlığına ilişkin birçok araştırma yapılmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda H_2S 'in, oral mikrobiyotanın düzenlenmesinde sorumlu olduğu ve periodontal inflamasyonla ilişkili olduğu ve bağırsak mikrobiyotasındaki gazın bir bileşeni olduğu bulunmuştur (Suarez et al., 1997; Willis et al., 1999).

Birçok araştırmacı biyolojik doku ve sıvılarda endojen H_2S düzeyini ölçmeye çalışmıştır. En yaygın kullanılan iki tahlil yöntemi, metilen mavisi ile ölçüm ve sülfür duyarlı elektrotlar ile ölçümdür. Metilen mavisi ile ölçüm metodunda, H_2S 'in bir metal (genellikle çinko) ile asidifikasyonu ve N, N-dimetil-p-fenilendiamin (DMPD) boyası ile reaksiyonu sonucu oluşan metilen mavisi spektrofotometrik olarak ölçülür. Sülfür duyarlı elektrotların kullanıldığı bir çalışmada, insan serumunda H_2S konsantrasyonunun yaklaşık $34 \mu M$ düzeyinde olduğu öne sürülmüştür (Y. H. Chen et al., 2005a). Ancak bu yöntemlerle serbest H_2S ile HS^- ve S^{2-} iyonlarının da ölçülmesi nedeniyle H_2S 'in mutlak konsantrasyonunun ortaya koyması açısından eksik kalabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple gaz kromatografisi ile ölçüm yapılan çalışmalarda, fare plazmasında H_2S konsantrasyonunun $15 nM$ düzeyinde olduğu öne sürülmüştür (Levitt et al., 2011). İn vitro organ banyosu ve hücre kültürü çalışmalarında ise, H_2S 'in $100 \mu M$ altındaki konsantrasyonlarının, H_2S 'in fizyolojik konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Gazotransmitterler, organizmada çeşitli fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamalarının yanı sıra yüksek konsantrasyonlarda toksik etkilere neden olabilmektedir. $100 ppm$ 'den daha yüksek H_2S konsantrasyonlarına veya daha düşük seviyelere sürekli maruziyet hızlı koku alma yorgunluğu ile sonuçlanır (Hartle & Pluth, 2016). $20 ppm$ kadar düşük H_2S konsantrasyonları göz ve akciğer tahrişine neden olurken, $700 ppm$ veya daha yüksek seviyeler bilinç kaybı, solunum yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir. Tarım, petrol ve kanalizasyon işlerinde çalışan işçilerde H_2S 'e maruziyet sonucu, endüstriyel ortamda zehirlenmeler gözlenmiştir. Buradan hareketle H_2S insanlar için toksiktir ve yüksek miktarlarda H_2S 'e ($>500 ppm$) akut maruziyet ölüm ile sonuçlanabilir.

H_2S ile ilgili literatürün büyük kısmı, endüstriyel zehirli gaz olarak petrol ve kağıt ürünlerinden uzaklaştırılması vb. konularda

yoğunlaşmıştır. H₂S'in hayvanlardaki fizyolojik etkisini araştıran biyolojik çalışmada, H₂S gazının cilt yoluyla absorpsiyonu veya doğrudan mide ve rektuma uygulandığında oluşan letal etkileri ilk defa ortaya konmuştur (Chaussier, 1908). Geçen yüzyıl boyunca H₂S'in çeşitli türlerde, farklı hücre, doku veya organlarda toksikolojik etkilerinin incelendiği yüzlerce makale yayınlanmıştır. Bu gaz, hidrojen siyanüre (HCN) benzer şekilde, mitokondriyal sitokrom C oksidaz enziminin inhibisyonu mekanizması ile toksik bir molekül olarak kabul edilmiştir (Nicholls, 1975).

1. H₂S'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Hidrojen sülfür, kaynama noktası yaklaşık -60°C olan renksiz, keskin ve gaz halinde bir moleküldür. H₂S suda yüksek çözünürlüğü olan zayıf bir asittir, genellikle nötr moleküler formda (H₂S) bulunur. 37°C 'de pK_{a1} değeri 6,76 ve pK_{a2}>12 ile fizyolojik pH'ta H₂S 'in yaklaşık %18,5'i çözünmeden kalır. Doymuş sulu bir H₂S çözeltisinin, H₂S'in zayıf asidik yapısı nedeniyle oda sıcaklığında konsantrasyonu 0.11 M ve pH'ı yaklaşık 4.0'tür. (pK_{a1} = 6.98)

H₂S hidrolizasyonu ile kolayca hidrosülfür ve sülfür iyonları verir:



Vücut sıcaklığında (37°C'de) doymamış sulu çözeltisindeki toplam H₂S'in büyük kısmı, anyonik sülfür (HS) biçiminde bulunur. Yüksek pH'ta HS'in sülfid anyonuna (S²⁻) daha fazla ayrılarak H₂S meydana gelir, bu nedenle (S²⁻), fizyolojik koşullarda ihmal edilebilir düzeydedir. Sulu çözelti içinde hem H₂S hem de HS her zaman bir arada bulunduğundan, hangisinin sinyal süreçlerinde rol oynadığına karar vermek ve etkilerini ayırmak mümkün değildir. Yapılan çalışmalardan hareketle H₂S terimi, ilgili ortamlarda biyolojik olarak

serbest H₂S ve HS'in toplamını ifade etmektedir. Önceki çalışmalarda aktif H₂S formunun HS olabileceği öne sürülürken, endojen olarak üretilen H₂S'in fizyolojik etkilerden sorumlu olduğu yeni araştırmalarla ortaya konmuştur.

Hidrosülfür anyonu, oksijen (O₂) varlığında oksidasyona uğrayarak sülfid (SO₃⁻²), sülfat (SO₄⁻²), tiyosülfat (S₂O₃⁻²), politiyonatlar (S_nO_n⁻²) ve polisülfidler (S_x⁻²) ve diğer oksitlenmiş polisülfid türlerine dönüşebilir (K. Y. Chen & Morris, 1972). Bu yeni molekül ağırlıklı persülfidler, sülfür sinyalleme sisteminin olası araçları olarak tanımlanmıştır. Hücresel sinyal süreçlerine aracılık eden, sistein-persülfür (Cys-SSH), glutatyon persülfür ve kükürtlenmiş türleri (Cys-SSnH ve GSSnH) redoks düzenleyicileri olarak kabul edilmiştir.

Çok kısa yarılanma ömrüne sahip olan H₂S, lipofilik (yağda çözünürlüğü yüksek) olması nedeniyle plazma membranından kolaylıkla geçebilir. Fakat NO ve CO'ya kıyasla kısmi çözünmesi sebebiyle plazma membranından daha az oranda geçmektedir.

2. Memelilerde H₂S'in Endojen Sentezi ve Katabolizması

Endojen H₂S'in organizmada ilk defa beyin dokusunda tespit edilmesi, fizyolojik bir rolü olduğu fikrini ortaya koymuştur. Abe ve Kimura tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, beyinde CBS enzimi ekspresyonunun arttığını ve H₂S'in N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (Abe & Kimura, 1996). Bundan kısa bir süre sonra Hosoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kobay ileum ile sıçan portal ven ve torasik aortunda H₂S üreten enzim CSE'nin eksprese edildiği ve ilk kez H₂S 'in düz kas gevşetici etkisi olduğu bulunmuştur (Hosoki et al., 1997).

Hidrojen sülfür, memelilerde endojen üretimi, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlarla gerçekleşen bir gaz-transmitterdir.

Non-enzimatik sentez basamağı elementel sülfürün H_2S 'e indirgenmesi ile oluşmaktadır. İndirgenme reaksiyonu, glukoz oksidasyonu ile oluşan indirgeyici ajanlar, NADH, NADPH ve glutatyon (GSH) ile gerçekleşmektedir. Ancak non-enzimatik olarak sentezlenen H_2S miktarı, enzimatik olarak sentezlenen miktara kıyasla oldukça düşüktür.

Endojen H_2S çeşitli yollar aracılığıyla metabolize olur. Kanda methemoglobin ile kolayca reaksiyona girerek H_2S için metabolik bir havuz görevi görebilen sülfhemoglobini oluşturur. Mitokondri tarafından H_2S oksidasyonu ile ilk tiyosülfata ($S_2O_3^{2-}$) oksitlenir daha sonra sülfite oksidaz enzimi aracılığıyla sülfite (SO_3^{2-}) ve sülfata (SO_4^{2-}) dönüştürülerek katabolizmaya uğramaktadır. Karaciğer oksidasyonun gerçekleştiği ana organ olmakla birlikte, tüm hücreler H_2S 'i oksitleme yeteneğine sahiptir. Son ürün olarak oluşan serbest ve konjuge sülfatlar idrarla atılmaktadır. Diğer metabolik yolak sitozolde gerçekleşen metilasyondur. H_2S , sitozolik tiyol-S-metiltransferaz (TSMT) enzimi ile metantiyol ve dimetilsülfür oluşturmak üzere metilasyona uğrayabilir. Septik şok, hemorajik şok ve pankreatit gibi vücutta yüksek miktarda H_2S oluşumuna neden olan durumlarda da memeli akciğerlerinden H_2S atılımı gerçekleşmektedir. Ancak sağlıklı bireylerde, akciğer yoluyla atılım idrarla atılıma göre oldukça düşük oranda gerçekleşmektedir.

Kükürt içeren amino asitlerin ve metabolitlerin birbirine dönüşümü, sistein aminotransferaz (CAT), sistein dioksijenaz (CDO) ve sistein liyaz (CL) yoluyla sağlanır. GSSG oksitlenmiş glutatyonur, GSH indirgenmiş glutatyonur, R-SH tiol taşıyan bir ara ürünü temsil eder, SO sülfite oksidazı temsil eder ve TSMT, tiyol S-metiltransferazı temsil eder.

2.1. H_2S 'in enzimatik üretimi

Hidrojen sülfür, insan ve memeli dokularında, substrat olarak L-Sistein veya Homosistein kullanılarak en az dört farklı yolak ile endojen olarak sentezlenmektedir. Bunlar a) CBS, L-Sistein üzerinden etki ederek H₂S üretir, b) CSE, sisteinden tiyosistein oluşturarak H₂S üretir, c) CAT, L-Sisteinden 3-merkaptopiruvatı oluşturur ve ardından 3-MST ile H₂S üretir, d) CL L-sisteatı H₂S'ye dönüştürür. CBS, CAT, CSE ve CL enzimleri için Piridoksal 5'-fosfat (vitamin B6, PLP) bir kofaktör olarak gerekliyken, 3-MST enzimi çinko bağımlıdır. Bu enzimlerden, CBS ve CSE, transsülfürasyon yolunu oluşturur. Transsülfürasyon yolağı enzimleri ağırlıklı olarak sitoplazmada bulunur, ancak bazı koşullarda çekirdek veya mitokondride buldukları bildirilmiştir. 3-MST, ağırlıklı olarak mitokondrilerde bulunur ve CAT ile birlikte H₂S üretir.

Hidrojen sülfür, vücutta "H₂S sentezleyen enzimler" olan CBS, CSE ve 3-MST'in desülfidasyonu ile doğal olarak üretilebilir. Bu sentez yollarının her birinde, H₂S'e katılan kükürt atomu, homosistein veya L-Sisteinin sülfhidril grubundan sağlanmaktadır.

Hidrojen sülfür üretiminin ana kaynağı olan L-Sistein, endojen sentez enzimleri ile trans-sülfidasyonu yoluyla desülfidasyona uğramaktadır. Endojen H₂S sentezi, substrat olarak yaklaşık %70 L-Sistein'i, %30 Homosistein'i kullanırken bir başka biyosentetik yolak D-sistein'den 3-MST ve D-Aminoasid oksidaz varlığında gerçekleşmektedir. H₂S'in memeli dokularında endojen sentezinde görevli olan CBS, CSE ve 3-MST enzimleri yaygın şekilde dokulara özgü olarak dağılmıştır. CBS ve CSE enzimlerinin karaciğer, böbrek, kalp, damar, beyin hücreleri ve lenfositler gibi pek çok hücrede eksprese olduğu belirlenmiştir. CBS enzimi santral sinir sisteminde H₂S sentezinde görevli ana enzimken, kardiyovasküler sistemde H₂S sentezinde CSE enzimi önceliklidir. Hem CSE enzimi hem de CBS enzimi PLP bağımlıdır ve sitozolde bulunur, PLP'den bağımsız 3-MST enzimi ise mitokondri içinde bulunur.

Gastrointestinal sistemde H₂S seviyeleri; kalın bağırsaktaki bakteriler ve Gİ yolun hücreleri tarafından endojen sentezi olmak üzere iki kaynaktan sağlanır (Farrugia & Szurszewski, 2014).

GİS üzerinde yapılan çalışmalarda H₂S sentezinde görevli olan CBS ve CSE enzimlerinin ikisinin de varlığı gastrik mukozada tespit edilmiştir. Gastrointestinal sistemin enterik nöronlar, Cajal interstisyel hücreleri ve epitel hücreleri dahil farklı hücre tiplerinde CSE ve CBS ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle H₂S'in enterik nöronlardan nörotransmitter salınımı veya düz kas üzerindeki doğrudan inhibe edici etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir.

Sistatyonin beta sentaz (CBS)

İlk olarak 1969'da bulunan CBS enzimi, PLP bağımlı reaksiyonu katalizleyerek L-Homosistein veya L-Sisteinden L-Sistatyonin ve H₂S sentezlendiği bulunmuştur(Braunstein et al., 1969).

