



***Aronia melanocarpa* MEYVELERİNİN HİPERGLİSEMİYE KARŞI ETKİSİNİN AĞ  
FARMAKOLOJİSİ VE MOLEKÜLER KENETLENME ANALİZLERİ İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**EZGİ YILMAZ**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman: Prof. Dr. Deniz ŞİRİN**

**İkinci Danışman: Doç. Dr. Sertaç ATALAY**

**2025**

T.C.  
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



*Aronia melanocarpa* MEYVELERİNİN HİPERGLİSEMİYE KARŞI ETKİSİNİN AĞ  
FARMAKOLOJİSİ VE MOLEKÜLER KENETLENME ANALİZLERİ İLE  
ARAŞTIRILMASI

EZGİ YILMAZ

ORCID: 0009-0006-2365-5917

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Danışman: Prof. Dr. Deniz ŞİRİN  
İkinci Danışman: Doç. Dr. Sertaç ATALAY

AĞUSTOS-2025

Her hakkı saklıdır.

## ÖZET

# ***Aronia melanocarpa* MEYVELERİNİN HİPERGLİSEMİYE KARŞI ETKİSİNİN AĞ FARMAKOLOJİSİ VE MOLEKÜLER KENETLENME ANALİZLERİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Ezgi YILMAZ

Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Unvan Prof. Dr. Deniz ŞİRİN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Sertaç ATALAY

Hiperglisemi, diyabet gibi metabolik hastalıkların temel bileşenlerinden biri olup, küresel ölçekte artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uzun süreli yüksek kan glukoz düzeyleri başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organ sisteminde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda, bitkisel kaynaklı doğal bileşikler çok yönlü biyolojik etkileri nedeniyle ön plana çıkmakta ve alternatif tedavi stratejileri kapsamında önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, *Aronia melanocarpa* meyvesinde bulunan biyoaktif bileşiklerin hiperglisemiyle ilişkisi ağ farmakolojisi ve moleküler kenetlenme analizleri aracılığıyla in silico olarak araştırılmıştır. Aronya bileşiklerinin ilaca benzerlikleri, SwissADME veri tabanı kullanılarak değerlendirilmiş olup, bileşiklerin olası hedef proteinleri SwissTargetPrediction, STITCH ve BindingDB veri tabanları aracılığıyla tahmin edilmiştir. Protein-protein etkileşim ağları STRING algoritması ile oluşturulmuş ve Cytoscape yazılımı kullanılarak topolojik analizleri gerçekleştirilmiştir. Belirlenen hedef proteinler ile biyoaktif bileşikler arasındaki moleküler etkileşimler, AutoDock Vina programı kullanılarak kenetlenme analizleriyle incelenmiştir. Analizler sonucunda, hiperglisemi ile ilişkili AKT1, PTGS2 ve TLR4 proteinlerinin sırasıyla elajik asit (-8.5 kcal/mol), kateşin (-9.1 kcal/mol) ve kafeik asit (-6.0 kcal/mol) bileşikleri tarafından yüksek bağlanma afinitesi ile hedef alındığı belirlenmiştir. Sonuçlar, aronya bileşiklerinin hiperglisemi ile ilişkili biyomoleküler hedefleri modüle ederek terapötik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Aronia melanocarpa*, Hiperglisemi, Diyabet, Ağ Farmakolojisi, Moleküler Kenetlenme

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE ANTI-HYPERGLYCEMIC EFFECTS OF *Aronia melanocarpa* FRUITS USING NETWORK PHARMACOLOGY AND MOLECULAR DOCKING ANALYSES

Ezgi YILMAZ

Department of Biology

MSc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Deniz ŞİRİN

Co-Supervisor: Doç. Dr. Sertaç ATALAY

Hyperglycemia, one of the key components of metabolic diseases such as diabetes, has become a significant public health concern due to its increasing global prevalence. Prolonged high blood glucose levels can lead to severe complications in multiple organ systems, particularly the cardiovascular system. In recent years, plant-derived natural compounds have gained prominence due to their multifaceted biological effects and have become a major area of research within the scope of alternative therapeutic strategies. In this study, the relationship between bioactive compounds found in *Aronia melanocarpa* fruit and hyperglycemia was investigated *in silico* through network pharmacology and molecular docking analyses. The drug-likeness of *Aronia* compounds was evaluated using the SwissADME database, and their potential target proteins were predicted using SwissTargetPrediction, STITCH, and BindingDB databases. Protein–protein interaction networks were generated using the STRING algorithm, and topological analyses were conducted via Cytoscape software. Molecular interactions between the identified target proteins and bioactive compounds were examined through docking analyses using AutoDock Vina. As a result of the analyses, the hyperglycemia-related proteins AKT1, PTGS2, and TLR4 were found to be targeted with high binding affinities by ellagic acid (-8.5 kcal/mol), catechin (-9.1 kcal/mol), and caffeic acid (-6.0 kcal/mol), respectively. These findings suggest that *Aronia* compounds may possess therapeutic potential by modulating biomolecular targets associated with hyperglycemia.

**Keywords:** *Aronia melanocarpa*, Hyperglycemia, Diabetes, Network Pharmacology, Molecular Docking

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
SİMGELER DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TEŞEKKÜR.....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Literatür Özeti .....	2
1.1.1 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	2
1.1.1.1 Diyabetin Küresel Yaygınlığı .....	2
1.1.1.2 Diyabetin Risk Faktörleri.....	3
1.1.2 Diyabetin Patofizyolojisi.....	4
1.1.2.1 Glikoz Homeostazi ve Bozulması .....	4
1.1.2.2 İnsülin Direnci.....	5
1.1.2.3 Hipergliseminin Moleküler Mekanizması .....	5
1.1.2.3.1 Polyol Yolu Aktivasyonu.....	6
1.1.2.3.2 İlerlemiş Glikasyon Son ürünleri (AGE) .....	6
1.1.2.3.3 Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu .....	6
1.1.2.3.4 Heksozamin Yolu ve Genetik Regülasyon .....	7
1.1.2.4 Diyabet ile İlişkili Yolaklar .....	7
1.1.3 Diyabet Türleri ve Komplikasyonları .....	14
1.1.3.1 Diyabet Türleri.....	14
1.1.3.1.1 Tip 1 Diyabet.....	14
1.1.3.1.2 Tip 2 Diyabet.....	14
1.1.3.1.3 Gestasyonel Diyabet.....	15
1.1.3.2 Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları.....	16
1.1.4 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar .....	18
1.1.4.1 Farmakolojik Tedavi Yöntemleri.....	18
1.1.4.2 Doğal ve Bitkisel Ürünlerle Tedavi.....	21
1.1.4.3 Aronya Bitkisi ve Diyabete Etkileri .....	23
1.1.5 Ağ Farmakolojisi ve Çok Hedefli Yaklaşımlar.....	27

1.2 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı .....	29
<b>2. MATEYAL VE METOT .....</b>	<b>30</b>
2.1 Aronya Bileşiklerinin Taranması .....	30
2.2 Aronya Bileşikleri İlaça Benzerlik ve Oral Biyoyararlanım Testlerinin Yapılması... 30	
2.3 Aronya Bileşiklerinin Protein Hedeflerinin Belirlenmesi.....	31
2.4 Hiperglisemi ile İlişkili Proteinlerin Belirlenmesi .....	31
2.5 Hiperglisemi - Aronya Hedef Bileşiklerinin Kesişiminin Belirlenmesi .....	32
2.6 Protein - Protein Etkileşim Ağının Oluşturulması ve Analiz Edilmesi .....	32
2.7 Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Zenginleştirme Analizleri.....	33
2.8 Moleküler Kenetlenme Analizleri.....	34
<b>3. SONUÇLAR .....</b>	<b>35</b>
3.1 Aronya İçerik Kütüphanesi .....	35
3.2 Aronya Bileşiklerinin İlaça Benzerlik ve Oral Biyoyararlanım Testleri .....	41
3.3 Aronya Bileşiklerinin Protein Hedeflerinin Listelenmesi.....	42
3.4 Hiperglisemi ile İlişkili Proteinlerin Listelenmesi .....	43
3.5 Hiperglisemi-Aronya Hedef Bileşiklerinin Kesişiminin Belirlenmesi .....	43
3.6 Protein-Protein Etkileşim Ağının Oluşturulması ve Analiz Edilmesi.....	44
3.6.1 Protein-Protein Etkileşim Ağının Oluşturulması .....	44
3.6.2 CytoScape Analizleri.....	45
3.7 Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Zenginleştirme Analizleri.....	47
3.8 Moleküler Kenetlenme Analizleri.....	53
3.8.1 Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları .....	53
3.8.2 Protein-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi ve Görselleştirilmesi .....	55
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>76</b>
<b>EK-1. Hiperglisemi-Aronya Hedef Bileşiklerinin Kesişim Proteinleri Listesi.....</b>	<b>94</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Aronya türleri tablosu.....	26
Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi.....	38
Çizelge 3.2. Aronya bileşikleri ilaç olabilirlik test sonuçları .....	44
Çizelge 3.3. CytoHubba parametreleri analiz sonuçları .....	50
Çizelge 3.4. Derece, yakınlık ve arasılık parametreleri kesişim şeması.....	51
Çizelge 3.5. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları .....	51
Çizelge 3.6. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları (devamı).....	51
Çizelge 3.7. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları.....	52
Çizelge 3.8. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları (devamı) .....	53
Çizelge 3.9. GO hücresel komponent zenginleştirme sonuçları.....	54
Çizelge 3.10. KEGG yolları zenginleştirilmesi .....	55
Çizelge 3.11. Anahtar proteinlerin moleküler kenetlenme analizi sonuçları .....	56
Çizelge 3.12. Anahtar proteinlerin moleküler kenetlenme analizi sonuçları (devamı).....	57

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Aronia melanocarpa .....	24
Şekil 3.1. Aronya ve hiperglisemi hedef genler kesişim şeması .....	48
Şekil 3.2. Protein-protein etkileşim ağı .....	49
Şekil 3.3. Derece, yakınlık ve arasıklık parametreleri kesişim şeması.....	50
Şekil 3.4. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları .....	52
Şekil 3.5. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları.....	53
Şekil 3.6. GO hücresel komponent zenginleştirme sonuçları.....	54
Şekil 3.7. KEGG analizine ilişkin grafik sunumu .....	55
Şekil 3.8. AKT1-Elajik asit etkileşiminin görselleştirilmesi. A. AKT1 ilaçlanabilir cepleri. B. AKT1- Elajik asit moleküler kenetlenme sonucunun PyMOL ile gösterilmesi.....	59
Şekil 3.9. AKT1- Elajik asit etkileşim diyagramı .....	60
Şekil 3.10. PTGS2-Kateşin etkileşiminin görselleştirilmesi. A. PTGS2 İlaçlanabilir Cepleri. B. PTGS2-Kateşin moleküler kenetlenme sonucunun PyMOL ile gösterilmesi .....	61
Şekil 3.11. PTGS2-Kateşin etkileşim diyagramı.....	62
Şekil 3.12. TLR4- kafeik asit etkileşiminin görselleştirilmesi. A. DoGSiteScorer ile elde edilen TLR4'ün bağlanma bölgeleri. B. PyMOL ile oluşturulan TLR4'ün üç boyutlu yapısı ve ligand bağlanma pozisyonu .....	64
Şekil 3.13. TLR4-Kafeik asit etkileşimlerinin PoseView diyagramı .....	65

## SİMGELER DİZİNİ

Å	Angstrom
mg/dL	Miligram/Desilitre
nM	Nanometre



## KISALTMALAR DİZİNİ

AGE	İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri
AMPK	Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
Apaf-1	Apoptotic Protease Activating Factor-1
ARE	Antioksidan Yanıt Element
ATP	Adenozin trifosfat
BH4	Tetrahidrobiopterin
BP	Biyolojik Süreçler
CC	Hücrel Komponentler
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DHFR	Dihidrofolat Redüktaz
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DL	İlaca Benzerlik
DPP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
ER	Endoplazmik Retikulum
ERK1/2	Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinazlar 1 ve 2
FFA	Plazmadaki Serbest Yağ Asitleri
FSP1	Ferroptoz Baskılayıcı Protein 1
GCHT1	GTP Siklohidrolaz 1
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLP-1 RA	Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist
GLUT	Glukoz Taşıyıcıları
GLUT1	Glukoz Taşıyıcı Protein 1
GLUT2	Glukoz Taşıyıcı Protein 2
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Protein 4
GO	Gene Ontology
GPX4	Glutasyon Peroksidaz 4
GIP	Gastrik İnhibitör Peptid
GSH	Redükte Glutasyon

GSK-3	Glikojen Sentaz Kinaz 3
HbA1c	Hemoglobin A1c
HHS	Hiperozmolar Hiperglisemik Sendrom
IDF	International Diabetes Federation
IL-1 $\beta$	İnterlökin 1 Beta
IL-6	İnterlökin 6
IR	İnsülin Reseptörü
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
JNK	c-JUN Terminal Kinaz
Keap 1	Kelch Benzeri ECH-Bağlantılı Protein 1
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
MAPK	Mitogen Aktivite Protein Kinaz
MEK	MAPK/ERK kinaz
MF	Moleküler Fonksiyon
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF- $\kappa$ B	Nükleer Faktör Kappa B
Nrf2	Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
OB	Oral Biyoyararlanım
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PDK-1	Pirüvat dehidrogenaz kinaz 1
PI3K	Fosfoinozid-3-kinaz-protein kinaz
PIP3	Fosfatidilinositol 3,4,5- Trifosfat
PKC	Protein Kinaz C
PCT	Proximal Convolved Tubule
PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktif Reseptör
PPI	Protein-Protein Interaction
Ras-MAPK	Ras/Mitogen Aktivite Protein Kinaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SGLT-1	Sodium-Glucose Co-Transporter 1
SMILES	Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Doğrusal Kayıt Belirtimi
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus

TCM	Geleneksel Çin Tıbbı / Traditional Chinese Medicine
TGF- $\beta$ 1	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TZD	Tiyazolidindion
UNIPROT	Universal Protein Resource
VGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
WOS	Web of Science



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, bana her zaman destek olan çok değerli danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Deniz Şirin ve Doç. Dr. Sertaç Atalay'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilimsel bakış açımı geliştirmemdeki katkıları, tez yazım sürecimin her anında yardıma açık olmaları ve rehberlikleri benim için çok kıymetlidir.

Eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı'nın değerli akademik kadrosuna, yüksek lisans sürecinde yanımda olan sevgili arkadaşlarım Hilal Ural ve Büşra Karaca'ya gönülden teşekkür ederim.

Tez sürecinde yaşadığım iniş çıkışlarda bile beni gülümsetmeyi başaran ve desteği ile sabrını her zaman hissettiren Bruno Afonso Massa'ya teşekkür ederim.

Erasmus+ programı kapsamında eğitim gördüğüm University of Silesia in Katowice'deki akademik kadroya ve özellikle bu süreçte rehberliğini ve desteğini esirgemeyen danışmanım Dr. Alina Kafel'e teşekkür ederim. Ayrıca Polonya'daki bu süreçte yanımda olan, desteğini hissettiren tüm arkadaşlarıma da minnettarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgileriyle beni her zaman destekleyen kıymetli teyzelerim Ebru Yavuz Çil ve Seyhan Yaşar'a, değerli amcam Mustafa Aras'a teşekkür ederim.

Ve en büyük teşekkürü koşulsuz sevgi, sonsuz sabrı ve her daim yanımda oluşuyla bana güç veren, olmazları olduran canım anneme borçluyum. Varlığınla her zaman ilham ve güç kaynağım oldun.

Ezgi YILMAZ

Biyolog

## 1. GİRİŞ

Diabetes mellitus, yüzyıllardır semptomlarıyla tanınan bir hastalıktır (Orbay, 2017). Antik dönemlere kadar uzanan bu hastalık, dönemin sınırlı anatomi ve patofizyoloji bilgisi ile tanı araçlarının yetersizliğine rağmen gözlemlenmiş ve bazı ayırt edici özellikleriyle tanımlanabilmiştir (Karamanou, Protogerou, Tsoucalas, Androutsos ve Poulakou-Rebelakou, 2016). Eski Mısır ve Hindistan'a ait papirüslerde, aşırı susama ve sık idrara çıkma gibi semptomların yanı sıra, bu bireylerin idrar kalıntılarının sinek ve karıncaları çektiği ifade edilmiştir. Bu gözlem, idrarda tatlı bir maddenin varlığına işaret etmektedir (İmamoğlu, Satman, Akalın, Salman ve Yılmaz, 2015). "Diabetes" terimi ilk kez Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 81–133) tarafından kullanılmıştır. Aretaeus hastalığı, idrarın aşırı artışıyla tanımlamış; ancak idrarın tatlılığından söz etmemiştir (Forouhi ve Wareham, 2019). Orta Çağ boyunca hekimler, idrarın tadına bakarak teşhis koymaya çalışmış; bu da hastalığın halk arasında "şeker hastalığı" olarak anılmasına neden olmuştur (Savona-Venture ve Mogensen, 2009). Bu nedenle diyabet, uzun yıllar 'şeker hastalığı' olarak isimlendirilmiştir. 1675 yılında İngiliz hekim Thomas Willis, idrarın "bal gibi tatlı" olduğunu belirleyerek "mellitus" (Latince: ballı) terimini eklemiş, ancak bu tatlılığın nedenini açıklayamamıştır (Alberti ve Zimmet, 1998). Bu açıklama, 1776 yılında İngiliz hekim Matthew Dobson tarafından yapılmıştır. Dobson, diyabetli bireylerin idrarını kaynatarak içindeki suyun buharlaştığını ve geriye şeker tadında kristallerin kaldığını göstermiştir (Ahmed, 2002).

Son 200 yılda, glukoz metabolizmasının düzenlenmesine ilişkin biyokimyasal süreçlerin aydınlatılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu alandaki dönüm noktalarından biri, Claude Bernard'ın, kandaki glukoz seviyelerinin yalnızca karbohidratların emilimiyle değil, aynı zamanda karaciğerin glukoneogenez ve glikojenoliz faaliyetleriyle düzenlendiğini göstermesidir (Pyke, 1979). Diyabetin patofizyolojisinin anlaşılmasında bir diğer önemli gelişme, 1889 yılında Minkowski ve von Mering'in pankreatektomi uygulanan köpeklerde diyabet semptomlarının ortaya çıktığını gözlemlemesiyle gerçekleşmiştir. Bu bulgular, pankreasın glukoz homeostazındaki merkezi rolünü ortaya koymuştur (Polonsky, 2012).

Diabetes mellitus tarihindeki bir diğer dönüm noktası ise 1889 yılında Minkowski ve von Mering'in deneyleri sonucunda gerçekleşmiştir. Minkowski ve von Mering pankreatektomi uyguladıkları köpekte diyabet belirtileri ortaya çıktığını gözlemlediler. Bu belirtiler arasında yoğun susuzluk, aşırı idrar yapma (poliüri) ve idrarda şeker (glüközürü) bulunuyordu. Bu gözlem

sonucunda diyabet gelişiminde merkezi organın pankreas olduğu anlaşıldı (Kyle, Steensma ve Shampo, 2015). Bu çalışmalar, Frederick Banting ve Charles Best'in insülinin keşfine yönelik araştırmalarına zemin hazırlamıştır. Banting ve Best, köpeklerde pankreas kanallarını bağlayarak sindirim enzimlerini üreten dokuların dejenerasyonunu sağlamış, ardından yalnızca Langerhans adacıklarını içeren özütü diyabetli köpeklere enjekte etmişlerdir. Bu uygulama sonucunda kan şekeri düzeylerinde düşüş ve klinik iyileşme gözlemlenmiştir (Simoni, Hill ve Vaughan, 2002).

İnsülin, insan üzerinde ilk kez 1922 yılında 14 yaşındaki tip 1 diyabet hastası Leonard Thompson'a uygulanmıştır. İlk uygulamada yan etkiler görülmüşse de ikinci enjeksiyon başarılı olmuş ve hastanın durumu belirgin şekilde iyileşmiştir (Mohajan ve Mohajan, 2023). Bu başarı, 1923 yılında Banting ve çalışmaların yürütüldüğü laboratuvarın yöneticisi Macleod'a Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün verilmesini sağlamıştır (Rydén ve Lindsten, 2021). İnsülinin keşfi ve izolasyonu diyabet tedavisinde devrim yaratmış ve tip 1 diyabeti ölümcül bir hastalık olmaktan çıkarmıştır. Yirminci yüzyılın sonlarında biyoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte, 1982 yılında rekombinant insan insülini tıbbi kullanıma sunulmuş; ardından 1990'lı yıllarda insülin kalemleri geliştirilmiş, 1996'da kısa etkili ve 2001'de uzun etkili insülin analogları kullanıma girmiştir (Karamanou vd., 2016).

Günümüzde diyabetin yaygınlığı giderek artmaktadır. Bu artışta, sanayileşme, kırsaldan kente göç, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, stres ve çevresel kirlilik gibi modern yaşam tarzı unsurlarının etkili olduğu düşünülmektedir (Dhankhar vd., 2023).

## **1.1 Literatür Özeti**

### **1.1.1 Diyabetin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri**

#### *1.1.1.1 Diyabetin Küresel Yaygınlığı*

Diyabet, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla yaygınlaşan ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın kontrol altına alınmasında tam bir başarı elde edilememesi, bu artışın sürmesine katkı sağlamaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 yılı verilerine göre, dünyada 20-79 yaş aralığında yaklaşık 537 milyon yetişkin birey diyabet ile yaşamaktadır. Mevcut eğilimlere göre bu rakamın 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona yükselebileceği tahmin edilmektedir (Magliano, Boyko ve Committee, 2021).

Türkiye özelinde bakıldığında ise diyabet prevalansı, Avrupa ortalamasından daha yüksektir. IDF'nin aynı yıl yayımladığı rapora göre, Türkiye'de 20-79 yaş grubunda yaklaşık 9 milyon birey diyabet tanısı taşımaktadır ve bu durum, ülke genelindeki yetişkin nüfusun yaklaşık %15,9'una denk gelmektedir (Federation, 2025). Yaşlanan nüfus, şehirleşme, hareketsizlik ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları, diyabetin artmasında önemli faktörler arasında yer almaktadır. Bu unsurlar göz önüne alındığında, diyabet sıklığının önümüzdeki yıllarda da yükselmeye devam etmesi beklenmektedir (Magliano vd., 2021).

#### *1.1.1.2 Diyabetin Risk Faktörleri*

Tip 1 diyabet (T1DM) ve tip 2 diyabet (T2DM) gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Özellikle ailede diyabet hikayesi bulunan kişilerde hastalığa yakalanma olasılığı belirgin bir şekilde artmaktadır (Committee, 2021). T1DM ve T2DM ile bağlantılı genetik varyasyonlar, kişilerin diyabete olan yatkınlığını artırabilir. Bu nedenle aile geçmişinde diyabet bulunan bireylerde hiperglisemi görülme riski de yüksek seyretmektedir (Dhankhar vd., 2023).

Genetik etkenlerin yanı sıra çevresel faktörler de diyabet gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle yüksek miktarda karbonhidrat ve şeker içeren gıdaların aşırı tüketimi, kan glukoz seviyelerinde yükselmeye ve uzun vadede insülin direncinin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Fiziksel aktivite eksikliği ise periferik dokuların glukoz kullanımını sınırlandırarak hiperglisemiye uygun bir zemin hazırlar (Colberg vd., 2016).

Obezite, özellikle abdominal yağlanma ile birlikte, insülin sinyal iletiminde bozulmalara neden olarak insülin direncini artırmakta ve böylece glisemik kontrolün bozulmasına yol açmaktadır (Dhankhar vd., 2023). Ayrıca, pankreasın yapısal ya da fonksiyonel olarak hasar gördüğü durumlar (pankreatit, pankreas tümörleri, yaralanmalar) insülin üretimini azaltarak diyabetin gelişimini kolaylaştırabilir (Ewald ve Bretzel, 2013).

Fiziksel ve psikolojik stres de diyabet riskini artırabilen önemli faktörler arasındadır. Stres sırasında salgılanan kortizol ve adrenalin gibi hormonlar, hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi artırarak kan glukoz düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (Marik ve Bellomo, 2013). Bunun yanı sıra, kortikosteroid gibi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı da kan şekeri üzerinde olumsuz etkiler yaratmakta ve tedaviye bağlı hiperglisemiye neden olabilmektedir (Dhankhar vd., 2023).

## 1.1.2 Diyabetin Patofizyolojisi

### 1.1.2.1 Glikoz Homeostazi ve Bozulması

Glikoz, hücrelerde enerji üretimi için en temel monosakkaritlerden biridir. Doğal olarak meyve, sebze ve bal gibi çeşitli gıdalarda bulunur ve hücresel solunum süreçlerinde adenozin trifosfat (ATP) üretiminde kullanılır (Jahdkaran ve Sistanizad, 2025). Glikozun bağırsakta emilimi, ince bağırsak epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilir ve bu süreçte iki ana taşıma mekanizması rol oynar. Birincisi, sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıları (SGLT1) ile gerçekleşen aktif taşıma mekanizmasıdır. SGLT1 proteinleri, glukozu sodyum iyonları ile birlikte enerji harcayarak hücreye taşır (Wright, 2001). Bu yöntem, düşük glikoz oranlarında bile etkili bir şekilde işleyebilir. İkincisi, glikoz taşıyıcı protein 2 (GLUT2) aracılığıyla gerçekleşen kolaylaştırılmış difüzyondur. GLUT2, glikozun bağırsak hücrelerinden kan dolaşımına geçmesini sağlar (Gromova, Fetissova ve Gruzdkov, 2021).

İnce bağırsaktaki glikoz seviyesi yaklaşık 30nM'yi aştığında, ek taşıma sistemleri devreye girmektedir. Bunlardan bir tanesi parasetül taşıma sistemidir, bu aşamada glikoz, hücreler arası alanlardan su akışı ile geçmektedir. Diğer bir sistem ise yüksek karbonhidrat alımına tepki olarak GLUT2 taşıyıcılarının enterositlerin apikal zarlarına taşınması ve glikozun kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hücre içerisine alınmasıdır (Gromova vd., 2021).

Diyabet, kan glukoz seviyesinin kontrol edilememesiyle tanımlanan kronik ve metabolik bir hastalıktır (Karaman ve Cebe, 2016). Genellikle genetik yatkınlık ve çevresel unsurların bir araya gelmesiyle ortaya çıkar (Sulu ve Gönen, 2022). Diyabetin temel nedenleri arasında insülin direnci ve/veya pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesi bulunmaktadır (İğci ve Akkeçeci, 2024). İnsülin, pankreasın beta hücrelerinde üretilen ve kan şekerini kontrol eden temel hormondur. İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından salgılanan ve hücrelerin glukozu kullanmasını ya da depolamasını sağlayan temel hormondur. İnsülinin yokluğu veya etkinliğinin azalması, glikozun hücre içine alınamamasına neden olur. Bu durum yalnızca hiperglisemiye değil, aynı zamanda enerji metabolizmasında dengesizliklere, oksidatif strese ve ilerleyen dönemlerde organ disfonksiyonuna yol açabilir (Sulu ve Gönen, 2022).

### 1.1.2.2 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, hücrelerin insülin hormonuna karşı normal duyarlılığını kaybetmesi ya da bu duyarlılığın önemli ölçüde azalması ile karakterize edilen metabolik bir durumdur (Savaş ve Gültekin, 2017). Normal fizyolojik koşullarda insülin, kandaki glikozun kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi hedef hücrelere taşınmasını sağlayarak glisemik dengeyi korur. Ancak insülin direnci durumunda bu taşıma etkin şekilde gerçekleşemez ve glikoz hücre içine yeterince alınamaz. Sonuç olarak, kan glukoz düzeyi yükselir ve pankreas, bu durumu telafi etmek amacıyla daha fazla insülin salgılamaya başlar. Uzun vadede bu mekanizma yetersiz kalır ve çeşitli metabolik bozuklukların gelişmesine zemin hazırlar (DeFronzo, 2004).

İnsülin direnci gelişiminde hem genetik hem de çevresel unsurların rol oynadığı bilinmektedir (Tysoe, 2021). Özellikle insülin sinyal yollarında yer alan reseptör ve adaptor proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler ya da fonksiyon kayıpları, insülinin hücre içi etkisini zayıflatır (Karşıdağ, 2015). Bu durum, insüline olan duyarlılığın azalmasına neden olurken, pankreasın beta hücreleri daha fazla insülin üretmeye zorlanır. Ancak bu sürekli uyarım, beta hücrelerinde fonksiyonel tükenmeye neden olabilir. Bu sorunlar, glukoz toleransında azalmaya ve T2DM gelişimine yol açabilmektedir (Cerf, 2013).

Beta hücrelerinin bozulmasında etkili olan başlıca faktörler arasında insülin direnci, kronik inflamasyon, hiperglisemi, lipotoksisite ve genetik yatkınlık yer almaktadır (Weir ve Bonner-Weir, 2004). Özellikle kronik inflamasyonun neden olduğu TNF- $\alpha$  ve IL-6 benzeri proinflamatuvar sitokinlerin beta hücrelerinde apoptoza ve işlev kaybına neden olabilmektedir (Kahn, 2003). Genetik faktörler, insülin direncinin oluşumunda kritik öneme sahiptir. İnsülin reseptörü ve sinyal iletiminde yer alan genlerde meydana gelen mutasyonlar, bireylerin insülin direnci geliştirme riskini arttırabilmektedir (Özbayer, Yağcı ve Kurt, 2018).

İnsülin direncinin önemli özelliklerinden biri, plazmada artan serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA'lar karaciğerde trigliserid birikimini teşvik ederek insülin direncini arttıran süreçleri tetiklemektedir (Işıldak, Güven ve Gürlek, 2004).

### 1.1.2.3 Hipergliseminin Moleküler Mekanizması

Hiperglisemi, diyabetin vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli role sahiptir (Guan vd., 2024). Kandaki glikoz seviyesinin sürekli olarak yüksek seyretmesi, hücresel ve moleküler mekanizmalar aracılığıyla dokularda yapısal ve işlevsel bozukluklara yol

açmaktadır. Bu bozulmalar, metabolik hafıza etkisi nedeniyle diyabetin kontrol altına alınması durumunda bile kalıcı hale gelebilmektedir. Hiperglisemiye bağlı mekanizmalar dört ana başlıkta incelenmektedir; polyol yolu aktivasyonu, ilerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE), protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ile heksozamin yolu ve genetik regülasyon (Brownlee, 2005).

#### *1.1.2.3.1 Polyol Yolu Aktivasyonu*

Hiperglisemi sırasında glikozun bir bölümü, normalde düşük düzeyde aktif olan polyol yoluna yönlendirilir. Bu yolda glikoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole, ardından sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza dönüştürülür (Taha, Hussein, El-Hak ve El-Shenawy, 2025). Bu dönüşümler sırasında NADPH tüketilir; bu ise glutatyon gibi antioksidanların yenilenmesini engelleyerek hücre içi oksidatif stresi artırır (Gupta, 2024). Polyol yolu özellikle retina, böbrekler ve periferik sinir sistemi üzerinde etkilidir (Chung, Ho, Lam ve Chung, 2003). Bu bölgelerde sorbitol birikimi, ozmotik stres, hücre şişmesi ve işlev bozukluklarına yol açarak diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi komplikasyonlara zemin hazırlar (Yagihashi, Mizukami ve Sugimoto, 2011).

#### *1.1.2.3.2 İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri*

Kronik hiperglisemi, glikozun protein ve lipidlerle enzimatik olmayan reaksiyonlara girerek AGE oluşumunu tetiklemesine neden olur. AGE'ler, hücre içi ve dışı proteinlerde çapraz bağlanmalara yol açarak doku elastikiyetinin kaybı, matriks bozulması ve fibrozis gibi sonuçlar doğurur (Goldin, Beckman, Schmidt ve Creager, 2006). AGE'ler ayrıca, RAGE (Receptor for AGE) adlı reseptörlerle etkileşime girerek NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar. Bu aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin artışına, oksidatif stresin yükselmesine ve endotelial disfonksiyonun oluşmasına neden olur (Schmidt ve Stern, 2005). Bu mekanizma diyabet kaynaklı nefropati ve retinopati gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Singh, Barden, Mori ve Beilin, 2001).

#### *1.1.2.3.3 Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu*

Yüksek glikoz seviyesi, hücre içi diasilgliserol (DAG) üretimini arttırarak çeşitli PKC izoenzimlerini aktive eder. PKC aktivasyonu, endotel geçirgenliğinde artış, bazal membran kalınlaşması, inflamatuvar gen ekspresyonu ve proliferatif süreçlerde artış ile ilişkilidir (Koya ve King, 1998). Özellikle PKC- $\beta$  izoformu aktivasyonu, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimin arttırarak anjiyogenez, damar sızıntıları ve retinopati riskini attırmaktadır

(Geraldde ve King, 2010). Bu yolak, ayrıca monositlerin adezyonunu ve oksidatif stres tepkilerini arttırmaktadır (Teng, Huang, Wang, Tseng ve Yen, 2021).

#### *1.1.2.3.4 Heksozamin Yolu ve Genetik Regülasyon*

Glukoz metabolizmasında yan bir yol olan heksozamin biyosentez yolu, glukozdan türeyen fruktoz-6-fosfatın, UDP-N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc)'e dönüştürülmesini sağlar (Hart, Slawson, Ramirez-Correa ve Lagerlof, 2011). Bu ürün, çok sayıda çekirdek ve sitoplazmik proteinin O-GlcNAc'asyonu yoluyla post-translasyonel modifikasyonuna yol açar. Böylece transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi değişir ve gen ekspresyonu yeniden şekillenir (Aronson, 2008). Bu yol özellikle TGF- $\beta$ 1 ve PAI-1 gibi fibrozis ve pıhtılaşma ile ilişkili genlerin aktivasyonunu artırarak organ fibrozisi, tromboz ve damar sertliği gibi komplikasyonlara neden olur (McClain vd., 2002). Bu yol aynı zamanda endotel hücrelerinde apoptoz ve inflamatuvar tepkimeleri tetikleyerek komplikasyon gelişimini hızlandırmaktadır (Marshall, 2006).

