

# Karbonik Anhidraz İnhibitörleri ve Tedavide Kullanım Alanları

Betül Kaya<sup>1</sup>

Sema Metin<sup>2</sup>

Rümeysa Korkmaz<sup>3</sup>

Esmannur Şimşek<sup>4</sup>

## Özet

Karbonik anhidraz (KA) enzimleri hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda yaygın olarak bulunan ve çinko içeren metalloenzimlerdir. İnsanda hücresel yerleşimleri ve biyofiziksel özellikleri büyük ölçüde farklılık gösteren 16 tane KA izoformu bulunmaktadır. Bunlar: KA-I, II, III, IV, V (VA ve VB), VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV'dir. KA enzimleri karbondioksitin bikarbonat ve hidrojen iyonlarına reversibl dönüşümünü katalize ederler. Asit-baz dengesi, karbondioksit homeostazisi, üreojenez, glukoneojenez ve lipojeniz gibi biyokimyasal reaksiyonlar, kemik rezorpsiyonu, kalsifikasyon, seminal sıvının düzenlenmesi, tümörjenisite, elektrolit sekresyonu gibi önemli fizyolojik süreçlerde yer alırlar. Organizmadaki önemli rollerinden dolayı KA enzimleri glokom, epilepsi, uyku apnesi, obezite, osteoporoz, yüksek irtifa hastalığı, nöropatik ağrı ve kanser gibi pek çok hastalık için terapötik hedeflerdir. Bu çalışmada karbonik anhidraz enzimlerinin özelliklerinden, organizmadaki fizyolojik rollerinden ve tedavide kullanıldıkları hastalıklardan bahsedilmiştir.

## 1. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidraz (KA), vücudun çeşitli bölgelerinde pH ve sıvı dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir enzimdir (1). Bu enzim ailesi, 8 farklı familyaya ayrılmaktadır ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ , ve  $\iota$ ).  $\alpha$ -KA memelilerde,  $\beta$ -KA

1 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, betul.kaya@beun.edu.tr, Orcid: 0000-0002-1713-9485

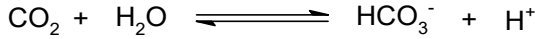
2 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, metinnsema@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

3 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, korkmazrumeysa846@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

4 Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, simsekmanur.68@gmail.com, Orcid: 0000-0002-1713-9485

bitkilerde ve bazı prokaryotlarda bulunurken  $\gamma$ -KA sadece arkebakterilerde,  $\delta$ -,  $\zeta$ - ve  $\eta$ -KA ise sınırlı mikroalg ve parazit türlerinde bulunmaktadır (2). KA'ların aktif merkezinde bir metal iyonu bulunmaktadır. Aktif bölgedeki metal iyonu çift yüklü kation formundadır. Bu metal iyonu çoğunlukla çinkodur ( $Zn^{+2}$ ) ancak kadmiyum ( $Cd^{+2}$ ), kobalt ( $Co^{+2}$ ), demir ( $Fe^{+2}$ ) ve mangan ( $Mn^{+2}$ ) da olabilmektedir (3). Tüm insan KA'ları aktif bölgesinde üç histidin kalıntısı ve bir su molekülü/hidroksit iyonu ile koordine  $Zn^{+2}$  içeren  $\alpha$ -KA'dır. (4) Omurgalılarda bulunan  $\alpha$ -KA'nın günümüzde 16 farklı izoformu tespit edilmiştir. KA izoformları hücre altı lokalizasyonlarda farklılık göstermek üzere; KA-I, II, III, IV, V (VA ve VB), VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV şeklinde sıralanmaktadır. (5)

İçerdiği aminoasit ve aktif merkezlerindeki farklılıklara rağmen tüm KA'lar aynı reaksiyonu katalizlemektedir. KA enzimi, organizmada karbondioksit ( $CO_2$ ) molekülü ve bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) iyonunun karşılıklı dönüşümünü (Şekil 1) katalizleyen ve yapısında çinko ( $Zn^{+2}$ ) içeren bir metalloenzimdir. Organizmada bu dönüşüm nonenzimatik bir şekilde gerçekleşmekte fakat oldukça yavaş ilerlemektedir.



