

ÖZET

Bu çalışmada nikotinamid içeren topikal emüljel formülasyonu tasarlanmıştır. Yapılan deneyler sonucunda optimum emülsiyon ve jelleştirici ajana karar verilmiştir. Hem boş emüljel (F10) hem de nikotinamid emüljel (F10-NAM) üzerinde çeşitli karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. TA.XT plusC Texture Analyser marka profil analiz cihazıyla emüljellerin mekanik özellik ve yayılabilirlik profilleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında formülasyonların topikal uygulamak için uygun olduğu tespit edilmiştir.



GENEL BİLGİLER

Emüljeller, klasik emülsiyon ve jel sistemlerinin özelliklerini birleştiren yarı katı ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Hem hidrofilik hem de lipofilik aktif bileşenleri taşıyabilme kapasitesine sahiptir. Özellikle topikal uygulamalarda kullanımı yaygındır (Şekil 1) çünkü yüksek stabilite, iyi fiziksel dayanıklılık ve kolay üretilirlik gibi avantajları vardır. Ayrıca cilt uyumu yüksektir (Şekil 2), yayılabilirliği iyidir. Bu nedenle hasta konforu açısından avantajlıdır (1). Nikotinamid (niyasinamid), B3 vitamininin bir türevidir. Yapılan çalışmalarda antoksidan, hücresel onarım, anti-inflamatuar, kolejen artırıcı, anti-glukasyon ve melanozom transferini engelleyici etkileri sayesinde anti-aging olarak kullanılabilir. Ayrıca akne, hiperpigmentasyon ve atopik dermatit gibi birçok dermatolojik olarak istenmeyen durumlarda da kullanılabilir (Şekil 3) (2). Bu çalışmada %5 nikotinamid içeren emüljel formülasyonu geliştirilerek ilaç etkin maddesinin deride kalma süresini artırarak anti-aging ve anti-hiperpigmentasyon etkinliğinin artırılması amacıyla formülasyonların topikal uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOT

EMÜJELLERİN HAZIRLANMASI

Emüljelin jel fazı için; %1'lik CMC (karboksil metil selüloz) hazırlanarak jelleşmeye bırakılmıştır. Emüljelin emülsiyon fazının yağ fazı için; Span 20 ve isopropil miristat manyetik karıştırıcıyla birbirleri içinde çözündürülmüştür. Emüljelin emülsiyon fazının su fazı için; Tween 80, su, gliserin, etanol ve nikotinamid tartılarak manyetik karıştırıcıyla birbirleri içinde çözündürülmüştür. Emülsiyon 70 °C'de su fazı yağ fazının üstüne yavaş yavaş eklenerek hazırlanmıştır (Şekil 4). Hazırlanan emülsiyon jel fazının üstüne yavaş yavaş eklenerek karıştırılmış ve emüljel elde edilmiştir (Şekil 5) (Tablo 1).

Tablo 1: Emüljel içerik miktarları

Formülasyon kodu	F10	F10-NAM
Faz	Madde	Miktar (%)
Yağ fazı	İzopropil miristat	5
	Span 20	5
	Etanol	10
Su fazı	Gliserin	5
	Tween 80	5
	Distile su	15
Jel fazı	CMC	1
	Su	49
Etkin madde	Nikotinamid	-



EMÜJELLERİN KARAKTERİZASYON ÇALIŞMALARI

Viskozite: Oda sıcaklığındaki formülasyonların viskoziteleri Brookfield marka viskozimetre cihazıyla üç kez ölçülmüştür.

pH 1 gram formülasyon 20 ml suda seyreltilerek Mettler Toledo S120-K marka pH metre cihazı ile oda sıcaklığında üçer kez ölçüm yapılmıştır (Şekil 6).

İletkenlik: 1 gram formülasyon 20 ml suda seyreltilerek Mettler Toledo S120-K marka conductivity meter cihazı ile oda sıcaklığında üçer kez ölçüm yapılmıştır.

İçerik miktarı: 0,5 gram formülasyon 500 ml suda seyreltilerek Shimadzu marka spektrofotometrede absorbanı üçer kez ölçülmüştür (4,5).

EMÜJELLERİN MEKANİK ÖZELLİKLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

TA.XT plusC Texture Analyser marka dokusal profil analiz cihazıyla emüljellerin, sertliği, yapışkanlığı, elastikiyeti, kohezyonu, ve anlık elastikiyet bakımından üç seri halinde ölçülmüştür (4,5).

YAYILABİLİRLİK ÖZELLİKLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

TA.XT plusC Texture Analyser marka profil analiz cihazıyla emüljellerin yayılabilirliği; sertlik, koheziyon, yapışkanlık, yapışma işi bakımından üçer seri halinde ölçülmüştür (Şekil 7)(4).

EMÜJELLERİN DEGRADASYON ÖZELLİKLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

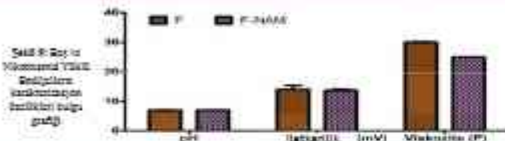
Çalkalayıcı yardımıyla emüljellerin zamana karşı degradasyon özellikleri dairesel doğrusal sallayıcı kullanılarak ölçülmüştür (Şekil 8)(4).



BULGULAR

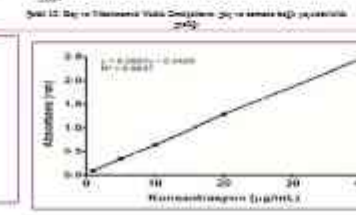
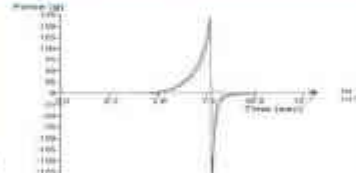
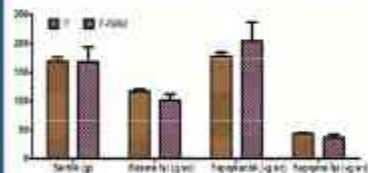
Tablo 2: Boş ve Nikotinamid Yüklü Emüljellerin Karakterizasyon Bulguları tablosu

Formülasyon	pH (25 ± 2 °C)	İletkenlik (mV)	Viskozite (F) (25 °C, 50 rpm)	İçerik miktarı (%)
F10	6,87 ± 0,11	14,06 ± 0,27	20,13 ± 0,12	-
F10-NAM	7,02 ± 0,022	12,7 ± 0,45	24,04 ± 0,05	20,13 ± 0,12



Tablo 3: Boş ve Nikotinamid Yüklü Emüljellerin Yayılabilirlik Bulguları tablosu

Formülasyon	Sertlik ± SS (g)	Koheziyon (g) ± SS (g)	Yapışkanlık ± SS	Yapışma işi ± SS
F10	127,02 ± 0,30	114,32 ± 0,03	-177,16 ± 7,27	-42,04 ± 0,48
F10-NAM	148,02 ± 0,49	101,88 ± 0,12	-200,94 ± 21,82	-24,19 ± 0,28



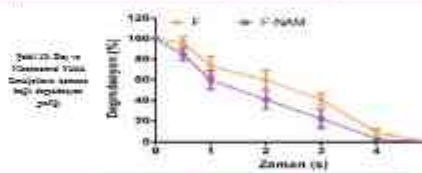
Tablo 4: Boş ve Nikotinamid Yüklü Emüljellerin Mekanik Özellik Bulguları tablosu

Formülasyon	Sertlik ± SS	Yapışkanlık ± SS	Elastikiyet ± SS	Kohezyon ± SS	Anlık elastikiyet ± SS
F10	-0,42 ± 0,03	-1,006 ± 0,108	0,97 ± 0,001	0,904 ± 0,006	0,285 ± 0,002
F10-NAM	-0,206 ± 0,010	-0,278 ± 0,070	1,255 ± 0,018	1,008 ± 0,016	0,606 ± 0,010



Tablo 5: Boş ve Nikotinamid Yüklü Emüljellerin *In Vitro* Degradasyon Bulguları tablosu

Formülasyon	0	1	2	3	4	5
F10	86,463 ± 0,40	71,112 ± 0,21	58,790 ± 0,00	41,226 ± 0,80	2,050 ± 0,126	0
F10-NAM	81,818 ± 0,17	59,815 ± 0,111	40,912 ± 0,182	22,389 ± 0,200	2,525 ± 0,180	0



SONUÇ

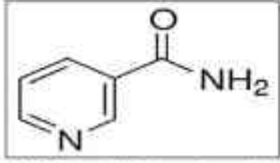
Bu deneysel çalışmada nikotinamid içeren emüljel formülasyonları tasarlanmış ve *in vitro* analizleri yapılarak, emüljelin karakterizasyon profili, mekanik özellikleri, yayılabilirlik profili ve degradasyon profili belirlenmiştir. Elde edilen emüljel; adeziv özellikte, viskoz yapıda olması nedeniyle cilde daha iyi penetre olabileceği düşünülmüştür. Bu sayede geliştirilen emüljel krem ve losyonlarla karşılaştırıldığında yüreyde daha çok kalabileceği, kontrollü salım yapabileceği avantajına sahiptir. Emüljel formülasyonunun sağladığı bu avantajlar formülasyon etkin maddesi olan nikotinamidin kontrollü salınması sonucu preparat uygulama sıklığının azaltılmasını sağlamış, yüksek konsantrasyondaki etkin maddenin ciltten direk emilmesinden doğacak cilt iritasyonunu formülasyon yapısı sayesinde engellemiş ve viskoz yapı sayesinde de uygulama kolaylığı sağlamıştır.

REFERANSLAR

1. Miliute, I., Krasauski, V., Čeris, D., & Pečiulytė, N. (2023). Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs. *Polymers*, 15(10), 2385.
2. Shant, R., Du, Y., Dutt, M., Kumar, S. V., Thimmiah, S. V., Dhanasekhar, C., Kumar, A., Kati, V., Nair, M., Zhang, S., Jha, M., Senthilnathan, U., & Qiang, Q. (2022). Superior skin tone and anti-aging benefit of a combination of 4-hydroxycinnamal and... *International Journal of Cosmetic Science*, 44(1), 103-117.
3. Bala, P., Kani, M., Kani, J., & Sharma, S. (2018). Nicotinamide: Mechanism of action and indications in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprosy*, 84(2), 134-137.
4. Ong, B. R., & Ooi, C. F. (2024). Nicotinamide: A review on topical delivery strategies and clinical evidence. *Drug Delivery and Translational Research*, 14, 3512-3548.
5. Sharma, V., Nayak, S. K., Paul, S. B., Choudhary, R., Ray, S. S., & Pal, K. (2018). Emulgels. In K. Pal & I. Banerjee (Eds.), *Polymers in Cosmetics: Characterization, Properties and Biomedical Applications* (pp. 340-344). Elsevier.

ÖZET

Hiperpigmentasyon, melanin sentezinin artışı veya melanin dağılımındaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkan ve ciltte renk eşitsizliklerine yol açan yaygın bir dermatolojik rahatsızlıktır. Niasinamid (NA), cilt beyazlatıcı etkisi nedeniyle hiperpigmentasyon tedavisinde sıkça tercih edilen aktif bileşenlerden biridir. Ancak NA'nın hidrofilik yapısı, stratum corneum'un lipofilik bariyerini aşmasını zorlaştırmakta ve dermal etkinliğini sınırlamaktadır. Bu derleme çalışması, NA'nın dermal etkinliğini artırmaya yönelik geliştirilen yeni nesil taşıyıcı sistemlerin hiperpigmentasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çözünür mikrojeleler, esnek lipozomlar, katyonik lipozomlar, nanokompozitler, mikroemülsiyonlar, lipid nanoveziküller ve nanofiber sistemler gibi çeşitli taşıyıcı sistemler, fizikokimyasal özellikleri, salım profilleri, cilt geçirgenliği, in vivo cilt beyazlatıcı etkinliği ve melanogenez üzerindeki etkileri açısından kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Literatür bulguları, bu taşıyıcı sistemlerin NA'nın serbest formuna kıyasla cilt penetrasyonunu anlamlı düzeyde artırdığını ve hiperpigmentasyonu görünümünde iyileşmeler sağladığını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak yeni nesil taşıyıcı sistemler, NA'nın etkinliğini artırarak hiperpigmentasyon tedavisinde etkili ve umut vadeden alternatifler sunmaktadır.



Şekil 1: Niasinamid'in kimyasal yapısı (4)



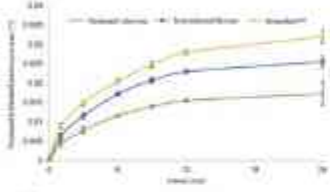
Şekil 2: Hiperpigmentasyon görüntüsü (3)

BULGULAR

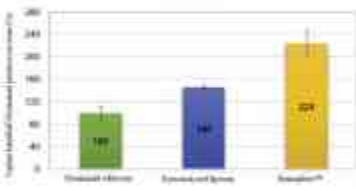
Esnek Lipozomal Sistemler

Yapılan bu çalışmada, Niasinamid'in (NA) cilt geçirgenliğini artırmak amacıyla Dipotasyum Glisizilat (DPG) içeren esnek lipozomlar (Bounsphere™) geliştirilmiştir. Geliştirilen bu sistemin in vitro geçirgenliği ve ciltte birikim düzeyleri geleneksel lipozomlar ve saf NA çözeltisiyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca, bu formülasyonun hiperpigmentasyon tedavisindeki cilt beyazlatıcı etkisi yapılan klinik çalışma üzerinden değerlendirilmiştir (6).

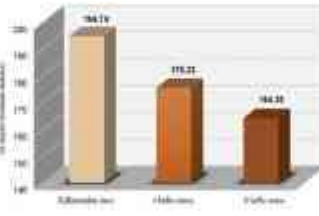
Franz difüzyon hücresi kullanılarak yapılan geçirgenlik testlerinde, NA yüklü Bounsphere™ sisteminin geleneksel lipozomlara kıyasla %25,37, saf NA çözeltisine kıyasla ise %85,55 oranında daha fazla geçiş sağladığı; NA'nın ciltte birikim miktarının ise sırasıyla %54,48 ve %124,64 daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 3 ve Şekil 4) (6).



Şekil 3: Niasinamid'in cilt geçirgenlik profili karşılaştırması (6)



Şekil 4: Cilde geçen toplam Niasinamid miktarının karşılaştırılması (6)



Şekil 5: Hiperpigmentasyon alanının melanin indeksi ölçüm sonuçları (6)

Yapılan klinik çalışmada, melasma tanısı almış 21 kadın katılımcıya 8 hafta boyunca haftada 3 kez %2 NA içeren Bounsphere™ formülasyonu uygulanmıştır. Mexameter ölçümleri, melanin seviyesinde 4. haftada %9,96, 8. haftada ise %16,80 azalma gösterirken katılımcıların çoğu ciltlerinde belirgin aydınlama fark ettiğini bildirmiştir (Şekil 5 ve Şekil 6) (6).



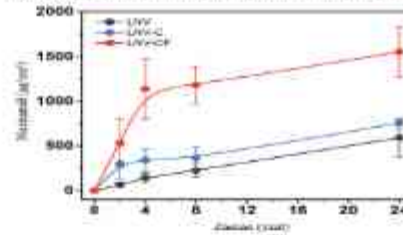
Şekil 6: Polarize ışık altında çekilmiş melasma görüntüleri (6)

GİRİŞ

Cilt, vücudun en büyük organı olup hem koruyucu bir bariyer görevi görmek hem de estetik açıdan önemli bir yapıya sahiptir. Pigmentasyon bozukluklarından biri olan hiperpigmentasyon, melanin üretiminin artması veya ciltte düzensiz dağılımı sonucu oluşan koyu lekelerle karakterize edilen bir rahatsızlıktır. Ultraviyole (UV) ışınlarına aşırı maruziyet, hormonal değişiklikler, yaşlanma, inflamasyon ve bazı ilaçların kullanımı gibi çeşitli faktörler bu durumu tetikleyebilmektedir. Niasinamid (NA), melanositlerden keratinositlere melanosom transferini inhibe ederek cilt aydınlatıcı edki göstermektedir. Ancak hidrofilik yapısı ve düşük log P değeri nedeniyle cilt bariyerini aşma kapasitesi oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, NA'nın dermal geçişini artırmaya yönelik yeni nesil taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu derleme çalışmasında, NA'nın penetrasyonunu artırmaya yönelik geliştirilen çözünür mikrojeleler, esnek lipozomlar, katyonik lipozomlar, nanokompozitler, lipid nanoveziküller ve nanofiber sistemler gibi farklı taşıyıcı sistemler ele alınarak kontrollü salım, cilt penetrasyonu ve melanogenez üzerindeki etkileri klinik ve in vitro çalışmalar doğrultusunda incelenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, NA'nın yeni nesil taşıyıcı sistemlerle kombinasyonu sayesinde cilt üzerindeki etkinliğinin artırılacağına dair bilimsel ve klinik verileri ortaya koyarak hiperpigmentasyon tedavisine yönelik yenilikçi yaklaşımlara ışık tutmayı amaçlamaktadır (1-3).

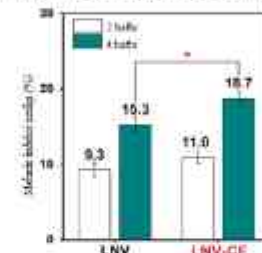
Lipid Nanovezikül Sistemler

Yapılan bu çalışmada, Niasinamid (NA)'ın cilt geçirgenliğini ve hiperpigmentasyon tedavisindeki etkinliğini artırmak amacıyla seramid ve yağ asitleri gibi cilt penetrasyon artırıcı ajanlarla zenginleştirilmiş lipid nanovezikül sistemleri (SPE-LNV) geliştirilmiştir. Bu çalışmada üç farklı formülasyon değerlendirilmiştir: klasik lipid nanovezikül (LNV), seramid içeren LNV-C ve hem seramid hem de yağ asidi içeren LNV-CF. Bu sistemlerin cilt penetrasyonu ve hiperpigmentasyon üzerindeki etkileri in vitro ve in vivo analizlerle incelenmiştir (7).

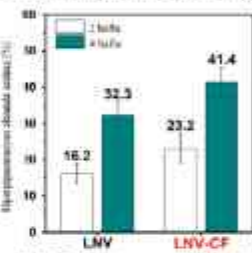


Şekil 7: Niasinamid difüzyon profilinin karşılaştırılması (7)

Klinik çalışmada, hiperpigmentasyon problemi olan 22 gönüllüye dört hafta boyunca günde iki kez LNV ve LNV-CF formülasyonları uygulanmıştır. Mexameter ölçümlerine göre, melanin indeksi LNV grubunda 2. ve 4. haftalarda sırasıyla %9,3 ve %15,3; LNV-CF grubunda ise %11,0 ve %18,7 oranında azalmıştır (Şekil 8). Hiperpigmentasyon alanındaki azalmaya ise 2. ve 4. haftalarda sırasıyla LNV için %16,2 ve %32,3; LNV-CF için %23,2 ve %41,4 oranında iyileşme gözlemlenmiştir (Şekil 9) (7).



Şekil 8: Melanin indeksiindeki azalmayı (%) gösteren grafik (7)



Şekil 9: Hiperpigmentasyon alanındaki azalmayı (%) gösteren grafik (7)

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma, hidrofilik bir molekül olan Niasinamid (NA)'ın cilt bariyerini geçişini kolaylaştırmak ve hiperpigmentasyon üzerindeki etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilen yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerin etkinliğini güncel literatür verileri doğrultusunda değerlendirmiştir. İncelenen çalışmalar, bu sistemlerin NA'nın cilt penetrasyonunu klasik formülasyonlara kıyasla anlamlı ölçüde artırarak hiperpigmentasyon tedavisinde daha etkili bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte kısa uygulama süreleri, sınırlı örneklem büyüklüğü ve çoğunlukla in vitro verilerle sınırlı kalınması gibi faktörler, mevcut bulguların genellebilirliğini kısıtlamaktadır. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı ve uzun vadeli klinik çalışmalar, bu taşıyıcı sistemlerin güvenlik ve etkinlik profillerini netleştirecek ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Bu çalışma, farklı taşıyıcı sistemleri yalnızca teknolojik açıdan değil biyolojik etkileri, klinik sonuçları ve yan etki profilleri açısından da karşılaştırmalı bir perspektifle ele alarak ilaç geliştirme ve kozmetik formülasyonlarına yönelik bütüncül bir bakış açısı sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Golligorsky MS. Niasinamid (vitamin B3) ve cilt. J Cosmet Dermatol. 2006;15(2):85-95.
2. Lelievre SM, Gupta M. Hiperpigmentasyon. Medscape [internet]. 2021. Erişim: 15/07/2021.
3. Liu JY, Fisher GJ. Melanocyte biology and skin pigmentation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2017;33:113-135.
4. Niasinamid (Vitamin B3) [monografi]. İstanbul: Türkiye Tıbbi ve Sağlık Bilimleri Akademisi; 2021.
5. Niasinamid (Vitamin B3) [monografi]. İstanbul: Türkiye Tıbbi ve Sağlık Bilimleri Akademisi; 2021.
6. Taylan AN, Üstündağ OK, Taylan AN, Üstündağ OK, Taylan AN, Üstündağ OK. Niasinamid (Vitamin B3) ve cilt. J Cosmet Dermatol. 2021;30(2):123-132.
7. Taylan AN, Üstündağ OK, Taylan AN, Üstündağ OK, Taylan AN, Üstündağ OK. Niasinamid (Vitamin B3) ve cilt. J Cosmet Dermatol. 2021;30(2):133-142.

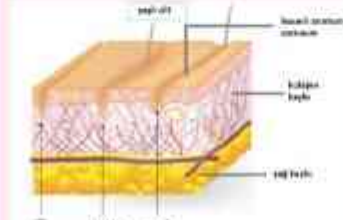
ÖZET

Cilt yaşlanması; oksidatif stres, kolajen yıkımı ve fibroblast fonksiyon bozulduğu gibi mekanizmalarla ilerleyen karmaşık bir süreçtir. Güçlü antioksidan özelliklere sahip olan Koenzim Q10 (CoQ10), bu süreci yavaşlatma potansiyeli taşıdığı için, düşük suda çözünürlüğü ve sınırlı cilt geçirgenliği nedeniyle topikal etkinliği kısıtlıdır. Bu derleme çalışması, CoQ10'un topikal biyoyararlanımını artırmak amacıyla geliştirilen liposom, katı lipid nanopartikülü (SLN), nanoemülsiyon, mikroemülsiyon, nanokapsül, ethosom, proniosom ve protansfersom gibi taşıyıcı sistemlerin çözünürlük, stabilite, cilt penetrasyonu ve antioksidan etkinlik üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemiş; bu sistemlerin CoQ10'un dermal etkinliğini artırarak oksidatif hasarı azalttığı ve cilt yenilenmesini desteklediği sonucuna ulaşmıştır.

Koenzim Q10, cilt yaşlanmasının temel nedenlerinden biri olan oksidatif stresin önlenmesinde rol oynayan güçlü bir endojen antioksidandır. Cildin maruz kaldığı oksidatif stresin azaltılması yoluyla, hem yaşlanma sürecinin yavaşlatılmasında hem de yaşlanma belirtilerinin görünürlüğünün azaltılmasında etkili olur. CoQ10'in indirgenmiş formu olan ubiquinol, özellikle vücutta gösterdiği antioksidan etkiden sorumludur. Hücreler enerji üretimi sürecine doğrudan katkı sağlar ve bu sayede fibroblastların çoğalması, kolajen sentezi, doku elastikiyetinin korunması ve epidermisteki hücrelerin yenilenmesi gibi birçok süreçte rol oynar. Ancak bu bileşiğin suda çözünürlüğünün sınırlı olması, topikal uygulamalarda emilim problemlerine yol açar. CoQ10, insanlarda izopren birimleri içeren bir zincire sahiptir ve yapısı olarak bir benzenikron halkası ile hidroforik izoprenoid zincirinin birleşiminden oluşur (1).



Şekil 1: Ubikinon (A) ve Ubikinol (B)'ün kimyasal yapıları (2)

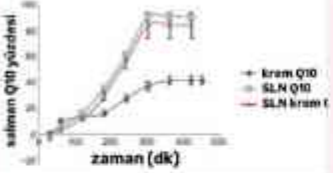


Şekil 2: Cilt dokusundaki değişimleri şematik gösterimi (3)

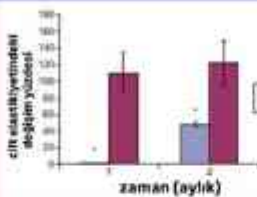
BULGULAR

Katı Lipit Nanopartiküller (SLN)

2011 yılında yapılan bir çalışmada, CoQ10 SLN sistemine entegre edilmiş ve bu sistem, klasik o/w krem bazına yüklenmiştir. Hazırlanan bu formülasyon, aynı dozda CoQ10 yüklü klasik krem ile karşılaştırılarak in vitro ve in vivo testlere tabi tutulmuştur. SLN yüklü krem, bifazik, yani başlangıçta hızlı, sonrasında ise yavaş şekilde kontrollü salım yaptığı gözlemlenmiştir. Aynı dozda CoQ10 içeren klasik krem formülasyonu ise ilk saatte SLN yüklü kremle göre daha fazla salım gerçekleştirmesine rağmen, sonraki yedi saat boyunca yalnızca %40 oranında sınırlı bir CoQ10 salımı yapmıştır (6).



Şekil 4: Basit Q10, katı lipid nanopartikülü (SLN) ve Q10 yüklü SLN krem için zamana bağlı salınan Q10 yüzdesi (6)



Şekil 5: Q10 içeren basit krem ve katı lipid nanopartikülü (SLN) krem için 1 ve 2 aylık uygulama periyotları sonrasında elastikiyetteki artış yüzdesi (6)

Mikroemülsiyonlar:

2020 yılında yapılan bir çalışmada, CoQ10'un topikal uygulanabilirliğini artırmak amacıyla mikroemülsiyon formülasyonları geliştirilmiş ve bunlar, sodyum lauril sülfat (SLS) içinde dağılmış basit CoQ10 çözeltisi (kontrol grubu) ile karşılaştırılmıştır. Keratinosit ve fibroblast hücreleri üzerinde yapılan testlerde mikroemülsiyonların sitotoksik olmadığı, aksine hücre çoğalmasını indükleyici etti gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanında, yapılan yara kapanma testlerinde mikroemülsiyon uygulamasının keratinositlerde %93, fibroblastlarda ise %72 oranında yara iyileşmesi sağladığı gözlemlenmiştir (8).

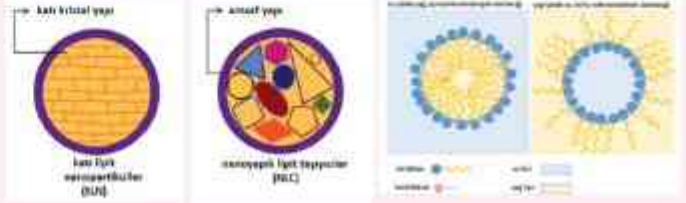
TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Koenzim Q10'un (CoQ10) topikal uygulamadaki etkinliğini artırmak amacıyla kullanılan farklı taşıyıcı sistemlerin literatürde verileri değerlendirilmiştir. CoQ10'un nano taşıyıcı sistemlere yüklenmesiyle çözünürlüğünün, cilt penetrasyonunun ve antioksidan etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. Liposomlar, SLN'ler, NLC'ler, nanoemülsiyonlar, nanokapsüller, ethosomlar, proniosomlar, protansfersomlar ve mikroemülsiyonlar gibi çeşitli sistemlerin her biri, CoQ10'un dermal biyoyararlanımını artırmada farklı avantajlar sunmuştur. Özellikle ultra small NLC'ler, mikroemülsiyonlar ve ethosomlar gibi sistemlerin daha derin cilt katmanlarına nüfuz etme ve hücreler etkinliği sağlama potansiyeli vurgulanmıştır. Bulgular, taşıyıcı sistemlerin partikül boyutu, yüzey özellikleri ve bileşenlerinin formülasyon başarılarında belirleyici olduğunu ortaya koymuş; CoQ10'un topikal kullanımında sistem seçiminin kritik önem taşıdığını göstermiştir. Çalışma, topikal anti-aging ürün geliştirilmelerinde yol gösterici nitelikte olup, ileri araştırmalar için stabilite ve klinik verilerin önemiyle işaret etmektedir.

GİRİŞ

Bu çalışma, yaşlanmaya bağlı cilt hasarlarını önlemede antioksidan özellikleriyle öne çıkan Koenzim Q10'un (CoQ10) topikal uygulamadaki etkinliğini artırmak için geliştirilen nanoteknolojik taşıyıcı sistemleri incelemektedir. Cilt yaşlanması; genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkarken, CoQ10 serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresin azaltılmasına ve kolajen sentezini desteklemektedir. Ancak düşük çözünürlüğü nedeniyle CoQ10'un biyoyararlanımı sınırlıdır. Bu nedenle taşıyıcı sistemlerin çözünürlük, stabilite, cilt penetrasyonu ve etkinlik açısından literatür verileri doğrultusunda karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma, CoQ10'un topikal formülasyonlarda en etkili taşıyıcı sistemle kullanılmasına yönelik bilimsel bir değerlendirme sunmaktadır.

CoQ10, mitokondri iç zarındaki solunum zincirinde Kompleks I ve II'den aldığı elektronları Kompleks III'e taşıyarak ATP üretimi için gerekli proton gradyanının oluşumuna katkı sağlar. Bu süreçte CoQ10, ubiquinol ve ubiquinon formları arasında dönüşüm geçirir ve ayrıca Kompleks I ve II'ün yapısal stabilitesinde rol oynar. Ayrıca CoQ10, reaktif oksijen türlerinin tetiklediği sinyal yollarını baskılayarak, bu türlerin neden olduğu hücresel zararları minimize eder (4).

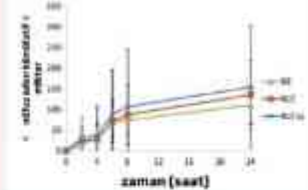


Şekil 3: Katı lipid nanopartiküller (SLN'ler), nanoemülsiyon damlacığı (5)

Ultra Küçük Nanoemülsiyonlu Lipit Taşıyıcılar (usNLC)

2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre, CoQ10 ultra small NLC'lere (usNLC = ultra küçük nanoemülsiyonlu lipit taşıyıcılar) yüklenmiş ve farklı tekniklerle cilt penetrasyonu değerleri, konvansiyonel NLC ve nanoemülsiyon ile karşılaştırmalı biçimde incelenmiştir. Ultra küçük NLC'ler ile konvansiyonel NLC'lerin ana farkı; ortalama bir konvansiyonel NLC'nin 150-250 nm aralığında bir boyuta sahipken, usNLC'lerin yaklaşık 80 nm gibi oldukça küçük bir boyuta sahip olmasıdır (7).

Araştırma sırasında, her biri %5 CoQ10 içeren usNLC, konvansiyonel NLC ve nanoemülsiyon formülasyonları hazırlandı. Bunların cilt penetrasyonunu, Franz difüzyon hücreleri, tape-stripping ve UV/Vis spektroskopisi gibi yöntemlerle ölçüldü (7).



Şekil 6: usNLC, NLC ve nanoemülsiyonun CoQ10'un cilt geçiş; Franz difüzyon hücrelerinde, alıcı ortama zamana karşı biriken toplam miktar (7)



Şekil 7: Cilt rejenerasyonu için in vitro yara çizik testi: HaCat keratinosit hücre hattı CoQ10 (1 mg/mL) içeren F2 formülasyonu ile veya F2 olmadan tedavi edilmiştir. Her bir görüntü, tedaviden sonra 0, 18, 24 ve 36 saatlerde çekilmiştir (8).

REFERANSLAR:

1. Life Science Guedes L, Martins RM, Bo-Chen N, Nolasco MV, Rosado C, Bely AR. An overview on topical administration of carotenoids and coenzyme q10 loaded in lipid nanoparticles. Vol. 55, Anticancer. MDPI; 2021.
2. Chien S, Gopalakrishnan S. Topical administration of coenzyme q10. University of Padua; 2023.
3. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Lipid Nanoparticles for Targeted Delivery of Doxorubicin to Cancer Cells: Advances in Pharmacokinetics and Side-Effect-Reducing. Vol. 12, Nanomaterials. MDPI; 2023.
4. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Coenzyme Q10: A Review of Its Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Potential in Dermatology and Epidermal Cells. Vol. 35, BioFactors. 2020; p. 435-45.
5. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Nanoparticles in Dermatology: A Review of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Potential in Dermatology and Epidermal Cells. Vol. 35, BioFactors. 2020; p. 435-45.
6. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Nanoparticles in Dermatology: A Review of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Potential in Dermatology and Epidermal Cells. Vol. 35, BioFactors. 2020; p. 435-45.
7. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Nanoparticles in Dermatology: A Review of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Potential in Dermatology and Epidermal Cells. Vol. 35, BioFactors. 2020; p. 435-45.
8. Saito CB, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, Igarashi T, et al. Nanoparticles in Dermatology: A Review of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Therapeutic Potential in Dermatology and Epidermal Cells. Vol. 35, BioFactors. 2020; p. 435-45.

ÖZET

Kolajen; cilt, kemik, kıkırdak gibi dokuların temel yapısını oluşturan, vücutta en yaygın bulunan proteinlerden biridir. Yaşlanma, stres, çevresel faktörler ve kötü yaşam alışkanlıkları nedeniyle vücutta kolajen miktarı azalmakta, bu da cilt elastikiyetinin bozulmasına, eklem problemlerine ve diğer yaşlanma belirtilerine yol açmaktadır. Kolajen eksikliğine bağlı olarak çeşitli sağlık problemleri ortaya çıkmakta ve bu nedenle kolajen takviyelerine olan ilgi giderek artmaktadır. Ticari olarak kullanılan kolajen, çoğunlukla hayvansal kaynaklardan elde edilmektedir; sığır, domuz ve balık gibi kaynaklar yaygındır. Kolajen üretiminde uygulanan ön işlem, ekstraksiyon ve saflaştırma basamakları, ürün kalitesi üzerinde belirleyici olmaktadır. Kolajen; kozmetik, gıda, ilaç ve tıp gibi pek çok alanda kullanılmakta ve yüksek biyoyumumluluğu, su tutma kapasitesi ve doku yenileyici özellikleri sayesinde dikkat çekmektedir. Tip I, II ve III kolajen çeşitleri; insan vücudunda en yaygın bulunan ve takviye ürünlerde en sık tercih edilen kolajen türleridir. Günümüzde hem fonksiyonel hem de estetik faydaları nedeniyle kolajen içerikli ürünlerin üretimi ve tüketimi hızla artmaktadır.

Kolajen elde etmek için ilk başta sığır, domuz, koyun gibi çiftlik hayvanları tercih edilmiş ancak bulupıcı hastalıklar ve dini inançlar sebebiyle daha güvenli alternatif kaynak arayışına girilmiştir bunlar arasında balık, balık atıkları, yumurta kabuğu zarı bulunmaktadır. Kolajen eldesi temel olarak üç basamaktan oluşur; ön işlem, ekstraksiyon ve saflaştırma. Kolajen elde etmek için kullanılan ham madde ve üretim basamaklarında kullanılan işlemler büyük önem arz etmektedir, kullanılan ham madde ve yöntemlere göre elde edilen kolajenin özellikleri belirlenir. Herkese günde 10 gram hidrolyze kolajen alınması tavsiye edilmektedir çünkü vücut sağlığı için önemli olan bir proteindir. Aynı zamanda kolajen içeren takviyelerin içerisinde C vitamini olması da kolajenin vücut tarafından emilimini artırmaktadır.



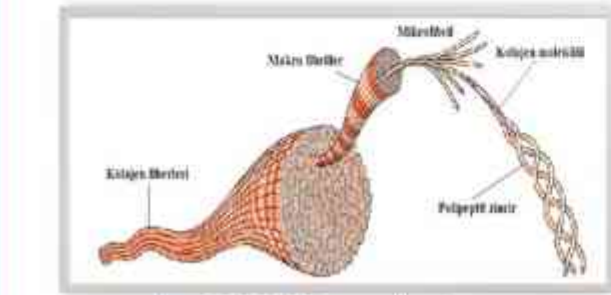
Şekil 3: Vücut kısımlarındaki kolajen içerikleri (3)

SONUÇ

Kolajen insan sağlığı için oldukça önemli bir proteindir ve önemli her geçen yıl git gide daha da anlaşılmaktadır. Kolajen ve kolajen içeren takviyelere olan ilgi, son zamanlarda oldukça hızlı gelişen gerek teknoloji ve sağlık sistemi aracılığı ile gerek insanların sağlık ve güzellik ihtiyacı neticesinde oldukça popüler hale gelmeye başladı ve gün geçtikçe hızlanarak daha da popüler olma yolunda ilerliyor. Ancak bu hususta ürünlerin sağlık için güvenilir olup olmadığının ve hangi tip kolajen takviyesinin kullanılacağına doğru karar verilmesi gerekiyor. Bu durum doğru kullanım için çok önemlidir. Sonuç olarak bu durumun önüne geçebilmek için doktor ve eczacılara danışmak büyük önem arz etmektedir. Bu durum dahilinde insanın kendine ihtiyacı dahilinde en uygun kolajen tiplerini ve en uygun formu öğrenerek, belirli kullanım süresi dahilinde kullanması gerekir.

KOLAJEN İÇEREN ÜRÜNLER

Kolajen içeren takviye edici gıdalar birçok firmamızın ürün listesinde yer almaktadır. Kolajen çeşitliliği olarak ürünlerin içerisinde genellikle tip I, II ve III kolajen çeşitleri yer almaktadır. Tip I ve tip III kolajen çeşitleri cilt sağlığı için genellikle ürün içerisinde birlikte yer alır, tip II kolajen çeşidi ise eklem ve kıkırdak sağlığı için ürünlerde yer almaktadır. Buna ek olarak bazı takviyelerde ise birçok kolajen çeşidi bir arada bulunmaktadır. Kolajen takviyeleri gerek kullanım kolaylığı gerekse üretim koşullarına bağlı olarak toz, şaşe, shot, gummy, tablet formları şeklinde bulunabilir. Aşağıda kolajen içeren ürünlere örnekler verilmiştir.