Yapılan çok sayıda çalışmada böbrek, karaciğer, lenfositler, uterus, plasenta ve pankreas adacıkları gibi birçok organda tespit edilen CBS enzimi (Kaneko et al., 2006; Patel et al., 2009), merkezi sinir sistemindeki baskın H₂S sentaz enzimi olarak kabul edilir. Farelerde yapılan bir çalışmada beyin ve böbreklerde baskın olarak bulunduğu gösterilmiştir(Kabil et al., 2011).

Sistatyonin gama liyaz (CSE)

CBS'ye benzer şekilde, CSE enzimi substrat olarak L-Sistein ve L-Homosisteinden PLP'ye bağımlı reaksiyonun katalizlenmesi ile sırasıyla piruvat ve α-ketoglutarata yıkılarak, amonyak ile H₂S sentezlenmektedir.

Memeli dokularında bulunan CSE enzimi CBS enzimine kıyasla organizmada daha geniş şekilde dağılmaktadır. Kardiyovasküler sistem

ve solunum sisteminde yaygın şekilde bulunmaktadır. CSE'nin ekspresyonu torasik aort, portal ven, mezenterik arter ve diğer vasküler yatakların hem düz kas hücrelerinde hem de endotelde gösterilmiştir. Fare ince bağırsak, mide ve pankreası, sıçan rahimi, insan plasenta, miyometriyum, amniyon ve koryon dokularının CSE'yi eksprese ettiği görülmüştür(Ishii et al., 2004; Kaneko et al., 2006).

Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ile CSE enzim aktivitesinin ilişkili olduğu bilinmektedir(Mustafa et al., 2009). Buradan hareketle yapılan çalışmada düşük hücre içi kalsiyum seviyelerinin CSE enzimi aracılığıyla H_2S sentezini indüklediği, fakat hücre içi kalsiyum artışının CSE aktivitesini baskıladığı bulunmuştur (Mikami et al., 2013). Bununla birlikte, bu düzenlemenin altında yatan kesin moleküler mekanizma halen bilinmemektedir.

Merkaptopirüvat Sülfür Transferaz (3-MST)

En son keşfedilen endojen H_2S sentezleyici enzimdir. MST, sitoplazmada ve mitokondride bulunan bir sülfürtransferazdır. Bu enzim sistemi ile L-Sistein substratı, iki aşamalı bir reaksiyon ile CAT enzimi varlığında 3-merkaptopirüvata (3-MP) dönüşmektedir. CAT, L-Sistein ve α -ketoglutarat arasındaki transaminasyon reaksiyonunu katalize ederek 3-merkaptopirüvat ve L-glutamat üretirken, 3-MST tioredoksin veya dihidrolipoik asit gibi indirgeyiciler varlığında 3-merkaptopirüvatı pirüvat ve H_2S 'e dönüştürür.

3-Merkaptopirüvat sülfür transferaz enzimi, 3-MP'den kendisine bir sülfür atomu aktarır ve bu da persülfür oluşumuna yol açar. Fizyolojik indirgeyici disülfid, tioredoksin ve dihidrolipoik asidin, 3-MST'nin aktif bölgesinde persülfürden H_2S salımında etkili olduğu gösterilmiştir.

Son zamanlarda memelilerde yapılan çalışmalarda başka bir 3-MP kaynağı olarak D-Sistein bulundu(Shibuya et al., 2013). D-sistein, peroksizomda yer alan FAD bağımlı peroksizomal enzim D-aminoasit oksidaz (DAO) aracılığıyla 3-MP'ye dönüştürülür. Peroksizom ve mitokondri arasındaki metabolit alışverişi sonucu 3-MP'yi mitokondriye aktarabilir ve burada substrat olarak 3-MST enzimi ile H₂S'e katalize edilir. DAO'nun beyin ve böbrek peroksizomlarında yüksek oranda ifade edilmesi nedeniyle, iki organda da bu H₂S sentez yolunun varlığı ortaya konmuştur. Çalışmalarda bu sentez yolağının, serebellumda serebellar nöronları oksidatif stresten koruduğu ve böbreklerde iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarını azalttığı gösterilmiştir (Shibuya & Kimura, 2013).

Ratlarda torasik aortta yapılan çalışmada, 3-MST ve CAT enzimlerinin endotelde lokalize olduğu ve endotel hücrelerinde H₂S sentezinden sorumlu oldukları gözlenmiştir. H₂S'in vasküler endotelden salınan bir düz kas gevşetici olduğu gösterilmiştir (Shibuya et al., 2009).

3-Merkaptopirüvat sülfür transferaz enzimi, CBS ve CSE'ye benzer şekilde, kalp hücrelerinde, karaciğerdeki hepatositlerde ve böbreğin proksimal tübüler epiteli gibi özellikle yüksek aktiviteye sahip birçok dokuda eksprese edilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, 3-MST'nin böbrek, karaciğer, aort ve beyinde eksprese edildiği gösterilmiştir(Nagahara et al., 1998). Memeli hücrelerinde, esas olarak mitokondride bulunur ve H₂S üretimi burada gerçekleşir. Ayrıca L-Sistein düzeyinin mitokondride sitoplazmaya kıyasla üç kat fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

2.2. H₂S'in non-enzimatik üretimi

Endojen H₂S'in bir kısmı non-enzimatik olarak sülfan sülfürden kimyasal indirgeme ile üretilir. Persülfidler (RSSH), hidropersülfidler

(RSnH), tiyosülfatlar ($S_2O_3^{2-}$) ve polisülfidler (RSnR, $n>2$), politiyonatlar ($SO_3-S_n-SO_3$) gibi reaktif sülfür türleri ve elemental sülfür (S_8), glikoliz yoluyla glikozun oksidasyonu veya nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz yoluyla fosfoglukonattan sağlanan NADPH ve nikotinamid adenin dinülotid (NADH) gibi eşdeğerlerin varlığında H_2S ve diğer metabolitlere indirgenebilir.

Endojen H_2S 'in moleküler hedefleri, fizyolojik açıdan önemli birçok proteini, kinazları, fosfatazları, tiyolleri, polisülfürleri, tiyosülfat/ sülfitleri, demir-sülfür küme proteinlerini, çoklu hücrel ve moleküler yanıtları etkileyen transkripsiyonel faktörleri ve antioksidan bileşikleri içeren sinyalleme hedeflerini içermektedir. Bu nedenle, H_2S 'in sinyal yollarının ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Olas, 2015).

3. H_2S 'in Fizyolojik Sistemlerdeki Etkileri

Memelilerde endojen H_2S 'in, merkezi sinir sistemi, karaciğer, böbrek, kardiyovasküler sistem, akciğerler ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli dokularda bulunduğu bilinmektedir. Endojen H_2S , sistatyonin- β -sentaz (CBS), sistatyonin- γ -liyaz (CSE) ve 3-mercaptopyruvate sülfürtransferaz (3-MST) aktivitesi ile enzimatik olarak üretilir. Enzimatik olmayan H_2S üretimi ise glikoz, glutatyon, organik ve inorganik polisülfidler aracılığıyla elemental sülfürün H_2S 'e indirgenmesiyle gerçekleşir.

Endojen H_2S sentezleyen enzimlerin seviyelerinin ve dağılımlarının düzenlenmesi, fizyolojik sistemlerin işleyişini modüle etmede önemli bir rol oynar. Bu süreç, özellikle kardiyovasküler, sinir ve bağışıklık sistemleri gibi alanlarda homeostazın korunması için vücut fonksiyonlarının dengelenmesine katkıda bulunur. H_2S , organ gelişiminin düzenlenmesinde önemli bir gaz-transmitter olarak işlev görür. Anormal H_2S seviyeleri, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar,

miyokardiyal hasar ve göz hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılıdır. Diyabetik hastalarda plazmadaki H₂S seviyeleri belirgin şekilde düşük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. H₂S metabolizmasındaki bozulmalar, çeşitli patofizyolojik durumlarla ilişkilidir. Bu bozulmalar, hastalıkların gelişimi ve seyirinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsan vücudundaki H₂S seviyelerinin azalmasının potansiyel sonuçları arasında hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz, gastrointestinal ülserler, karaciğer sirozu, diyabet, inflamasyon, astım, erektil disfonksiyon ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok patolojik durumun gelişimi ve ilerlemesi yer almaktadır.

Son çalışmalar, H₂S 'in güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle vücudun fizyolojik ve patolojik işlevlerini düzenleyen önemli bir haberci olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, özellikle kardiyovasküler sistemde olmak üzere çeşitli hastalıklar üzerindeki potansiyel koruyucu etkisinden söz edilebilir. H₂S'in antioksidan, anti-aterojenik, anti-apoptoz ve anti-inflamatuar özelliklerinin yanı sıra anti-proliferatif, nöromodülatör ve sitoprotektif etkileri de olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Aynı zamanda bir sinyal molekülü, bir nöromodülatör ve bir sitoprotektan moleküldür. H₂S vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona ve vazorelaksasyona (vasküler düz kasta ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarını açarak) neden olur. Bu etkileri nedeniyle H₂S, hipertansiyon veya yaşa bağlı hastalıkların tedavisi için alternatif bir yaklaşım olabilir.

3.1. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damar sistemine ilişkin tüm hastalıkları kapsar ve dünya genelinde başlıca ölüm nedeni olarak kabul edilir. Bu nedenle, KVH'lerin toplum üzerinde ciddi ekonomik yükleri bulunmaktadır. Araştırmalar, H₂S kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. H₂S'in

ateroskleroz, kardiyak hipertrofi, iskemi-reperfüzyon hasarı, miyokard enfarktüsü, kardiyak aritmi ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda koruyucu bir etki gösterebileceğini ve bu hastalıkları iyileştirebileceğini belirten önemli sayıda çalışma mevcuttur.

H₂S, çeşitli mekanizmaları düzenleyerek kardiyoprotektif bir rol üstlenmektedir. Bu mekanizmalar arasında pro-inflamatuar sitokinlerin inhibe edilmesi, endotelial mezenkimal geçişin engellenmesi, mitokondriyal otofajide değişiklik, lipid peroksidasyonunun önlenmesi ve antioksidatif stresin azaltılması yer alır. H₂S, KVH'de reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek oksidasyon/redüksiyon dengesinin korunmasında önemli bir düzenleyici işlevi üstlenir. Ayrıca, HIF-1 α , keap1/Nrf2 ve NF- κ B gibi farklı sinyal moleküllerinde L-sistein amino asit kalıntılarını değiştirerek antioksidan özellikler gösterir (H.-T. Liu et al., 2021; Scammahorn et al., 2021). *In vivo* deneylerde, kükürt dioksit (SO₂) ile yapılan profilaktik tedavi, iskemi/reperfüzyon (İ/R) kaynaklı kalp hasarını azaltırken yüksek antioksidan aktivite ve CSE ekspresyonunun artışı gözlemlenmiştir (Jin et al., 2013). Klinik çalışmalarda, akut koroner sendrom (AKS) geçiren bireylerin H₂S seviyelerinin belirgin şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Kronik hemodiyaliz hastalarında CSE'nin down-regülasyonu ile birlikte KVH riskinde artış gözlemlenmiştir (Ma et al., 2015). ApoE nakavt farelerde ve oxidize low-density lipoprotein (Ox-LDL) ile uyarılmış insan aortik endotel hücrelerinde, ateroskleroz sırasında aortik ve plazma H₂S seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Diğer *in vivo* deneylerde, H₂S'in vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) aktive ederek miyokardiyal hasar gelişiminde koruyucu bir rol oynadığı bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet (HFD) uygulanan kardiyomiyopati fare modelinde plazma ve aortik H₂S seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Barr et al., 2015; Qipshidze et al., 2012; Y. Wang et al., 2009).

H₂S, kardiyovasküler sağlığı destekleyen biyolojik etkileriyle son yıllarda ilgi gören bir molekül haline gelmiştir. Kalp dokularında, özellikle miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis üzerinde anjiyotensin II aktivitesini inhibe ederek olumlu etkiler gösterir. İn vitro çalışmalarda, insan atriyal fibroblastlarına H₂S uygulanması, arteriyel fibrozun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Moleküler düzeyde ise, H₂S üretiminden sorumlu olan CSE/H₂S yolu, PKC βII/Akt sinyal yolağı aracılığıyla eNOS ekspresyonunu modüle ederek ateroskleroz oluşumuna karşı koruyucu etkiler sağlar (Su et al., 2021; Xiong et al., 2019).

Alfa lipoik asit (ALA), yeni bir organosülfür bileşiği olarak, K_{ATP} kanallarını düzenleyerek iskemi/reperfüzyon (İ/R) sonrası aritmilere karşı kardiyoprotektif etkiler göstermiştir (Dudek et al., 2014). Çalışmalar, izole domuz ve fare kalplerinde zofenopril (bir ACE inhibitörü) uygulamasının H₂S ve NO üretimini artırarak miyokardiyal enfarktüs boyutunu azalttığını ortaya koymuştur (Donnarumma et al., 2016). Tavşan kalplerine NaHS uygulaması da cGMP/PKG sinyal yolunu aktive ederek miyokard enfarktüslerinin boyutunu küçültmeye yardımcı olmuştur (Bibli et al., 2015). Ayrıca, sol koroner arter (LCA) oklüzyonuna bağlı kalp yetmezliği yaşayan farelerde, Na₂S uygulaması sonrasında sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme ve miyokardiyal hipertrofide önemli bir azalma gözlemlenmiştir (Nicholson et al., 2013). Başka bir H₂S donörü olan GYY4137'nin ise PI3K/Akt/TLR4 sinyal yollarını düzenleyerek aterosklerozda kardiyoprotektif etkiler sağladığı bildirilmiştir (Zhou et al., 2015). Bu bulgular, H₂S bileşiklerinin kalp sağlığını korumada potansiyel olarak önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hidrojen sülfür bileşiğinin hipertansiyon tedavisindeki potansiyel etkinliği, vazodilatasyonu indüklemeye kapasitesine dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar, sıçan torasik aortu, portal ven ve mezenterik arter üzerindeki H₂S uygulamalarının, hidrojen sülfürün

kontraktilite ve kan basıncını düzenlemede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bununla birlikte, diğer araştırmalar H₂S'in düşük konsantrasyonlarda vazokonstriktör özellikler sergileyebileceğini ve bunun muhtemelen nitrik oksit (NO) aktivitesini inhibe eden bir mekanizma aracılığıyla gerçekleştiğini öne sürmektedir(Andrés et al., 2023; Y. F. Li et al., 2009).