**Şekil 1.** KA enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon (3)

KA'ların varlığı ilk önce teorik olarak tahmin edilmiştir. Nonenzimatik dönüşüm yavaş ilerlediğinden bilim insanları organizmanın etkin işleyişi için bu reaksiyonun bir katalizör tarafından yürütülmesi gerektiğini öne sürmüştür. Katalizör etkisiyle akciğerlerde karbondioksit ve bikarbonat dönüşümünün daha hızlı bir şekilde ilerleyebileceği düşünülerek katalizörün keşfi için hayvan eritrositlerine yoğunlaşmıştır. 1933 yılında iki araştırma grubu birbirinden bağımsız olarak KA enzimini eritrositlerde keşfedip saflaştırılmasını gerçekleştirmiştir. (3)

## 2. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Fizyolojik Önemi

KA göz merceği, kornea ve retinada bulunmaktadır. KA gözde aköz humor salgılanmasında önemli olan sodyum iyonuna aktif transportu için uygun bir pH ortamı sağlar. Karbonik anhidraz inhibisyonu bikarbonat üretimini azaltmakta ve göz içi basıncını düşürmektedir. (1)

KA, sinir sisteminde de birçok fonksiyona sahiptir. Beyinde oligodendrositlerde ve glial hücrelerde bulunmaktadır. Koroid pleksusta beyin omurilik sıvısı üretimine katkı sağlamaktadır. KA'nın aktivasyonu, hafıza ile ilgili nöral yapılarıdaki bikarbonat seviyelerini hızla arttırmaktadır. KA, sinaptik reseptör

kanallarına bikarbonat akışını düzenleyerek sinir ağı yoluyla sinyallerin transferini sağlamaktadır (1)

KA, kan ve kaslarda karbondioksit ( $\text{CO}_2$ ) taşınmasında görev almaktadır. Karbondioksit 3 farklı formda taşınmaktadır. Bu formlar; fiziksel olarak çözülmüş halde, bikarbamat veya karbamat formlarıdır. Hücrelerde oluşan karbondioksit, kana geçtiği zaman eritrositler içinde KA enziminin etkisiyle bikarbonat iyonuna dönüştürülür. Kan akciğerlere geldiğinde ise bikarbonat iyonları eritrositler içinde tekrar su ve karbondioksite dönüştürülür ve ventilasyon yoluyla vücuttan ayrılmaktadır. (1)

KA'lar, böbreğin çoğu segmentinde eksprese edilmektedir. Asid/baz homeostaz dengesinin sağlanması, bikarbonatın rezorpsiyonu ve amonyum çıkışı gibi önemli fizyolojik olaylarda yer alır. KA-II ve KA-IV insan ve tavşan böbreklerinde baskındır. Glomerulusta filtrelenen bikarbonat iyonunun büyük kısmı proksimal tübülde geri emilir ve buradan peritübüler kapillere geri döner. Bu mekanizma, normal plazma bikarbonat konsantrasyonunun litre başına yaklaşık 25 mmol'de sabit tutmasını sağlar. Plazma konsantrasyonu bu seviyenin altına düştüğünde, bikarbonat atılmaz ve filtrelenen tüm bikarbonat kana geri emilir. Plazma bikarbonat iyonu litre başına 27 mmol'ün üzerine çıktığında, idrarda artan miktarlarda bikarbonat ortaya çıkar. Proksimal tübül hücrelerinin fırça kenarları, KA enzimi açısından zengindir. Bu enzim, karbondioksit ve sudan karbonik asit ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) oluşumunu kolaylaştırır ve oluşan karbonik asit daha sonra hidrojen ve bikarbonat iyonlarına dönüşür. (1)

KA-I, çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur, retinal ve serebral ödem gibi bazı patolojik durumlarda rol oynamaktadır. (6) KA-II de çok sayıda dokuda bulunur ve glokom, epilepsi, ödem, yüksek irtifa hastalığı ve böbrek bozuklukları gibi birçok hastalığın tedavisinde terapötik bir hedeftir. (7) KA-III oksidatif stres ile bağlantılıdır ve çeşitli enflamatuvar hastalıklarla (miyastenia gravis ve romatoid artrit gibi) ilişkilidir. (8)