Şekil 1: Kolajen yapısı (1)

GİRİŞ

Kolajen ekstraselüler matrisi oluşturan en önemli yapısal proteinlerinden biri olmakla birlikte cilt, kemik, kıkırdak gibi sistemlerin temel yapısını oluşturan insan vücudunda en yaygın bulunan en temel yapısal protein olma özelliğini taşımaktadır. Kolajen insanda yer alan toplam protein miktarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır, bu da onu diğer proteinlerinden ayırır. Memeli canlıların kas, tendon, kemik, iç organ gibi vücudun neredeyse hemen hemen her yerinde bulunan bir proteindir, vücuda desteklik ve sağlamlık verme gibi birtakım özellikleri bulunmaktadır. 19 farklı aminoasit bileşimine sahiptir. Kolajen çeşitlerinin hepsi tripleks sarmal yapı üzerinden oluşur ve her birindeki sarmal uzunluğu, aminoasit dizilimi gibi değişkenler sonucu kolajen çeşitleri meydana gelir. Günümüze kadar bilinen 28 çeşit kolajen tanımlanmıştır ve bunlar arasında tip I, II, III kolajen çeşitleri hem vücutta en fazla bulunan hem de en fazla araştırma konusu olan kolajen çeşitleridir. Kolajenin sindirim sistemini iyileştirmesi, kas külesinin korunması, aynı zamanda artırması, eklem ağrılarını azaltma ve aynı zamanda cildin elastikiyetini artırma, yüksek su tutma kapasitesi, gerilme direnci, toksinleri ve patojenleri engelleme, esneklik, biyo-uyumluluk, homojenlik gibi birçok önemli özelliği bünyesinde barındırmaktadır. Kolajen eksikliği genel olarak 20 civarı yaşlarda başlar ve 80 yaşına gelindiğinde kolajen sentezi ortalama %25 dolaylarına düşer. Vücutta meydana gelen yaş alma, stres, sigara ve alkol tüketimi vb. sonucu vücutta kolajen giderek azalmaya başlar, eksikler sonucunda kas-iskelet sistemi problemleri, cilt elastikiyetinde sorunlar, kırışıklık, osteoartrit ve romatoidartirit gibi eklem problemleri meydana gelmektedir. Bu durum neticesinde kolajen takviyelerine ve ticari olarak kolajen üretimine yönelim artmıştır.



Şekil 2: Kolajen kaynakları (2)

Tablo 1: Kolajen yıkımını arttıran etmenler

KOLAJEN YIKIMINI ARTTIRAN ETMENLER

- 1) Sigara
- 2) Aşırı alkol alımı
- 3) Ultraviyole ışınlar
- 4) Rafine karbonhidratlar
- 5) Kan şekeri yüksekliği
- 6) Bazı otoimmün hastalıklar
- 7) Egzersiz
- 8) Oksijen eksikliği

ÖZET

Arum maculatum, Araceae familyasına ait, *Arum* cinsinden gelen, uzun saplı ve çok yıllık rizomlu bir bitkidir. Bu çalışmada, *Arum maculatum* bitkisinin kuru (E-1) ve taze (E-2) formlarından elde edilen etanol-su (30:20) ekstraktları ve dekoksivon (E-3) ekstraktlarının fenolik bileşik profilleri ve α -amilaz enzim inhibisyonu üzerine etkileri incelenmiştir. HPLC analizinde tüm ekstraktlarda galik asit, klorojenik asit ve kuersetin tespit edilmiş; apigenin-7-O-glukozit ise yalnızca E-1 ekstraktında tespit edilmiştir. *Arum maculatum*'un α -amilaz enzim üzerindeki inhibisyon etkisini belirlemek amacıyla nişasta-iyot yöntemi kullanılmıştır. En yüksek enzim inhibisyonu kuru bitkiden elde edilen E-1 ekstraktında (% 81,09), ardından E-3 (%79,94) ve en düşük ise E-2 ekstraktında (%77,49) gözlemlenmiştir. Ancak tüm ekstraktların α -amilaz enzim inhibisyon yüzdesi, referans ilaç akarbordan daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler, *Arum maculatum* bitkisinin fenolik bileşikler açısından zengin ve yüksek α -amilaz inhibitör potansiyele sahip bir bitki olduğunu ortaya koymaktadır.

GİRİŞ VE AMAÇ

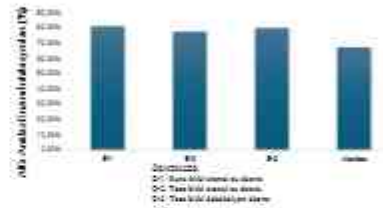
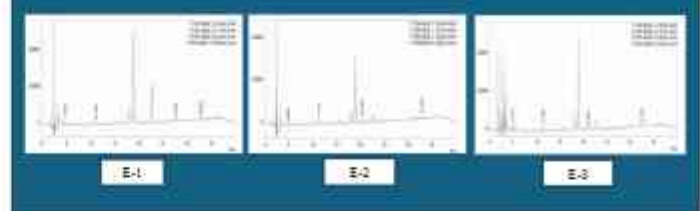
Arum maculatum, Araceae familyasına ve *Arum* cinsine ait, uzun saplı, çok yıllık, rizomlu bir bitkidir. Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika'da doğal yayılış göstermekte olup ülkemizde doğal olarak yetiştirilen 20 türü bulunmaktadır (3). *Arum* türlerine Türkiye'de "nirik", "yılan başı", "tırşik", "domuz pastırması" gibi adlar verilmiştir. Ancak bu bitki, doğru şekilde tüketilmediğinde toksik etki gösterebilir. Halk arasında bu toksik etkilerin giderilmesi amacıyla bitki genellikle kaynatılarak ya da fermente edilerek tüketilmektedir (1,2). Antioksidan, antimikrobiyal, yara iyileştirici ve antiinflamatuar etkileri bilimsel olarak araştırılmıştır. Geleneksel kullanım ise antik çağlardan günümüze kadar uzanmaktadır. İnsanlar bu bitkiyi hemoroid, kanser, veba, sıtma, ağrı ve karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanmışlardır ve kullanmaya devam etmektedirler (5). *Arum maculatum*'un α -amilaz enzim üzerindeki inhibisyon etkisi, farklı işleme yöntemlerine göre değişen fenolik içerikleriyle birlikte değerlendirildiğinde, literatürde sınırlı sayıda çalışıldığı görülmektedir. Bu nedenle planlanan çalışmamız, mevcut literatüre önemli katkılar sağlayabilecek nitelikte özgün bir araştırma olarak değerlendirilmektedir.

BULGULAR

Kuru bitki etanol-su ekstraktında 1,459 mg/g ekstre galik asit, 0,977 mg/g ekstre klorojenik asit, 0,052 mg/g ekstre apigenin-7-O-glukozit, 0,541 mg/g ekstre konsantrasyonda kuersetin tespit edilmiştir. Taze bitki etanol-su ekstraktında 0,563 mg/g ekstre galik asit, 0,88 mg/g ekstre klorojenik asit, 0,653 mg/g ekstre ferulik asit, 0,622 mg/g ekstre kuersetin tespit edilmiştir. Dekoksivon ekstraktında ise 1,092 mg/g ekstre galik asit, 0,79 mg/g ekstre klorojenik asit, 0,186 mg/g ekstre ferulik asit, 0,128 mg/g ekstre kuersetin tespit edilmiştir. α -amilaz enzim inhibisyonunun nişasta-iyot yöntemi ile belirlenmesinde en yüksek inhibisyon % 81,092 ile kuru bitki etanol-su ekstraktı (E-1), sonra % 79,942 ile dekoksivon ekstraktı, en son da % 77,498 ile taze bitki etanol-su ekstraktı (E-3) saptanmıştır. Referans ilaç akarbordan % inhibisyon değeri ise % 67,28 olarak bulunmuştur.

Ekstrakt	Galik asit	Klorojenik asit	Ferulik asit	Apigenin-7-O-glukozit	Kuersetin
E-1	1.459 mg/g ekstre	0.977 mg/g ekstre	0.052 mg/g ekstre	0.541 mg/g ekstre	0.541 mg/g ekstre
E-2	0.563 mg/g ekstre	0.88 mg/g ekstre	0.653 mg/g ekstre	0.622 mg/g ekstre	0.622 mg/g ekstre
E-3	1.092 mg/g ekstre	0.79 mg/g ekstre	0.186 mg/g ekstre	0.128 mg/g ekstre	0.128 mg/g ekstre

HPLC-PDA KROMOGRAMLARI



Şekil 4. *Arum maculatum* ekstraktlarının α -amilaz inhibisyon sonuçları

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada *Arum maculatum* yaprak-sap ekstraktlarının kantitatif analiz sonuçlarına göre galik asit, kuersetin, klorojenik asit gibi fenolik bileşikler tüm ekstraktlarda; apigenin-7-O-glukozit ise sadece kuru bitki ekstraktında tespit edilmiştir. Kuru bitkide daha yoğun ve fazla miktarda fenolik bileşik bulunma sebebinin, bitkiyi kurutma işleminin fenolik bileşikleri serbest hale geçirmesi ve ekstraksiyonunu kolaylaştırması olduğu düşünülmektedir (4). *Arum maculatum*'un α -amilaz enzimini inhibe etme üzerine etkisi akarbordan daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuç da *Arum maculatum*'un yüksek α -amilaz inhibitör potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

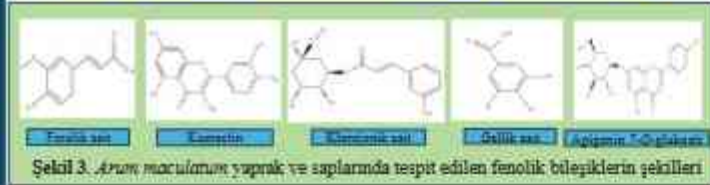
TEŞEKKÜR

Bu çalışma, TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) tarafından 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında, 1919B012417030 numaralı proje ile desteklenmiştir. Sağladıkları değerli katkıları için başta aileme, hocalarımıza ve TÜBİTAK'a teşekkür ederim.



Şekil 1. *Arum maculatum*'un toprak üstü kısımları

Şekil 2. *Arum maculatum*'un preslenmiş yaprak ve sapları



Şekil 3. *Arum maculatum* yaprak ve saplarında tespit edilen fenolik bileşiklerin yapıları

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekstrelerden ilmini hazırlamak için 10 gram kurutulmuş *Arum maculatum* yaprak ve sapları öğütüldü. Cam balona alınarak üzerine 160 mL etanol ve 40 mL su eklendi. Diğer ekstre için öğütülmüş taze bitkiden 146 gram cam balona alındı ve üzerine 240 mL etanol ile 60 mL su eklendi. Dekoksivon ekstraktı için, cam balondaki 146 gram taze bitkinin üzerine 300 mL su eklenerek karışım 30 dakika kaynatıldı. Tüm karışımlar, oda sıcaklığında 2 saat boyunca orbital çalkalayıcıda karıştırıldı. Ardından farklı bir kaba süzme işlemi gerçekleştirildi. Etanolü ekstraktları hamırlamak için, rotary evaporatör ile düşük basınç altında etanol uzaklaştırıldı. Çözücü olarak kullanılan suyun uzaklaştırılması için ise lyofilizatörde dondurarak kurutma işlemi yapıldı ve ekstraktlar elde edildi. Kuru bitki etanol-su ekstraktı E-1, taze bitki etanol-su ekstraktı E-2, dekoksivon ekstraktı ise E-3 olarak kodlandı. Fenolik bileşiklerin kantitatif analizi için HPLC cihazı kullanıldı. α -amilaz enzim inhibisyonu testi için ise nişasta-iyot yöntemi uygulandı.



REFERANSLAR:

1. Ateş, T. & Yıldız, K. (2020). *Arum maculatum* (yılan başı) bitkisi ve sentezlenen özelliği. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Dergisi*, 11(2), 126-133.
2. Jemepk Yuet, N., Tuer, E., Çobanoğlu, M. (2019). *Nirik Otu (Arum maculatum) - Bu Otuyla Sıvımlı. Ankara Medical Journal*, 19(4), 196-199.
3. Ceylan, F. (2019). *Yeni bir ilaç kaynağı olarak Arum maculatum: Türk otu (Arum maculatum) L.* (Yüksek Lisans tezi, Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi).
4. Madhyan, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for evaluating antioxidant activity. *Sri Lanka Journal of Science*, 133(2), 211-212.
5. B. ERGENE AND M. KARAAĞLAN, "Food, medicine or a poisonous plant? *Arum maculatum* L.," *Journal of Research in Pharmacy*, vol.27, no.2, pp.493-507, 2023.



Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi

- [1] Onglu Olsun, T., Doyu, S., Süll Canturk, Y., Mithatoglu, B., Ayar, E., Sahin, N., Gökdeniz, Z., Kaya İncelmezoglu, A., Yılmaz, M. A., & Ergü, M. (2022). The Therapeutic Potential of Chemically Important Anethole Thymic Species: A Pharmacological and Molecular Analysis in pharmacology. *IS*, 8(2), 69–78. <https://doi.org/10.3329/is.v8i2.6978>
- [2] O'Flaherty, A., Chakravarty, P., O'Malley, C., and Lohman, J. (2015). Treatment of Rheumatoid Arthritis 2015. *Hospitalist*, 20, 54–61. <https://doi.org/10.3333/hlthc.14.0128>
- [3] Schindler, R. K., Ogata, H., Allen, A., Osawa, K. M., Seem, C., & Duran, M. (2021). Pharmacokinetic Studies and Quantitative HPLC Analysis of Rosmarinic Acid and Luteolin 5-O-β-D-Glucopyranoside on Thymus praecox seedlings: greenhouse vs. greenhouse Chemical & pharmacological Bulletin. *2021*, 72(2)–725. <https://doi.org/10.1333/bphcp.2021.00072>
- [4] Ishim, M., Elgar, A., Mohamed, M. T., Ghazy, M., Yassin, S. A., Mahmoud, A., Shaw, S. E., Bart, F., Amara, M. M., Ramadan, I., Chik, S., Al-Fattari, A., & Shafiq, Z. (2021). Therapeutic potential of 4P-substituted flavonoids as new potent inhibitors: Biochemical and *in silico* approach. *Spectrochimica Acta*, 136, 1364873. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.1364873>
- [5] Hassan, S. S., & Saadalla, M. (2021). Pharmacological studies on ethanolic extract of Rosmarinus officinalis leaves against chemotherapeutic agents. *Analyte der Pharmazie Chemie in Life Sciences*, 140(7), 307–321. <https://doi.org/10.1007/s00205-020-02025-9>

ÖZET

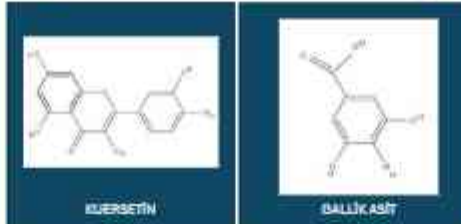
Bu çalışmada, halk arasında geleneksel olarak kullanılan Maras otu karışımları (NRM ve NRK) hazırlanarak, bu karışımların dekoksasyon ve %80 etanol ekstreleri elde edilmiştir. Elde edilen ekstraktların fenolik bileşik içeriklerini kantitatif olarak Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile analiz edilmiş, ardından aktivite testleri ise DPPH ve CUPRAC yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Yapılan HPLC analizlerinde Maras otu karışımlarının başlıca fenolik bileşik olarak kuersetin ve galik asit içerdiği belirlenmiştir. Antitoksik test sonuçlarına göre, karışımda kullanılan bitki türü ve ekstraksiyon yöntemi (dekoksasyon veya etanol su) antitoksik kapasite üzerinde belirgin farklılıklara yol açmıştır. Elde edilen bulgular Maras otu karışımlarının fenolik içerik ve biyolojik aktivite açısından potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan Maras otu (*Nicotiana glauca* L.), meşe kütü ve kavak kütü ile ayrı ayrı karıştırılarak her kombinasyon için 10 g seçülmüş, birinci materyali kullanılmış. Her örnek, cam baloncukla alınarak üzerine 100 mL çözücü (etanol su karışımı veya sadece su) ilave edildi. Karışımlar, oda sıcaklığında 2 saat boyunca orbital çalkalayıcıda karıştırıldı. Ekstraksiyon sonunda süzme işlemi gerçekleştirildi. Ekstraktlar rotary evaporatör yardımıyla düşük basınç altında çözücülerini uzaklaştırıldı. Sıvı ekstraktlar ise dondurarak kuruma (lyofilizasyon) yöntemiyle yoğunlaştırıldı ve ekstraktlar elde edildi. Elde edilen ekstraktlar üzerinde antitoksik aktivite analizleri için ise DPPH ve CUPRAC yöntemleri uygulanmıştır. Ayrıca fenolik bileşenlerin kantitatif analizi için Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı kullanılmıştır.

GİRİŞ VE AMAÇ

Maras otu (*Nicotiana glauca* L.), Kahramanmaraş ve çevresinde yaygın olarak kullanılan, nikotin içeriği yüksek ve "deli tütün" olarak bilinen bir tütün türüdür (1). Maras otunun sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, bağışıklık ve ağır sağlığı üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği; kanserojen, mutajenik ve genotoksik özellikler taşıdığı literatürde belirtilmiştir (2-5). Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar, Maras otunun toksikolojik yönüne odaklanarak olup; farklı bitki kütü kombinasyonlarıyla hazırlanmış Maras otu karışımlarının, farklı çözücülerle (farklı polaritelerde) ekstrakte edilerek elde edilen formlarının biyolojik aktivite testleri yeterince araştırılmamıştır (4). Bu çalışmada, Maras otu meşe ve kavak kütü ile karıştırılarak hazırlanacaktır (3). Etanol ve su gibi farklı polaritelerdeki çözücülerle ekstrakte edilecektir. Elde edilen ekstraktların fenolik içeriklerini, antitoksik aktivite testleri karşılaştırılarak değerlendirilecektir. Bu özgün çalışma ile Maras otunun bitkisel kül kombinasyonları ve çözücü çeşitliliği ile elde edilen biyolojik etkileri ilk kez sistematik biçimde incelenecek, böylece literatürdeki önemli bir boşluk doldurulacaktır.

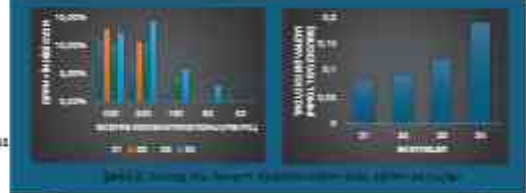
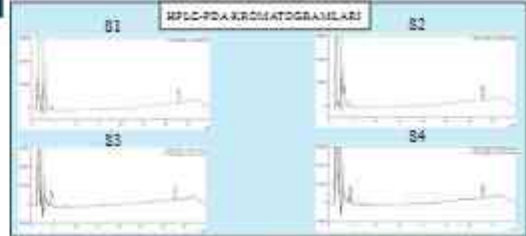


Şekil 1. Maras otunda tespit edilen fenolik bileşiklerin molekül şekilleri

BULGULAR

Yapılan analizler sonucunda, S4 ekstresinde 0,616 mg/g ekstre kuersetin; S3 ve S4 ekstraktlarında ortalama 0,566 ve 0,724 mg/g ekstre galik asit tespit edilmiştir. DPPH testinde 320 µg/mL konsantrasyonda en yüksek radikal giderme aktivitesi %14,12 ile S4 en düşük ise %6,25 ile S1 olarak belirlenmiştir. CUPRAC analizinde 400 µg/mL konsantrasyonda S4 ekstresi 0,19 mmol TE/g ile en yüksek indirgeme gücünü gösterirken, S1 ekstresi 0,08 mmol TE/g ile en düşük değere sahip olmuştur. Bu bulgular, S4 ekstresinin her iki yöntemde de en güçlü antioksidan özellik taşıdığını göstermektedir.

	Kuersetin	Galik Asit
NRM (Nicotiana glauca + Meşe kütü) Dekoksasyon (S1)	0,403 mg/g ekstre	
NRK (Nicotiana glauca + Kavak kütü) Dekoksasyon (S2)	0,410 mg/g ekstre	
NRK (Nicotiana glauca + Kavak kütü) Etanol su (S3)	0,571 mg/g ekstre	0,566 mg/g ekstre
NRM (Nicotiana glauca + Meşe kütü) Etanol su (S4)	0,616 mg/g ekstre	0,724 mg/g ekstre



SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada geleneksel olarak kullanılan Maras otu karışımları ekstraktlarının kantitatif analiz sonuçlarına göre kuersetin ve galik asit için S3 ve S4 ekstraktlarında tespit edilmiştir. Etanol su çözücüsü kullanılan ekstraktlarda daha fazla fenolik bileşik bulunması etabirin etanol su çözücüsünün fenolik bileşiklerin serbest hale geçmesini ve ekstraksiyonunu kolaylaştırmasıyla ilgili düşünülmektedir. Yapılan antitoksik test sonuçları da DPPH ve CUPRAC analizlerinde en güçlü antioksidan özellik taşıdığını göstermiştir. Yapılan bu çalışmaya göre DPPH ve CUPRAC sonuçlarına göre Maras otunda meşe kütü kullanılması tercih kütü kullanılmama göre daha iyi aktivite gösterdiği görülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu deneysel çalışmada her daim yanımda olup desteklerini esirgemeyen hocalarımıza, aileme ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.



İzotici ve manyetik karıştırıcı cihaz ile dekoksasyon işlemi



Ekstre hazırlamada rotary evaporatör ile etanolün uzaklaştırılması



Lyofilizatör cihazında dondurarak kuruma işlemi ile sıvıya uzaklaştırılması



DPPH deneyi mikroploka kayıncıklarının son hali



Fenolik Bileşik Analizi için HPLC-PDA kullanımı



Mikroplokalarda hibrit çok modlu mikroploka okuyucuda okunması



CUPRAC deneyi mikroploka kayıncıklarının son hali



Viallerin HPLC'ye verilmeden önceki son halleri

REFERANSLAR:

1. Tuncel, G. (2021). Dumanlı Tütün Maras Otunun Sağlıkla Zeharlı. *Geleneksel Derman: Halk Sağlığı Hecceciği Dergisi*, 4(2), 284-292.
2. Başgözü, S., Endog, A., Dapçın, A., & Özyaz, R. A. (2019). Olanthiophylogenealogical syngnetism among smoketobacco tobacco (*Maras powder*) smax. *Mediana Clinica et Laborat*, 6(2).
3. Karat, N., & Özgür, E. (2017). Solvent extraction of total phenolic compounds and total flavonoid content in Maras powder. *Mediana Clinica et Laborat*, 2017(1), 41-50.
4. Karat, N., Karat, A., & ERENMEMİŞOĞLU, A. (1998). HPLC Analysis of Nicotiana glauca L. and Chewing Tobacco (Maras Powder) Alkaloids. *Farad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 61-4.
5. Güven, A., & Telen, F. (2012). Effects of smoketobacco tobacco "Maras Powder" on the nitric oxide and cardiovascular risk parameters. *International journal of medical sciences*, 9(9), 788.

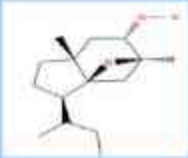


ÖZET

Türkiye, zengin iklim ve coğrafi koşulları sayesinde birçok bitki türüne ev sahipliği yapmaktadır. Bu çeşitlilik içinde yer alan *Apiaceae* familyasına ait *Ferula* türleri, halk arasında "Çakır" veya "Çakır Otı" olarak bilinir. *Ferula* türleri; antidiyabetik, jinekolojik rahatsızlıklar, mide problemleri, bağışıklık sistemini güçlendirme ve özellikle afrodisyak etkileriyle geleneksel olarak kullanılmaktadır, özellikle halk arasında afrodisyak etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu derlemenin amacı, *Ferula* türlerinin halk arasında bilinen afrodisyak etkisinin bilimsel temellerini incelemektir.

GİRİŞ

Ferula türlerinden elde edilen ekstraktın afrodisyak, sitotoksik ve antioksidan etkiler gösterdiği; içerdiği seskitrpen ve kumarin türevlerinin ise cinsel işlev bozuklukları üzerinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Cinsellik konusu uzun yıllar tabu olarak görülmüş olsa da günümüzde yapılan çalışmalar, erkeklerin yaklaşık %30-33'ünde, kadınların ise %43'ünde cinsel işlev bozukluğu görüldüğünü göstermektedir. Amaç Türkiye'de yayılış gösteren *Ferula* türlerinin infertilitedeki potansiyel etkilerini incelemekte ve mevcut bilimsel veriler ışığında literatür değerlendirilmesi sunarak, bitkisel tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamayı hedeflemektedir.



Şekil 1. Doğal Türevi Etkileşim



Şekil 2. Çiçeklenme Evresindeki *Ferula* türü (1)

Ferutin, fitoöstrojen özelliği taşıyan bir terpenoit olarak tanımlanmakta olup farelerle yapılan çalışmalar sonucunda, ferutinün in-vivo ortamda NO sentezini artırdığı ve fosfomosit yıkımını yükselttiği rapor edilmiştir bu durum ferutinün afrodisyak etkinin temelini oluşturduğunu göstermektedir (2).



Şekil 3. Mide İçin Etkileşim Mekanizması

Ereksiyon, hormonlar, sinir sistemi ve periferik faktörlerin etkileşimiyle oluşur. Cinsel uyarı sonrası kavrama düz kasları gevşemesi ve siniröadlerin kanla dolması, peniste sertleşmeyi sağlar. Asetikolin, bu süreçte nikotinik ve muskarinik reseptörler aracılığıyla görev alırken; penis düz kasları gevşemesi, arteriyel kan akışının artışı ve venöz drenajın azalması ereksiyonun temel fizyolojik adımlarını oluşturur. Hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) düzeyindeki artış, sinyal iletim mekanizmalarını harekete geçirerek düz kas kontraksiyonuna neden olur (3).

MATERYAL VE METOT

Veri toplama sürecinde tezler, makaleler, dergiler ve klinik çalışmalar gibi bilimsel kaynaklardan yararlanılmış. Anahtar kelime olarak *Ferula*, *Apiaceae* ve erektil disfonksiyon terimleri tercih edilmiştir. Araştırma, konu bütünlüğünü sağlamak amacıyla şekil ve tablolarla desteklenmiş; moleküler çizimler için MolView uygulaması kullanılmıştır. Ayrıca *Ferula*'nın geleneksel kullanımı hakkında bilgi edinmek üzere yerli halkla görüşmeler yapılmıştır.

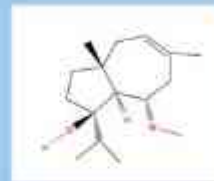
BULGULAR

Ferula türleri üzerinde yapılan bazı hayvan deneylerinde, özellikle bitkinin kök kısmından elde edilen farklı özütlerin (metanol, etanol, su, etil asetat ve petrol eteri ile hamırlanmış) sıçanlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalarda hem erkek hem de dişi sıçanlarda cinsel istekte (libido) artış ve testosteron seviyelerinde belirgin değişiklikler görülmüştür. Özellikle su gibi daha polar çözücülerle elde edilen özütlerde üreme davranışlarında artış gözlenirken, yağ bazlı apolar özütlerde bu davranışlar azalmıştır. Ayrıca bu etkilerin dozla bağlı olduğu, yani belirli dozlarda testosteron seviyesini artırdığı; ancak uzun süreli kullanımda bu seviyelerin düşebileceği de rapor edilmiştir.

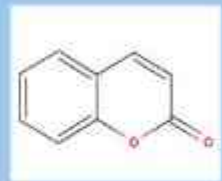


Şekil 4. Doğada Gözlenen *Ferula* Türleri (Erzurum)

Ferula bitkisinin afrodisyak etkisinden sorumlu temel bileşiğin ferutin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bitkide bulunan kumarin türevi bileşiklerin toksik etki yaratabileceğine dair deneysel veriler mevcuttur.



Şekil 5. Ferutin Molekülü



Şekil 6. Kumarin Molekülü

SONUÇ VE TARTIŞMA

Ferula bitkilerinden elde edilen seskitrpen türevi ferutin maddesinin, infertilitede potansiyel etkileri üzerine yapılan hayvan deneylerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi prosedüründe psikoseksüel yaklaşım, farmakolojik yöntemler, mekanik ve cerrahi tedavi gibi çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Ferutinün, sıçanlarla yapılan çalışmalarda özellikle erektil fonksiyonu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Ancak bu bulgular klinik kullanım için yeterli düzeyde bilimsel kanıt sunmamaktadır. Ayrıca *Ferula* türlerinde bulunan bazı kumarin türevi bileşiklerin toksik olabileceğine dair veriler mevcuttur. Bu nedenle, ferutinün molekülerinin infertilite için tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini ortaya koymak amacıyla daha kapsamlı bilimsel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR:

1. Mehmet Çelik, *Amasra* (1700 m), *Çağrı* (Mekik), 23.06.2013.
2. Calvo-Soto, T., Buitrago, F., Acosta, A., Bohner, A., Mochales, Y., del Pozo, G. M., Izuel, A. (2000). Ferulic acid: a natural antioxidant with a wide range of activity in animal models of the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 106 (3), 327-332.
3. Boudry, M. (1993). Ferulic acid: a natural antioxidant with a wide range of activity in animal models of the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 106 (3), 327-332.

QUEST

Bu çalışma nanoteknolojinin özellikle tıbbi uygulamalar ile kanser tedavisine katkılarının incelenmektedir. Literatür taraması yöntemiyle hazırlanmış olan bu derleme; altın, demir oksit, silika, kuantum noktaları, karbon nanotipler ve liposomlar olmak üzere farklı nanopartikül türlerinin tıbbi uygulamalarını ele almaktadır.

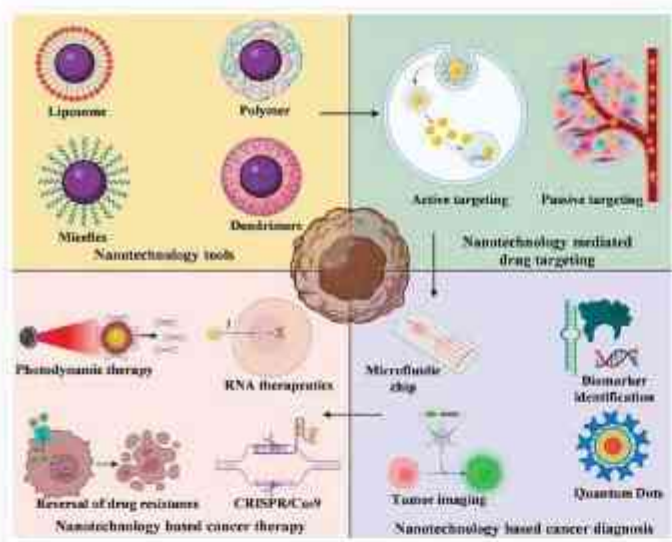
Nanopartiküller, hedefli ilaç dağıtım sistemleri, fototerapi ve BT, MRI, floresan görüntüleme benzeri gelişmiş görüntüleme teknikleriyle sentezlenerek tıbbi ve tıbbiye kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde, kişiye özgü ve etkili tedavi prosedürlerine olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte, biyoyararlanabilir, güvenli ve üretim standartlaştırılması gibi konularda daha kapsamlı araştırmalara gerekim duyulmaktadır. Nanoteranötik sistemler, kanser tedavisinde hedefe yönelik ilaç mekanizmasını ilaç terapötik etkinliği artırılmasına katkı sağlamakla beraber sinerjik toksisiteyi minimize etme potansiyeline sahiptir.

GIRIS VEAMAC

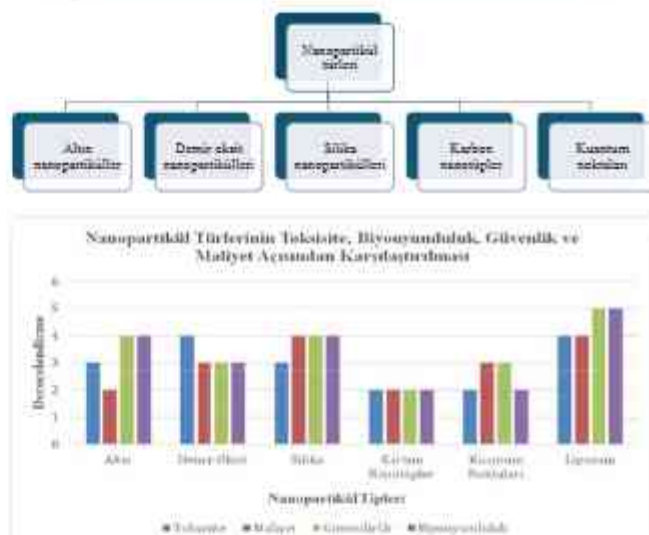
Terapötik yaklaşım, nükleer tıp temeline dayanan ve kişiye özgü tedavi ile tanıyı bir araya getiren bir modern tıp uygulamasıdır. Bu yöntem, neoplastik oluşumların görüntülenmesi için radyoaktif bir ajan ve tedavi amacıyla farklı bir ajan kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Nanotermistik kavramı, ileri düzey termistik tedavi ve tanı uygulamalarında nanoteknolojinin kullanımı ifade eder. Bu yaklaşımda, polimer konjugatları, altın ve sihihs tenelli nanomatemeryaller, dendrimeler, miseller, liposomlar, metal ve inorganik nanopartiküller, karbon nanotipler ve biyolojik olarak parçalanabilen polimer nanoparçacıklardan gibi çeşitli nano-tarıyıcı sistemleri içermektedir. Bu tarıyıcılar, hem tanı hem de tedavi ajanlarını hedeflenen bölgelere yönlendirerek termistik etkinliği artırmanın ve aynı zamanda sistemik yan etkileri azaltmaya yardımcı olmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, nanoteknolojinin kanser tedavisinde sunduğu olanakların incelenmesi ve özellikle teranostik uygulamalardaki güncel gelişmeleri değerlendirmektir. Bu doğrultuda, literatürde yer alan farklı nanopartikül türlerinin biyomedikal işlevleri analiz edilerek, bu alanda bilimsel ve klinik potansiyeline ışık tutulmaktadır.



Şekil 1. Nanoteknoloji araçları tabanlı kanser hedefleme teşhisi ve tedavisi



GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışma, biyoteknoloji alanında mevcut çalışmaların sistematik bir şekilde incelendiği niteliksel bir vakayın olan literatür taramasına dayanmaktadır.

Veri toplama sürecinde PubMed, Scopus, ScienceDirect benzeri veri tabanları kullanılmış olup hakemli dergilerde yer alan çalışmalar taranmıştır. Arama kelimeleri "nanoparticles", "drug delivery", "biomedical imaging" ve benzeri anahtar kelimelerden yararlanılmıştır. Yeteniz metodolojik açıdanla geçen veya yinelenen çalışmalar dışlanmıştır. Elde edilen veriler, nanopartiküllerin morfolojik yapıları, yüzey özellikleri, biyoyumunluk düzeyleri ve terapötik kullanımları alanları çerçevesinde analiz edilmiş, uygulama örnekleri için analiz yönteminde karşılaştırma olarak sunulundurulmuştur.

TARTIŞMA VE SONUC

Nanoteknoloji, kanserin teşhis ve tedavisinde yeni yaklaşımlar sunarak kişiselleştirilmiş ve/veya erken dönemde önemli bir önlem sağlamaktadır. Nanopartiküller; hedefe yönelik ilaç taşıma, gelişmiş görüntüleme teknikleri ve fototermal tedavi gibi uygulamalarda etkinliği artırmakla, aynı zamanda sağlıklı dokuların korunmasına katkıda bulunan tedaviye bağlı yan etkileri azaltmaktadır. Bu özellikler, kanser tedavisinde geleneksel yaklaşımların ötesine geçen bir paradigma değişimine işaret etmektedir.

Bununla birlikte, uyumcululuk, toksisite ve mevcut tedavi protokolleriyle entegrasyon gibi önemli sınırlılıklar hâli aşılmayı beklemektedir. Bu sorunların çözümü, nanoteknolojinin klinik uygulamalarda daha geniş bir yer edinmesi açısından kritik önemdedir.

Gelecekte, nanoteknolojinin erken tanı, bireyselleştirilmiş tedavi ve tahminde dayalı onkolojide önemli bir rol oynaması beklenmektedir. Nanoteknolojik alanındaki gelişmeler, tanı ve tedaviyi entegre ederek daha hedeflenmiş, az invaziv ve etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu gelişmeler, kanserin yönetiminde daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

REFERANSLAR:

- [illegible]

NANOFİBER TEMELLİ YAPAY DERİ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI: YARA İYİLEŞMESİ VE DERMATOLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE YENİLİKÇİ BİR YAKLAŞIM

Ecesu BAKIRTAŞ, Erkan Türker BARAN

191201095@ogrenci.sbu.edu.tr

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

ÖZET

Yara iyileşmesini hızlandırmak ve tedavi etkinliğini artırmak amacıyla *nanofiber temelli yapay deri sistemleri* geliştirilmiştir. Elektroegirme ile üretilen biyobozunur nanolifler, yara bölgesine kontrollü ilaç salımı sağlamış ve enfeksiyon riskini azaltmıştır. Sonuçlar, nanofiber temelli yapay deri sistemlerinin *yara iyileşmesi ve dermatolojik tedavilerde* etkili bir çözüm sunduğunu göstermektedir.

GİRİŞ

Elektroegirme ile üretilen nanofiber temelli yapay deri sistemlerinin *yara iyileşmesini hızlandırma ve ilaç salımını optimize etme* potansiyeli, biyobozunur kitosan kullanılarak incelenmiştir.