#### *1.1.2.4 Diyabet ile İlişkili Yolaklar*

##### *1.1.2.4.1 İnsülin Sinyalizasyon Yolağı*

İnsülin sinyalizasyonu, insülinin hedef hücre zarındaki insülin reseptörüne (IR) bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma, reseptörde konformasyonel değişikliklere yol açar ve reseptörün tirozin kalıntılarının otofosforilasyonu ile sinyal iletim süreci başlatılır. Otofosforilasyon, insülin reseptör substratları (IRS) için bağlanma bölgelerinin açılmasını sağlar. Ardından IRS proteinleri fosforile edilerek, çeşitli hücre içi sinyal iletim yolaklarının aktivasyonuna aracılık eder (Saltiel ve Kahn, 2001). Bu sinyal yolları, glukoz taşınması, glikojen sentezi, lipogenez ve protein sentezi gibi metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar (Taniguchi, Emanuelli ve Kahn, 2006).

İnsülinin başlıca metabolik etkilerinden sorumlu olan yolaklardan biri, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) – AKT yoludur. IRS proteinlerinin fosforillenmesinin ardından PI3K, IRS'ye bağlanarak aktive olur. Aktive PI3K, hücre membranında fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat (PIP3) üretimini artırır. PIP3, PDK1 ve AKT proteinlerinin membrana taşınmasını sağlar. PDK1'in, AKT'yi fosforile ederek aktive etmesi sonucunda aktif AKT, çok sayıda hedef proteini fosforile eder. Bu hedeflerden biri olan glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) inhibe edilerek glikojen sentezi teşvik edilir. Ayrıca AKT, GLUT4 glukoz taşıyıcılarının hücre zarına translokasyonunu artırarak glukoz alımını destekler (Huang ve Czech, 2007).

İnsülin sinyalizasyonunun bir diğer önemli bileşeni ise Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) yoludur. Bu yolak, esas olarak hücre büyümesi, farklılaşma ve proliferasyon gibi mitojenik etkilerde görev alır. İnsülin reseptörünün aktivasyonu sonrasında Ras proteinleri aktive olur; bu da sırasıyla Raf kinaz, ardından MAPK/ERK kinaz (MEK) ve ERK1/2'nin fosforilasyonuna yol açar. Fosforile edilen ERK1/2, çekirdeğe girerek çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu süreç, insülinin hücre büyümesini destekleyen etkilerinin moleküler temelini oluşturur (So vd., 2021).

#### *1.1.2.4.2 Glikoz Homeostazının Bozulması*

Glikoz homeostazı, karaciğer, kas ve yağ dokularının metabolik faaliyetlerinin koordineli biçimde çalışmasıyla korunur. Açlık dönemlerinde kandaki glikoz düzeyini sabit tutmak için başlıca iki metabolik yol olan glikoneogenez ve glikojenoliz devreye girer. Sağlıklı bireylerde insülin, bu süreçleri baskılayarak hiperglisemi gelişimini önlerken, insülin sinyal iletiminde meydana gelen bozukluklar bu yolların aşırı aktivasyonuna neden olur (Khalilov ve Abdullayeva, 2023).

Glikoneogenez, başta laktat, pirüvat, gliserol ve amino asitler olmak üzere çeşitli öncül maddelerden glikoz sentezlenmesini ifade eder ve bu süreç esas olarak karaciğerde gerçekleşir. İnsülin, glikoneojenik enzimlerin ekspresyonunu baskılayarak bu süreci inhibe eder. (Rines, Sharabi, Tavares ve Puigserver, 2016). İnsülin aynı zamanda glikojen fosforilaz enzimi aktivitesini azaltarak glikojenolizi baskılar. Bu yolların bozulması, açlık glikoz düzeylerinde artışa yol açar (Gerich, 2010).

Glikoz taşıyıcıları (GLUT), glikozun hücre içine taşınmasını sağlayan membran proteinleridir. GLUT1 dokularda bazal glikoz alımında, GLUT2 karaciğer ve pankreaste, GLUT4 insüline duyarlı olarak kas ve yağ dokularında görev alır (Mueckler ve Thorens, 2013). İnsülin, GLUT4'ü sitoplazmadan hücre zarına taşıyarak periferel dokuların glikoz alımını artırır. Ancak T2DM' de insülin sinyalizasyonunun bozulması, GLUT4 translokasyonunu engelleyerek hücre içine glikoz alımını azaltır ve böylece hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca, kronik hiperglisemi ve insülin direnci gibi durumlar, GLUT proteinlerinin ekspresyon düzeylerinde değişikliklere yol açarak glikoz metabolizmasını daha da bozar (Huang ve Czech, 2007). GLUT2 ise pankreas  $\beta$ -hücrelerinin glikozu algılamasında önemli role sahiptir. Hücreye alınan glikoz, GLUT2 aracılığıyla metabolize edilerek ATP üretimi artırılır ve bu da insülin sekresyonunu tetikler. Diyabetli bireylerde GLUT2 ekspresyonunun

bozulması,  $\beta$ -hücrelerinin glikoza duyarlılığını azaltmakta ve pankreatik insülin yanıtını zayıflatmaktadır (Thorens, 2015).

#### 1.1.2.5 *İnsülin Direnci Mekanizmaları*

T2DM'nin temel unsurlarından olan insülin direnci, hedef hücrelerin insülinin metabolik etkilerine karşı duyarsız hale gelmesiyle karakterize edilir. Bu durum glukozun hücre içine alınmasının azalması, hepatik glukoz üretiminde artış ve hiperglisemi ise sonuçlanır. Obezite ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci gelişiminin temel etmenlerindedir. Adipoz dokuda artan makrofajlar proinflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$ ) salgılar, bu sitokinler de insülin sinyal yollarını bozarak hücrel insülin yanıtını azaltır (Hotamisligil, 2006). Özellikle TNF- $\alpha$ , insülin reseptör substratları (IRS) üzerindeki serin kalıntılarını fosforile ederek tirozin fosforilasyonunu baskılar ve bu yolla insülin sinyal iletimini engeller. Ayrıca NF- $\kappa$ B ve JNK gibi inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu da insüline duyarlılığı azaltan mekanizmaları destekler (Donath, 2014).

Plazmadaki serbest yağ asitleri (FFA) de insülin direncinin oluşumunda önemli rol oynar. Obezite ve T2DM'de FFA düzeyleri artış gösterir. Artan FFA'ların karaciğer ve kas dokularında birikmesi, çeşitli lipid ara ürünlerinin oluşumuna ve bunların PKC gibi enzimleri aktive etmesine neden olur; bu da insülin reseptörü ve IRS proteinleri üzerinden sinyal iletimini bozar. Ek olarak, FFA'lar mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkileyerek oksidatif stres oluşturur ve bu durum da insülin duyarlılığını daha da azaltır (Kusminski, Bickel ve Scherer, 2016).

IRS proteinlerinin serin ve treonin kalıntıları üzerinden fosforilasyonu, insülin sinyal iletimini engelleyen temel mekanizmalardandır. Normalde IRS-1 ve IRS-2, PI3K/AKT yolunu aktive ederek insülinin metabolik etkilerinin iletiminde görev alır. Ancak inflamasyon ve oksidatif stres koşullarında aktif hale gelen serin/treonin kinazlar, IRS proteinlerinde inhibitör serin fosforilasyonunu artırarak bu proteinlerin tirozin fosforilasyonunu baskılar. Sonuç olarak, hücre içi insülin sinyalizasyonu zayıflar ve insülinin etkileri yetersiz hale gelir (Copps ve White, 2012).

#### 1.1.2.6 *Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Disfonksiyon*

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, T2DM patofizyolojisinde glukoz ve lipid metabolizmasındaki bozulmalara paralel ilerleyen süreçlerdir. Hiperglisemi, aşırı serbest yağ

asidi birikimi ve insülin direnci gibi komplikasyonlar mitokondriyal fonksiyonları bozarak hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine ve antioksidan etkilerin yetersiz kalmasına neden olur (Brownlee, 2005). Bu durum  $\beta$ -hücrelerinde ve dokularda insülin sinyalizasyonunda olumsuz etkilere neden olmaktadır (Nishikawa vd., 2000).

Normal fizyolojik koşullarda hücre sinyalizasyonunda rol alan ROS, diyabet gibi patolojik durumlarda aşırı üretilerek oksidatif stres oluşumuna yol açar (Mailloux, 2020). Aynı zamanda IRS proteinlerinin serin rezidülerinden fosforilasyonuna neden olarak insülin sinyalizasyonunu inhibe eder. Ayrıca, pankreas  $\beta$ -hücreleri düşük antioksidan kapasiteye sahip olduklarından dolayı oksidatif hasara karşı savunmasızdır. Bu hücrelerde ROS birikimi, apoptozun artmasına ve insülin sekresyonunun azalmasına yol açar (Robertson, 2004).

Bu süreçte karşı hücrenin savunma mekanizmalarından biri, nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) yoludur. Normalde sitoplazmada, Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) ile kompleks halinde inaktif durumda bulunan Nrf2, oksidatif stres altında yapısal değişikliklere uğrayarak Keap1'den ayrılır ve nükleusa geçer. Burada Antioxidant Response Element (ARE) bölgelerine bağlanarak antioksidan genlerin ekspresyonunu uyarır (Suzuki, Takahashi ve Yamamoto, 2023).

#### *1.1.2.7 Enflamatuar Yolaklar*

T2DM gelişiminde kronik düşük dereceli inflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Proinflammatuar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) artışı, başta nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK)/p38 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) olmak üzere çeşitli inflammatuar sinyal yollarını aktive eder. Bu yolakların aktivasyonu, hem insülin sinyal iletimini bozmakta, hem de pankreas  $\beta$ -hücrelerinde fonksiyon kaybı ve apoptoz gibi olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. NF- $\kappa$ B, inflammatuar yanıtları düzenleyen merkezi bir transkripsiyon faktörüdür. Normal koşullarda sitoplazmada inhibitör I $\kappa$ B proteini ile kompleks halinde inaktif durumda bulunan NF- $\kappa$ B, hiperglisemi gibi stres durumlarında I $\kappa$ B kinaz (IKK) tarafından fosforile edilerek yıkıma uğratılır. Bunun sonucunda serbest kalan NF- $\kappa$ B nükleusa transloke olur ve inflammatuar genlerin transkripsiyonunu başlatır (Zhang, Lenardo ve Baltimore, 2017). NF- $\kappa$ B aktivasyonu, IRS proteinlerinin serin rezidülerinden fosforilasyonuna neden olarak insülin reseptörü sinyalini zayıflatır. Ayrıca, pankreas  $\beta$ -hücrelerinde pro-apoptotik gen ekspresyonunu artırarak hücre kaybına neden olur (Arkan vd., 2005).

MAPK'lar, çevresel stres faktörlerine yanıt olarak aktive olan kinazlardır. Özellikle JNK ve p38 MAPK, hiperglisemi, oksidatif stres ve serbest yağ asitleri gibi uyarımlarla aktive olur. Bu kinazlar, IRS-1 üzerinde serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyal iletimini baskırlar (Hirosumi et al., 2002). Obez bireylerde JNK'nin adipoz ve kas dokularında kronik olarak aktive olduğu, bunun da proinflatuar sitokin üretimini artırarak sistemik insülin direncine katkı sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca JNK, pankreas  $\beta$ -hücrelerinde stres yanıtı olarak aktive olup apoptozun artmasına ve insülin üretiminin azalmasına neden olur (Solinas ve Karin, 2010).

#### *1.1.2.8 Adipozin Sinyalizasyonu*

Adipokinler enerji homeostazı, glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyon gibi süreçlerin düzenlenmesinde görev alan sitokinlerdir. Diyabet patogeneğinde leptin ve adiponektin dengesinin bozulmasıyla, hedef hücrelerde görülen sinyal yolları bozuklukları önemli rol oynamaktadır. Leptin, iştahı baskılayan ve enerji harcanmasını arttıran hormondur, aynı zamanda insülin sinyalizasyonu ve inflamasyon üzerinde de etkileri vardır. Obezite ve T2DM durumlarında leptin düzeyi artmasına rağmen hedef hücredeki leptin yanıtı azalmaktadır, bu durum insülin direnci ve inflamasyonu artırmaktadır (Myers, Cowley ve Münzberg, 2008). Adiponektin ise insülin duyarlılığını arttırıcı etkilere sahip bir adipozindir ve glukoz alımını arttırıp glukoneogenezi baskılayarak yağ asidi oksidasyonunu teşvik eder. Obezite ve T2DM durumlarında adiponektin seviyesinin azaldığı görülmüş, bu da insülin direncinin derinleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (Kadowaki ve Yamauchi, 2005).

AMPK, hücrede enerji homeostazını sağlayan enerji sensörüdür. Karaciğer, adipoz doku gibi organlarda AMPK aktivasyonu, glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırırken glukoneogenez ve lipogenez gibi süreçleri baskırlar (Hardie, Ross ve Hawley, 2012). Adiponektin, AMPK'yı aktive eden adipozinlerden biridir ve adiponektin reseptörleri üzerinden sinyal iletiminin sağlandığı bu yol karaciğerde glukoz üretimini azaltarak kas dokularında glukoz kullanımını arttırarak insülin duyarlılığına katkıda bulunur. Aynı zamanda mTOR ve NF- $\kappa$ B gibi hücrel stres ve inflamasyonla ilişkili yolları baskılayarak diyabette gözlemlenen kronik inflamatuvar yanıtları sınırlayan AMPK, antidiyabetik ilaçların terapötik hedefleri arasında kabul edilmektedir (Han vd., 2022).

#### 1.1.2.8.1 Beta Hücre Disfonksiyonu ve Apoptoz

Pankreas  $\beta$ -hücreleri, kan glukoz düzeylerine yanıt olarak insülin sekresyonunu düzenleyen temel endokrin hücrelerdir ve T2DM patofizyolojisinin merkezinde yer alırlar. Bu hücreler, uzun süreli hiperglisemi, lipotoksisite ve oksidatif stres gibi metabolik stres faktörlerine maruz kaldıklarında fonksiyonlarını yitirir ve apoptoza sürüklenirler.  $\beta$ -hücrelerinin yüksek insülin üretim kapasitesi, onları endoplazmik retikulum (ER) stresine karşı savunmasız hale getirir. Kronik hiperglisemi ve FFA birikimi, ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikimine neden olur. Bu durum, hücre içinde katlanmamış protein yanıtı (UPR) adı verilen bir stres yanıtının aktive edilmesine yol açar. UPR'nin amacı hücresel dengeyi yeniden sağlamaktır; ancak stresin uzun süreli veya yoğun olması durumunda bu yanıt, apoptotik sinyalleri tetikleyebilir (Cnop, Toivonen, Igoillo-Esteve ve Salpea, 2017).

Oksidatif stres,  $\beta$ -hücre disfonksiyonunun bir diğer önemli tetikleyicisidir. Metabolik stres altında artan ROS, mitokondriyal zar bütünlüğünü bozarak sitokrom c'nin mitokondriden sitozole salınmasına yol açar. Sitoplazmada sitokrom c, apoptotic protease activating factor-1 (Apaf-1) ve prokaspaz-9 ile birleşerek apoptozom kompleksini oluşturur. Bu kompleks, kaspaz-9'un aktivasyonu ile apoptoz sürecini başlatır. Ardından aktive olan kaspaz-3, hücre iskelet proteinlerini parçalayarak apoptoz gerçekleştirir (Green ve Llambi, 2015).

#### 1.1.2.9 Diyabet Dışı Hiperglisemi

Hiperglisemi yalnızca diyabetik bireylerde değil, diyabet tanısı almamış bireylerde de çeşitli fizyolojik stres koşulları altında gelişebilir. Bu durum, diyabet dışı hiperglisemi olarak tanımlanır ve sıklıkla akut hastalık, travma, cerrahi girişimler veya sepsis gibi durumlarda ortaya çıkar. Bu tablo, özellikle stres hiperglisemisi olarak adlandırılır ve organizmanın travmatik veya kritik durumlara karşı verdiği nöroendokrin stres yanıtının bir sonucudur (Marik ve Bellomo, 2013).

Stres hiperglisemisi, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve sempatoadrenal sistemin aktivasyonu ile başlar. Bu aktivasyon sonucu kortizol, adrenalin ve noradrenalin gibi stres hormonlarının salınımı artar. Bu hormonların düzeyleri, maruz kalınan stresin şiddetiyle orantılı olarak yükselir. Bu yanıtın amacı, başta beyin ve bağışıklık sistemi olmak üzere glukozla bağımlı dokulara yeterli enerji sağlanmasını temin etmektir. Bu süreçte karaciğerde glikoneogenez ve glikojenoliz hızlanır; dolaşımdaki glukoz düzeyi yükselir. Bununla birlikte stres hormonları, insülinin etkilerini baskılayarak periferik dokularda insülin direncine yol açar.

Ayrıca, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı da bu sürece katkıda bulunur. Bu sitokinler, insülin sinyal iletim yollarını inhibe eder ve hücrel glukoz alımını azaltır. Stres koşullarında insülin bağımlı glukoz taşıyıcısı GLUT-4'ün hücre zarına translokasyonu azalırken, insülin bağımsız glukoz taşıyıcısı GLUT-1'in aktivitesinde artış gözlemlenir. Bu adaptif yanıt, glukozun öncelikle glukoz bağımlı dokulara yönlendirilmesini sağlayarak hayati sistemlerin enerji gereksiniminin karşılanmasına hizmet eder (Gerganova, Assyov ve Kamenov, 2022).

Stres hiperglisemisi gibi diyabet dışı geçici hiperglisemi durumlarının, kalıcı glukoz metabolizması bozukluklarından ayırt edilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Özellikle travma, enfeksiyon, cerrahi girişimler veya sistemik inflamasyon gibi ağır stres koşulları altında gelişen hiperglisemi, genellikle organizmanın fizyolojik bir yanıtı olup kalıcı bir bozukluk anlamına gelmeyebilir. Bu bağlamda, hiperglisemiye neden olan stresör ortadan kalktıktan sonra hastanın glukoz regülasyonunun yeniden değerlendirilmesi gerekir (Dhatariya ve Umpierrez, 2024).

Ayrırcı tanıda en önemli kriterlerden biri, hipergliseminin süreklilik gösterip göstermediğidir. Diyabet tanısında kullanılan tanı kriterleri, akut dönemde yapılan ölçümlerle değil, hastanın stabil bir fizyolojik durumda değerlendirilmesiyle geçerlilik kazanır. Bu nedenle stres hiperglisemisi düşünülen vakalarda, klinik durum düzeldikten sonra yapılan HbA1c düzeyi ölçümü, kronik glisemik yükü yansıması bakımından değerli bir belirteçtir. HbA1c düzeyinin normal sınırlarda bulunması, hipergliseminin muhtemelen geçici olduğunu düşündürür. Ayrıca, glukoz toleransını değerlendirmek amacıyla uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya tekrarlanan açlık plazma glukozu ölçümleri ile glukoz metabolizmasının normal sınırlarda seyredip seyretmediği belirlenebilir (Dhatariya ve Umpierrez, 2024).

Diyabetin ayrırcı tanısında yalnızca biyokimyasal parametreler değil, klinik öykü ve eşlik eden risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Ailede diyabet öyküsü, obezite, metabolik sendrom bileşenleri veya önceden tanı konmamış hiperglisemik epizodlar gibi etkenler, kişinin T2DM geliştirmeye yatkın olduğunu gösterebilir. Bu tür bireylerde stres hiperglisemisi, diyabetin klinik olarak ilk belirti verdiği bir durum olabilir. Dolayısıyla bu hastaların ilerleyen dönemlerde diyabet gelişimi açısından izlenmesi önerilir (Vanhorebeek, Gunst ve Van den Berghe, 2018).

### 1.1.3 Diyabet Türleri ve Komplikasyonları

#### 1.1.3.1 Diyabet Türleri

##### 1.1.3.1.1 Tip 1 Diyabet

T1DM çoğunlukla bağışıklık sisteminin pankreas içerisinde yer alan ve insülin üreten beta hücrelerini yok etmesi sonucu görülen ve insülin eksikliği ile karakterize edilen kronik bir metabolizma hastalığıdır (Baş, 2021). Bu süreçte bağışıklık sistemi, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine karşı antikör üretir (GAD, IA-2, ZnT8) bu da hücrelerin progresif yıkımına neden olarak mutlak bir insülin eksikliği ile sonuçlanır (Chiang, Kirkman, Laffel ve Peters, 2014).

T1DM genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlasa da, her yaş grubunda ortaya çıkabilmektedir (Knip ve Siljander, 2016). Hastalığın etiyolojisinde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler (viral enfeksiyonlar, diyet faktörleri, toksinler) ve bağışıklık sistemi regülasyonundaki bozukluklar önemli rol oynamaktadır (Rewers vd., 2018). T1DM tedavisi yaşam boyu devam eder ve temel olarak dışarıdan insülin sağlanmasını içerir (Holt vd., 2021). Günümüzde tedavi yaklaşımlarında teknoloji destekli çözümler önemli bir yer tutmaktadır. Sürekli glukoz izleme sistemleri (CGM), insülin pompaları ve yapay pankreas sistemleri gibi yenilikçi araçlar sayesinde glisemik kontrol daha etkin bir şekilde sağlanabilmektedir (Boughton ve Hovorka, 2019). Kan şekeri seviyesinin düzenli takibi, kişiye özel beslenme programı, düzenli fiziksel aktivite ve psikososyal destek, T1DM tedavisinin önemli bileşenleridir. Uygun tedavi ve düzenli takip ile T1DM'li bireylerde komplikasyon riski azaltılarak sağlıklı ve uzun bir yaşam sürebilmekteler. Fakat yetersiz glisemik kontrol, uzun vadede vasküler sorunların ortaya çıkma ihtimalini arttırmaktadır (Control, Interventions ve Group, 2015).

##### 1.1.3.1.2 Tip 2 Diyabet

T2DM, insülin direnci ve/veya beta hücre disfonksiyonu sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize edilen diyabet türüdür (Care, 2023). T2DM'de hücrelerin insüline verdiği yanıt zayıflar (insülin direnci) veya pankreas beta hücreleri yeterli insülin üretemez. Bu durum kan şekerinin kontrolsüz şekilde artmasına neden olur ve diyabet hastalarının yaklaşık %90-95'ini kapsar (Care, 2023). İnsülin direnci, T2DM patofizyolojisinin merkezi etkenlerindedir ve kas, yağ, karaciğer hücrelerinin insüline gerekli tepkiyi veremeyerek hücre içine glikoz alımını engeller. Bu sorundan dolayı kan şekeri seviyesinde artış görülür ve pankreas, durumu

dengelemek amacıyla daha fazla insülin üretmeye başlar. Artan metabolik baskı zaman içerisinde beta hücrelerinin işlev kaybına ve insülin sekresyonunda azalmaya neden olur (DeFronzo, 2004).

T2DM gelişiminde yalnızca insülin direnci değil, aynı zamanda beta hücre disfonksiyonu da önemli bir etkidir. Pankreas beta hücreleri, zaman içerisinde işlevselliğini yitirir ve buna bağlı olarak insülin sekresyonu yetersiz hale gelir (Guthold, Stevens, Riley ve Bull, 2018). Bu süreçte genetik yatkınlık, obezite, hareketsiz yaşam, yüksek kalorili ve düşük lifli beslenme, yaşlanma, düşük doğum kilosu, uyku problemleri ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler gibi çevresel ve yaşam tarzı faktörleri kritik rol oynamaktadır (Kahn, Hull ve Utzschneider, 2006).

T2DM genellikle yavaş seyirli bir ilerleyiş gösterir, bu nedenle hastalığın başlangıç aşamalarında belirgin belirtiler gözlemlenmeyebilmektedir. Fakat zaman içerisinde aşırı susama, sık idrara çıkma, yorgunluk, bulanık görme ve geç iyileşen yaralar gibi belirtiler ile kendini gösterebilmektedir. Geçmişte "erişkin tipi diyabet" olarak adlandırılırsa da, günümüzde artan çocukluk çağı obezitesi nedeniyle pediatrik popülasyonda da görülme sıklığı belirgin şekilde artmıştır (Pappachan, Fernandez ve Ashraf, 2024).

T2DM tedavisinde temel hedefler; glisemik kontrolün sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır (ElSayed vd., 2023). Tedavi, beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, oral antidiyabetik ilaçlar ve ihtiyaç durumunda insülin ya da diğer enjeksiyon tedavileri ile kişiye özel şekilde düzenlenmektedir (Dhankhar vd., 2023).

T2DM patogenezi, insülin direnci sonucu oluşan kronik hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak gelişen beta hücre disfonksiyonu ile tanımlanır. Sürekli stres altında kalan beta hücreleri zaman içerisinde tükenir ve bu durum glisemik kontrolün bozulmasına neden olur (Joshi ve Kotadiya, 2023).

#### *1.1.3.1.3 Gestasyonel Diyabet*

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sürecinde ortaya çıkan ve glukoz intoleransı ile karakterize edilen bir diyabet türüdür. Gebelikte artan hormon düzeyleri ve diğer fizyolojik değişiklikler, insülinin etkisini azaltarak insülin direncine yol açabilir. Bu durum, annenin glukozu etkin şekilde kullanamamasına ve kan şekeri seviyelerinin yükselmesine neden olur. (Committee, 2023). GDM, anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilir.

GDM, anne ve fetüs sağlığı üzerinde önemli riskler taşır. Anne açısından preeklampsi, erken doğum ve sezaryen oranlarında artış gözlemlenirken, fetüste makrozomi (normalden büyük bebek), hipoglisemi, solunum sıkıntısı sendromu ve sarılık gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu nedenle GDM tanısının erken konması ve uygun yönetimi büyük önem taşır. Tanı genellikle gebeliğin 24-28. haftaları arasında uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konur. GDM çoğunlukla doğum sonrası normale döner; ancak GDM geçiren kadınlarda ilerleyen yıllarda T2DM gelişme riski önemli ölçüde artmıştır (Dhankhar vd., 2023). Bu nedenle doğum sonrası kan şekeri seviyelerinin izlenmesi önem teşkil etmektedir. GDM hamilelikte ortaya çıkan ve hamilelik sonrası düzelen bir diyabet türü olmasına rağmen, diğer diyabet türleriyle benzer şekilde hiperglisemiye neden olabilmektedir (Kampmann vd., 2015).

#### *1.1.3.2 Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları*

Diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu veya bozulmuş insülin etkisi ya da her ikisinin beraber gözlemlendiği hiperglisemi ile karakterize edilir (İğci ve Akkeçeci, 2024). Hiperglisemi kontrol altına alınmadığında kısa vadede akut komplikasyonlara, uzun vadede ise ciddi kronik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar, diyabetin kendisi kadar önemlidir ve pek çok morbidite ve mortaliteden sorumludur (Papatheodorou, Banach, Bekiari, Rizzo ve Edmonds, 2018). En sık karşılaşılan kronik komplikasyonlardan biri kardiyovasküler hastalıklardır. Uzun süreli yüksek kan şekeri düzeyleri, damar duvarlarında plak birikimine neden olarak ateroskleroz gelişimine yol açar. Bu durum, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve inme gibi ciddi olayların riskini artırır. Ayrıca, periferik arter hastalığı gelişimiyle birlikte alt ekstremitelere kan akışı azalır, bu da iyileşmeyen yaralara ve amputasyonlara zemin hazırlar (Bayraktar, 2003).

Göz sağlığı da diyabetin etkilediği sistemlerden biridir. Diyabetik retinopati, retina damarlarının yapısal bütünlüğünün bozulmasıyla meydana gelir ve ilerleyen vakalarda görme kaybı ya da körlüğe yol açabilir. Yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon), retina içine kanama ve ödeme birlikte hastalığın seyrini ağırlaştırabilir. Benzer şekilde, böbrekler de diyabetin hedef organlarındanr. Hiperglisemi, böbreklerin filtreleme kapasitesini bozarak protein kaybına (proteinüri) ve zamanla diyabetik nefropatiye neden olur. Geri dönüşü olmayan böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz veya böbrek nakli gerekebilir (Wong ve Tan, 2023).

Sinir sistemi de diyabetin sık etkilediği bir başka alandır. Diyabetik nöropati, periferik ve otonom sinir sisteminde hasara yol açar. Periferik nöropati genellikle el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve yanıcı ağrılarla kendini gösterirken, otonom nöropati sindirim, mesane kontrolü ve cinsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilir (Terzi, Cengiz ve Onar, 2009). Cilt üzerinde ise bağışıklık sisteminin zayıflaması ve yara iyileşmesinin yavaşlaması nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artar. Özellikle ayaklarda oluşan enfekte yaralar, uygun müdahale edilmediği takdirde amputasyonla sonuçlanabilir (Armstrong, Boulton ve Bus, 2017).

Akut komplikasyonlar arasında en dikkat çekenlerden biri diyabetik ketoasidozdur (DKA). Genellikle T1DM'de görülen bu tablo, insülin eksikliği nedeniyle yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşmesi ve metabolik asidoz gelişmesi ile karakterizedir. DKA, bulantı, kusma, karın ağrısı, nefes değişiklikleri ve bilinç bulanıklığı gibi semptomlarla seyrederek; tedavi edilmediğinde koma ve ölümlle sonuçlanabilir. Bu tablonun yönetiminde sıvı replasmanı, elektrolit dengesi ve intravenöz insülin tedavisi hayati önem taşır. T2DM'li bireylerde ise hiperozmolar hiperglisemik sendrom (HHS) daha sık görülür. Bu durum, aşırı hiperglisemiye bağlı ciddi dehidratasyon ve bilinç değişiklikleriyle karakterizedir. Ketozis genellikle belirgin değildir. HHS, özellikle yaşlı bireylerde, enfeksiyon veya travma gibi tetikleyici faktörler sonrası gelişebilir ve uygun müdahale edilmezse yaşamı tehdit edebilir (Umpierrez, Murphy ve Kitabchi, 2002).

Bir diğer akut komplikasyon ise laktik asidozdur. Yüksek kan şekeri düzeyleri dokularda oksijen kullanımını bozarak laktat birikimine neden olabilir. Özellikle metformin gibi biguanid grubu ilaçlar kullanan ve böbrek yetmezliği gibi ek risk faktörlerine sahip bireylerde laktik asidoz gelişme riski artmaktadır (Tamer, 2023).

Hipoglisemi ise hipergliseminin tersine, kan şekeri düzeylerinin 70 mg/dL'nin altına düşmesi durumudur ve özellikle diyabet tedavisinde kullanılan insülin ya da oral antidiyabetik ilaçların aşırı dozları, düzensiz beslenme ya da yoğun fiziksel egzersiz sonucu gelişebilir. Hipoglisemi, çarpıntı, terleme, baş dönmesi, bilinç kaybı gibi semptomlarla kendini gösterir. Hafif hipoglisemide ağızdan glukoz alımı yeterli olurken, bilinç kapalı hastalarda intravenöz glukoz veya glukagon enjeksiyonu gerekebilir (Cryer, Davis ve Shamoon, 2003).

## 1.1.4 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

### 1.1.4.1 Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Hiperglisemi, diyabet etkin bir şekilde yönetiliyor olsa dahi, uzun süre devam etmesi hâlinde ciddi komplikasyonlara yol açma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte farmakolojik müdahaleler, diyabet tedavisinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Kilo kontrolünü ve glisemik dengeyi önceliklendiren yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak, insülin tedavisi ve oral hipoglisemik ajanlar çeşitli tedavi stratejileri arasında yer almaktadır (Davies vd., 2018).

İnsülin, T1DM tedavisinde temel ihtiyaçtır ve bazı T2DM'li bireylerde de kullanılır. Kısa etkili ve uzun etkili farklı insülin türleri bulunmaktadır ve tedavide kullanılacak türe hastanın ihtiyaçlarına göre karar verilir (Holt vd., 2021).

Biguanidler, T2DM tedavisinde ilk basamak olarak kullanılan ilaç grubudur. Bu gruptaki en yaygın ajan metformindir. Metformin, hepatik glukoz üretimini ve intestinal glukoz emilimini azaltırken, periferel dokularda glukoz kullanımını artırır. Hipoglisemiye neden olmaması ve kilo artışına yol açmaması nedeniyle sıkça tercih edilmektedir (Guan vd., 2024). Sülfonilüreler (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glipizid), pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını artırarak etki gösterirler ve genellikle diyabetin erken evrelerinde kullanılırlar. Ancak hipoglisemi ve kilo alımı riskleri nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerekir. Meglitinidler (glinitler), sülfonilürelerle benzer bir etki mekanizmasına sahip olup insülin salınımını uyarırlar. Ancak etki süreleri daha kısa olduğu için genellikle postprandiyal (yemek sonrası) hipergliseminin kontrolünde kullanılırlar. Tiyazolidindionlar (TZD'ler), insülin duyarlılığını artırarak adipoz dokuda serbest yağ asitlerinin depolanmasına yardımcı olur. Böylece adipoz olmayan dokularda (karaciğer, kas, pankreas) lipotoksisiteyi azaltır. Bu ajanlar glukoz metabolizmasını desteklese de kilo artışı, ödem ve kalp yetmezliği riskleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (Davies vd., 2018).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri (gliptinler), inkretin hormonlarının (GLP-1 ve GIP) yıkımını engelleyerek bu hormonların etkisini artırır. Sonuç olarak glukoz bağımlı insülin salınımını artarken glukagon salınımını azalır ve bu mekanizma ile glisemik kontrol sağlanır (Bailey ve Day, 1989). DPP-4 inhibitörlerinin kardiyovasküler güvenilirliği hakkında başlangıçta bazı şüpheler bulunsa da, güncel meta-analizler bu ilaçların kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu göstermektedir (Moser, Morris ve Garg, 2012). Ayrıca, bazı çalışmalarda

sülfonilürelerle karşılaştırıldığında daha avantajlı bir güvenlik profiline sahip oldukları bildirilmiştir (Su, Luo, Hu, Tang ve Ouyang, 2023).