KA-IV göz iç basıncını düzenlenmesinde görev alır. Glokom, inme ve retinitis pigmentosa hastalıkları ile ilişkili bir izoformdur. (9) KA-VA ve KA-VB izoformları obezite ile ilişkili izoformlardır. (10) KA-VI izoformu, tükürük bezlerinde ve burun, lakrimal, von Ebner ve meme bezleri gibi diğer salgı bezlerinde eksprese edilir. Ağız içi homeostazını sağlamak ve tükürükte uygun pH seviyelerini korumak için gereklidir. KA-VI izoformunun inhibisyonu, tat kaybına veya bazen tat algısında düzensizliklere neden olmaktadır. (11)

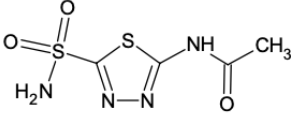
KA-VII beyin omurilik sıvısı üretiminde rol oynar ve epilepsi tedavisinde hedeflenmektedir. (12) KA-IX ise renal hücreli karsinomada yüksek oranda eksprese edilmektedir. Bu enzimin böbrekte, idrarı asitleştirme ve bikarbonat geri emiliminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. KA-IX hipoksik tümörlerin teşhisi için bir belirteçtir ve bu tümörlerin metastazında rol oynamaktadır. Bu nedenle KA-IX izoformu hipoksik tümör büyümesi ve metastazının önlenmesinde önemli bir hedefdir. (13) KA-XIII, üreme dokuları ve organlarında, timusta, ince bağırsakta, dalakta, prostatta, kolonda yaygın olarak dağılmış olarak bulunur. KA-XIII izoformu kontraseptif ajanlar geliştirmek için hedeflenmektedir. (14)

### 3. Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Tedavide Kullanım Alanları

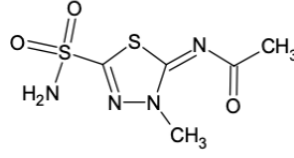
#### 3.1. Glokom

Glokom, görme kaybına yol açan, yüksek göz içi basıncı ile karakterize kronik, progresif ve dejeneratif bir göz hastalığıdır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, KA izoformlarının göz içi basıncı düşürerek glokomu kontrol etmek için uygun ve etkili hedefler olduklarını ortaya koymuştur. Çalışmalar, sodyum bikarbonatın ( $\text{NaHCO}_3^-$ )'ın aköz hümörün ana bileşeni olduğunu ve karbonik anhidraz enziminin humor aközün salgılanmasında uyarıcı etkisini göstermiştir. (15)

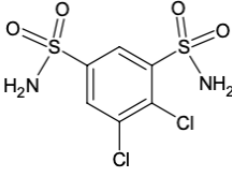
Çeşitli araştırmalar, insan gözünde KA-I, KA-II ve KA-IV izoformlarının yaygın şekilde bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu izoformlar, göz içi basıncının düzenleyen aköz hümör sekresyonunda önemli rol oynamaktadır. asetazolamid, metazolamid, diklorfenamid ve etokszolamid gibi güçlü KA'ler, glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.



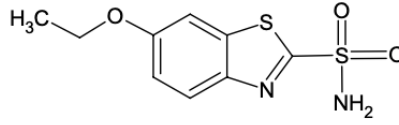
Asetazolamid



Metazolamid

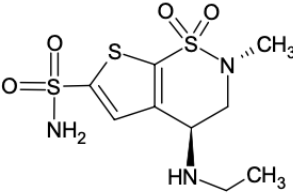


Diklorfenamid

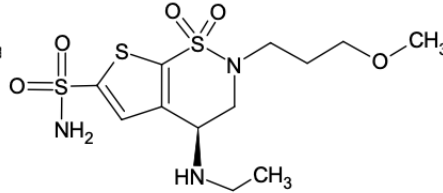


Etokszolamid

Sistemik KAİ'ler göz ile aynı zamanda diğer dokulardaki KA enzimlerini de inhibe ettiğinden ötürü ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma, kilo kaybı, depresyon, halsizlik, gastrik irritasyon, libido azalması gibi yan etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle suda çözünür topikal KAİ'ler geliştirilmiştir. Bu amaçla, dorzolamid ve brinzolamid klinikte kullanılmaya başlanmış ve sistemik olarak kullanılan KAİ'lere kıyasla daha az yan etkiyle göz içi basıncı etkili bir şekilde düşürülmüştür. (16,17)