Kitosanın, antibakteriyel ve antioksidan ajanlar ile zenginleştirilmesiyle enfeksiyon riskinin azaldığı ve iyileşmenin desteklendiği incelenmiştir.



BULGULAR

Antimikrobiyal

Nanolifler: Bakteriyel enfeksiyonları önlemiştir.

Antioksidan Nanolifler:

Oksidatif stresi azaltarak hücre hasarını engellemiştir.

Büyüme Faktörü

Nanolifler: Hücresel proliferasyonu desteklemiştir.

Yapay Deri: Biyobozunur nanolifler ile kontrollü ilaç salımı sağlamıştır.

METOT

Elektroegirme tekniği ile kitosan polimerinden nanolif yapılar üretilmiş ve kontrollü ilaç salımı için optimize edilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Nanofiber temelli yapay deri sistemlerinin yara iyileşmesini hızlandığı ve kontrollü ilaç salımını sağladığı gösterilmiştir.

Yara Örtüleri: Biyobozunur nanolifler ile güvenli ve etkili tedavi sağlanmıştır.

Antimikrobiyal ve Antioksidan Ajanlar: Gümüş, çinko oksit, Aloe vera ve çay ağacı yağı ile enfeksiyon riski azaltılabileceği gösterilmiştir.

Kontrollü İlaç Salımı: Büyüme faktörleri ve biyolojik ajanlar ile hedeflenmiş tedavi sağlanmıştır.

Nanofiber temelli yapay deri sistemleri, yara iyileşmesi ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir biyoteknolojik çözüm sunmaktadır.

REFERANSLAR

1. Jiang et al. (2020)
2. Wang, Ding, & Yu (2019)
3. Chen, Li, & Li (2021)
4. Baji, Agarwal, & Ocampo (2018)
5. Huang, Zhang, & Kotaki (2020)
6. Raghavendra, Varaprasad, & Jayaramudu (2017)
7. Park, Lee, & Kim (2019)
8. Patel & Gohil (2018)

"Referansların tamamı için çalışma metnine başvurabilirsiniz."

ÖZET

Kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapötik ajanlar, sınırlı biyoyararlanım, sistemik toksisite ve hedef dışı dokularda birikim gibi önemli kısıtlamalara sahiptir. Bu çalışmada, stealth (bağışıklık sisteminde gizlenebilir) ve afinite ile hedeflenebilir nanopartikül ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde en çok kullanılan poli(laktik-ko-glikolik) (PLGA), stealth polietilen(glikol) (PEG) ve folik asit konjugasyonu kullanılarak hazırlanan nanopartiküller, hem dolayım süresinin uzatılması hem de tümör hücrelerine özgü hedefleme için tasarlanmıştır. Konjugasyon EDC/NHS ile sağlanmış, partikül boyutu yaklaşık 150 nm, zeta potansiyeli -22 mV bulunmuş ve yüksek yüklenme kapasitesi saptanmıştır. *in vitro* çalışmalarda MCF-7 meme kanseri hücrelerinde yüksek hücre içi alım ve belirgin sitotoksik etki gözlemlenmiştir. *in vivo* modellerde ise PLGA-PEG-FA nanopartiküllerinin tümör dokusunda seçici birikimi ve minimal sistemik toksisite sağladığı tespit edilmiştir. Sonuçlar, geliştirilen sistemin gerek pasif EPR etkisi, gerekse aktif hedefleme stratejilerini birleştirerek kanser tedavisinde terapötik etkinliği etkin şekilde artırabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: stealth nanopartikül, aktif hedefleme, PLGA, folik asit, kanser nanoterapisi.



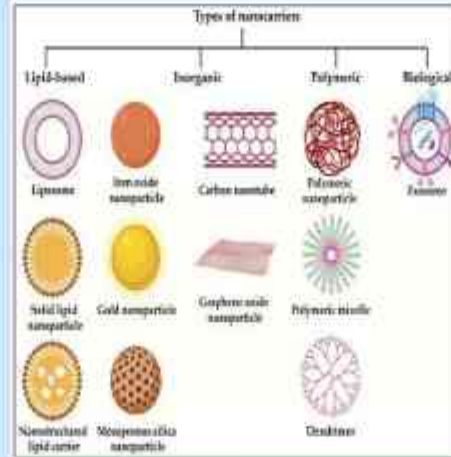
Şekil 3. Misel benzeri hedeflenebilir nanopartikül yapısı (şekiller Biorender programı ile oluşturulmuştur).

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapötik ajanların ciddi sınırlamalara sahip olduğunu göstermektedir. Hedef dışı dağılım, düşük biyoyararlanım ve sistemik toksisite gibi sorunlar tedavi başarısını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, hedefe yönelik ve daha az toksik alternatif taşıyıcı sistemlere olan ilgi artmıştır. Nanopartikül bazlı ilaç taşıma sistemleri, biyoyumumluluğu, kontrollü salım kapasiteleri ve tümör dokusunda pasif (EPR etkisi) veya aktif hedefleme potansiyelleri ile öne çıkmaktadır (1). Özellikle stealth özelliği ile immün sistemden kaçabilen ve afinite hedefleme stratejileri ile tümör hücrelerine seçici bağlanabilen nanopartiküller kanser tedavisinde umut verici seçenekler olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, stealth ve hedeflenebilir özelliklere sahip PLGA tabanlı nanopartikül sistemlerinin literatür bazlı incelenmesi ve terapötik potansiyellerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, kanser tedavisinde stealth ve hedeflenebilir özelliklere sahip nanopartikül ilaç taşıma sistemlerine ilişkin güncel literatürün sistematik olarak değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir (3, 4, 7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kanser tedavisinde stealth ve hedeflenebilir özelliklere sahip nanopartikül ilaç taşıma sistemlerine yönelik yapılmış bilimsel çalışmaların sistematik literatür taramasına dayanmaktadır. Uteratör taraması sırasında PubMed, Scopus ve ScienceDirect veri tabanları kullanılmıştır. Tarama, son yıllarda yayımlanmış hakemli dergilerde yer alan araştırmalarla sınırlandırılmıştır. "Nanoparticles", "drug delivery", "biomedical imaging", "stealth nanoparticles", "targeted drug delivery" gibi anahtar kelimeler kullanılarak çalışmalar seçilmiş ve yetersiz metodolojik açıklama içeren veya tekrarlayan veriler içeren çalışmalar dahi edilmemiştir. Seçilen literatür, nanopartiküllerin yapısal özellikleri, yüzey modifikasyonları, biyoyumumluluk düzeyleri ve terapötik potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir.



Şekil 4. İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan nanot taşıyıcı tiplerinin sınıflandırılması (8).

BULGULAR

Değerlendirilen literatürde, kanser tedavisinde kullanılan stealth ve hedeflenebilir nanopartikül sistemlerinin hazırlanmasında çeşitli biyomalzemeler ve yöntemlerin kullanıldığı gözlemlenmiştir. En yaygın olarak PLGA biyomalzeme temelli nanopartiküllerin, tek veya çift emülsiyon-buharlaştırma yöntemi ile sentezlendiği göze çarpmaktadır. Emülsiyon için polivinil alkol (PVA), karboksil yüzeyin aktivasyonu ve konjugasyonu için ise EDC/NHS ile amino-PEG ve folik asit konjugasyonu tercih edilmiştir (8). PEG kaplaması ile nanopartiküllerin retikuloendotelyal sistemden kaçış sağladığı, ligand bazlı yüzey modifikasyonu ile hedef hücrelere spesifik bağlanmanın arttığı rapor edilmiştir (2, 5, 6). Çalışmalarda partikül karakterizasyonu için dinamik ışık saçılımı (DLS), zeta potansiyeli ölçümü ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) teknikleri kullanılmıştır. *in vitro* deneylerde sıklıkla MCF-7 meme kanseri hücre hattı kullanılmış; sitotoksikite analizleri MTT testi ile gerçekleştirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise *in vivo* tümör modelleri üzerinde biyodağılım ve terapötik etkinlik değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Literatürde geliştirilen PEG ve folik asit ile modifiye edilen PLGA nanopartikül sistemlerinin karakterizasyon verileri, partiküllerin bildirilen boyut yaklaşık 150 nm) ve yüzey yükü (-22 mV) değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (4, 7). Hücre canlılık analizlerinde elde edilen bulgular, sistemin etkili sitotoksik potansiyele sahip olduğunu ve tümör hücrelerine karşı seçici etki gösterebildiğini ortaya koymuştur (2, 3, 5). Ayrıca sistemin *in vivo* biyolojik dağılımı, hedef doku olan tümörde yoğun birikimle sonuçlanmış; bu da sistemin klinik potansiyele sahip olduğunu desteklemiştir (7).

Geliştirilen sistem, geleneksel kemoteraplere kıyasla daha az toksisite ve daha yüksek özgüllük sunma avantajına sahiptir. Ancak *in vitro* sonuçların gerçek biyolojik kompleksliği tam olarak yansıtamadığı, *in vivo* deneylerde ise yalnızca bir tümör modeli kullanıldığı için sistemin farklı tümör türlerine karşı etkinliğinin sınırlı ölçüde gösterilebildiği belirtilmiştir. Gelecek çalışmaların farklı tümör modelleri ve hedefleme ligandlarıyla sistemin genelleştirilebilirliğini artırması beklenmektedir. Ek olarak, uzun dönem toksisite, immünojenisite ve farmakokinetik analizlerin yapılması, klinik geçiş süreci açısından kritik öneme sahiptir. PEG'in yoğunluğu ve folik asit konjugasyon oranı gibi parametrelerin optimize edilmesi ile sistem daha da geliştirilebilir. Sonuç olarak, bu taşıyıcı sistem hedefe yönelik ve sistemik toksisitesi azaltılmış kanser tedavisi için umut verici bir aday olarak değerlendirilmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında bilgi, tecrübe ve akademik katkılarıyla bana yol gösteren değerli danışmanım Prof. Dr. Erkan Turker Baran'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu süreçte moral ve motivasyon anlamında daima yanımda olan aileme ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

REFERANSLAR

1. Sun L, Liu H. Smart nanoparticles for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2018;158:4-10.
2. Kumar R, Ghosh R, Bhowmik S. Nanoparticles for cancer targeted drug delivery. *J Drug Target* 2018;26(3):176-186.
3. Garcia M, Wilson R. Recent advances in drug delivery systems. *Int J Pharm* 2010;392:399-407.
4. Wang Y, Cheng R, Liu H. PEGylated nanoparticles for targeted cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;178:100-110.
5. Chakraborty SC, Chakraborty S. Nanoparticles in the clinic: update. *Biomater Ther* 2017;2(1):5-12.
6. Khoo K, et al. W. Polyethylene glycol in drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl* 2010;49(25):4350-4358.
7. Zhang Y, et al. Lipid-polymer hybrid nanoparticles for enhanced drug delivery system. *Mol Cancer* 2012;11(1):1-15.
8. Singh M, Kulkarni M, Kapoor A. Targeted delivery of chemopreventive agents to cancer cells via docetaxel, methotrexate. 2014;3(1):1-10.



NANOPARTICULATE DRUG DELIVERY SYSTEMS TARGETING THE BRAIN

Farima ŞAHAP, Erkan Türker BARAN

University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, 2025

191202007@ogrenci.sbu.edu.tr



INTRODUCTION

The blood-brain barrier (BBB) is a complex physiological structure composed of endothelial cells, astrocytes, pericytes, and basal lamina components, designed to protect the central nervous system (CNS) by restricting the entry of harmful substances from the peripheral circulation. While this selective permeability is crucial for neural homeostasis, it also hinders the delivery of therapeutic compounds to the brain, making the treatment of neurological diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and brain tumors extremely challenging [1]. In recent years, advances in nanotechnology have introduced nanoparticulate drug delivery systems as a promising strategy for overcoming this barrier. Nanoparticles (NPs) possess unique physicochemical properties such as small size, high surface area, and the ability to be functionalized with ligands for receptor-mediated transport. Their application in CNS therapies is gaining significant attention due to their ability to provide controlled and sustained release of drugs directly into brain tissue [3].

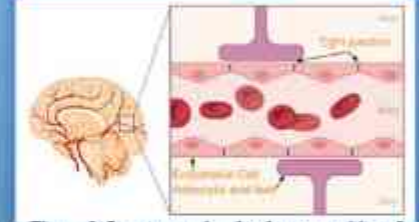


Figure 1: Structure and molecular composition of the blood-brain barrier(11)

BREAKING THE BLOOD-BRAIN BARRIER

The blood-brain barrier (BBB) is a highly selective physiological shield that protects the central nervous system by preventing the entry of potentially harmful substances. Nanoparticles (NPs), due to their nanoscale size and modifiable surfaces, offer novel strategies to overcome this challenge. They can cross the BBB via receptor-mediated transcytosis (RMT), where ligands such as transferrin or insulin facilitate passage through endothelial receptors. Another approach is adsorptive-mediated transcytosis (AMT), which exploits electrostatic interactions between positively charged NP surfaces and the negatively charged BBB membrane. Additionally, lipid-based NPs like SLNs and NLCs utilize endocytosis and passive diffusion to penetrate the brain microvasculature. Functionalization techniques such as PEGylation or ligand conjugation further enhance BBB permeability and targeting efficiency. These mechanisms not only improve drug accumulation in the brain but also reduce systemic toxicity. As a result, nanoparticle-based drug delivery holds great promise for treating neurodegenerative diseases and brain tumors(2,4).

MATERIALS AND METHOD

Nanoparticle Type	Composition	BBB Transport Mechanism	Targeting Strategy	References
Liposomes	Phospholipid bilayers	Receptor-mediated endocytosis	Ligand-conjugated (e.g., transferrin)	[4], [6]
SLNs/NLCs	Solid lipid matrix	Endocytosis, passive diffusion	PEGylation, surface modification	[4], [6]
Polymeric NPs	PLGA, PAA, chitosan	Transcytosis (RMT, AMT)	Transferrin, ApoE, surfactant coating	[6], [7]
Dendrimers	PAMAM, branched polymers	Adsorptive-mediated transcytosis	Dual-functional targeting (ligands + drugs)	[7], [8]

Table 1. Overview of Nanoparticle Types and BBB Transport Mechanisms

RESULT AND DISCUSSIONS

Nanoparticle Type	Advantages	Limitations	Example Applications
Liposomes	Biocompatible, biodegradable, easy to modify	Stability issues, potential toxicity	Chemotherapy, gene delivery
SLN	High stability, low toxicity	Limited drug loading capacity	Pain management, vaccines
NLCs	Improved drug loading, reduced drug leakage	Complex production process	CNS inflammation
Polymeric NPs	Controlled release, targeted delivery	Possible toxicity, biodegradation issues	Glioma, stroke
Dendrimers	High functionalization, precise drug targeting	High cost, in vivo toxicity	Neuroinflammation, epilepsy

Polymeric nanoparticles can be surface-modified with PEG, targeting ligands, and other functional groups to enhance brain targeting via receptor-mediated transcytosis. These strategies extend circulation time, increase BBB penetration, and minimize immune clearance, making them suitable for CNS drug delivery.

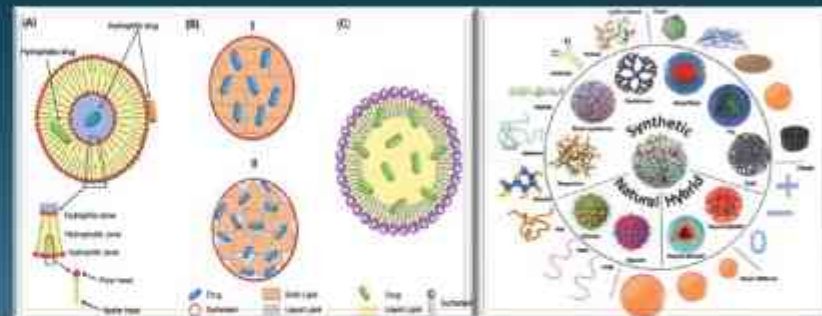


Figure 2: Classification and Structural Design of Lipid and Polymeric Nanoparticle Systems(9,10)

CONCLUSIONS

This figure illustrates the primary lipid-based nanocarriers employed in brain-targeted drug delivery.(A) Liposomes feature a phospholipid bilayer that allows for the encapsulation of both hydrophilic and hydrophobic drugs.(B-I) Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) consist entirely of solid lipids, offering improved stability and controlled drug release.(B-II) Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) incorporate both solid and liquid lipids, enhancing drug loading efficiency and minimizing crystallinity-related drug expulsion.(C) represents an alternative NLC design with a more flexible lipid matrix. These systems differ in internal architecture, lipid composition, and surfactant arrangement, all of which critically influence their drug encapsulation capacity, release kinetics, and ability to cross the blood-brain barrier.

Table 2: Comparative Evaluation of Nanoparticle Systems Used in Brain-Targeted Drug Delivery

REFERENCES

- [1] Abbott, N. J. et al. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13-23.
- [2] Barakat, C. et al. (2018). Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*, 275, 34-47.
- [3] Martin-Benito, L. et al. (2011). Nanocarriers for drug delivery to the brain. *Current Medicinal Chemistry*, 18(24), 3283-3310.
- [4] Mousnier, M. (2019). Nanoparticles for brain drug delivery. *2019, Encyclopedia*, 2019, 1-12.
- [5] Patel, S. J. et al. (2013). Crossing the blood-brain barrier: Recent advances in drug delivery to the brain. *CNS Drugs*, 27(1), 15-48.
- [6] Puri, K. C. et al. (2017). Nanoparticles: A novel drug delivery system for the treatment of neurodegenerative diseases. *Cancer Treatment Reviews*, 54, 300-310.
- [7] Jin, Y. X. (2012). Nanotechnology-based drug delivery for cancer. In *The Handbook of Nanomedicine* (pp. 77-102). Springer.
- [8] Young, M. et al. (2011). Therapeutic and diagnostic applications of nanoparticles in the fight against cancer. *Current Drug Targets*, 12(5), 387-393.
- [9] Tousse, M. C. et al. (2020). Lipid-based nanocarriers for the treatment of central nervous system disorders: A review. *Current Pharmaceutical Design*, 26(9), 594-613.
- [10] Zhang, Y. et al. (2021). Advances in polymeric nanoparticles for brain-targeted drug delivery: A review. *Journal of Controlled Release*, 332, 258-276.
- [11] Zeynalabadi, E. et al. (2024). Understanding the molecular structure of the blood-brain barrier in CNS-targeted therapies. *Brain Research Reviews*, 38(2), 77-89.

Özet

Acinetobacter baumannii, özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan ve çoklu ilaç direnci geliştirme kapasitesi nedeniyle tedavisi güçleşen bir patojendir. Bu patojen ile mücadelede antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak üzümlerle belirtmek gerekir ki antibiyotiklere karşı geliştirilen direnç her geçen gün artmaktadır. Böylece patojenlerle mücadele için farklı stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda bu çalışmada antibiyotiklerin etkinliğini arttırmak ve kullanım dozajını azaltmak maksadıyla doğal moleküllerle kombine kullanımı gerçekleştirilmiştir. Antibiyotikler ile kombine doğal ürün olarak fenolik yapıya sahip doğal bir bileşik olan timol tercih edilmiştir. Timol, bakteriyel hücre zarının yapısını bozarak antimikrobiyal etki göstermekte ve antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjistik bir potansiyel sunmaktadır. Bu çalışmada, timol ile tobramisin ve ampisilin antibiyotiklerinin kombinasyonunun, klinik izolat *A. baumannii* suşu üzerindeki *in vitro* etkinliği değerlendirilmiştir. Kombinasyonların antibakteriyel etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile analiz edilmiş, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değerleri belirlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde test edilen kombinasyonlardan ampisilin ve timolün sinerjistik etki oluşturduğu gözlenmiştir. Timolün geleneksel antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanımının dirençli enfeksiyonların tedavisinde alternatif bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

MATERYAL VE METOT

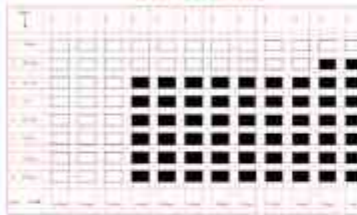
Antimikrobiyal Ajanlar: Timol, %0.5 DMSO içinde çözülerek 10 mg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmıştır. Ampisilin (AMP) ve Tobramisin (TOB), sırasıyla 421 mg/mL ve 210.5 mg/mL konsantrasyonlarında steril dH₂O ile hazırlanmıştır.

Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK): Antimikrobiyal ajanın mikroorganizma üremesini engellediği en düşük konsantrasyonu belirtmektedir. 96 kuyucuklu mikrotiter plaklarda sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir.(6)

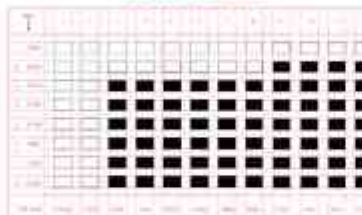
Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK): Bakterileri tamamen öldüren en düşük ajan konsantrasyonu belirtmektedir. MBK, MİK analizi sonrasında büyüme görünmeyen kuyulardan agara yapılan inokülasyonun 16-18 saat sonrasında büyüme kontrolü ile test edilmiştir.

Kombinasyon Testleri: Checkerboard Yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (3).

AMP + TİMOL KOMBİNASYONU MİK ANALİZİ



AMP + TİMOL KOMBİNASYONU MBK ANALİZİ



Timol + Ampisilin Kombinasyonu

- Sinerjik etki gözlenmiştir.
- Hem Ampisilin hem de Timolün belirlenen MİK ve MBK'dan daha düşük konsantrasyonlarda bakteri çoğalmasında anlamlı azalma tespit edilmiştir.

GENEL BİLGİLER

***Acinetobacter baumannii* ve Klinik Önemi:** *Acinetobacter baumannii*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlara yol açabilen, Gram-negatif, aerobik, kapsülsüz ve oksidaz-negatif bir bakteridir.(7) Son yıllarda karbapenemler de dahil olmak üzere birçok antibiyotige karşı direnç kazanarak ciddi bir halk sağlığı tehdidi haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kritik öncelikli patojenler listesine alınmıştır. Bu direnç profili nedeniyle alternatif tedavi yaklaşımlarına duyulan ihtiyaç artmıştır (4).

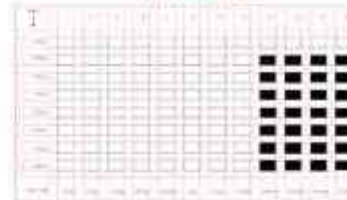
Timol: Bitkisel Kaynaklı Bir Antimikrobiyal Ajan: Timol, başlıca *Thymus vulgaris* (dağ kekiği) bitkisinde bulunan monoterpen bir fenol olup, antimikrobiyal, antifungal ve antiinflamatuvar özellikleriyle bilinmektedir (2). Bakteri zarlarında permeabilite artışına yol açarak hücresel bütünlüğü bozduğu, böylece antibakteriyel etkilerinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle timol, antibiyotiklerle sinerjik etkileşim gösterme potansiyeline sahiptir (2).

Antibiyotikler ve Direnç: Ampisilin ve tobramisin, sırasıyla beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerdir. *A. baumannii*'nin bu antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları arasında beta-laktamaz üretimi, porin kanallarının azalması ve aminoglikozid modifiye edici enzimlerin ekspresyonu yer almaktadır (5). Kombinasyon tedavileri bu direnç mekanizmalarını aşmada umut vadetmektedir.

BULGULAR

Çalışmada ilk olarak timol, ampisilin ve tobramisin *A. baumannii* suşları üzerindeki etkileri MİK ve MBK analizleri ile değerlendirilmiştir. Böylece, her bir ajanın bakteriyel üreme ve hayatta kalma üzerindeki doğrudan etkisi belirlenmiştir ve kombinasyon testlerine geçmeden önce karşılaştırmalı bir zemin hazırlanmıştır. Timolün MİK ve MBK değeri 200 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Ampisilin MİK ve MBK değeri 5,3 mg/mL, Tobramisin 0,78 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Ampisilin ve Timolün farklı konsantrasyonlarda sinerjik aktivite gösterdiği görülmüştür. Tobramisin ve Timol kombinasyonunun ise antagonistik bir etki gösterdiği saptanmıştır.

TOB + TİMOL KOMBİNASYONU MİK ANALİZİ

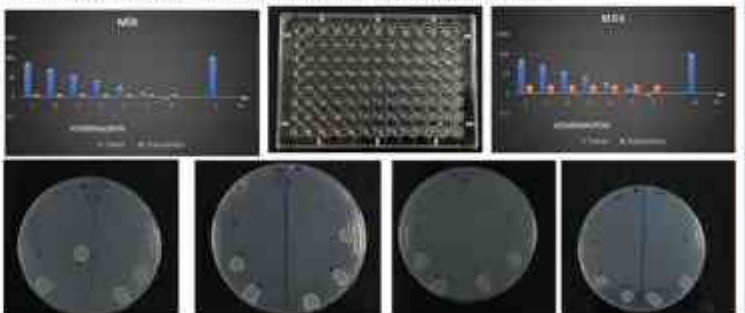


TOB + TİMOL KOMBİNASYONU MBK ANALİZİ



Timol + Tobramisin Kombinasyonu

- Antagonistik etki gösterilmiştir.
- Timol, tobramisin antibakteriyel etkisini baskılamıştır.



Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada timol ve iki farklı antibiyotik kombinasyonlarının *A. baumannii* üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Timol + ampisilin kombinasyonu sinerjik etki göstererek antibakteriyel etkinliği artırmış; bu durum timolün hücre zarını geçirgen hale getirerek ampisilin etki potansiyelini yükseltmesiyle açıklanmıştır. Buna karşılık, timol + tobramisin kombinasyonu antagonistik etki göstermiştir. Timolün hücre yapısını bozarak tobramisin ribozomal etkisini engellemesi muhtemeldir. Bu bulgular, doğal bileşiklerin her zaman antibiyotiklerle olumlu etkileşmediğini ve kombinasyonların dikkatle test edilmesi gerektiğini göstermektedir. **Bu bağlamda, Timolün uygun antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında dirençli enfeksiyonlara karşı alternatif tedavi stratejilerinde destekleyici ajan olarak potansiyel sunmaktadır.**

REFERANSLAR

- CLSI. (2020). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests (11th ed.). CLSI M7. Merck, A. et al. (2017). Antibacterial and antifungal activities of thymol. Food Chem., 210, 402-414. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.122>
- Osita, F. C. (2003). Synergy, antagonism, and the checkerboard. J. Antimicrob. Chemother., 52(1), 1. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg310>
- Peleg, A. Y. et al. (2008). *A. baumannii*: a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev., 21(3), 538-582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00055-07>
- Dijkshoorn, L., Hermans, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nature Reviews Microbiology, 5(12), 939-951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1769>
- WHO. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-EIP-2017-12>
- Nattanchakunaporn, K., & Phumthachun, P. (2019). Effect of S. enteritidis. Food Biotechnol. Biochem., 14(6), 1200-1204. <https://doi.org/10.1080/10407170.2019.1600016>

ABSTRACT

Probiotics are of great importance due to the numerous benefits they provide to living organisms. According to the World Health Organization, probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host. Colostrum, or first milk, refers to the milk secreted by the mother in the first few days (typically five) after birth. Compared to mature breast milk, colostrum contains significantly higher levels of growth factors, lactoferrin, anti-inflammatory cytokines, antioxidants, oligosaccharides, and other protective components [2]. Due to these superior features, the probiotic nature of colostrum has attracted scientific interest. However, studies in this area are limited. Based on this information, colostrum was chosen in this study for the identification of new probiotic strains. Bacterial isolation was performed from colostrum obtained from the Thrace region (Edirne, Türkiye), followed by pure culture acquisition, bacterial characterization, and evaluation of probiotic properties. The isolate, named SS1 strain, underwent tests for hemolytic activity, antibiotic susceptibility, antimicrobial metabolite production, and tolerance to acidic pH. Analyses revealed that the bacterium is Gram-positive, with a coccobacillus cell morphology, and belongs to the lactic acid bacteria group. Based on the safety tests and acid tolerance analyses, it was concluded that the SS1 strain exhibits characteristics expected of a probiotic bacterium.

INTRODUCTION

Lactic acid bacteria, first recorded in 1907 as starter cultures, have been applied as food additives and health-promoting agents [3]. Among these, probiotic bacteria are microorganisms capable of residing on human mucosa and affecting the host by regulating mucosal and systemic immunity. These bacteria colonize mucous membranes and digestive tract regions in the human body [4]. They are typically lactic acid bacteria [5], which constitute the most significant group among probiotics. Defined as live microorganisms that provide health benefits to the host when administered in adequate amounts, probiotics are considered an essential component of a healthy lifestyle [1]. Their benefits include the detoxification of harmful substances from food, relief from constipation, regulation of gut microbiota by controlling pathogenic bacteria, enhancement of immune function, improved absorption of B-complex and vitamin K, prevention of osteoporosis, maintenance of vaginal flora, and inhibition of *Escherichia coli* growth, a common cause of urinary tract infections. Probiotic bacteria isolation involves obtaining bacteria with probiotic properties from natural sources (such as water, animal feces, animal products, soil, and plants). Identification is generally performed using phenotypic methods, such as morphological observations and biochemical tests, or molecular biology techniques. Molecular identification methods can distinguish from strain to species level. This study aimed to obtain a new probiotic strain. For this purpose, bacterial isolation from colostrum was carried out to identify a potential probiotic candidate.

MATERIAL AND METHOD

BACTERIAL ISOLATION

Colostrum was collected from the Thrace region (Edirne, Türkiye) for probiotic isolation. Samples were inoculated on MRS agar using a sterile loop and incubated at 37°C for 24 hours. To obtain pure cultures, colonies with different morphologies were selected and re-inoculated on MRS agar.

BACTERIAL CHARACTERIZATION

The bacterial isolate was characterized in terms of Gram staining, colony morphology, and cell morphology [6].

pH TOLERANCE

To assess the resistance of the isolate to low pH, PBS buffer solutions adjusted to pH 1, 2, and 3 using HCl were used. Samples from 0 and 3 hours were spread on MRS agar and monitored for growth [7].

ANTAGONISTIC ACTIVITY

The agar well diffusion method was used to evaluate the inhibitory effects of the isolate against pathogenic bacteria [8]. Indicator strains included *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Yersinia pseudotuberculosis* (ATCC 911), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Acinetobacter baumannii* (clinical isolate), *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Listeria monocytogenes* (ATCC 7544), and *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).

SAFETY TESTS

Hemolytic Activity

Hemolytic activity was tested using blood agar. The bacterial isolate, along with *E. coli* and *S. aureus* as controls, was spot-inoculated and incubated for 24 hours [9].

Antibiotic Susceptibility

The disk diffusion method was used to assess antibiotic susceptibility. MRS agar was used, and antibiotic disks included: Streptomycin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Imipenem, Azithromycin, and Tobramycin (OXOID); Erythromycin (BIOANALYSE). Inhibition zones were measured [10].

CONCLUSION

The bacterial strain SS1, isolated from colostrum used in this study, exhibited various characteristic features. The obtained culture initially displayed white, small, and round colonies on MRS agar, indicating it to be a lactic acid bacterium. Microscopic examination later revealed that the cells exhibited coccobacillus morphology. pH tolerance tests demonstrated that SS1 was resistant to acidic conditions, showing growth at both 0 and 3 hours of incubation at different pH levels. In the antagonistic activity assays, SS1 exhibited inhibitory effects against the indicator pathogens *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*. In the safety assessment, no hemolytic zones were observed, indicating the absence of hemolytic activity. In the antibiotic susceptibility test conducted with seven antibiotics, SS1 was found to be susceptible to IMP10, AZM15, E30, and CIP5, while it showed resistance to TOB10, CNO, and S10.



As a result of this study, a bacterial isolate was successfully obtained from colostrum and designated as SS1.



The isolate was Gram-positive. Colony morphology was white, small, with smooth and round edges. Microscopic analysis revealed a coccobacillus morphology.



No hemolytic zones were observed around SS1 colonies. The strain was classified as gamma-hemolytic.



SS1 showed activity at pH levels 1, 2, and 3, indicating acid tolerance.

Antibiotic	Disk	Zone
IMP10	10 µg	22 mm
TOB10	10 µg	-
AZM15	15 µg	14 mm
CNO10	10 µg	-
E30	30 µg	36 mm
CIP5	5 µg	17 mm
S10	10 µg	-



SS1 was found to be susceptible to four antibiotics and resistant to three.

Indicator	CIP	SS1
ATCC 12228	22 mm	-
ATCC 13883	43 mm	17 mm
ATCC 911	20 mm	-
ATCC29212	25 mm	20 mm
ATCC35218	29 mm	-
ATCC 7844	20 mm	-
Clinical isolate	-	-



SS1 exhibited inhibitory activity against two indicator strains.

REFERENCES

- WHO. (2022). Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food Products.
- Bian, G. K. (2020). Colostrum: Its properties and benefits for premature infants. *Journal of Continuing Medical Education*, 20(4), 221-227.
- Li, X., et al. (2020). "Yields of probiotics in human world: A promising source of bioactive compounds for the end of time." *Microorganisms*.
- Therrien, et al. (2004). Microstrain, multistable and multispecies probiotics: A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology*, 93-101.
- Spice, M. (2011). The mechanism of action of probiotic bacteria. *Journal of Academic Biomedical Sciences*, 2(1), 96-104.
- T. G. G. (2015). "Microbiology and Rapid Method for Detection of Gram-Negative from Gram-Positive Bacteria." *European Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*.
- S. K. A. (2015). "Probiotic potential of Lactobacillus strains isolated from dairy products." *Int Dairy J*, 18(2).
- S. K. A. (2015). "Antagonistic activity of Lactobacillus strains against E. coli growth and acidification." *Journal of Academic Biomedical Sciences*, 2(1), 96-104.
- S. K. A. (2015). "Antagonistic activity of Lactobacillus strains against E. coli growth and acidification." *Journal of Academic Biomedical Sciences*, 2(1), 96-104.
- S. K. A. (2015). "Antagonistic activity of Lactobacillus strains against E. coli growth and acidification." *Journal of Academic Biomedical Sciences*, 2(1), 96-104.
- S. K. A. (2015). "Antagonistic activity of Lactobacillus strains against E. coli growth and acidification." *Journal of Academic Biomedical Sciences*, 2(1), 96-104.

ÖZET

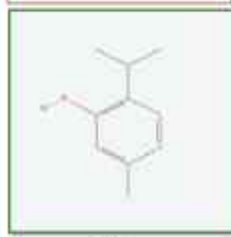
Thymus vulgaris (kekik), Lamiaceae familyasına ait, uçucu yağlar, fenolik ve terpenik bileşikler içeren çok yıllık bir bitkidir. Ana bileşenleri olan timol ve karvakrol, geometrik izomer olup güçlü antimikrobiyal, antitoksik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Bu bileşikler, ağız sağlığı, sindirim sistemi rahatsızlıkları ve yara tedavisinde kullanılmakta; aynı zamanda analjezik ve antiseptik özellikler göstermektedir. Bu çalışmada, timol ve karvakrolün antimikrobiyal etkileri dört farklı bakteri kullanılarak mikrodilüsyon yöntemi ile minimal inhibisyon ve minimal bakterisidal konsantrasyonları değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, test edilen bakterilere göre timolün karvakrole göre daha aktif olduğu görülmüştür.



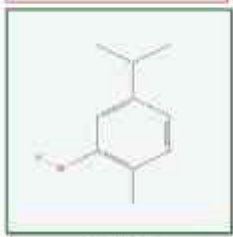
THYMUS VULGARIS



THYMUS VULGARIS



TİMOL



KARVAKROL

GİRİŞ

Lamiaceae familyası içerisinde sınıflandırılan *Thymus vulgaris* çiçekli ve çok yıllık bitkidir. Kekik olarak adlandırılan bu bitki içeriğinde uçucu yağ, fenolik ve terpenik bileşikler bulunmaktadır. *T. vulgaris* bitkisinin ana bileşenlerinden biri olan Timol (2-izopropil-5-metilfenol), doğal bir monoterpenoid fenol türüdür. *T. vulgaris* bitkisinin diğer ana bileşenlerinden biri ise karvakrol (5-izopropil-2-metilfenol)'dur.^[1] Birbirlerinin geometrik izomeri olan timol ve karvakrol çeşitli sağlık ve kullanım alanlarına sahiptir. Bu iki molekülün güçlü antimikrobiyal, antitoksik ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu yapılan çalışmalar ile saptanmıştır.^[2] Bu bağlamda, *T. vulgaris* bitkisinin infüzyon yöntemi elde edilen solüsyon ağız gargarası olarak kullanılmakta ve ağızdaki bakterileri öldürerek çoğalmasını engellemektedir. Bu sayede ağız kokusunun, diş çürüklerinin ve ağız içi ağız tedavisinde kullanılmaktadır.^[3] Aynı zamanda infüzyon şeklinde hazırlanan kekik suyunun dahili olarak kullanıldığında da sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte, kan glikoz seviyesini düşürdüğü, kolesterolün dengede tutulmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. Yine *T. vulgaris* içeriğindeki timol ve karvakrolün analjezik ve antiseptik özellikleri sayesinde açık yaralarda dezenfektan olarak kullanımı söz konusu olmaktadır. Analjezik özelliği sayesinde ağrı hafifletirken, antiseptik özelliği ise yaraların enfeksiyonu engellediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^[4] Üstün nitelikleri ve sağlık uygulamaları ile karşımıza çıkan timol ve karvakrolün birçok alanda benzer aktiviteler gösterdiğine dair birçok çalışma mevcuttur. Her ikisi de kekik bitkisinin ana bileşenidir ve antitoksik, antibakteriyel, antifungal gibi birçok faydalı etki göstermektedirler. Bu çalışmada timol ve karvakrolün antimikrobiyal aktivitelerinin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) testleri ile tespit edilmesi ve sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

MATERYEL VE METOT

Timol ve Karvakrolün Hazırlanması

Timol ve Karvakrol çözeltileri son konsantrasyonları 4 mg/ml olacak şekilde DMSO/H₂O (1/50, v/v) ile hazırlandı. Alüminyum folyo ile sarılarak +4°C'de saklandı.