SGLT-2 inhibitörleri (gliflozinler), böbreklerde glukozun geri emilimini engelleyerek idrarla glukoz atılımını artırır. Bu ilaçlar kilo kaybını destekler, kalp dokusundaki enerji metabolizmasını iyileştirir ve osmotik diürez yoluyla kan basıncını düşürerek kardiyovasküler sisteme olumlu katkı sağlar. DAPA-CKD ve CREDENCE çalışmaları, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarını koruduğunu ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlattığını ortaya koymuştur (Chertow vd., 2023). Bu sonuçlar doğrultusunda, bu ilaçlar yalnızca T2DM hastalarında değil, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olan diyabetik olmayan bireylerde de kullanılmaya başlanmıştır (Jardine vd., 2020).

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, intestinal karbonhidrat sindirimini geciktirerek postprandiyal glisemiye kontrol altına almayı hedefler. Bu ilaçlar, özellikle yemek sonrası kan şekeri artışının önlenmesinde etkilidir; ancak gaz, abdominal distansiyon ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tolere edilebilirlikleri sınırlı olabilir (Association, 2024).

Diyabet ve hiperglisemi tedavisinde kullanılan çeşitli agonistler bulunmaktadır. Bu ilaçlar farklı mekanizmalarla kan şekerini düzenlemeye yardımcı olmaktadır. GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA), glukagon benzeri peptid-1 hormonu etkilerini taklit ederler. Glukagon benzeri peptid-1 hormonu yemekten sonra salgılanarak glukozu bağımlı insülin salgılanmasını artırarak glukagon salgılanmasını baskılar ve midenin boşalma sürecini yavaşlatır. Bu etkiler kan şekeri seviyesinin düşmesini sağlar. Tokluk hissi sağlayarak kilo kaybını teşvik etmesi nedeniyle obezite gösteren diyabet hastalarının tedavisinde kullanılır. GIP/GLP-1 Reseptör Çift Agonistleri (İnkretein Agonistleri), tirzepatid gibi bazı GLP-1 RA'ları ve GIP reserptörlerini aynı anda aktive ederek hem glisemik kontrol hem de kilo kaybında önemli etkiler gözlemlenmesine yardımcı olur. Klinik çalışmalar sonucunda tirzepatidlerin HbA1c seviyelerini düşürerek önemli kilo kaybına yardımcı olduğu gözlemlenmiştir (Guan vd., 2024).

GPR40 agonistleri, pankreatik  $\beta$ -hücrelerde bulunan serbest yağ asidi reseptörü GPR40'ın aktivasyonu yoluyla glukozu bağımlı insülin sekresyonunu (GSIS) uyarır. Bu agonistler kısmi ve tam olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır: Kısmi agonistler yalnızca G $\alpha$ q/11 yolunu aktive ederken, tam agonistler hem G $\alpha$ q/11 hem de G $\alpha$ s sinyal yollarını uyarır. TAK-875 adlı GPR40 agonisti, HbA1c düzeylerinde düşüş sağlasa da hepatotoksisite riski nedeniyle

klirik kullanıma sunulmamıştır (Su vd., 2023). Ayrıca, bazı GPR40 agonistlerinin  $\beta$ -hücrelerde glukolipotoksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir. GPR119 agonistleri, hem pankreatik  $\beta$ -hücrelerden insülin salınımını hem de intestinal inkretin hormonlarının salgılanmasını teşvik ederek glisemik kontrol sağlar. DPP-4 inhibitörleriyle birlikte kullanıldıklarında GLP-1 düzeylerini daha da artırabildikleri rapor edilmiştir (Su vd., 2023).

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) agonistleri, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen nükleer reseptörleri hedef alır. PPAR $\gamma$  agonistleri (örneğin tiazolidindionlar), insülin duyarlılığını artırmakla birlikte, kalp yetmezliği gibi advers etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bu riskleri azaltmak amacıyla, çoklu PPAR agonistleri (PPAR $\alpha/\gamma$ , PPAR $\alpha/\delta$  veya PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ ) geliştirilmiştir. Çiglitazar sodyum, T2DM tedavisinde onay almış bir PPAR tam agonistidir (Gangadhariah, Pardhi, Ravilla, Chandra ve Singh, 2023).

Günümüzde uygulanan farmakolojik tedaviler, genellikle kan şekeri düzeylerini güvenli aralıkta tutarak diyabete bağlı komplikasyonları önlemeyi amaçlamaktadır. Ancak kesin bir tedavi henüz bulunmamıştır. Tek hedefli ilaçların bireyler arası biyolojik farklılıklar nedeniyle her hastada benzer etki göstermemesi, tedavi başarısını sınırlamaktadır. Bu durum, çok hedefli ilaç yaklaşımlarının geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu kapsamda, yeni biyomoleküler hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflerle etkileşim kurabilecek sinyal yollarının aydınlatılması, tedavi stratejilerinin gelişimini desteklemektedir (Su vd., 2023).

Ferroptozis, demir bağımlı ve programlı bir hücre ölüm şekli olup, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres ile karakterizedir. Özellikle T2DM patogeneğinde ferroptozisin etkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu süreç, hücre zarında yer alan çoklu doymamış yağ asitleri içeren fosfolipitlerin, demir iyonları ve reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla oksitlenmesine dayanmaktadır. T2DM'li bireylerin pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde artmış demir birikimi ve yüksek ROS seviyeleri gözlemlenmiştir. Diğer dokulara kıyasla daha zayıf antioksidan savunma sistemlerine sahip olan  $\beta$ -hücreler, bu nedenle ferroptotik hasara karşı daha duyarlı hale gelmektedir. Ferroptozise bağlı gelişen hücresel hasar ve oksidatif stres, insülin direncini artırmakta ve glukoz metabolizmasının bozulmasına yol açarak T2DM'nin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Ferroptozisi baskılayan çeşitli koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Bunlar arasında sistin/GSH/GPX4 yolu, FSP1/Koenzim Q10 yolu ve GCH1/BH4/DHFR yolu yer almakta olup, bu savunma sistemleri lipid peroksidasyonunu engelleyerek hücreleri ferroptotik ölümden korumaktadır (Xie vd., 2023).

Son yıllarda, Geleneksel Çin Tıbbı (Traditional Chinese Medicine, TCM) bünyesinde kullanılan bazı bitkisel ürünlerin ve bunların içerdiği aktif bileşenlerin, ferroptozisle ilişkili bu moleküler yolaklar üzerinde düzenleyici etkiler gösterdiği bildirilmektedir. TCM, binlerce yıllık geçmişe sahip olup insan vücudunu bir bütün olarak ele alarak enerji dengesini sağlamayı hedefleyen bir tedavi sistemidir. Bitkisel tedavilerin ön planda olduğu bu yaklaşım, hastaların bireysel ihtiyaçları doğrultusunda kişiselleştirilmiş tedavi planları önermektedir. TCM'nin temel ilkeleri ile T2DM tedavisinde benimsenen bireye özgü yaklaşımlar arasında belirli düzeyde benzerlikler bulunduğu ve bu geleneksel sistemin modern tedavi yaklaşımlarını destekleyebileceği bazı çalışmalarla ortaya konmuştur (Bailey ve Day, 1989).

#### *1.1.4.2 Doğal ve Bitkisel Ürünlerle Tedavi*

Tedavi yöntemlerinin başarı oranlarının düşüklüğü ve ilaçların yan etkileri sebebiyle hastalıkların tedavisine katkıda bulunabilecek doğal ürünlere ilgi artmaktadır. Mevcut antidiyabetik ilaçların yan etkileri sebebiyle de, diyabet benzeri poligenetik hastalıkların tedavisine katkıda bulunabilecek bitkisel ilaçlar alternatif tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir (Li, Yuan, Pan, Wang ve Chen, 2017). Bazı çalışmalar bitkisel kaynaklı ilaçların ve doğal ürünlerin T2DM kontrolünde potansiyel faydaları olduğunu göstermiştir.

Diyabet tedavisinde kullanılan doğal ürünlerin amacı genellikle kan şekerini dengelemek, insülin direncini azaltmak ve diyabetin yol açabileceği komplikasyonları önlemektir. Yapılan bir çalışmada, diyabet hastaları tarafından en çok kullanılan bitkisel ürünler arasında %25,9 oranıyla ilk sırada tarçının (*Cinnamomum spp.*) yer aldığı gözlemlenmiştir (Bellikci-koyu, Yürekli, Özdemir ve Büyüktuncer, 2021). Tarçının kan şekeri düşürücü etkisi olduğu düşünülmektedir ve bazı çalışmalarda açlık plazma glikoz seviyelerinde düşüş gözlemlenirken, HbA1c üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Cerit, 2017). Çörek otu (*Nigella sativa*) da diyabet hastalarında en çok kullanılan bitkisel ürünler arasında yer almaktadır (Pınar, Topaloğlu, Özsan, Özer ve Alp, 2017). İçerdiği timokinon adlı bileşiğin, glisemik alımını arttırarak hipoglisemik etki gösterdiği düşünülmektedir. Aynı çalışmada, çemen otu (*Trigonella foenum-graecum*) tohumlarının içerdiği lifler sayesinde karbonhidratların sindirim kanalındaki emilimini yavaşlatarak postprandiyal (yemek sonrası) kan şekeri artışını azaltabileceği rapor edilmiştir.

Türkiye'de halk arasında yaygın olarak kullanılan bitkilerden biri olan zeytin yaprağının (*Olea europaea*), bünyesindeki oleuropein adlı bileşik aracılığıyla glikozla uyarılmış insülin

salımını artırabildiği ve hücrelere glikoz alımını kolaylaştırarak hipoglisemik etki oluşturabileceği düşünülmektedir (Karaman ve Cebe, 2016). Kudret narı da (*Momordica charantia*) hem hayvan hem insan çalışmalarında kan şekeri düşürücü özellik göstermiştir. Bu etkinin, içinde bulunan polipeptid-P adlı bileşiğin insülin benzeri bir etki göstermesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ancak bu bitkinin etkilerine ilişkin bulguların tutarsız olması nedeniyle, standardize edilmiş ekstrelerin tercih edilmesi önerilmektedir (Cerit, 2017). Ayrıca *Aloe vera*'nın da hipoglisemik etkiye sahip bazı bileşenler içerdiği ve bu nedenle kan şekeri seviyelerinin düşürülmesine katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (Durmuş, Şahin ve Bireller, 2016).

Diyabetin kontrolünde kullanılan bazı vitamin, mineral ve takviye edici gıdaların da potansiyel faydaları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle E ve C vitaminlerinin antioksidan özellikleri sayesinde oksidatif stresi azalttığı ve hücre hasarını önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Menopoz dönemindeki diyabetli bireylerle yapılan çalışmalarda, bu vitaminlerin glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin düzeylerini olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (Kemerici ve Elçioğlu, 2017). Yüksek kan şekeri seviyesi magnezyum ve çinkonun idrarla atılmasına neden olabilmektedir. Bu minerallerin eksikliği insülin duyarlılığını azaltarak diyabet yönetimini zorlaştırabilmektedir. Bu neden magnezyum ve çinko takviyeleri, diyabet hastalarına mineral dengesinin sağlanması amacıyla önerilebilir (Cemiyeti, t.y). Ayrıca krom eksikliğinin insülin direnciyle ilişkili olduğu düşünülmekte olup, krom takviyesinin glikoz kontrolünü iyileştirebileceği bildirilmiştir (Gönder ve Akbulut, 2014). Omega-3 takviyesinin diyabet hastalarının kardiyovasküler sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Glikoz kontrolü üzerinde her zaman olumlu etki göstermeyebilmektedir fakat kaliteli balık yağı takviyeleri diyabet tedavisinde öneriler arasında yer alır (Cerit, 2017).

Hiperglisemi tedavisinde doğal bileşiklerin rolü, özellikle diyabet tedavisi ve kan şekeri kontrolünde giderek artan bir ilgi görmektedir. Bu bileşikler çeşitli yollarla etki gösterebilirler. Bazı bileşikler, pankreas beta hücrelerini uyararak insülin salınımını arttırabilir. Bu yolla etki eden ürünler özellikle T2DM hastalarında faydalı olmaktadır (Orhan ve ASLAN, 2010). Bazı doğal bileşikler, bağırsaklardaki karbonhidrat emilimini engelleyerek veya yavaşlatarak postprandiyal kan şekeri artışını azaltabilir. Bu etki, kompleks karbonhidratların basit şekerlere dönüşümünü inhibe ederek gerçekleşir. Bazı bitkisel ürünler, karaciğerdeki glikoz üretimini azaltabilir ve periferik dokularda glikoz kullanımını artırarak kan şekeri seviyelerini

düzenleyebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bir takım bitki özütlerinin hiperglisemi üzerinde olumlu etkileri gösterdiği ve glikoliz metabolizmasını düzenleyebildiği gözlemlenmiştir (Cımbız, Özyurt, Dayıoğlu, Helvacı ve Yılmaz, 2005). Hipergliseminin, reaktif oksijen türlerinin oluşumunun artmasına yol açarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Artan oksidatif stres, insülin direnci veya bozulmuş insülin sekresyonuna yol açabilmektedir. Bu nedenle antioksidan özelliklere sahip bileşikler, oksidatif stresi azaltarak hipergliseminin olumsuz etkilerini hafifletme potansiyeline sahiptir (Süt, Aygül ve Mercanlıgil, 2023). Son olarak kronik hiperglisemi, inflamasyon belirteçlerinin artmasına ve vasküler disfonksiyona neden olabilmektedir. Anti-inflamatuar niteliklere sahip doğal bileşiklerin, inflamatuvar süreçleri baskılayarak hiperglisemi komplikasyonlarını azaltabilir (Chang ve Yang, 2016).

Doğal ürünler hiperglisemi yönetiminde destekleyici olarak kullanılmaktadır fakat ürünlerin kalitesi ve standardizasyonu önem teşkil eder. Bilimsel kanıtlar henüz yeterli olmasa da, antioksidan etkiye sahip bileşikler hiperglisemiye karşı potansiyel faydalar sunmaktadır. Örneğin aronya meyvesi kan düşürücü etkiye ve antioksidan özelliklere sahiptir. Aronya yapısında aynı zamanda anti-bakteriyel, anti-viral ve anti-diyabetik etkilere sahip bileşenler bulunmaktadır (Özder, 2021).

#### *1.1.4.3 Aronya Bitkisi ve Diyabete Etkileri*

Aronya, gülgiller (Rosaceae) familyasına ait, çok yıllık bir çalı türüdür. Kuzey Amerika kökenli olup siyah aronya veya chokeberry olarak da bilinmektedir. Aronya bitkisi, Kuzey Amerika'ya özgüdür ve Avrupa'ya 20.yüzyılın başlarında getirilerek dünya çapında yetiştirilmeye başlanmıştır. Aronya bitkileri genellikle 2-3 metreye ulaşabilirler ve mayıs-haziran aylarında çiçek açarlar. İçerdiği tanenlerden kaynaklı hafif buruk bir tada sahip olan meyveleri olgunlaştıklarında parlak kırmızı, mor veya siyah renkte olabilirler (Özder, 2021).

Aronya bitkisinin birkaç türü bulunmaktadır. Türler arası farklar bitkinin büyüme şekli, meyve rengi ve içerik konsantrasyonu ile ilgilidir Aronia melanocarpa (siyah aronya), Aronya cinsinin en yaygın üyesidir. Çalı formunda büyüyerek 1-3 metre boya erişebilirler. Siyah renkteki meyveleri, buruk ve ekşidir. Aronya türleri arasında en yüksek antioksidan seviyesine sahip olmaları nedeniyle sıklıkla sağlık alanında kullanılırlar. Aronia arbutifolia (kızıl aronya) parlak kırmızı renkte meyvelere sahiptir ve meyveler diğer türlere kıyasla daha tatlıdır. Boyları 2-4 metreye ulaşabilmektedir. Sıklıkla peyzaj düzenlemede, reçel ve şarap yapımında

kullanılırlar. *Aronia prunifolia* (Mor Aronya veya Hibrid Aronya), *Aronia melanocarpa* ve *Aronia arbutifolia* arası doğal bir melez olarak kabul edilir. Koyu mor renkteki meyveleri iki tür arası ve tatlılık ve burukluğa sahiptir. Genellikle meyve suyu, reçel ve şarap yapımında kullanılır.



Şekil 1.1. *Aronia melanocarpa*

Aronyaların son yıllarda dünya genelinde araştırılmaya başlanmasının en önemli sebeplerinden biri, *Aronia melanocarpa*'nın kimyasal bileşen ve antioksidan potansiyelidir (Özdemir ve Özkan, 2020a). *Aronia melanocarpa*'nın içerdiği vitamin ve mineraller, takviye gıda olarak kullanılmasında büyük rol oynamaktadır. Antioksidan özelliğe sahip C vitamini bağışıklık sistemini güçlendirmeye yardımcı olurken, potasyum ve demir gibi mineraller vücudun çeşitli fonksiyonları için önemlidir. *Aronia melanocarpa*'nın en belirgin kimyasal bileşenleri arasında polifenoller, flavonoidler ve fenolik asitler bulunur. Aronya, yüksek miktarda polifenol içerir ve bu bileşikler antioksidan kapasitesinin ana kaynağıdır. Meyvelere siyah rengini veren antosiyaninler hücresel hasarı azaltarak vücuttaki oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olur. Başlıca antosiyaninleri siyanidin-3-galaktozit, siyanidin-3-arabinozit, siyanidin-3-glukozit ve siyanidin-3-ksilozit olarak belirlenmiştir (Zhu, Li, Ma, Li ve Du, 2021). Aronya

meyvelerinin polifenol içeriğinin büyük kısmını oluşturan protoantosiyandinler, lipid peroksidasyonunu önlemede önemli rol oynar. Aronya meyveleri kuersetin, kempferol gibi flavonoidler içerir. Bu bileşikler bitkiye antiinflamatuvar özellik kazandırır. Klorojenik asit ve neoklorojenik asit gibi hidroksisinnamik asitler içeren meyveler nöroprotektif etkiler sağlanmasına yardımcı olur (Zielińska vd., 2020).

Aronia melanocarpa bitkisinin farklı çeşitleri bulunmaktadır ve bu çeşitler, bitkinin morfolojik özellikleri, meyve verimi, kimyasal içeriği ve adaptasyon yetenekleri gibi farklı özelliklere sahip olabilirler.



Çizelge 1.1. Aronya türleri tablosu

Bilimsel Ad	Yaygın Ad	Tür/Altür	Köken	Özellikler
<i>Aronia melanocarpa</i>	Siyah aronya / Black chokeberry	Wild type	Kuzey Amerika	Yüksek antioksidan içeriği, küçük siyah meyveler, burruk tat
<i>Aronia arbutifolia</i>	Kırmızı aronya / Red chokeberry	Wild type	Kuzey Amerika	Kırmızı ve ekşi meyveler, düşük antioksidan seviyesi, peyzajda kullanılır
<i>Aronia prunifolia</i>	Mor aronya / Purple chokeberry	Doğal melez ( <i>A. melanocarpa</i> × <i>A. arbutifolia</i> )	Kuzey Amerika	Siyah-mor meyve, iki türün birleşimi, orta seviyede antioksidan
<i>Aronia melanocarpa</i> 'Nero'	Nero	Altür ( <i>A. melanocarpa</i> )	Rusya (Sovyet Tarımsal İslah Programı)	Yüksek verimli iri meyveler, soğuk iklime dayanıklı
<i>Aronia melanocarpa</i> 'Viking'	Viking	Altür ( <i>A. Melanocarpa</i> )	Finlandiya/İsveç	Erken olgunlaşan iri meyveler, sanayiye uygun
<i>Aronia melanocarpa</i> 'Galicijanka'	Galicijanka	Altür ( <i>A. melanocarpa</i> )	Polonya	Geliştirilmiş verim, yüksek antioksidan içerik
<i>Aronia melanocarpa</i> 'Hugin'	Hugin	Altür ( <i>A. Melanocarpa</i> )	İsveç	Süs bitkisi, küçük ama estetik meyve ve yaprak rengi

Aronya'nın sağlık üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu meyvenin çeşitli potansiyel faydalarını ortaya koymaktadır. Aronya meyveleri, yüksek antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşikler açısından zengin olmaları sayesinde birçok kronik hastalığın nlem ve tedavisinde rol oynayabilir (zdemir ve zkan, 2020a).

Antioksidan aktiviteyi belirlemek için kullanılan çeşitli metotlarla (DPPH, CUPRAC, ABTS, ORAC, FRAP) aronyanın önemli derecede antioksidan aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Dobros, Zielińska, Siudem, Zawada ve Paradowska, 2024). Aronya meyveleri içerdikleri antosiyaninler, flavonoller, flavanoller, proantosiyanidinler ve fenolik asitler sayesinde vücuttaki serbest radikalleri temizleyerek oksidatif stresi azaltabilirler (Uyar ve Sürücüođlu, 2010). Bazı çalışmalarda ise, aronyaların diğer zms meyvelere kıyasla daha yüksek sorbitol ve polifenol içeriğine sahip olduğu grlmştir (zder, 2021). Bu antioksidan aktivite sayesinde aronya meyveleri kanser, otoimmün hastalıklar, yaşlanma, katarakt, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalılar gibi kronik ve dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabilirler (Kubra Sasmaz, Kilic-Buyukkurt, Selli, Bouaziz ve Kelebek, 2024).

Aronya meyve ve ekstrelerinin antiinflamatuvar etkileri olduğu da belirlenmiştir. Aronia mitschurinii, arbutifolia ve prunifolia ekstrelerinin, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış IL-6 salınımını inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, aronya konsantresinin, insan periferik monositlerinde TNF-, IL-6 ve IL-8 salınımını ve RAW264.7 makrofaj hücrelerinde NF-B yolunu inhibe ettiği grlmştir (Cho, Rustam, Gao, Kim ve Kang, 2023). Bu alışmalar, aronya özlerinin sitokin salınımını ve NF-B yolunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu etkiler iltihapların yönetilmesinde faydalı olma potansiyeli taşır. Aronya ekstratının ise sıçanlarda endotoksin kaynaklı üveit üzerinde anti-inflamatuvar etkileri olabileceği kanıtlanmıştır (Zhu vd., 2021).

Aronya meyveleri kan basıncını düşürme, kolesterol seviyelerini iyileştirme ve platelet agregasyonunu inhibe etmeye yardımcı olarak kardiyovasküler sağlığı destekleyebilir (Kaloudi, Tsimogiannis ve Oreopoulou, 2022). Bazı alışmalar, aronya özlerinin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (Chamberlin vd., 2024). Ayrıca, aronya tüketimi kan pıhtılaşmasını ve fibrinolizi azaltabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Zielińska vd., 2020).

Aronya meyveleri ve ekstrelerinin, özellikle kolon kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif ve koruyucu etkileri olabileceği belirlenmiştir (Lin vd., 2022). Bazı çalışmalar, aronya özlerinin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ve hücre döngüsünü etkilediğini göstermiştir. Ayrıca aronya meyvelerinden izole edilen antosiyaninlerin antimitojenik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Zhu vd., 2021). Bu nedenle aronya meyvelerinde bulunan antioksidanların DNA hasarını önleyerek kansere karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Aronya meyvelerinin, insülin direnci ile bağlantılı risk faktörlerini azaltarak kan şekerini düşürmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, aronya meyve suyunun T2DM hastalarının açlık kan şekerini düşürdüğünü göstermiştir (Chamberlin vd., 2024). Ayrıca aronya özü, pankreatik enzimlerin aktivitelerini inhibe ederek glikoz emilimini azaltabilirler. Aronya meyvelerinin ayrıca hepatoprotektif (karaciğer koruyucu), gastroprotektif (mide koruyucu), antibakteriyel ve antiviral aktiviteleri olabileceği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda aronya özlerinin bağışıklık sistemini düzenleyici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Denev vd., 2018).

### **1.1.5 Ağ Farmakolojisi ve Çok Hedefli Yaklaşımlar**

Çok bileşenli, çok hedefli ve düşük yan etkili doğal ürünlerin sahip olduğu bileşenlerin sinerjistik etkileri, diyabet tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Espinoza-Fonseca, 2006). Biyoinformatik araçların hızla gelişmesi, biyolojik etkileşim ağlarının farmakolojiye entegre edilmesine olanak sağlamaktadır. Ağ farmakolojisi, biyolojik ağlar ve moleküler etkileşimler üzerinden ilaç etkilerini ve tedavi süreçlerini inceleyen bilim dalıdır. Sistem biyolojisi alanındaki çalışmalar sonucunda ortaya çıkmış ve geleneksel ‘‘tek hedef, tek ilaç’’ yaklaşımından ‘‘ağ hedefi, çok bileşenli tedaviler’’ yaklaşımına geçişi temsil eden bir araştırma alanıdır (Zhang, Zhu, Bai ve Ning, 2019). Genellikle tek bir hedefe odaklanan farmakolojiye kıyasla daha geniş bir perspektife sahip olup, ilaçların birden fazla hedefe etki ettiği mekanizmaları ve bu etkileşimlerin geniş biyolojik ağlar içerisinde nasıl işlendiğini aydınlatmaya çalışır. Ağ farmakolojisi, ilaçların birden fazla biyolojik hedef üzerinde etkili olabileceğini ifade eder. Bu, kanser veya Alzheimer benzeri birden fazla biyolojik yolak ve moleküler hedefin etkileşimini barındıran karmaşık hastalıkların tedavisinde önem teşkil eder. Biyolojik sistemlerin protein-protein etkileşimleri, genetik yolaklar, hücresel işlevler ve moleküler etkileşimler ağlar oluşturur. Ağ farmakolojisi, ilaçların bu ağlar içerisinde nasıl bir etki yaratacağını ve tedavinin nasıl yönlendirileceğinin aydınlatılmasına yardımcı olur. Bir

ilacın yan etkileri, biyolojik ağdaki çeşitli etkileşimler sonucu ortaya çıkabilmektedir. Ağ farmakolojisi, ilaçların yan etkilerinin kaynağının anlaşılması ve bu yan etkilerin önlenmesinde de kaynak olarak kullanılabilir (Hopkins, 2008).

Ağ farmakolojisi, özellikle geleneksel ilaçların karmaşık doğasını anlamak için güçlü bir araçtır. Bu alanda yapılan çalışmalar ilaçların etki mekanizmasını aydınlatmaya, ilaç kombinasyonlarını rasyonelleştirmeye ve TCM formüllerinin biyolojik temelini açıklamaya yardımcı olur (Xin, Zi-Yi, Zheng ve Shao, 2021). İlaçların potansiyel hedeflerini belirlemek, bitkisel bileşenler ve hastalık arasındaki ilişkinin moleküler temelini anlamak için çok önemlidir. Ağ toksikolojisi, ağ farmakolojisi çalışmalarında kullanılan temel kavramlardan biridir. İlaçların ve bileşenlerin toksik etkilerinin, karmaşık biyolojik ağlardaki etkileşimler yoluyla değerlendirilmesini sağlar. Ağ farmakolojisi, hastalık ve sendromların belirlenmesinde yardımcı olan moleküler belirteçlerin (biyobelirteçler) keşfi ve analizinde de büyük rol oynar. Çok hedefli ilaç geliştirmeye olanak sağlayarak özellikle multifaktöriyel hastalıkların tedavilerinin geliştirilmesine imkan tanır (Li vd., 2017). Aynı zamanda yan etkilerin azaltılarak daha güvenli ilaçlar geliştirilmesine olanak sağlar (Kutluay ve Saraçoğlu, 2021). Fakat tüm bu avantajların yanı sıra, çeşitli zorluklar da barındırır. Karmaşık biyolojik ağların tam olarak anlaşılması ve modellenmesinin zordur. Ağ farmakolojisi alanında yapılan çalışmalar büyük veri setleri ve gelişmiş hesaplama yöntemleri gerektirir ve çalışmalardan elde edilen sonuçların güvenilirliği kullanılan verilerin kalitesine bağlıdır.

## **1.2 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı**

Bu tez çalışmasının amacı, Aronia melanocarpa meyvelerinde bulunan bileşiklerin hiperglisemiye karşı potansiyel biyolojik etkilerini ağ farmakolojisi ve moleküler kenetlenme analizleri gibi biyoinformatik yöntemler kullanarak araştırmaktır. Hiperglisemi tedavisinde alternatif ve/veya destekleyici tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi yönündeki ihtiyaç, bitkisel kaynaklı doğal bileşiklerin sistematik olarak incelenmesini gerekli kılmaktadır. Bu amaçla, çalışmada aronya meyvesinin içerdiği farmakolojik yönden aktif bileşiklerin diyabetle ilişkili biyomoleküler hedeflerle etkileşimi değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında aronya meyvesinin bileşik içeriği literatür ve veri tabanları aracılığıyla taranmış, bu bileşiklerin farmakokinetik özellikleri (oral biyoyararlanım, ilaca benzerlik vb.) değerlendirilmiştir. Devamında hiperglisemi ile ilişkili protein hedefleri belirlenmiş ve aronya bileşikleri ile bu proteinler arası potansiyel etkileşimler ağ farmakolojisi

ile analiz edilmiştir. Elde edilen ortak hedefler protein-protein etkileşim (PPI) ağı üzerinden modellenmiş ve biyolojik anlamları GO ile KEGG zenginleştirme analizleri aracılığıyla yorumlanmıştır. Son olarak öne çıkan hedef proteinler ile aronya bileşikleri arasında moleküler kenetlenme analizleri gerçekleştirilerek bağlanma afiniteleri ve etkileşim modelleri üç boyutlu yapılar üzerinden incelenmiştir.

Bu tez çalışması, Aronia melanocarpa meyvesinin hiperglisemiye karşı potansiyel etkilerini sistematik, çok katmanlı ve bütüncül bir yaklaşımla ele alarak yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesi ve doğal bileşik temelli tedavilerin geliştirilmesine bilimsel katkı sunmayı amaçlamaktadır.



## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1 *Aronia melanocarpa*'ya Ait Biyoaktif Bileşiklerin Belirlenmesi

*Aronia melanocarpa* meyvesine ait biyoaktif bileşiklerin belirlenmesi amacıyla Web of Science ve PubMed veri tabanlarında kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Tarama sürecinde “*Aronia melanocarpa*” anahtar kelimesi kullanılmış; sadece hakemli dergilerde yayımlanmış, tam metnine erişilebilen ve bitki bileşenlerini raporlayan özgün araştırma makaleleri değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen literatür verileri doğrultusunda, aronya meyvesinde tanımlanan fitokimyasal bileşikler sistematik olarak sınıflandırılmış ve bu bileşiklerden oluşan bir bileşik kütüphanesi oluşturulmuştur. Söz konusu bileşikler, daha sonraki ağ farmakolojisi ve moleküler etkileşim analizlerinde kullanılmak üzere yapılandırılmıştır.

### 2.2 Aronya Bileşiklerinin İlaça Benzerlik ve Oral Biyoyararlanım Testlerinin Yapılması

*Aronia melanocarpa*'ya ait bileşiklerin farmakolojik açıdan değerlendirilebilmesi amacıyla, oluşturulan bileşik kütüphanesi SwissADME çevrimiçi aracı (Daina, Michielin ve Zoete, 2017) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizler kapsamında, her bir bileşiğin ilaca benzerlik (DL) ve oral biyoyararlanım (OB) potansiyeli değerlendirilmiştir. Bileşiklerin farmakokinetik uygunluklarının değerlendirilmesinde, Lipinski'nin Beş Kuralı temel alınmıştır. (Lipinski, Lombardo, Dominy ve Feeney, 2012). Bu kurallar, bir bileşiğin oral biyoyararlanımını ve farmakolojik uygunluğunu tahmin etmek amacıyla geliştirilmiş, ilaç araştırmalarında sıkça kullanılan bir kriter setidir. Temel olarak, klinik etkinlik gösterebilecek bir molekülün biyolojik sistemlerle etkileşimini belirleyen temel fizikokimyasal özelliklere dayanır. Bu kurallara göre; bileşiğin moleküler ağırlığı 500 Dalton'dan düşük olmalıdır, çünkü yüksek moleküler ağırlık, hücre zarından pasif difüzyonla geçişi zorlaştırır. Hidrojen bağı vericisi 5'ten fazla olmamalıdır, çünkü yüksek hidrojen bağı vericisi molekülün polaritesini artırarak biyoyararlanımı azaltır; hidrojen bağı alıcısı 10'dan az olmalıdır. Çok fazla hidrojen bağı alıcısı suda çözünürlüğü yükselir ve bu da Emilimi azaltabilir. LogP değeri 4.15'ten düşük olmalıdır. LogP, bir molekülün oktanol ve su arasındaki dağılımını ölçer ve lipofilik-hidrofilik dengesini gösterir. LogP değeri çok yüksekse, molekül çok lipofilik olabilir ve suda yeterince çözünmeyebilir, bu da Emilimini engelleyebilir. Ayrıca, çok lipofilik moleküller metabolizma ve atılım için zor olabilir.