Dorzolamid



Brinzolamid

### 3.2. Yüksek İrtifa Hastalığı

Yüksek irtifa hastalığı, irtifa arttıkça oksijen miktarının azalmasına bağlı olarak hipokseminin gelişmesiyle ortaya çıkan, yüksek rakımda bulunan kişilerde sık gözlenen bir hastalıktır. Semptomları arasında baş ağrısı, anoreksi, baş dönmesi, uykusuzluk, mide bulantısı, kusma, nefes darlığı, periferik ödem ve retinal kanama yer almaktadır. Pulmoner veya beyin ödemi gibi ciddi vakalar da gözlenebilmektedir. (18)

KA enzimlerinin yüksek irtifa hastalığının tedavisi için terapötik bir hedef olabileceği gösterilmiştir. KA-IV'ün inhibisyonu, arteriyel oksijenasyonu

arttırır ve ventilasyonu uyarır. Burtscher ve arkadaşları yüksek irtifaya çıkmadan önce alınan düşük doz asetazolamidin sistemik kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. (19) Ayrıca, asetazolamid yüksek irtifada solunumu düzenleyerek uyku kalitesini iyileştirmektedir. (20)

### **3.3. Osteoporoz**

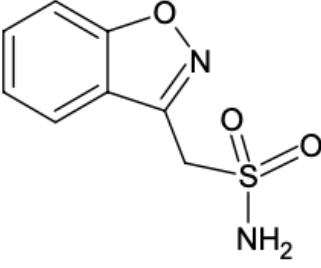
KA-II osteoklastlarda bol miktarda eksprese edilmektedir. KA-II osteoklast sitoplazmasında karbondioksitin hidratasyonunu kataliz ederek, hidrojen iyonu ( $H^+$ ) açığa çıkarmaktadır. Meydana gelen  $H^+$ , ATP bağımlı proton pompası ile veziküllerin içine iletilir ve kalsiyumun mobilizasyonu sağlanmaktadır. Riuhonen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KAİ'ların düşük konsantrasyonda sıçan osteoklast kültürlerinde osteoklast sayısını ve kemik rezorpsiyon aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. (21)

### **3.4. Obezite**

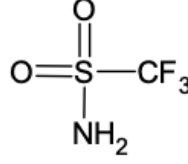
Obezite, genel bir ifadeyle vücutta yağ dokusunun normalden fazla olmasıdır. KA'lar obezite tedavisi için güçlü terapötik bir hedefler olarak ortaya çıkmaktadır. Antiepileptik bir ilaç olan topiramatin yan etki olarak obez hastalarda kilo kaybına neden olması sonucunda topiramatin KA -II, VA, VB, VI, VII, XII ve XIII enzimlerini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bunun sonucunda KAİ'ler obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. (22)

KA-VA ve KA-VB izoformları, yalnızca mitokondride eksprese edilmekte ve üreojenez, glukoneojenez ve lipojeniz gibi çeşitli metabolik süreçlerde aktif olarak rol oynamaktadır. KA-II izoformu da, lipojenizde çok önemli bir rol oynamaktadır (23). Bu nedenle, KA-II, KA-VA ve KA-VB izoformları obezite tedavisinde hedeflenmektedir.