Çalışmada Kullanılan Bakteriler

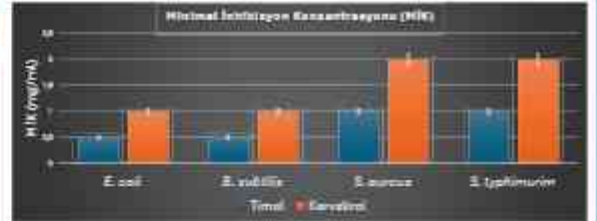
Çalışmada, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 test bakterileri olarak kullanıldı. Kültür ortamı olarak Nutrient Broth (NB) ve Nutrient Agar (NA) ortamları kullanıldı. Bakteriler 37°C'de büyütüldü.

Minimal İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) Hesaplanması

Timol ve karvakrolün MİK değeri mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi. 96 kuyulu kültür plakları kullanılarak yapılan çalışmada timol ve karvakrolün farklı konsantrasyonlarını içeren kuyular seri dilüsyon yöntemi ile oluşturulmuştur. Herbir kuyuya konsantrasyonu 5x10⁴ CFU/mL olarak tasarlanan bakteri kültüründen 50 µL eklenmiştir. 37°C'de 16-18 saat bekletildikten sonra timol ve karvakrolün MIC değeri yani bakteri üremesini durdurmak için gerekli en düşük konsantrasyon belirlenmiştir.^[5]

Minimal Bakterisidal Konsantrasyonunun (MBK) Hesaplanması

MİK değeri bulunduktan sonra bulanıklık gözlemlenmeyen (bakteri üremesi olmayan) kuyucuklardan 10 µL örnek alınarak NA (nutrient agar) besiyerine damlatılmış ve tekrardan 37°C'de 16-18 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonrasında koloni gözlemlenmeyen konsantrasyon MBK olarak belirlenmiştir.^[6]

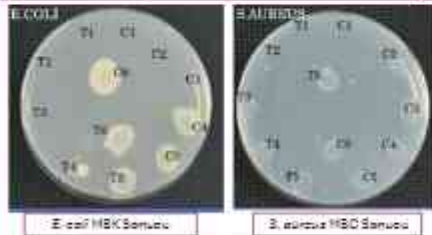


TEST BAKTERİLERİ	TİMOL		KARVAKROL	
	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)	MİK (mg/ml)	MBK (mg/ml)
<i>E. coli</i>	0.5	0.5	1.0	1.0
<i>B. subtilis</i>	0.5	0.5	1.0	1.0
<i>S. aureus</i>	1.0	1.0	2.0	2.0
<i>S. typhimurium</i>	1.0	1.0	2.0	2.0

BULGULAR

Timolün, *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis* bakterilerinde 0.5 mg/ml de MİK değeri, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium* bakterilerinde ise 1.0 mg/ml konsantrasyonunda MİK değeri verildiği görüldü. Karvakrol için *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis* bakterilerinde 1.0 mg/ml konsantrasyonu, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhimurium* 2.0 mg/ml konsantrasyonu MİK değerini verdi.

Çıkan veriler doğrultusunda timolün karvakrole kıyasla daha düşük konsantrasyonda daha etkili olduğu gözlemlendi.



SONUÇ ve TARTIŞMA

Sonuçlar değerlendirildiğinde test edilen bakterilere göre timolün karvakrole göre daha aktif olduğu görülmektedir. Hem MİK hem de MBK açısından değerlendirilerek timol, karvakrol ile kıyaslandığında düşük konsantrasyonlarda daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği söylenebilir.

Elde edilen sonuçlar, hem gram pozitif (*B. subtilis*, *S. aureus*) hem de gram negatif (*E. coli*, *S. typhimurium*) bakteri türlerine karşı timolün karvakrolden daha etkili bir antimikrobiyal ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle *B. subtilis* ve *E. coli* suşlarında, timolün sadece 0.5 mg/mL konsantrasyonunda etkili olması, bu bileşiğin düşük dozlarda dahi mikrobiyal büyümeyi durdurabileceğini göstermektedir.

Karvakrol ise tüm bakterilerde timole kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda etki göstermiştir. Ayrıca, her iki bileşiğin benzer yapıda olmasına rağmen farklı izomerik yapılarına bağlı olarak biyolojik aktivitelerinde farklılık gözlemlenmiştir. Timol, dört test bakterisine karşı hem MİK hem de MBK değerleri açısından karvakrolden daha etkilidir. Bu sonuçlar, timolün antimikrobiyal ajan olarak kullanım potansiyelinin daha yüksek olduğunu ve bitkisel temelli koruyucu/edvi ürünlerde öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle artan antibiyotik direnci göz önüne alındığında, timol gibi doğal bileşiklerin alternatif tedavi yaklaşımlarında önemli bir yere sahip olabileceği düşünülmektedir.

REFERANSLAR:

1. Özdemir, C. (2018). Türkiye'de yetişen kekik türleri, kimyasal içeriği ve kullanımı üzerine. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi (YYU Journal of Agricultural Sciences)*
2. Başar, K. N. C. (2022). Kekik (*Thymus vulgaris* L.) bitkisi ve içeriğindeki bileşenlerin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Journal of Natural and Health*
3. Çelebioğlu, U., & Yıldırım, A. (2018). *Thymus vulgaris* L. (kekik) ve içeriğindeki bileşenlerin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Journal of Natural and Health*
4. Yıldırım, S., Tuncel, S., Yıldırım, A. (2018). Kekik (*Thymus vulgaris* L.) bitkisi ve içeriğindeki bileşenlerin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Journal of Natural and Health*
5. ISO 11133. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, USA (2002)
6. C. Çelebioğlu-Yıldırım, C. Akın-Ozdoğan, C. Çelebioğlu-Yıldırım, et al. *Biologia* 11, 44 (2012)

ABSTRACT

According to WHO, antibiotic resistance, one of the 10 biggest global public health threats facing humanity, is increasing dramatically. Since the discovery of antibiotics, the uncontrolled and incorrect use of antibiotics has made it impossible to combat pathogens due to developing antibiotic resistance. For this reason, new alternative strategies are needed to combat such resistant pathogens. Bacteriophage therapy is one of the alternative treatment strategies to antibiotics that have been discovered and used since the First World War. In recent years, it has been actively applied with clinical applications and its results are promising. In this study, general information about bacteriophage therapy, which is seen as an alternative solution in the fight against antibiotic-resistant pathogens, and its clinical applications are discussed with their results. In this context, a comprehensive resource has been prepared that includes bacteriophage therapy usage techniques, clinical applications and results to be used in future studies.

INTRODUCTION

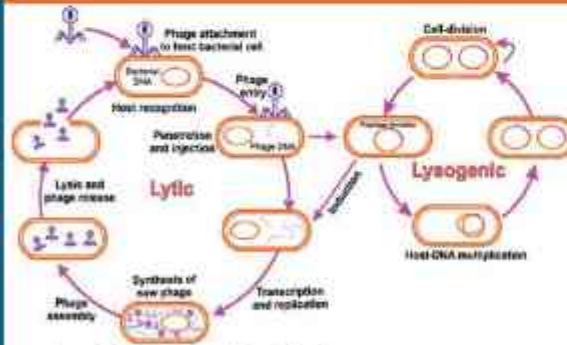


Figure 1. Lytic and lysogenic phage life cycle.

DIFFERENT ROUTES OF PHAGE ADMINISTRATION

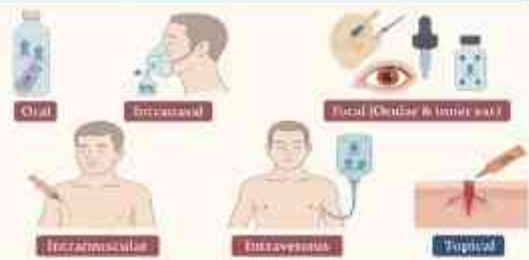


Figure 2. Phage administration

Bacteriophages (phages) are a type of virus that can enter and destroy bacterial cells, which are abundant in nature. They are the most abundant organisms in nature, are ubiquitous in the environment, and outnumber bacteria by 10 times. The morphological structure of a bacteriophage is unique as it consists of a head filled with DNA or RNA encapsulated in a protein shell known as the capsid and a tail used to insert the genome into bacterial cells. It has limited receptors in eukaryotic cells; therefore, it may not be able to enter mammalian cells, making it a promising alternative treatment option in humans.

The phage life cycle

It begins with the adsorption of the virus by the host bacterium. After attachment, the phage ejects its genome into the cell wall of the bacterial cytoplasm. Phages control the bacterial cell machinery to produce thousands of copies. Then, the phages perform bacterial cell lysis via phage-specific proteins such as lysins and Hollins, thereby releasing the phages into the outer environment and finally killing the lytic bacteria. The particles are now ready to infect other bacteria and repeat the lytic life cycle with ultimate killing of their host until a favorable environment is found. Then they wait for a long inactive period until new hosts are available.(1)

Bacteriophage Therapy

A treatment method used to treat bacterial infections since the 1920s, and in recent years there has been a resurgence of interest in phages due to the increase in antibiotic-resistant bacteria. Unlike antibiotics, which target a broad spectrum of bacteria, bacteriophages are specific to specific bacterial strains and target and destroy these bacteria without affecting the normal bacterial flora. There are various routes of application for phage therapy: topical, intravenous, intraarticular, intraoperative and oral. Natural environments have been the primary source used in phage therapy.(2)

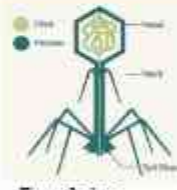


Figure 3. phage

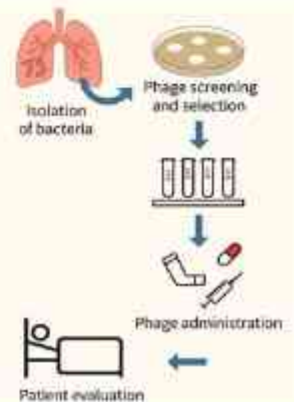


Figure 4. Outline of the approach mainly used for phage therapy of lung infections.(2)

FINDINGS

In this study, recently (2015-2025) highly cited and especially clinically applied qualified bacteriophage therapy data published as articles were reviewed and summarized. Data were collected through a methodological literature search using various online resources including Google Scholar and PubMed.

CLINICAL APPLICATIONS OF BACTERIOPHAGE THERAPY



As a result of the studies, it has been determined that bacteriophage therapy is successful against these diseases:

Healing Wounds: In chronic wounds that do not respond to classical treatments, bacteriophages contribute to the cleaning of the wound by reducing the bacterial load and support tissue regeneration. **Prosthetic Joint Infections:** Infections caused by biofilms formed around orthopedic implants are resistant to antibiotics. Phages can break down the biofilm by applying locally around the implant. **Lung Infections:** Due to Cystic Fibrosis. In lung infections caused by pathogens such as pseudomonas aeruginosa, phages administered via inhalers can reduce the bacterial load in the lung tissue. **Recurrent Urinary Tract Infections:** In recurrent urinary tract infections where antibiotic use is limited, oral or intravesical phage applications can be an alternative. **Pneumonia:** With a multidisciplinary approach, phage therapy, especially in intensive care patients, can be applied intravenously against resistant bacteria. **Ventricular Assist Device Infections:** In device-related infections, systemic infection can be prevented by targeting bacteria colonizing the device surface with phages. **Multidrug-Resistant (MDR) Bacterial Infections:** Phage therapy is one of the most promising options against MDR bacteria. Successful case examples are available, especially against Acinetobacter, Klebsiella, and Enterobacter species. **Osteomyelitis:** Bacteria located in bone tissue, especially species such as Staphylococcus aureus, can be targeted by phages. Phages can be localized by intraosseous injections or delivery systems.(3)

Clinical Situation	Bakteriyel Patogen	Phage	Administrasyon	Result	Ref
Diabetic foot osteomyelitis	MSSA	Elara Enstitüsü	Topikal	Successful	(4)
Chronic wound	S. aureus	Banaras Hindu Üniversitesi	Topikal	Successful	(4)
Endovascular infection	Pseudomonas aeruginosa	Vestel faj kokayili adjuvan	Intravasküler	Promising but patient died of heart failure	(8)
knee prosthesis	MSSA	Uyatenabilir PT	Lokal ve intravasküler	Successful	(8)
Chronic rhinosinusitis	MSSA	Uyatenabilir Faj Terapisi	Venöz	Successful	(5)
S. aureus infections: meningitis	MSSA	ContraFact Jiliet	Intravasküler	Successful	(6)
Chronic bacterial prostatitis	MSSA	Elara Enstitüsü	oral/ intrarektal/ intravasküler	Successful	(7)

Table 1. Overview of clinical trials of phage therapy

RESULTS AND DISCUSSION

The genetic diversity of bacteriophages, their ability to target multiple bacterial traits, and their global distribution offer an economically viable discovery solution. Taken collectively, the benefits of phage therapy far outweigh the identified concerns. The efficacy of therapy observed in vitro will need to be confirmed in relevant in vivo systems to justify clinical trials. Successful treatment of polymicrobial infections may require a multispecies phage cocktail targeting different bacterial receptors. The results of the studies suggest that phages offer promising treatment alternatives for antibiotic-resistant strains. However, further work is needed on genetic characterization, clinical trials, formulation optimization, appropriate dosage and administration protocols, and resistance management.(9)

REFERANSLAR:

1. Malik, S., Khan, O., Muhammad, K., Munir, N., & Waleed, Y. (2024). Phage therapy updates: New frontiers against antibiotic resistance. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 13(1), 1-12.
2. Cosentino, M., Scitarone, G., & Olandi, L. R. (2024). Phage therapy: An alternative approach to combating multidrug-resistant bacterial infections in cystic fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8221.
3. Pish, R., Kuller, E., Bryan, D., Wheat, G., Kull, S. Bacteriophage Kullanarak Dişal Enfeksiyon Osteomyelitisin Tedavisi - Bir Vaka Raporu. *Antikayitler* 2018, 7, 57.
4. Gupta, P., Singh, H.S., Shukla, V.K., Nish, G., Bhartiya, S.K. Kronik İyemezmen Yarışın Bacteriophage Therapy: Klinik Çalışma. *Int. J. Low Extrem. Wounds* 2019, 19, 171-175.
5. Rodriguez, J.M., Woodworth, B.A., Home, B.A., Packer, J., Brownstein, J.A. Vaka Raporu: Refrakter MRSA kronik rhinosinüsünde bir terapevötik bakteriyel ilaç kullanımı. *Int. J. Infect. Dis.* 2022, 127, 14-16.
6. Moorthy, G.B., Greenberg, R.B., Horik, G.D., Cassino, C., Ghahramani, P., Kumar, R.R., Fowler, V.G., Cohen-Wolkowicz, M. Yaygın Staphylococcus aureus Enfeksiyonları Bir Sebette Etkinleştirme (Gözetim) ve Farmakokinetik Klinik Enfeksiyon Hastalıkları 2022, 75, 339-341.

ÖZET

Adli botanik, bitki bilimini adli soruşturmalarda kanıt elde etmek amacıyla kullanan, disiplinler arası ve gelişmekte olan bir bilim dalıdır. Bu çalışmada, bitkisel materyallerin suçların aydınlatılmasındaki rolü, hangi tür örneklerin kullanıldığı ve bu örneklerin hangi analiz yöntemleriyle değerlendirildiği ele alınmıştır. Araştırma sonucunda, polen, tohum, yaprak, dal ve bitki DNA'sı gibi botanik kökenli delillerin; olay yeri ile şüpheli veya mağdur arasında bağlantı kurmada, olayın gerçekleştiği zaman dilimini ve coğrafi koşulları belirlemede önemli katkılar sunduğu ortaya konmuştur. Adli botanikğin özellikle klasik delillerin yetersiz kaldığı durumlarda soruşturmalara yön verebilecek nitelikte olduğu değerlendirilmiştir.

GİRİŞ

Adli botanik; bitkiler ve bitki kökenli kalıntıların, ceza soruşturmasında bilimsel delil olarak değerlendirilmesini amaçlayan, biyolojik verileri hukuk süreçleriyle birleştiren disiplinler arası bir alandır. Polen, tohum, yaprak, odun dokusu ve sindirilmiş bitki kalıntıları gibi unsurlar; suçun işlendiği yerin tespiti, zaman belirlenmesi, failin hareket güzergahı ve cesetlerin yer değiştirme durumları hakkında önemli bilgiler sunabilir. Bu çalışmada, adli botanik bilimi kapsamında kullanılan bitkisel materyal türleri, delil toplama ve analiz yöntemleri ile bu delillerin olay yeri incelemelerinde üstlendiği rol ve karşılaşılan sınırlılıklar incelenmiştir.



GENEL BİLGİLER

Bitkisel materyallerin çevresel koşullara duyarlılığı, her olay yerinin kendine özgü doğal bir iz taşımasına neden olur. Bu özellik, adli botanik verilerini oldukça spesifik ve yerel hâle getirir; böylece suç mahalline özgü detaylı bilgiler elde edilebilir. Adli botanik, bu yönüyle olay yeri analizi, cesedin yerinin tespiti, ölüm zamanının belirlenmesi, ulaşım ve taşıma izlerinin saptanması, zehirlenme vakalarının aydınlatılması ve suç araçlarının incelenmesi gibi pek çok alanda etkin biçimde kullanılmaktadır. Bu işlemler sırasında polen, tohum, yaprak, dal, kök, odunu dokusu, alg, yosun, bitki DNA'sı ve toprak içeriği gibi çeşitli bitkisel veriler analiz edilir. Bu alan; cinayet, kayıp kişi vakaları, yasa dışı kanılar, kaçakçılık, tarihi kalıntıların korunması, çevre suçlarının tespiti ve biyolojik savaş gibi çok çeşitli adli ve güvenlik alanlarında uygulanabilir. Özellikle parmak izi, DNA veya balistik iz gibi klasik delillerin yetersiz kaldığı durumlarda, bitkisel kanıtlar olayın çözümünde kilit rol oynayabilir.



Örnek Olay

Arizona'da adli botanikğin gücüyle çözülen bir cinayet vakası genç bir kadının kaybolduğumun ihbar edilmesiyle başladı. Şehir dışında ısız bir çöl arazisinde bulunan cesedin üzerinde çok az delil vardı ve çevresinde delil niteliği taşıyabilecek izlerse yoğun rüzgarlar tarafından silinmişti. Bu yüzden soruşturma uzun süre sonuçsuz kalmıştı ta ki polis kadının eski erkek arkadaşını şüpheli olarak gözaltına alsın ve araç incelemesi sırasında ilginç bir şeyle karşılaşsın. Şüpheli eski erkek arkadaşın kamyonetinin kasasında bulunan palmiye yaprakları çoğu kişi için sıradan bir şeymiş gibi gözüksede araştırmacıların gözünden kaçmadı. Arizona'daki adli botanik uzmanları, bu yaprakların sadece belirli bölgelerde yetişen bir türe ait olduğunu ve bu bölgelerden birinin de cesedin bulunduğu çöldeki yerel palmiye ağaçlarının bulunduğu yer olduğunu saptadılar. Yapraklar incelendiğinde, çiçeklenme evresi ve yaprakların taze-yaprıkmış durumu, yaklaşık cinayet zamanına denk geliyordu. Ayrıca, kamyonetin bu bölgeden geçmiş olması, çok yüksek olasılıkla olay günüyle çakışyordu. Üstelik, bu tür palmiye yapraklarının başka bölgelerde bulunması da mümkün değildi. Sonuç olarak adli botanik uzmanlarının detaylı sunumuyla mahkemeye taşınan bu kanıtlar doğrudan bir tanık veya dijital bir iz bulunmamasına rağmen sanığın sadece bir yaprak yardımıyla cinayetten mahkûm edilmesini sağladı.



SONUÇ

Adli botanik, çağdaş adli bilimler içinde giderek daha fazla önem kazanan, ancak hâlen gelişmekte olan bir uzmanlık alanıdır. Bitki temelli bulgular, özellikle doğa içinde ya da kırsal bölgelerde meydana gelen olayların aydınlatılmasında ve fail ile mağdur arasındaki temasın ortaya konulmasında belirleyici bir rol üstlenebilir. Geleneksel delillerin yetersiz kaldığı vakalarda, adli botanik verileri soruşturmanın seyrini değiştirebilecek niteliktedir. Buna karşın, alandaki bazı zorluklar dikkat çekmektedir. Uzman eksikliği, analiz yöntemlerinin henüz olgunlaşmamış olması, çevresel koşullara bağlı hassasiyet ve standart uygulamaların eksikliği, bu alanda daha fazla bilimsel araştırma ve kurumsal destek gerektiriminin ortaya koymaktadır. Tüm bu yönleriyle adli botanik, adli mercilere önemli katkılar sağlayan ve gelecekte daha da stratejik bir konuma gelebilecek potansiyele sahip bir bilim dalıdır.

REFERANSLAR

- 1-Coyne, M. M. (2009). *Forensic botany: Principles and applications in criminal investigation*. CRC Press.
- 2-Hall, D. W. (2007). The contribution of forensic botany to crime scene investigation. *Forensic Science Communications*, 9(1). <https://www.fbi.gov/about-us/lab/forensic-science-communications>
- 3-Brown, O. S., & Avery, D. (2012). Plants, pollen, and crime: The use of botany in forensics. *Journal of Forensic Identification*, 62(3), 245-258. <https://www.forensic-science.com>
- 4-López, M. L., & Margalejo, F. (2016). Use of plant evidence in forensic investigations: An overview. *Forensic Science International*, 267, 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.08.011>
- 5-Google. (2025, Mayıs 13). *ImageFX*. Google Labs. <https://aka.google.com/tech/imagefx>

INTRODUCTION

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists were originally developed for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Over time, their effects on appetite suppression and weight reduction have made them increasingly popular, especially among non-diabetic individuals seeking quick weight loss. Medications like semaglutide and liraglutide became known beyond their medical use due to widespread attention on social media platforms.

The uncontrolled and non-prescribed use of GLP-1 drugs has raised critical concerns related to safety, legality, and ethics. This study aims to investigate the non-medical use of GLP-1 receptor agonists, highlight the associated health risks, and emphasize the essential role of pharmacists in ensuring the rational and ethical use of these medications. (1)

GLP-1 AGONISTS AND MEDICAL APPLICATIONS

GLP-1 receptor agonists mimic incretin hormones that enhance insulin secretion, delay gastric emptying, and suppress appetite. They are approved for T2DM and obesity management by the FDA and EMA and have also shown benefits in cardiovascular risk reduction.

Common agents include:

- Semaglutide (Osempric®, Wegovy®)
- Exenatide (Byetta®)
- Lixisenatide (Lyxumia®)
- Liraglutide (Victoza®, Saxenda®)
- Dulaglutide (Trulicity®)

These medications differ in pharmacokinetics and dosing schedules but share a common therapeutic mechanism. (2)

TYPES AND CAUSES OF MISUSE

Unsupervised Use

GLP-1 agonists are being used without medical supervision, often for aesthetic purposes. Patients skip medical evaluation and take unprescribed doses for rapid weight loss.

Influence of Social Media

Unverified testimonials, before-and-after photos, and influencer promotions have led to widespread off-label and recreational use.

Illegal Online Sales

The ease of accessing GLP-1 agonists through online platforms has resulted in circulation of counterfeit or unregulated products, raising significant safety risks. (3)

HEALTH RISKS OF GLP-1

Short-Term Effects:

Nausea and Vomiting: Among the most frequently reported side effects.

Gastrointestinal Disturbances: Diarrhea, constipation, and bloating are common.

Hypoglycemia: Especially when combined with insulin or sulfonylureas.

Injection Site Reactions: Redness, swelling, and itching may occur.

Long-Term Complications:

Muscle Loss: Rapid weight loss may result in loss of lean body mass, increasing frailty and injury risk.

Thyroid Tumors: A potential link to medullary thyroid carcinoma has been reported in animal studies and limited human data.

Pancreatitis: Increased cases, particularly with semaglutide and liraglutide, have been documented.

Psychological Effects: Anxiety, depression, sleep disturbances, and rare instances of suicidal ideation have been observed, supported by both social media data and FDA reports. (4)

ETHICAL DIMENSIONS OF GLP-1

In Türkiye, GLP-1 receptor agonists are strictly regulated and require a medical prescription.

However, social media-fueled demand and illegal online markets undermine these regulations.

Ethically, the diversion of these medications to healthy individuals for cosmetic use reduces access for diabetic and obese patients who rely on them.

The issue of affordability also raises concerns of fairness and equality in healthcare. (5)

Figure (1): Different models of pen injectors used for GLP-1 medications.



Figure (2): Molecular structure of GLP-1 receptor agonists

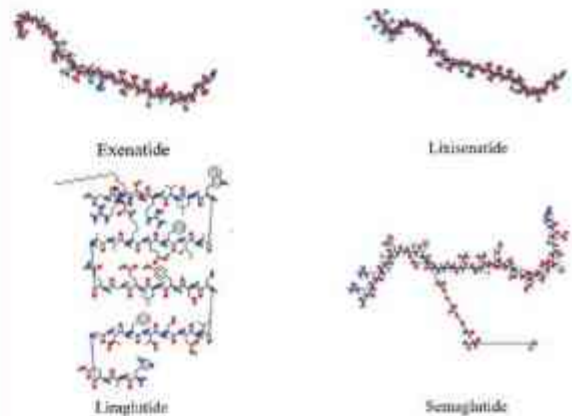
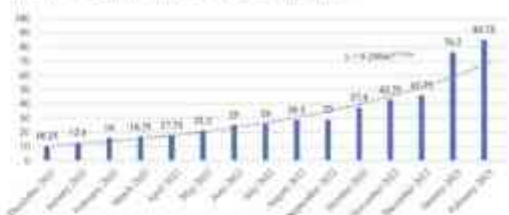


Figure (3): Average relative search volume of "Osempric" by month—December 2021 to February 2023.



DISCUSSION AND CONCLUSION

GLP-1 receptor agonists offer a scientifically supported treatment for diabetes and obesity. However, non-medical misuse fueled by misinformation presents significant health risks and contributes to medication shortages.

Pharmacists play a crucial role in mitigating misuse through patient education, side effect monitoring, and proper dispensing practices. They serve as the first line of defense in ensuring rational medication and promoting ethical access.

In conclusion, GLP-1 drugs should be reserved strictly for valid medical indications. Tightening regulations, enhancing public awareness, and reinforcing the role of pharmacists are essential to prevent misuse and protect public health. (6)

REFERENCES

1. Collins, L., & Gosselin, R. A. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists.
2. Nauck, M. A., Meier, J. J., Cavender, M. A., Abd El Aziz, M., & Del Pozo, S. (2023). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(10), 595–608.
3. Yan, S. H., Lee, Y. J., Kim, E., & Park, S. (2023). Public interest in the off-label use of glucagon-like peptide-1 agonists (Osempric) for cosmetic weight loss: A Google Trends analysis. *Aesthetic Surgery Journal*, 44(1), 60–67.
4. Wharton, S., Semedo, K. J., Gyl, J. S., & Anders, C. J. (2023). Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity. *Canadian Family Physician*, 69(1), 115–124.
5. Shah, R., Smith, M., & Gonzalez, A. (2024). GLP-1 receptor agonists and equity in obesity care: A review. *Obesity Reviews*, 25(1), 1–10.
6. Wharton, S., Lau, D. C. W., Wafar, M., Sharma, A. M., & Camuzat-Schweil, D. L. (2024). Perspectives on ethical prescribing of GLP-1 receptor agonists. *Journal of Obesity & Metabolic Syndromes*, 33(3), 205–211.

Introduction

Psychoactive drugs are substances that affect the central nervous system, leading to changes in thoughts, emotions, and behaviour. Even though they are frequently prescribed to treat illnesses like anxiety, depression, and sleep difficulties, improper use or non-medical use of them can have major negative health effects. The growing acceptance of mental health issues in society, combined with urban stress, economic challenges and pressure from social media has contributed to a rise in psychoactive drug use.

However, this increase also brings a higher risk of misuse and abuse. Misuse occurs when a medication is taken in the wrong dose or for reasons other than its intended purpose, usually without the goal of addiction. In contrast, abuse involves the intentional and repeated use of these drugs to experience pleasure or achieve a high, which often leads to dependence.(8)

The increasing use of psychoactive drugs among young people highlights the urgent need to raise awareness. This poster aims to inform the public and promote responsible use of these medications.

An overview of drug abuse

The abuse of psychoactive drugs is currently a serious public health problem that is spreading rapidly, particularly among the young population. The search for new experiences, social pressures, the inability to handle stress, and the ease of access to drugs are some of the elements that contribute to this tendency, which usually starts throughout high school and college. (5)

According to research findings, psychoactive drug use is most common among people aged 18 to 25. Prescription drug abuse, including that of benzodiazepines, opioids, and antidepressants, is more common among people over 25. Usage typically starts in high school. Increased social isolation, fear, and uncertainty during the COVID-19 epidemic contributed to a further rise in drug use within this age group. (8)(7)

When analyzed by age group, the 13–18 age range is where the first use of substances like alcohol, cigarettes, and sedatives is seen, but the 18–25 age group is where psychoactive drugs and prescription medications have increased in popularity. Drug abuse is typically linked to stress, worry, and sleep issues in people of 25 and over. Additionally, compared to men, adult women take psychoactive drugs at higher rates, according to certain studies.(6) (7)

Given all of these findings, it is critical to protect public health by implementing early awareness campaigns, increasing educational and awareness initiatives, expanding university-based psychological counseling facilities, and enforcing stronger regulations on prescription medications.(7)

Categories of psychoactive drugs

Psychoactive drugs contain substances that affect mood, perception, thoughts and behaviour. They alter the brain's function by affecting the central nervous system (CNS) by targeting key pathways. Below are the five categories described.

(1) Stimulants		
Key pathway	Dopamine system →	Reward pathway
Why they work	Stimulants are substances that increase activity in the central nervous system (CNS), enhancing alertness, energy, and focus. They are often used to treat conditions like ADHD or narcolepsy but are also misused for their euphoric effects. (1)	
How they work	Stimulants primarily increase the activity of the dopamine system, which is particularly in the brain's reward pathway. They achieve this by either blocking dopamine reuptake or promoting its release. This leads to heightened arousal, improved concentration, and feelings of pleasure. (1)(2)	
Summary	Dopamine is crucial for motivation, reward, and reinforcement learning. Dopamine also has a role to play in controlling memory, mood, sleep, learning, concentration, movement and other body functions. (1)	

(2) Depressants		
Key pathway	GABA system →	Relaxation and sedation pathway
Why they work	Depressants slow down CNS activity, inducing relaxation, sedation, and reduced anxiety. They are commonly used to treat anxiety, insomnia, and muscle spasms. (2)	
How they work	Depressants primarily enhance the activity of the GABA system, the brain's main inhibitory (3) neurotransmitter. For example, benzodiazepines and alcohol bind to GABA receptors, increasing chloride ion flow into neurons, which reduces neuronal excitability and produces calming effects.	
Summary	GABA is the primary neurotransmitter responsible for inhibiting overexcitation in the brain.(4)	

(3) Opioids		
Key pathway	Endogenous system →	To regulate pain, reward, and stress. (Pain and pleasure)
Why they work	Opioids have the ability to manage moderate to severe pain, especially in cases like surgery, injury, or chronic conditions like cancer; however, due to their high potential for tolerance, dependence, and addiction, their use is carefully monitored by the government and health organizations. (2)	
How they work	Opioids work by binding to receptors that consist of primarily the mu-opioid receptor. This is found in the brain, spinal cord, and other tissues. This binding reduces the perception of pain and can also produce feelings of euphoria. (2)	
Summary	Opioids are a class of drugs that relieve pain by interacting with the body's nervous system. (2)	

(4) Hallucinogens		
Key pathway	Serotonin system →	Regulates mood and perception
Why they work	Hallucinogens are substances that alter perception, thought, and mood, often inducing vivid sensory experiences and changes in consciousness. They are used recreationally, spiritually, and in research for their potential therapeutic effects. (2)	
How they work	Hallucinogens primarily interact with the serotonin system, particularly the 5-HT2A receptor. This interaction disrupts normal sensory processing and leads to altered perceptions of reality, such as hallucinations. Some hallucinogens, like LSD, also affect the default mode network (DMN) in the brain, which is associated with self-referential thinking.(2)	
Summary	Serotonin regulates mood, cognition, and sensory processing. Misuse of hallucinogens may lead to perceptual distortions and altered sensory experiences. (2)	

Conclusion & recommendation

The abuse of psychoactive drugs continues to pose a serious threat to both individual and public health. The ease of access to high-risk drugs and the general lack of public knowledge are major factors contributing to this issue. Many people, particularly young people, are unaware of the grave dangers of abusing medications that are typically prescribed for illnesses including anxiety, depression, and sleep disorders. This misconception may result in risky behaviors, such as excessive intake and the development of addiction.

Strengthening the role of pharmacists as front line educators and medication usage monitors is crucial to addressing this expanding problem. Expanding public education efforts to promote safe prescription habits and clearly describe the risks of misuse, which may lead to abuse, is critical. Targeted interventions must also be put into place for vulnerable groups, such as teenagers and people dealing with mental health issues.

Furthermore, enhancing drug monitoring programs and promoting the creation of safe usage practices are important long-term preventative tactics. We can successfully lower the abuse of psychoactive medications and safeguard the health of the community by taking a thorough and cooperative approach that incorporates increased public knowledge, proactive pharmacist involvement, and strong monitoring mechanisms.

Sources

- (1) <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2045125320967107>
- (2) <https://www.mapi.com/2013-1951/3/2/18>
- (3) <https://www.medicinenews.com/articles/types-of-psychoactive-drugs-examples/>
- (4) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S044788291900141F>
- (5) PUBLICATIONS
- (6) LYTEM
- (7) Duygu Sevil Yılmaz, Fatma Elmas, Medine Gökçe, 2013 İleri Gündem, Yazarın Dağılımı: Sistemli Derleme, J. BSCÖ
- (8) https://us.sagepub.com/sites/default/files/online/94504_Belavito_Chapter_2.pdf

Acknowledgment

I sincerely thank my family for their constant support during this hectic time. I also thank my advisor, Professor Guldem, for her valuable guidance, feedback, and suggestions throughout my project, including the planning and preparation.



GİRİŞ

Sosyal anksiyete bozukluğu, kişilerin sosyal durumlarda yoğun bir korku ile kaygı yaşadığı, utanç duyma, birileri tarafından yargılanma ya da reddedilme korkusuyla karakterize edilen bir anksiyete bozukluğudur. DSM-5'te de tanımlanmış olan sosyal anksiyete bozukluğu, sosyal etkinliklerden kaçınma, kalabalık ortamlarda bulunamama, bireylerde görülen fiziksel semptomlar ve günlük yaşamda hayat kalitesinin düşmesine bağlı işlevsellik kaybı ile kendini gösterir. Hastalığın tedavisinde uygulanan terapötik yaklaşımlar bilişsel davranışçı terapi (BDT), kararlılık terapisi, grup terapileri ve farmakolojik ilaçlardır.



SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU

Sosyal anksiyete bozukluğu, sosyal ortamlarda insanların çok olduğu yerlerde korkuyla birlikte endişenin de ortaya çıkması ile kişinin normal halinden uzaklaşması durumudur. SAB, bireyin sosyal, akademik ve mesleki hayatını olumsuz etkilerken, genellikle majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve madde kullanım bozuklukları gibi komorbid durumlarla ilişkilidir. Bu nedenle, erken tanı ve etkili tedavi büyük önem taşır.



SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANI KRİTERLERİ

SAB'nin DSM-5'e göre tanı kriterleri:

1. Sosyal Durumlarda Belirgin Korku veya Kaygı
2. Korkunun Tetiklenmesi
3. Orantısız Tepki
4. Kaçınma veya Dayanma
5. Süreklilik



SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA GÖRÜLEN SEMPTOMLAR



SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA ECZACININ ROLÜ

Eczacılar hastalarla doğrudan iletişim kurmaları sayesinde SAB belirtilerini fark eder ve ruh sağlığı uzmanlarına yönlendirme yapar. Hasta eğitimiyle tedavi uyumunu artırır. Eczacıların ruh sağlığı alanındaki katkıları şunları içerebilir:

- **İlaç Yönetimi ve Danışmanlık:** SAB tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımı konusunda hastalara rehberlik etmek.
- **Hasta Eğitimi:** Hastaları, SAB belirtileri ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirmek.
- **Yönlendirme:** Gerekli durumlarda hastaları uygun ruh sağlığı profesyonellerine yönlendirmek.

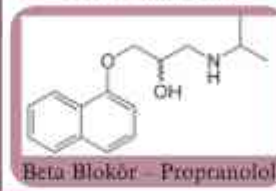
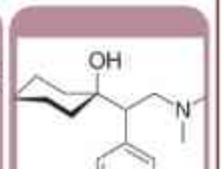
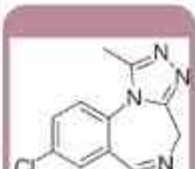
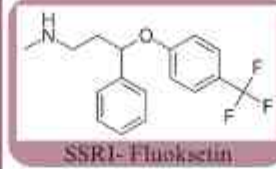
SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Terapötik Yaklaşımlar

- Psikoterapötikler
- Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)
- Mindfulness Temelli Bilişsel Terapi (MBCT)
- Grup Terapileri

Farmakolojik Tedaviler

- SSRI - SNRI
- Benzodiazepinler
- Beta Blokörler
- Diğer Psikofarmakolojik Yaklaşımlar



TARTIŞMA VE SONUÇ

Sosyal anksiyete bozukluğuna terapötik yaklaşımlar ile ilgili birçok farklı görüş bulunmaktadır. Sosyal Anksiyete Bozukluğu için farmakolojik ve psikoterapötik müdahalelerin etkinliği makaleler üzerinden araştırılmış ve eczacıların bu bozukluğun yönetimindeki önemi değerlendirilmiştir. BDT'nin özellikle maruz bırakma teknikleriyle kaçınma davranışlarını büyük oranda azalttığını ve SSRI ile kombine tedavinin ciddi vakalarda iyileşme sağladığını göstermiştir. Eczacılar, çekingen davranışları büyük oranda fark ederek erken tanı ve yönlendirme ile katkıda bulunurken, ilaçların yan etkileri konusunda hasta eğitimiyle tedavi uyumu artırmıştır. Tezin savunusunu güçlendiren temel nokta, SAB tedavisinde hiçbir tek yaklaşımın tüm hastalar için uygun olmamasıdır. BDT, farmakoterapi, mindfulness ve yenilikçi yöntemlerin her biri, farklı hasta profillerine ve ihtiyaçlarına hitap eder. Bu durum, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının önemini vurgular. Sonuç olarak, BDT ve SSRI'ların etkinliği doğrulanmış, eczacıların erken tanı ve destekteki rollerine dikkat çekilmiştir.