### 2.3 Aronya Bileşiklerinin Protein Hedeflerinin Belirlenmesi

İlaca benzerlik ve oral biyoyararlanım kriterlerini sağlayan biyoaktif bileşenlerin “Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Doğrusal Kayıt Belirtimi” kodları (SMILES), PubChem veri tabanından (Kim vd., 2022) temin edilmiştir. Bu kodlar, bileşiklerin potansiyel hedef proteinlerini tahmin etmek için SwissTargetPrediction (Daina, Michielin ve Zoete, 2019), STITCH (Szklarczyk vd., 2015) ve BindingDB (Gilson vd., 2016) online biyoinformatik araçlarda girdi olarak kullanılmıştır. SwissTargetPrediction analizlerinde, bağlanma olasılığı 0.01 ve üzeri olan hedefler dikkate alınmıştır. STITCH veri tabanında yapılan sorgularda, güvenilirlik eşiği olarak 0.7 değeri esas alınmış ve bu eşik üzerindeki hedefler değerlendirmeye alınmıştır. BindingDB platformunda ise “exact search type” komutu kullanılarak elde edilen doğrulanmış protein-hedef ilişkileri çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir veri tabanından elde edilen sonuçlar, güvenilirlik kriterlerine göre filtrelenmiş ve tekrarlayan kayıtlar elenerek birleşik bir hedef protein listesi oluşturulmuştur. Bu hedef proteinler, çalışmanın sonraki aşamalarında gerçekleştirilen ağ farmakolojisi analizlerinde temel biyolojik bileşenler olarak kullanılmıştır.

### 2.4 Hiperglisemi ile İlişkili Proteinlerin Belirlenmesi

Hiperglisemi ile ilişkili proteinler, DisGeNET (Piñero vd., 2019) ve GeneCards (Stelzer vd., 2016) veri tabanlarında “hyperglycemia” anahtar kelimesi kullanılarak belirlenmiştir. Bu proteinler, her veri tabanından ayrı ayrı excel dosyası olarak dışa aktarılmış, ardından birleştirilerek bir ana liste oluşturulmuştur. Yinelenenler kaldırılarak eşsiz bir gen listesi elde edilmiştir. Bu liste, protein düzeyinde geçerliliklerinin kontrol edilmesi amacıyla UniProt veri tabanına (Consortium, 2022) girilmiş ve yalnızca “reviewed” yani deneysel olarak doğrulanmış proteinleri kodlayan genler çalışma kapsamında tutulmuştur. Protein kodlamayan veya deneysel doğruluğu bulunmayan genler analiz dışı bırakılmıştır. Farklı veri tabanlarında gen isimlendirmelerinin tutarsız olabilmesi nedeniyle, tüm veriler ortak bir formata dönüştürülmüştür. Bu standardizasyon sürecinde UniProt veri tabanının “Retrieve/ID mapping” aracı kullanılmış ve tüm genler ilgili Uniprot kimliklerine çevrilerek kayıt altına alınmıştır. Bu sayede, hiperglisemi ile ilişkili yüksek güvenilirliğe sahip, protein kodlayan genleri içeren ve analiz için uygun tek bir referans veri kümesi elde edilmiştir.

## 2.5 Hiperglisemi-Aronya Hedef Bileşiklerinin Kesişiminin Belirlenmesi

Aronya meyvesine ait biyoaktif bileşiklerin hedeflediği proteinlerle hiperglisemi ile ilişkili olarak tanımlanan proteinler arasındaki örtüşmenin belirlenmesi amacıyla, JVenn adlı çevrimiçi analiz aracı (Bardou, Mariette, Escudié, Djemiel ve Klopp, 2014) kullanılmıştır. Bu analizde, her iki protein kümesi karşılaştırılarak kesişim kümesi hesaplanmış ve ortak hedefler tanımlanmıştır. Elde edilen bu ortak proteinler, hem hiperglisemi patofizyolojisinde rol oynayan hem de aronya bileşikleri tarafından hedef alınma potansiyeline sahip proteinler olarak değerlendirilmiştir. Bu sayede, aronya bileşiklerinin hiperglisemi üzerindeki olası terapötik etkilerini yansıtabilecek biyolojik hedefler belirlenmiştir.

## 2.6 Protein-Protein Etkileşim Ağının Oluşturulması ve Analiz Edilmesi

Kesişim proteinlerinden oluşan liste, protein-protein etkileşim (PPI) ağının oluşturulması amacıyla STRING veri tabanına (Szklarczyk vd., 2015) yüklenmiştir. Tür olarak *Homo sapiens* seçildikten sonra, güven eşik seviyesi (0,4) olarak belirlenerek PPI ağı oluşturulmuştur.

STRING verileri, elde edilen PPI ağının topolojik analizi için CytoScape (Shannon vd., 2003) yazılımına aktarılmıştır. Ağ içerisindeki proteinler arasındaki etkileşimlerin detaylı şekilde analiz edilmesi amacıyla CytoScape eklentisi olan CytoHubba (Chin vd., 2014) kullanılmıştır. Bu araç, ağdaki potansiyel anahtar proteinlerin belirlenmesinde derece (degree), yakınlık (closeness) ve arasıklık (betweenness) gibi merkezilik ölçütlerine dayalı hesaplamalar yapmıştır. Derece, bir proteinin ağdaki diğer proteinlerle kurduğu doğrudan bağlantıların sayısını ifade eder ve bir proteinin etkileşim gücünü ölçmek için önemli bir parametredir. Yakınlık, proteinlerin ağ içerisindeki merkeziliğini ve etkisini değerlendiren bir ölçüttür. Bu parametre, bir proteinin ağdaki diğer proteinlere olan ortalama mesafesini hesaplayarak, merkeze yakın proteinlere ne kadar hızlı ulaşılabilirliğini gösterir. Arasıklık, bir proteinin ağdaki diğer proteinler arasındaki bağlantılarda köprü işlevi görüp görmediğini analiz eder. Bu ölçüt, bir proteinin, ağdaki diğer proteinler arası bağlantılarda ne kadar sık yer aldığını göstererek, bilgi veya etkileşim akışını kolaylaştıran önemli düğümleri tanımlamak için kullanılır.

Yapılan Cytoscape topolojik analizleri sonucunda belirlenen genlerin kesişimleri (anahtar proteinler) alınmıştır. Bu anahtar proteinler üzerine detaylı literatür taraması yapılmıştır. Genler ve kodladıkları proteinlerin yapısal özellikleri Uniprot veri tabanı (Consortium, 2024) kullanılarak incelenmiştir. Proteinlerin domain yapıları ve hiperglisemi

başta olmak üzere çeşitli hastalıklarla olan ilişkileri NextProt veri tabanı (Zahn-Zabal vd., 2019) ve Google Akademik üzerinden tam metnine erişilebilen yayınlar kullanılarak analiz edilmiştir.

Anahtar proteinlerin belirlenmesi, biyolojik ağların anlaşılması için kritik öneme sahiptir. Bu proteinler, yüksek bağlantı derecelerine sahip, bilgi akışı sağlanmasında merkezi rol oynayan ve hücrel süreçlerin koordinasyonunda görev alırlar (Barabási, Gulbahce ve Loscalzo, 2011). Yapılan çalışmalar, ağların merkezinde konumlanan anahtar proteinlerinde gerçekleşen bozulmaların önemli fonksiyonel bozukluklara yol açabileceğini birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (He ve Zhang, 2006). Bu bağlamda, hiperglisemi ile ilişkili PPI ağı içerisindeki anahtar proteinlerin tanımlanması yalnızca hastalığın biyolojik temelini ışık tutmakla kalmaz, aynı zamanda tanı ve tedaviye yönelik yeni biyobelirteç ve hedef moleküllerin belirlenmesi açısından da stratejik bir öneme sahiptir (Cheng, Kovács ve Barabási, 2019).

## **2.7 Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Zenginleştirme Analizleri**

Fonksiyonel zenginleştirme analizi, belirli bir biyolojik duruma ilişkin gen veya proteinlerin, biyolojik süreçler (BP), moleküler fonksiyonlar (MF), hücrel komponentler (CC) ve KEGG benzeri biyolojik yollar gibi çeşitli işlevsel kategorilerle ilişkisini istatistiksel olarak değerlendiren bir biyoinformatik yöntemdir (Subramanian vd., 2005). Bu analizler, geniş veri setlerinde biyolojik anlamları yorumlamak ve olası mekanizmaları tanımlamak için kullanılmaktadır (Huang, Sherman ve Lempicki, 2009). Zenginleştirme analizleri kullanılarak, deneysel olarak elde edilen gen veya protein gruplarının belirli işlevlerinin, genom genelinde beklenen dağılıma oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde temsil edilip edilmediğini tespit edilebilmektedir (Reimand vd., 2019).

GO zenginleştirme analizi ile hiperglisemi ve aronya biyoaktif bileşiklerinin kesişim proteinlerinin hangi BP'lerde yer aldığı, MF'leri, hangi hücre komponentlerinde buldukları ve yer aldıkları (KEGG) yolları STRING veri bankası kullanılarak belirlenmiştir (Szkarczyk vd., 2015). Kesişim proteinlerinin listesi veri bankasına girildikten sonra, hedef organizma olarak Homo sapiens seçilerek (0,4) güven eşik seviyesinde PPI ağı oluşturulmuştur. Bağ yapmayan proteinler ağı dahil edilmemiştir. BP, MF, CC ve KEGG yolları için, zenginleştirme sinyali baz alınarak hazırlanan listelerdeki ilk on veri grafik olarak sunulmuştur. Görselleştirme aşamasında, istatistiksel anlamlılık düzeyini gösteren FDR değeri dikkate

alınmıştır. Grafiklerde yer alan dairelerin renk skalası yeşilden mavi tonlarına doğru değişmekte olup, bu geçiş FDR değerindeki artışı ve buna bağlı olarak istatistiksel anlamlılıktaki azalmayı ifade etmektedir. Dairelerin boyutu ise ilgili terimle ilişkilendirilmiş gen sayısını temsil etmektedir. Yapılan tüm analizlerde FDR değeri <0.05 olacak şekilde, minimum zenginleştirme sinyali ve güç değerleri ise >0.01 olarak belirlenmiştir.

## 2.8 Moleküler Kenetlenme Analizleri

Cytoscape analizleri sonucunda belirlenen kesişim genleri tarafından kodlanan proteinlerin üç boyutlu yapıları Uniprot veri tabanı üzerinden indirilmiştir. ALB proteini haricindeki tüm proteinlerin yapısal modelleri Alphafold veri tabanından elde edilmiştir (Consortium, 2024). ALB proteini için AlphaFold modellemesi yerine kristal yapı kullanılmıştır çünkü ALB proteini için deneysel olarak belirlenmiş, tüm yapıyı kapsayan kristal yapılar bulunmaktadır. Bu seçenekler arasında 2.35 Å'luk yüksek çözünürlüğe sahip 4BKE kodlu yapı (Sivertsen vd., 2014) ileri çalışmalara dahil edilmiştir. Buna karşın, diğer proteinlerin tamamını kapsayan yüksek doğrulukta deneysel modeller bulunmadığından, bu proteinlerin üç boyutlu yapıları AlphaFold veri tabanından elde edilen tahmini modellerden elde edilmiştir (Varadi vd., 2021).

Kesişim genlerini hedef alan Aronia melanocarpa bileşiklerinin listesi oluşturulmuştur. Listeye alınan bileşikler PubChem veri tabanında aratılarak, üç boyutlu moleküler yapıları sdf formatında indirilmiştir (Kim vd., 2022). Elde edilen sdf formatındaki dosyalar, OpenBabel GUI yazılımı (O'Boyle vd., 2011) kullanılarak pdbqt formatına dönüştürülmüş ve molekül isimleri ile kaydedilmiştir.

### 2.8.1 Moleküler Kenetlenme Analizlerinin Uygulanması

Moleküler kenetlenme analizlerinin gerçekleştirilmesi amacıyla, hedef proteinlerin .pdb formatındaki yapıları ile aronya bileşiklerine ait ligand moleküllerinin .sdf ve .pdbqt formatındaki dosyaları, vina.exe uzantısını içeren bir çalışma klasöründe toplanmıştır. Bu klasörün dosya dizini yolu belirlenerek analiz süreci başlatılmıştır.

AutodockTools 1.5.7 (Goodsell ve Olson, 1990) yazılımı kullanılarak analiz adımları aşağıdaki şekilde uygulanmıştır: Yazılım başlatıldıktan sonra, "Set" menüsünden "References" sekmesi aracılığıyla çalışma klasörünün uzantısı tanımlanmıştır. Ardından "Read Molecule" sekmesi ile hedef protein dosyası yazılıma aktarılmıştır. "Check for Missing Atoms" seçeneği

ile yapıda eksik atom olup olmadığı kontrol edilmiş ve “Repair Missing Atoms” komutu ile eksiklikler giderilmiştir. “Hydrogens” menüsünden “Polar Only” komutu seçilerek yalnızca polar hidrojen atomları yapıya eklenmiştir. Daha sonra, “Add Kollman Charges” komutu ile Kollman yükleri uygulanmış ve elde edilen toplam yük değeri kaydedilmiştir. “Check Totals on Residues” komutu ile her kalıntının toplam yükleri kontrol edilmiş, integral olmayan yükler “Spread Charge Deficit Over All Atoms in Residue” seçeneği ile dengelenmiştir.

Ligand dosyasının hazırlanması aşamasında, “Ligand” menüsünden “Open” seçeneği kullanılarak .pdbqt formatındaki ligand molekülü yazılıma yüklenmiştir. Ligand aktarıldıktan sonra aromatik karbon sayısı ve dönerli bağ sayısı kaydedilmiştir. Ardından “Grid” menüsünde yer alan “Choose” sekmesi ile hedef protein seçilerek .pdbqt formatında kaydedilmiş, “Choose Ligand” komutu ile analizde kullanılacak ligand tanımlanmıştır. “Gridbox” sekmesi yardımıyla, protein yüzeyindeki tüm potansiyel bağlanma bölgelerini kapsayacak şekilde en küçük hacimli grid kutusu oluşturulmuş ve konfigürasyon dosyasına kaydedilmiştir.

Docking işlemi için “Docking” menüsündeki “Set Rigid Filename” komutu kullanılarak hedef protein dosyası seçilmiş, ardından “Ligand” sekmesinden analiz edilecek molekül belirlenmiştir. “Docking” menüsünde yer alan “Vina Config” seçeneği ile AutoDock Vina’ya özgü konfigürasyon dosyası oluşturulmuştur. Son olarak, “Run” menüsünde yer alan “AutoDock Vina” komutu kullanılarak vina.exe yürütülmüş ve moleküler kenetlenme analizi başlatılmıştır. Bu adımların tamamlanmasıyla birlikte, Aronia melanocarpa bileşiklerinin hedef proteinlerle olan olası bağlanma bölgeleri ve moleküler etkileşim modelleri değerlendirilmiş; bileşiklerin bağlanma afiniteleri ve etkileşim profilleri elde edilmiştir.

### **2.8.2 Protein-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi ve Görselleştirilmesi**

Protein-ligand etkileşimlerinin detaylı şekilde incelenebilmesi amacıyla, ProteinPlus veri tabanı bünyesindeki PoseView (Stierand ve Rarey, 2010) uzantısı kullanılmıştır. PoseView, kimyasal çizim kurallarına uygun olarak, bilinen üç boyutlu yapıya sahip protein-ligand komplekslerinin iki boyutlu diyagramlarını oluşturmaktadır. Bu çalışma ile elde edilen iki boyutlu diyagramlar sayesinde ligandın, hedef proteinin hangi amino asitlerle etkileşim kurduğu görsel olarak değerlendirilmiştir. İlgili 2D etkileşim diyagramları PNG formatında kaydedilmiştir.

Kenetlenme analizleri sonucunda elde edilen bağlanma bölgelerinin üç boyutlu görselleştirilmesi PyMOL yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (H. Zhang, Xiao, Lai, Gong, & Huang, 2024). Bu amaçla hedef proteinin pdb formatındaki dosyası ile kenetlenme analizlerinden elde edilen en düşük enerjili bağ dosyası PyMOL'de açılmıştır. Hedef protein seçilerek Surface komutu ile proteinin üç boyutlu yüzey yapısı gösterilmiştir. Ligand, Ball and Stick formatında görüntülenerek yapısal detayları vurgulanmıştır. Bu işlemler, ligandın hedef proteinle olan bağlanma bölgesini ve potansiyel etkileşimlerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Anahtar proteinlerin bağlanma cepleri ProteinPlus veri tabanı (Schöning-Stierand vd., 2022) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bölgeler sıklıkla ligandların en sık bağlandığı yapısal alanları temsil etmektedir (Stank, Kokh, Fuller ve Wade, 2016). Proteinlerin PDB dosyaları ProteinPlus veri tabanına yüklenmiş, DoGSiteScorer (Volkamer, Griewel, Grombacher ve Rarey, 2010) uzantısı kullanılarak en sık bağlanma gözlemlenen iki bağlanma cebi tespit edilmiştir.

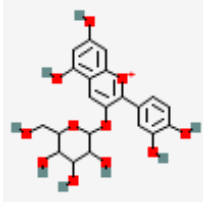
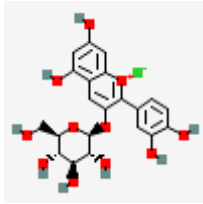
### 3. SONUÇLAR

#### 3.1 Aronya İçerik Kütüphanesi

Web of Science (WOS) ve PubMed veri tabanlarında ‘*Aronia melanocarpa*’ anahtar kelimesi aratılarak WOS veri tabanında 976, PubMed veri tabanında ise 667 makaleye ulaşılmıştır. Literatür taramasında yalnızca hakemli dergilerde yayımlanmış ve tam metnine erişim sağlanabilen makaleler dikkate alınmıştır. İncelenen yayınlar arasında aynı bileşenleri raporlayan çalışmalar elenmiş ve tekrar eden veriler çalışma dışında bırakılmıştır. İçerik bakımından birbirinden farklı bileşikler sunan 20 makale esas alınarak *Aronia melanocarpa*’nın içerik kütüphanesi oluşturulmuştur. Oluşturulan kütüphane Çizelge 3.1’de sunulmaktadır.

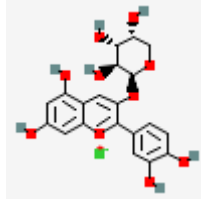
Literatürden elde edilen veriler sonucunda toplam 37 farklı bileşen tanımlanmıştır. Bu bileşenlerin dağılımı incelendiğinde; 5 bileşiğin antosiyanin, 12’sinin fenolik asit, 12’sinin flavonol, 7’sinin organik asit ve 1 bileşiğin ise diğer kategorisinde (astringent bileşik) yer aldığı belirlenmiştir. Bu bileşiklerin detaylı sınıflandırılması ve içerik bilgileri Çizelge 3.1’de sunulmaktadır.

Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi

Biyoaktif Bileşik	2D yapısı	Referanslar
<b>Antosiyaninler</b>		
Siyanidin-3-galaktozid		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Wu, Gu, Prior ve McKay, 2004), (Jakobek, Drenjančević, Jukić ve Šeruga, 2012), (Kulling ve Rawel, 2008), (Esatbeyoglu, 2011), (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Siyanidin-3-glukozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Wu vd., 2004), (Jakobek vd., 2012), (Kulling ve Rawel, 2008), (Esatbeyoglu, 2011) ,

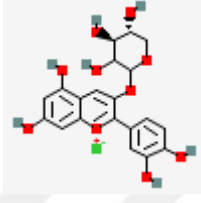
Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

Siyanidin-3-arabinosit



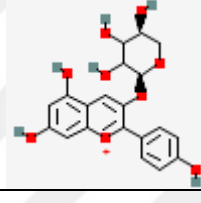
(Özdemir ve Özkan, 2020a),  
(Wu vd., 2004), (Jakobek  
vd., 2012), (Esatbeyoglu,  
2011) , (Kubra Sasmaz vd.,  
2024) , (Tian vd., 2017)

Siyanidin-3-ksilozit



(Özdemir ve Özkan, 2020a),  
(Wu vd., 2004), (Jakobek  
vd., 2012) , (Tian vd., 2017)

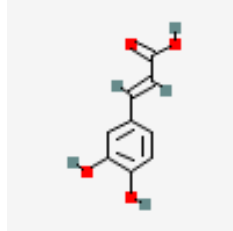
Pelargonidin-3-arabinosit



(Kulling ve Rawel, 2008),  
(Wang vd., 2023)

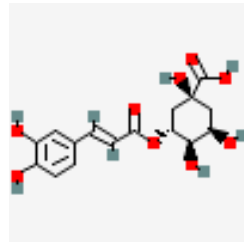
Fenolik Asitler

Kafeik asit



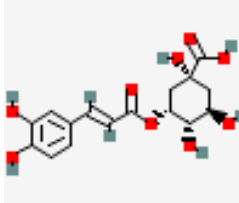
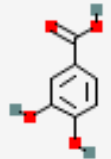
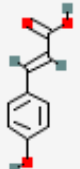
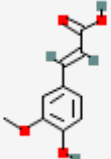
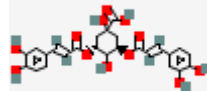
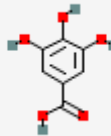
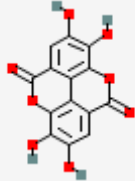
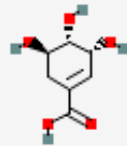
(Özdemir ve Özkan, 2020a),  
(Dudonné vd., 2015), (Thi ve  
Hwang, 2016) , (Kubra Sasmaz  
vd., 2024) ,

Klorojenik asit

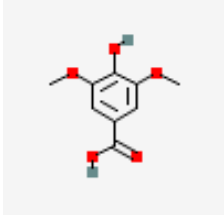
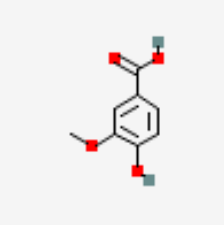
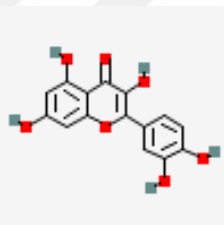
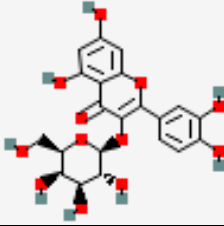
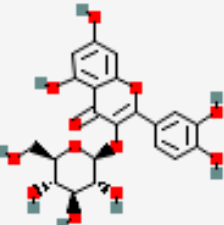
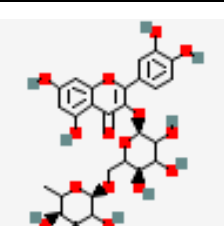


(Özdemir ve Özkan, 2020a),  
(Denev vd., 2018), (Dudonné vd.,  
2015), (Wang vd., 2023), (Kulling  
ve Rawel, 2008), (Jakobek vd.,  
2012) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) ,  
(Tian vd., 2017)

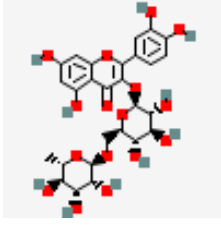
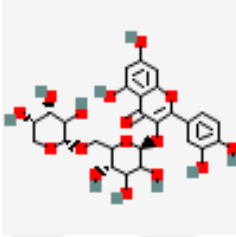
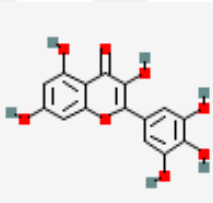
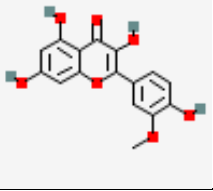
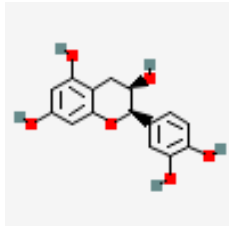
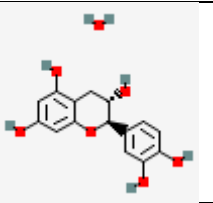
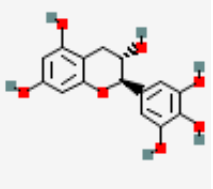
Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

Neoklorojenik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020b), (Wang vd., 2023), (Go, Kim, Jeon ve Shin, 2024) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Protokateşik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Dudonné vd., 2015) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
p-Kumarik asit		(Dudonné vd., 2015) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Ferulik asit		(Dudonné vd., 2015) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Dikafeoilkinik asit		(Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Gallik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Elajik asit		(Dudonné vd., 2015) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Şikimik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)

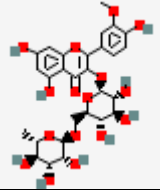
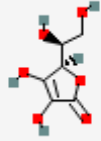
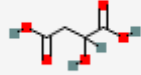
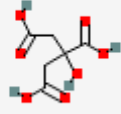
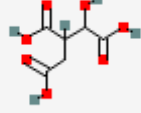
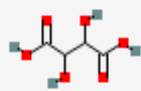
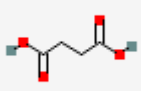
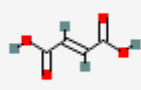
Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

Şiringik asit		(Szopa, Ekiert ve Muszyńska, 2013) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Vanilik asit		(Dudonné vd., 2015) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Flavonoller		
Kuersetin		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Kuersetin-3-galaktozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Kuersetin-3-glukozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Kuersetin-3-robinobiozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a; Wang vd., 2023) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)

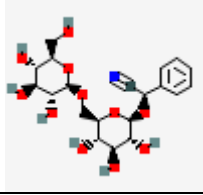
Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

Kuersetin-3-rutinozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Wang vd., 2023) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Kuersetin-3-visianozit		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Wang vd., 2023) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Mirisetin		(Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
İzohamnetin		(Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Epikateşin		(Özdemir ve Özkan, 2020a), (Kulling ve Rawel, 2008), (Esatbeyoglu, 2011), (Wang vd., 2023) , (Kubra Sasmaz vd., 2024) , (Tian vd., 2017)
Kateşin hidrat		(Wang vd., 2023), (Esatbeyoglu, 2011)
Gallokateşin		(Lei vd., 2023)

Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

İzohamnetin 3-O-rutinozit		(Tian vd., 2017)
Organik Asitler		
Askorbik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Malik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Sitrik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
İzositrik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a)
Tartarik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a) , (Kubra Sasmaz vd., 2024)
Süksinik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a)
Fumarik asit		(Özdemir ve Özkan, 2020a)

Çizelge 3.1. Aronya içerik kütüphanesi (devamı)

Diğer Bileşikler (Astringent Bileşikler)		
Amygdalin		(Kulling ve Rawel, 2008)

### 3.2 Aronya Bileşiklerinin İlaça Benzerlik ve Oral Biyoyararlanım Test Sonuçları

Aronya içerik kütüphanesini oluşturan biyoaktif bileşiklerin, farmakolojik uygunluklarını test etmek amacıyla SwissADME platformu kullanılmıştır (Daina vd., 2017). Platform üzerinden ilaca benzerlik (DL) ve oral biyoyararlanım (OB) testleri yapılmıştır. Analize toplam 42 bileşik dahil edilmiştir. Lipinski ihlal sayısı sınırı üç olarak belirlenmiş, üç ve üzeri ihlal gözlemlenen 7 bileşik çalışmadan çıkarılmıştır. Oral biyoyararlanım yüzdesi sınırı ise 0.30 olarak belirlenmiş, sınırın altında kalan 18 bileşik -bu sayıya Lipinski testlerinden elenen 7 bileşik de dahildir- çalışma dışı bırakılmıştır. İleri analizlere dahil edilmeyen bileşikler Çizelge 3.2 sonunda yıldız ile gösterilmiştir. Farmakolojik uygunluk kriterlerini karşılayan toplam 6 fenolik asit, 3 flavonol ve 4 organik asitten oluşan 14 bileşik ileri analizlere dahil edilmiştir.

Çizelge 3.2. Aronya bileşikleri ilaç olabilirlik test sonuçları

Bileşik İsmi	Smiles Kodları	Oral Biyoyararlanım Yüzdesi	Lipinski İhlal Sayısı
Süksinik Asit	<chem>C(CC(=O)O)C(=O)O</chem>	0.85	0
Fumarik asit	<chem>C(=C/C(=O)O)C(=O)O</chem>	0.85	0
Tartarik asit	<chem>C(C(C(=O)O)O)C(=O)O</chem>	0.56	0
İzositrik Asit	<chem>C(C(C(C(=O)O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	0.56	0

Çizelge 3.2. Aronya bileşikleri ilaç olabilirlik test sonuçları (devamı)

Vanilik Asit	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C(=O)O)O</chem>	0.85	0
p-Kumarik Asit	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)O)O</chem>	0.85	0
Ferulik Asit	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C(=O)O)O</chem>	0.85	0
Şiringik Asit	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)OC)C(=O)O</chem>	0.56	0
Elajik Asit	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O</chem>	0.56	0
Gallik Asit	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>	0.56	0
İzohamnetin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>	0.55	0
Mirisetin	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	0.55	1
Kuersetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>	0.55	0
Siyanidin-3-glukozit*	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)O)O)O)O.[Cl-]</chem>	0.17	2
Siyanidin-3-galaktozit*	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)O)O)O)O.[Cl-]</chem>	0.17	2
Kuersetin-3-rutinozit*	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
Kuersetin-3-galaktozit*	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)O</chem>	0.17	2
Kuersetin-3-glukozit*	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)O</chem>	0.17	2

Çizelge 3.2. Aronya bileşikleri ilaç olabilirlik test sonuçları (devamı)

Kuersetin-3-arabinozit*	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>	0.11	2
Kuersetin-3-arabinoglucozit*	<chem>C1[C@@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
Kuersetin-3-visianozit*	<chem>C1[C@@H]([C@@H](C([C@@H](O1)OCC2[C@H](C(C([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
Kuersetin-3-robinobiozit*	<chem>CC1[C@@H]([C@@H](C([C@@H](O1)OCC2[C@H](C(C([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
Kuersetin-3-ramnoz*	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>	0.11	2
Neoklorojenik asit*	<chem>C1[C@H]([C@@H]([C@@H](C[C@]1(C(=O)O)O)OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>	0.11	1
Klorojenik asit*	<chem>C1[C@H]([C@H]([C@@H](C[C@@]1(C(=O)O)O)OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>	0.11	1
İzohamnetin 3-O-neohesperidozit*	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)CO)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
İzohamnetin 3-O-rutinozit*	<chem>C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)OC[C@@H]2[C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	3
Dikafeoilkinik asit*	<chem>C1C(C[C@H](C([C@@H]1OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)OC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O)O)C(=O)O</chem>	0.11	3
Amygdalin*	<chem>C1=CC=C(C=C1)[C@H](C#N)O[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O2)CO[C@H]3[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H]([C@@H](O3)CO)O)O)O)O)O)O</chem>	0.17	2

### **3.3 Aronya Bileşiklerinin Protein Hedefleri**

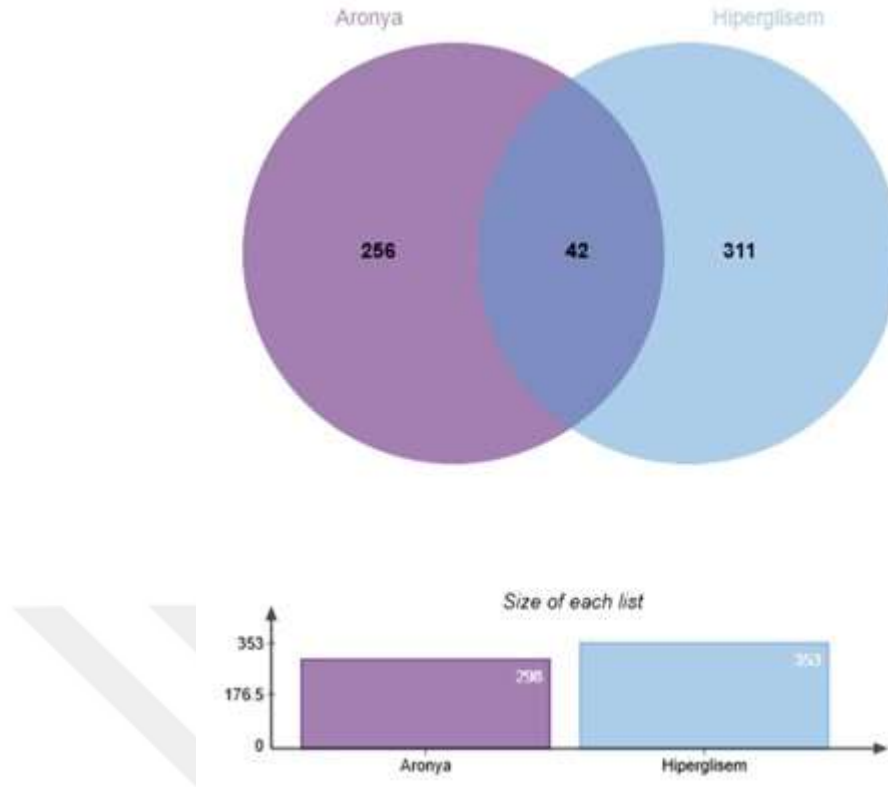
İlaca benzerlik ve oral biyoyararlanım kriterlerini sağlayan biyoaktif bileşenlerin SMILES kodları, SwissTargetPrediction, STITCH ve BindingDB online biyoinformatik platformlarında aratılarak bileşenlerin potansiyel hedef proteinleri belirlenmiştir. SwissTargetPrediction veri tabanından elde edilen sonuçlar arasından, bağ yapma potansiyeli gösteren 695 gen çalışmaya dahil edilmiştir. STITCH kullanılarak yapılan çalışmalarda, güvenilirlik skoru 0.7 olarak belirlenmiş, bu değer ve üzeri güvenilirliğe sahip 90 gen çalışmaya dahil edilmiştir. BindingDB üzerinden yapılan çalışmalarda ise elde edilen 68 gen çalışmaya dahil edilmiştir. Veri tabanlarından elde edilen hedefler birleştirilerek tek liste oluşturulduğunda 817 hedef elde edilmiş, yinelenenlerin kaldırılması sonucunda ise 298 bileşen elde edilmiştir.