Bu bulgular, H₂S'nin kardiyovasküler sağlığı destekleyen önemli bir molekül olduğunu ve kalp hastalıkları bağlamında potansiyel olarak geniş bir uygulama alanına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, H₂S'in gelecekte kardiyovasküler hastalıkların tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yeni hedefler sunma potansiyeli bulunmaktadır.

3.2. Merkezi Sinir Sistemi

H₂S, merkezi sinir sistemi (MSS) fizyolojisinde önemli bir araçtır ve anti-oksidatif, anti-apoptotik ve anti-inflamatuar özellikleriyle nörolojik bozuklukların birçoğunda koruyucu bir rol oynamaktadır.

H₂S'in MSS'deki nöromodülatör etkisi üzerine yapılan çalışma, H₂S'in N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinde etkili olarak uzun vadeli potansiyasyon ve nörotransmisyonu modüle ettiğini göstermiştir(Abe & Kimura, 1996).Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır. Kimura ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda H₂S'in nöronlardaki oksidatif stresi azalttığı ve bu etkinin GSH seviyelerinin iyileştirilmesi ve mitokondrinin stabilizasyonuna bağlı olduğu ortaya konmuştur (H. Kimura et al., 2012; Y. Kimura et al., 2010).

H₂S'in sentezinden sorumlu transsülfürasyon yolağının metabolitlerinin veya kofaktörlerinin yetersiz veya aşırı seviyelerinin de demans ve bilişsel eksikliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Alzheimer'da H₂S dengesinin bozulduğu uzun zamandır biliniyor olsa

da, moleküler mekanizmalar yeni anlaşılmaya başlanmıştır. İlk olarak 2002 yılında, düşük beyin H₂S seviyeleri ve azalmış CBS enzim aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Eto et al., 2002). Azalmış H₂S, Alzheimer hastalarının plazmasında da gözlenmiş ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir.

Hiperhomosisteinemi demans ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Homosistein, H₂S endojen sentezinde hem CSE hem de CBS enzimi için bir substrat olarak kullanılır. Homosisteinemi tanısı alan bazı hastalarda, CBS enzim aktivitesinde azalma ve önemli kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları görülmüştür. Dolayısıyla, hem yüksek homosistein seviyeleri hem de azalmış H₂S seviyeleri, CBS aktivitesi azalmış kişilerde gözlenen vasküler komplikasyonlara aracılık etmektedir (Sen et al., 2010). Birçok çalışma homosistein düzeylerinin, Alzheimer hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğunu ve doksanlı yaşlarda serum homosistein düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Homosistein, amiloid öncü proteininin anormal işlenmesi ve bunun sonucunda amiloid beta plak oluşumuna, NMDA reseptörünün aşırı aktivasyonuna, DNA hasarı ve oksidatif stres dahil olmak üzere birçok yolla toksisiteye neden olabilir (Bindu Diana Paul, 2021; Zhang et al., 2022).

H₂S'in Alzheimer'daki nöroprotektif rolünü araştıran çalışmalar, Alzheimer modellerinde H₂S donörlerinin uygulanmasını içermektedir. Aβ1-40'ın hipokampal enjeksiyonunu içeren bir sıçan modelinde, hızlı salınımlı H₂S donörü NaHS, TNF-α, IL-1β, IL-6 ve pro-inflamatuar COX-2 gibi sitokinlerdeki artışı baskılayarak nöroinflamasyonu önlediği görülmüştür (Fan et al., 2013). NaHS ayrıca mikroglial kültürlerde amiloid-β kaynaklı toksisiteyi önlemiş, inflamasyonu azaltmış, mitokondriyal fonksiyonu korumuştur (Y. Y. Liu & Bian, 2010). NaHS, amiloid kaynaklı Alzheimer sıçan modelinde uzamsal bellek bozukluğunu ve nöroinflamasyonu önlemektedir.

Zengin H₂S kaynağı olan sarımsak da dahil olmak üzere doğal ürünler veya bitkisel gıdalarla ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sarımsaktan türetilen dialil sülfid (DAS), dialil disülfid (DADS) ve dialil trisülfid (DATS) bileşikleri H₂S salıcı bileşiklerdir. Bir başka sarımsak bileşiği olan S-allilsistein (SAC) de CSE enzim ekspresyonunu artırarak H₂S'yi artırır. Bu bulgulardan sonra, sarımsak özleri ve endojen sülfür içeren bileşiklerinin Alzheimer modellerinde etkili olduğu bulunmuştur (Ghazimoradi et al., 2023).

Parkinson hastalığı (PH) üzerine yapılan birçok çalışmada H₂S ve metabolitlerinin anormal seviyelerde olduğu bulunmuştur. Endojen H₂S seviyesinin substantia nigra'da (SN) önemli ölçüde azaldığı ve H₂S donörlerinin kullanımının nöroprotektif etkiye katkıda bulunduğu ve bu patolojik durumda dopaminerjik nöronların ölümünü azalttığı gösterilmiştir. H₂S'in koruyucu etkisi in vitro ve in vivo olarak çeşitli PH modellerinde gösterilmiştir (Cao et al., 2018; Xue & Bian, 2015).

L-Dopa bileşiğinin bir türevi olan H₂S donörü ACS84'ün kullanımının, Nrf-2 aktivasyonu yoluyla SN'deki nöronal kaybı azaltarak ve PH'lı farelerde motor disfonksiyonu azalttığı bulunmuştur (Xie et al., 2013). Son çalışmalar, H₂S'e bağlı nöroprotektif etkinin, bir PH fare modelinde BDNF-TrkB sinyal yolağının aktivasyonu yoluyla aracılık edilebileceğini göstermiştir (Hacıoğlu et al., 2023). H₂S'in yine bir PH hayvan modelinde miR-135a-5p seviyesini artırarak nörodejeneratif süreçlerle ilişkili Rho-ilişkili protein kinaz 2 (ROCK2) ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Y. Liu et al., 2016).

Huntington Hastalığı (HD) modelinde H₂S'in nöroprotektif rolünün araştırıldığı çalışmada, CSE seviyelerindeki azalma ile striatumda artan nörodejenerasyonun ilişkili olduğu görülmüştür. CSE tükenmiş (CSE^{-/-}) fare modelinde, HD'ye benzeyen anormal arka bacak sıkma ve kenetlenme tespit edilmiştir. HD sıçan modelinde yapılan bir

çalışmaysa, H₂S'in genel bilişsel ve lokomotor eksiklikleri iyileştirirken, oksidatif stres belirteci malondialdehit (MDA), TNF- α ve kaspaz-3 aktivasyonu seviyelerinin azalmasıyla gözlemlenen antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkiler sağladığını ortaya koymuştur (Mohammed & Mansour, 2021; Bindu D. Paul et al., 2014).

Farelerde serebral İ/R hasarı modeli kullanılarak H₂S'in nöroprotektif rolünün araştırıldığı çalışmada, H₂S uygulanmasının, toplam enfarkt hacmini azalttığı gösterilmiştir (Woo et al., 2017). Hemorajik inme mekanizmalarının araştırıldığı bir in vivo çalışmada, H₂S'in doku plazminojen aktivatörlerinin (tPA) neden olduğu beyin kanamasını azalttığı gösterilmiştir (García-Yébenes et al., 2011).

IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinler epileptik nöbetlerin patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu sitokinlerin seviyesi epileptik hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında yüksektir. H₂S anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını desteklediğinden ve nöroenflamasyonun önlenmesinde rol oynadığından, epilepsi tedavisinde potansiyel bir klinik uygulamaya sahip olabilir.

H₂S'in status epileptikustaki rolünün araştırıldığı çalışmada, H₂S uygulanan grupların daha kısa nöbet süresine sahip olduğu gösterilmiş, nöbet başlangıcında gecikme, hipokampüste daha az hasar ve mikroglialarda daha az pro-inflamatuar durum tespit edilmiştir (Z. Liu et al., 2021). Buna karşılık, Luo ve ark. tarafından yapılan çalışma H₂S'in sıçanlarda epileptik nöbetleri şiddetlendirdiğini göstermiştir (Luo et al., 2014). Bu sonuçlar tutarsız görünmekle birlikte, H₂S sinyalinin epilepsinin modülasyonu ve şiddetinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

H₂S'in Multipl Skleroz (MS) patogenezinde rol oynayan farklılaşmış dendritik hücreler ve T hücreleri üzerindeki in vitro etkisini incelemiştir. Dendritik hücrelerde dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) ekspresyonunu artırarak MS benzeri bir ortamda anti-inflamatuar bir etki gösterdiğine işaret etmiştir. İlginç bir şekilde, H₂S üreten enzimlerin (CBS, CSE ve 3-MST) ifadesi sağlıklı donörlerden ve ilaç kullanmayan MS hastalarından alınan bağışıklık hücrelerinde değerlendirildiğinde, CSE ve CBS ifadesinde bir fark olmadığını ancak 3-MST'nin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Lazarević et al., 2020). Mitokondri içinde H₂S üretimi ve mevcudiyetinde 3-MST'nin önemi göz önüne alındığında, MS'te anti-inflamatuar cevabın düzenlenmesinde H₂S sinyali ve mitokondri arasında potansiyel bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.3. Endokrin Sistem

Fizyolojik H₂S konsantrasyonundaki değişikliklerin çeşitli endokrin sistem hastalıklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Endokrin sistem üzerindeki H₂S etkilerinin anlaşılması, hipertansiyon, diyabet gibi hastalıkların tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. H₂S, çok sayıda hormonun salınımını etkileyerek endokrin hastalıkların başlangıcında ve ilerleyişinde rol oynayabilir. Ayrıca H₂S, oksidatif stresin azaltılması ve iyon kanallarının düzenlenmesi yoluyla hormon sekresyonunu düzenleyerek endokrin organların korunmasına katkıda bulunabilir.

Hipotalamik-hipofiz-hedef organ eksenini, endokrin düzenlemede önemli bir rol oynayan nöroendokrin sistemin önemli bir parçasıdır. H₂S, hipotalamus, hipofiz-hedef organda birden fazla bölgede eksprese edildiğinden hormon salgılanmasının düzenlenmesinde görevli önemli bir moleküldür. Araştırmalar, H₂S'in hipotalamusta adrenokortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını spesifik ve doza bağlı olarak

inhibe ettiğini ve H₂S'in KCl ile indüklenen CRH salınımını önemli ölçüde engellediğini ortaya koymuştur. Zhang ve ark. nöroendokrin hormon (TRH, ACTH) ve leptin seviyelerini modüle ederek enerji homeostazını düzenleyen yeni bir geri bildirim eksenini, leptin-FOXO3a-hipotalamik CBS/H₂S sistemi tanımlamıştır. Böylece H₂S'in nöroendokrin sistemdeki kritik rolü ortaya konmuştur.

H₂S pankreas, karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası yoluyla glikoz ve yağ metabolizmasını düzenleyebilir. İnsan olgun adipositlerinde, doza bağlı H₂S donörlerinin uygulanması, adiposit bazal ve insülinle uyarılmış glikoz alımını inhibe ederken CSE enzim inhibitörleri adiposit glikoz alımını desteklemektedir. Bu etkiye insülin sonrası reseptör sinyalizasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir. Hidrojen sülfür donörleri veya öncülleri, PI3K-Akt-PKC ζ / λ sinyalizasyonunun fosforilasyonunu inhibe edebilir ve adiposit glikoz kullanımını artırmak için glikoz taşıyıcı-4 ekspresyonunu destekleyebilir; insülin reseptör fosforilasyonunu artırabilir ve şeker alımı için Akt sinyalizasyonunu aktive edebilirler. D vitamini CSE-hidrojen sülfür ekspresyonunu indükleyerek insüline dirençli adipositlerde şeker alımını arttırmaktadır.

Hidrojen sülfür, glikoz alımını kolaylaştıran Peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptörü (PPAR γ)'nın sistein kalıntılarının sülfhidrasyonunu değiştirerek transkripsiyonel aktivitesini artırır ve adipositlerde glikoz alımını destekler. Böylece, endojen H₂S adiposit glikoz alımını stabilize eder ve fizyolojik koşullar altında CSE- H₂S yeterli olduğunda, ek H₂S glikoz alımını ve kullanımını engeller. Adipositlerin farklılaşması sırasında hidrojen sülfür donörlerinin (NaHS ve GYY4137) uygulanması, farklılaşma belirteçlerinin ifadesini artırabilir ve adiposit sayısını artırabilir. CSE'nin aşırı ekspresyonu adipositlerin farklılaşmasını artırırken, endojen CSE'nin yıkılması farklılaşmalarını önemli ölçüde engellemektedir.