REFERANSLAR:

1. Gargam A, Murrone JW, Fene JC, Thum RP, Luckin K, Dunn FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11.
2. Fittich N, Kervan A, Esten E, Duran S, Kump M. Cognitive Behavioral Therapy in Social Anxiety Disorder: Current Concepts, Psychiatry (Gözet) Yaklaşımlar: Current Approaches in Psychiatry. 2014;1.
3. Murrone JW, Yagoff S, Szat M, Charney D. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Jul;20(3):399-406.
4. Ross GM, A TP (2022). *KADIMNINSAATPUBLISHED: Social Anxiety Disorder*.
5. Mayo-Wilson E, Dias K, Murrone JW, Kump M, Clark DM, Ales AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014 Oct;1(5):56-76.

Giriş

Günümüzde çoğalmakta olan kronik hastalıklar ve sağlıklı beslenmeye artan ilgiyle birlikte, doğal kaynaklı besinler ve bu besinlerde bulunan biyoaktif bileşenlerin önemi ön plana çıkmıştır. Cennet hurması olarak bilinen *Diospyros kaki*, hem besin öğeleri hem de sağlıkta faydalı biyoaktif içerikleri açısından dikkat çeken subtropikal bir meyvedir. C, A, E ve B vitaminleriyle birlikte yüksek oranda lif, çeşitli fitokimyasallar, potasyum, magnezyum, fosfor ve demir gibi mineraller ve antioksidanlar içeren bu meyve, son yıllarda bilimsel çalışmalarda fonksiyonel özellikleriyle dikkat çekmektedir.

Özet

Cennet hurması, yüksek besin değerine sahip tropikal/subtropikal bir meyvedir. Ebenaceae familyasına ait olup ana vatanı Çin olmakla birlikte Japonya, Kore ve Türkiye gibi birçok ülkede de yetiştirilmektedir. Ayrıca reçel, marmelat, tatlı ve unlu mamuller gibi çeşitli gıda ürünlerinde de değerlendirilebilmektedir. 10-15 meneye kadar tüketilebilen, geniş yapraklı bir meyve ağacıdır. Koyu yeşil deriye benzer yaprakları vardır. Çiçekleri küçük, sarımsı-beyaz renkli ve genellikle tek tek açar. Meyvesi yuvarlak ya da hafif baskı şekilli olup, olgunlaştığında kırmızımsı turuncu bir renge bürünür. Cennet hurması özellikle flavonoidler, karotenoidler, fenolik bileşikler, tanenler ve vitaminler gibi biyoaktif bileşenleri bünyesinde barındırır. Bu bileşenler meyvenin organoleptik özelliklerinden sorumluysa aynı zamanda insan sağlığına faydaları açısından önemlidir. Antioksidan ve antiinflamatuar etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, diyabet ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıkları önlenmesinde destekleyici rol oynadığı bildirilmektedir.



Olgunlaşmış form



Olgunlaşmış form

Biyoaktif Bileşenler ve Etkileri

- **Fenolik bileşikler** aromatik halka yapısına sahip ve halkaya bağlı bir veya birden fazla OH içeren organik bileşiklerdir. Flavonoidler, fenolik asitler, tanenler gibi alt sınıflara ayrılır. Antioksidan, antiinflamatuar, antikanser özellikleriyle bilinirler.
 - a) **LDL oksidasyonunu engellerler**: Böylelikle kalp krizi, felç ve kardiyovasküler hastalıkların önüne geçilmiş olur.
 - b) **DNA oksidasyonunu engelleyerek mutasyonları ve hücre döngüsünün bozulmasını önüne geçirirler**: Böylelikle kanser oluşumunu engellemeye destekleyicidirler.
 - c) **Lipit oksidasyonunu engelleyerek hücre zarının bütünlüğünü ve işlevelliğini korurlar**: Nörodejenereatif hastalıklardan koruyucudur.
 - d) **Alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek şeker hastalığı ve disakkaritlerin glukoz döngüsünü engellerler**: Böylelikle glukoz emilimi yavaşlar, kan şekeri anı yükselmesini önüne geçilmiş olur.
 - e) **Tirozinaz enzimini inhibisyonu ile melanin pigmentinin sentezi azalır**: Lekelenmelerini önüne geçirir. Cilt tonu açılır.
- **Flavonoidler**: Kateşin, rutin, kersetin mirisetin ve kempferol gibi alt sınıf bileşiklere sahiptir.
 - a) **Kateşin**: Antioksidan, antiinflamatuar, antikanser özelliktedir.
 - b) **Rutin**: Vitamin P olarak bilinir ve antioksidan, antiinflamatuar, anriplatelet özellik gösterir.
 - c) **Kersetin**: Karaciğer, ve kalp sağlığını korur. Kanserle karşı koruma gösterir.
 - d) **Mirisetin**: Antioksidan ve prooksidandır. Yüksek dozu mutajenik olabilir. Amiloid plak oluşumunu başlatan BACE1 enzimini inhibe eder. Beyinde plak oluşumunu engellenir. Alzheimer, Parkinson gibi nörodejenereatif hastalıklardan korur.
- **Kempferol**: Kanser karşı bir bileşiktir. Özellikle meme, prostat, kolon ve akciğer kanserinde etkilidir. Hücre bölünmesinin G2-M fazını durdurur. P53 ve caspase-3 proteinlerini aktive ederek hücreyi apoptoza geçirir.
- **Tanenler**: Güçlü antioksidan moleküllerdir. Kardiyovasküler hastalıklara ve kansere karşı koruyucudurlar. Proteinlerle etkileşime girip ağızda kuruluk ve bümipne hissiye sebep olurlar. Bu acıma hasten karınlaak için kuru buz ve alkol yöntemine başvurulur.
- **Karotenoidler**: Meyveye turuncu rengini verir. Hidrokarbon karotenler (alfa-karoten, beta-karoten), ksantofillerde (beta-kriptoksantina, lutein, zeaxantin) yer alır. Güçlü antioksidan özelliklerdendir. Aynı sıra göz sağlığını koruyucu etki gösterir. A vitamini (aktif retinol) öncülü olan beta-karoten, bağışıklık sisteminin desteklenmesinde de görev alır.
- **Triterpenoidler**: Terpenoidlerin alt sınıfıdır. Ursolik asit, oleanolik asit ve lupeol gibi alt bileşiklere sahiptir.
- **Ursolik asit**: Antioksidan, antiinflamatuar ve antikanser özelliktedir.
- **Oleanolik asit**: Hepatoprotektif, antiviral ve antikanser özelliktedir.
- **Lupenol**: Antibakteriyel, antiinflamatuar ve cilt koruyucudur.
- **C vitamini**: Bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirirken, kolajen üretimini artırarak cilt sağlığına katkıda bulunur. Ayrıca demir emilimini destekleyerek anemi riskini azaltabilir.
- **Zengin bir diyet lifi kaynağıdır**: Lifler bağırsak hareketlerini düzenler, kabızlığı önler ve kolesterol seviyelerini dengelemeye yardımcı olur. Çözünür lifler, özellikle kan şekeri kontrolü açısından önemlidir. Bu nedenle diyabetli bireyler için de faydalı olabilir.
- **İçerdiği potasyum, magnezyum gibi mineraller, kalp sağlığı ve sinir sistemi fonksiyonları açısından önemlidir**. Potasyum, kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olurken, magnezyum kas fonksiyonlarını destekler.

Sağlık Üzerine Etkileri

• **Antioksidan Etki**: Yüksek düzeyde antioksidan içeren bir meyvedir. Özellikle C vitamini, flavonoidler ve karotenoidler gibi bileşenler serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hücre hasarını önler. Bu sayede yaşlanma süreci yavaşlanır ve oksidatif stres kaynaklı kronik hastalıklara karşı koruma sağlanır.

• **Lipit metabolizması üzerine etki**: CYP7A1 enzimi kolesterolü safra asidine dönüştürür. Tanenler safra asidini bağlayarak dışkı yoluyla atar. Aynı zamanda kolesterolü, kolesterol esterine dönüştüren LCAT (lesitin kolesterol asil transferaz) enzimini üretimini artırır. Kolesterol esterleri HDL parçacıklarının içinde karaciğere gider. Oradan safra yoluyla dışkı ile atılır.

• **Anti-inflamatuar Etki**: İçerdiği fenolik bileşikler (özellikle kateşin) inflammatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak iltihaplanmayı azaltıcı etki gösterir. Bu özellik özellikle kalp-damar hastalıkları, artrit ve bazı nörodejenereatif hastalıkların önlenmesinde önemlidir.

• **Antikanser Etki**: Bazı çalışmalar Cennet hurmasında bulunan flavonoidlerin ve tanenlerin hücre çoğalmasını baskılayarak ve apoptoz mekanizmasını uyatarak kanser hücrelerinin büyümesini önleyebileceğini göstermektedir. Bu etki özellikle kolon, akciğer ve meme kanseri hücreleri üzerinde incelenmiştir.

• **Kardiyovasküler Sağlık**: İçerdiği diyet lifleri, potasyum ve fenolik bileşikler kan basıncının düşürülmesine, LDL seviyesinin düşürülmesine ve damar elastikiyetinin korunmasına katkı sağlar. Bu özellikleriyle kalp hastalıkları riskini azaltır.

• **Diyabet ve Glisemik Kontrol**: Düşük glisemik indeksli bir meyve olup içerdiği diyet lifleri ve flavonoidler, insülinde glukoz emilimini yavaşlatır. Proinsülinin serum glukozu düşürdüğü ajanlar üzerinde kanıtlanmıştır. Proinsülinin aynı zamanda resistif etkijen türlerini azaltır. Böylelikle oksidatif stresin ötürü oluşabilecek antiinflamatuar süreç ve diyabete karşı koruyuculuğu mevcuttur.

• **Sindirim Sistemi Sağlığı**: Çözünür ve çözünmez lif içeriği ile sindirim sistemini destekler, kabızlığı önler ve bağırsak mikrobiyotasını dengelemesine katkıda bulunur. Ayrıca tanenler sayesinde mide mukozasını koruyucu etkisi de vardır.

• **Cilt sağlığı**: Fenolik bileşikler ciltte melanin pigmentini sentezinde görevli olan tirozinaz enzimini inhibe eder. Bu enzimin azalması yaşlılık lekelerine ve hiperpigmentasyona sebep olur. İnhibisyonu birlikte cilt tonu açılır ve leke oluşumu azalır.

• **Retinal koruma**: Gör en çok oksijen tüketen organımızdır. Bu sebeple oksidatif hasara dayanıklıdır. Antioksidan ve antiinflamatuar bileşikler (flavonoidler, tanenler, fenolik asitler) oksidatif stres azaltarak retina hücrelerini korur. Damarları koruyarak retina dolaşımını destekler.



Farklı kullanımları

Analiz Yöntemleri

1. Diyot dizi dedektörü (DAD) ile yapılan yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazının geliştirilmesi ile burmadaki fenolik bileşiklerin tespiti sağlanmaktadır.
2. HPLC cihazından C vitamini analizi yapılmaktadır.
3. HPLC ile ksantofiller, hidrokarbon karotenoidler ksantofillerin umum zincirli yağ asidi esterleri analiz edilmektedir.

REFERANS

1. Chaudhary B, Singh A, Upadhyay A, et al. 2020. Efficacy and safety of Diospyros kaki (Diospyros kaki) Pharmacological importance and human health aspects
2. Xu C, Xu Z, Xu X, et al. 2015. Pharmacology of Diospyros kaki L. fruit: A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties
3. Durrant R, Kaur S, Saperia B, et al. 2021. From diospyros kaki L. (persimmon) phytochemical profile and health impact to new product development and waste valorization
4. Murakami M, Kuroki S, et al. 2022. Insights on nutritional profile, nutraceutical components, pharmacological potential, and feeding utilization of persimmon (Diospyros kaki) - A review
5. Hong C, Wang X, Xu L, et al. 2024. A Review: Pharmacological Effect of Natural Compounds in Diospyros kaki Leaves from the Perspective of Oxidative Stress



İĞDE BİTKİSİ (ELAEAGANUS ANGUSTIFOLIA L.)ETKEN BİLEŞENLERİ VE SİNDİRİM SİSTEMİ İLE DİĞER SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ Ömer BÜRCÜ, Zafer Ömer ÖZDEMİR



Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Organik Kimya Ana Bilim Dalı, İstanbul.

1. GİRİŞ

Bu çalışmada *Elaeagnus angustifolia* L. (İğde) bitkisinin etken bileşenlerini ve sindirim sistemi ile diğer sistemler üzerindeki etkilerini incelemektedir. Çalışma, bitkinin botanik, morfolojik ve kimyasal özelliklerini detaylı bir şekilde ele almaktadır. *Elaeagnus angustifolia*'nın taksonomik konumu, doğal yayılım alanları ve ekolojik tercihleri açıklanmış; kök, gövde, yaprak, çiçek ve meyve gibi organların dış görünüşü ve iç doku yapıları mikroskopik görüntülerle desteklenmiştir. Kimyasal analizlerde, bitkinin flavonoidler, fenolik asitler, vitaminler, alkaloidler, yağ asitleri ve aminoasitler gibi bioaktif bileşenler açısından zengin olduğu belirlenmiştir. Bitkinin geleneksel tıpta kullanımı, Çin, İran, Türkiye, Rusya ve diğer coğrafyalarda gastrointestinal rahatsızlıklar, öksürük, romatizma, yara iyileşmesi ve böbrek taşlarının tedavisinde yaygın olarak yer aldığı belirtilmiştir[1]. Modern bilimsel çalışmalar, *E. angustifolia*'nın antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, spazmolitik ve yara iyileştirici etkilerini doğrulamaktadır. Özellikle sindirim sisteminde mide ülserine karşı koruyucu etkisi, bağırsak epitelini destekleyici özellikleri ve karaciğer detoksifikasyonunu artırması öne çıkmaktadır. Kardiyovasküler sistemde lipid profilini iyileştirme, osteoartrit semptomlarını hafifletme ve fetal kemik gelişimini destekleme gibi etkileri de rapor edilmiştir [1].

2. MALZEME ve METODLAR

Bitirme tezinin anatomi ve morfoloji başlıklı kısmında bitkinin gövde, kök, yaprak gibi organlarından alınmış etnine kesitlerin mikroskop altında incelenmesi ve elde edilen verilerin tablo haline getirildiği Selçuk Üniversitesinden Bayram Atasagun'un çalışmasından faydalanılmıştır. [2]

Çalışmamız derleme bir makale olduğundan örtüti kaynakça kısmında bulunan alıntı üç adet makaleyi detaylıca tarayarak elde etmiş olduğum bilgileri harmanladım.



Şekil 1: Kök kesitlerinin görünümü Şekil 2: Gövde kesitlerinin görünümü Şekil 3: Yaprak kesitlerinin görünümü

3. SONUÇLAR

3.1. Gastrointestinal Etki

E. angustifolia L.'nin yaprak ve çiçeklerinin karışımından hazırlanan etanol çözücülü ekstrenin on, yüz, bin µg/ml dozajlarda farelerden elde edilen ince bağırsak kas hücrelerinde doza bağlı olarak spazmolitik etki gösterdiği ve bu etkiyi yapan bileşimlerin flavonoidler ve terpenoidler olduğu bildirilmiştir [3]. Meyve ve yapraklarından hazır hale getirilen sulu ve alkolü ekstrenin indometazin sebebiyle mide ülseri hastalığında koruyucu etkisinin incelendiği bir çalışmada, ekstrelerin 400 mg/kg ve 800 mg/kg dozlarında mide ülseri indeksini anlamlı ölçüde geriletmediği belirlenmiştir.

2008 yılında yapılan bir incelemede, meyvelerin deoksikasyon ile hazırlanan ekstrenin, intragastrik yol ile uygulanması sonucu uyarılmış kolinerjik gastrik asit sekresyonu üzerinde pH'a bağlı sekresyonu engelleyici etkiye sahip olduğu açıklanmıştır. Ayrıca ekstrenin ağır yoluya alınmasının da uyarılmış kolinerjik gastrik asit salgılanmasını engellediği ancak bilinçli hayvanlarda bazal asit salgılanması üzerinde inhibe edici bir aktiviteye sahip olmadığı açıklanmıştır [3].



Şekil 4: Olgun iğde meyve görünümü



Şekil 5: Çiçek halde meyve görünümü

3.2. Antioksidan Etki

Elaeagnus angustifolia meyve ve yapraklarında yoğun olarak bulunan fenolik bileşimler özellikle ellagik asit, kafeik asit türevleri ve flavonoid glikozidler güçlü antioksidan özellikleriyle öne çıkar. Bu fitokimyasallar, sindirim sistemi üzerinde berrak serbest radikal hasarını engelleyerek hem de mukozal bütünlüğü koruyarak koruyucu etki gösterir. Örneğin, ellagik asit, mide asidinin yol açtığı lipid peroksidasyonunu azaltırken, gastrik mukozada prostaglandin sentezini destekleyerek ülser oluşum riskini hafifletir. Karaciğer üzerindeki etkiler de benzer mekanizmalarla gerçekleşir. *E. angustifolia* özlertinde bulunan terpenoid ve flavonoidler, hepatositlerde malondialdehit (MDA) düzeylerini düşürürken endojen antioksidan enzimlerin süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitesini artırır. Sonuç olarak karaciğerin detoksifikasyon kapasitesi yükselir, yağ metabolizması dengelenir ve sindirim sonrası ortaya çıkan inflamatuvar süreçler kontrol altına alınır. Tüm bu bulgular, *Elaeagnus angustifolia*'nın zengin fitokimyasal profili sayesinde yalnızca sindirim sistemini değil, karaciğer, bağırsak ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer hayatı sistemleri de çok yönlü olarak desteklediğini göstermektedir [4].

3.3. Kardiyografik Etki

2014 yılında yapılan bir çalışmada, *E. angustifolia* yapraklarından hazır hale getirilmiş su çözücülü ekstrenin, koroner arter kan akımını, sol ventrikülde oluşan basıncı ve miyokard üzerinde oluşan maksimum yükselme/alçalma hızını arttırdığı ve öte yandan miyokardiyal iskemi modellenmesinde antioksidan aktivitesi sayesinde enfarktüs boyutunu küçülttüğü bulunmuştur. Sağlıklı insanlara gıda takviyesi olarak dört haftalık iğde yağı uygulamasının kontrol grubuyla mukayese edilen bir çalışmada, plazma trigliseridlerini, toplam kolesterolü ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü önemli miktarda azaltmış, açık şekilde lipid profilini iyileştirdiği; plazmadaki üre, kreatinin, ürik asit ve glukoz seviyelerinde ciddi bir etki göstermediği görülmüştür. Araştırmada doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin kardiyovasküler etkiden sorumlu olduğu belirtilmiştir.

4. GENEL DEĞERLENDİRME

Elaeagnus angustifolia L. (İğde), fitokimyasal zenginliği, ekolojik katkılar ve farmakolojik etkileriyle sindirim sistemi, kardiyovasküler sağlık ve yara iyileşmesi gibi alanlarda önemli bir potansiyele sahiptir. Geleneksel tıptaki kullanımları, antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleriyle bilimsel olarak desteklenmektedir. Türkiye'de erozyon kontrolü ve biyolojik çeşitlilik için değerli olan iğde, farmasötik ve fonksiyonel gıda sektöründe yeterince değerlendirilmemiştir. Hazırlanmış olduğum bu çalışmalara ek olarak, iğdenin biyolojik etkilerini insan deneklerde inceleyen klinik çalışmalar artırılması gerektiğini, Türkiye'deki iğde popülasyonlarının fitokimyasal varyasyonlarının daha fazla araştırılması gerektiğini, standardize müstahzarlar geliştirilerek Türk farmakopisine dahil edilmesi gerektiğini, erozyonla mücadelede ve ağaçlandırma projelerinde iğde kullanımının teşvik edilmesi gerektiğini açıkça ifade edebildim.



Şekil 6: İğde Ağacı

KAYNAKLAR

- [1] B. Hamidpour et al., "Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent", 01 Ocak 2017, *Nazariy Journal of Medicine*.
- [2] B. Atasagun, S. Üniversitesi, S. R. M. ve T. K. ve T. K. "Bağışıklık Bilim Dergisi" b b b *Elaeagnus angustifolia* L. ve *Hippophae rhamnoides* L. subsp. *caucasica* Reuss (*Elaeagnaceae*) Taksonomisi, Anatomi, Fizyoloji ve Mikrobiyoloji Yönelim İncelemesi".
- [3] F. I. Mohammad, M. K. Al-Easa, Y. A. Shafiq, ve F. U. Afi, "Investigation of the Direct Effects of the Alcoholic Extract of *Elaeagnus angustifolia* L. (*Elaeagnaceae*) on Dispersed Isolated Smooth Muscle Cells of Guinea Pig".
- [4] Akkol, E. K., Oğuz, I., & Şenar, B. (2006). Physicochemical and pharmacological properties of *Elaeagnus angustifolia* L. *Food Chemistry*, 102(2), 331-339.
- [5] Bolcal, M., Bredimirov, S., Saur, S., Sevilier, T., Baghdadi, C., Naimed, S., Chomaz, F. and Vainili, E. (2011). Oleaster oil positively modulates plasma lipids in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(16), 8667.

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, lavanta bitkisinin biyoaktif bileşenlerini ayrıntılı bir şekilde incelemek, sağlık üzerindeki etkilerini bilimsel kaynaklara dayanarak ortaya koymak ve özellikle aromaterapi uygulamalarındaki rolünü değerlendirmektir.



Taze Lavanta



Kurutulmuş Lavanta

SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

- Sedatif ve Anksiyolitik Etki:** Linalool ve linalil asetat bileşenleri sayesinde sinir sistemini yatıştırıcı etki gösterir. Anksiyete, stres ve depresyon semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilir.
- Uyku Kalitesini Artırıcı Etki:** Aromaterapi yoluyla lavanta kullanımı, özellikle uykuya dalma süresini kısaltmak ve uykunun kalitesini artırmak amacıyla tercih edilmektedir.
- Antimikrobiyal Aktivite:** Lavanta yağı, bazı bakteri ve mantarları karşı antimikrobiyal özellik göstererek doğal koruyucu olarak işlev görebilir.
- Ağrı Azaltıcı ve Kas Gerginleştirici Etki:** Topikal uygulamalarda baş ağrısı ve kas ağrılarında rahatlama sağlayabilir.
- Yara İyileşmesini Destekleyici Etki:** Antiinflamatuvar özelliği sayesinde cilt üzerindeki tahrişlerde ve küçük yaralanmalarda iyileşme sürecini hızlandırabilir.
- Antioksidan Etki:** Lavanta, hücresel düzeyde serbest radikallerle savaşan antioksidan bileşenler içerir; bu da yaşlanmayı geciktirici ve hücre koruyucu etkiler sağlar.

GENEL BİLGİLER

Lavanta (*Lavandula spp.*), Lamiaceae (balıkbabagiller) familyasına ait, uçucu yağlar bakımından zengin antik çağlardan beri kullanılan tıbbi ve aromatik özellikleriyle bilinen çok yıllık bir bitkidir. Lavanta cinsinin yaklaşık 30 türü bulunmaktadır olup, en yaygın kullanılan türü Güney Avrupa ve Akdeniz bölgesine özgü olan *Lavandula angustifolia*'dır. Nispet çiçekleri ve keskin hoş kokusuyla dikkat çeken bitkinin en değerli kısmı olan çiçeklerden buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, sağlık ve kozmetik sektörlerinde önemli bir yer tutar. Bu yağın temel bileşenleri arasında linalool, linalil asetat, kamfen, 1,8-sineol ve borneol gibi monoterpren türevleri bulunmaktadır. Bu bileşenlerin antiinflamatuvar, antimikrobiyal, analjezik ve anksiyolitik özellikleri çeşitli bilimsel çalışmalarda kanıtlanmıştır. Geleneksel olarak yara iyileştirici, antiseptik ve böcek kovucu olarak kullanılır, günümüzde ise aromaterapi, masaj terapisi, fitoterapi ve doğal kozmetik ürünlerinde yaygın bir şekilde değerlendirilmektedir. Bitkinin hem topikal hem de inhalasyon yoluyla kullanımı mümkündür.

BİYOAKTİF BİLEŞENLERİ VE ETKİLERİ

Lavanta (*Lavandula angustifolia*), sağlık açısından değerli pek çok biyoaktif bileşen içermektedir. En yaygın ve karakteristik bileşenlerinden biri olan linalool, yatıştırıcı (sedatif), antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri ile dikkat çeker. Linalool, lavantanın sinir sistemi üzerindeki olumlu etkilerinin başlıca kaynağıdır. Bir diğer önemli bileşen linalil asetat, özellikle lavantanın aromaterapideki kullanımı açısından önemlidir; sinir sistemini tahinleştirici etkisi sayesinde stres ve kaygıyı azaltmada etkilidir. 1,8-sineol (eukaliptol) ise solunum sistemini rahatlatıcı ve antiinflamatuvar etkileriyle öne çıkmaktadır. Lavantada bulunan kafur, dolaşım destekleyici ve kas gevşetici özellik göstermektedir. Ayrıca, lavantanın yapısında bulunan flavonoidler (özellikle apigenin ve luteolin gibi), güçlü antioksidan kapasiteye sahiptir ve bu sayede hücreleri oksidatif strese koruyarak yaşlanmayı geciktirici etki gösterebilir. Fenolik bileşikler (rosmarinik asit, kafeik asit gibi), bağışıklık sistemini destekleyici ve antiinflamatuvar etkileriyle öne taşınmaktadır. Lavantanın içerdiği **tanenler**, antimikrobiyal özellikleriyle cilt sağlığını desteklerken, hafif bütürcü etkileriyle topikal kullanımlarda tercih edilmektedir. Son olarak, lavantanın kimyasal yapısında yer alan **kumarinler**, dolaşım düzenleyici ve rahatlatıcı etkiler gösterebilir. Bu biyoaktif bileşenler, lavantanın geleneksel tıptaki ve modern aromaterapideki geniş kullanım alanlarını bilimsel olarak da desteklemektedir.

ESANSİYEL YAĞININ AROMATERAPİDEKİ ÖNEMİ



Lavandula angustifolia türünden elde edilen lavanta esansiyel yağı, aromaterapiye yaygın olarak kullanılan doğal bir uçucu yağdır. İçerisinde bulunan linalool ve linalil asetat gibi bileşikler, merkezi sinir sistemi üzerinde yatıştırıcı etki göstererek stres, anksiyete ve uykusuzluk semptomlarını hafifletmektedir. Klinik çalışmalarda, lavanta yağı inhalasyonunun kortizol seviyelerini düşürdüğü ve parasempatik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, baş ağrısı ve hafif ağrılarda analjezik etkiler sağlayabildiği rapor edilmiştir. Aromaterapiye, genellikle difüzör ile solunarak veya masaj yoluyla topikal olarak uygulanmaktadır. Doğal ve yan etkisi düşük bir alternatif olarak, lavanta yağını tanımlayıcı tıpta değerli kalmaktadır.

Tablo 1: *Lavandula angustifolia* Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi

No	Bileşikler	Miktar (%)	No	Bileşikler	Miktar (%)
1	1-metoksi heksan	0.08	18	oktenil asetat	0.39
2	1-heksanol	0.06	19	kafur	6.46
3	α -pinen	0.17	20	hümeol	4.29
4	kamfen	0.31	21	terpinen-4-ol	0.24
5	β -pinen	0.19	22	kriptin	0.27
6	minen	3.43	23	α -terpineol	4.84
7	α -fildandren	0.20	24	heksil hüme	0.66
8	α -terpinen	0.15	25	borneil asetat	0.15
9	heksil asetat	1.70	26	nerol	0.85
10	1,8-sineol	9.10	27	linalil asetat	7.65
11	cis- β -osimen	1.34	28	lavandulil asetat	1.67
12	trans- β -osimen	1.77	29	heksil niflat	0.13
13	γ -terpinen	0.14	30	neril asetat	1.02
14	cis-linalil asetat	1.50	31	geraniil asetat	1.95
15	terpineol	0.32	32	β -karyofillen	0.13
16	trans-linalil oksit	0.60	33	seskiterpenik alkol	0.09
17	linalol	47.66	34	β -bisabolol	0.10

REFERANSLAR:

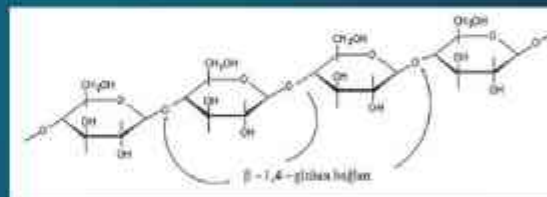
- Karakoç U. 2023. Lavanta Yağı ve Genetik Etkileşim, Epigenetik Perspektiften Sağlık Üzerine Bir İnceleme. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Lektürleri Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 15(1), 69-76.
- Habán M, Korczyk-Szabó J, Čertáková S, et al. 2023. Lavandula Species, Their Bioactive Phytochemicals, and Their Biosynthetic Regulation.
- ÖZDERİN S. 2022. Analysis of phenolic compounds in flowers and leaves of English Lavender (*Lavandula angustifolia* MILL.) using UPLC-ESI-MS/MS. Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 23(2), 1-10.
- BAĞCI G, Tebo JO, Waser L, et al. 2023. A review of the bioactive components and pharmacological properties of Lavandula species.
- KIZILAY H, ŞARER E. 2022. LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILLER UÇUCU YAĞI ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 10(2), 554-62.
- KIZILAY H, ŞARER E. 2022. LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILLER UÇUCU YAĞI ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 10(2), 554-62.

ÖZET

IR spektroskopisi, organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların tayininde ve sentez süreçlerinin doğrulanmasında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Çalışma kapsamında, deneysel olarak elde edilen IR spektrumları, bilgisayar destekli moleküler modelleme ve simülasyon teknikleriyle karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, fonksiyonel grupların varlığı ve konumları açısından değerlendirilmiş, modelleme sonuçları ile deneysel bulguların uyumu incelenmiştir. Ayrıca, hesaplanan simülasyonların doğruluk düzeyi ve IR spektroskopisindeki analitik katkıları tartışılmıştır. Bu bağlamda, moleküler yapıların karakterizasyonunda bilgisayar destekli analizlerin sağladığı avantajlar ortaya konmuştur. Sonuç olarak, deneysel ve hesaplamalı IR analizlerinin birlikte kullanımıyla, karboksimetil selülozun yapısal özellikleri ayrıntılı şekilde belirlenmiş ve titreşim spektroskopisinin anlaşılmasına katkı sağlanmıştır.

GİRİŞ

Selüloz, canlı hücre duvarının temel bileşeni olan doğal bir polimerdir. Son yıllarda, bakteriyel yolla elde edilen ve bakteriyel selüloza kıyasla daha saf, yüksek su tutma kapasiteli ve üretimi kolay olan bakteriyel selüloz ön plana çıkmıştır. Artan kullanımına paralel olarak, bakteriyel selülozdan türetilen yeni bileşiklerden biri olan karboksimetil selüloz (CMC) bu tez kapsamında incelenmiştir. Tezde ilk olarak, bakteriyel selülozdan sentezlenen karboksimetil selülozun FT-IR spektroskopisi ile deneysel analizi yapılmıştır. Ardından molekülün bilgisayar modeli oluşturularak moleküler modelleme yoluyla teorik IR spektrumu hesaplanmış ve bu veriler karşılaştırılarak molekülün karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1: Selülozun kimyasal yapısı (I)

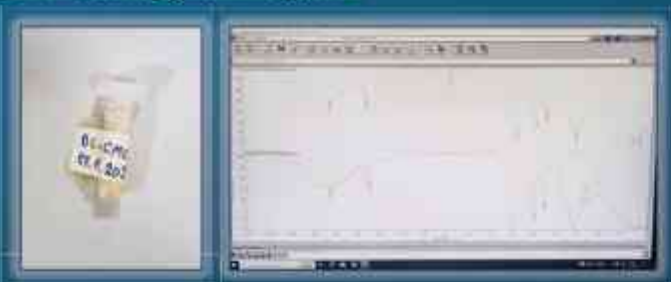
MATERYAL - METOT

IR Spektrumunun Deneysel Elde Edilmesi:

Molekülün IR spektrumunu elde etmek amacıyla, cihazın bağlı olduğu bilgisayar üzerinden analiz yazılımı açılarak öncelikle background spektrumu alındı. Bu işlem, ATR ünitesi boştken gerçekleştirildi ve ortamdaki gelebilecek istenmeyen titreşimlerin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla yapıldı. Ardından, test formundaki numuneden (Şekil 2) uygun miktarda alınılarak ATR ünitesi üzerine yerleştirildi ve üzerine yeterli düzeyde basınç uygulandı. Numune hazırlandıktan sonra tarama işlemi başlatıldı ve numune adı sisteme girildi. Tarama tamamlandıktan sonra elde edilen IR spektrumu (Şekil 3) ekrana yansıtıldı, karakteristik pikler işaretlendi ve veriler uygun formata kaydedildi.

IR Spektrumunun Moleküler Modelleme ile Elde Edilmesi:

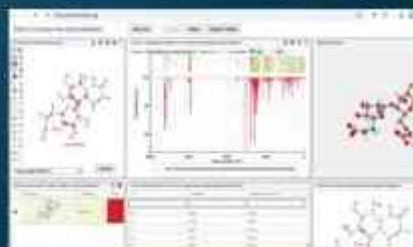
Molekülün IR spektrumunu teorik olarak hesaplamak için ilk olarak Avogadro yazılımı kullanılarak molekülün yapısı oluşturuldu. Bu amaçla, Avogadro kütüphanesindeki glukopiranoz monomeri temel alınarak alfa-D-glukopiranoz seçildi. Ardından, bu moleküle $\text{CH}_2(\text{OH})\text{COOH}$ karboksimetil grubu eklendi ve benzer şekilde ikinci bir molekül oluşturuldu, bu iki yapı birleştirilerek CMC polimeri elde edildi. Oluşturulan molekülün bağ uzunlukları ve açıları optimize edildi. Elde edilen moleküler yapı, *.mol formatında kaydedilerek IR hesaplama platformuna (<http://www.chemcraft.net/>) yüklendi. Platform, molekülün IR spektrumunu hesaplayarak etkileşimli bir şekilde titreşim animasyonları sundu ve spektrumun farklı bölgelerinin hangi moleküler yapılarla ilişkilendirildiğini gösterdi.



Şekil 2: Test Numune



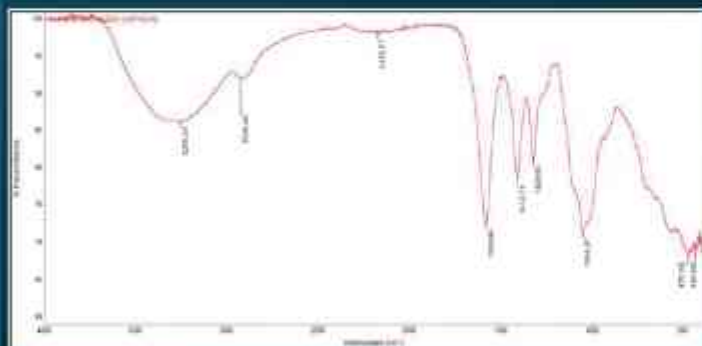
Şekil 3: Numunenin IR Spektrumu



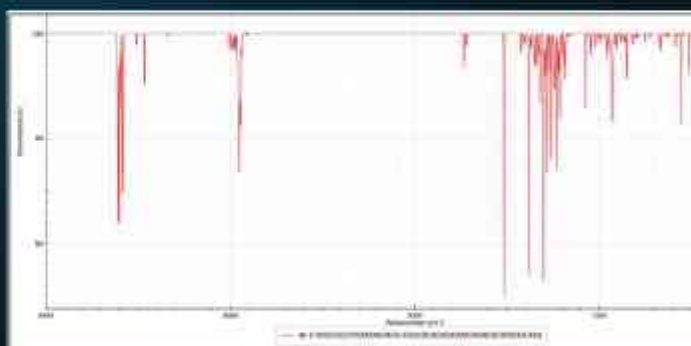
Şekil 4: IR Hesaplama Platformu (2)

BULGULAR

Teorik olarak hesaplanan ve deneysel olarak elde edilen IR spektrumları karşılaştırıldığında, benzerlikler ve farklılıklar gözlemlenmiştir.