### **3.4 Hiperglisemi ile İlişkili Proteinlerin Belirlenmesi**

Hiperglisemi ile ilişkili proteinler, DisGeNET ve GeneCards veri tabanlarında “hyperglycemia” anahtar kelimesi aratılarak belirlenmiştir. DisGeNET kullanılarak yapılan çalışmalardan 47 veri elde edilmiştir. GeneCards üzerinden yapılan çalışmalarda “relevance score” 2 olarak belirlenmiş, 2 ve üzeri değere sahip 330 protein çalışmaya dahil edilmiştir. Veri tabanlarından alınan proteinler birleştirilerek tek liste haline getirilmiş, yinelenen 23 protein kaldırıldığında ise kalan 353 protein ile çalışmalara devam edilmiştir.

### **3.5 Hiperglisemi-Aronya Hedef Bileşiklerinin Kesişimi**

Aronya biyoaktif bileşikleri tarafından hedeflenen proteinler ve hiperglisemi ile ilişkili proteinler, JVenn aracı kullanılarak analiz edilmiştir. 42 proteinden oluşan kesişim kümesi Şekil 3.1’te gösterilmiştir. Belirlenen bu proteinlerin listesi EK-1’de sunulmuştur.

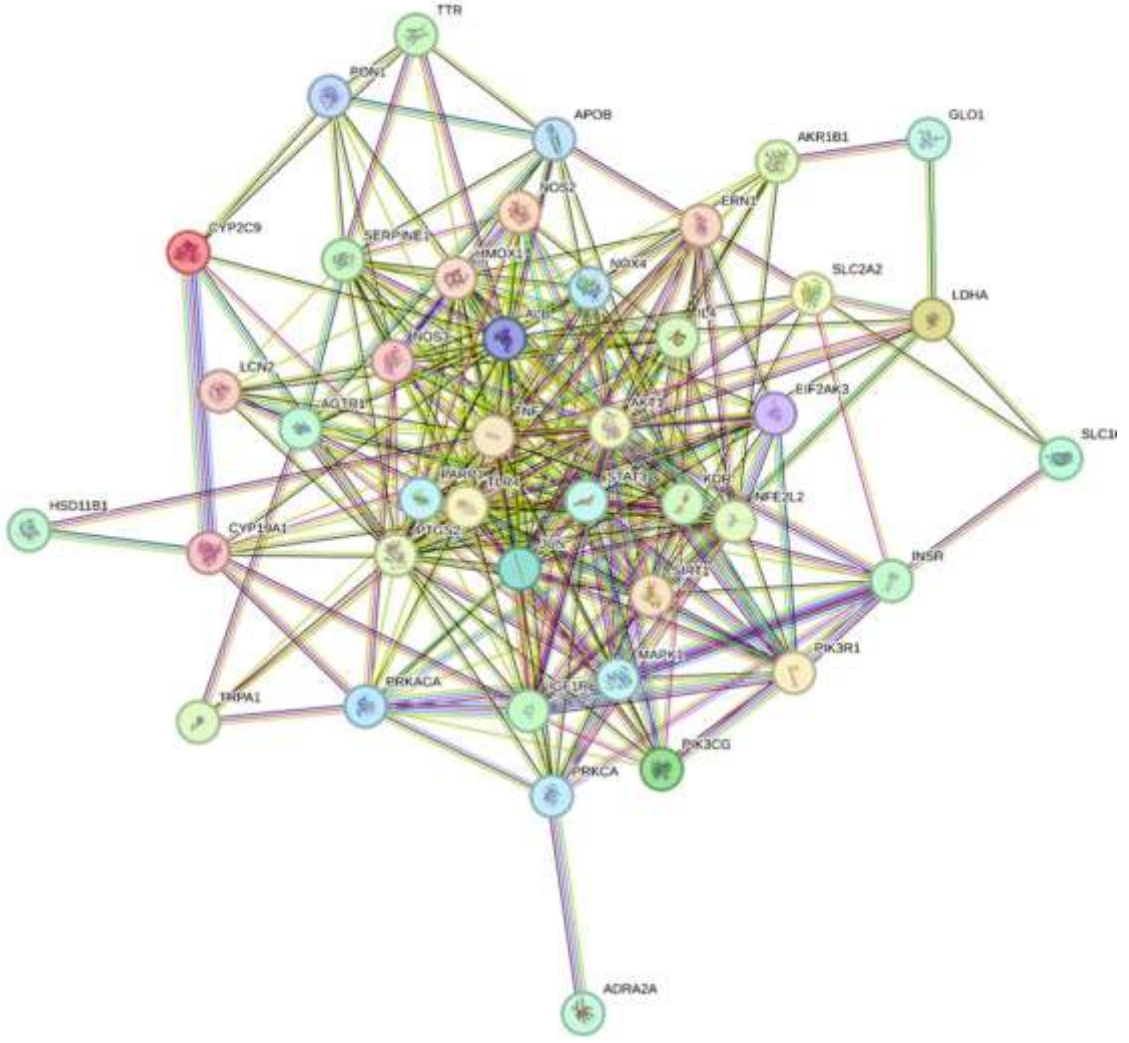


Şekil 3.1. Aronya ve hiperglisemi hedef genler kesişim şeması

### 3.6 Protein-Protein Etkileşim Ağı ve Topolojik Sonuçları

#### 3.6.1 Protein-Protein Etkileşim Ağı

Kesişim proteinlerinin listesini oluşturan 42 protein, STRING veri bankasında girdi olarak kullanılarak PPI ağı oluşturulmuştur. Tür olarak *Homo sapiens* seçildikten sonra, güven eşik seviyesi orta seviye (0,4) olarak belirlenerek PPI ağı oluşturulmuştur. Bu parametreler doğrultusunda oluşturulan PPI ağı 42 düğüm ve 308 kenardan oluşmaktadır. Ağın ortalama düğüm derecesi 14,7 olup, bu durum proteinlerin birbirleriyle yüksek düzeyde bağlantılı olduğunu göstermektedir. Ortalama kümelenme katsayısı 0,678 olarak hesaplanmış, bu da ağda kümelenme eğiliminin yüksek olduğunu göstermektedir. Rastgele seçilen proteinler arasında gözlemlenmesi beklenen kenar sayısı 111 iken, gözlenen kenar sayısının 308 olması, bu proteinler arasında anlamlı etkileşimler olduğunu göstermektedir. PPI zenginleştirme p-değeri  $< 1.0e-16$  olarak bulunması ise ağın biyolojik olarak anlamlı olduğunu desteklemektedir.



Şekil 3.2. Protein-protein etkileşim ağı

### 3.6.2 Cytoscape Analiz Sonuçları

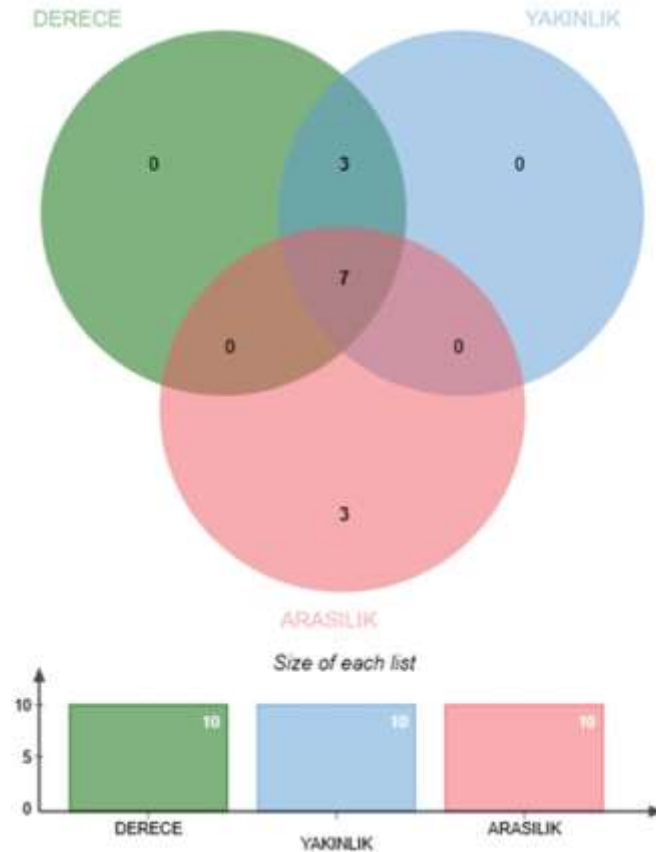
Bu çalışmada, STRING veri tabanı kullanılarak oluşturulan PPI ağı, CytoScape yazılımı kullanılarak görselleştirilmiş ve ağ topolojisi CytoHubba (Chin vd., 2014) eklentisi aracılığıyla analiz edilmiştir. Derece, yakınlık, aralık gibi merkeziyet ölçütlerine göre yapılan analizler sonucunda ağ içerisinde merkezi rol oynayan anahtar proteinler belirlenmiştir. Analiz sonucunda, derece parametresine göre belirlenen ilk 10 protein (TNF, ALB, STAT3, AKT1, PTGS2, JUN, TLR4, SIRT1, KDR, NFE2L2), aralık parametresine göre belirlenen ilk 10 protein (TNF, ALB, STAT3, AKT1, PTGS2, JUN, TLR4, SIRT1, KDR, NFE2L2) ve yakınlık parametresine göre belirlenen ilk 10 protein (TNF, ALB, STAT3, AKT1, PTGS2, PRKCA, LDHA, TLR4, JUN, AKR1B1) listelenmiştir. Belirlenen anahtar proteinler, hipergliseminin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedefler

olarak değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda tamamlanan anahtar proteinler Çizelge 3.3’de sunulmuştur.

Çizelge 3.3. CytoHubba parametreleri analiz sonuçları

Derece	Arasılık	Yakınlık
TNF	TNF	TNF
ALB	ALB	ALB
STAT3	STAT3	STAT3
AKT1	AKT1	AKT1
PTGS2	PTGS2	PRKCA
JUN	JUN	PTGS2
TLR4	TLR4	LDHA
SIRT1	SIRT1	TLR4
KDR	KDR	JUN
NFE2L2	NFE2L2	AKR1B1

Derece, yakınlık ve arasılık parametrelerine göre belirlenen proteinlerin kesişimi belirlenmiş ve kesişimlerinde yer alan 7 ortak protein (AKT1, ALB, JUN, PTGS2, STAT3, TLR4, TNF), ağ içerisinde merkezi rol oynayan anahtar proteinler olarak tanımlanmıştır. Kesişim proteinleri J Venn şemasından yararlanılarak Şekil 3.6.2.1’de gösterilmiştir. Kesişim proteinlerinin Uniprot ID’leri ve proteinleri kodlayan genler ile ilgili temel bilgiler Çizelge 3.6.2.2’de sunulmuştur.



Şekil 3.3. Derece, yakınlık ve arasılık parametreleri kesişim şeması

Çizelge 3.4. Derece, yakınlık ve arasıllık parametreleri kesişim şeması

Uniprot Id	Gen Adı	Gen Kısaltması
P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1
P02768	Albumin	ALB
P05412	Transcription factor Jun	JUN
P35354	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2
P40763	Signal transducer and activator of transcription 3	STAT3
O00206	Toll-like receptor 4	TLR4
P01375	Tumor necrosis factor	TNF

### 3.7 Gene Ontology (GO) ve Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Zenginleştirme Analizleri

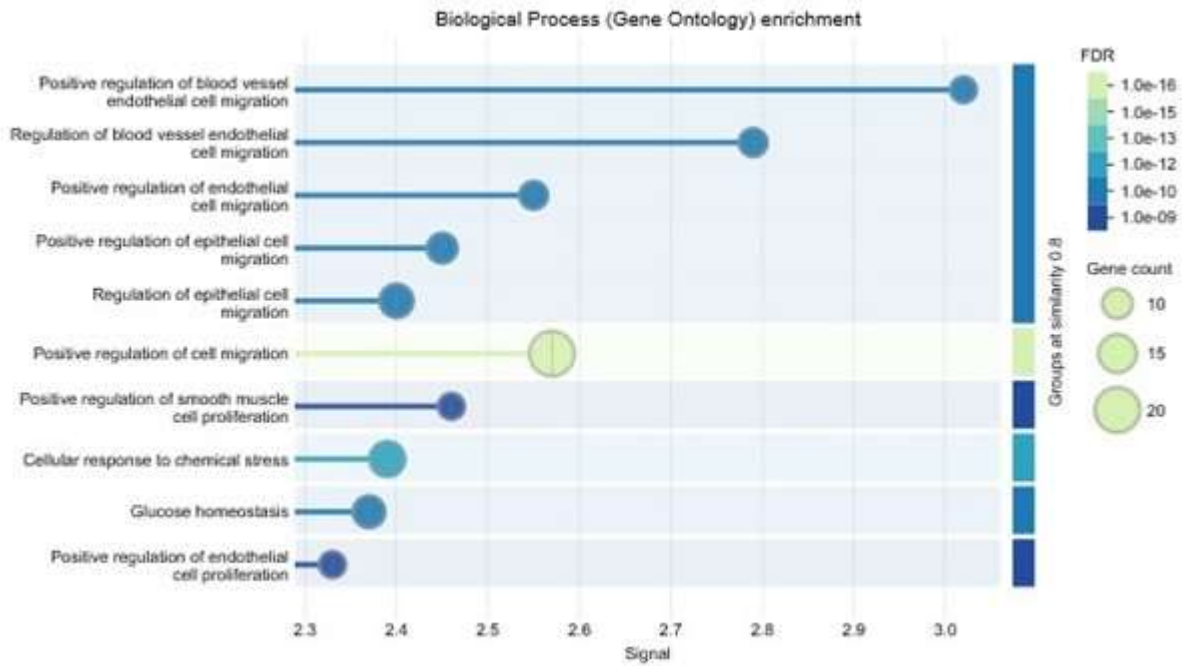
GO zenginleştirme analizinde BP kategorisinde öne çıkan terimler (kan damarı endotel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi, damar endotel hücre göçünün düzenlenmesi, hücre göçünün pozitif düzenlenmesi, endotel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi, düz kas hücre proliferasyonunun pozitif düzenlenmesi, epitel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi, epitel hücre göçü düzenlenmesi, kimyasal strese karşı hücre tepki, Glukoz homeostazı ve Endotel hücre proliferasyonunun pozitif düzenlenmesi) işlevsel olarak hiperglisemi ve metabolik düzenleme ilişkili biyolojik aktiviteleri temsil etmektedir. Özellikle glukoz homeostazı, kimyasal strese karşı hücre tepki, düz kas hücre proliferasyonu ve endotel ve epitel hücre göçü hiperglisemiye bağlı metabolik, vasküler ve rejeneratif süreçlerin anlaşılmasında önemli rol oynayan etkenlerdir. BP analizine göre zenginleştirme yapılan terimler ve istatistiksel veri sonuçları Çizelge 3.5’te sunulmuştur. Zenginleştirme grafiği ise Şekil 3.5’te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları

Tanım	Ağdaki Sayı	Güç	Sinyal	FDR Değeri
Kan damarı endotel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi	8/53	1.85	3.02	2.32e-10
Damar endotel hücre göçünün düzenlenmesi	9/90	1.67	2.79	2.28e-10
Hücre göçünün pozitif düzenlenmesi	20/529	1.25	2.57	2.48e-16
Endotel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi	9/107	1.6	2.55	8.42e-10

Çizelge 3.6. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları (devamı)

Düz kas hücre proliferasyonunun pozitif düzenlenmesi	10/150	1.64	2.46	4.46e-09
Epitel hücre göçünün pozitif düzenlenmesi	12/229	1.5	2.45	4.25e-10
Epitel hücre göçü düzenlenmesi	13/272	1.39	2.4	5.05e-11
Kimyasal strese karşı hücresel tepki	11/196	1.35	2.39	1.38e-11
Glukoz homeostazı	8/96	1.42	2.37	1.98e-10
Endotel hücre proliferasyonunun pozitif düzenlenmesi	10/169	1.59	2.33	9.00e-09



Şekil 3.4. GO biyolojik süreç zenginleştirme sonuçları

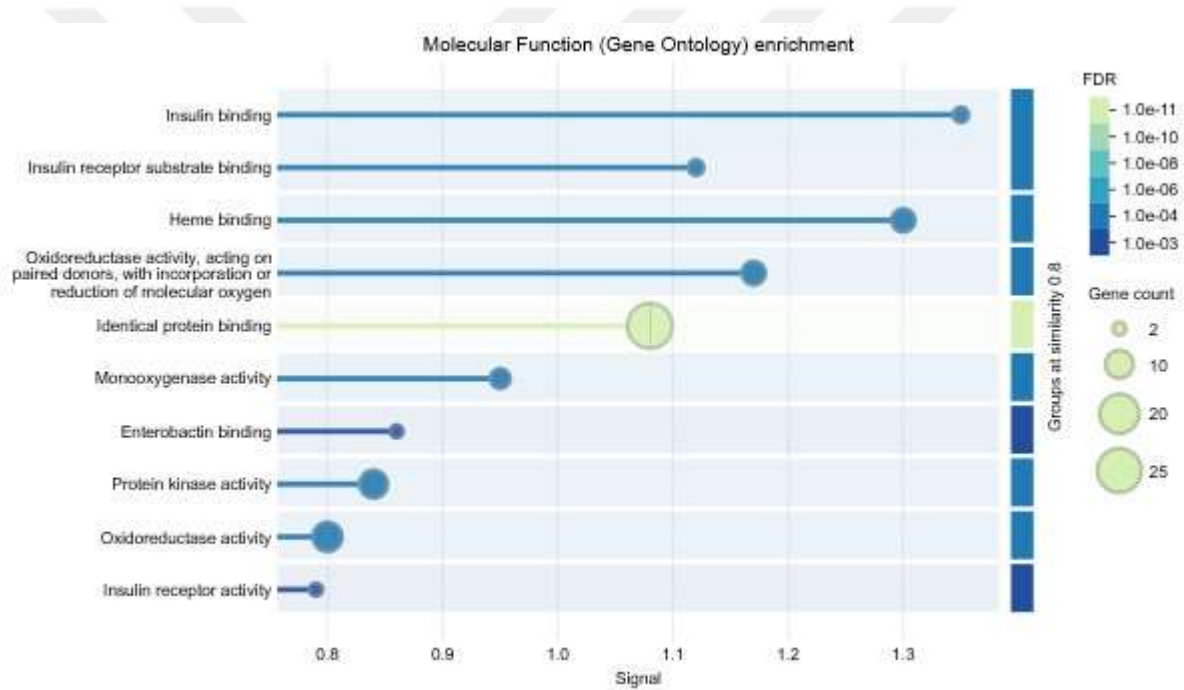
MF kategorisinde elde edilen sonuçlar proteinlerin moleküler işlevleri ve etkileşim yeteneklerini göstermektedir. Bu bulgular (insülin bağlanması, heme bağlanması, oksidoredüktaz aktivitesi, insülin reseptörü substrat bağlanması, özdeş protein bağlanması, monooksijenaz aktivitesi, enterobaktin bağlanması, protein kinaz aktivitesi, oksidoredüktaz aktivitesi ve insülin reseptör aktivitesi) proteinlerin biyokimyasal aktivitelerine dair önemli ipuçları sunmaktadır (Ashburner vd., 2000). MF analizinde öne çıkan terimler ve istatistiksel verileri Çizelge 3.6'da, zenginleştirme analizine ait grafik sunumu ise Şekil 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları

Tanım	Ağıdaki Sayı	Güç	Sinyal	FDR Değeri
İnsülin bağlanması	3/5	2.45	1.35	0.00022
Heme bağlanması	7/140	1.37	1.3	3.92e-05

Çizelge 3.8. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları (devamı)

Oksidoredüztaz aktivitesi	7/177	1.27	1.17	7.87e-05
İnsülin reseptörü substrat bağlanması	3/10	2.15	1.12	0.00083
Özdeş protein bağlanması	26/2144	0.75	1.08	1.43e-11
Monooksijenaz aktivitesi	5/103	1.36	0.95	0.00100
Enterobaktin bağlanması	2/2	2.67	0.86	0.0048
Protein kinaz aktivitesi	10/583	0.91	0.84	0.00017
Oksidoredüktaz aktivitesi	11/731	0.85	0.8	0.00016
İnsülin reseptör aktivitesi	2/3	2.5	0.79	0.0075

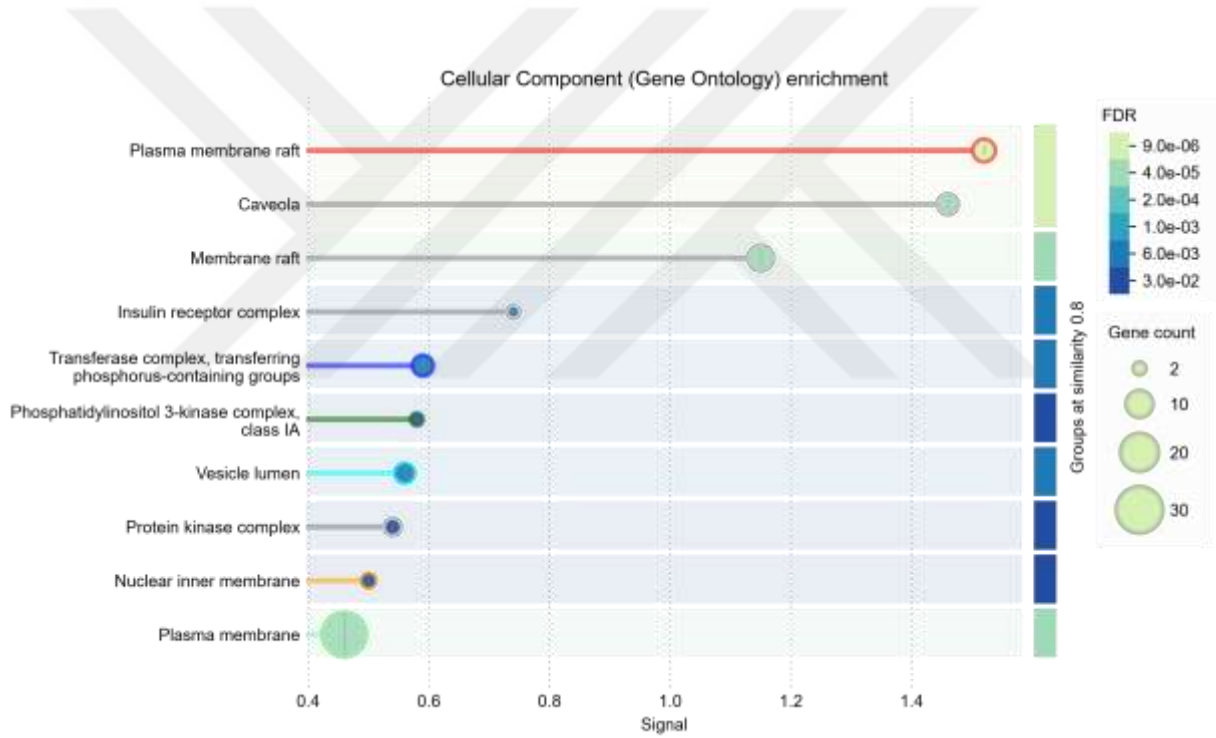


Şekil 3.5. GO moleküler fonksiyon zenginleştirme sonuçları

CC analiz sonuçları, proteinlerin hücresel yerleşimlerini ve alt hücresel yapılarını anlamaya yardımcı olmaktadır. Bu analiz, protein işlevleri hakkında bilgi sunarak hücre içi lokalizasyonların ve biyolojik roller hakkında bilgi vermektedir (Consortium, 2021). CC analizi ile zenginleştirilen terimler (plazma membran raftı, kaveola, membran raftı, insülin reseptör kompleksi, transferaz kompleksi, fosfotidilinositol 3-kinaz kompleksi sınıf IA, vezikül lümeni, protein kinaz kompleksi ve nükleer iç zar) ve istatistiksel verileri Çizelge 3.7’de, analize ait grafiksel sunum ise Şekil 3.7’de sunulmuştur.

Çizelge 3.9. GO hüresel komponent zenginleştirme sonuçları

Tanım	Ağdaki Sayı	Güç	Sinyal	FDR Değeri
Plazma membran raftı	7/109	1.48	1.52	9.39e-06
Kaveola	6/78	1.56	1.46	2.35e-05
Membran raftı	9/320	1.12	1.15	2.35e-05
İnsülin reseptör kompleksi	2/4	2.37	0.74	0.0104
Transferaz kompleksi (fosfor içeren grupları transfer eder)	6/299	0.97	0.59	0.0087
Fosfotidilinositol 3-kinaz kompleksi, sınıf IA	2/9	2.02	0.58	0.0259
Vezikül lümeni	6/326	0.94	0.56	0.0104
Protein kinaz kompleksi	4/127	1.17	0.54	0.0205
Nükleer iç zar	3/65	1.34	0.5	0.0334
Plazma membranı	29/5544	0.39	0.46	2.35e-05



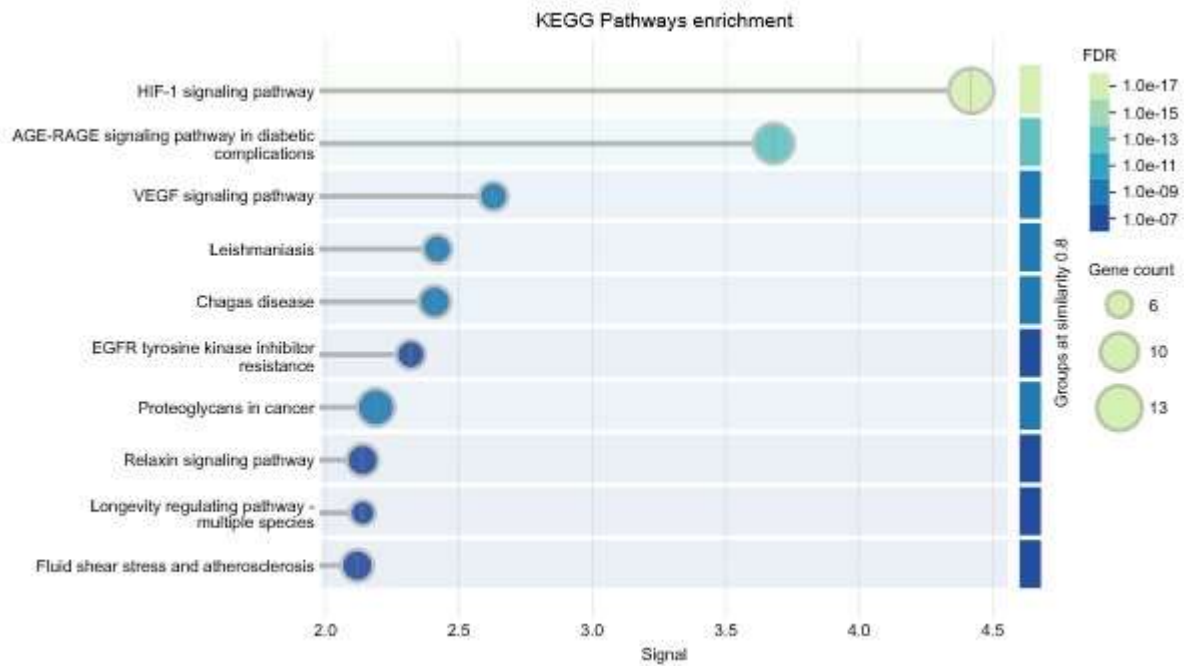
Şekil 3.6. GO hüresel komponent zenginleştirme sonuçları

KEGG zenginleştirme analizinde belirlenen yollar, hiperglisemi ile ilişkili metabolik yollar ve sinyal iletim yollarına odaklanmaktadır. Bu analiz hastalıkla ilişkili mekanizmaların anlaşılmasında yardımcı rol oynayarak biyolojik süreçlerin sistem düzeyinde yorumlanmasına olanak tanımaktadır (Ogata vd., 1999). KEGG analizi sonucunda zenginleştirilen yollar arasında HIF-1 sinyal yolağı, diyabetik komplikasyonlarda AGE-RAGE sinyal yolağı, VEGF sinyal yolağı, EGFR tirozin kinaz inhibitör direnci, relaxin sinyal yolağı, uzun ömürlülüğü düzenleyen yol (çoklu türler) ile sıvı kayma stresi ve ateroskleroz gibi çeşitli sinyal iletim yolları yer almaktadır. Ayrıca kanserde proteoglikanlar gibi tümör progresyonu ile ilişkili

yolakların haricinde enfeksiyonel hastalıklar kapsamında şark çıbanı ve chagas hastalığı gibi patojen odaklı yolaklar da bulunmaktadır. KEGG analizi ile zenginleştirilen yolaklar ile istatistiksel sonuçları Çizelge 3.8’de, analize ilişkin grafik ise Şekil 3.7’de sunulmuştur.

Çizelge 3.10. KEGG yolakları zenginleştirilmesi

Tanım	Ağdaki Sayı	Güç	Sinyal	FDR Değeri
HIF-1 sinyal yolağı	13/102	1.78	4.42	3.29e-17
Diyabetik komplikasyonlarda AGE-RAGE sinyal yolağı	11/96	1.73	3.68	4.38e-14
VEGF sinyal yolağı	7/56	1.77	2.68	3.34e-09
Şark çıbanı (Leishmaniasis)	7/69	1.68	2.63	9.61e-09
Chagas Hastalığı	8/97	1.59	2.42	3.34e-09
EGFR tirozin kinaz inhibitör direnci	7/77	1.63	2.41	1.43e-08
Kanserde proteoglikanlar	10/194	1.38	2.32	1.03e-09
Relaxin sinyal yolağı	8/126	1.47	2.19	1.32e-08
Uzun ömürlülüğü düzenleyen yol – çoklu türler	6/61	1.66	2.14	1.08e-07
Sıvı kayma stresi ve ateroskleroz	8/129	1.46	2.12	1.42e-08



Şekil 3.7. KEGG analizine ilişkin grafik sunumu

### 3.8 Moleküler Kenetlenme Analizleri

#### 3.8.1 Moleküler Kenetlenme Analiz Sonuçları

Analizlerde 7 anahtar protein ve 16 hedef molekül için toplam 16 kenetlenme analizi yapılmıştır. Yedi anahtar protein için yürütülen kenetlenme analizlerine ilişkin sonuçlar Çizelge

3.9’da sunulmuştur. Kenetlenme çalışmaları kapsamında, AKT1 proteini kuersetin (-7.9 kcal/mol), elajik asit (-8.5 kcal/mol), izohamnetin (-7.9 kcal/mol) ve mirisetin (-7.4 kcal/mol) ile güçlü bağlanmalar göstermiştir. ALB proteini yalnızca protokateşuik asit ile -5.8 kcal/mol bağlanma enerjisiyle etkileşim göstermiştir. JUN proteini elajik asit (-4.0 kcal/mol) ve gallik asit (-3.8 kcal/mol) ile zayıf bağlanmalar kurmuştur. PTGS2 proteini kateşin (-9.1 kcal/mol), elajik asit (-8.5 kcal/mol) ve ferulik asit (-6.3 kcal/mol) ile yüksek bağlanma afinitesi sergilemiştir. STAT3 proteini kafeik asit ile -5.8 kcal/mol, TLR4 proteini ise kafeik asit (-6.0 kcal/mol), ferulik asit (-4.8 kcal/mol) ve p-kumarik asit (-5.2 kcal/mol) ile etkileşim göstermiştir. Son olarak, TNF proteini şikimik asit ile -5.5 kcal/mol bağlanma enerjisiyle etkileşim kurmuştur.

Tabloda, ilgili proteine karşı kenetlenen bileşiklerin bağlanma enerjileri (kcal/mol), aromatik karbon sayıları ve ligandların yapısındaki dönebilir bağ sayılarına yer verilmiştir. Bu veriler, ligandların yapısal özellikleri ve bağlanma afiniteleri arasındaki ilişkiyi yorumlama aşamasında yardımcı olmuştur. Bağ enerjisi eşik değeri -6,0 kcal/mol olarak belirlenmiş, bu değerden yüksek bağ enerjisine sahip kenetlenmeler ileri analizlere dahil edilmemiştir. Birden fazla hedef molekülü ile -6.0 kcal/mol’den daha düşük bağlanma enerjisine sahip proteinler için, yalnızca en düşük bağlanma enerjisi gösteren etkileşim değerlendirmeye alınmıştır. Bu doğrultuda ileri analizlere -8.5 kcal/mol bağlanma enerjisiyle AKT1- Elajik asit etkileşimi, -9.1 kcal/mol bağlanma enerjisiyle PTGS2- Kateşin etkileşimi ve -6.0 kcal/mol bağlanma enerjisiyle TLR4- Kafeik asit etkileşimleri dahil edilmiştir.