H₂S, fosfodiesteraz inhibitörü gibi davranarak hücre içi cAMP seviyelerini artırırken diğer yandan PPAR γ 'nın 139'undaki sistein kalıntısını doğrudan tiyolize ederek nükleer translokasyonunu ve DNA bağlanma aktivitesini artırır ve lipojenik genlerin ekspresyonunu destekler. Endojen H₂S, adipositlerde glikolipid dönüşümünü düzenlemek için bir enerji anahtarı görevi göreceği düşünülmektedir. Fizyolojik koşullar altında, yüksek H₂S seviyesi glikoz alımını engeller ve şekerin depolanmak üzere lipitlere dönüştürülmesini sağlar.

H₂S, ayrıca adipositlerin çeşitli adipokinleri ve inflamatuvar faktörleri salgılamasına neden olabilir. Adipositlerin H₂S ile indüklendiği hayvanlarda plazma leptin seviyeleri artmıştır. Sıçanlardan elde edilen farklılaştırılmış adipositlerde, CSE'nin aşırı ekspresyonu leptin ekspresyonunu artırmıştır. Yüksek glukoz indüksiyonu altında, CSE'nin aşırı ekspresyonu farklılaşmış adipositlerde adiponektin ekspresyonunu artırmış ve MCP-1 ekspresyonunu azaltmış, ancak TNF- α üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, otokrin bir faktör olarak H₂S, koruyucu adipokinlerin ekspresyonunu destekleyebilir, inflamatuvar faktörlerin salınımını engelleyebilir ve endokrin fonksiyonunu düzenleyebilir.

H₂S reaktif oksijen türlerinin (ROS) doğrudan temizlenmesi ve antioksidan savunmayı up-regüle edilmesi yoluyla hücreleri oksidatif stresten korumaktadır. H₂S kalpte peroksitleri temizleyerek lipid peroksidasyonunu azaltır; nöroblastlarda nitrit peroksitleri doğrudan temizler ve oksidatif stresi azaltmak için NO içermeyen radikallere bağlanır. H₂S, esas olarak nükleer faktör-E2 ile ilişkili faktör-2 (Nrf2) yolağını aktive ederek ve GSH miktarını artırarak antioksidan savunmayı up-regüle eder. GSH, hücrelerdeki antioksidan stresin ana maddesidir ve H₂S, GSH'i mitokondriye dağıtabilir. Böylece mitokondrilerde üretilen ROS, GSH tarafından temizlenmektedir. H₂S, osteoblastları oksidatif stres kaynaklı hücre hasarından ve MAPK sinyal yolu aracılığıyla proliferasyon ve farklılaşmanın inhibisyonunu

engellediğinden osteoporozun önlenmesi için potansiyel bir ilaç adayı olarak değerlendirilebilir.

Mevcut çalışmalar H_2S 'in endokrin organların işlevini ve hormon salgılanmasını sürdürmede önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle, H_2S üretiminin düzenlenmesi endokrin sistem hastalıkları için potansiyel bir tedavi olabilir.

3.4. Solunum Sistemi

Endojen H_2S , solunum sisteminin fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve KOAH, astım, pulmoner fibrozis gibi patofizyolojik süreçlerde etkili olduğu bilinmektedir. H_2S 'in anti-inflamatuar ve antioksidan etkileri, akciğer dokusunu koruyarak bu hastalıkların patogeneğinde ve tedavisinde potansiyel bir hedef olarak değerlendirilmesine olanak tanır.

İnsan solunum yolu düz kas hücreleri (SMC'ler) ve insan akciğer primer fibroblast MRC-5 hücreleri, CSE ve CBS enzimlerini eksprese eder. İmmünohistokimyasal boyama sonuçları, sıçan akciğerinde CSE'nin solunum yollarında ve pulmoner damarların çevresindeki periferik akciğer dokularında mevcut olduğunu göstermektedir. Ayrıca, hem CSE hem de CBS'nin öncelikle pulmoner kan damarlarında, SMC'lerde, endotel hücrelerinde ve fare akciğerlerindeki solunum yolu SMC'lerinde ifade edildiği gözlemlenmiştir(P. Wang et al., 2011a).

Akut alevlenmeli KOAH hastalarında serum H_2S seviyeleri önemli ölçüde azalmaktadır. H_2S 'in solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği ve akciğer ödemi ile geçirgenliği gibi histopatolojik değişimleri azalttığı bulunmuştur. H_2S tedavisi, oksidatif stres, inflamasyon ve solunum yolu yeniden şekillenmesini azaltmaktadır(Y. H. Chen et al., 2005b; L. Wang et al., 2020). H_2S hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Bir H_2S donörü olan NaHS,

nitratlar, hipokloröz asit ve nitroz oksit (NO) tarafından indüklenen hücre içi oksidasyon ve hücrel hasarı in vitro koşullarda inhibe etmektedir(Whiteman & Winyard, 2011). Hayvan modellerinde NaHS uygulaması, akciğer hasarını, plazmada bulunan pro-inflamatuar interlökin (IL)-6 ve IL-8 seviyelerini ve inflammatuar hücrelerin birikimini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Murin modellerinde yapılan çalışmalar ise duman ve yanık kaynaklı akciğer hasarlarında H₂S uygulamasının ardından pro-inflamatuar sitokin IL-1 β seviyelerinde düşüş ve anti-inflamatuar sitokin IL-10 seviyelerinde artış gözlemlendiğini ortaya koymaktadır(Esechie et al., 2008; T. Li et al., 2008). Bu bulgular, NaHS tedavisinin duman kaynaklı akciğer inflamasyonunu ve solunum yolu direncini azaltma potansiyeline sahip olduğunu ileri sürmektedir.

İnhale H₂S uygulamasının akciğer fonksiyonlarını geliştirdiği ve mast hücreleri ile fibroblastların oluşumunu kontrol altına alarak bronşiyal hiperreaktiviteyi önlemektedir. Alevlenmiş KOAH hastalarının balgamında tespit edilen H₂S seviyeleri, stabil KOAH hastaları, sigara içmeyenler ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur(Roviezzo et al., 2015; Saito et al., 2014). NaHS ayrıca oksidatif stres,solunum yolu inflamasyonu, yeniden şekillenme süreçleri ve tütün dumanının neden olduğu amfizem gelişimine karşı koruyucu etkilere sahiptir.

H₂S, solunum yolu düz kas hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını baskılamak için yeni bir mekanizma sunmaktadır. H₂S donörleri, CBS ve 3-MPST enzimlerini inhibe ederek KOAH'lı hastalarda hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını engelleyebilmekte, bu yolla solunum yollarındaki inflammatuar süreçleri düzenlemektedir. Bu bağlamda, H₂S'in terapötik bir ajan olarak potansiyeli, özellikle kronik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde umut verici görünmektedir.

Astımlı hastalar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, eksojen H₂S'in ERK1/2 ve p38 fosforilasyonunu azaltarak hücre proliferasyonunu ve IL-8 salınımını engellediği bulunmuştur. Stabil astımlı hastalarda veya akut alevlenmesi olan hastalarda H₂S seviyesi serumlarında daha düşüktür(Perry et al., 2011). Akut astım hastalarında serum H₂S seviyeleri ile zorlu ekspiratuar hacim (FEV1.0) arasında pozitif bir ilişki, balgam hücre sayısı ve nötrofil yüzdesi ile ise negatif bir korelasyon olduğunu görülmüştür. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun astımın ilerlemesiyle ilişkilidir. Ayrıca, endojen H₂S 'in sıçan astım modellerinde solunum yolu inflamasyonunu azalttığı da bildirilmiştir(Tian et al., 2012; P. Wang et al., 2011b).Bu bulgular, H₂S'in astım patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini ve potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

H₂S, sigara dumanı, ozon ve ovalbumin tarafından indüklenen yüksek solunum yolu aktivitesinin inhibisyonu yoluyla düz kas gevşemesini modüle etmektedir. L-sistein gibi H₂S öncüleri solunum yollarında gevşeme sağlarken, CBS inhibitörü AOAA bu gevşeme aktivitesini inhibe etmektedir. Düz kas gevşemesi, InsP3 reseptörleri ve K⁺ kanalları aracılığıyla H₂S'in Ca²⁺ salınımını inhibe etmesiyle de ilişkilidir(Castro-Piedras & Perez-Zoghbi, 2013; Rashid et al., 2013). Örneğin, farelerin trakeal düz kas hücreleri, NaHS ile muamele edildikten sonra büyük iletkenlikli kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarını (BKCa) uyararak aşırı hareket sergilemekte ve bu durum, Ca²⁺ akışının engellenmesine ve hücrelerin hiperpolarizasyonuna yol açmaktadır. Buna karşın, insan solunum yollarının düz kas hücrelerinde H₂S, KATP kanallarının açılması yoluyla gevşeme sağlamaktadır. Bununla birlikte, H₂S, damarların fizyolojik işlevini düzenleyerek vazodilatör bir ajan olarak işlev görmekte, damarlar içinde nitrik oksit (NO) sinyalinin ve vazodilatasyonu arttırmaktadır.

3.5. Gastrointestinal Sistem

H₂S biyosentez yolağının gastrik mukozal bariyer fizyolojisinde kritik bir rol oynadığı ve bu gaz molekülünün sinyalizasyonundaki değişikliklerin üst gastrointestinal (GI) sistem ve sindirim sisteminin diğer kısımlarında patolojik durumlarda gözlemlendiği bildirilmiştir. H₂S donörü NaHS'nin, mide mukozasını non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) veya alendronata bağlı hasara karşı koruduğu, gastrik mikrosirkülasyonun iyileşmesine bağlı olarak ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve gastrotoksisiteyi azalttığı bilinmektedir (Magierowski et al., 2017; Shen et al., 2019a; Wallace et al., 2007). Faz 2 klinik çalışmasını başarıyla tamamlayan H₂S salıcı bir naproksen türevi olan ATB-346'nın, naproksenin ağrı yönetimindeki etkinliğini korurken üst GI yolu hasarını azaltarak daha güvenli bir alternatif sunduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde, yavaş H₂S salınımı sağlayan GYY4137 bileşiğinin anti-inflamatuar özellikler sergilediği ve sıçan modellerinde iskemi/reperfüzyon kaynaklı gastrik hasar boyutunu azalttığı bulunmuştur. Ayrıca GYY4137'nin fare modellerinde ve insan kolon kanseri hücrelerinde lipopolisakkarit (LPS) veya TNF- α /IFN- γ ile indüklenen endotoksemi modelinde bağırsak bariyeri hasarını hafiflettiği de rapor edilmiştir (S. Chen et al., 2016; Magierowski et al., 2017; Shen et al., 2019b; Wallace et al., 2020; Whiteman et al., 2010).

Diallil sülfür (DAS), diallil disülfid (DADS), diallil trisülfid (DATS) ve allisin gibi sarımsak türevi doğal sülfür bileşiklerinin H₂S salan moleküller olduğu bilinmektedir. Hücre kültürleri ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların yanı sıra epidemiyolojik veriler, bu H₂S donörlerinin özellikle mide ve kolorektal kanserlerde kemopreventif (kansere önleyici) aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (J. Wang et al., 2019; X. Wang et al., 2012). H₂S salgılayan doğal bileşiklerin deneysel hayvan modellerinde hepatoprotektif etki gösterdiği de gösterilmiştir. Karbon tetraklorür (CCl₄) ile indüklenen karaciğer hasarı modelinde, DAS ile yapılan ön muamelenin serumdaki

NF- κ B ve TNF- α seviyelerini azalttığı, ayrıca karaciğerde düşen süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitelerini normale döndürdüğü gözlemlenmiştir(M. Li et al., 2018). Bu nedenle, bu doğal bileşiklerin, sentetik H₂S donörlerine benzer şekilde hücrel sinyal iletim yollarını etkileyebileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışma, hidrojen sülfürün (H₂S) fizyolojik sistemlerde önemli bir düzenleyici molekül olduğunu ve farmakolojik açıdan dikkate değer potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. H₂S'in kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, endokrin sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bulgular, H₂S'in bu sistemlerde hücrel sinyalizasyon, vasküler tonusun düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve inflamasyonun kontrol altına alınması gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynadığını açıkça göstermektedir.

Özellikle, H₂S'in kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri ve nörolojik hastalıkların tedavisindeki potansiyeli, bu molekülün terapötik bir hedef olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, H₂S'in antioksidan özellikleri ve hücrel enerji metabolizmasını modüle etme yeteneği, farmakolojik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı sunmaktadır.

Ancak, H₂S'in farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, farklı doz aralıklarında gösterdiği etkiler ve uzun dönem güvenliği konularında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki çalışmalar, H₂S'in terapötik kullanımını optimize etmek ve moleküler mekanizmalarını daha iyi anlamak için kritik bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak, H₂S, sağlık ve hastalık süreçlerindeki düzenleyici rolüyle dikkat çeken, terapötik potansiyeli yüksek bir molekül olarak

öne çıkmaktadır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı araştırmalar, bu molekülün bilimsel ve klinik değerini daha da netleştirecektir.