Çeşitli çalışmalarda elde edilen veriler, KA-II, KA-VA ve KA-VB'yi etkili bir şekilde inhibe eden ve bir güçlü KAİ olan zonisamidin obeziteye karşı terapötik potansiyele sahip olduğunu doğrulamaktadır. (24) Ayrıca, triflorometansülfonamidin (TFM), KA enzimlerini inhibe ederek lipojenizi önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. (25)



Zonisamid



Triflorometansülfonamid (TMF)

### 3.5. Serebral İskemi ve Kardiyak Disfonksiyon

Serebral iskemi, ciddi sakatlıklara veya ölümlere neden olabilen küresel bir sağlık sorunudur. Beyne yetersiz kan akışı, zayıf oksijen iletimine, beyin dokusu hasarına veya iskemik inmeyi başlatabilen serebral hipoksiye yol açmaktadır. İskemik hastalar bilinç kaybı, koordinasyon bozukluğu, körlük, disfazi ve vücut zayıflığı gibi semptomlarla karşılaşmaktadırlar. Araştırmalar, serebral iskemide KA inhibisyonunun potansiyel bir terapötik rolü olduğunu desteklemektedir. KA'ların asetazolamid tarafından inhibisyonu, serebral iskemi hastalarında serebral kan akışını arttırmaktadır. Guo ve arkadaşları KA'nın asetazolamid tarafından inhibisyonunun, beyin ödemi, nöronal ölümü ve intraserebral kanamadan sonra oluşan nörolojik defektleri azalttığını göstermiştir. (26) Amani ve arkadaşları, asetazolamidin inmeli hastalarda hemorajik inmeyi tedavi etmede etkili olduğunu, tedavi edilen hastalarda Rankin skalasını ve ölüm oranını azalttığını göstermişlerdir. (27)

### 3.6. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin hasarından kaynaklanır ve parestezi, karıncalanma, iğnelenme hissi ile karakterizedir. Nöropatik ağrının tedavisi için, antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri ve norepinefrin), antikonvülsanlar (gabapentin, pregabalin ve topiramet), opioidler, tramadol, kapsaisin ve zonisamid) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinin yüksek olması ve tedavi başarısının düşük olması, tedavi için yeni hedeflerin aranmasına neden olmuştur.

KA enzimi aktivitesi sonucu ortaya çıkan bikarbonat iyonu,  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) gibi birçok nörotransmitterin fizyolojik fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

Periferik sinir hasarının, nörona özgü potasyum klorür ( $K^+Cl^-$ ) ko-transporterindeki (KCC2) bir azalma yoluyla spinal GABA-erjik ağları inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu süreç nöropatik allodininin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir.

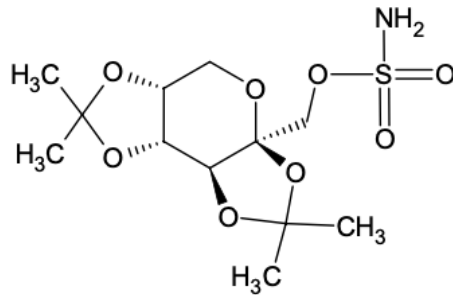
KA inhibitörleri (KAİ'ler), analjezik etkiler göstererek GABAA reseptörlerinin bikarbonata bağlı depolarizasyonunu azaltır. Asetazolamid, metazolamid, topiramet ve zonisamid gibi klinik olarak kullanılan birçok ilacın nöropatik ağrıyı gidermek için etkili olduğu bildirilmiştir. (28).

### 3.7. Epilepsi

Epilepsi kompleks ve çok sayıda reseptörün, iyon kanalının ve enzimin rol aldığı, spontan ve tekrarlayan nöbetlerle karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Memeli beyinde KA-II, KA-IV, KA-VA, KA-VII, KA-XII ve KA-XIV izoformları bulunmaktadır. KA-II genellikle oligodendrositler, koroid pleksus ve astrositler eksprese edilir ve epilepsi dahil olmak üzere beyin birçok patofizyolojisinde yer alır. (29)

KA-VII korteks, hipokampus ve talamusta yaygın olarak eksprese edilir ve eksitör GABA-erjik iletimi desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar KA-VII'nin GABAA reseptörlerinin aktivasyonu ile febril nöbetlerin tetiklenmesinde kilit bir rol oynadığını göstermiştir. (30)