Çizelge 3.11. Anahtar proteinlerin moleküler kenetlenme analizi sonuçları

AKT1			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Kuersetin	-7.9	15	2
Elajik Asit	-8.5	12	2
İzohamnetin	-7.9	15	6
Mirisetin	-7.4	15	7
ALB			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Protokateşuik Asit	-5.8	6	4
JUN			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Elajik Asit	-4.0	12	2

Çizelge 3.12. Anahtar proteinlerin moleküler kenetlenme analizi sonuçları (devamı)

Gallik Asit	-3.8	6	5
PTGS2			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Kateşin	-9.1	12	6
Elajik Asit	-8.5	14	4
Ferulik Asit	-6.3	6	5
STAT3			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Kafeik Asit	-5,8	6	5
Ferulik Asit	-5.8	6	5
TLR4			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Kafeik Asit	-6.0	6	5
Ferulik Asit	-4.8	6	5
P-Kumarik Asit	-5.2	6	4
TNF			
	Bağ Enerjisi	Aromatik Karbon Sayısı	Dönebilir Bağ Sayısı
Şikimik Asit	-5.5	5	5

### 3.8.2 Protein-Ligand Etkileşimlerinin İncelenmesi ve Görselleştirilmesi

Bu çalışmada moleküler kenetlenme analizlerine ek olarak hedef proteinlerde yer alan ilaçlanabilir cepler (druggable pockets) incelenmiş ve bileşiklerin bu ceplerle olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu analizin amacı, Aronia melanocarpa'dan elde edilen bileşiklerin bağlandığı bölgelerin, ilaç geliştirme sürecinde öncelikli değerlendirilen alanlar olup olmadığını anlamaktır. Yapılan analizler, incelenen bileşiklerin (elajik asit, kateşin, kafeik asit) hedef proteinleri AKT1, PTGS2 ve TLR4'ün ilaçlanabilir cepleri içerisinde veya yakınında konumlandığını göstermiştir (Şekil 3.8-A, Şekil 3.10-A, Şekil 3.12-A). Bu durum, seçilen bileşiklerin terapötik potansiyel taşıdığına işaret etmektedir. Ayrıca, ilaçlanabilir cep analizi, ligandların rastgele değil, yapısal olarak avantajlı ve bağlanma açısından tercih edilen bölgeleri hedeflediğini gösterir niteliktedir.

Çalışma sonucunda belirlenen üç hedef protein için ligand bağlanma bölgeleri, etkileşimde oldukları amino asitler ve bağlanma cepleri konumları detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Bağlanma ceplerinin tahmini amacıyla ProteinPlus veri tabanına asit DogSiteScorer uzantısı ile oluşturulan görseller Şekil 3.8-A, Şekil 3.10-A ve Şekil 3.12-A'da

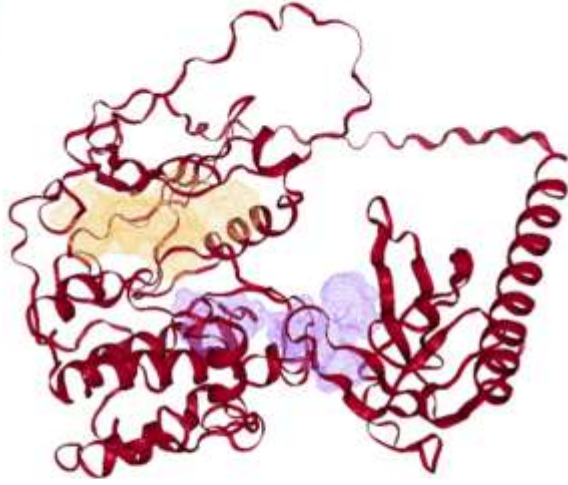
verilmiştir. Ligand-protein etkileşimlerinin ayrıntılı gösterimi için kullanılan PoseView analizlerinin sonuçları Şekil 3.9, Şekil 3.11 ve Şekil 3.13'te yer almaktadır. PyMOL yazılımı ile elde edilen yapısal görselleştirmeler ise Şekil 3.8-B, Şekil 3.10-B ve Şekil 3.12-B'de sunulmuştur.

### 3.8.2.1 AKT1-Elajik Asit

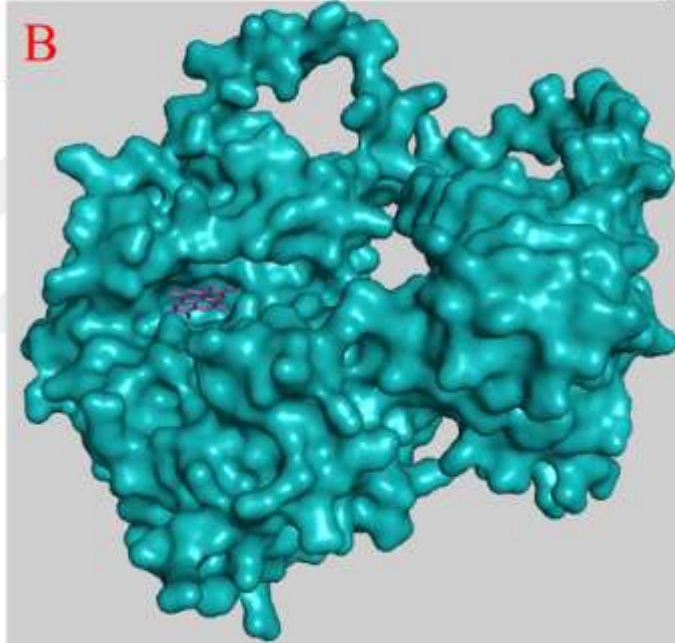
DoGSiteScorer analizi sonucunda AKT1 proteini yüzeyindeki iki adet bağlanma cebi incelenmiştir. P1 cebi, 0.80'lik ilaçlanabilirlik skoru, 1619.26 Å<sup>3</sup> hacmi ve 1786.42 Å<sup>2</sup> yüzey alanı ile oldukça büyük ve erişilebilir bir bağlanma bölgesi olarak değerlendirilmiştir. Bu parametreler, P1'in küçük moleküllerin bağlanması açısından güçlü bir aday olduğunu göstermektedir. P2 cebi ise 0.84'lük daha yüksek bir ilaçlanabilirlik skoruna sahip olup, 791.75 Å<sup>3</sup> hacim ve 1000.16 Å<sup>2</sup> yüzey alanı değerleriyle P1'e kıyasla daha küçük olmasına rağmen, yüksek ilaçlanabilirlik potansiyeli ile dikkat çekmektedir. Bu bulgular sonucunda, yüksek skoru nedeniyle P2 cebinin de hacmi küçük olmasına rağmen P1 cebi kadar dikkate alınması gereken bir bölge olduğunu düşündürmektedir. Şekil 3.8-A'da sarı renk ile gösterilen yapı P1 cebini, mor renk ile gösterilen yapı ise P2 cebini temsil etmektedir. Bu görsel temsil, her iki cebin yapısal konumlarını karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktadır.

AKT1'e bağlanan elajik asitin analiz sonuçlarında, ligandın belirlenen bağlanma cebi içerisinde konumlandığı ve bu bölgeye yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan analizlerde, elajik asitin AKT1 üzerindeki Asp292, Glu228 ve Ala230 amino asitleri ile bağ yaptığı tespit edilmiştir. Bağ yapılan amino asit kalıntılarının AKT1 proteininin kinaz domaininde yer aldığı görülmüştür. Bu durum, elajik asitin fonksiyonel bölgeye bağlanarak proteinin biyolojik aktivitesini etkileyebileceğine işaret etmektedir. DoGSiteScorer aracıyla tanımlanan bağlanma paketleri Şekil 3.8-A'da sunulmuştur. Şekil 3.8-B'de ise PyMOL ile oluşturulan üç boyutlu yapıda elajik asitin bağlandığı konum görselleştirilmiştir. Görselde yer alan mavi renkli yüzey, AKT1 proteininin üç boyutlu moleküler yapısının yüzeyini temsil etmektedir. Elajik asit bağlanma bölgesinde mor renkte ve çubuk yapıda gösterilerek molekülün iki boyutlu yapısı ve protein içerisindeki konumu detaylı şekilde sunulmaktadır. PoseView diyagramı, ligandın proteindeki anahtar amino asitlerle kurduğu hidrojen bağlarını göstermektedir (Şekil 3.9). Diyagram üzerindeki siyah kesik çizgiler kurulan hidrojen bağlarını temsil etmektedir.

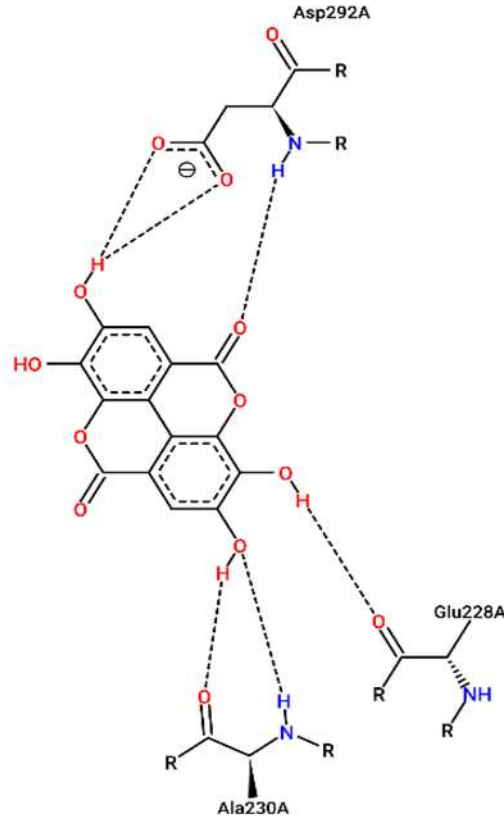
A



B



Şekil 3.8. AKT1-Elajik asit etkileşiminin görselleştirilmesi. A. AKT1 ilaçlanabilir cepleri. B. AKT1- Elajik asit moleküler kenetlenme sonucunun PyMOL ile gösterilmesi



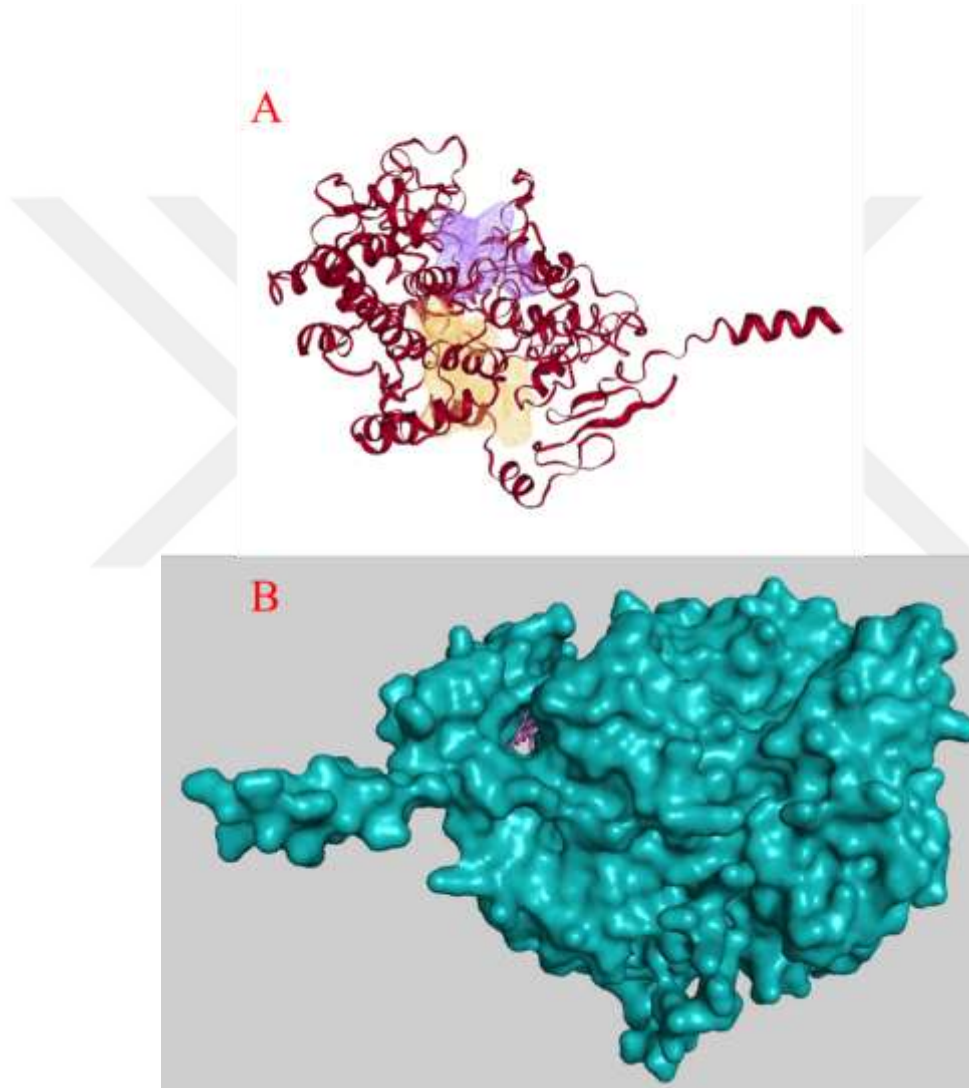
Şekil 3.9. AKT1- Elajik asit etkileşim diyagramı

### 3.8.2.2 PTGS2-Kateşin

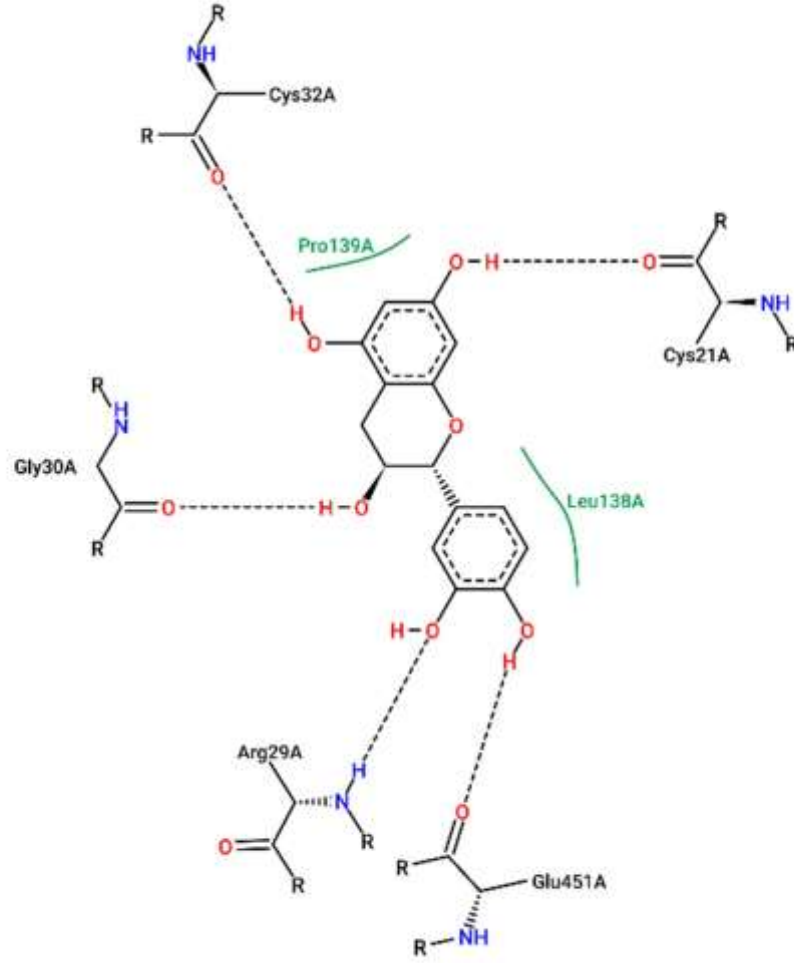
Kateşin molekülü, PTGS2 proteininin aktif bölgesine yerleşerek etkileşimler kurmuştur. DoGSiteScorer analizi sonucunda PTGS2 proteini yüzeyinde tanımlanan bağlanma cepleri incelendiğinde P1 cebinin 0.81 ilaçlanabilirlik skoru, 2034.24 Å<sup>3</sup> hacim ve 2252.87 Å<sup>2</sup> yüzey alanı değerleri ile oldukça geniş ve erişilebilir bir bağlanma bölgesi olduğu belirlenmiştir. P2 cebinin ise 0.81 ilaçlanabilirlik skoru, 1142.54 Å<sup>3</sup> hacim ve 1142.54 Å<sup>2</sup> yüzey alanı ile elverişli bir bağlanma bölgesi oluşturmaktadır. Yapılan analizlerde kateşin'in PTGS2 üzerindeki Tyr355, Arg120 ve Ser530 amino asitleri ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu amino asitlerin, PTGS2 proteininin enzimatik aktif bölgesinde yer alması, bu etkileşimin proteinin biyolojik işlevini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Şekil 3.10-A'da sarı renk ile gösterilen yapı P1 cebini, mor renk ile gösterilen yapı ise P2 cebini temsil etmektedir. Bu görsel temsil, her iki cebin yapısal konumlarını karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktadır.

DoGSiteScorer kullanılarak elde edilen bağlanma cepleri Şekil 3.10-A'da gösterilmiştir. PoseView diyagramı, kateşinin bağlandığı bölgedeki kritik amino asit kalıntılarıyla kurulan

etkileşimleri detaylandırmaktadır (Şekil 3.11). Diyagram üzerinde hidrojen bağları siyah kesikli çizgiler ile, ligand ile hidrofobik etkileşimler kuran protein kalıntıları ise yeşil renkte gösterilmiştir. Şekil 3.10-B'de gösterilen PyMOL görüntüsü, kateşinin protein üzerinde bağlandığı bölgeyi üç boyutlu yapıda göstermektedir. Görselde yer alan mavi renkli yüzey, PTGS2 proteininin üç boyutlu moleküler yapısının yüzeyini temsil etmektedir. Kateşin bağlanma bölgesinde mor renkte ve çubuk yapıda gösterilerek molekülün iki boyutlu yapısı ve protein içerisindeki konumu detaylı şekilde sunulmaktadır.



Şekil 3.10. PTGS2-Kateşin etkileşiminin görselleştirilmesi. A. PTGS2 İlaçlanabilir Cepleri. B. PTGS2-Kateşin moleküler kenetlenme sonucunun PyMOL ile gösterilmesi



Şekil 3.11. PTGS2-Kateşin etkileşim diyagramı

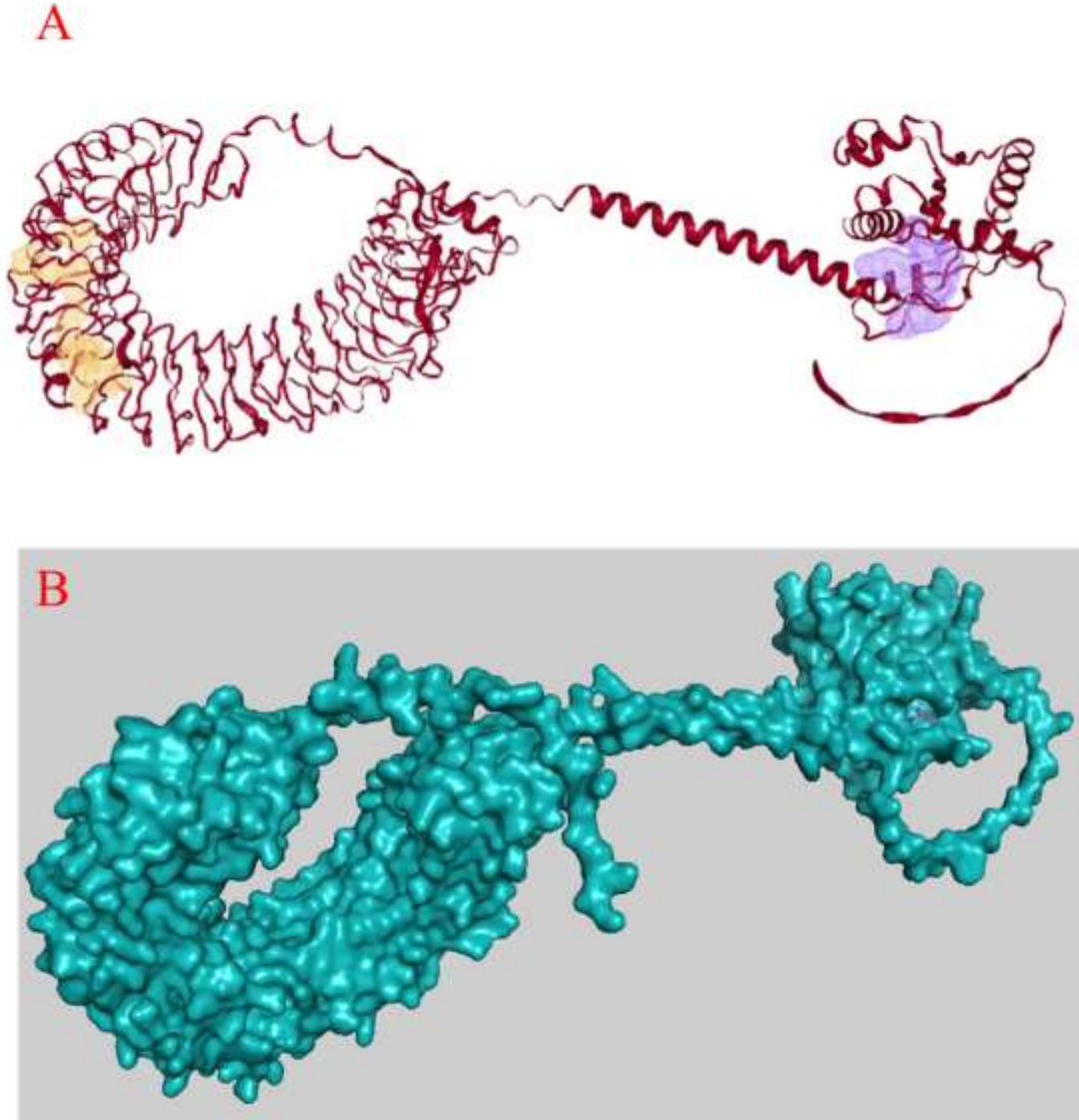
### 3.8.2.3 TLR4-Kafeik Asit

Kafeik asit, TLR4 proteini ile etkileşimlerinde aktif bölgeye yakın konumda stabil bir bağlanma sergilemiştir. DoGSiteScorer analizi sonucunda TLR4 proteini yüzeyindeki iki potansiyel bağlanma cebi incelenmiştir. Paket 1, 0.86'lık ilaçlanabilirlik skoru, 839.67 Å<sup>3</sup> hacim ve 887.56 Å<sup>2</sup> yüzey alanı ile yüksek ilaçlanabilirlik potansiyeli gösteren bir bağlanma bölgesi olarak tanımlanmıştır. Paket 2 ise 0.83 ilaçlanabilirlik skoru, 734.88 Å<sup>3</sup> hacim ve 1112.4 Å<sup>2</sup> yüzey alanına sahip olup, paket 1'e kıyasla biraz daha küçük olmasına rağmen ilaç tasarımı açısından dikkate değer özellikler sergilemektedir. Şekil 3.12-A'da sarı renk ile gösterilen yapı P1 cebini, mor renk ile gösterilen yapı ise P2 cebini temsil etmektedir. Bu görsel temsil, her iki cebin yapısal konumlarını karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktadır.

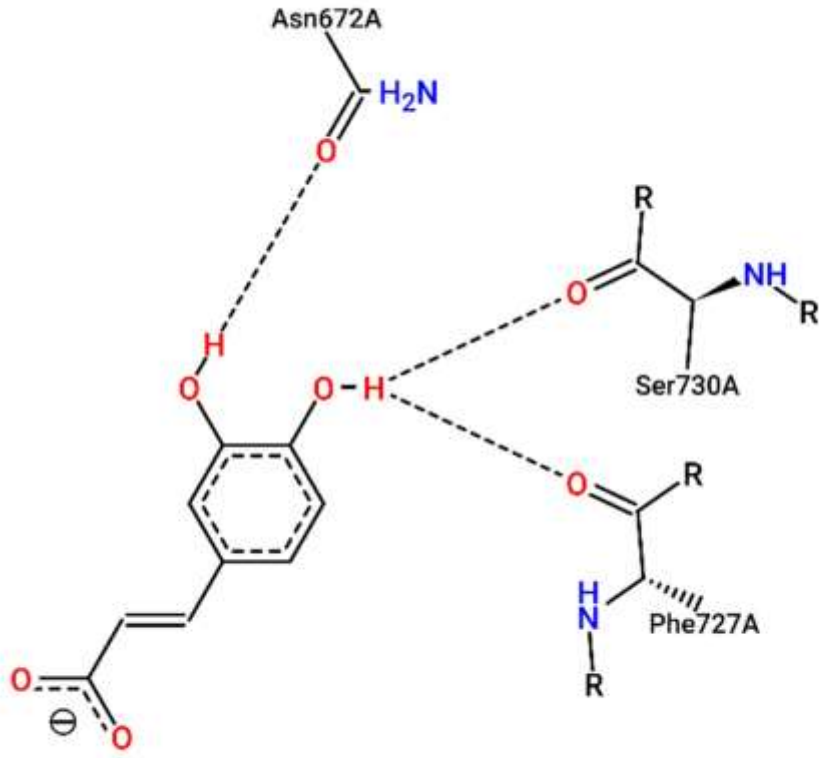
Yapılan analizlerde, kafeik asidin TLR4 proteini üzerinde Asn672, Phe727 ve Ser730 amino asitleriyle bağlandığı görülmüştür. Bu amino asitlerin, TLR4 proteininin

Toll/Interleukin-1 Receptor (TIR) domaini içinde yer aldığı belirlenmiştir. Bu bağlanma konumu, sinyal iletiminde görevli olan TIR domaini üzerinde gerçekleştiği için, kafeik asidin TLR4 aracılı sinyal yolları üzerinde potansiyel inhibitör etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

DoGSiteScorer ile belirlenen bağlanma cepleri ve bu ceplerin konumları Şekil 3.12-A'da verilmiştir. PoseView diyagramında kafeik asitin bağ yaptığı amino asitler ve bağ türleri detaylandırılmıştır (Şekil 3.12). Diyagram üzerinde siyah kesikli çizgiler hidrojen bağlarını temsil etmektedir. Ligandın TLR4 üzerindeki konumu ve üç boyutlu bağlanma şeklini ortaya koyan PyMOL görüntüsü Şekil 3.12-B'de yer almaktadır. PyMOL programı kullanılarak oluşturulan görselde yer alan mavi renkli yüzey, TLR4 proteininin üç boyutlu moleküler yapısının yüzeyini temsil etmektedir. Kafeik asit bağlanma bölgesinde mor renkte ve çubuk yapıda gösterilerek molekülün iki boyutlu yapısı ve protein içerisindeki konumu detaylı şekilde sunulmaktadır.



Şekil 3.12. TLR4- kafeik asit etkileşiminin görselleştirilmesi. A. DoGSiteScorer ile elde edilen TLR4'ün bağlanma bölgeleri. B. PyMOL ile oluşturulan TLR4'ün üç boyutlu yapısı ve ligand bağlanma pozisyonu



Şekil 3.13. TLR4-Kafeik asit etkileşimlerinin PoseView diyagramı

#### 4. TARTIŞMA

Hiperglisemi, kan glukoz düzeylerinin fizyolojik sınırların üzerine çıkmasıyla tanımlanan bir durumdur ve T2DM gibi metabolik hastalıkların komplikasyonlarında merkezi bir rol oynamaktadır (Davies vd., 2022). Günümüzde obezite oranlarındaki artış, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve yaşlanan nüfus gibi faktörler, hiperglisemi prevalansının küresel düzeyde belirgin biçimde artmasına neden olmaktadır (World Health Organization, 2024). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 yılı verilerine göre, dünya genelinde 20–79 yaş arası yaklaşık 537 milyon kişiye diyabet tanısı konmuştur. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması öngörülmektedir. Türkiye'de ise aynı yaş grubundaki diyabet prevalansı %15,9 düzeyinde olup, bu oran Avrupa ortalamasının üzerindedir. Bu durum, Türkiye'de yaklaşık 9 milyon yetişkinin diyabetle yaşadığını göstermektedir (Sun vd., 2022).

Hipergliseminin uzun süre kontrol altına alınamaması, koroner arter hastalığı, inme, nefropati, diyabetik retinopati ve periferik nöropati gibi ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır (Forbes ve Cooper, 2013). Söz konusu komplikasyonlar, bireylerin yaşam kalitesinde düşüşe neden olmasının yanı sıra, toplumsal düzeyde iş gücü kaybı ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Diyabet ve hiperglisemiye bağlı komplikasyonların küresel sağlık harcamaları üzerindeki etkisi de dikkate değerdir. IDF'nin 2021 raporuna göre, diyabetle ilişkili doğrudan sağlık harcamaları dünya genelinde 966 milyar Amerikan dolarını aşmıştır. Bu rakam, 2011 yılına kıyasla %316'lık bir artışı temsil etmektedir (Sun vd., 2022). Hastanede yatış, uzun süreli ilaç tedavileri, organ hasarlarının yönetimi ve bakım hizmetleri bu maliyetin başlıca bileşenleri arasında yer almaktadır (Bommer vd., 2017). Bu veriler ışığında, hiperglisemi yalnızca bireysel düzeyde değil, aynı zamanda toplumsal ve ekonomik açıdan da öncelikli bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmalıdır. Etkin izlem ve müdahale stratejileri geliştirilmediği takdirde, hipergliseminin yol açtığı yük önümüzdeki yıllarda daha da artacaktır.

Doğal ürünlerin diyabet ve hiperglisemi tedavisinde taşıdığı potansiyel, geleneksel farmakolojik yaklaşımlara alternatif veya tamamlayıcı bir seçenek olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir (Patel, Kumar, Laloo ve Hemalatha, 2012). Bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşikler; düşük yan etki profilleri, çok yönlü etki mekanizmaları ve kronik hastalıklarla ilişkili oksidatif stres ile inflamasyonu azaltma yetenekleri sayesinde ön plana çıkmaktadır (Kooti,

Farokhipour, Asadzadeh, Ashtary-Larky ve Asadi-Samani, 2016). Bu bağlamda aronya, zengin fenolik bileşik, flavonoid, antosiyanin ve organik asit içeriğiyle dikkat çekmektedir. Çeşitli in vivo ve in vitro çalışmalar, aronya meyvesinin antidiyabetik etkilerini desteklemektedir. Özellikle antosiyanin içeriğinin yüksek olması, bu meyvenin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini artıran önemli bir özellik olarak öne çıkmaktadır (Valcheva-Kuzmanova ve Belcheva, 2006)

Antosiyaninlerin; insülin duyarlılığını artırma, glukoz Emilimini düzenleme ve pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonlarını koruma gibi etkileri olduğu bilinmektedir (Jakobek vd., 2012). Ayrıca bu bileşiklerin, diyabetle ilişkili komplikasyonlarda rol oynayan oksidatif stresin azaltılmasında da etkili oldukları rapor edilmiştir (Törrönen vd., 2012). Polifenol sınıfında yer alan proantosiyanidinlerin, insülin reseptör sinyal yollarını aktive ederek hücre içine glukoz alımını kolaylaştırdığı ve GLUT4 translokasyonunu artırdığı rapor edilmiştir (Hanhineva vd., 2010). Bu mekanizmalar, insülin direncinin azalması yoluyla kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Aronyanın polifenolik bileşenlerinin inflamatuvar yanıtlar üzerinde de düzenleyici etkiler gösterdiği ifade edilmektedir. Özellikle hücre döngüsü ve sağkalımı düzenleyen NF- $\kappa$ B ve MAPK gibi sinyal yolları üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olduğu; bunun da IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı gösterilmiştir (Zapolska-Downar, Bryk, Małeckı, Hajdukiewicz ve Sitkiewicz, 2012).

Bu çalışmada, ağ farmakolojisi analizleri aracılığıyla aronya meyve bileşiklerinin hiperglisemi ile ilişkili anahtar hedef proteinleri belirlenmiştir (Çizelge 3.4). Moleküler kenetlenme analizleri bu proteinlerden AKT1, PTGS2 ve TLR4'ün sırasıyla elajik asit, kateşin ve kafeik asit tarafından yüksek bağlanma afinitesi ile hedeflendiğini ortaya koymuştur (Tablo ..). Bu durum, söz konusu doğal bileşenlerin hem metabolik hem de inflamatuvar düzenleme süreçlerine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Moleküler kenetlenme analizleri, aronyanın hiperglisemiye bağlı moleküler hedefler üzerinde anlamlı etkilere sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir (King ve Bolling, 2020; Kulling ve Rawel, 2008).

AKT1, insülin sinyal yolunun merkezi bir bileşeni olup, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde kritik göreve sahiptir (Song, Ouyang ve Bao, 2005). İnsülinin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanması reseptörün otofosforilasyonunu tetikler ve ardından insülin reseptör substrat (IRS) proteinlerin fosforilasyonu gerçekleşir (Huang ve Sheibani, 2008). Fosforile IRS proteinleri, fosfoinositid 3-kinazı (PI3K) aktive eder. Aktive PI3K, membran yüzeyindeki fosfolipid PIP2'yi PIP3'e dönüştürür (Song vd., 2005). PIP3 birikimi, AKT1'in

zar yüzeyine yerleşmesini sağlar. AKT1, Thr308 pozisyonunda PDK1, Ser473 pozisyonunda ise mTORC2 tarafından fosforile edilerek aktif hale gelir (Lindhurst vd., 2011). Aktif AKT1, GLUT4 taşıyıcılarının hücre zarına translokasyonunu tetikler; böylece glukozun hücre içine alınması artar, glukoneogenez inhibe edilir, glikojen sentezi desteklenir ve lipogenez uyarılır (Saltiel ve Kahn, 2001). İnsülin direnci durumlarında ise AKT1 aktivasyonu yetersiz kalır, GLUT4 translokasyonu sekteye uğrar ve sonuç olarak hiperglisemi gelişir (Whiteman, Cho ve Birnbaum, 2002).