KAYNAKÇA

- Abe, K., & Kimura, H. . (1996). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *The Journal of Neuroscience*;, 16(3), 1066-1071. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996>
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Chemistry of Hydrogen Sulfide—Pathological and Physiological Functions in Mammalian Cells. *Cells*, 12(23), 2684. <https://doi.org/10.3390/CELLS12232684>
- Barr, L. A., Shimizu, Y., Lambert, J. P., Nicholson, C. K., & Calvert, J. W. (2015). Hydrogen sulfide attenuates high fat diet-induced cardiac dysfunction via the suppression of endoplasmic reticulum stress. *Nitric Oxide : Biology and Chemistry*, 46, 145–156. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2014.12.013>
- Bibli, S. I., Andreadou, I., Chatzianastasiou, A., Tzimas, C., Sanoudou, D., Kranias, E., Brouckaert, P., Coletta, C., Szabo, C., Kremastinos, D. T., Iliodromitis, E. K., & Papapetropoulos, A. (2015). Cardioprotection by H₂S engages a cGMP-dependent protein kinase G/phospholamban pathway. *Cardiovascular Research*, 106(3), 432–442. <https://doi.org/10.1093/CVR/CVV129>
- Braunstein, A. E., Goryachenkova, E. V., & Lac, N. D. (1969). Reactions catalysed by serine sulfhydrylase from chicken liver. *Biochimica et Biophysica Acta*, 171(2), 366–368. [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(69\)90173-9](https://doi.org/10.1016/0005-2744(69)90173-9)
- Cao, X., Cao, L., Ding, L., & Bian, J. song. (2018). A New Hope for a Devastating Disease: Hydrogen Sulfide in Parkinson’s Disease. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 3789–3799. <https://doi.org/10.1007/S12035-017-0617-0>

- Castro-Piedras, I., & Perez-Zoghbi, J. F. (2013). Hydrogen sulphide inhibits Ca²⁺ release through InsP₃ receptors and relaxes airway smooth muscle. *The Journal of Physiology*, *591*(23), 5999–6015. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2013.257790>
- Chaussier, F. (1908). Précis d'expériences faites sur les animaux avec le gaz hydrogène sulfuré. *J Gen de Med, Chir et Pharm Paris*, *15*, 19–39.
- Chen, K. Y., & Morris, J. C. (1972). Kinetics of Oxidation of Aqueous Sulfide by O₂. *Environmental Science and Technology*, *6*(6), 529–537. <https://doi.org/10.1021/es60065a008>
- Chen, S., Bu, D., Ma, Y., Zhu, J., Sun, L., Zuo, S., Ma, J., Li, T., Chen, Z., Zheng, Y., Wang, X., Pan, Y., Wang, P., & Liu, Y. (2016). GYY4137 ameliorates intestinal barrier injury in a mouse model of endotoxemia. *Biochemical Pharmacology*, *118*, 59–67. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2016.08.016>
- Chen, Y. H., Yao, W. Z., Geng, B., Ding, Y. L., Lu, M., Zhao, M. W., & Tang, C. S. (2005a). Endogenous hydrogen sulfide in patients with COPD. *Chest*, *128*(5), 3205–3211. <https://doi.org/10.1378/CHEST.128.5.3205>
- Chen, Y. H., Yao, W. Z., Geng, B., Ding, Y. L., Lu, M., Zhao, M. W., & Tang, C. S. (2005b). Endogenous hydrogen sulfide in patients with COPD. *Chest*, *128*(5), 3205–3211. <https://doi.org/10.1378/CHEST.128.5.3205>
- Donnarumma, E., Ali, M. J., Rushing, A. M., Scarborough, A. L., Bradley, J. M., Organ, C. L., Islam, K. N., Polhemus, D. J., Evangelista, S., Cirino, G., Jenkins, J. S., Patel, R. A. G., Lefer, D. J., & Goodchild, T. T. (2016). Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability. *Journal of the*

American Heart Association, 5(7), 1–17.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003531>

Dudek, M., Knutelska, J., Bednarski, M., Nowiński, L., Zygmunt, M., Bilska-Wilkosz, A., Iciek, M., Otto, M., Zytka, I., Sapa, J., Włodek, L., & Filipek, B. (2014). Alpha lipoic acid protects the heart against myocardial post ischemia-reperfusion arrhythmias via KATP channel activation in isolated rat hearts. *Pharmacological Reports: PR*, 66(3), 499–504.
<https://doi.org/10.1016/J.PHAREP.2013.11.001>

Esechie, A., Kiss, L., Olah, G., Horváth, E. M., Hawkins, H., Szabo, C., & Traber, D. L. (2008). Protective effect of hydrogen sulfide in a murine model of acute lung injury induced by combined burn and smoke inhalation. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 115(3), 91–97. <https://doi.org/10.1042/CS20080021>

Eto, K., Asada, T., Arima, K., Makifuchi, T., & Kimura, H. (2002). Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293(5), 1485–1488.
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00422-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00422-9)

Fan, H., Guo, Y., Liang, X., Yuan, Y., Qi, X., Wang, M., Ma, J., & Zhou, H. (2013). Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model. *Journal of Biomedical Research*, 27(4), 296–304.
<https://doi.org/10.7555/JBR.27.20120100>

Farrugia, G., & Szurszewski, J. H. (2014). Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 147(2), 303–313.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.041>

- García-Yébenes, I., Sobrado, M., Zarruk, J. G., Castellanos, M., De La Ossa, N. P., Dávalos, A., Serena, J., Lizasoain, I., & Moro, M. A. (2011). A mouse model of hemorrhagic transformation by delayed tissue plasminogen activator administration after in situ thromboembolic stroke. *Stroke*, 42(1), 196–203. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600452>
- Ghazimoradi, M. M., Pour, M. G., Ghoushi, E., Ahmadabadi, H. K., & Rafieian-Kopaei, M. (2023). A Review on Garlic as a Supplement for Alzheimer's Disease: A Mechanistic Insight into its Direct and Indirect Effects. *Current Pharmaceutical Design*, 29(7), 519–526. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230222093016>
- Hacioglu, G., Cirrik, S., Tezcan Yavuz, B., Tomruk, C., Keskin, A., Uzunoglu, E., & Takir, S. (2023). The BDNF-TrkB signaling pathway is partially involved in the neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*, 944. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2023.175595>
- Hartle, M. D., & Pluth, M. D. (2016). A practical guide to working with H₂S at the interface of chemistry and biology. In *Chemical Society Reviews* (Vol. 45, Issue 22, pp. 6108–6117). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c6cs00212a>
- Hosoki, R., Matsuki, N., & Kimura, H. (1997). The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 237(3), 527–531. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1997.6878>
- Ishii, I., Akahoshi, N., Yu, X. N., Kobayashi, Y., Namekata, K., Komaki, G., & Kimura, H. (2004). Murine cystathionine gamma-lyase: complete cDNA and genomic sequences,

- promoter activity, tissue distribution and developmental expression. *The Biochemical Journal*, 381(Pt 1), 113–123. <https://doi.org/10.1042/BJ20040243>
- Jin, H. F., Wang, Y., Wang, X. B., Sun, Y., Tang, C. S., & Du, J. B. (2013). Sulfur dioxide preconditioning increases antioxidative capacity in rat with myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 32, 56–61. <https://doi.org/10.1016/J.NIOX.2013.04.008>
- Kabil, O., Vitvitsky, V., Xie, P., & Banerjee, R. (2011). The quantitative significance of the transsulfuration enzymes for H₂S production in murine tissues. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(2), 363–372. <https://doi.org/10.1089/ARS.2010.3781>
- Kaneko, Y., Kimura, Y., Kimura, H., & Niki, I. (2006). L-cysteine inhibits insulin release from the pancreatic beta-cell: possible involvement of metabolic production of hydrogen sulfide, a novel gasotransmitter. *Diabetes*, 55(5), 1391–1397. <https://doi.org/10.2337/DB05-1082>
- Kimura, H., Shibuya, N., & Kimura, Y. (2012). Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxidants & Redox Signaling*, 17(1), 45–57. <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.4345>
- Kimura, Y., Goto, Y. I., & Kimura, H. (2010). Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1089/ARS.2008.2282>
- Lazarević, M., Battaglia, G., Jevtić, B., Djedovic, N., Bruno, V., Cavalli, E., Miljković, Đ., Nicoletti, F., Momčilović, M., & Fagone, P. (2020). Upregulation of Tolerogenic Pathways by

- the Hydrogen Sulfide Donor GYY4137 and Impaired Expression of H₂S-Producing Enzymes in Multiple Sclerosis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(7), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX9070608>
- Levitt, M. D., Abdel-Rehim, M. S., & Furne, J. (2011). Free and acid-labile hydrogen sulfide concentrations in mouse tissues: Anomalously high free hydrogen sulfide in aortic tissue. *Antioxidants and Redox Signaling*, 15(2), 373–378. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3525>
- Li, M., Wang, S., Li, X., Kou, R., Wang, Q., Wang, X., Zhao, N., Zeng, T., & Xie, K. (2018). Diallyl sulfide treatment protects against acetaminophen-/carbon tetrachloride-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice. *Toxicology Research*, 8(1), 67. <https://doi.org/10.1039/C8TX00185E>
- Li, T., Zhao, B., Wang, C., Wang, H., Liu, Z., Wang, L. I., Jin, H., Tang, C., & Junbao, D. U. (2008). Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 233(9), 1081–1087. <https://doi.org/10.3181/0712-RM-354>
- Li, Y. F., Xiao, C. S., & Hui, R. T. (2009). Calcium sulfide (CaS), a donor of hydrogen sulfide (H₂S): a new antihypertensive drug? *Medical Hypotheses*, 73(3), 445–447. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2009.03.030>
- Liu, H.-T., Zhou, Z.-X., Ren, Z., Yang, S., Liu, L.-S., Wang, Z., Wei, D.-H., Ma, X.-F., Ma, Y., & Jiang, Z.-S. (2021). EndMT: Potential Target of H₂S against Atherosclerosis. *Current Medicinal Chemistry*, 28(18), 3666–3680. <https://doi.org/10.2174/0929867327999201116194634>

- Liu, Y., Liao, S., Quan, H., Lin, Y., Li, J., & Yang, Q. (2016). Involvement of microRNA-135a-5p in the Protective Effects of Hydrogen Sulfide Against Parkinson's Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 40(1–2), 18–26. <https://doi.org/10.1159/000452521>
- Liu, Y. Y., & Bian, J. S. (2010). Hydrogen sulfide protects amyloid- β induced cell toxicity in microglia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(4), 1189–1200. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101002>
- Liu, Z., Zhu, Z., He, Y., Kang, Q., Li, F., Zhang, W., He, Y., Lin, Y., Huang, B., Mo, M., Xu, P., & Zhu, X. (2021). A Novel Hydrogen Sulfide Donor Reduces Pilocarpine-Induced Status Epilepticus and Regulates Microglial Inflammatory Profile. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2021.780447>
- Luo, Y., Wu, P. F., Zhou, J., Xiao, W., He, J. G., Guan, X. L., Zhang, J. T., Hu, Z. L., Wang, F., & Chen, J. G. (2014). Aggravation of seizure-like events by hydrogen sulfide: involvement of multiple targets that control neuronal excitability. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(5), 411–419. <https://doi.org/10.1111/CNS.12228>
- Ma, S. F., Luo, Y., Ding, Y. J., Chen, Y., Pu, S. X., Wu, H. J., Wang, Z. F., Tao, B. B., Wang, W. W., & Zhu, Y. C. (2015). Hydrogen Sulfide Targets the Cys320/Cys529 Motif in Kv4.2 to Inhibit the Ito Potassium Channels in Cardiomyocytes and Regularizes Fatal Arrhythmia in Myocardial Infarction. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(2), 129. <https://doi.org/10.1089/ARS.2014.6094>

- Magierowski, M., Magierowska, K., Hubalewska-Mazgaj, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Ginter, G., Kwiecien, S., Brzozowski, T., Nagahara, N., & Wrobel, M. (2017). Exogenous and Endogenous Hydrogen Sulfide Protects Gastric Mucosa against the Formation and Time-Dependent Development of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Lesions Progressing into Deeper Ulcerations. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(2). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22020295>
- Mikami, Y., Shibuya, N., Ogasawara, Y., & Kimura, H. (2013). Hydrogen sulfide is produced by cystathionine γ -lyase at the steady-state low intracellular Ca²⁺ concentrations. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 431(2), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.010>
- Mohammed, R. A., & Mansour, S. M. (2021). Sodium hydrogen sulfide upregulates cystathionine β -synthase and protects striatum against 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(3), 310–321. <https://doi.org/10.1093/JPP/RGAA072>
- Mustafa, A. K., Gadalla, M. M., Sen, N., Kim, S., Mu, W., Gazi, S. K., Barrow, R. K., Yang, G., Wang, R., & Snyder, S. H. (2009). H₂S signals through protein S-sulfhydration. *Science Signaling*, 2(96). <https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.2000464>
- Nagahara, N., Ito, T., Kitamura, H., & Nishino, T. (1998). Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfurtransferase in the rat: Confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis. *Histochemistry and Cell Biology*, 110(3), 243–250. <https://doi.org/10.1007/s004180050286>
- Nicholls, P. (1975). Inhibition of cytochrome c oxidase by sulphide. *Biochemical Society Transactions*, 3(2), 316–319.