Asetazolamidin epilepsi tedavisi için kullanıldığı onlarca yıldır bilinmektedir. Asetazolamid, dirençli epilepsilerde miyoklonik, parsiyel, absans ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde halen kullanılmaktadır. Ayrıca son dönemlerde epilepsi tedavisinde zonisamid, metazolamid ve topiramet gibi güçlü KAİ'lerden de yararlanılmaktadır. (31,32)



Topiramet



### 3.8. Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku sırasında faringeal hava yolunun tekrarlayan tıkanması ile karakterize bir hastalıktır. OUA, insanları yetersiz uyku ile yaşamak mecburiyetinde bırakmaktadır. Bu da biliş bozukluğu, depresyon, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer bazı bozuklukların gelişimine sebep olabilmektedir. KA izoformlarının uyku apnesi için potansiyel bir terapötik hedef olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

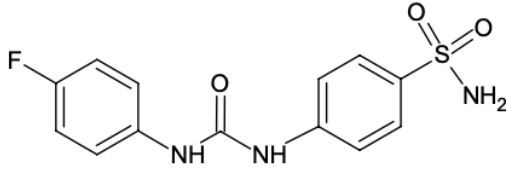
KA-I inhibitörü olan asetazolamid, yüksek irtifada uyku apnesinin tedavisi için kullanılmıştır. KA'nın inhibisyonu, OUA hastalarında apne-hipopne indeksini (AHI) önemli ölçüde azaltmıştır. KA inhibisyonunun ventilasyonu uyarabilmesinin renal sistem yoluyla olduğu düşünülmektedir. Asetazolamid, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek metabolik asidoz oluşturur ve solunum uyarısını artırır. Ayrıca eritrositlerde ve vasküler endotelde KA'nın inhibisyonu da ventilasyonu desteklemektedir. Hedner ve arkadaşlarının OUA hastalarıyla yürüttüğü bir çalışmada KAI olan zonisamidin OUA hastalarında uyku bozukluklarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (33).

### 3.9.Kanser

Hipoksi sonucunda tümör hücrelerinde glikozun oksidatif fosforilasyonu bozulur ve bu durum laktik asit oluşumuna yol açmaktadır. Laktik asit oluşumu ile düşen pH seviyesi tümörün ilerlemesini daha da destekleyen bir ortam oluşturmaktadır. KA enzimleri aktivasyonu sonucu tümör mikroçevresinin asidifikasyonu daha da artar ve tümör metastazı kolaylaşmaktadır. (34)

Serviks, beyin, akciğer, kolon, meme ve mesane kanserlerinde KA-IX'nın yüksek oranda eksprese edildiği belirlenmiştir. KA-IX'a benzer şekilde, çeşitli tümör tiplerinde KA-XII'nin aşırı ekspresyonu görülmüştür. KA-IX ve KA-XII kanserle ilişkili KA izoformları olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, KA-IX ve KA-XII'nin kanser tedavisi için terapötik hedefler olduğunu göstermiştir. (35)

Son yıllarda, çeşitli sülfonamid, sülfamat ve kumarin türevleri KA-IX/KAXII inhibitörü olarak farklı kanser türlerine karşı *in vivo* olarak test edilmiştir ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. (36-38) Bu bileşiklerden biri olan SLC-0111'in, KA-IX/KA-XII enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. SLC-0111, hipoksik ve metastatik kanser tedavisi için Faz II aşamasındadır. Bu nedenle KA-IX/KA-XII inhibisyonu, metastatik tümörlerin tedavisi için önemli bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmaktadır. (39)



SLC-0111

### 3.10. Diğer Hastalıklar

1970' den beri KA'ların peptik ülser üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışma, asetazolamid ve diğer sülfonamid yapıları KA'ların peptik ülser tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir, ancak diğer organlardaki KA izoformlarının inhibisyonu çok sayıda yan etkiye sebep olmuştur. KA'ların peptik ülserden sorumlu bakteriyel patojen *Helicobacter pylori*'de bulunan ve patojenin hayatta kalması için gerekli olan KA izoformunu inhibe ederek peptik ülserleri kontrol ettiği bulunmuştur. (40)