AKT1'in aşırı aktivasyonu ise hücre proliferasyonunu artırarak tümör gelişimine zemin hazırlayabilir (Lindhurst vd., 2011). Örneğin, Albury-Warren ve ark. (2015) transgenik AKT1 miyristole (Myr) fare modeli, pankreasta aşırı aktif AKT1'in glukoz homeostazı üzerindeki olumsuz etkilerini ortaya koymuştur. AKT1Myr farelerde süttten kesilme döneminden itibaren açlık dışı hiperglisemi gözlenmiş, bu durum 20 haftadan sonra açlık hiperglisemisine dönüşerek belirginleşmiştir. Ayrıca bu farelerde glukoz intoleransı da rapor edilmiştir. Doxycycline tedavisi ile AKT1 aşırı aktivasyonu baskılanan farelerde hiperglisemi ve glukoz intoleransı sağlıklı kontrol seviyelerine geri dönmüştür. Bu bulgular, AKT1'in aşırı aktivasyonunun glukoz metabolizmasında önemli bozukluklara yol açtığını göstermektedir (Albury-Warren, Pandey, Spinel, Masternak ve Altomare, 2015). Ayrıca, bu farelerin pankreatik adacıklarında alfa hücre dağılımında morfolojik değişiklikler ve glukagon seviyelerinde belirgin artışlar gözlenmiştir; bu da AKT1 aşırı aktivasyonunun alfa hücre fonksiyonlarını bozabileceğine işaret etmektedir.

AKT inhibitörlerinin kullanımı ise geçici insülin direnci ve hiperglisemiye neden olabilmektedir (Carlson, 2013). Bu durum, AKT inhibitörlerinin AKT1 ve AKT2 izoformlarını inhibe etmesi sonucu, GLUT4 taşıyıcılarının plazma membranına yerleşmesinin engellenmesi ve hücre içi glukoz alımının azalmasıyla açıklanmaktadır (Cherrin vd., 2010). Buna ek olarak, retinal endotel hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek glukoz seviyelerinin Src ve PI3K/AKT1 sinyal yolunu aktive ettiği gözlemlenmiş, böylece hipergliseminin belirli hücre tiplerinde AKT1 aktivasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (Huang ve Sheibani, 2008).

Başka bir çalışmada ise yüksek glukoz seviyelerinin, TSC22D4 proteini ile AKT1 arasındaki etkileşimi zayıflattığı gösterilmiştir (Demir vd., 2022). T2DM fare modellerinde TSC22D4, TGF- $\beta$ 1 ile uyarılmış ve hepatik TSC22D4 ekspresyonu, karaciğer hasarı veya kanser kaşeksisi gibi durumlarda artmıştır. TSC22D4 ifadesinin hedeflenmesi, insülin direnci ve hiperglisemiye hafifletmekte, karaciğer lipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesine

katkıda bulunmaktadır. Ayrıca obezite hastalarının karaciğerlerinde TSC22D4 ekspresyonunun yüksek olması ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TSC22D4, yeni bir AKT1 etkileşeni olarak tanımlanmış ve açlık durumunda bu proteinin AKT1 ile etkileşiminin bazal AKT fosforilasyonunu azaltarak insülin duyarlılığını teşvik ettiği gösterilmiştir. İnsülin enjeksiyonu veya beslenme, hepatik TSC22D4-AKT1 etkileşimini zayıflatmaktadır. Fare modellerinde TSC22D4'ün karaciğerde silinmesi AKT1 aktivitesini artırarak insülin etkilerini iyileştirmekte ve glukoz toleransını artırmaktadır (Demir vd., 2022).

GDM tanılı kadınların plasenta dokularında AKT1 ekspresyon seviyelerinin sağlıklı hamile kadınlara göre anlamlı şekilde farklılaştığı bildirilmiştir (Turkyılmaz vd., 2024). GDM hastalarının plasentalarında AKT1 gen ekspresyonu artarken, MAPK8 gen ekspresyonunda düşüş gözlenmiştir. Her iki genin de insülin direnci ve hücre sinyalizasyonu süreçlerinde kritik rolü bulunmaktadır (Miao vd., 2022; Solinas, Naugler, Galimi, Lee ve Karin, 2006; Yan, He, Lv, Yang ve Yuan, 2024). Bu farklı ekspresyon paternleri, bu genlerin GDM patofizyolojisinde önemli işlevlere sahip olduğunu göstermektedir.

AKT1 genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP), T2DM ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı düşünülmekteydi (Matsubara et al., 2001). Ancak sonraki çalışmalar, belirli AKT1 SNP'lerinin T2DM riskini etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Çin Han popülasyonunda yapılan çalışmalarda, rs2494746 CG/GG genotiplerinin homozigot CC'ye kıyasla T2DM riskini artırdığı (OR = 1.79), rs2494738 GG genotipinin ise AA genotipine göre yaklaşık 2.22 kat daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (Yin vd., 2017). Ayrıca rs2494738 ve rs3803304 haplotipi T2DM ile ilişkilendirilmiştir. Çin popülasyonundaki başka bir çalışma, rs2498786 GG genotipinin AKT1 protein düzeylerini anlamlı derecede yükselttiğini rapor etmiştir (Li vd., 2023). Meksika kökenli bireylerde ise rs1130214 polimorfizmi incelenmiş, GT genotipinin T2DM hastalarında daha yüksek frekansla bulunduğu ve hastalık için duyarlılık faktörü olabileceği belirtilmiştir (Arámbul-Carrillo, Ramos-Márquez ve a del Carmen Carrillo-Pérez, 2015). Ancak bu genetik varyantların T2DM patogenezi etkileyen moleküler mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Elajik asit, antioksidan, antiinflamatuvar ve antidiabetik özellikleri ile dikkat çeken doğal bir polifenol olup, son yıllarda metabolik hastalıklar üzerindeki etkileri çeşitli in vitro, in vivo ve klinik çalışmalarla ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada, moleküler yerleştirme analizleri ile elajik asidin AKT1 proteinine ile yüksek bağlanma afinitesi gösterdiği (-8.5 kcal/mol) tespit edilmiştir (Çizelge 3.9). Elajik asit ile AKT1 proteini arasındaki etkileşimler

detaylı olarak incelendiğinde, elajik asidin proteine Glu228, Ala230 ve Asp292 amino asitleri aracılığıyla bağlandığı tespit edilmiştir (Şekil 3.9). Bu aminoasitler, AKT1'in kinaz domaininin N-terminal lobunda yer almakta olup, ATP bağlanması ve substrat tanıma süreçlerinde kritik öneme sahiptir (Wu vd., 2010). Özellikle Ala230, ATP bağlanmasını stabilize eden yapısal bölgelerin bir parçası olup, bu bölgede meydana gelebilecek değişikliklerin AKT1'in katalitik aktivitesi üzerinde doğrudan etkili olabileceği bildirilmiştir (Kumar, Kabekkodu ve Pai, 2025). Asp292 ise kinaz bölgesinin C-terminal lobunda yer almakta ve ATP'nin  $\gamma$ -fosfat grubunun konumlanması ve fosforilasyon süreci açısından belirleyici bir rol oynamaktadır (Alwhaibi, Verma, Adil ve Somanath, 2019). Bu bağlamda, AKT1'in enzimatik aktivitesinin gerçekleştiği bölge olan kinaz domaini, protein-ligand etkileşimleri açısından özel bir öneme sahiptir (Carlson, 2013). AKT1 proteininin 292. pozisyonundaki Asp'nin evrimsel olarak korunduğu, proteinin yüzeyinde yer aldığı ve işlevsel olarak sınıflandırıldığı rapor edilmiştir (Yariv vd., 2023). Bu durum, Asp292'nin protein fonksiyonu açısından kritik bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. Genellikle yüzeyde konumlanan ve yüksek korunmuşluk gösteren pozisyonların, protein-ligand ve protein-protein etkileşimleri ile enzimatik kataliz gibi biyolojik olarak önemli süreçlerde görev aldığı bilinmektedir (Ashkenazy vd., 2016). Elajik asidin PI3K/AKT yolunu inhibe ederek bu aşırı aktivasyonu baskıladığı, FOXO3 ekspresyonunu azalttığı ve bu yolla mezangial hücre hasarını önleyerek diyabetik nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları hafifletebildiği gösterilmiştir (Hoang, Dao ve Lam, 2024; Lin vd., 2021). Elajik asidin, TGF- $\beta$ 1/Smad3 ve  $\alpha$ -SMA gibi fibrotik belirteçlerin ekspresyonunu baskılayarak böbrek fibrozisini engellediği, ayrıca AGE birikimini önleyerek diyabetik nefropati gelişimini yavaşlattığı da bildirilmiştir (Sarıbaş, Yıldız ve Gorgulu, 2022).

Preklinik hayvan çalışmalarında, streptozotosin ile diyabetik hale getirilen sıçanlara uygulanan elajik asid, kan glukoz düzeylerinde anlamlı azalma ve insülin düzeylerinde artış sağlamıştır. Bununla birlikte, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde azalma, antiinflamatuvar sitokin IL-10 düzeyinde ise artış gözlemlenmiştir (Farbood vd., 2019). HepG2 hücreleri üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada ise elajik asidin, yüksek glukoz koşullarında miR-223/Keap1-Nrf2 yolunu aktive ederek antioksidan savunmayı artırdığı ve insülin hassasiyetini iyileştirdiği raporlanmıştır (Ding vd., 2019).

Klinik düzeyde yapılan müdahale çalışmalarında da elajik asidin metabolik parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Sekiz hafta boyunca günde 180 mg elajik asit takviyesi alan T2DM'li bireylerde açlık glukozu, insülin, HOMA-IR, HbA1c, lipid profilleri ve

oksidatif stres/inflamasyon göstergelerinde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir (Ghadimi vd., 2021). Benzer şekilde, metabolik sendromlu hastalar ile yapılan çalışmada, 500 mg/gün elajik asidin uygulaması sonucunda açlık glukozu ve insülin düzeylerinde azalma, insülin duyarlılığında artış, HDL düzeyinde yükselme, total kolesterol, trigliserid, bel çevresi ve kan basıncında ise düşüş tespit edilmiştir (Hidalgo-Lozada vd., 2022).

Elajik asidin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri, NF- $\kappa$ B, COX-2 ve NOX4 gibi prooksidan sinyallerin baskılanması ve Nrf2, HO-1, PPAR- $\gamma$  gibi hücrel savunma mekanizmalarının aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir (Ghazaei vd., 2024). Oksidatif stresin insülin direnci oluşumunda önemli rol oynadığı göz önüne alındığında (Houstis, Rosen ve Lander, 2006), Rosen, & Lander, 2006), elajik asidin ROS azaltıcı etkisi, insülin sinyallemesini koruyarak hücrel homeostazın devamına katkı sunmaktadır (Rozentsvit vd., 2017).

Bu çalışmada gerçekleştirilen moleküler kenetlenme analizleri, aronya meyvesi bileşiklerinden kateşinin, PTGS2 proteini ile yüksek bağlanma afinitesi sergileyerek etkileşime girdiğini göstermiştir. Kateşin'in PTGS2'ye -9.1 kcal/mol bağlanma enerjisi ile bağlandığı ve bu etkileşimin proteinin N-terminal dimerizasyon bölgesindeki Gly30A, Cys32A, Cys21A, Arg29A ve C-terminal katalitik bölgedeki Glu451A kalıntıları üzerinden gerçekleştiği tespit edilmiştir (Çizelge 3.9) (Şekil 3.11). Bu kalıntılar, PTGS2'nin enzimatik aktivitesi ve substrat bağlanma konfigürasyonu açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle Glu451A, prostaglandin sentezinde görev alan aktif bölgeyi oluşturarak kateşinin kompetitif inhibitör olarak etki gösterebileceğini desteklemektedir. Bu bağlanma biçimi, hem enzimatik aktiviteyi doğrudan inhibe etme, hem de enzim dimerizasyonunu bozarak fonksiyonel yapı üzerinde baskı oluşturma potansiyeline sahiptir.

PTGS2, özellikle T2DM'de sıkça gözlenen kronik inflamasyonla ilişkilendirilen bir enzimdir. Proinflamatuvar prostaglandinlerin üretiminden sorumlu olan bu enzim, pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve insülin sekresyonu üzerinde kritik etkiler oluşturabilmektedir. PTGS2'nin glikoz uyarımı ile artış gösterdiği ve bu artışın insülin salgısını inhibe edebileceği daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (Konheim ve Wolford, 2003). Ayrıca PTGS2, enflamatuvar süreçlerde de önemli bir role sahiptir. CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi belirteçlerle ilişkili kronik inflamasyonun T2DM gelişiminde etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Hotamisligil, 2005; Pradhan, Manson, Rifai, Buring ve Ridker, 2001).

PTGS2 gen varyantlarının da T2DM'ye genetik yatkınlığı artırabileceği bildirilmiştir (Lucy Baldeón vd., 2015). Özellikle rs20417 gibi polimorfizmler, Pima Kızılderililerinde T2DM ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. rs20417 CC genotipini taşıyan bireylerde T2DM prevalansının %30 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Konheim ve Wolford, 2003). Ayrıca, PTGS2 ile ilişkili uzun kodlamayan RNA'ların (lncRNA) yüksek glikoz seviyelerinde arttığı ve bu artışın insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Chen vd., 2021). HG-INS-1 hücrelerinde yapılan fonksiyonel analizlerde, lncRNA PTGS2'nin susturulmasının yüksek glukoz nedeniyle beta hücre disfonksiyonunu iyileştirerek insülin salgısının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, PTGS2'nin hem genetik hem epigenetik düzeyde diyabet gelişiminde aktif rol oynadığını ortaya koymaktadır (Chen vd., 2021).

PTGS2'nin fonksiyonu yalnızca inflamatuvar süreçlerle sınırlı değildir. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen T1DM modellerinde yapılan çalışmalar, PTGS2'nin belirli koşullarda  $\beta$ -hücreler üzerinde koruyucu etkiler oluşturabileceğini göstermektedir. PTGS2 geninden yoksun farelerde STZ uygulaması sonrası, hem insülin üretiminin belirgin biçimde azaldığı hem de mortalitenin anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Fenske ve Kimple, 2018; Hama vd., 2007; Vennemann vd., 2012). Bu koruyucu etkinin prostaglandin E<sub>2</sub> aracılığıyla PTGER2 ve PTGER4 reseptörleri üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Dolayısıyla PTGS2'nin inhibitörleri, özellikle T1DM modellerinde istenmeyen sonuçlara yol açabilir (Vennemann vd., 2012).

Bu bulgular, PTGS2'nin koşullara bağlı olarak çift yönlü etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. T2DM'de inflamatuvar yükün baskılanması amacıyla PTGS2 inhibisyonu faydalı olabilirken, T1DM gibi  $\beta$ -hücre hasarının ön planda olduğu patolojilerde bu inhibitör etki zararlı sonuçlar doğurabilir. Kateşinin PTGS2'ye bağlanarak enzimatik aktiviteyi baskılaması, T2DM'deki proinflamatuvar prostaglandin sentezinin azaltılmasına ve dolayısıyla insülin direncinin hafifletilmesine katkı sağlayabilir. Nitekim hayvan modellerinde kateşin tedavisi plazma glukoz seviyelerinin düşmesine, oksidatif stresin azalmasına ve  $\beta$ -hücrelerin korunmasına katkı sağlamıştır (Samarghandian, Azimi-Nezhad ve Farkhondeh, 2017). Meta-analizler, kateşin takviyelerinin açlık kan şekerini hafifçe düşürdüğünü, açlık insülini üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (Liu vd., 2013). Kateşinler, karbonhidrat metabolizmasını  $\alpha$ -amilaz ve  $\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu yoluyla düzenleyerek postprandiyal glisemiye azaltabilir (Yilmazer-Musa, Griffith, Michels, Schneider ve Frei, 2012). Sonuç

olarak, kateşin-PTGS2 etkileşimi, özellikle T2DM ile ilişkili inflamatuvar süreçlerde potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilebilir.

Moleküler kenetlenme analizleri, kafeik asidin TLR4 proteinine -6.0 kcal/mol'lik bir bağlanma enerjisiyle (Çizelge 3.9), özellikle Asn672, Phe727 ve Ser730 kalıntıları aracılığıyla bağlandığını göstermiştir (Şekil 3.13). Bu amino asitlerin, TLR4'ün sitoplazmik Toll/IL-1 reseptör (TIR) domainine yakın konumda bulunması, moleküler etkileşimin potansiyel biyolojik etkilerini daha anlamlı kılmaktadır (Consortium, 2024; Medzhitov, 2001). TIR domaini, TLR4'ten aşağı sinyal iletimini sağlayan MyD88 gibi adaptör proteinlerle etkileşim bölgesidir. Bu nedenle, kafeik asidin TIR domainine yakın bağlanması, adaptör proteinin bağlanmasını engelleyerek sinyal yolunun aktivasyonunu baskılayabilir (Xu vd., 2000). Bu bulgu, kafeik asidin TLR4'te dimerizasyon veya adaptör bağlanmasını bozarak anti-inflamatuvar etki gösterebileceği hipotezini desteklemektedir.

TLR4, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenidir ve lipopolisakkarit (LPS) gibi patojenle ilişkili moleküllerle etkileşime girerek önemli inflamatuvar sinyal yollarını aktive eder. Bu aktivasyon, başta NF- $\kappa$ B olmak üzere MAPK gibi yolaklar aracılığıyla TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır (Chen vd., 2024; Takeda ve Akira, 2004). Kronik TLR4 aktivasyonu, sistemik inflamasyona katkı sağlayarak insülin direnci ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi metabolik bozuklukların gelişimine yol açabilir (Edfeldt, Swedenborg, Hansson ve Yan, 2002; Huang, Jin, Zhou, Shi ve Jin, 2017).

Kafeik asidin LPS ile indüklenen TLR4/NF- $\kappa$ B yolunu inhibe ettiği ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (He vd., 2024; Pandurangan, Mohebalı, Hasanpourghadi ve Esa, 2022). Bu çalışmalardan elde edilen verilerle uyumlu olarak, bulgularımız kafeik asidin TLR4 üzerindeki doğrudan etkisini desteklemektedir. Özellikle TIR domainine yakın bağlanma, klasik reseptör-ligand etkileşimlerinin ötesinde fonksiyonel önemi olan bir inhibitör etki potansiyeli sunmaktadır.

TLR4'teki aktivasyonun diyabetle ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek glukoz seviyeleri, monositlerde TLR4 ekspresyonunu artırmakta ve NF- $\kappa$ B aktivasyonu yoluyla proinflamatuvar sitokin salınımını tetiklemektedir (Dasu, Devaraj, Zhao, Hwang ve Jialal, 2008). THP-1 monositlerindeki deneysel çalışmalarda, TLR4'ten gelen sinyalin engellenmesi bu proinflamatuvar cevabı baskılamıştır. Ek olarak, diyabetik kardiyomyopati gibi

komplifikasyonların azaltılmasında TLR4 inhibisyonunun olumlu etkileri gözlemlenmiştir (Yuan, Yin ve Jiang, 2022).

Genetik düzeyde incelendiğinde, TLR4 geninde yer alan belirli polimorfizmler (rs4986790, rs4986791) inflamatuvar yanıt üzerinde etkili olabilmekte ve T2DM riskini dolaylı olarak etkileyebilmektedir (Degirmenci vd., 2019). Bu varyantlara sahip bireylerde bazı sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , IL-6) ekspresyon düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir ki bu durum daha düşük inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabilir.

Kronik TLR4 aktivasyonunun insülin direncine katkısını destekleyen mekanizmalar arasında serbest yağ asitlerinin TLR4 üzerinden endotoksik sinyal başlatması, mikrobiyota kaynaklı LPS'nin dolaşıma geçerek reseptörü uyarması ve Fetuin-A gibi ara moleküllerin TLR4 aktivasyonunu modüle etmesi yer almaktadır (N.-Q. Huang et al., 2017). Bu mekanizmalar NF- $\kappa$ B aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımı ile insülin sinyal iletimini bozar ve metabolik dengesizliklere katkı sağlar. Sonuç olarak, moleküler kenetlenme analizlerimizde TLR4'le etkileşime giren kafeik asidin, TIR domainine yakın bağlanma bölgeleri aracılığıyla reseptör fonksiyonunu inhibe etme potansiyeli gösterilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bu durum, kafeik asidin NF- $\kappa$ B yolunun baskılanması ve sitokin ekspresyonunun azaltılması yoluyla sistemik inflamasyonun ve insülin direncinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Bu *in silico* çalışmada ağ farmakolojisi ve moleküler kenetlenme yaklaşımları entegre edilerek aronya bileşenlerinin (elajik asit, kateşin, kafeik asit) hiperglisemiyle ilişkili çoklu hedef proteinlerle (AKT1, PTGS2, TLR4) potansiyel etkileşimleri belirlenmiştir. Kullanılan ADME filtreleme adımı sayesinde biyoyararlanım ve farmakokinetik uygunluk açısından ön elemeler yapılmış; böylece teorik olarak ilaç benzeri özellikler taşıyan bileşiklere odaklanılmıştır. Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, moleküler kenetlenme analizleri proteinlerin statik yapıları üzerinden gerçekleştirilmiş olup, gerçek biyolojik ortamda meydana gelen konformasyonel değişiklikler, post-translasyonel modifikasyonlar ve hücresel mikroçevre koşulları gibi etkenler bu yaklaşıma tam olarak yansıtılmamaktadır. Çalışmada yer alan ligandların farmakodinamik etkileri, dokuya özgü dağılımı, potansiyel diğer hedef proteinler ile etkileşimleri ve metabolik dönüşümleri gibi parametreler deneysel olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca, farklı hücre tiplerinde veya patofizyolojik durumlarda hedef proteinlerin ekspresyon düzeylerinin değişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, kullanılan doğal bileşiklerin beslenme yoluyla alınması

durumunda diğerk diyet bileşenleriyle olası etkileşimleri, biyoyararlanımı ve stabilitesindeki değişiklikler henüz net olarak bilinmemektedir.

Ancak, elde edilen bulgular, aronya kaynaklı bileşenlerin hiperglisemi ve T2DM ile ilişkili çoklu biyomoleküler hedefleri etkileyerek terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir. Özellikle PTGS2 ve TLR4 gibi inflamasyonla ilişkili çekirdek proteinlerin inhibisyonu yoluyla insülin direncinin azaltılması ve AKT1 aracılığıyla insülin sinyal yollarının desteklenmesi, bu bileşiklerin anti-diyabetik etkilerine dair umut verici ipuçları sunmaktadır. Bu bağlamda, söz konusu bileşiklerin in vitro ortamda  $\beta$ -hücre sağkalımı, glukoz alımı, insülin sinyalleme ve inflamatuvar sitokin üretimi üzerindeki etkilerinin test edilmesi gerekmektedir. İzleyen aşamalarda, diyabetik fare modelleri kullanılarak in vivo doğrulama çalışmaları yapılması önerilmektedir. Bu çalışmalarla birlikte, farmakokinetik özellikler (doz optimizasyonu, biyoyararlanım, metabolik yıkım, toksisite) detaylı şekilde analiz edilerek klinik öncesi değerlendirme tamamlanabilir. Ayrıca, standart antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon terapisi uygulanarak olası sinerjik etkiler araştırılabilir. Sonuç olarak, bu in silico bulgular deneysel doğrulama çalışmalarına temel teşkil etmekte olup, aronya bileşenlerinin hiperglisemi yönetiminde tedavi ajanları olarak değerlendirilebilme potansiyelini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

- Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*, 23 (4), 373-378.
- Alberti, K. G. M. M. and Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15 (7), 539-553.
- Albury-Warren, T. M., Pandey, V., Spinel, L. P., Masternak, M. M. and Altomare, D. A. (2015). Prediabetes linked to excess glucagon in transgenic mice with pancreatic active AKT1. *The Journal of endocrinology*, 228 (1), 49.
- Alwhaibi, A., Verma, A., Adil, M. S. and Somanath, P. R. (2019). The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis. *Pharmacological research*, 145, 104270.
- Arámbul-Carrillo, C. E., Ramos-Márquez, M. E. and del Carmen Carrillo-Pérez, M. (2015). Association between polymorphism in the AKT1 gene and type 2 diabetes mellitus in a mexican population. *Rev. Mex. Endocrinol. Metab. Nutr*, 2, 167-170.
- Arkan, M. C., Hevener, A. L., Greten, F. R., Maeda, S., Li, Z.-W., Long, J. M., ... and Karin, M. (2005). IKK- $\beta$  links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature medicine*, 11 (2), 191-198.
- Armstrong, D. G., Boulton, A. J. and Bus, S. A. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*, 376 (24), 2367-2375.
- Aronson, D. (2008). Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Cardiovascular diabetology: Clinical, metabolic and inflammatory facets*, 45, 1-16.
- Ashburner, M., Ball, C. A., Blake, J. A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J. M., ... and Eppig, J. T. (2000). Gene ontology: tool for the unification of biology. *Nature genetics*, 25 (1), 25-29.
- Ashkenazy, H., Abadi, S., Martz, E., Chay, O., Mayrose, I., Pupko, T. and Ben-Tal, N. (2016). ConSurf 2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules. *Nucleic Acids Research*, 44 (W1), W344-W350.
- Association, A. D. (2024). Introduction and methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. In (Vol. 47, pp. S1-S4): American Diabetes Association.
- Bailey, C. J. and Day, C. (1989). Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes care*, 12 (8), 553-564.
- Barabási, A.-L., Gulbahce, N. and Loscalzo, J. (2011). Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature reviews genetics*, 12 (1), 56-68.
- Bardou, P., Mariette, J., Escudié, F., Djemiel, C. and Klopp, C. (2014). jvenn: an interactive Venn diagram viewer. *BMC Bioinformatics*, 15 (1), 293.

- Baş, F. (2021). Tip 1 diyabetin akut komplikasyonları ve diyabetik ketoasidoz. *Turkiye Klinikleri Pediatric Endocrinology-Special Topics*, 2 (3), 60-76.
- Bayraktar, M. (2003). Kardiyovaskuler risk faktörü olarak hiperglisemi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 7 (1), 033-034.
- Bellikci-koyu, E., Yürekli, B. P. Ş., Özdemir, N. ve Büyüktuncer, Z. (2021). Tip 2 diabetes mellituslu hastaların bitkisel destek kullanım durumları. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 7 (3), 377-384.
- Bommer, C., Heesemann, E., Sagalova, V., Manne-Goehler, J., Atun, R., Bärnighausen, T. and Vollmer, S. (2017). The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 5 (6), 423-430.
- Boughton, C. K. and Hovorka, R. (2019). Advances in artificial pancreas systems. *Science translational medicine*, 11 (484), eaaw4949.
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54 (6), 1615-1625.
- Care, D. (2023). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in. *Diabetes care*, 46, S19.
- Carlson, R. H. (2013). AKT Inhibitor Activity Confirmed by Hyperglycemia ‘On-Target Effect’. In: LWW.
- Cemiyeti, T. D. (2024). Diyabette Vitamin ve Mineral Kullanımı. Retrieved January 9 from <https://www.turkdiab.org/bilgiler.asp?lang=TR&id=94>
- Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 37.
- Cerit, Z. D. (2017). Diyabette bitkisel ve diğer doğal tedavi yöntemlerinin kullanımını Retrospektif anket çalışması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Chamberlin, M. L., Peach, J. T., Wilson, S. M., Miller, Z. T., Bothner, B., Walk, S. T., ... and Miles, M. P. (2024). Polyphenol-rich *Aronia melanocarpa* fruit beneficially impact cholesterol, glucose, and serum and gut metabolites: A Randomized Clinical Trial. *Foods*, 13 (17), 2768.
- Chang, S.-C. and Yang, W.-C. V. (2016). Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Critical reviews in oncology/hematology*, 108, 146-153.
- Chen, Q., He, Y., Wang, X., Zhu, Y., Huang, Y., Cao, J. and Yan, R. (2021). LncRNA PTGS2 regulates islet  $\beta$ -cell function through the miR-146a-5p/RBP4 axis and its diagnostic value in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Translational Research*, 13 (10), 11316.
- Chen, Y., Zheng, Y., Wen, X., Huang, J., Song, Y., Cui, Y. and Xie, X. (2024). Anti-inflammatory effects of Olive (*olea europaea* L.) fruit extract in LPS-stimulated RAW264.7 cells via MAPK and NF- $\kappa$ B signal pathways. *Molecular Biology Reports*, 51 (1), 774.

- Cheng, F., Kovács, I. A. and Barabási, A.-L. (2019). Network-based prediction of drug combinations. *Nature communications*, 10 (1), 1197.
- Cherrin, C., Haskell, K., Howell, B., Jones, R., Leander, K., Robinson, R., ... and Sanderson, P. (2010). An allosteric Akt inhibitor effectively blocks Akt signaling and tumor growth with only transient effects on glucose and insulin levels in vivo. *Cancer biology & therapy*, 9 (7), 493-503.
- Chertow, G. M., Correa-Rotter, R., Vart, P., Jongs, N., McMurray, J. J. V., Rossing, P., ... and Heerspink, H. J. L. (2023). Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease, With and Without Other Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *J Am Heart Assoc*, 12 (9), e028739.
- Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M. and Peters, A. L. (2014). Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 37 (7), 2034.
- Chin, C. H., Chen, S. H., Wu, H. H., Ho, C. W., Ko, M. T. and Lin, C. Y. (2014). cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol*, 8 Suppl 4 (Suppl 4), S11.
- Cho, C. W., Rustom, R., Gao, D., Kim, H. M. and Kang, J. S. (2023). Characterization of the bioactive components in *Aronia melanocarpa* (black chokeberry) fruit extracts and purified fractions by spectrophotometry and high-performance liquid chromatography (HPLC). *Analytical Letters*, 56 (14), 2291-2308.
- Chung, S. S., Ho, E. C., Lam, K. S. and Chung, S. K. (2003). Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14 (suppl\_3), S233-S236.
- Cımbız, A., Özyurt, M., Dayıoğlu, H., Helvacı, M. ve Yılmaz, H. (2005). EFFECT OF HERB EXTRACTS ON STRESS, HYPERGLYCEMIA, HYPERLIPIDEMIA AND HYPERCHOLESTEROLEMIA LEVELS. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University* (009), 1-14.
- Cnop, M., Toivonen, S., Igoillo-Esteve, M. and Salpea, P. (2017). Endoplasmic reticulum stress and eIF2 $\alpha$  phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic  $\beta$  cells. *Molecular metabolism*, 6 (9), 1024-1039.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... and Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39 (11), 2065-2079.
- Committee, A. D. A. P. P. (2021). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes care*, 45 (Supplement\_1), S8-S16.
- Committee, A. D. A. P. P. (2023). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes care*, 47 (Supplement\_1), S11-S19.
- Consortium, T. G. O. (2021). The Gene Ontology resource: enriching a Gold mine. *Nucleic Acids Research*, 49 (D1), D325-D334.

- Consortium, T. U. (2022). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51 (D1), D523-D531.
- Consortium, T. U. (2024). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research*, 53 (D1), D609-D617.
- Control, D., Interventions, C. T. E. o. D. ve Group, C. R. (2015). Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*, 64 (2), 631-642.
- Copps, K. and White, M. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*, 55, 2565-2582.
- Cryer, P. E., Davis, S. N. and Shamoon, H. (2003). Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care*, 26 (6), 1902-1912.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7 (1), 42717.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47 (W1), W357-W364.
- Dasu, M. R., Devaraj, S., Zhao, L., Hwang, D. H. and Jialal, I. (2008). High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. *Diabetes*, 57 (11), 3090-3098.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., ... and Mingrone, G. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65 (12), 1925-1966.
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., ... and Buse, J. B. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41 (12), 2669.
- DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical clinics*, 88 (4), 787-835.
- Degirmenci, I., Ozbayer, C., Kebapci, M. N., Kurt, H., Colak, E. and Gunes, H. V. (2019). Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflammation Research*, 68, 801-814.
- Demir, S., Wolff, G., Wieder, A., Maida, A., Bühler, L., Brune, M., ... and Szendroedi, J. (2022). TSC22D4 interacts with Akt1 to regulate glucose metabolism. *Science Advances*, 8 (42), eabo5555.

- Denev, P., Kratchanova, M., Petrova, I., Klisurova, D., Georgiev, Y., Ognyanov, M. and Yanakieva, I. (2018). Black chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot) fruits and functional drinks differ significantly in their chemical composition and antioxidant activity. *Journal of Chemistry*, 2018 (1), 9574587.
- Dhankhar, S., Chauhan, S., Mehta, D. K., Nitika, Saini, K., Saini, M., ... and Gautam, V. (2023). Novel targets for potential therapeutic use in Diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15 (1), 17.
- Dhatariya, K. and Umpierrez, G. E. (2024). Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. *Endotext* [Internet].
- Ding, X., Jian, T., Wu, Y., Zuo, Y., Li, J., Lv, H., ... and Li, W. (2019). Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 85-94.
- Dobros, N., Zielińska, A., Siudem, P., Zawada, K. D. and Paradowska, K. (2024). Profile of Bioactive Components and Antioxidant Activity of *Aronia melanocarpa* Fruits at Various Stages of Their Growth, Using Chemometric Methods. *Antioxidants*, 13 (4), 462.
- Donath, M. Y. (2014). Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nature reviews Drug discovery*, 13 (6), 465-476.
- Dudonné, S., Dubé, P., Anhe, F. F., Pilon, G., Marette, A., Lemire, M., ... and Desjardins, Y. (2015). Comprehensive analysis of phenolic compounds and abscisic acid profiles of twelve native Canadian berries. *Journal of Food composition and Analysis*, 44, 214-224.
- Durmuş, R. N., Şahin, E. and Bireller, S. (2016). Gestasyonel Diyabette Hipoglisemik Etkili Bitkilerin Kullanımı. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 6 (11), 3-16.
- Edfeldt, K., Swedenborg, J., Hansson, G. r. K. and Yan, Z.-q. (2002). Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 105 (10), 1158-1161.
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., ... and Gibbons, C. H. (2023). Summary of revisions: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes care*, 46 (Supplement\_1), S5-S9.
- Esatbeyoglu, T. (2011). *Analyse wertgebender Inhaltsstoffe von Aronia melanocarpa sowie Charakterisierung und Isolierung von Proanthocyanidinen*: Cuvillier Verlag.
- Espinoza-Fonseca, L. M. (2006). The benefits of the multi-target approach in drug design and discovery. In (Vol. 14, pp. 896-897): Elsevier.
- Ewald, N. and Bretzel, R. G. (2013). Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)—are we neglecting an important disease? *European journal of internal medicine*, 24 (3), 203-206.
- Farbood, Y., Rashno, M., Ghaderi, S., Khoshnam, S. E., Sarkaki, A., Rashidi, K., ... and Badavi, M. (2019). Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: Possible involved mechanisms. *Life sciences*, 225, 8-19.