<https://doi.org/10.1042/bst0030316>

- Nicholson, C. K., Lambert, J. P., Molkenin, J. D., Sadoshima, J., & Calvert, J. W. (2013). Thioredoxin 1 is essential for sodium sulfide-mediated cardioprotection in the setting of heart failure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(4), 744–751. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300484>
- Olas, B. (2015). Hydrogen sulfide in signaling pathways. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 439, pp. 212–218). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.037>
- Patel, P., Vatish, M., Heptinstall, J., Wang, R., & Carson, R. J. (2009). The endogenous production of hydrogen sulphide in intrauterine tissues. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 7. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-10>
- Paul, Bindu D., Sbodio, J. I., Xu, R., Vandiver, M. S., Cha, J. Y., Snowman, A. M., & Snyder, S. H. (2014). Cystathionine γ -lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*, 509(7498), 96–100. <https://doi.org/10.1038/NATURE13136>
- Paul, Bindu D., & Snyder, S. H. (2015). Modes of physiologic H₂S Signaling in the brain and peripheral tissues. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Vol. 22, Issue 5, pp. 411–423). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5917>
- Paul, Bindu Diana. (2021). Neuroprotective Roles of the Reverse Transsulfuration Pathway in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.659402>
- Perry, M. M., Hui, C. K., Whiteman, M., Wood, M. E., Adcock, I., Kirkham, P., Michaeloudes, C., & Chung, K. F. (2011). Hydrogen sulfide inhibits proliferation and release of IL-8 from

- human airway smooth muscle cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 45(4), 746–752. <https://doi.org/10.1165/RCMB.2010-0304OC>
- Qipshidze, N., Metreveli, N., Mishra, P. K., Lominadze, D., & Tyagi, S. C. (2012). Hydrogen sulfide mitigates cardiac remodeling during myocardial infarction via improvement of angiogenesis. *International Journal of Biological Sciences*, 8(4), 430–441. <https://doi.org/10.7150/IJBS.3632>
- Rashid, S., Heer, J. K., Garle, M. J., Alexander, S. P. H., & Roberts, R. E. (2013). Hydrogen sulphide-induced relaxation of porcine peripheral bronchioles. *British Journal of Pharmacology*, 168(8), 1902–1910. <https://doi.org/10.1111/BPH.12084>
- Roviezzo, F., Bertolino, A., Sorrentino, R., Terlizzi, M., Matteis, M., Calderone, V., Mattera, V., Martelli, A., Spaziano, G., Pinto, A., D'Agostino, B., & Cirino, G. (2015). Hydrogen sulfide inhalation ameliorates allergen induced airway hypereactivity by modulating mast cell activation. *Pharmacological Research*, 100, 85–92. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2015.07.032>
- Saito, J., Mackay, A. J., Rossios, C., Gibeon, D., Macedo, P., Sinharay, R., Bhavsar, P. K., Wedzicha, J. A., & Chung, K. F. (2014). Sputum-to-serum hydrogen sulfide ratio in COPD. *Thorax*, 69(10), 903–909. <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2013-204868>
- Scammahorn, J. J., Nguyen, I. T. N., Bos, E. M., van Goor, H., & Joles, J. A. (2021). Fighting Oxidative Stress with Sulfur: Hydrogen Sulfide in the Renal and Cardiovascular Systems. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10030373>
- Sen, U., Mishra, P. K., Tyagi, N., & Tyagi, S. C. (2010). Homocysteine

- to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 57(2), 49–58. <https://doi.org/10.1007/S12013-010-9079-Y/FIGURES/6>
- Shen, F., Zhao, C. S., Shen, M. F., Wang, Z., & Chen, G. (2019a). The role of hydrogen sulfide in gastric mucosal damage. *Medical Gas Research*, 9(2), 88–92. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260650>
- Shen, F., Zhao, C. S., Shen, M. F., Wang, Z., & Chen, G. (2019b). The role of hydrogen sulfide in gastric mucosal damage. *Medical Gas Research*, 9(2), 88–92. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260650>
- Shibuya, N., & Kimura, H. (2013). Production of hydrogen sulfide from D-cysteine and its therapeutic potential. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 4, Issue JUL). Front Endocrinol (Lausanne). <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00087>
- Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., & Kimura, H. (2013). A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nature Communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms2371>
- Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., & Nagahara, N. (2009). *Vascular Endothelium Expresses 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase and Produces Hydrogen Sulfide*. 146(5), 623–626. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp111>
- Su, H., Su, H., Liu, C. H., Hu, H. J., Zhao, J. B., Zou, T., & Tang, Y. X. (2021). H₂S inhibits atrial fibrillation-induced atrial fibrosis through miR-133a/CTGF axis. *Cytokine*, 146. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2021.155557>
- Suarez, F., Furne, J., Springfield, J., & Levitt, M. (1997). Insights into

- human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 272(5) 35-5). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.272.5.g1028>
- Tian, M., Wang, Y., Lu, Y. Q., Yan, M., Jiang, Y. H., & Zhao, D. Y. (2012). Correlation between serum H₂S and pulmonary function in children with bronchial asthma. *Molecular Medicine Reports*, 6(2), 335–338. <https://doi.org/10.3892/MMR.2012.904>
- Wallace, J. L., Dicay, M., McKnight, W., & Martin, G. R. (2007). Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. *FASEB Journal*, 21(14), 4070–4076. <https://doi.org/10.1096/FJ.07-8669COM>
- Wallace, J. L., Nagy, P., Feener, T. D., Allain, T., Ditrói, T., Vaughan, D. J., Muscara, M. N., de Nucci, G., & Buret, A. G. (2020). A proof-of-concept, Phase 2 clinical trial of the gastrointestinal safety of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug. *British Journal of Pharmacology*, 177(4), 769–777. <https://doi.org/10.1111/BPH.14641>
- Wang, J., Si, L., Wang, G., Bai, Z., & Li, W. (2019). Increased Sulfiredoxin Expression in Gastric Cancer Cells May Be a Molecular Target of the Anticancer Component Diallyl Trisulfide. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4636804>
- Wang, L., Meng, J., Wang, C., Yang, C., Wang, Y., Li, Y., & Li, Y. (2020). Hydrogen sulfide alleviates cigarette smoke-induced COPD through inhibition of the TGF- β 1/sm α d pathway. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 245(3), 190–200. <https://doi.org/10.1177/1535370220904342>
- Wang, P., Zhang, G., Wondimu, T., Ross, B., & Wang, R. (2011a).

- Hydrogen sulfide and asthma. In *Experimental Physiology* (Vol. 96, Issue 9, pp. 847–852). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.057448>
- Wang, P., Zhang, G., Wondimu, T., Ross, B., & Wang, R. (2011b). Hydrogen sulfide and asthma. *Experimental Physiology*, 96(9), 847–852. <https://doi.org/10.1113/EXPPHYSIOL.2011.057448>
- Wang, R. (2002). Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB Journal*, 16(13), 1792–1798. <https://doi.org/10.1096/FJ.02-0211HYP>
- Wang, R. (2003). The gasotransmitter role of hydrogen sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*, 5(4), 493–501. <https://doi.org/10.1089/152308603768295249>
- Wang, X., Jiao, F., Wang, Q. W., Wang, J., Yang, K., Hu, R. R., Liu, H. C., Wang, H. Y., & Wang, Y. S. (2012). Aged black garlic extract induces inhibition of gastric cancer cell growth in vitro and in vivo. *Molecular Medicine Reports*, 5(1), 66–72. <https://doi.org/10.3892/MMR.2011.588>
- Wang, Y., Zhao, X., Jin, H., Wei, H., Li, W., Bu, D., Tang, X., Ren, Y., Tang, C., & Du, J. (2009). Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(2), 173–179. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179333>
- Whiteman, M., Li, L., Rose, P., Tan, C. H., Parkinson, D. B., & Moore, P. K. (2010). The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(10), 1147–1154. <https://doi.org/10.1089/ARS.2009.2899>
- Whiteman, M., & Winyard, P. G. (2011). Hydrogen sulfide and

- inflammation: the good, the bad, the ugly and the promising. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(1), 13–32. <https://doi.org/10.1586/ECP.10.134>
- Willis, C. L., Gibson, G. R., Holt, J., & Allison, C. (1999). Negative correlation between oral malodour and numbers and activities of sulphate-reducing bacteria in the human mouth. *Archives of Oral Biology*, 44(8), 665–670. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(99\)00056-4](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(99)00056-4)
- Woo, C. W., Kwon, J. I., Kim, K. W., Kim, J. K., Jeon, S. B., Jung, S. C., Choi, C. G., Kim, S. T., Kim, J., Ham, S. J., Shim, W. H., Sung, Y. S., Ha, H. K., Choi, Y., & Woo, D. C. (2017). The administration of hydrogen sulphide prior to ischemic reperfusion has neuroprotective effects in an acute stroke model. *PloS One*, 12(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0187910>
- Xie, L., Hu, L. F., Teo, X. Q., Tiong, C. X., Tazzari, V., Sparatore, A., Soldato, P. Del, Dawe, G. S., & Bian, J. S. (2013). Therapeutic effect of hydrogen sulfide-releasing L-Dopa derivative ACS84 on 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat model. *PloS One*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0060200>
- Xiong, R., Lu, X., Song, J., Li, H., & Wang, S. (2019). Molecular mechanisms of hydrogen sulfide against uremic accelerated atherosclerosis through cPKC β II/Akt signal pathway. *BMC Nephrology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12882-019-1550-4>
- Xue, X., & Bian, J. S. (2015). Neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease animal models: methods and protocols. *Methods in Enzymology*, 554, 169–186. <https://doi.org/10.1016/BS.MIE.2014.11.015>
- Zhang, L., Xie, X., Sun, Y., & Zhou, F. (2022). Blood and CSF

Homocysteine Levels in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Case-Control Studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2391–2403. <https://doi.org/10.2147/NDT.S383654>

Zhou, X., An, G., & Lu, X. (2015). Hydrogen sulfide attenuates the development of diabetic cardiomyopathy. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 128(5), 325–335. <https://doi.org/10.1042/CS20140460>

BÖLÜM 3

ORGANOFLORİN BİLEŞİKLERİN İLAÇ POTANSİYELİ

Doç. Dr. Elif AKIN KAZANCIOĞLU¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14584511>

¹ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kilis, Türkiye. elifaakin@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-7486-685X

GİRİŞ

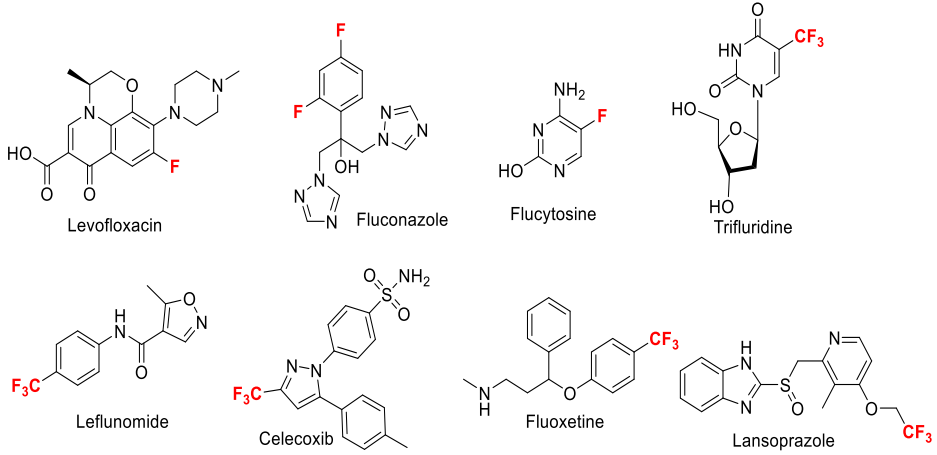
Organoflorin kimyası, organoflorin bileşiklerinin ilaç, elektronik, tarım kimyasalları, kataliz ve malzeme bilimlerinde çeşitli uygulamalar sergilemesi nedeniyle organik kimyanın ayırt edici bir alanıdır (Champagne vd., 2015; Mykhailiuk vd., 2021). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan en çok satan ilaç moleküllerinin %50'sinden fazlasını florofarmasötikler oluşturmaktadır. Bu da, organofloro bileşiklerin farmasötik büyümedeki önemini göstermektedir. Bu nedenle, son araştırmalar, potansiyel biyoaktif bileşiklerin kimyasal ve biyolojik özelliklerini geliştirmek için flor ve triflorometil fonksiyonel gruplarının dahil edilmesine odaklanmaktadır. Hidrojenin (H) yerini alabilecek en küçük ikame edici flordür (F). Yapılan çalışmalar C-F bağının hafif sterik girişimle C-H bağına benzer olduğunu göstermektedir.

1. F İhtiva Eden Önemli Bileşikler

Bir veya daha fazla flor atomunun varlığı, antibakteriyeller de dahil olmak üzere farklı bozukluklar için kullanılan bir çok ilaçta görülebilir. Bunlara örnek olarak 5-flusitozin, flukonazol, efavirenz, trifluridine, 5-florourasil, bikalutamid, leflunomide, fluoksetin, essitalopram, deksametazon, triamsinolon, fludrokortizon; selekoksib, lansoprazole, atorvastatin, rosuvastatin, ezetimib ve risperidone verilebilir (Şekil 1).

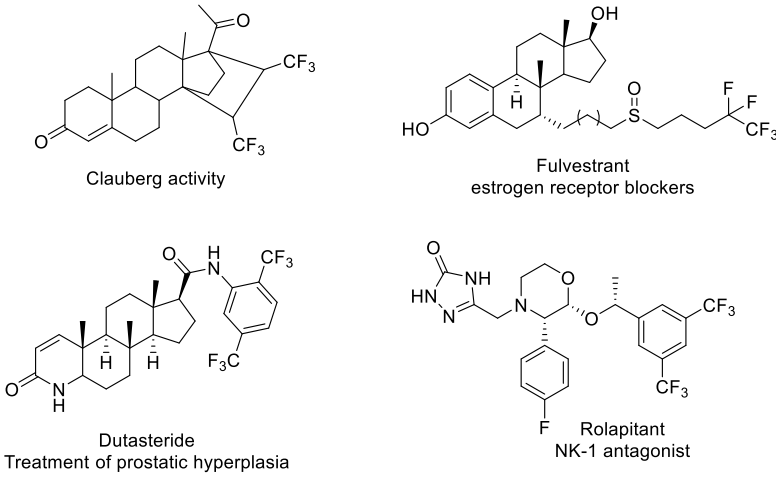
Yapılan çeşitli çalışmalar, florlanmış bileşiklerin tıbbi ve farmasötik tedavide önemli bir bileşik sınıfı olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, 5-florourasil ve 5-floro-2-deoksiüridin kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan mono-floro aromatik bir bileşik olan siprofloksasin ise hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı antibiyotik olarak etki gösterir. Çeşitli çalışmalar, poliflorlu kalkon türevlerinin, monoflorlu muadillerinden daha aktif olduğunu göstermiştir (Amole vd., 2019). Örneğin, aril

difloro kalkonların çeşitli türevlerinin, farmakolojik karşılaştırmalı bir çalışmada, insan pankreas kanseri hücrelerine ve meme kanseri hücrelerine karşı, monosüstitüe edilmiş ve hidroksillenmiş türevlere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (Padhye vd., 2010).