KA enzimlerinin koroid pleksusta beyin-omurilik sıvısı (BOS) üretiminde önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle KA inhibisyonu sonucunda BOS sekresyonunu önemli ölçüde azaltılabilmesi nedeniyle hidrosefali için olası bir ilaç hedefi olarak da incelenmiş, sitostatiklerin asetazolamid ile kombinasyonu, bu amaçla kullanılmıştır. (41)

KA'lar diüretik etkileri ile konjestif kalp yetmezliği, böbrek bozukluğu, karaciğer yetmezliği ile ilişkili ödem ve diabetes insipidus gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Asetazolamid, etoksazolamid, diklorfenamid ve metazolamid gibi KA'lar, ilaca bağlı ödemin yanı sıra konjestif kalp yetmezliğinin neden olduğu ödemin tedavisinde hala kullanılmaktadır.

Ayrıca KA'nın asetazolamid tarafından inhibisyonu, ailevi hemiplejik migren, hipo ve hiperkalemik periyodik inme, ataksi ve tardif diskinezi gibi çok sayıda nörolojik/nöromusküler bozukluğun tedavisi için kullanılmıştır. Bu araştırmalar, terapötik etkilerinin KA inhibisyonundan sonra ortaya çıkan metabolik asidoza bağlı olabileceğini göstermektedir. KA inhibisyonunun, Parkinson hastalığına bağlı tremorun tedavisinde kullanılması önerilmiştir. Asetazolamid gibi KA'nın tek başına veya levodopa, benzodiazepinler ve diğer ajanlarla kombinasyon halinde Parkinson hastalığına karşı etkili olduğu bulunmuştur fakat bu tedavi anlayışı ile ilgili veriler henüz sınırlıdır (10).

## Kaynakça

1. Agarwal T, Singla RK, Garg A. Carbonic anhydrases and their physiological roles. International Conference on Multidisciplinary Sciences 5th Edition, Duluth, USA, 2019.
2. Aggarwal M, Boone CD, Kondeti B, McKenna R. Structural annotation of human carbonic anhydrases. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(2): 267-277,2013
3. KUPRIYANOVA, E.; PRONINA, N.; LOS, D. Carbonic anhydrase—A universal enzyme of the carbon-based life. *Photosynthetica*, 2017, 55.1: 3-19.
4. Clare, B.W., Supuran, C.T. (2006). A perspective on quantitative structure-activity relationships and carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 2:113-137
5. Guler, O. O., Capasso, C. and Supuran, C. T., 2016. A Magnificent Enzyme Superfamily: Carbonic Anhydrases, Their Purification and Characterization. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 31(5): 689-694.
6. Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med*. 2007;13:181-188.
7. Supuran CT. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. *Curr Pharm Des*. 2008;14:641-648.
8. Du AL, Ren HM, Lu CZ, Tu JL, Xu CF, Sun YA. Carbonic anhydrase III is insufficient in muscles of myasthenia gravis patients. *Autoimmunity*. 2009;42:209-215.
9. Datta R, Waheed A, Bonapace G, Shah GN, Sly WS. Pathogenesis of retinitis pigmentosa associated with apoptosis-inducing mutations in carbonic anhydrase IV. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:3437-3442.
10. De Simone G, Supuran CT. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2007;7:879-884
11. Hassan, M. I., Shajee, B., Waheed, A., Ahmad, F, & Sly, W. S. (2013). Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(6), 1570-1582.
12. De Simone G, Scozzafava A, Supuran CT. Which carbonic anhydrases are targeted by the antiepileptic sulfonamides and sulfamates? *Chem Biol Drug Des*. 2009;74:317-321
13. De Simone G, Supuran CT. Carbonic anhydrase IX: biochemical and crystallographic characterization of a novel antitumor target. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804:404-409.