Şekil 5: Deneysel Olarak Elde Edilen Spektrum Bölgesi



Şekil 6: Moleküler Modelleme ile Elde Edilen Spektrum Bölgesi

SONUÇ VE TARTIŞMA

IR spektroskopisinin hesaplamalı yöntemlerle entegrasyonu, titreşim spektroskopisini daha hızlı ve doğru bir şekilde anlamamıza olarak tanınmaktadır. Ancak, çözülmesi gereken bazı problemler bulunmaktadır. Özellikle, 1500 cm^{-1} altındaki parmak izi bölgesindeki bantlaşmalar, teorik ve deneysel spektrumlar arasında tam bir örtüşme göstermemektedir. Bunun nedeni, Cheminfo.org gibi ücretsiz uygulamaların molekül büyüklüğü konusunda getirdiği sınırlamalardır. CMC molekülü, bu sınırlamalar nedeniyle tam olarak modelleme yapılamamış ve tek bir birim olarak düzenlenmiştir. Bu da, düşük dalga boyu bölgelerinde bazı farklılıklara yol açmıştır. Gelişmiş ve sınırsız molekül büyüklüğü desteği sunan programlar, daha kesin ve doğru sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca, FT-IR deneyinde ortamın neminin etkisiyle 2176 cm^{-1} 'de hatalı bir pik gözlemlenmiştir. Bu tür hataların önüne geçmek için çevresel faktörlerin kontrolü önemlidir; bu da cihaz bakımı ve kalibrasyonunun düzenli olarak yapılmasını gerektirir.

REFERANSLAR:

1. Scaram, G. A. (2006). Polysaccharides. Loma University.
2. Jableka, K. M., Poley, L., & Smith, B. (2011). Making out of the infrared: Interactive web environment for the teaching of infrared spectroscopy. *Journal of Chemical Education*, 88(7), 2174-2177. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemeduc.1c00111>

ABSTRACT

This study explores the essential metals required for human health, their physiological roles, and the methodologies for analyzing trace elements in biological fluids. The research categorizes chemical elements into three groups based on their concentration in the body: macroelements, trace elements, and ultra-trace elements. The focus is on metals such as calcium, copper, cobalt, iron, magnesium, manganese, molybdenum, potassium, sodium, and zinc, detailing their daily allowances, functions, and dietary sources. The challenges associated with analyzing trace elements in complex biological matrices like blood and urine are discussed, alongside a review of analytical techniques such as atomic absorption spectrometry (AAS), inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), and ion-selective electrodes (ISE). The study highlights the importance of accurate measurement methods for clinical diagnostics and emphasizes the need for standardized protocols to ensure precision and reliability in trace element analysis.

INTRODUCTION

H
Li
Na
K
Rb
Cs
Ba

Figure 2. This image shows the distribution of the twenty essential elements in the body green colored.

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

Metals play a critical role in maintaining human health, serving as cofactors for enzymes, supporting metabolic processes, and ensuring proper physiological function. Essential metals such as calcium, iron, and zinc are indispensable for bone health, oxygen transport, and immune function, respectively. However, imbalances in these elements—whether deficiency or excess—can lead to severe health complications, including neurological disorders, cardiovascular diseases, and metabolic dysfunctions. The analysis of trace elements in biological fluids presents significant challenges due to the complex matrix composition of samples like blood and urine, which contain organic constituents, proteins, and high salt concentrations. Traditional and advanced analytical techniques, including flame photometry, spectrophotometry, and laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), have been employed to measure these elements with varying degrees of accuracy and sensitivity. Despite technological advancements, issues such as spectral interferences, sample preparation complexities, and the need for high-cost instrumentation persist. This study aims to review the physiological roles of essential metals, evaluate the efficacy of current analytical methodologies, and discuss their clinical applications. By addressing the limitations and advantages of these techniques, the research seeks to contribute to the development of more reliable and accessible methods for trace element analysis in biological samples.

GENERAL INFORMATION

Essential elements for Human Health

Human health relies on a variety of essential metals that support key physiological functions. These metals are categorized as macronutrients, trace elements, and ultra-trace elements based on their concentrations in the body.

ESSENTIAL ELEMENTS FOR HUMANS

There are 118 elements in the periodic table, but which of them are essential for human life? Here we look in on the ones we can't live without and the roles they play.

ELEMENTAL COMPOSITION OF THE HUMAN BODY BY MASS

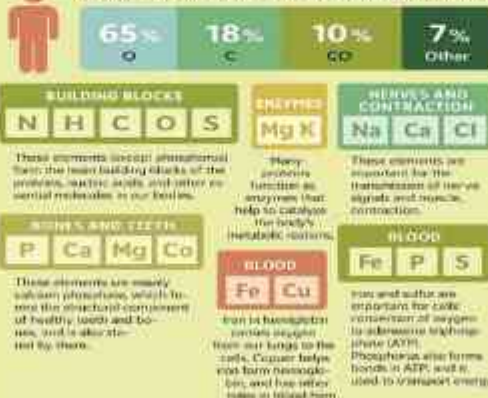


Figure 2. This image shows the distribution of essential elements in the human body and their main functions

Biological Fluids as test material

Urine: A key biological fluid for waste elimination and disease diagnosis. It contains water, salts, urea, and various toxins, and serves as an important marker for metabolic processes and health status.

Blood: Contains red blood cells, white blood cells, platelets, and plasma, playing a vital role in transporting oxygen, nutrients, and waste products. Blood plasma is rich in water, proteins (albumin, globulin), and electrolytes like sodium, potassium, and calcium, essential for overall body functions. These metals and biological fluids are integral to maintaining health, with imbalances leading to various health issues. Proper intake through diet and monitoring via biological samples are essential for diagnosis and treatment.

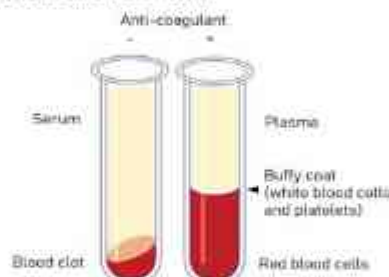


Figure 3. difference between plasma and serum

RESULT

Obbed et al. compared three methods—ion-selective electrode (ISE), flame photometry, and spectrophotometry to measure serum sodium and potassium in Yemeni patients with renal disease. They found all methods to be safe and accurate, with indirect ISE being the most commonly used.

Malandain et al. reviewed hyponatremia studies and noted that indirect potentiometry was the most common method for sodium analysis, with flame spectrometry becoming less frequent.

Ferrão et al. highlighted potentiometric and colorimetric methods for urine analysis, with atomic absorption spectrometry being accurate but underused due to cost. Ivanenko et al. discussed various spectroscopic techniques, including ICP-MS, for trace metal analysis, emphasizing the advantages of high-resolution methods. Hall et al. and Espinoza Cruz et al. focused on improving zinc and electrolyte measurements using AAS, ICP-OES, and MP-AES, with MP-AES offering a cost-effective alternative. Lastly, laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) was found to provide real-time, precise electrolyte measurements in blood serum. Overall, these methods continue to evolve, improving precision and accessibility for clinical diagnostics. Some metals, such as copper, are mostly bound to enzymes or proteins, making them difficult to measure, such as copper bound to the enzyme ceruloplasmin.

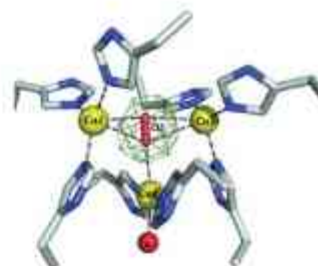


Figure 4. An image shows copper bound to ceruloplasmin

CONCLUSION

The study highlights the crucial roles of essential metals like calcium and iron in health, with imbalances leading to conditions such as osteoporosis and anemia. It evaluates laboratory techniques for measuring electrolytes and trace elements, noting a shift from flame photometry to potentiometric methods like indirect ion-selective electrodes (ISE) for their speed and precision. However, ISE can be inaccurate in certain conditions. Spectrophotometric methods are cost-effective but prone to interference, while advanced techniques like AAS and ICP-MS offer high accuracy but are costly. Innovations like MP-AES and LIBS, with machine learning, show promise for real-time, portable testing. Challenges remain in standardizing methods and ensuring accuracy in complex samples. Further research is needed to optimize these methods for routine clinical use. The choice of technique depends on clinical needs, cost, and feasibility, with emerging technologies potentially bridging the gap between laboratory and bedside testing.

ÖZET

"Çiçeklerin kraliçesi" olarak bilinen gül, tarih boyunca özellikle kokusuyla ilgi görmüş ve günümüzde Türkiye'de ticari amaçla yaygın şekilde yetiştirilmektedir. Gül yağı, suyu, konkreri ve absolüti gibi ürünler; kozmetik, parfümeri ve aromaterapi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Bu derleme çalışmada, Türkiye'de yetiştirilen gül türlerinden elde edilen uçucu organik bileşikler konu alan, son 15 yıla ait bilimsel yayınlar incelenmiştir. Çalışmalarda buhar distilasyonu, çözücü ekstraksiyonu ve headspace gibi yöntemlerle elde edilen örnekler; GC ve GC/MS gibi analiz teknikleriyle değerlendirilmiştir. Bulgulara göre sineriolol, geraniol, nerol, linalool ve feniletli alkol ana bileşenler olarak belirlenmiş; oranlarının tür, bölge, iklim ve uygulanan işleme göre değiştiği saptanmıştır. Bu bileşikler, gül yağının karakteristik kokusunu belirlerken aynı zamanda antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi farmakolojik etkiler göstermektedir. Türkiye'nin bu alandaki çeşitliliği ve potansiyelinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

GİRİŞ

Gül, Rosaceae familyasına ait, yaklaşık 100-120 türü kapsayan ve tüm dünyada yaygın olarak süs bitkisi olarak yetiştirilen bir bitkidir. Endüstriyel gül (*Rosa damascena* Mill.), Türkiye'nin Isparta ve çevresinde yaygın olarak yetiştirilmektedir. Bu tür, içerdiği uçucu yağlar nedeniyle yüksek ekonomik değere sahiptir. Gül ve benzeri bitkilerden uçucu bileşiklerin elde edilmesinde büyük ölçekli ve laboratuvar ölçekli yöntemler uygulanmaktadır.

Büyük Ölçekli Uçucu Bileşik Elde Etme Yöntemleri

Distilasyon

- Su Distilasyonu
- Buhar Distilasyonu
- Vakum Distilasyonu

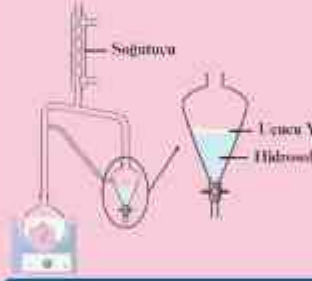
Ekstraksiyon

- Geleneksel Yöntemler (Sürekli e. ve maserasyon vb.)
- Gelişmiş Yöntemler (Süperkritik sıvı e. ve mikrodalga e. vb.)

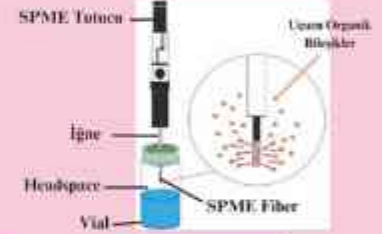
Mekanik Yöntem

- Soğuk Presleme

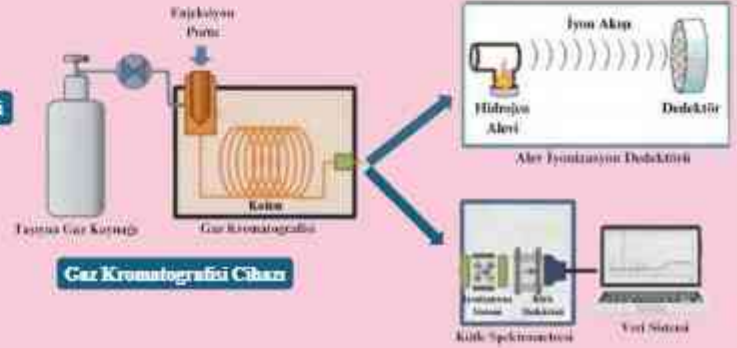
Laboratuvar Ölçekli Uçucu Bileşik Elde Etme Yöntemleri



Clevenger Tipi Aparatda Hidrodistilasyon



HS-SPME Sistemi



Gas Kromatografisi Cihazı

BULGULAR



Gül yağının (*Rosa damascena*) ana uçucu bileşenleri ve gülden elde edilen uçucu yağ ürünleri

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Türkiye'de yetiştirilen gül türlerinin uçucu organik bileşenlerini konu alan literatür taramasıdır. Herhangi bir deneysel analiz yapılmamış, bilimsel makaleler, yüksek lisans ve doktora tezleri ile güvenilir veri tabanlarındaki yayınlar incelenmiştir. Tarama sürecinde "uçucu bileşenler", "gül yağı", "distilasyon", "Türkiye gülleri", "gas kromatografisi", "*Rosa damascena*" gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. Konuyla yakından ilişkili sonuçlar içeren çalışmalar seçilerek, yöntemleri ve bulguları detaylıca analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, tezin amacına uygun şekilde değerlendirilerek derleme çalışması oluşturulmuştur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

İncelenen çalışmalarda en sık rapor edilen uçucu bileşenlerin oranları, kullanılan elde edilme yöntemi, örneklem zamanı, gül türü ve yetiştigi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Özellikle headspace yöntemi, daha uçucu ve özgün aromatik bileşenleri yakalamada distilasyon yöntemlerine kıyasla avantaj sağlamaktadır. *R. damascena* türünün Isparta bölgesindeki yüksek verimliliği, bölgesel iklim koşulları ve geleneksel üretim teknikleriyle ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak, Türkiye'deki gül türleri uçucu organik bileşenler açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda yöntem seçimi, standartizasyon ve karşılaştırmalı analizler, bilgi birikimini derinleştirecektir.

REFERANSLAR:

1. Örsneli Kart, M. C., İlio, M., & Dönürcan, V. (2012). Türkiye'de Yetiştirilen Gül (*Rosa damascena*) Gülden ve Tazelemin Çiçekli, Bırcı, Polifenol, Dergisi, 7(7), 124-129.
2. Yaman, T. (2022). Gül yağı ekstraksiyonu için en uygun yöntemlerin araştırılması, uçucu yağ bileşenleri ve proses ekstraksiyon etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
3. Güçlüoğlu, V., İlio, M., Söğüt, S., Şeyma, A., Özdemir, A., Schmidt, E., & Özdemir, L. (2008). Comparative evaluation of antimicrobial activity and composition of rose oils from various geographic origins, in particular Bulgarian rose oil. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(7), 1227-1237. <https://doi.org/10.1002/jps.20070>

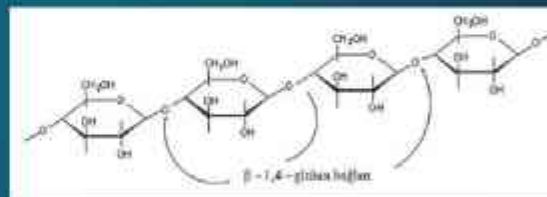
Doğukan ADAŞ, Aslihan SÜMER
2012001019@ogrenci.sbu.edu.tr
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi

ÖZET

IR spektroskopisi, organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların tayininde ve sentez süreçlerinin doğrulanmasında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Çalışma kapsamında, deneysel olarak elde edilen IR spektrumları, bilgisayar destekli moleküler modelleme ve simülasyon teknikleriyle karşılaştırılabilir olarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, fonksiyonel grupların varlığı ve konumları açısından değerlendirilmiş, modelleme sonuçları ile deneysel bulguların uyumu incelenmiştir. Ayrıca, hesaplanan simülasyonların doğruluk düzeyi ve IR spektroskopisindeki analitik katkıları tartışılmıştır. Bu bağlamda, moleküler yapıların karakterizasyonunda bilgisayar destekli analizlerin sağladığı avantajlar ortaya konmuştur. Sonuç olarak, deneysel ve hesaplamalı IR analizlerinin birlikte kullanımıyla, karboksimetil selülozun yapısal özellikleri ayrıntılı şekilde belirlenmiş ve titreşim spektroskopisinin anlaşılmasına katkı sağlanmıştır.

GİRİŞ

Selüloz, canlı hücre duvarının temel bileşeni olan doğal bir polimerdir. Son yıllarda, bakteriyel yolla elde edilen ve bakteriyel selüloza kıyasla daha saf, yüksek su tutma kapasiteli ve üretimi kolay olan bakteriyel selüloz ön plana çıkmıştır. Artan kullanımına paralel olarak, bakteriyel selülozdan türetilen yeni bileşiklerden biri olan karboksimetil selüloz (CMC) bu tez kapsamında incelenmiştir. Tezde ilk olarak, bakteriyel selülozdan sentezlenen karboksimetil selülozun FT-IR spektroskopisi ile deneysel analizi yapılmıştır. Ardından molekülün bilgisayar modeli oluşturularak moleküler modelleme yoluyla teorik IR spektrumu hesaplanmış ve bu veriler karşılaştırılarak molekülün karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1: Selülozun kimyasal yapısı (I)

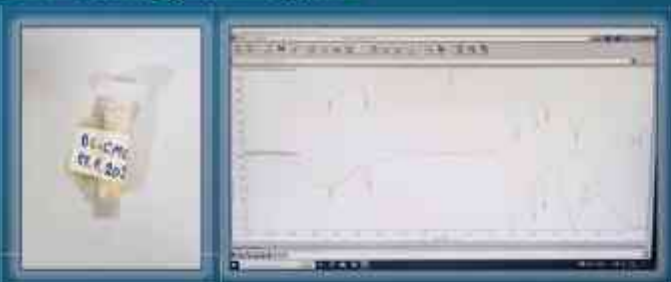
MATERYAL - METOT

IR Spektrumunun Deneysel Elde Edilmesi:

Molekülün IR spektrumunu elde etmek amacıyla, cihazın bağlı olduğu bilgisayar üzerinden analiz yazılımı açılarak öncelikle background spektrumu alındı. Bu işlem, ATR ünitesi boştken gerçekleştirildi ve ortamdaki gelebilecek istenmeyen titreşimlerin etkisini ortadan kaldırmak amacıyla yapıldı. Ardından, test formundaki numunadan (Şekil 2) uygun miktarda alınılarak ATR ünitesi üzerine yerleştirildi ve üzerine yeterli düzeyde basınç uygulandı. Numune hazırlandıktan sonra tarama işlemi başlatıldı ve numune adı sisteme girildi. Tarama tamamlandıktan sonra elde edilen IR spektrumu (Şekil 3) ekrana yansıtıldı, karakteristik pikler işaretlendi ve veriler uygun formata kaydedildi.

IR Spektrumunun Moleküler Modelleme ile Elde Edilmesi:

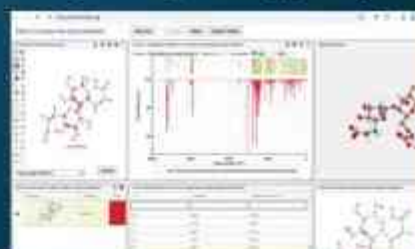
Molekülün IR spektrumunu teorik olarak hesaplamak için ilk olarak Avogadro yazılımı kullanılarak molekülün yapısı oluşturuldu. Bu amaçla, Avogadro kütüphanesindeki glukopiranoz monomeri temel alınarak alfa-D-glukopiranoz seçildi. Ardından, bu moleküle $\text{CH}_2(\text{OH})\text{COOH}$ karboksimetil grubu eklendi ve benzer şekilde ikinci bir molekül oluşturuldu, bu iki yapı birleştirilerek CMC polimeri elde edildi. Oluşturulan molekülün bağ uzunlukları ve açıları optimize edildi. Elde edilen moleküler yapı, *.mol formatında kaydedilerek IR hesaplama platformuna (<http://www.cheminformatics.org>) yüklendi. Platform, molekülün IR spektrumunu hesaplayarak etkileşimli bir şekilde titreşim animasyonları sundu ve spektrumun farklı bölgelerinin hangi moleküler yapılarla ilişkilendirildiğini gösterdi.



Şekil 2: Test Numune



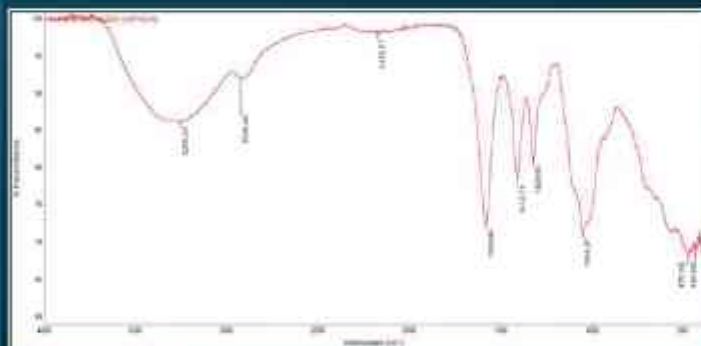
Şekil 3: Numunenin IR Spektrumu



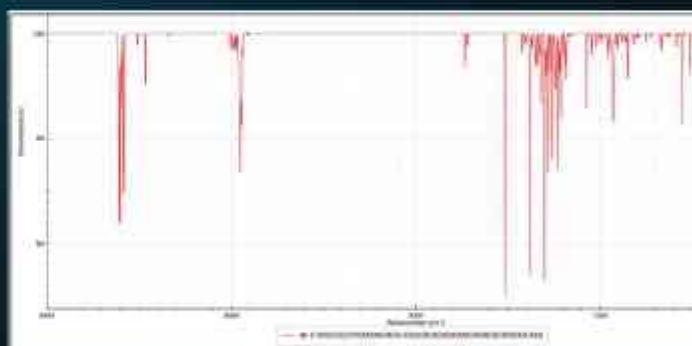
Şekil 4: IR Hesaplama Platformu (2)

BULGULAR

Teorik olarak hesaplanan ve deneysel olarak elde edilen IR spektrumları karşılaştırıldığında, benzerlikler ve farklılıklar gözlemlenmiştir.



Şekil 5: Deneysel Olarak Elde Edilen Spektrum Bölgesi



Şekil 6: Moleküler Modelleme ile Elde Edilen Spektrum Bölgesi

SONUÇ VE TARTIŞMA

IR spektroskopisinin hesaplamalı yöntemlerle entegrasyonu, titreşim spektroskopisini daha hızlı ve doğru bir şekilde anlamamıza olasıdır. Ancak, çözülmesi gereken bazı problemler bulunmaktadır. Özellikle, 1500 cm^{-1} altındaki parmak izi bölgesindeki bantlaşmalar, teorik ve deneysel spektrumlar arasında tam bir örtüşme göstermemektedir. Bunun nedeni, Cheminfo.org gibi ücretsiz uygulamaların molekül büyüklüğü konusunda getirdiği sınırlamalardır. CMC molekülü, bu sınırlamalar nedeniyle tam olarak modelleme yapılamamış ve tek bir birim olarak düzenlenmiştir. Bu da, düşük dalga boyu bölgelerinde bazı farklılıklara yol açmıştır. Gelişmiş ve sınırsız molekül büyüklüğü desteği sunan programlar, daha kesin ve doğru sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca, FT-IR deneyinde ortamın neminin etkisiyle 2176 cm^{-1} 'de hatalı bir pik gözlemlenmiştir. Bu tür hataların önüne geçmek için çevresel faktörlerin kontrolü önemlidir; bu da cihaz bakımı ve kalibrasyonunun düzenli olarak yapılmasını gerektirir.

REFERANSLAR:

1. Scamun, G. A. (2006). Polysaccharides. Loma University.
2. Jablecka, K. M., Poley, L., & Smith, B. (2021). Making out-of-focus vibrational spectra: Interactive web environment for the teaching of infrared spectroscopy. *Journal of Chemical Education*, 98(7), 2174-2177. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemeduc.1c00111>

ABSTRACT

This study explores the essential metals required for human health, their physiological roles, and the methodologies for analyzing trace elements in biological fluids. The research categorizes chemical elements into three groups based on their concentration in the body: macroelements, trace elements, and ultra-trace elements. The focus is on metals such as calcium, copper, cobalt, iron, magnesium, manganese, molybdenum, potassium, sodium, and zinc, detailing their daily allowances, functions, and dietary sources. The challenges associated with analyzing trace elements in complex biological matrices like blood and urine are discussed, alongside a review of analytical techniques such as atomic absorption spectrometry (AAS), inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), and ion-selective electrodes (ISE). The study highlights the importance of accurate measurement methods for clinical diagnostics and emphasizes the need for standardized protocols to ensure precision and reliability in trace element analysis.

INTRODUCTION

H
Li
Na
K
Rb
Cs
Ba

Figure 2. This image shows the distribution of the twenty essential elements in the body green colored.

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

Metals play a critical role in maintaining human health, serving as cofactors for enzymes, supporting metabolic processes, and ensuring proper physiological function. Essential metals such as calcium, iron, and zinc are indispensable for bone health, oxygen transport, and immune function, respectively. However, imbalances in these elements—whether deficiency or excess—can lead to severe health complications, including neurological disorders, cardiovascular diseases, and metabolic dysfunctions. The analysis of trace elements in biological fluids presents significant challenges due to the complex matrix composition of samples like blood and urine, which contain organic constituents, proteins, and high salt concentrations. Traditional and advanced analytical techniques, including flame photometry, spectrophotometry, and laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS), have been employed to measure these elements with varying degrees of accuracy and sensitivity. Despite technological advancements, issues such as spectral interferences, sample preparation complexities, and the need for high-cost instrumentation persist. This study aims to review the physiological roles of essential metals, evaluate the efficacy of current analytical methodologies, and discuss their clinical applications. By addressing the limitations and advantages of these techniques, the research seeks to contribute to the development of more reliable and accessible methods for trace element analysis in biological samples.

GENERAL INFORMATION

Essential elements for Human Health

Human health relies on a variety of essential metals that support key physiological functions. These metals are categorized as macronutrients, trace elements, and ultra-trace elements based on their concentrations in the body.

ESSENTIAL ELEMENTS FOR HUMANS

There are 118 elements in the periodic table, but which of them are essential for human life? Here we look in on the ones we can't live without and the roles they play.

ELEMENTAL COMPOSITION OF THE HUMAN BODY BY MASS

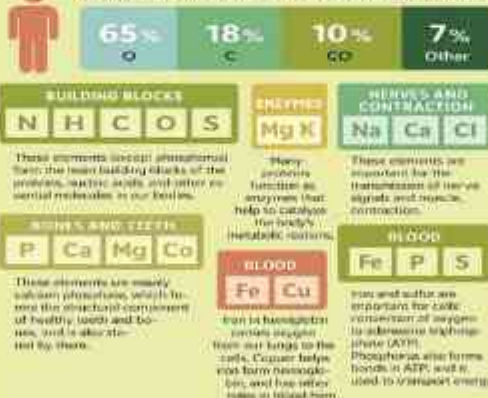


Figure 2. This image shows the distribution of essential elements in the human body and their main functions

Biological Fluids as test material

Urine: A key biological fluid for waste elimination and disease diagnosis. It contains water, salts, urea, and various toxins, and serves as an important marker for metabolic processes and health status.

Blood: Contains red blood cells, white blood cells, platelets, and plasma, playing a vital role in transporting oxygen, nutrients, and waste products. Blood plasma is rich in water, proteins (albumin, globulin), and electrolytes like sodium, potassium, and calcium, essential for overall body functions. These metals and biological fluids are integral to maintaining health, with imbalances leading to various health issues. Proper intake through diet and monitoring via biological samples are essential for diagnosis and treatment.

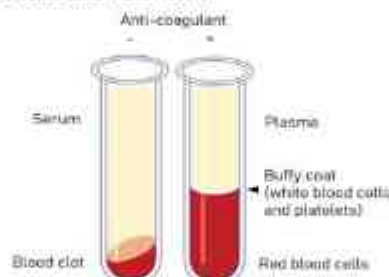


Figure 3. difference between plasma and serum

RESULT

Obbed et al. compared three methods—ion-selective electrode (ISE), flame photometry, and spectrophotometry to measure serum sodium and potassium in Yemeni patients with renal disease. They found all methods to be safe and accurate, with indirect ISE being the most commonly used.

Malandain et al. reviewed hyponatremia studies and noted that indirect potentiometry was the most common method for sodium analysis, with flame spectrometry becoming less frequent.

Ferrão et al. highlighted potentiometric and colorimetric methods for urine analysis, with atomic absorption spectrometry being accurate but underused due to cost. Ivanenko et al. discussed various spectroscopic techniques, including ICP-MS, for trace metal analysis, emphasizing the advantages of high-resolution methods. Hall et al. and Espinoza Cruz et al. focused on improving zinc and electrolyte measurements using AAS, ICP-OES, and MP-AES, with MP-AES offering a cost-effective alternative. Lastly, laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) was found to provide real-time, precise electrolyte measurements in blood serum. Overall, these methods continue to evolve, improving precision and accessibility for clinical diagnostics. Some metals, such as copper, are mostly bound to enzymes or proteins, making them difficult to measure, such as copper bound to the enzyme ceruloplasmin.

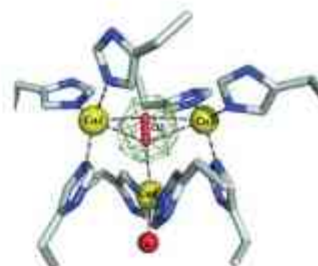


Figure 4. An image shows copper bound to ceruloplasmin

CONCLUSION

The study highlights the crucial roles of essential metals like calcium and iron in health, with imbalances leading to conditions such as osteoporosis and anemia. It evaluates laboratory techniques for measuring electrolytes and trace elements, noting a shift from flame photometry to potentiometric methods like indirect ion-selective electrodes (ISE) for their speed and precision. However, ISE can be inaccurate in certain conditions. Spectrophotometric methods are cost-effective but prone to interference, while advanced techniques like AAS and ICP-MS offer high accuracy but are costly. Innovations like MP-AES and LIBS, with machine learning, show promise for real-time, portable testing. Challenges remain in standardizing methods and ensuring accuracy in complex samples. Further research is needed to optimize these methods for routine clinical use. The choice of technique depends on clinical needs, cost, and feasibility, with emerging technologies potentially bridging the gap between laboratory and bedside testing.

GİRİŞ

Sahte ilaç: Kimlik ve/veya kaynak açısından kasıtlı ve hileli olarak yanlış etiketlenen, doğru veya yanlış içerikli, etken madde yerine başka madde konulan, eksik etken maddeli veya sahte ambalajlı ürünlerdir.

Sahte Bitkisel Ürün: Etiketinde veya pazarlamasında doğal, bitkisel veya bitki bazlı olduğu iddia edilmesine rağmen, gerçekte bu özellikleri taşımayan, içerik, üretim veya etki açısından yanlış olan ürünlerdir.

Sahte Takviye Edici Gıda: Üretiminde, işlenmesinde, taşınmasında veya dağıtımında alınan tedbirlerden en az birinin ihlal edilmesi sonucu ortaya çıkan sağlığa zararlı gıdalardır.

Sahte Kozmetik Ürün: Orijinal bir markanın adı, logosu, ambalajı veya tasarımları taklit edilerek üretilen, içeriği, üretimi yeri ve güvenilirliği bilinmeyen, genellikle merdiven altı yöntemlerle yapılan ve yasal onaylara sahip olmayan ürünlerdir.

Dünyada Sahte Ürün Piyasası



Sahte ürünlerin yasadışı ticareti, dünyada ve Türkiye'de hem ekonomi hem de halk sağlığı açısından büyüyen bir tehdit oluşturmaktadır. Sahte ürünler hem marka sahipleri hem toplum hem de kullanıcı için çok ciddi etkilere sahip olabilir. Marka sahipleri açısından bakarsak; marka satış adetlerinde ve fiyatlarında düşüş yaşanabilir, marka değeri düşebilir. Toplum için bakarsak; gerilemeye, istihdam kaybına ve yolsuzlukta artış yaşanmasına sebep olabilir. Kullanıcı için bakarsak da; bu konu en ciddi olandır, çünkü kişinin sağlığı kötüye gidebilir. Satın alınan ürünün etkisiz olmasının yanı sıra ürün kullanıcının ölümine sebep olabilir.

Sahte ürünler arasında yer alan sahte ilaçlar insan sağlığı açısından en tehlikeli olundurlar. Sahte ilaçlar, görünüşte orijinal olsalar da yanlış veya eksik bileşenler içerebilir; bu da ciddi sağlık riskleri doğurur. Sahte ilaçlar, küresel ilaç pazarının %10'undan fazlasını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, geliştirmekte olan ülkelerdeki ilaçların %60'ının, gelişmiş ülkelerdeki ilaçların ise %20'sinin sahte olduğunu tahmin etmektedir.

Sahte bitkisel ürünler ve takviye edici gıdaların sayısı COVID-19'un etkisiyle son yıllarda epeyce artmıştır. Özellikle bağışıklık sistemini desteklediğini iddia eden ürünlerde sahtecilik çok daha fazladır. Bu ürünler etkisiz, zararlı madde içeren, taklit ambalajlı ve toksik içerikli olarak ayrılabilirler.

Kozmetik ürünlerde sahtecilik e-ticaretin de etkisiyle hızla büyüyen küresel bir sorundur. Bu ürünlerde arsenik, kurşun ve bakteri gibi ciddi sağlık riskleri taşıyan ürünler bulunabilir.

Sahte Ürün Artışının Sebepleri



ÖZET

Ülkemizde ilaçlar, bitkisel ürünler, takviye edici gıdalar ve kozmetiklerde sahtecilikten kaynaklanan sağlık sorunları ve ölümler artmaktadır. Bu durum, sahte ürünlerle mücadelede etkili yöntem ve teknolojilere duyulan ihtiyacı artırmıştır. Sağlık Bakanlığı, Tarım ve Orman Bakanlığı, Türkiye Tıbbi Cihaz Kurumu (TITCK) ve Adli Tıp Kurumu bu alanda çeşitli çalışmalar yürütmektedir. İlaçlarda sahteciliğe karşı İlaç Takip Sistemi (ITS), kozmetikte Ürün Takip Sistemi (ÜTS) uygulanmakta; bitkisel ürün ve takviye edici gıdalar için de düzenli denetimler ve analizler yapılmaktadır. Adli Tıp Kurumu ve TITCK, sahte ürünlerin tespitinde bilimsel analizlerle hukuki süreçlere destek vermektedir. Çalışmada, sahte ürünlerin tanımı, riskleri, mücadele yöntemleri ve mevcut uygulamaların etkinliği incelenmiştir.

MATERYAL – METOT

Bu derleme tez çalışmasında, Türkiye'de sahte ilaç, bitkisel ürün, takviye edici gıda ve kozmetik ürünlere yönelik sahteciliğin önlenmesi ve tespitine dair yöntemler sistematik literatür taraması ile incelenmiştir. Google Scholar, PubMed, Science Direct ve DergiPark gibi veri tabanları kullanılarak güvenilir ve konuyla ilgili yayınlar seçilmiştir. Çalışmalarda kullanılan analiz teknikleri, denetim stratejileri ve mevzuat uygulamaları detaylı şekilde değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan literatür taramaları sonucunda sahte ürünlerin halk sağlığına, ekonomiye ve topluma ciddi zararlar verdiği belirlenmiştir. ITS ve ÜTS gibi uygulamaların etkili olduğu görülmektedir. Birlikte, sahte ürünler hala internet üzerinden ve kayıt dışı yollarla piyasaya girmektedir. Denetim, yaptırım ve cezaların yetersiz olması sebebiyle bu alandaki sahteciliğin önüne geçilememektedir. Laboratuvar analizleri sahte ürün tespitinde güvenilir bulunmuştur. Etkili mücadele için denetimlerin artırılması, teknolojik altyapının güçlendirilmesi ve halkın bilinçlendirilmesi önerilmiştir.

BULGULAR

Sahte Ürün Tespit Teknolojileri

Görsel İncelemeler		Fiziksel ve Kimyasal İncelemeler
Ambalaj İncelemeleri	Ürün Formu İncelemeleri	
- Fiyat rakamı postası farkı olanlar - Ambalaj renk tonu farkı olanlar - Kupür çerçeve büyüklüğü farkı olanlar - Ambalaj rengi farkı olanlar	- Üründe ufalauma, renk bozulması veya topaklanma olması - Katı ürünler için şekil, renk veya koku farklılığı - Sıvı ürünler için tortu, köpük veya ayrışma olması	- Kırılma indisi ölçümü - Çözünme testleri - Kapiller elektroforez - Kalorimetrik yöntemler - Yüksek performanslı sıvı kromatografisi - Gaz kromatografisi - Kütle spektroskopisi - Nükleer manyetik rezonans - İnce tabaka kromatografisi

Sahte Ürünlere Karşı Alınan Önlemler ve Yapılan Uygulamalar

1D Barkod



Hologram



2D Barkod



RFID Etiketi



QR Kod



Blok Zincir



Sahte İlaç Satış İle İlgili Önlemler

- İlaç Takip Sistemi (ITS)
- Eczane dışı ilaç satışının yasaklanması
- Düzenli araştırma, inceleme ve denetimlerle sahte ilaçları ortaya çıkarma
- Sahte ilaçlarla karşılaşıldığında etkin vaka yönetimi sağlayarak başka olayları önleme

Sahte Bitkisel Ürünler ve Takviye Edici Gıdalar İle İlgili Alınan Önlemler

- Düzenli denetim ve kontrollerle sahte ürün satışını ortaya çıkarma ve engelleme
- Çeşitli kanun, yönetmelik, tebliğ ve talimatlar ile yasal dayanak sağlayarak düzenlemeler gerçekleştirme
- Ele geçirilen sahte ürünleri, Tarım ve Orman Bakanlığı'nın resmi internet sitesinde yayınlarak halkı bilinçlendirme

Sahte Kozmetik Ürünler İle İlgili Önlemler

- Ürün Takip Sistemi (ÜTS)
- Düzenli numune toplayarak laboratuvar testleri yapılması

ÖZET

"Çiçeklerin kraliçesi" olarak bilinen gül, tarih boyunca özellikle kokusuyla ilgi görmüş ve günümüzde Türkiye'de ticari amaçla yaygın şekilde yetiştirilmektedir. Gül yağı, suyu, konkreri ve absolüti gibi ürünler; kozmetik, parfümeri ve aromaterapi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Bu derleme çalışmada, Türkiye'de yetiştirilen gül türlerinden elde edilen uçucu organik bileşikler konu alan, son 15 yıla ait bilimsel yayınlar incelenmiştir. Çalışmalarda buhar distilasyonu, çözücü ekstraksiyonu ve headspace gibi yöntemlerle elde edilen örnekler; GC ve GC/MS gibi analiz teknikleriyle değerlendirilmiştir. Bulgulara göre sironellol, geraniol, nerol, linalool ve feniletli alkol ana bileşenler olarak belirlenmiş; oranlarının tür, bölge, iklim ve uygulanan işleme göre değiştiği saptanmıştır. Bu bileşikler, gül yağının karakteristik kokusunu belirlerken aynı zamanda antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi farmakolojik etkiler göstermektedir. Türkiye'nin bu alandaki çeşitliliği ve potansiyelinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

GİRİŞ

Gül, Rosaceae familyasına ait, yaklaşık 100-120 türü kapsayan ve tüm dünyada yaygın olarak süs bitkisi olarak yetiştirilen bir bitkidir. Endüstriyel gül (*Rosa damascena* Mill.), Türkiye'nin Isparta ve çevresinde yaygın olarak yetiştirilmektedir. Bu tür, içerdiği uçucu yağlar nedeniyle yüksek ekonomik değere sahiptir. Gül ve benzeri bitkilerden uçucu bileşiklerin elde edilmesinde büyük ölçekli ve laboratuvar ölçekli yöntemler uygulanmaktadır.