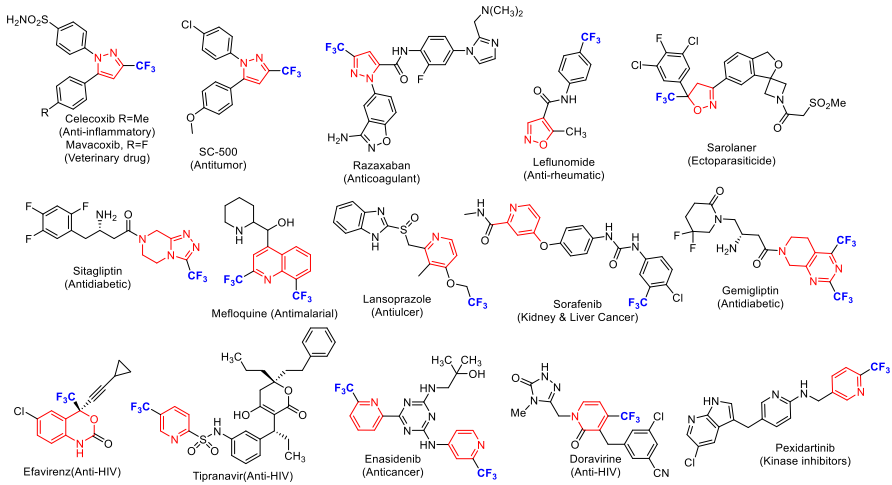
Şekil 1. F ihtiva eden önemli yapılar

Organoflorür moleküller biyolojik olarak aktif birçok doğal üründe ve farmasötik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle triflorometil (-CF₃) grubunun organik moleküllere eklenmesi, birçok biyoaktif bileşiğin metabolik stabilite profilini iyileştirmektedir. Bu nedenle de -CF₃ içeren bileşiklerin organik moleküler yapılara dahil edilebilmesi için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Biyoaktif özellik gösteren çeşitli triflorometillenmiş moleküllere fulvestrant, dutasterid ve rolapitant gibi klinik ilaçlar örnek olarak verilebilir (Zhao vd., 2023) (Şekil 2).



Şekil 2. $-CF_3$ grubu bulunan aktif moleküller

Triflorometil- β -dikarboniller, kolay erişilebilirlikleri, stabilite ve dikkate değer çok yönlülükleri nedeniyle sentetik organik kimyada önemli yapı taşları olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 3). Nükleofilik ve elektrofilik bölgelerin varlığı nedeniyle reaksiyonlar için çok işlevli alanlar sunarlar (Sumran, vd., 2023).



Şekil 3. $-CF_3$ fonksiyonel grubu taşıyan önemli floro-farmasötikler

Florlu analoglar, boyut ve şekil benzerliğinden dolayı enzim reseptörüne benzer uyumluluğa sahiptir. Flor sübstitüentleri arasında triflorometil (-CF₃) grubu, benzersiz stereokimyasal özelliklerinden dolayı organik bileşikler üzerindeki en önemli sübstitüentlerden biridir. -CF₃ grubunun yüksek elektronegatifliği, nispeten düşük sterik kütlesi gibi elektronik özellikler, elektrostatik etkileşimleri ve lipofiliklik değeri, kimyasal reaktiviteyi, fizikokimyasal davranışı ve biyolojik aktiviteyi etkileyen özellikleridir. C-F bağı polardır ve bağ enerjisi C-H veya C-O bağından daha yüksektir (sırasıyla 485.3, 414.2 ve 355.6KJ/mol). Flor atomu/triflorometil grubu içeren analoglar metabolik bozunmaya karşı nispeten daha dirençli olduğundan, bu grupların bir ikame olarak moleküllere dahil edilmesi, ilaç keşfinde sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Ayrıca polaritesi ve boyut benzerliği nedeniyle Flor zayıf bir hidrojen bağı alıcısı olarak da görev yaptığı için yaygın olarak hidroksi grubunun (OH) biyoizosterisi olarak kullanılır. Yeni ilaç adaylarının tasarlanması için triflorometil grubu; kloro, metil veya nitro yerine biyoizoster olarak kullanılabilir. Bununla birlikte flor, yalnızca metabolik stabiliteyi değiştirmede değil, aynı zamanda hedef proteinler ile flor arasındaki bağlanma afinitelerini değiştirmede de önemli bir işlev oynar, bu da hedef proteinlere muazzam bir enerji ile bağlanmasını sağlar (Tseng vd., 2019; Meanwell vd., 2018).

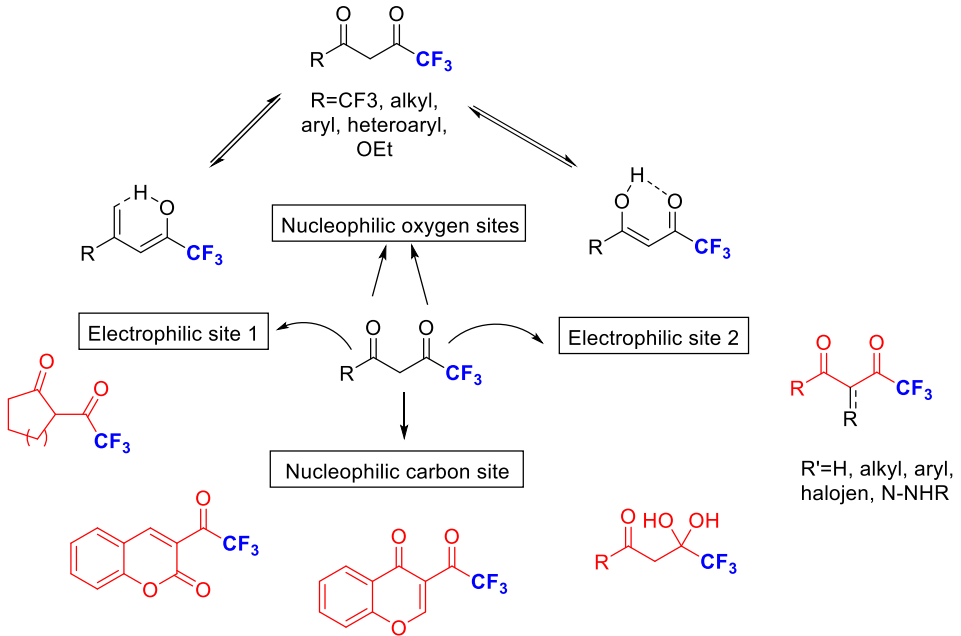
Heterosiklik bileşikler birçok sentetik ilaçta, aktif doğal ürünlerde, tarım kimyasallarında, kemosensörlerde ve korozyon önleyicilerde yaygın olarak bulunmaktadır (Burmaoglu vd., 2021). CF₃ grubunun organik bileşiklere dahil edilmesi, bunların çözünürlük, lipofiliklik, bağlanma seçiciliği gibi fizikokimyasal, biyolojik ve/veya farmakokinetik özelliklerinde dikkate değer değişiklikler meydana getirir ve metabolik stabiliteyi, hücre zarları geçirgenliğini ve biyoaktivitesini artırır. Bu nedenle CF₃ grubu, ilaçların veya ilaç adaylarının aktivitesini arttırmak için kullanılan temel stratejidir.

Triflorometillenmiş heterosikller, antiviral, antifungal, antibakteriyel, böcek öldürücü, antiinflamatuvar, antikanser, antimalaryal, antitüberküloz, herbisit gibi çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle giderek daha değerli moleküller haline gelmiştir. Selekoksisib, mavakoksisib, SC-560, razaxaban, leflunomid, sarolaner, sitagliptin, meflokin, lansoprazol, sorafenib, gemigliptin, efavirenz, tipranavir, enasidenib, doravirin, pexidartinibetc gibi temel yapısal bileşen olarak CF₃ grubu içeren çeşitli heterosikler piyasada bulunan, iyi bilinen ilaçlardır.

CF₃ gruplarını taşıyan bileşikler doğada nadir olarak bulunur. Temel olarak triflorometillenmiş heterosikllere erişim için iki farklı yaklaşım vardır. İlk yaklaşım, TMSCF₃, Tongi reaktifi, CF₃SO₂Cl ve Langlois reaktifi gibi çeşitli triflorometilleme ajanları kullanılarak CF₃ grubunun heterosiklik bileşiğe doğrudan dahil edilmesini içerir. Bununla birlikte, bu yaklaşım, spesifik substratları bulma zorluğu, toksik etkileri ve sıkıcı prosedürleri nedeniyle kullanımı zorludur. İkinci kullanılan yöntem ise 2,2,2-triflorodiazoetan, β-triflorometil ynone'lar, triflorometil enonlar ve triflorometil-β-dikarbonil gibi triflorometillenmiş yapı taşlarının kullanımını içeren yöntemdir (Sumran vd., 2023).

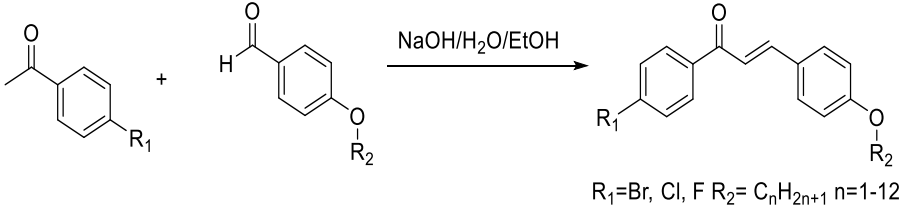
Triflorometil-β-dikarboniller keto ve enol formlar olmak üzere iki farklı tautomerik formda bulunurlar. Keto ve enol formları arasındaki oran, ikame edicilere ve çözücünün polaritesine göre değişir. Triflorometil grubunun varlığı, enolik tautomerin oranını destekler. İki elektrofilik merkezin (karbonil grubu) ve farklı nükleofilik bölgelerin (oksijen ve aktifleştirilmiş metil karbon atomları) varlığı nedeniyle bu bileşikler çoklu bağ oluşturuvcu dönüşümler için yoğun şekilde kullanılan işlevselleştirilmiş bir yöntemdir. CF₃ grubunun elektron çekme özelliği, bitişik karbonil grubunun elektrofilikliğini artırır ve N/O/S/ tarafından nükleofilik saldırıyı teşvik eder. İki dışli nükleofilin simetrik olmayan 1,3-dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonu durumunda,

iki karbonil grubunun elektronik ve/veya sterik faktörleri bakımından farklı olması nedeniyle sıklıkla iki regioizomerin karışımı elde edilir. Bununla birlikte, bölgesel seçicilik ve reaksiyon yolu, bileşenlerin doğası, β -diketonun yapısı ve çözücü polaritesi, sıcaklık ve pH gibi reaksiyon koşulları değiştirilerek kontrol edilebilir. α -karbon (1,3-diketonun en nükleofilik atomu), C-C bağ oluşumu, 5 ve 6 üyeli heterosikllerin oluşumu, çok amaçlı ara ürünlerin sentezi, modern stereo ve enantioselektif sentez, tıbbi, kombinatoryal ve katı faz kimyası gibi organik sentezlerde synton olarak önemli bir bölge üstlenir. Triflorometil- β -dikarbonil syntonların organik sentezdeki uygulamaları (Şekil 4)'de kapsamlı bir şekilde özetlemektedir.