14. Lehtonen J, Shen B, Vihinen M, et al. Characterization of CA XIII, a novel member of the carbonic anhydrase isozyme family. *J Biol Chem.* 2004;279:2719-2727.
15. Shahidullah M, To CH, Pelis, Delamere RM, NA. Studies on bicarbonate transporters and carbonic anhydrase in porcine nonpigmented ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:1791-1800
16. Mishra CB, Tiwari M, Supuran CT. Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: Where are we today?. *Medicinal Research Reviews,* 40(6): 2485-2565, 2020.
17. Scozzafava A, Menabuoni L, Mincione F, Briganti F, Mincione G, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lower in aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: is the tail more important than the ring? *J Med Chem.* 1999;42:2641-2650.
18. Porcelli MJ, Gugelchuk GM. A trek to the top: a review of acute mountain sickness. *J Am Osteopath Assoc.* 1995;95: 718-720
19. Burtscher M, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher J. Acetazolamide pre-treatment before ascending to high altitudes: when to start? *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:4378-4383.
20. Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR. Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;188:233-256.
21. Riihonen, R., Supuran, C. T., Parkkila, S., Pastorekova, S., Väänänen, H. K., & Laitala-Leinonen, T. (2007). Membrane-bound carbonic anhydrases in osteoclasts. *Bone,* 40(4), 1021-1031.
22. De Simone G, Supuran CT. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2007;7:879-884.
23. Dodgson SJ. Inhibition of mitochondrial carbonic anhydrase: a discrepancy examined. *J Appl Physiol.* 1987;63: 2134-2141.
24. Kim CS. Zonisamide effective for weight loss in women. *J Fam Pract.* 2003;52:600-601.
25. Lynch CJ, Fox H, Hazen SA, Stanley BA, Dodgson S, Lanoue KE. Role of hepatic carbonic anhydrase in de novo lipogenesis. *Biochem J.* 1995;310:197-202.
26. Guo F, Hua a, Wang J, Keep RE, Xi G. Inhibition of carbonic anhydrase reduces brain injury after intracerebral haemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2012;3:130-137.
27. Abbasi V, Salimi M, Amani F. The effect of acetazolamide on intracerebral hemorrhage in stoke patients. *Int J Adv Med.* 2017;4:148-151.

28. Asiedu MN, Mejia GL, Hübner CA, Kaila K, Price TJ. Inhibition of carbonic anhydrase augments GABAA receptor-mediated analgesia via a spinal mechanism of action. *J Pain*. 2014;15:395-406
29. Parkkila S. An overview of the distribution and function of carbonic anhydrase in mammals. In: Chegwiddden R, ed. *The Carbonic Anhydrases: New Horizons*. Basel: Birkhauser Verlag; 2000:79-93.
30. Ruusuvauro E, Li H, Huttu K, et al. Carbonic anhydrase isoform VII acts as a molecular switch in the development of synchronous gammafrequency firing of hippocampal CA1 pyramidal cells. *J Neurosci*. 2004;24:2699-2707
31. Reiss WG, Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Ann Pharmacother*. 1996;30:514-519. 144.
32. Masereel B, Rolin S, Abbate E, Scozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: anticonvulsant sulfonamides incorporating valproyl and other lipophilic moieties. *J Med Chem*. 2002;45:312-320.
33. Eskandari D, Zou D, Karimi M, Stenlöf K, Grote L, Hedner J. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;44:140-149.
34. Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. Hypoxia in cancer cell metabolism and pH regulation. *Essays Biochem*. 2007;43:165-178.
35. Parkkila S, Parkkila AK, Saarnio J, et al. Expression of the membrane-associated carbonic anhydrase isozyme XII in the human kidney and renal tumors. *J Histochem Cytochem*. 2000;48:1601-1608.
36. Köhler K, Hillebrecht A, Schulze Wischeler J, et al. Saccharin inhibits carbonic anhydrases: possible explanation for its unpleasant metallic after taste. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2007;46:7697-7699.
37. Innocenti A, Vullo D, Scozzafava A, Casey JR, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of isozymes I, II, IV, V, and IX with carboxylates. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15:573-578. 76.
38. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:963-970.
39. Lou Y, McDonald PC, Oloumi A, et al. Targeting tumor hypoxia: suppression of breast tumor growth and metastasis by novel carbonic anhydrase IX inhibitors. *Cancer Res*. 2011;71:3364-3376.
40. Abbasi V, Salimi M, Amani F. The effect of acetazolamide on intracerebral hemorrhage in stroke patients. *Int J Adv Med*. 2017;4:148-151
41. Maren TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev*. 1967;47:595-781