Büyük Ölçekli Uçucu Bileşik Elde Etme Yöntemleri

Distilasyon

- Su Distilasyonu
- Buhar Distilasyonu
- Vakum Distilasyonu

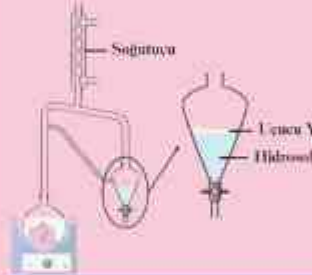
Ekstraksiyon

- Geleneksel Yöntemler (Sürekli e. ve maserasyon vb.)
- Gelişmiş Yöntemler (Süperkritik sıvı e. ve mikrodalga e. vb.)

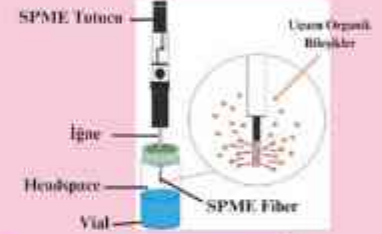
Mekanik Yöntem

- Soğuk Presleme

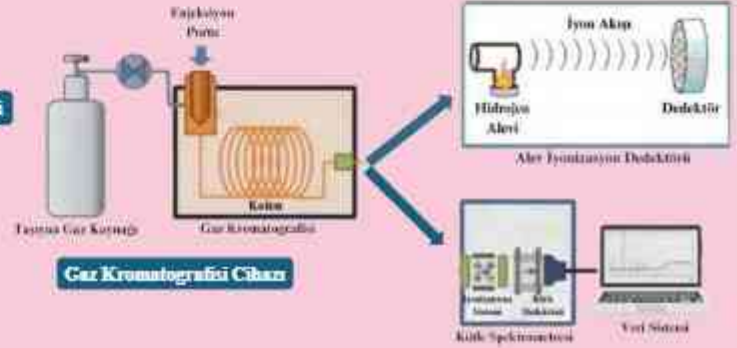
Laboratuvar Ölçekli Uçucu Bileşik Elde Etme Yöntemleri



Clevenger Tipi Aparatla Hidrodistilasyon



HS-SPME Sistemi



Gas Kromatografisi Cihazı

BULGULAR



Gül yağının (*Rosa damascena*) ana uçucu bileşenleri ve gülden elde edilen uçucu yağ ürünleri

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Türkiye'de yetiştirilen gül türlerinin uçucu organik bileşenlerini konu alan literatür taramasıdır. Herhangi bir deneysel analiz yapılmamış, bilimsel makaleler, yüksek lisans ve doktora tezleri ile güvenilir veri tabanlarındaki yayınlar incelenmiştir. Tarama sürecinde "uçucu bileşenler", "gül yağı", "distilasyon", "Türkiye gülleri", "gas kromatografisi", "*Rosa damascena*" gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. Konuyla yakından ilişkili sonuçlar içeren çalışmalar seçilerek, yöntemleri ve bulguları detaylıca analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, tezin amacına uygun şekilde değerlendirilerek derleme çalışması oluşturulmuştur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

İncelenen çalışmalarda en sık rapor edilen uçucu bileşenlerin oranları, kullanılan elde edilme yöntemi, örneklem zamanı, gül türü ve yetiştigi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Özellikle headspace yöntemi, daha uçucu ve özgün aromatik bileşenleri yakalamada distilasyon yöntemlerine kıyasla avantaj sağlamaktadır. *R. damascena* türünün Isparta bölgesindeki yüksek verimliliği, bölgesel iklim koşulları ve geleneksel üretim teknikleriyle ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak, Türkiye'deki gül türleri uçucu organik bileşenler açısından önemli bir potansiyele sahiptir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda yöntem seçimi, standartizasyon ve karşılaştırmalı analizler, bilgi birikimini derinleştirecektir.

REFERANSLAR:

1. Örsneli Kart, M. C., İlio, M., & Dönükcü, V. (2012). Türkiye'de Yetiştirilen Gül (*Rosa damascena*) Gülden ve Tazelemin Çözümlü, Sıcak Parfümleri Derleme, 7(7), 124-129.
2. Yaman, T. (2022). Gül yağı ekstraksiyonu için en uygun yöntemlerin araştırılması, uçucu yağ bileşenleri ve proses ekstraksiyon etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. <https://doi.org/10.12940/96.2.2.20227.46248>
3. Güçlüoğlu, V., İlio, M., Söğüt, G., Şeyma, A., Özdemir, A., Schmidt, E., & Özdemir, L. (2008). Comparative evaluation of antimicrobial activity and composition of rose oils from various geographic origins, in particular Bulgarian rose oil. *Journal of Food Quality*, 31(7). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2008.00570.x>

ÖZET

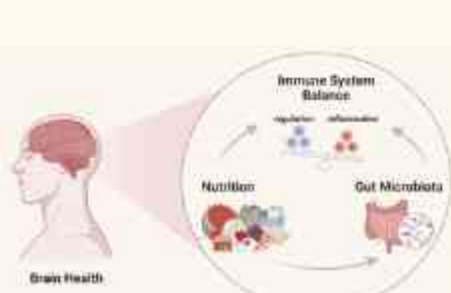
İnsan mikrobiyomu, konak fizyolojisiyle sürekli etkileşimde olan dinamik bir ekosistemdir. Bu çalışma, mikrobiyotanın metabolizma, bağışıklık ve sinir sistemi üzerindeki düzenleyici etkilerini moleküler düzeyde ele almaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal ürünlerin homeostaz ve immün yanıt üzerindeki rolleri vurgulanmıştır. Mikrobiyota dengesizliklerinin obezite, diyabet ve nörolojik bozukluklarla ilişkisi incelenmiş; probiyotik, prebiyotik ve mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Bulgular, bireye özgü mikrobiyomların klinik uygulamalarda kullanılabilirliğine ışık tutmaktadır.

GİRİŞ VE AMAÇ

Biyokimya, canlılardaki kimyasal süreçleri ve biyomoleküllerin etkileşimlerini inceleyen temel bir bilim dalıdır. Bu disiplin, genetik bilgi ve metabolik ağlar üzerinden organizmanın işleyişini anlamaya katkı sağlar. Mikrobiyom ise, insan vücudunda yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu dinamik ekosistemdir. Mikrobiyal metabolizma, toksin detoksifikasyonu ve ilaç biyotransformasyonu gibi süreçlerle bağışıklık, sindirim ve ruh sağlığı üzerinde belirleyici rol oynar. Biyokimya ve mikrobiyom etkileşimini, modern tıpta yeni ufuklar açmaktadır.

MATERYAL - METOT

Bu çalışma, literatür taraması ve içerik analizine dayalı nitel bir araştırmadır. Materyal olarak güncel bilimsel yayınlar kullanılmıştır. PubMed, Google Scholar, Elsevier, ScienceDirect ve Nature gibi güvenilir veritabanları taranmıştır. 2020-2024 yılları arasında yayımlanmış makaleler öncelikli olarak seçilmiştir. Araştırmamız tersel yöntemi, mikrobiyomun konak metabolizması ve fizyolojisi üzerindeki biyokimyasal etkilerini tematik analiz yoluyla değerlendirmektedir.



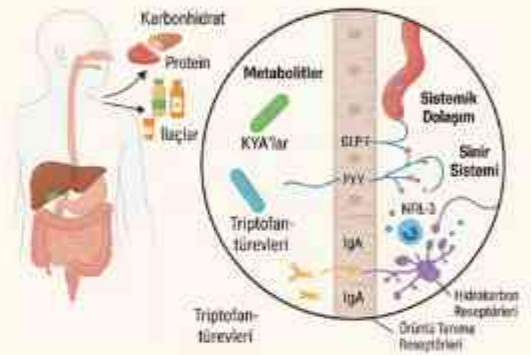
Mikrobiyom, sitokin üretimi ve immün hücre aktivasyonunu düzenler.



Lif açısından zengin diyetler, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırarak, probiyotik ve prebiyotiklerle desteklenen dost bakteri kolonileri sayesinde bağışıklık sistemi ve sindirim sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratır.



Mikrobiyota alınan besinler ve ilaçlarla etkileşerek kısa zincirli yağ asitleri ve lipidler gibi metabolitler üretir. Bu metabolitler reseptör düzeyinde bağışıklık düzenlemeleri gibi biyokimyasal yollarla üzerinden tüm vücut metabolizmasını etkiler. Mikrobiyota, farmakolojik beslenmeye dayalı müdahalelerde hedef alınabilecek kritik bir metabolik düzenleyici olarak öne çıkar.



SONUÇ VE TARTIŞMA

İnsan mikrobiyotası, yalnızca sindirim süreçleriyle sınırlı kalmayan, çok yönlü biyokimyasal etkileşimlerin merkezinde yer alan kritik bir fizyolojik sistemdir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asitleri ve sekonder metabolitler aracılığıyla enerji metabolizmasından immün yanıtın düzenlenmesine kadar geniş bir fizyolojik etki alanına sahiptir. Mikrobiyal dengenin bozulması, obezite, Tip 2 diyabet ve nörodegeneratif hastalıklar gibi pek çok patolojinin temelinde yer alabilir. Bu doğrultuda mikrobiyotaya yönelik tedavi yaklaşımları arasında probiyotikler, prebiyotikler, simbiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu öne çıkmaktadır. Özellikle probiyotikler, bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirir, inflamasyonu azaltır ve bağışıklık sistemini modüle eder. Gelecekte ise, metagenomik ve metabolomik analizlerin entegrasyonu ile kişiselleştirilmiş, hedefe yönelik tedavi protokolleri geliştirilebilecektir.

TEŞEKKÜR

Tec sürecim boyunca bilgi, deneyim ve rehberliğiyle akademik gelişimime büyük katkı sağlayan değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Hatice Akkaya'ya ve yaşamı boyunca bana her zaman ilham kaynağı olan ve bugün hayatta olsaydı başarımla gurur duyacağından kuşku duymadığım sevgili anneme sonsuz bir minnet ve özlemlerle teşekkürlerimi borç bilirim.

REFERANSLAR

- Kang, E., Huh, O., Kwon, K. L., et al. (2020). Metabolic fecal microbiota transplantation in extremely-low-birth-weight infants rapidly restores normal gut microbial development: A proof-of-concept study. *Cel*, 182(2), 324-334. doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047
- Zhang, L., Q. Xie, J. van den Bogaert, B., et al. (2012). The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *ISME Journal*, 6(7), 1415-1428. doi.org/10.1038/ismej.2011.212
- Tilg, H., Adolph, T. E., Gerner, E. R., et al. (2018). The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell*, 33(6), 954-964. doi.org/10.1016/j.ccr.2018.03.004
- Gervin, D., Kugathasan, S., Dimauro, L. A., Vazquez-Barca, Y., Van Tasson, W., et al. (2014). The transmembrane-microbiome in non-oncogenic Crohn's disease. *Cell Host & Microbe*, 15(3), 382-392. doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005
- Schmidt, M., Franzosa, E. A., Lloyd-Priest, J., McVey, L. J., Schwagerl, R., et al. (2018). Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nature Microbiology*, 3, 537-546. doi.org/10.1038/s41564-017-0023-4
- Roy-Denis, J., Aron, C., Assa-Munoz, A. N., Schirmer, M., Aris-Effenberg, T., et al. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, 569, 655-662. doi.org/10.1038/s41586-019-1237-8

ÖZET

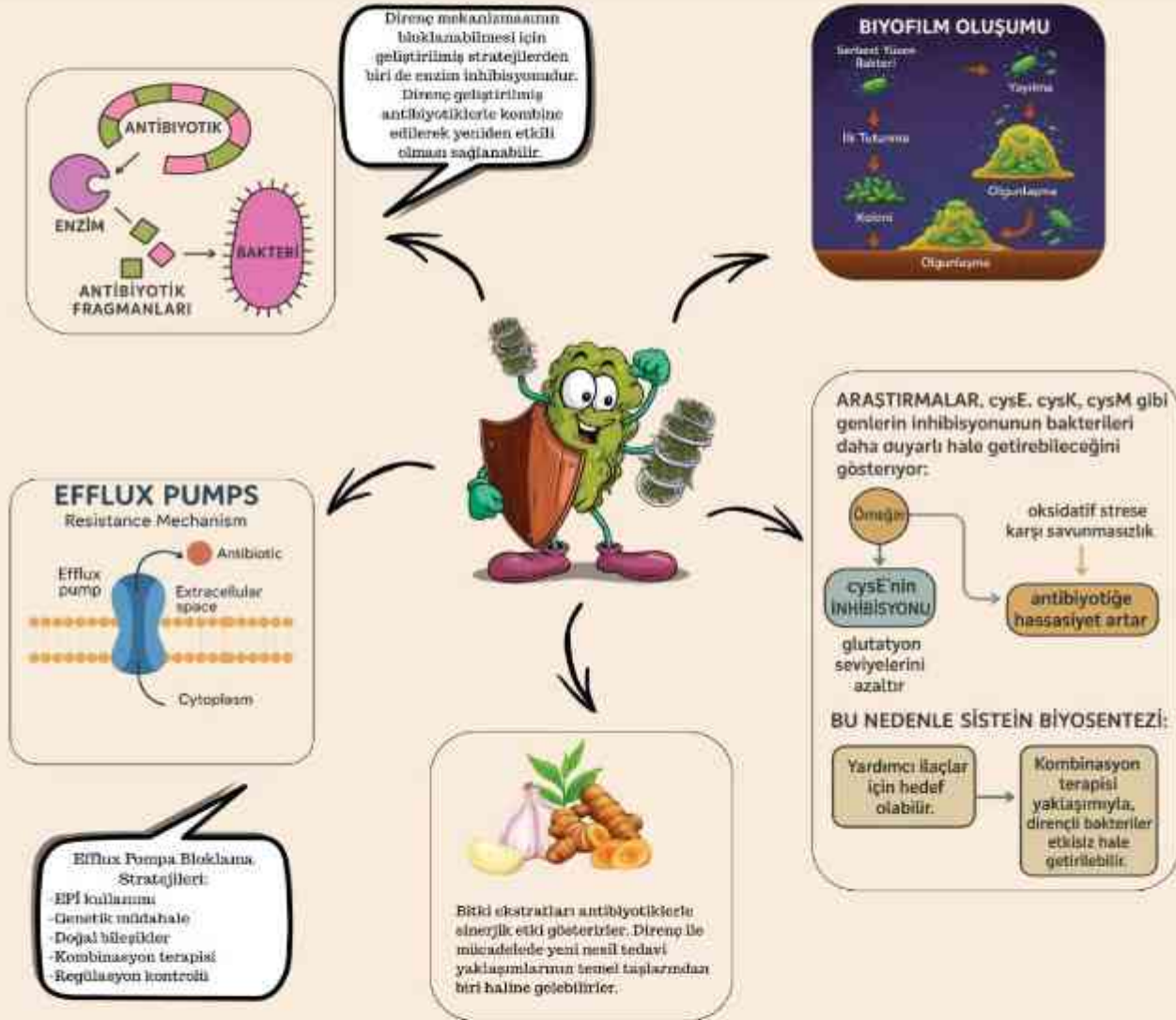
Antibiyotik direnci, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en büyük tehditlerden biridir. Mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve sağlık sistemlerini ciddi şekilde tehdit etmektedir. Bu çalışmada, antibiyotik direncine karşı geliştirilen biyokimyasal stratejiler incelenmiş; yeni tedavi yaklaşımları ve moleküler hedefler tartışılmıştır. Enzimatik yıkım, efflux pompaları ve biyofilm oluşumu gibi mekanizmalar ele alınmış; elde edilen bulgular doğrultusunda, biyokimyasal müdahalelerin dirençle mücadelede etkili araçlar olabileceği vurgulanmıştır.

GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotiklerin keşfi, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çığır açan bir dönüm noktası olmuştur. Ancak, bu ilaçların yaygın ve kontrolsüz kullanımı, direnç geliştiren mikroorganizmaların hızla yayılmasına neden olmuştur. Bu çalışmanın temel amacı, antibiyotik direncinin altında yatan biyokimyasal mekanizmaları detaylı biçimde incelemek ve bu soruna karşı geliştirilebilecek alternatif tedavi stratejilerini biyokimyasal temelleriyle birlikte ortaya koymaktır.

MATERYAL-METOT

Bu çalışma, kapsamlı bir literatür taramasına dayanmaktadır. PubMed, Google Scholar gibi güvenilir akademik veri tabanları ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporları incelenmiş, antibiyotik direnciyle ilişkili biyokimyasal süreçler analitik bir yaklaşımla değerlendirilmiştir. Araştırmanın temel yöntemi, direnç mekanizmalarını biyokimyasal temellerine göre sınıflandırmak ve potansiyel tedavi hedeflerini belirleyerek gelecekteki uygulamalara ışık tutmaktır.



SONUÇ -TARTIŞMA

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan hayati öneme sahip ajanlardır. Ancak antibiyotik direnci, günümüzde hem hastalıkların tedavisini güçleştiren hem de sağlık sistemlerine ciddi yük getiren küresel bir sorundur. Bu çalışmada ele alınan biyokimyasal yöntemler, dirençle mücadelede farklı bir bakış açısı sunmakta ve mevcut yaklaşımlara önemli katkılar sağlamaktadır. Biyokimyasal temelli çözümler, antibiyotik direncine karşı etkili mücadele araçları olma potansiyeli taşımaktadır. Bu yaklaşımların farklı bilim alanlarının iş birliğiyle geliştirilmesi, direncin dinamik ve çok boyutlu doğası göz önüne alındığında, sürdürülebilir ve etkili tedavi stratejilerinin ancak bütüncül bir yaklaşımla mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu durum, gelecekte kalıcı ve başarılı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önünü açmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bizim projemizin tamamlanması sürecindeki desteklerini esirgemeyen ve rehberliğiyle bana yol gösteren öğrencisi olmaktan şeref duyduğum saygıdeğer danışman hocam Doç.Dr. Hatice AKKAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim. Bu süreçteki desteğini ve bana olan inancını esirgemeyen sevgili annem ve aileme teşekkür ederim.

REFERANSLAR:

1. Purohit, A., Lakshminarayana, R., Jeyaraj, A., Mayandi, V., Osh, E. T. L., Lloyd, D. G., ... & Singh, I. (2019). Role of the article. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(5), 2000-2017.
2. Shaker, I. M., Lapidus, A. J., Lohr, M. A., & Collins, J. J. (2019). Directed Metabolism and Antibiotic Efficacy. *Cell metabolism*, 10(2), 251-259.
3. Winkler, A. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability control. *Molecular Biology and Biotechnology*, 15(4), 582-604.
4. Surkes, M. S., & Peterson, G. L. (2022). Antibiotics in the clinical pipeline in October 2022. *Journal of Antibiotics*, 73(4), 329-344.

- [illegible]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi

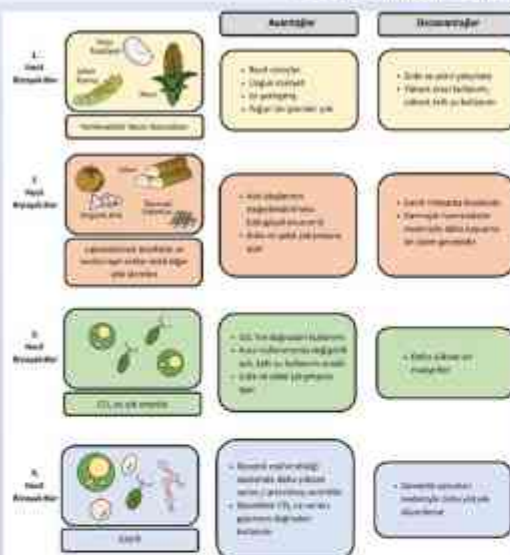
Endüstriyel süreçlerde yüksek sıcaklık ve düşük pH gibi zorlu koşullarda etkili çalışabilecek enzimlere duyulan ihtiyaç, termoasidofilik enzimlerin önemini artırmıştır. Hem termofilik hem de asidofilik özelliklere sahip mikroorganizmalar tarafından üretilen bu enzimler, biyoyakıt üretimi, gıda işleme, ilaç, tekstil ve biyoremediasyon gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek termostabiliteyi sayesinde lignoselülozik biyokütlelerin verimli dönüşümünü sağlamakta, mikrobiyal kontaminasyonu azaltmakta ve enerji verimliliğini artırmaktadırlar. Gıda endüstrisinde ise ürün kalitesini, güvenliğini ve raf ömrünü iyileştirmede önemli rol oynamaktadırlar. Geniş substrat toleransları ve çevresel sürdürülebilirliğe katkıları, termoasidofilik enzimleri modern endüstriyel biyoteknolojinin temel bileşenlerinden biri haline getirmiştir.

Klasik	Substanslar	Oranlar	Sıcaklık (°C)	pH değeri	Stokasyon alanı (ülke)
Ökaryotlar	Amfifiler	<i>Gutierrezia sulphuraria</i> (Meyero)	45	2-3	Saltık (İtalya)
Bakteriler	Proteobakteriler	<i>Acidithiobacillus</i> (A. caldus)	25-45 (45)	2.0-4.0 (2.0-2.5)	Kömür atık zenginleştirme (Birleşik Krallık)
Arkealar	Crenarchaea (Sulfobakteriler)	<i>Metatrichosporon</i> sp.	75	25	Termal havuz (İtalya)
		<i>Sulfolobus</i> spp.	70-75	2.0-3.0	Termal kaynak (ABD)



Bu çalışma, termodasidofilik enzimlerin endüstriyel biyoteknolojik uygulamaları üzerine yapılan kapsamlı bir literatür taramasına dayanmaktadır. PubMed, Google Scholar gibi güvenilir akademik veri tabanları incelenmiş, termodasidofilik enzimlerin biyoteknolojik süreçlerdeki rolü ve potansiyel faydaları analitik bir yaklaşımla değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar, termostabil enzimlerin yüksek sıcaklık ve düşük pH koşullarındaki kararlılıktan sayesinde endüstriyel verimliliği artırdığını göstermiştir. Genetik mühendislik yaklaşımlarıyla enzim üretimi optimize edilmiş; örneğin *Pichia pastoris* sisteminde lipaz üretimi gibi uygulamalarda önemli düzeyde enzim ekspresyonu elde edilmiştir. Termotabil polimerazlar ise moleküler biyoloji uygulamalarında önemli avantajlar sunmuştur. Bu ilerlemeler, biyoyakıt, gıda ve deterjan endüstrilerinde somut ekonomik ve sürecsel kazanımlara katkı sağlamıştır.



Termoasidofililer, hücre içi pH dengesini korumak için proton pompaları kullanarak fazla H^+ iyonlarını dışarı atar. Ayrıca, düşük geçirgen hücre zarları sayesinde proton girişini sınırlandırarak asidik ortamlarda hayatta kalırlar.

Yenilenebilir kaynaklarla uyumlu olmaları sayesinde yeşil biyoteknoloji ve döngüsel biyoeкономика uygulamaları için önemli bir araçtır.

The diagram illustrates the three main steps of bioinformatics:

- Örneklerde (Examples):** Includes icons for a virus (Virusler), a mountain (Dağlar), a sequence logo (Sequansiyalar), and a gel electrophoresis image (Gel Elektrophoresis).
- Veri Toplama (Data Collection):** Includes an icon of a computer monitor and keyboard (Bilgisayar).
- Veri Analizi (Data Analysis):** Includes an icon of a DNA sequence logo (ACTG TGAC).

	Seslek Okullar Etkin		Seslek Ortam		Seslek Sistem
	Seslek Makale		Geslek Remediation		Atik Su Arizite

Hayatım boyunca beni destekleyen ve her zaman yanımda olan babam, annem, babaannem ve kocamın ailemin her bir ferdine çok teşekkür ederim.

Bitirme projesinin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her adımda emeği olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hatice Akkaya'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

1. Sreenivasulu, D. A. (2020). Thermophilic Species in Industrial Applications: *Stutsteinromonas stutseri* as a case study in Nigeria and the UK. *OMIC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 27(01), 000-000.

2. Ocher, J. A. (2022). *All About Thermophilic Bacteria*, 22, 23.

3. Lomik, A. M., Sushchik, A., Ushakov, C., Gromova, J. A., Pashchenko, P., Bant, A., Isachenko, L., Shon, L., Wilford, D. J., Qian, T. F. F., Pashkov, Z., Mishchenko, S., Afonin, S. V., & Koles, A. M. (2022). The Biology of Thermophilic Bacteria from the order *Thermoterrae*. *Microbiology reviews*, 86(4), e000000.

4. Hossain, M. (2020). Thermophilic bacteria for biogas production. *Frontiers in microbiology*, 10(9), 634-638.

5. Wang, C., Du, Y.-Z., Ma, X., Yu, C.-Y., Qin, Y., Wang, Y., Wang, Y.-Y., Tan, S., & Chen, T. (2022). Thermophilic Nucleic Acid Polymers and Their Application in Biotechnology. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(25), 14282.

6. Söhl, G., Hübner, A., Schindler, H., Winkler, G., Kersch, C., Altmann, G., Grottel, C., Söhl, G., & Söhl, G. (2022). Thermophilic Nucleic Acid Polymers and Their Application in Biotechnology. *Frontiers in Microbiology*, 12.

MORTAZA DEIHIM

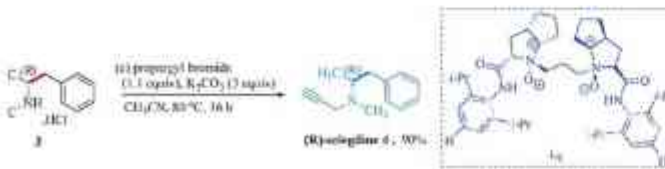
Doç.Dr.Arif MERMER

Anabilim Dali : Organik kimiya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi

INTRODUCTION

Depression is a common and serious mental health disorder that affects millions of people worldwide, impairing emotional well-being, physical health, and daily functioning. It is characterized by persistent feelings of sadness, loss of interest or pleasure, changes in appetite and sleep, and difficulty concentrating. While the exact cause of depression remains complex, it is often linked to imbalances in brain chemicals, genetic factors, and environmental stressors. The treatment of depression typically involves pharmacological approaches such as antidepressant medications, particularly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).



DESCRIPTION

Studies show that the effect of plant-derived medicines on health may result from their antioxidant properties and potential influence on the processes of cell metabolism. They may modulate neurotransmission through direct impact on receptors and they may also influence neurotransmitter synthesis or distribution. Activity through modulating immunological processes is also possible. Sarris notices that the activity of phytochemicals may be based on synergy. Another possibility is polyvalent activity, i.e. causing different pharmacological effects by particular components. One component may have a particular pharmacological effect but another may influence its absorption and distribution.

name	Active component	Possible mechanism of antidepressive effect (Pre-clinical trials)	Antidepressive efficacy (Clinical trials)
Hypericum(hi pericumL)	Hiperforin hiprsin	Modulation of monoamine transmission - affecting through sodium channels Non-selective inhibition of monoamine reuptake Effect on the 5HT1 receptor function Effect on dopaminergic activity Neuroendocrine modulation	Confirmed Meta-analysis of RCT (n=5000) - antidepressive effect greater than for placebo and comparable to SSRI and TLPD (non-inferiority)
Lavender (lavandula L)	linalool	gabamodulation	unconfirmed
Chamomile(matricaria chamomile)	Apigenin bisabolol	GABA modulation Modulation of monoamine transmissio Neuroendocrine modulation	unconfirmed
Saffron(crocus sativus)	Crocins safranal	Inhibition of monoamine NA, DA (crocins)inhibition of 5HT reuptake (safranal)NMDA antagonism GABAa agonism BDNF activation? (neuro-trophic influence)	Possible Efficacy of saffron for symptoms of mild to moderate depression was shown in 2 RCT with placebo (n=80) and 4 RCT (n=104) with fluoxetine 20 mg daily or imipramine 100 mg daily (non-inferiority)

PHARMAKOLOGICAL TREATMENTS FOR DEPRESSION

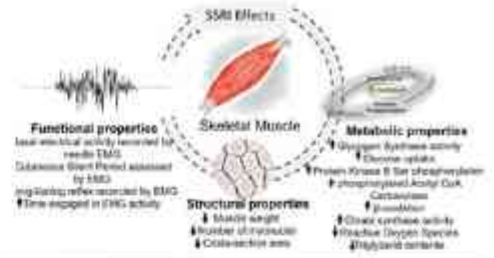
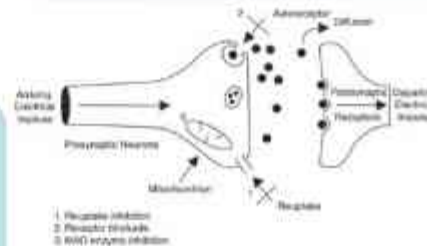
Depression affects over 300 million individuals worldwide and is responsible for most of the 800,000 annual suicides.

Type of antidepressants

- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
- Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
- Tricyclic antidepressants (TCAs)
- Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARIs)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

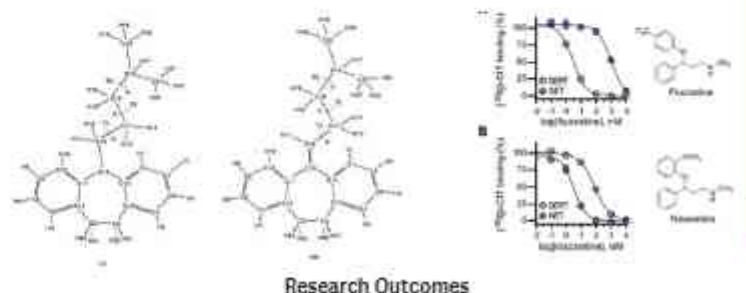
Mechanism of action

The first agents to be introduced in the 1950s included tricyclic antidepressants (TCAs) and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). The antidepressant efficacy of TCAs, which formed the cornerstone of treatment until the 1990s, is based on their ability to modulate norepinephrine and serotonin (5-HT) synaptic transmission to differing extents. In particular, clomipramine, which inhibits the reuptake of 5-HT directly and norepinephrine through its demethylated metabolite, has proven more effective than selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in severe depression.



CONCLUSION

The effective treatment of depression requires a personalized and integrative approach. While pharmacotherapy continues to evolve with emerging molecular targets and improved formulations, the role of natural products remains vital and deserves further scientific exploration. Bridging conventional medicine with validated complementary therapies may lead to more holistic and patient-centered care in the management of depression. Future research should continue to investigate synergistic combinations, long-term safety profiles, and molecular mechanisms to optimize therapeutic outcomes for diverse patient populations.



ÖZET

Alzheimer hastalığı, dünya genelinde milyonlarca bireyi etkileyen progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Mevcut tedavi seçenekleri semptomatik rahatlama sağlamakla birlikte, hastalığın seyrini değiştirecek etkili moleküllere yönelik ihtiyaç halen devam etmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızda oksadiazol türevi yeni bir bileşik tasarlanarak Alzheimer hastalığına karşı terapötik potansiyeli değerlendirilmiştir.

GİRİŞ

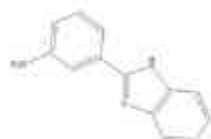
Alzheimer hastalığı (AH), dünya genelinde yaşlı nüfusun demansın en yaygın nedeni olup, hafıza kaybı, bilişsel gerileme ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. [1] Hastalığın kesin etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, β -amiloid (A β) plak birikimi, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu, oksidatif stres ve nöroenflamasyon gibi çoklu patolojik mekanizmalar süreçte katkı sağlamaktadır. [2]

Günümüzde Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaçlar, semptomatik rahatlama sunsa da hastalığın ilerleyişini durduramamaktadır. Bu nedenle, hedefe yönelik, daha etkili ve nöroprotektif özelliklere sahip yeni ajanlara olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Son yıllarda, oksadiazol halkası içeren bileşikler, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, antimalaryal, anti-HIV antikanser, antitümör, antitüberküloz ve antialzheimer gibi çeşitli biyolojik aktiviteleriyle dikkat çekmektedir. [3]

Bu çalışmada, Alzheimer hastalığına yönelik potansiyel terapötik bir ajan olarak değerlendirilmek üzere oksadiazol türevi yeni bir bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Moleküllerin yapısal teorik modellerle desteklenmiş, literatürdeki benzer türevlerin farmakolojik etkileri göz önünde bulundurularak rasyonel bir tasarım süreci izlenmiştir.

YAPILAN ÇALIŞMALAR

Çalışmamızda $C_{12}H_{10}N_2$ [3 - (1H - 1,3 - benzadiazol - 2 - il) anilin] bileşiğini kullandık. Etanol içerisindeki çözeltisine *p*-anisaldehit ve glisylasetik asit eklenip geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı.

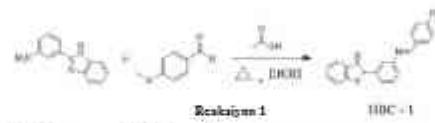


Başlangıç maddesi

Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan açık pembe renk katı madde süzülüp kurutuldu ve saflaştırıldı. Madde HBC-1 olarak isimlendirildi.



HBC - 1 Maddesi



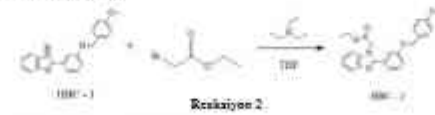
Reaksiyon 1

HBC - 1

HBC-1 molekülü, etil bromoasetat ile bazik ortamda tepkimeye sokulmuştur. Tepkime, trietilamin varlığında, Tetrahidrofuran çözütüsünde gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda hedef bileşik elde edildi ve HBC-2 olarak isimlendirildi.



HBC - 2 Maddesi



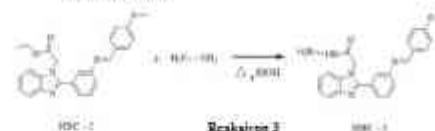
Reaksiyon 2

HBC - 2



HBC - 3 Maddesi

HBC-2, hidrazin hidrat ile etanol içinde camı balonda reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda elde edilen ürün HBC-3 olarak adlandırıldı.



Reaksiyon 3

HBC - 3

HBC-3'ün etanol içindeki çözeltisine karbon disülfür ve potasyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon sonucunda seyreltik HCl ile pH ~5'e düşürülerek asitlendirildi. Oluşan katı süzülüp ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. HBC-4 olarak adlandırılan hedef ürün vakumla süzülüp etilvide kurutulurken elde edildi.



HBC - 4 Maddesi



Reaksiyon 4

HBC - 4

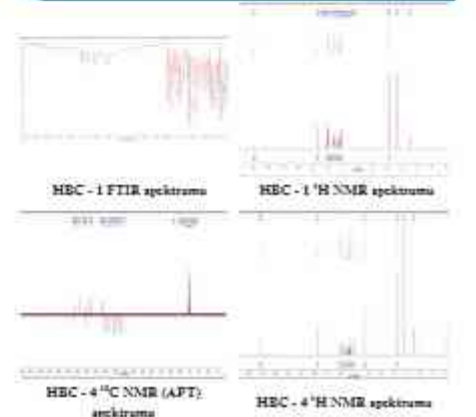
Sentezlenen bileşiklerin in vitro AChE ve BuChE inhibitör etkileri literatürde bildirilen spektrofotometrik yöntem kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada, galantamin pozitif kontrol olarak ve DMSO negatif kontrol olarak kullanılmıştır (son konsantrasyon %0,4). İlk olarak bileşiklerin 25 mM stoik çözeltileri DMSO içinde hazırlanmıştır. Çalışma çözeltisi için Tris-HCl tamponu (30 mM, pH 8) kullanılarak seyreltilmiştir.

96 kuyucuklu bir plakaya 50 μ L 50 mM Tris-HCl tamponu (pH 8), 125 μ L 3 mM DTNB, 25 μ L 0,2 U/mL AChE/BuChE ve farklı konsantrasyonlarda 25 μ L bileşik çözeltisi eklendi. Karışımlar 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Daha sonra kuyucuklara 25 μ L 15 mM AChI/BChI eklendi ve plaka 15 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Absorbans değerleri 405 nm'de spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür. Bileşiklerin inhibisyon yüzdesi;

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_1 - A_2 / A_1) \times 100$$

formülüyle hesaplanmıştır. Burada A_1 bileşiksiz enzim aktivitesi ve A_2 ise bileşik enzim aktivitesidir. Sonuçlar Tablo 1'e aktarılmıştır.