- Federation, I. D. (2025). Diabetes in Türkiye (2021). IFD. Retrieved 12 January 2025 from <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- Fenske, R. J. and Kimple, M. E. (2018). Targeting dysfunctional beta-cell signaling for the potential treatment of type 1 diabetes mellitus. *Experimental biology and medicine*, 243 (6), 586-591.
- Forbes, J. M. and Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93 (1), 137-188.
- Forouhi, N. G. and Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47 (1), 22-27.
- Gangadhariah, M., Pardhi, T., Ravilla, J., Chandra, S. and Singh, S. A. (2023). Citrus nutraceutical eriocitrin and its metabolites are partial agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a molecular docking and molecular dynamics study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41 (21), 11373-11393.
- Geraldes, P. and King, G. L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*, 106 (8), 1319-1331.
- Gerganova, A., Assyov, Y. and Kamenov, Z. (2022). Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: risk factors, clinical outcomes and post-discharge implications. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 3, 826006.
- Gerich, J. E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic medicine*, 27 (2), 136-142.
- Ghadimi, M., Foroughi, F., Hashemipour, S., Rashidi Nooshabadi, M., Ahmadi, M. H., Ahadi Nezhad, B. and Khadem Haghghian, H. (2021). Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes. *Phytotherapy Research*, 35 (2), 1023-1032.
- Ghazaei, H., Raouf Sheibani, A., Mahdian, H., Gholami, S., Askari, V. R. and Baradaran Rahimi, V. (2024). Ellagic acid as potential therapeutic compound for diabetes and its complications: a systematic review from bench to bed. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397 (12), 9345-9366.
- Gilson, M. K., Liu, T., Baitaluk, M., Nicola, G., Hwang, L. and Chong, J. (2016). BindingDB in 2015: A public database for medicinal chemistry, computational chemistry and systems pharmacology. *Nucleic Acids Res*, 44 (D1), D1045-1053.
- Go, M. Y., Kim, J., Jeon, C. Y. and Shin, D. W. (2024). Functional Activities and Mechanisms of *Aronia melanocarpa* in Our Health. *Current Issues in Molecular Biology*, 46 (8), 8071-8087.
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M. and Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114 (6), 597-605.

- Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (1990). Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. *Proteins*, 8 (3), 195-202.
- Gönder, M. ve Akbulut, G. (2014). Diyabette Krom ve Magnezyumun Rolü. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 42 (3), 252-259.
- Green, D. R. and Llambi, F. (2015). Cell death signaling. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7 (12), a006080.
- Gromova, L. V., Fetissov, S. O. and Gruzdkov, A. A. (2021). Mechanisms of glucose absorption in the small intestine in health and metabolic diseases and their role in appetite regulation. *Nutrients*, 13 (7), 2474.
- Guan, H., Tian, J., Wang, Y., Niu, P., Zhang, Y., Zhang, Y., ... and Tong, X. (2024). Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review. *European Journal of Medical Research*, 29 (1), 152.
- Gupta, J. K. (2024). The role of aldose reductase in polyol pathway: An emerging pharmacological target in diabetic complications and associated morbidities. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 25 (9), 1073-1081.
- Guthold, R., Stevens, G. A., Riley, L. M. and Bull, F. C. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The lancet global health*, 6 (10), e1077-e1086.
- Hama, K., Aoki, J., Inoue, A., Endo, T., Amano, T., Motoki, R., ... and Matsuki, N. (2007). Embryo spacing and implantation timing are differentially regulated by LPA3-mediated lysophosphatidic acid signaling in mice. *Biology of reproduction*, 77 (6), 954-959.
- Han, W., Yang, S., Xiao, H., Wang, M., Ye, J., Cao, L. and Sun, G. (2022). Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (24), 15627.
- Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H. and Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 11 (4), 1365-1402.
- Hardie, D. G., Ross, F. A. and Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13 (4), 251-262.
- Hart, G. W., Slawson, C., Ramirez-Correa, G. and Lagerlof, O. (2011). Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annual review of biochemistry*, 80 (1), 825-858.
- He, J., He, Z., Wang, H., Zhang, C., Pei, T., Yan, S., ... and Xiao, W. (2024). Caffeic acid alleviates skeletal muscle atrophy in 5/6 nephrectomy rats through the TLR4/MYD88/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed Pharmacother*, 174, 116556.
- He, X. and Zhang, J. (2006). Why do hubs tend to be essential in protein networks? *PLoS genetics*, 2 (6), e88.

- Hidalgo-Lozada, G. M., Villarruel-López, A., Martínez-Abundis, E., Vázquez-Paulino, O., González-Ortiz, M. and Pérez-Rubio, K. G. (2022). Ellagic acid effect on the components of metabolic syndrome, insulin sensitivity and insulin secretion: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (19), 5741.
- Hoang, S. H., Dao, H. and Lam, E. M. (2024). A network pharmacology approach to elucidate the anti-inflammatory effects of ellagic acid. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42 (14), 7409-7420.
- Holt, R. I., DeVries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T., ... and Renard, E. (2021). The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 44 (11), 2589-2625.
- Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nature chemical biology*, 4 (11), 682-690.
- Hotamisligil, G. S. (2005). Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes*, 54 (suppl\_2), S73-S78.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7121), 860-867.
- Houstis, N., Rosen, E. D. and Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440 (7086), 944-948.
- Huang, D. W., Sherman, B. T. and Lempicki, R. A. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature protocols*, 4 (1), 44-57.
- Huang, N.-Q., Jin, H., Zhou, S.-y., Shi, J.-s. and Jin, F. (2017). TLR4 is a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Behavioural brain research*, 316, 234-244.
- Huang, Q. and Sheibani, N. (2008). High glucose promotes retinal endothelial cell migration through activation of Src, PI3K/Akt1/eNOS, and ERKs. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 295 (6), C1647-C1657.
- Huang, S. and Czech, M. P. (2007). The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, 5 (4), 237-252.
- İğci, N. ve Akkeçeci, N. S. (2024). Diyabetin Komplikasyonları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19 (3), 162-166.
- İmamoğlu, Ş., Satman, İ., Akalın, S., Salman, S. ve Yılmaz, C. (2015). Geçmişten geleceğe diabetes mellitus. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- İşıldak, M., Güven, G. S. ve Gürlek, A. (2004). Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Acta Medica*, 35 (2), 96-99.
- Jahdkaran, M. and Sistanizad, M. (2025). From Lipids to Glucose: Investigating the role of dyslipidemia in the risk of insulin resistance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 106744.

- Jakobek, L., Drenjančević, M., Jukić, V. and Šeruga, M. (2012). Phenolic acids, flavonols, anthocyanins and antiradical activity of “Nero”, “Viking”, “Galicianka” and wild chokeberries. *Scientia Horticulturae*, 147, 56-63.
- Jardine, M. J., Zhou, Z., Mahaffey, K. W., Oshima, M., Agarwal, R., Bakris, G., ... and Perkovic, V. (2020). Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*, 31 (5), 1128-1139.
- Joshi, P. and Kotadiya, R. (2023). Progress in analytical techniques for remogliflozin etabonate, vildagliptin and metformin hydrochloride: a recently, approved fDC. *Current Pharmaceutical Analysis*, 19 (2), 136-162.
- Kadowaki, T. and Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26 (3), 439-451.
- Kahn, S. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46, 3-19.
- Kahn, S. E., Hull, R. L. and Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444 (7121), 840-846.
- Kaloudi, T., Tsimogiannis, D. and Oreopoulou, V. (2022). Aronia melanocarpa: Identification and exploitation of its phenolic components. *Molecules*, 27 (14), 4375.
- Kampmann, U., Madsen, L. R., Skajaa, G. O., Iversen, D. S., Moeller, N. and Ovesen, P. (2015). Gestational diabetes: a clinical update. *World journal of diabetes*, 6 (8), 1065.
- Karaman, Ö. ve Cebe, G. E. (2016). DİYABET VE TÜRKİYE’DE ANTİDİYABETİK OLARAK KULLANILAN BİTKİLER.
- Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G. and Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7 (1), 1.
- Karşıdağ, K. (2015). Beta hücre disfonksiyonu. *Turkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 8 (2), 9-14.
- Kemerci, G. ve Elçioğlu, H. K. (2017). Diyabet ve hipertansiyonda kullanılan takviye edici gıdalar. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21 (1).
- Khalilov, R. and Abdullayeva, S. (2023). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Advances in Biology & Earth Sciences*, 8 (2).
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... and Bolton, E. E. (2022). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Research*, 51 (D1), D1373-D1380.
- King, E. S. and Bolling, B. W. (2020). Composition, polyphenol bioavailability, and health benefits of aronia berry: A review. *Journal of Food Bioactives*, 11.
- Knip, M. and Siljander, H. (2016). The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12 (3), 154-167.

- Konheim, Y. L. and Wolford, J. K. (2003). Association of a promoter variant in the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Human genetics*, 113, 377-381.
- Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D. and Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electronic physician*, 8 (1), 1832.
- Koya, D. and King, G. L. (1998). Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 47 (6), 859-866.
- Kubra Sasmaz, H., Kilic-Buyukkurt, O., Selli, S., Bouaziz, M. and Kelebek, H. (2024). Antioxidant Capacity, Sugar Content, and Tandem HPLC–DAD–ESI/MS Profiling of Phenolic Compounds from Aronia melanocarpa Fruits and Leaves (Nero and Viking Cultivars). *ACS omega*, 9 (13), 14963-14976.
- Kulling, S. E. and Rawel, H. M. (2008). Chokeberry (Aronia melanocarpa)—A review on the characteristic components and potential health effects. *Planta medica*, 74 (13), 1625-1634.
- Kumar, B. H., Kabekkodu, S. P. and Pai, K. S. R. (2025). Structural insights of AKT and its activation mechanism for drug development. *Molecular Diversity*, 1-21.
- Kusminski, C. M., Bickel, P. E. and Scherer, P. E. (2016). Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nature reviews Drug discovery*, 15 (9), 639-660.
- Kutluay, V. M. ve Saraçoğlu, İ. (2021). Doğal Kaynaklı İlaç Geliştirme Araştırmalarında Ağ Farmakolojisinin Önemi. *Türkiye Klinikleri Pharmacy Sciences-Special Topics*, 1 (3), 61-66.
- Kyle, R. A., Steensma, D. P. and Shampo, M. A. (2015). Oscar (Oskar) Minkowski: Discovery of the Pancreatic Origin of Diabetes. In *Mayo Clinic Proceedings (Vol. 90, pp. e17-e18): Elsevier*.
- Lei, W., Rui, W., Jinxu, D., Yikai, W., HUANG, X. and Changbao, C. (2023). Research on the extraction, purification and determination of chemical components, biological activities, and applications in diet of black chokeberry (Aronia melanocarpa). *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 51 (10), 100301.
- Li, L., Rao, J., Lan, J., Zhu, Y., Gong, A., Chu, L., ... and Xue, C. (2023). Association between the AKT1 single nucleotide polymorphism (rs2498786, rs2494752 and rs5811155) and microscopic polyangiitis risk in a Chinese population. *Molecular Genetics and Genomics*, 298 (3), 767-776.
- Li, W., Yuan, G., Pan, Y., Wang, C. and Chen, H. (2017). Network pharmacology studies on the bioactive compounds and action mechanisms of natural products for the treatment of diabetes mellitus: a review. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 74.
- Lin, S., Meng, X., Tan, C., Tong, Y., Wan, M., Wang, M., ... and Ma, Y. (2022). Composition and antioxidant activity of anthocyanins from Aronia melanocarpa extracted using an ultrasonic-microwave-assisted natural deep eutectic solvent extraction method. *Ultrasonics Sonochemistry*, 89, 106102.

- Lin, W., Liu, G., Kang, X., Guo, P., Shang, Y., Du, R., ... and Kong, F. (2021). Ellagic acid inhibits high glucose-induced injury in rat mesangial cells via the PI3K/Akt/FOXO3a signaling pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22 (3), 1017.
- Lindhurst, M. J., Sapp, J. C., Teer, J. K., Johnston, J. J., Finn, E. M., Peters, K., ... and Biesecker, L. G. (2011). A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med*, 365 (7), 611-619.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. and Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.
- Liu, K., Zhou, R., Wang, B., Chen, K., Shi, L.-Y., Zhu, J.-D. and Mi, M.-T. (2013). Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 98 (2), 340-348.
- Lucy Baldeón, R., Weigelt, K., de Wit, H., Ozcan, B., van Oudenaren, A., Sempértegui, F., ... and Drexhage, H. (2015). Type 2 diabetes monocyte microrna and mrna expression. *PLoS ONE*, 10 (6).
- Magliano, D. J., Boyko, E. J. and Committee, I. D. F. D. A. t. E. S. (2021). *IDF Diabetes Atlas. Idf diabetes atlas*. Brussels: International Diabetes Federation
- © International Diabetes Federation, 2021.
- Mailloux, R. J. (2020). An update on mitochondrial reactive oxygen species production. *Antioxidants*, 9 (6), 472.
- Marik, P. E. and Bellomo, R. (2013). Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Critical care*, 17, 1-7.
- Marshall, S. (2006). Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Science's STKE*, 2006 (346), re7-re7.
- McClain, D. A., Lubas, W. A., Cooksey, R. C., Hazel, M., Parker, G. J., Love, D. C. and Hanover, J. A. (2002). Altered glycan-dependent signaling induces insulin resistance and hyperleptinemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (16), 10695-10699.
- Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1 (2), 135-145.
- Miao, R., Fang, X., Wei, J., Wu, H., Wang, X. and Tian, J. (2022). Akt: A potential drug target for metabolic syndrome. *Frontiers in Physiology*, 13, 822333.
- Mohajan, D. and Mohajan, H. K. (2023). Discovery of insulin is a great achievement for the diabetes patients. *Studies in Social Science & Humanities*, 2 (8), 8-16.
- Moser, E. G., Morris, A. A. and Garg, S. K. (2012). Emerging diabetes therapies and technologies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 97 (1), 16-26.

- Mueckler, M. and Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*, 34 (2-3), 121-138.
- Myers, M. G., Cowley, M. A. and Münzberg, H. (2008). Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 70 (1), 537-556.
- Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X. L., Yamagishi, S.-i., Matsumura, T., Kaneda, Y., ... and Hammes, H.-P. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404 (6779), 787-790.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T. and Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3 (1), 33.
- Ogata, H., Goto, S., Sato, K., Fujibuchi, W., Bono, H. and Kanehisa, M. (1999). KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 27 (1), 29-34.
- Orbay, E. (2017). Diyabetin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 3 (3), 117-119.
- Orhan, U. E. N. ve ASLAN, M. (2010). Diyabet tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler ve gıda destekleri. *Diyabet ve Obezite*, 24, 26-37.
- Özbayer, C., Yağcı, E. ve Kurt, H. (2018). Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1 (2), 27-36.
- Özdemir, K. ve Özkan, E. E. (2020a). Aronia sp. Meyvelerinin Kimyasal Bileşimi VE Biyolojik Aktiviteleri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (3), 557-570.
- Özdemir, K. ve Özkan, E. E. (2020b). ARONIA SP. MEYVELERİNİN KİMYASAL BİLEŞİMİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (3), 557-570.
- Özder, A. (2021). Bazı Aronya Çeşitlerinin (*Aronia melanocarpa* L.) Gelişme Performanslarının Belirlenmesi, AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ.
- Pandurangan, A. K., Mohebalı, N., Hasanpourghadi, M. and Esa, N. M. (2022). Caffeic acid phenethyl ester attenuates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis through modulation of NF- $\kappa$ B and cell adhesion molecules. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194 (3), 1091-1104.
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M. and Edmonds, M. (2018). Complications of diabetes 2017. *Journal of diabetes research*, 2018.
- Pappachan, J. M., Fernandez, C. J. and Ashraf, A. P. (2024). Rising tide: the global surge of type 2 diabetes in children and adolescents demands action now. *World journal of diabetes*, 15 (5), 797.
- Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D. and Hemalatha, S. (2012). Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2 (3), 239-250.

- Pınar, N., Topaloğlu, M., Özsan, M., Özer, C. and Alp, H. (2017). Hatay ilinde üniversite hastanesi endokrin polikliniğine başvuran diyabet hastalarının bitkisel ürün kullanımı. *Konuralp Medical Journal*, 9 (3), 202-206.
- Piñero, J., Ramírez-Anguaita, J. M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F. and Furlong, L. I. (2019). The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Research*, 48 (D1), D845-D855.
- Polonsky, K. S. (2012). The past 200 years in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367 (14), 1332-1340.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E. and Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*, 286 (3), 327-334.
- Pyke, D. (1979). Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia*, 17, 333-343.
- Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., ... and Xu, C. (2019). Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap. *Nature protocols*, 14 (2), 482-517.
- Rewers, M., Hyöty, H., Lernmark, Å., Hagopian, W., She, J.-X., Schatz, D., ... and Krischer, J. (2018). The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: 2018 update. *Current diabetes reports*, 18, 1-14.
- Rines, A. K., Sharabi, K., Tavares, C. D. and Puigserver, P. (2016). Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes. *Nature reviews Drug discovery*, 15 (11), 786-804.
- Robertson, R. P. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *Journal of Biological Chemistry*, 279 (41), 42351-42354.
- Rozentsvit, A., Vinokur, K., Samuel, S., Li, Y., Gerdes, A. M. and Carrillo-Sepulveda, M. A. (2017). Ellagic acid reduces high glucose-induced vascular oxidative stress through ERK1/2/NOX4 signaling pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44 (3), 1174-1187.
- Rydén, L. and Lindsten, J. (2021). The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 175, 108819.
- Saltiel, A. R. and Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414 (6865), 799-806.
- Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M. and Farkhondeh, T. (2017). Catechin treatment ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Dose-response*, 15 (1), 1559325817691158.
- Sarıbaş, G. S., Yıldız, H. T. ve Gorgulu, O. (2022). Ellagic acid inhibits TGFβ1/smād-induced renal fibrosis in diabetic kidney injury. *Duzce Medical Journal*, 24 (3), 321-327.

- Savaş, H. B. ve Gültekin, F. (2017). İnsülin direnci ve klinik önemi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 24 (3), 116-125.
- Savona-Venture, C. and Mogensen, C. (2009). *History of diabetes mellitus*: Elsevier Masson.
- Schmidt, A. and Stern, D. (2005). Cellular receptors for advanced glycation endproducts. *Maillard Reactions in Chemistry, Food and Health* (262-266). Elsevier.
- Schöning-Stierand, K., Diedrich, K., Ehrt, C., Flachsenberg, F., Graef, J., Sieg, J., ... and Rarey, M. (2022). ProteinsPlus: a comprehensive collection of web-based molecular modeling tools. *Nucleic Acids Research*, 50 (W1), W611-W615.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., ... and Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 13 (11), 2498-2504.
- Simoni, R. D., Hill, R. L. and Vaughan, M. (2002). The discovery of insulin: the work of Frederick Banting and Charles Best. *Journal of Biological Chemistry*, 277 (26), e1-e2.
- Singh, R., Barden, A., Mori, T. and Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44, 129-146.
- Sivertsen, A., Isaksson, J., Leiros, H.-K. S., Svenson, J., Svendsen, J.-S. and Brandsdal, B. O. (2014). Synthetic cationic antimicrobial peptides bind with their hydrophobic parts to drug site II of human serum albumin. *BMC Structural Biology*, 14 (1), 4.
- So, M., Speake, C., Steck, A. K., Lundgren, M., Colman, P. G., Palmer, J. P., ... and Greenbaum, C. J. (2021). Advances in Type 1 Diabetes Prediction Using Islet Autoantibodies: Beyond a Simple Count. *Endocrine Reviews*, 42 (5), 584-604.
- Solinas, G. and Karin, M. (2010). JNK1 and IKK $\beta$ : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *The FASEB Journal*, 24 (8), 2596-2611.
- Solinas, G., Naugler, W., Galimi, F., Lee, M.-S. and Karin, M. (2006). Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 (44), 16454-16459.
- Song, G., Ouyang, G. and Bao, S. (2005). The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *Journal of cellular and molecular medicine*, 9 (1), 59-71.
- Stank, A., Kokh, D. B., Fuller, J. C. and Wade, R. C. (2016). Protein binding pocket dynamics. *Accounts of chemical research*, 49 (5), 809-815.
- Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., ... and Lancet, D. (2016). The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*, 54, 1.30.31-31.30.33.
- Stierand, K. and Rarey, M. (2010). Drawing the PDB: protein– ligand complexes in two dimensions. *ACS medicinal chemistry letters*, 1 (9), 540-545.

- Su, J., Luo, Y., Hu, S., Tang, L. and Ouyang, S. (2023). Advances in research on type 2 diabetes mellitus targets and therapeutic agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (17), 13381.
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., ... and Lander, E. S. (2005). Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102 (43), 15545-15550.
- Sulu, C. ve Gönen, M. S. (2022). Tip 2 Diyabet Nedir? Mekanizması ve Tıbbi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri General Surgery-Special Topics*, 15 (2), 73-81.
- Sun, H., Saedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., ... and Mbanya, J. C. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119.
- Suzuki, T., Takahashi, J. and Yamamoto, M. (2023). Molecular basis of the KEAP1-NRF2 signaling pathway. *Molecules and cells*, 46 (3), 133-141.
- Süt, C., Aygül, R. D. ve Mercanlıgil, S. M. (2023). Antioksidan Vitaminlerin Diabetes Mellitus'ta Gelişen Oksidatif Stres Üzerindeki Rolü. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 4 (3), 503-519.
- Szkarczyk, D., Franceschini, A., Wyder, S., Forslund, K., Heller, D., Huerta-Cepas, J., ... and von Mering, C. (2015). STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res*, 43 (Database issue), D447-452.
- Szopa, A., Ekiert, H. and Muszyńska, B. (2013). Accumulation of hydroxybenzoic acids and other biologically active phenolic acids in shoot and callus cultures of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott (black chokeberry). *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 113, 323-329.
- Taha, N. A., Hussein, A. A., El-Hak, H. N. G. and El-Shenawy, N. S. (2025). A mini-review of nanoparticle therapeutics targeting oxidative stress and inflammation in diabetes. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 86 (1), 29.
- Takeda, K. and Akira, S. (2004). TLR signaling pathways. In *Seminars in immunology* (Vol. 16, pp. 3-9): Elsevier.
- Tamer, H. G. (2023). Diyabetik Ketoasidoz ve Laktik Asidoz. *Turkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 16 (2), 10-16.
- Taniguchi, C. M., Emanuelli, B. and Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7 (2), 85-96.
- Teng, W.-L., Huang, P.-H., Wang, H.-C., Tseng, C.-H. and Yen, F.-L. (2021). Pterostilbene attenuates particulate matter-induced oxidative stress, inflammation and aging in keratinocytes. *Antioxidants*, 10 (10), 1552.
- Terzi, M., Cengiz, N. ve Onar, M. K. (2009). Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 21 (1).

- Thi, N. D. and Hwang, E.-S. (2016). Effects of drying methods on contents of bioactive compounds and antioxidant activities of black chokeberries (*Aronia melanocarpa*). *Food Science and Biotechnology*, 25, 55-61.
- Thorens, B. (2015). GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. *Diabetologia*, 58 (2), 221-232.
- Tian, Y., Liimatainen, J., Alanne, A.-L., Lindstedt, A., Liu, P., Sinkkonen, J., ... and Yang, B. (2017). Phenolic compounds extracted by acidic aqueous ethanol from berries and leaves of different berry plants. *Food chemistry*, 220, 266-281.
- Törrönen, R., McDougall, G. J., Dobson, G., Stewart, D., Hellström, J., Mattila, P., ... and Karjalainen, R. (2012). Fortification of blackcurrant juice with crowberry: Impact on polyphenol composition, urinary phenolic metabolites, and postprandial glycemic response in healthy subjects. *Journal of functional foods*, 4 (4), 746-756.
- Turkylmaz, A., Akin, M. N., Kasap, B., Ozdemir, C., Demirtas Bilgic, A. ve Edgunlu, T. G. (2024). AKT1 and MAPK8: new targets for gestational diabetes mellitus? *Fetal and Pediatric Pathology*, 43 (6), 427-435.
- Tysoe, O. (2021). Ageing immune cells reduce adipose tissue function. *Nature Reviews Endocrinology*, 17 (11), 638-638.
- Umpierrez, G. E., Murphy, M. B. and Kitabchi, A. E. (2002). Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes spectrum*, 15 (1), 28-36.
- Uyar, B. B. ve Sürücüoğlu, M. S. (2010). Besinlerdeki biyolojik aktif bileşenler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 38 (1-2), 69-76.
- Valcheva-Kuzmanova, S. V. and Belcheva, A. (2006). Current knowledge of *Aronia melanocarpa* as a medicinal plant. *Folia medica*, 48 (2), 11-17.
- Vanhorebeek, I., Gunst, J. and Van den Berghe, G. (2018). Critical care management of stress-induced hyperglycemia. *Current diabetes reports*, 18, 1-12.
- Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., ... and Velankar, S. (2021). AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, 50 (D1), D439-D444.
- Vennemann, A., Gerstner, A., Kern, N., Ferreiros Bouzas, N., Narumiya, S., Maruyama, T. and Nüsing, R. M. (2012). PTGS-2–PTGER2/4 Signaling Pathway Partially Protects From Diabetogenic Toxicity of Streptozotocin in Mice. *Diabetes*, 61 (7), 1879-1887.
- Volkamer, A., Griewel, A., Grombacher, T. and Rarey, M. (2010). Analyzing the Topology of Active Sites: On the Prediction of Pockets and Subpockets. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50 (11), 2041-2052.
- Wang, C.-y., Wang, D.-s., Wu, J., Yin, X.-w., Wang, Z.-h., Hu, Y.-x., ... and Mei, H. (2023). Extraction and Compositional Analysis of Anthocyanins and Polysaccharides from *Aronia Melanocarpa* Fruit. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 21 (4).

- Weir, G. C. and Bonner-Weir, S. (2004). Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*, 53 (suppl\_3), S16-S21.
- Whiteman, E. L., Cho, H. and Birnbaum, M. J. (2002). Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13 (10), 444-451.
- Wong, T. Y. and Tan, T.-E. (2023). The diabetic retinopathy “pandemic” and evolving global strategies: the 2023 Friedenwald lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 64 (15), 47-47.
- Wright, E. M. (2001). Renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 280 (1), F10-F18.
- Wu, W. I., Voegtli, W. C., Sturgis, H. L., Dizon, F. P., Vigers, G. P. and Brandhuber, B. J. (2010). Crystal structure of human AKT1 with an allosteric inhibitor reveals a new mode of kinase inhibition. *PLoS ONE*, 5 (9), e12913.
- Wu, X., Gu, L., Prior, R. L. and McKay, S. (2004). Characterization of anthocyanins and proanthocyanidins in some cultivars of *Ribes*, *Aronia*, and *Sambucus* and their antioxidant capacity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52 (26), 7846-7856.
- Xie, D., Li, K., Feng, R., Xiao, M., Sheng, Z. and Xie, Y. (2023). Ferroptosis and traditional Chinese medicine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 1915-1930.
- Xin, W., Zi-Yi, W., Zheng, J.-H. and Shao, L. (2021). TCM network pharmacology: a new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches. *Chinese journal of natural medicines*, 19 (1), 1-11.
- Xu, Y., Tao, X., Shen, B., Horng, T., Medzhitov, R., Manley, J. L. and Tong, L. (2000). Structural basis for signal transduction by the Toll/interleukin-1 receptor domains. *Nature*, 408 (6808), 111-115.
- Yagihashi, S., Mizukami, H. and Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *Journal of diabetes investigation*, 2 (1), 18-32.
- Yan, H., He, L., Lv, D., Yang, J. and Yuan, Z. (2024). The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: a comprehensive review. *Biomolecules*, 14 (2), 243.
- Yariv, B., Yariv, E., Kessel, A., Masrati, G., Chorin, A. B., Martz, E., ... and Ben-Tal, N. (2023). Using evolutionary data to make sense of macromolecules with a “face-lifted” ConSurf. *Protein Science*, 32 (3), e4582.
- Yilmazer-Musa, M., Griffith, A. M., Michels, A. J., Schneider, E. and Frei, B. (2012). Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60 (36), 8924-8929.
- Yin, X., Xu, Z., Zhang, Z., Li, L., Pan, Q., Zheng, F. and Li, H. (2017). Association of PI3K/AKT/mTOR pathway genetic variants with type 2 diabetes mellitus in Chinese. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 127-135.

- Yuan, J., Yin, X. and Jiang, H. (2022). Inhibition of Toll-like Receptor-4 expression for amelioration of myocardial injury in diabetes: A meta-analysis. *Clinics*, 77, 100137.
- Zahn-Zabal, M., Michel, P.-A., Gateau, A., Nikitin, F., Schaeffer, M., Audot, E., ... and Lane, L. (2019). The neXtProt knowledgebase in 2020: data, tools and usability improvements. *Nucleic Acids Research*, 48 (D1), D328-D334.
- Zapolska-Downar, D., Bryk, D., Małeck, M., Hajdukiewicz, K. and Sitkiewicz, D. (2012). Aronia melanocarpa fruit extract exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *European Journal of Nutrition*, 51, 563-572.
- Zhang, Q., Lenardo, M. J. and Baltimore, D. (2017). 30 years of NF- $\kappa$ B: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*, 168 (1), 37-57.
- Zhang, R., Zhu, X., Bai, H. and Ning, K. (2019). Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 123.
- Zhu, F., Li, J., Ma, Z., Li, J. and Du, B. (2021). Structural identification and in vitro antioxidant activities of anthocyanins in black chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.). *EFood*, 2 (4), 201-208.
- Zielińska, A., Siudem, P., Paradowska, K., Gralec, M., Kaźmierski, S. and Wawer, I. (2020). Aronia melanocarpa fruits as a rich dietary source of chlorogenic acids and anthocyanins: <sup>1</sup>H-NMR, HPLC-DAD, and chemometric studies. *Molecules*, 25 (14), 3234.

**EK-1. HİPERGLİSEMİ-ARFONYA HEDEF BİLEŞİKLERİNİN KESİŞİM PROTEİNLERİ LİSTESİ**

Gen Kısaltması	Uniprot Id	Gen Adı
TLR4	O00206	Toll benzeri reseptör 4
ERN1	O75460	Serin/treonin-protein kinaz/endoribonükleaz IRE1
TRPA1	O75762	Geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı alt ailesi A üyesi 1
LDHA	P00338	L-laktat dehidrogenaz A zinciri
TNF	P01375	Tümör nekroz faktörü
TTR	P02766	Transtiretin
ALB	P02768	Albümin
APOB	P04114	Apolipoprotein B-100
IL4	P05112	Interleukin-4
SERPINE1	P05121	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
JUN	P05412	Transkripsiyon faktörü Jun
INSR	P06213	İnsülin reseptörü
IGF1R	P08069	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü
ADRA2A	P08913	Alfa-2A adrenerjik reseptör
HMOX1	P09601	Hem oksijenaz 1
PARP1	P09874	Poli [ADP-riboz] polimeraz 1
SLC2A2	P11168	Çözünen taşıyıcı aile 2, kolaylaştırılmış glikoz taşıyıcı üye 2
CYP19A1	P11511	Aromataz
CYP2C9	P11712	Sitokrom P450 2C9
AKR1B1	P15121	Aldo-keto redüktaz ailesi 1 üye B1
PRKCA	P17252	Protein kinaz C alfa tipi
PRKACA	P17612	cAMP-bağımlı protein kinaz katalitik alt birim alfa
PON1	P27169	Serum paraoksonaz/arilesteraz 1
PIK3R1	P27986	Fosfatidilinositol 3-kinaz düzenleyici alt birim alfa
MAPK1	P28482	Mitogenle aktive olan protein kinaz 1
HSD11B1	P28845	11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz 1
NOS3	P29474	Nitrik oksit sentaz 3
AGTR1	P30556	Tip-1 anjiyotensin II reseptörü
AKT1	P31749	RAC-alfa serin/treonin-protein kinaz
NOS2	P35228	Nitrik oksit sentaz, indüklenebilir
PTGS2	P35354	Prostaglandin G/H sentaz 2
KDR	P35968	Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2
STAT3	P40763	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
PIK3CG	P48736	Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alt birim gama izoformu

SLC16A1	P53985	Monokarboksilat taşıyıcı 1
LCN2	P80188	Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
GLO1	Q04760	Laktoilglutasyon liyaz
NFE2L2	Q16236	Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
SIRT1	Q96EB6	NAD-bağımlı protein deasetilaz sirtuin-1
FTO	Q9C0B1	Alfa-ketoglutarat-bağımlı dioksijenaz FTO
NOX4	Q9NPH5	NADPH oksidaz 4
EIF2AK3	Q9NZJ5	Ökaryotik çeviri başlatma faktörü 2-alfa kinaz 3