Şekil 4. Triflorometil- β -dikarbonil syntonların organik sentezdeki uygulamaları

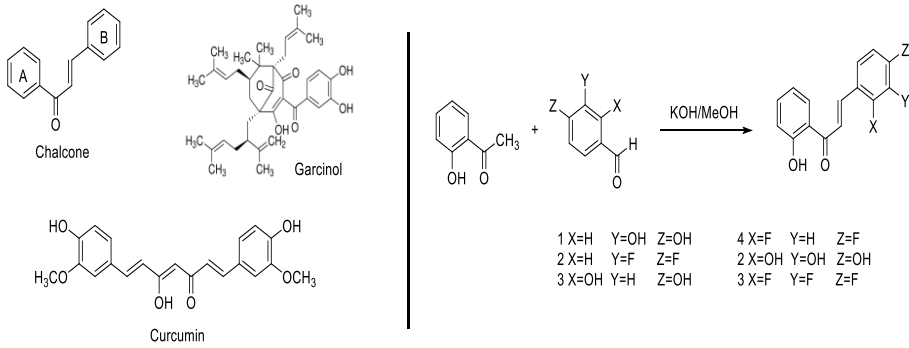
Abbas ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada bir dizi 36 yeni 4-alkoksi kalkon türevi sentezledi (Şekil 5) ve *Artemia salina* ve insan Prostat Kanseri (PC-3) hücre hattına karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirdi. Yapılan incelemeler güçlü elektron çekici ve orta derecede lipofilik alkoksi ikame edicileri taşıyan bileşiklerin daha yüksek sitotoksik özellik sergilediğini göstermiştir. Bunlar arasında floro ile ikame edilmiş bileşikler, standart ilacın LD50 değerlerinden çok daha düşük LD50 değerleri ile salamura karidesine karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterirken, floro veya kloro ile ikame edilmiş olan bazı bileşikler de PC-3 hücre hattına karşı, 29-40 μM IC₅₀ değerleri arasında değişen *in vitro* antiproliferatif aktivite etkisi göstermektedir. Sonuçlar, yeni halojenlenmiş alkoksi kalkonların gelecekteki antikanser araştırmaları için umut verici adaylar olabileceğini göstermektedir.(Abbas vd., 2014)



Şekil 5. Halojenlenmiş alkoksi kalkonların sentezi

Padhye ve grubu garcinol gibi antikanser özellik gösteren bileşikleri örnek alarak, kimyasal ve biyolojik olarak benzer özellikler içeren moleküller tasarlamışlardır. Garcinol gibi karmaşık yapıda olan bir molekülün sentezi oldukça zordur, bu nedenle kalkonların B halkasına Hidroksi/Floro grupları ekleyerek garcinol'un kimyasal özellikleri daha kolay sentezlenebilecek olan kalkon molekülüne aktarılmış olur. Kalkon türevlerindeki fenolik hidroksillerin yerine floro gruplarının ikame edilmesiyle hidroksil muadillerine göre daha güçlü antioksidan ve anti-proliferatif etki gösteren moleküller

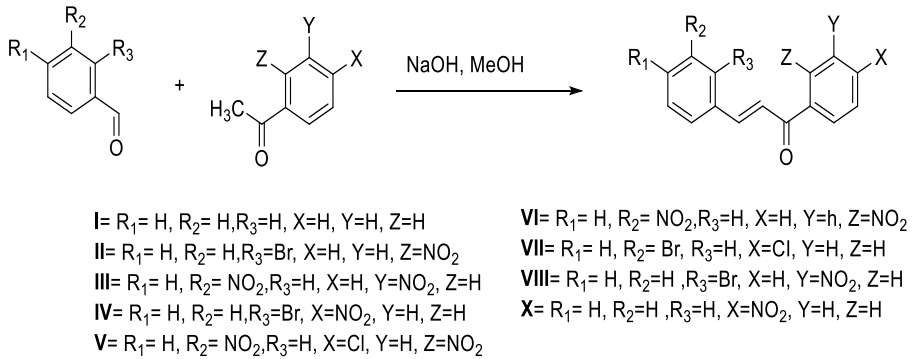
tasarlanmıştır. Metabolik olarak daha stabil olan C-F bağlarının biyoyararlılığı olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Sentezlenen difloro türevlerinin, geleneksel kemoterapötiklere karşı duyarsızlıklarıyla bilinen, insan pankreas BxPC-3 kanser hücrelerine ve üçlü negatif fenotipli insan meme kanseri BT-20 hücrelerine karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur (Padhye vd., 2010) (Şekil 6).



Şekil 6. Fenolik hidroksillerin yerine floro gruplarının ikame edilmesiyle aktivitenin artırılması

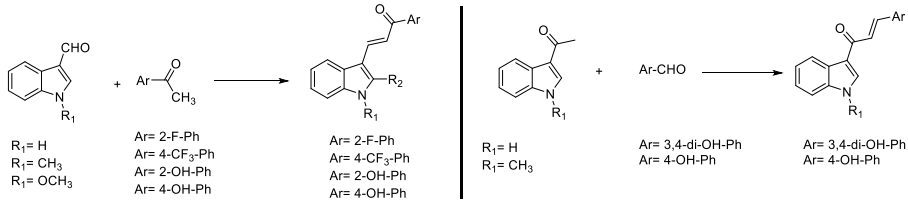
Kalkonların antioksidan aktivitesi, iki aril üzerindeki ikamelerden ve bunların ikame modellerinden etkilenmektedir (Burmaoglu vd., 2022). Özellikle aril kısmında orto ve para pozisyonlarındaki elektron çeken gruplar ($-F$, $-Cl$ ve $-CF_3$) kalkonların antioksidan özelliklerini arttıran faktörlerdendir (Jung vd., 2006). Çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen hala ilaç adayı olarak bileşiklerin sentezlenmesine acil ihtiyaç vardır. Haque ve arkadaşları antioksidan ve antikanser ajan olarak NO_2 , Cl ve Br süstitüe edilmiş kalkonların farklı pozisyonlardaki sentezini gerçekleştirmiş (Şekil 7) ve sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktivitesi HepG2 ve MCF-7 kanser hücre hatlarına karşı incelenmiştir. Yeni bileşiklerin çoğu, MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı nispeten güçlü bir inhibisyon sergiledi.

DAPI boyama yoluyla hücre ölümü mekanizması araştırıldı ve hücre ölümünün apoptozdan kaynaklandığı bunun da bileşiklerin sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu kanıtlandığı rapor edildi. (Haque vd., 2023)



Şekil 7. Haque ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (Haque vd., 2023)

Bulgulara göre antiproliferatif aktivitenin, metoksi grubundan ve fenil çekirdeğinde bulunan 2-floro- veya 3,4-dihidroksi substitüsyonundan olumlu etkilendiği sonucuna varılabilir. Üstelik hücre hatları arasındaki seçicilik aktivitesinde bir artış sağlanabilir. Kudličková ve arkadaşları yaptıkları çalışmada N-metil- veya N-metoksi-indol farmakoforları ve OH, -F ve -CF₃' lü benzen halkaları taşıyan yeni bir hibrit kalkon serisi sentezleyerek bu türevlerin antiproliferatif aktivite taramasını incelemişlerdir. Sonuç olarak, antiproliferatif aktivite taraması, 2-floro türevlerinin orta düzeyde kanser hücre hatlarına karşı seçici aktivite sergilediğini gösterir. Kanser dışı meme epitel hücreleri (MCF) üzerinde minimum etkiyle meme kanseri hücrelerinin çoğalmasında önemli ölçüde baskıladığı rapor edilmiş. Seçiciliğine bağlı olarak, dihidroksi türevi, insan kolorektal karsinomunu (HCT116) ve Jurkat hücrelerine karşı indol hibrit kalkonlar ümit verici bir ilaç adayı olarak görülmektedir. (Kudličková vd., 2023) (Şekil 8)



Şekil 8. İndol Hibrit-Kalkonlar

Halojenasyon, prototip ilaç yapılarının geliştirilmesinde kalkonların türetilmesi için yaygın olarak kullanılan başarılı bir yöntemdir (Burmaoglu vd., 2020). Ayrıca, florinin zayıf bir hidrojen bağı alıcısı olarak görev yaptığı ve hidroksil grubunun (OH) biyoizosterisi olarak görev yapabileceği iyi bilinmektedir (Inoue vd., 2020). Florlu ilaçların yüksek prevalansı, aday ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını (ADME) etkileyen çeşitli faktörlere atfedilebilir. Gelecekte florlu farmasötiklerin sayısının, florlu işlevselleştirme metodolojilerindeki ilerlemelere paralel olarak artması beklenmektedir (Mei vd., 2019)

SONUÇ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıyla karakterize edilen dinamik ve karmaşık bir hastalıktır (Diori vd., 2021). Kanser tedavisinde kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi yaygın olarak tercih ediliyor ve hızla büyüyen bu hücreleri yok ederek çalışıyor. Kan ve saç hücreleri hızlı büyüyen sağlıklı hücreler olmasına rağmen tedavi sırasında kanser hücreleriyle birlikte hasar görebiliyor. Ayrıca kanser tedavisi gören hastalarda yorgunluk, grip benzeri semptomlar, ağrı, mide-bağırsak sorunları, saç dökülmesi, anemi, kan pıhtılaşma sorunu, böbrek ve mesane sorunu gibi yan etkilerde meydana gelebiliyor (Subramanian vd., 2016).

Yapılan araştırmalar çeşitli kanser inhibitörleri tasarlanırken kullanılan çeşitli farmakoforik yapıların başında aromatik ve heterosiklik halka taşıyan flavonoid sınıfında yer alan kalkon motiflerinin olduğunu ve bunların güçlü antikanser etkilere sahip olduğunu rapor etmektedir. Flor, azot, oksijen veya kükürten oluşan heterosiklik halka sistemlerini içeren kalkonlar gelişmiş farmakolojik aktiviteye sahiptir. Heterosiklik halka sistemi taşıyan halojenli organik bileşikler klinik alanda çalışan kimyacılar tarafında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Shinde vd., 2021; Mei vd., 2019).

KAYNAKÇA

- Abbas, A.; Naseer, M. M.; Hasan, A.; Hadda, T. B. 2014. "Synthesis and Cytotoxicity Studies of 4-Alkoxychalcones as New Antitumor Agents." *J. Mater. Environ. Sci.* 5(1), 281-292
- Amole, K. L.; Bello, I. A.; Oyewale, A. O. 2019. "Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of New Fluorinated Chalcones." *Chemistry Africa* 2, 47–55.
- Burmaoglu, S., Kazancioglu, E. A., Kaya, R., Kazancioglu, M., Karaman, M., Algul, O., & Gulcin, I. (2020). Synthesis of novel organohalogen chalcone derivatives and screening of their molecular docking study and some enzymes inhibition effects. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127868.
- Burmaoglu, S., Kazancioglu, E. A., Kazancioglu, M. Z., Sağlamtaş, R., Yalcin, G., Gülçin, İ., Algul, O. 2022. "Synthesis, molecular docking and some metabolic enzyme inhibition properties of biphenyl-substituted chalcone derivatives." *Journal of Molecular Structure* 1254, 132358.
- Burmaoglu, S., Akin Kazancioglu, E., Kazancioglu, M. Z., Alagoz, M. A., Dogen, A., Algul, O. (2021). "Synthesis, *In Vitro* Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of Novel Biphenyl Chalcone Derivatives as Antimicrobial Agents." *Polycyclic Aromatic Compounds* 42 (9), 5948–5961.
- Haque, M.; Beg, M. A.; Singh, V.; AbdElneam, A. I.; Arshad, M.; Thakur S. C. 2023. "Design, Synthesis, Molecular Docking Anticancer, Antiproliferative and Antioxidant Studies of Novel Chalcones Derivatives." *Russ J Bioorg Chem* 49, 885–896.
- Kudličková, Z.; Michalková, R.; Salayová, A.; Ksiažek, M.; Vilková, M.; Bekešová, S.; Mojžiš, J. 2023. "Design, Synthesis, and

- Evaluation of Novel Indole Hybrid Chalcones and Their Antiproliferative and Antioxidant Activity.” *Molecules*. 28(18), 6583.
- Mei, H., Han, J., Fustero, S., Medio-Simon, M., Sedgwick, D. M., Santi, C., Ruzziconi, R., & Soloshonok, V. A. 2019. “Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018.” *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 25(51), 11797–11819.
- Padhye, S.; Ahmed, A.; Oswal, N.; Dandawate, P.; Rub, R. A.; Deshpande, J.; Swamy, K. V.; Sarkar, F. H. 2010. “Fluorinated 20-hydroxychalcones as garcinol analogs with enhanced antioxidant and anticancer activities.” *Bioorg Med Chem Lett* 20, 5818–5821.
- Subramanian, A. P.; Jaganathan, S. K.; Manikandan, A. 2016. “Recent trends in nano-based drug delivery systems for efficient delivery of phytochemicals in chemotherapy.” *RSC Adv* 6, 48294–48314.
- Sumran, G.; Jain, N.; Kumar, P.; Aggarwal, R. 2023. “Trifluoromethyl- β -dicarbonyls as Versatile Synthons in Synthesis of Heterocycles” *Chem. Eur. J.* e202303599.
- Zhao, J. Q., Zhang, X. M., He, Y. Y., Peng, Q. Q., Rao, H. W., Zhang, Y. P., Wang, Z. H., You, Y., & Yuan, W. C. 2023. “Catalytic Asymmetric Synthesis of Vicinally Bis(trifluoromethyl)-Substituted Molecules via Normal [3 + 2] Cycloaddition of N-2,2,2-Trifluoroethyl Benzothiophene Ketimines and β -Trifluoromethyl Enones.” *Organic letters*, 25(44), 8027–8032.
- Rahul A. Shinde, Vishnu A. Adole, Bapu S. Jagdale, Bhatu S. Desale, Synthesis, antibacterial and computational studies of Halo Chalcone hybrids from 1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-

- yl)ethan-1-one, Journal of the Indian Chemical Society, Volume 98, Issue 4, 2021, 100051, ISSN 0019-4522, <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100051>.
- P. A. Champagne, J. Desroches, J. D. Hamel, M. Vandamme, J. F. Paquin, Chem. Rev. 2015, 115, 9073–9174.
- P. K. Mykhailiuk, Chem. Rev. 2021, 121, 1670–1715.
- C. C. Tseng, G. Baillie, G. Donvito, M. A. Mustafa, S. E. Juola, C. Zanato, C. Massarenti, S. Dall’Angelo, W. T. A. Harrison, A. H. Lichtman, R. A. Ross, M. Zanda, I. R. Greig, J. Med. Chem. 2019, 62, 5049–5062.
- N. A. Meanwell, J. Med. Chem. 2018, 61, 5822–5880. [10] N. R. Jabir, C. K. Firoz, A. Bhushan, S. Tabrez, M. A. Kamal, Anticancer. Agents Med. Chem. 2018, 18, 6–14.
- Jung, S.H., Park, S.Y., Kim-Pak, Y., Lee, H.K., Park, K.S., Shin, K.H., Ohuchi, K., Shin, H.K., Keum, S.R., and Lim Chem, S.S., *Pharm. Bull.* (Tokyo), 2006, vol. 54, p. 368. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.368>
- Inoue M., Sumii Y., Shibata N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. ACS Omega. 2020; 5 :10633–10640. doi: 10.1021/acsomega.0c00830.



ISBN: 978-625-378-157-6