BULGULAR



Bileşik	AChE inhibitör IC ₅₀ (ng/mL)	BuChE inhibitör IC ₅₀ (ng/mL)
HBC-1	38.21 ± 2.21	38.07 ± 2.21
HBC-2	38.12 ± 2.21	38.02 ± 2.12
HBC-3	38.08 ± 2.21	38.95 ± 2.21
HBC-4	38.11 ± 2.21	38.03 ± 2.21
Galantamin	38.09 ± 2.21	37.31 ± 2.21

Tablo 1: Sentezlenen bileşiklerin in vitro AChE ve BuChE inhibitör sonuçları

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sentezlenen bileşiklerin AChE ve BuChE inhibitör aktivitesinin in vitro değerlendirme sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde bileşikler AChE enzimine karşı daha iyi inhibisyon (IC₅₀) aktivitesi göstermişlerdir. Beklenildiği üzere her iki enzime karşı da en iyi aktivite sonucu oksadiazol halkası içeren hedef bileşik olmuştur. HBC-4 standart olarak kullanılan galantaminle karşılaştırıldığında BuChE'e karşı IC₅₀ = 32.86 ± 3.65 μ M değeri ile neredeyse 2 kat daha iyi aktivite göstermiştir. AChE enzimine karşı ise IC₅₀ = 28.44 ± 3.32 μ M inhibisyon değeri ile standart ile karşılaştırılabilir bir sonuç göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasında en düşük aktivite ise başlangıç bileşiğinin *p*-anisaldehit ile kondensasyonundan elde edilen HBC-1 adlı bileşik göstermiştir. Ayrıca, ester bileşiği (HBC-2) ile hidrazid bileşiği (HBC-3) karşılaştırıldığında ise her iki enzime karşı da hidrazid bileşiği daha iyi inhibisyon aktivitesi sergilenmiştir (Tablo 1). Enzim inhibisyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar özellikle sentezlenen oksadiazol grubu içeren bileşiğinin (HBC-4) Alzheimer tedavisinde potansiyel etki gösterebileceğini göstermektedir.

INTRODUCTION

Cancer remains one of the leading global causes of mortality, with treatment challenges such as toxicity, drug resistance, and limited efficacy continuing to hinder clinical success. Pyrazole derivatives have recently emerged as powerful scaffolds in anticancer drug discovery due to their unique ability to modulate multiple molecular targets simultaneously. These five-membered heterocyclic compounds exhibit strong interactions with key cellular pathways, notably through inhibition of tubulin polymerization, suppression of kinase activity (e.g., BCR, CDK, ERK), and activation of intrinsic apoptosis mechanisms. Unlike traditional chemotherapeutics, several pyrazole-based agents demonstrate high selectivity for cancer cells, minimizing damage to healthy tissues. Their structure-activity relationship (SAR) flexibility enables strategic substitutions at critical positions on the ring, enhancing both biological potency and pharmacokinetic profiles. As a result, pyrazole derivatives are at the forefront of smart drug development, representing a paradigm shift from single-target agents to multi-functional, low-toxicity therapeutics in modern oncology.

SMART DRUGS & FUTURE PERSPECTIVE

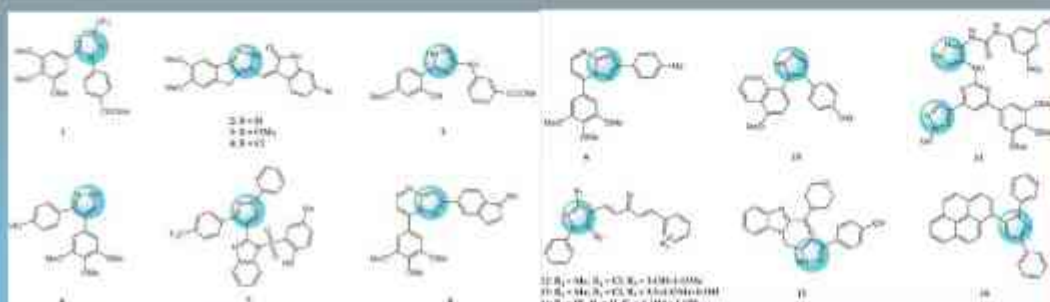


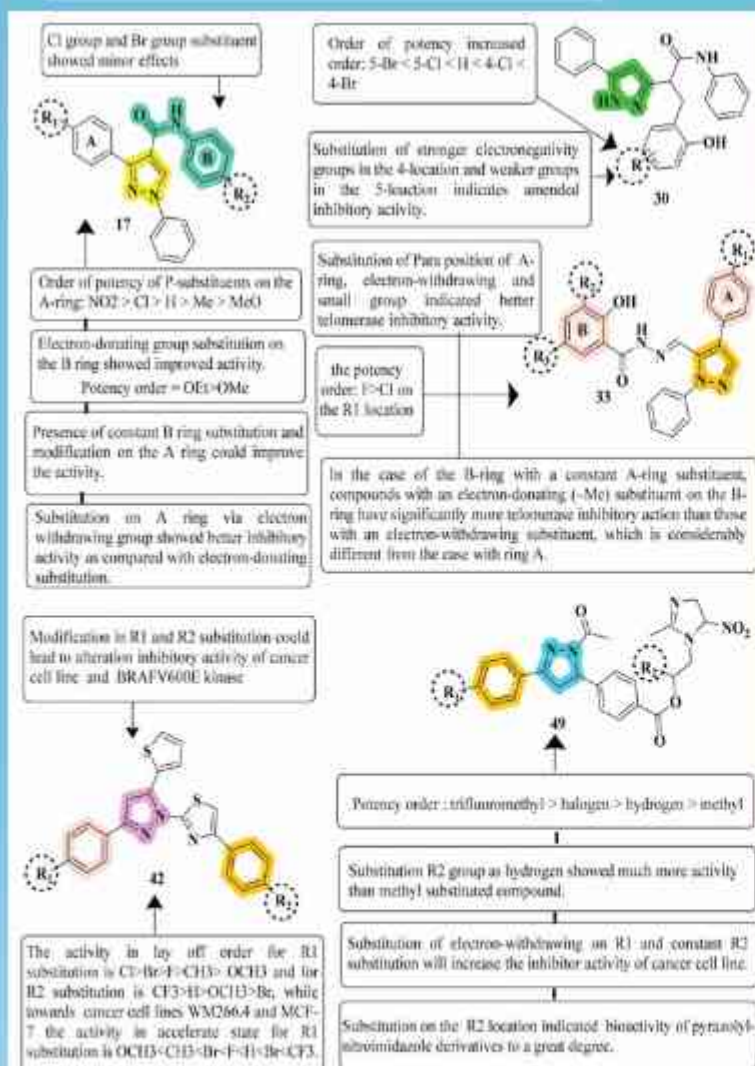
Figure 2. Chemical structures of pyrazole-based tubulin polymerization inhibitors (Compounds 1-10), evaluated for cytotoxicity in various cancer cell lines as part of R1-verse screening.



Figure 3. Chemical structure of pyrazole-based smart drugs illustrating the scaffold's multi-functional therapeutic potential.

Recent developments in medicinal chemistry have led to the design of pyrazole-based smart drugs with enhanced selectivity, dual-targeting capacity, and reduced toxicity. These compounds are engineered to interact with multiple biological pathways such as kinase inhibition, DNA intercalation, tubulin modulation, and anti-angiogenesis, offering multi-targeted drug-relevant benefits (8,9). Modern pyrazole derivatives are often conjugated with nanoparticles, liposomes, or polymeric carriers, enabling tumor-specific delivery and minimizing off-target side effects. This targeted approach not only increases therapeutic efficacy but also improves pharmacokinetic properties (7). Studies have shown that hybrid molecules, combining pyrazole with other pharmacophores, can effectively suppress tumor proliferation, trigger apoptosis, and overcome resistance mechanisms. These smart drugs represent a new generation of personalized cancer therapeutics with multi-functional, modular action profiles (8).

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP (SAR)



SELECTIVITY AND SAFETY

The therapeutic potential of pyrazole derivatives relies not only on their anticancer efficacy but also on their ability to selectively target cancer cells without harming healthy tissues. In several referenced studies conducted within this project, it was observed that structural modifications, such as phenyl and amine substituents, significantly enhanced the selectivity of the compounds. For instance, pyrazole-amine derivatives showed improved selectivity in SKBR-3 cancer cells, while displaying minimal toxicity to normal cells, which indicates a favorable safety profile (9,10). Similarly, phenyl-substituted pyrazole derivatives showed IC_{50} values of $<10 \mu M$ in MCF-7 cells, but no cytotoxic effect on normal epithelial cell lines. These findings highlight the capacity of such derivatives to exert tumor-specific activity with reduced systemic toxicity. Furthermore, general pyrazole-based compounds demonstrated less than 20% toxicity in fibroblast models, complying with biological safety standards. The Hammett-based analogs also revealed cell-type-dependent selectivity, supporting the role of molecular fine-tuning in reducing off-target toxicity (11).

EXPERIMENTAL RESULTS

Compound	Tested Cell Line	IC_{50} (μM)	Biological Effect
RA-15	A549 (Lung cancer)	7.01	G2/M Arrest, Caspase +
RA-10	MCF-7 (Breast cancer)	8.70	ROS +, Apoptosis +
RA-13	HepG2 (Liver cancer)	6.25	Mitochondrial stress
RA-1	SKBR-3 (Breast cancer)	>50	Very weak activity

Table 1. IC_{50} values and biological effects of selected pyrazole derivatives in different cancer cell lines, highlighting the impact of structural variations on cytotoxic potency.

The synthesized pyrazole derivatives were tested against four human cancer cell lines: A549, MCF-7, HepG2, and SKBR-3. Among them, RA-13 exhibited the highest cytotoxic activity in HepG2 cells with an IC_{50} of $6.25 \mu M$, suggesting strong mitochondrial disruption and effective induction of cell death. RA-15 showed potent effects in A549 cells ($IC_{50} = 7.01 \mu M$), inducing G2/M cell cycle arrest and activating key apoptotic pathways. In MCF-7 cells, RA-10 significantly increased intracellular ROS levels and triggered apoptosis with an IC_{50} of $8.70 \mu M$. In contrast, the unsubstituted control compound RA-1 demonstrated minimal or no cytotoxic effect ($IC_{50} > 50 \mu M$). These findings clearly demonstrate that small structural modifications on the pyrazole ring significantly influence biological activity. In particular, RA-13 and RA-15 stand out as promising candidates for further development. The results support the proposed structure-activity relationships and provide a solid foundation for designing more selective and effective anticancer agents in future research.

REFERENCES

1. Deng, Y. et al. (2020). Pyrazole as a privileged scaffold in drug discovery. *European Chemistry Letters*, 11, 123-130.
2. Kaur, S. et al. (2022). Design and synthesis of pyrazole-based derivatives for anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12, 1-10.
3. Parvati, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
4. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
5. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
6. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
7. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
8. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
9. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
10. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.
11. Kaur, S. et al. (2021). Synthesis and evaluation of pyrazole derivatives as anticancer agents. *Pharmaceutical Science*, 145, 100-110.

Serdar Rustamov

Doç. Dr. ARIF MERMER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi

191202031@ogrenci.sbu.edu.tr

ABSTRACT

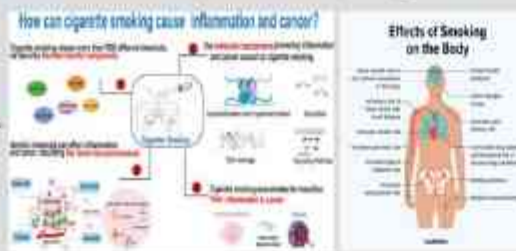
Cancer continues to be one of the leading causes of mortality worldwide today. Therefore, studies on the development of new and effective anticancer agents are of great importance. In this study, the anticancer properties of thiazole group compounds, a biologically active heterocyclic compound class, were investigated. It has been reported in the literature that thiazole derivatives exhibit cytotoxic effects on various cancer cell lines and suppress cell proliferation. The thiazole derivatives synthesized in our study were evaluated by *in vitro* methods; especially their effects on cell viability, apoptosis induction and cell cycle were analyzed. The findings obtained show that some thiazole derivatives have high anticancer potential and may be candidate molecules that can be used in targeted therapy approaches. This study provides an important contribution to strengthening the place of thiazole-based compounds in the anticancer drug development process.

INTRODUCTION

In this age of science, technology and artificial intelligence, cancer is the name of the disease that still awaits a solution for humanity. The formation of cancer depends on different causes and biochemical mechanisms. The drugs developed and researched so far aim to reproduce and slow down the cancer cell. The most common type of cancer is breast cancer. Smoking is one of the leading causes of cancer-related deaths. The carcinogenic chemicals in tobacco smoke trigger tumor formation in organs such as the lungs, oral cavity, larynx, pancreas, bladder and kidneys.

The main modifiable risk factors for the development of cancer, although the exact cause is not known;

- Smoking,
- Alcohol use,
- Radiation,
- Some viruses
- Diet-Food additives,
- Sunlight exposure,
- Various chemicals,
- Air pollution.



GENERAL INFORMATION

- Thiazoles have a pentagonal aromatic ring structure with the molecular formula C₃H₃NS. In the ring system, the sulfur and nitrogen atoms at position 1,3 are labelled as thiazoles. At the 1,2 position, it is named isothiazole. At room temperature, thiazoles usually exist as a pale yellow liquid.



(a) tiyazol



(b) izotiyazol

Figure 1. Structural formulas of 1, 3 Thiazole (a) and 1, 2 isothiazole (b)

Thiamine, a water-soluble vitamin B1 that plays an active role in providing energy from carbohydrates during metabolism, is a source of thiazole.

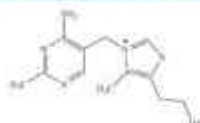


Figure 2. Thiamine (vitamin B1) structure formula

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SOME COMPOUNDS CONTAINING THIAZOLE RING

Drugs currently in use include; abafungin, thiabendazole (antifungal), ritonavir, simprevir (antiviral), cefdinir, bemnamycin, micropocoin, Thiocillin (antibiotic), famotidine, nizatidine, ebrotidine (antihistamine), pramipexole (anti-parkinsonian). Some of them, such as clomethiazole (hypnotic-sedative), meloxicam, sudoxicam (anti-inflammatory), sulphathiazole (antibacterial), bleomycin, thiazofurine (anticancer), contain thiazole ring system.

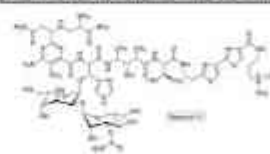


Figure 3. Bleomycin molecule



Figure 4. Bemnamycin

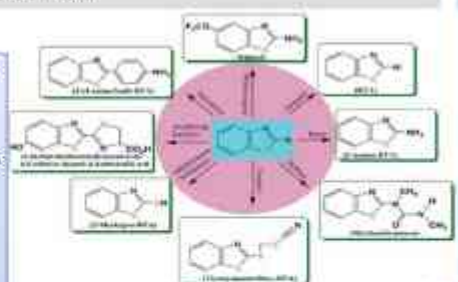


Figure 5. Thiocillin I.

MATERIAL AND METHOD

- In this study, the anticancer effects of thiazole derivatives were evaluated using both *in vitro* and *in vivo* models.
- In vitro* cytotoxicity assays were conducted on various cancer cell lines (MCF-7, HeLa, A549) using MTT and SRB methods, and IC₅₀ values were determined.
- In vivo* studies involved tumor volume measurement and metastasis inhibition in mouse xenograft models. Pharmacokinetic profiles, including ADME properties, were analyzed using HPLC and mass spectrometry. To enhance bioavailability and reduce toxicity, nanocarrier systems (PEG-coated liposomes, polymeric nanoparticles) and prodrug strategies were employed. Additionally, artificial intelligence-based high-throughput virtual screening (HTS) and machine learning algorithms were used to optimize compound selection and predict structure-activity relationships (SARs).
- Thiazole derivatives can exhibit anticarcinogenic, antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory and antiviral effects; these effects occur by targeting various biochemical pathways at the cellular level.

The widespread use of genetic and epigenetic mapping has enabled the differentiation of cancer subtypes at the molecular level. This has led to the development of target-specific molecular inhibitors and monoclonal antibodies called 'smart drugs'. For example, agents such as trastuzumab in HER2-positive breast cancer and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma have shown high efficacy by blocking specific signalling pathways within the tumour cell. Another innovative approach to cancer treatment is immunotherapies that aim to mobilise the immune system.



Compound	Structure	Activity
2-aminothiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-aminothiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-aminothiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-methylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-methylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-methylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-ethylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-ethylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-ethylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-propylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-propylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-propylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-butylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-butylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-butylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-pentylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-pentylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-pentylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-hexylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-hexylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-hexylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-heptylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-heptylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-heptylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-octylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-octylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-octylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-nonylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-nonylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-nonylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
2-decylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
4-decylthiazole		Anticancer, Antimicrobial
5-decylthiazole		Anticancer, Antimicrobial

CONCLUSION

The thiazole ring, due to its heteroatoms, offers significant chemical flexibility and specificity toward biological targets, making it a powerful scaffold in anticancer drug design. Studies have shown that thiazole derivatives inhibit cancer cell proliferation by triggering apoptotic mechanisms and exhibit high binding affinity to various molecular targets. Substitution at different positions on the thiazole ring enables modulation of biological activity, facilitating rational drug design. Through SAR analyses and modern synthetic techniques, more effective and less toxic thiazole derivatives have been developed, enhancing their clinical potential. Overall, the thiazole scaffold represents a promising and strategically important structure in anticancer drug research.

REFERENCES:

- Canik, Y. (2022). Ser-Tiyazol Türevlerinin Sentez, Antimikrobiyal ve Antikanser Özelliklerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi (Türkiye).
- Şahin, Z. (2023). Ser-Tiyazol Türevlerinin Sentez ve Antikanser Özellikleri ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans tezi). Anadolu Üniversitesi (Türkiye).
- de Santana, T. L., de Oliveira Brito, M., de Moraes Gomes, F. A. T., de Oliveira, A. C. N., de Almeida, T. G., & Costa, A. C. L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 144, 574-586.
- Turan-Zitouni, G., Altınbaş, M. B., Özdemir, A., Kaplanlı, E. A., Çiftçi, G. A., & Temel, N. E. (2016). Synthesis and evaluation of bio-thiazole derivatives as new anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 107, 285-294.
- Cooper, G. M., Hausman, R. E., Sekali, M., & Raboy, N. (2008). *Nature: Molecular biology*. (2nd ed. Kitabevi).



ÖZET

Bu derleme çalışmada, gebelik döneminde ilaç ve uyuşturucu kullanımının anne ve fetus üzerindeki etkilerini güncel literatür ışığında incelemek ve bu bağlamda eczacının koruyucu, bilgilendirici ve yönlendirici rolü vurgulanmıştır. İncelemeye alınan çalışmalar, gebelikte ilaç ve madde kullanımının nörolojiksel bozukluklar, doğumsal anomaliler, düşük doğum ağırlığı ve neonatal yoksunluk sendromu gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Eczacıların gebeleri bilgilendirme, ilaç güvenliğini sağlama, kötüye kullanıma önleme ve riskli durumları erken fark ederek ilgili sağlık birimlerine yönlendirme konularında önemli görevleri olduğu saptanmıştır.

>Amfetaminler

- Gebeliğin ilk trimesterinde amfetamin kullanımının konjenital malformasyon riskini arttırmadığı saptanmıştır.
- Mets-analizde metamfetamin kullanan gebelikler de yenidoğanın tüm somatometrik özelliklerinin (doğum ağırlığı, baş çevresi, vücut uzunluğu) azaldığı bulunmuştur.

>Opioidler

- Opioide bağımlılığı, gebelikte hem anne hem de fetus sağlığını tehdit eden ciddi bir durumdur.
- Gebelikte opioide kullanımının en önemli olumsuz sonuçlarından biri Neonatal Yoksunluk Sendromu (NAS) olup, Gebelikte opioide kullanım, yenidoğanda NAS gelişme riskini artırır. NAS, titreme, huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve solunum sıkıntısı gibi yoksunluk belirtileriyle karakterizedir.

>Kokain

- Kokainin potent vazokonstriktör ve uyarıcı etkileri, uteroplasental kan akımını azaltarak ve uterin kasılmaları artırarak gebelik sürecini olumsuz etkileyebilir.
- Kokaine maruz kalan yenidoğanların baş çevrelerinin ortalama olarak belirgin şekilde daha küçük olduğu ve bu bebeklerin düşük doğum ağırlığı (< 2500 g) ile gebelik yaşına göre küçük olma olasılıklarının anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir.

>Benzodiazepinler

- Çoğu benzodiazepin, bazı fetal riskleri gösteren eski FDA gebelik kategorisi D ilacı olarak sınıflandırılmıştır, ancak potansiyel faydaları gebe kadınlarda kullanımına izin verebilir. Ancak tüm benzodiazepinler özellikle gebeliğin ilk üç ayında kaçınılmalıdır.
- Belirli benzodiazepinlerin (diazepam ve klordiazepoksit) fetüste yarıık damak dahil olmak üzere konjenital malformasyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Benimsen de ise yenidoğanlarda yenidoğan uyukluğu ve iskelet gelişiminde sorunlara neden olduğu görülmüştür.



>Tütün

- Tütün maruziyeti, plasental perfüzyonun bozulmasına ve fetal gelişim geriliğine neden olarak küçük gestasyonel yaşa göre doğuma (SGA) yol açar.
- Gebelikte sigara içen kadınlarda bebeklerinde doğumsal anomalilere, özellikle de dudak-damak yarığına rastlanma sıklığı anlamlı düzeyde artmaktadır.

STOP SMOKING WHILE PREGNANT



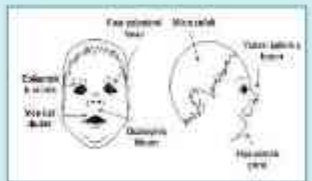
>Esrar

- Esrarın ana aktif kimyasal bileşeni, delta-9-(THC) plasentadan kolaylıkla geçer ve içeri girer.Yapılan araştırmalar, hamilelik sırasında esrar kullanımının fetal büyüme geriliği ile bağlantılı olduğunu, ayrıca çocuklukta dikkat eksikliği, hafıza sorunları ve dışaılaştırıcı davranışlar gibi uzun vadeli nörodevelansiyal etkilerle sonuçlanabileceğini göstermektedir.



>Ekstazi

- 3,4-metilendioksietamfetamin (MDMA) veya "Ecstasy" genç yetişkinler arasında en yaygın kullanılan yasa dışı eğlence amaçlı uyuşturuculardan biridir.
- Fetüste maruziyet sonucu artmış konjenital malformasyon riski, motor gelişim geriliği, cinsiyet oranı değişikliği (MDMA'ya maruz kalan gebeliklerde erkek bebek doğum oranı anlamlı şekilde artmıştır), davranışsal değişiklikler ve psikolojik ve sosyal sorunlar görülmüştür.



SONUÇ

- Gebelik döneminde ilaç ve psikoaktif madde kullanımı, hem anne hem de fetus sağlığı üzerinde önemli riskler oluşturmaktadır. Gelişmekte olan fetus, farmakolojik ve toksikolojik etkilere karşı oldukça duyarlıdır, çünkü plasental bariyer birçok ilacı ve maddenin geçişini tamamen engelleyemez. Bu nedenle, prenatal maruziyet, organogenez sürecinde yapısal malformasyonlara, fetal dönemde ise gelişme geriliği, nörolojiksel bozukluklar ve hatta ölü doğuma kadar uzanan ciddi sonuçlara neden olabilir.
- Eczacılar, gebelikte ilaç kullanımında danışmanlık sağlayarak teratojenik etkiler konusunda bilgilendirme yapabilir, özellikle reçetesiz ilaçların ve bitkisel ürünlerin kullanımını konusunda gebeleri yönlendirmeleri gerekmektedir. Eczacılar, gebeliğin her trimesterinde ilaçların güvenli kullanımını değerlendirme, maddelerin etkilerine dair bilgilendirme yapma, bağımlılıkla mücadelede yönlendirme sağlama gibi çok yönlü katkılar sunarak hem fetal hem de maternal sağlığın korunmasında aktif görev almaktadırlar.

>Alkol

- Hamilelik sırasında alkolle maruz kalmanın düşük yapma riskini artırdığını ve fetal alkol spektrum bozukluğu (FASD) gibi ciddi gelişimsel sorunlara yol açtığını görülmektedir. FASD yüz şekli bozuklukları, gelişim geriliği ve zihinsel fonksiyonlarda kalıcı hasar ile karakterizedir.
- Prenatal alkol maruziyeti (PAE), dünya genelinde önlenemez nörolojiksel bozuklukların başlıca nedenlerinden biridir. Maruziyetin sadece doğum anında değil, bireyin yaşamı boyunca sürecekt kalıcı etkiler yarattığını söz konusudur.



Tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen çok değerli hocam Doç.Dr. Mehmet Evren Okur'a saygı ve sevgilerimle

1. Drugs in pregnancy: Placental transfer and fetal risk. *Stomatologic & Pharmaceutical*, 2013;33:625.
2. Mennelmann, L., Thomas, S., McKenna, L., & Saini, B. (2020). Substance use in pregnancy: Identifying signs and improving care. *Drug and Alcohol Dependence*, 212, 108411.
3. Deyches KJ, Brown G, Christensen LB, et al. Association Between Maternal Marijuana and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium. *JAMA Psychiatry*. Published online December 13, 2017.
4. Neurodevelopmental outcomes of infants exposed to MDMA (Ecstasy) and other recreational drugs during pregnancy. *Neurotoxicology and Teratology*, 34(2), 305-310.
5. Alcohol in pregnancy: A systematic review of evidence from Europe, Africa, and Asia.
6. Infant of Mothers with Cocaine Use: Review of Clinical and Medication-Related Aspects. *Children*, 8(5), 67.

[illegible]



ONKOLOJİDE KANNABİNOİTLERİN KULLANIMI:

KEMOTERAPİYE BAĞLI BULANTI VE KUSMANIN YÖNETİMİNDE THC VE CBD

ETKİNLİĞİ

MUHAMMED CEMİL AKAR, MEHMET EVREN OKUR

Saglik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi



ÖZET

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (CINV), kanser tedavisi gören hastalarda yaşam kalitesini ciddi şekilde düşüren ve tedavi sürecini sekteye uğratabilen önemli bir yan etkidir. Günümüzde kullanılan standart antiemetik tedavilere rağmen, hastaların önemli bir kısmında CINV yeterince kontrol altına alınamamaktadır. Bu kontrol altına alınmayan CINV; sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları, malnütrisyon, oral mukozit, enfeksiyonlara yatkınlık ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olur. Bu bağlamda, vücudun kendi iç düzenleyici sistemlerinden biri olan endokannabinoid sistem (ECS), hem merkezi hem de periferik sinir sistemindeki etkenleriyle bulantı ve kusma kontrolünde dikkat çekici bir potansiyel sunmaktadır. Endokannabinoid sistem (ECS), organizmanın iç denge durumunu (homeostaz) sürdürebilmesi için birçok fizyolojik sistemi modüle eden, çok bileşenli ve esnek bir biyolojik ağıdır. Sinir sistemi, bağışıklık sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrin sistem gibi farklı organ sistemleri üzerinde etkilidir. Bu biyolojik mekanizmalar doğrultusunda, ECS'nin farmakolojik olarak hedeflenmesi; semptom kontrolünde yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu noktada, Cannabis sativa bitkisinden elde edilen iki ana fitokannabinoid olan Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (THC) ve Kannabidiol (CBD), ECS üzerindeki etkileri sayesinde kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın yönetiminde terapötik potansiyele sahip bileşikler olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (CINV), endokannabinoid sistem (ECS), Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (THC), Kannabidiol (CBD)

GİRİŞ

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (CINV), periferik ve merkezi yollarla gelişen bir klinik sendromdur. Yüksek emetojenik potansiyele sahip kemoterapi ilaçları, gastrointestinal sistemdeki enterokromafin hücrelerinden serotonin (5-HT) salınımını tetikler. Serotonin, vagus sinirinin afferent liflerinde bulunan 5-HT₃ reseptörlerini aktive ederek, sinirli beyin sapındaki kusma merkezine iletir ve ilk 24 saatte etkili olan akut CINV'yi başlatır (periferik yol). Gecikmiş fazda ise kemoterapiye bağlı hücre yıkımı ve inflamasyon, substans P salınımını artırır. Substans P, beyin sapındaki area postrema'da yer alan NK1 reseptörlerini aktive ederek merkezi yolla gecikmiş CINV'ye neden olur. Ayrıca TRPV1 ve GPR55 gibi alternatif reseptörler de bu yanıtı modüle edebilir. TRPV1, inflamasyon ve oksidatif stresle aktive olarak vagal sinirleri güçlendirir. GPR55 ise endokannabinoid sistem aracılığıyla hem uyarıcı hem baskılayıcı etki göstererek klasik 5-HT₃ ve NK1 yollarının tamamlayıcı rol oynar.

Endokannabinoid sistem (ECS), organizmanın fizyolojik dengesini (homeostaz) korumak için sinir, bağışıklık, hormonal ve sindirim sistemlerini düzenleyen çok bileşenli bir ağıdır. ECS, CB1 ve CB2 reseptörleri, endokannabinoid ligandları (anandamid [AEA] ve 2-AG) ve bu ligandların sentez-yıkımı sağlayan enzimlerden (FAAH, MAGL) oluşur. Sistem, çevresel uyarılara hızlı ve lokal yanıt vererek sinaptik iletişimi düzenler. CB1 reseptörleri, özellikle merkezi sinir sisteminde (hipokampus, serebellum, beyin sapı, bazal ganglionlar) yoğun bulunur. Asetilkolin, dopamin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını baskılayarak ağrı, iştah, emosyonel durumlar ve bulantı-kusma refleksini modüle eder. Bu reseptörlerin, CINV'de görevli olan area postrema ve nucleus tractus solitarius gibi merkezlerde yoğunluğu, antiemetik potansiyelini destekler. CB2 reseptörleri ise öncelikle bağışıklık hücrelerinde, dalakta, kemik iliğinde ve bağırsak dokusunda bulunur. CB2 aktivasyonu, kemoterapiye bağlı inflamatuvar yanıtı baskılayarak CINV'yi dolaylı yoldan hafifletebilir.

Bu reseptörleri hedef alan en bilinen fitokannabinoidler, *Cannabis sativa* bitkisinden elde edilen Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (THC) ve Kannabidiol (CBD)'dir.

THC ve CBD karşılaştırması

Özellik	THC	CBD
Psikoaktif mi?	Evet	Hayır
Antiemetik Etki	Güçlü	Destekleyici, dengeleyici
Yan Etkiler	Sedasyon, anksiyete, bilişsel bozulma	Hafif uyku hali, düşük risk
Klinik Kullanım	Dronabinol, Nabilon, Sativex	Epidiolex, Sativex

THC ve CBD içeren onaylı ürünler

Ürün Adı	İçerik	Onaylı Kullanım	Uygulama Şekli	CINV'deki Yeri
Dronabinol (Marinol, Syndros)	THC	CINV (FDA)	Oral kapsül/sıvı	Konvansiyonel tedaviye dirençli vakalarda etkili
Nabilon (Cesamet)	THC analogu	CINV (FDA)	Oral kapsül	Gecikmiş faz CINV'de avantajlı
Epidiolex	CBD	Epilepsi	Oral çözelti	CINV için yardımcı ajan olarak çalışmalarda
Sativex (Nabidimols)	THC + CBD (1:1)	MS spastisitesi	Oromukozal sprey	THC yan etkilerini dengeleme potansiyeli



SONUÇ

THC, güçlü antiemetik etki sağlarsa da, özellikle yüksek dozlarda sedasyon, baş dönmesi, anksiyete ve bilişsel bulanıklık gibi psikoaktif yan etkilere yol açabilir. Buna karşılık CBD, psikoaktif özellik göstermeyen, anksiyolitik ve dengeleyici etkileriyle daha güvenli bir yan etki profili sunar. Sativex, bu iki bileşiği 1:1 oranında içeren bir preparat olarak, THC'nin yan etkilerini CBD ile dengelemeyi amaçlar ve daha iyi hasta tolerabilitesi sağlar. Ancak, yaşlı bireylerde artan ilaç hassasiyeti, çözümlü ilaç kullanımıyla oluşabilecek etkileşimler, bağımlılık riski ve çocuk hastalarda nörogelişimsel duyarlılık gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı; bu ürünlerin kullanımı mutlaka bireysel hasta özelliklerine göre, dikkatli doz ayarlaması ve yakın klinik takip eşliğinde planlanmalıdır.

REFERANSLAR:

- Mittra, S. A., Sane, N. L., Yano, A. S., & O'Sullivan, S. E. (2018). A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. "Frontiers in Pharmacology", 9, 425335.
- Pozio, D., Mangano, F., Marzulli, M. C., & Rinaldi, O. (2021). Cannabinoids as multifaceted compounds. "Phytochemistry", 181, 112718.
- Dischler, L., & Gallagher, G. (2018). Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. "Anesthesiology & Intensive Care Medicine", 10(9), 513-516.
- Gupta, K., Wilson, R., & Kozin, S. P. (2021). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. "Cancer Treatment and Research Communications", 24, 100771.
- Jordan, K., & Azzam, E., Del Barrio, M. A. G., Jahn, F., Di Palma, M., Ricci, F., & Azzam, M. (2015). Going beyond the 2015 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting. "European Journal of Cancer", 115, 451.

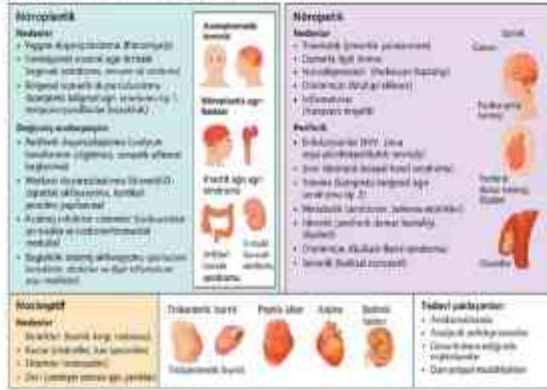
ÖZET

Kronik ağrı, yaşam kalitesini düşüren ve uzun süren, tedaviye dirençli bir sağlık sorunudur. Nöroseptif, nöropatik ve nöroplastik olarak sınıflandırılır. Geleneksel tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, endokannabinoid sistem (EKS) ve onun doğal bileşenleri olan kannabinoidler alternatif olarak öne çıkmaktadır. EKS; CB1 ve CB2 reseptörleri, endokannabinoidler ve metabolik enzimlerden oluşur ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynar. Bu sistem üzerinde etkili iki ana bileşik olan CBD (kannabidiol) ve THC (tetrahidrokannabinol), farklı mekanizmalarla analjezik etki gösterir. CBD psikoaktif değildir ve daha güvenli bir profile sahiptir, TRPV1, PPAR γ ve 5-HT1A gibi hedefler üzerinden etki eder. THC ise CB1 reseptörlerine bağlanarak güçlü ağrı kesici etkiler sunar ancak psikoaktif yan etkiler taşıyabilir. Klinik veriler, her iki bileşimin kronik ağrı türlerinde etkili olduğunu; birlikte kullanıldıklarında ise hem analjezik etkinliğin arttığını hem de yan etkilerin azaldığını göstermektedir. Kannabinoidlerin kontrollü ve kişiye özel kullanımı, kronik ağrı tedavisinde etkili ve umut verici bir alternatif sunar.

KRONİK AĞRI VE SINIFLANDIRMASI

Kronik ağrı, genellikle üç aydan uzun süren, tekrarlayıcı veya sürekli nitelikte olan ve normal doku iyileşme süresini aşan bir ağrı formu olarak tanımlanır. Kronik ağrı patofizyolojik olarak üç ana gruba ayrılır:

- Nöroseptif ağrı:** Dokusal hasar kaynaklıdır ve genellikle artrit, yanıklar, kas spazmı gibi durumlarla ilişkilidir.
- Nöropatik ağrı:** Somatosensoryel sinir sisteminde meydana gelen lezyon veya hastalık sonucu oluşur ve diyabetik nöropati, postherpetik nevralji gibi klinik tabloları içerir.
- Nöroplastik ağrı:** Doku ya da sinir sistemi hasarı olmaksızın, ağrı işleme süreçlerindeki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar; fibromiyalji ve irritabl barsak sendromu gibi sendromlar bu gruba dahildir.



ENDOKANNABİNOİD SİSTEM

Endokannabinoid sistem (EKS), endojen ligandlar (endokannabinoidler), özgül reseptörler ve bu ligandların biyosentezi ile yıkımından sorumlu enzimlerden oluşmaktadır.

Endokannabinoid sistemin iki ana reseptörü vardır, Kannabinoid 1 (CB1) ve Kannabinoid 2 (CB2).

CB1 reseptörleri çoğunlukla MSS'de yer alır ve özellikle korteks, hipokampus, bazal ganglionlar ve serebellum gibi bölgelerde yüksek yoğunlukta bulunur. Bu reseptörlerin presinaptik uçlarda yer alarak nörotransmitter salınımını inhibe etmesi, özellikle ağrı iletiminde ve sinaptik plastisitede baskılayıcı bir rol oynamasını sağlar.

CB2 reseptörleri ise esas olarak bağışıklık sisteminde, özellikle lenfosit ve makrofajlar gibi immün hücrelerde bulunur. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar bu reseptörlerin MSS'de glial hücrelerde de ekspres edildiğini göstermiştir, bu da CB2'nin nöroinflamasyon ve nöroimmün regülasyonda önemli bir aktör olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, TRPV1, GPR55, PPAR gibi reseptörlerin de EKS ile etkileşimde bulunduğu gösterilmiş ve bu nedenle sistem, daha geniş bir tanımlamayla "endokannabinoidom" (eCBome) kavramı altında incelenmeye başlanmıştır.



THC ve KRONİK AĞRIDA KULLANIMI

- THC (Δ^9 -Tetrahidrokannabinol), özellikle CB1 ve CB2 reseptörlerine kısmi agonist olarak bağlanarak etkilerini gösterir.
- CB1 reseptörleri merkezi sinir sisteminde yoğunlukta bulunur ve THC'nin psikoaktif etkilerinin ana kaynağıdır. CB1 aktivasyonu, sinaptik inhibisyon oluşturmaz. Bu mekanizma, öfori, ağrı algısının azalması, iştah artışı ve motor koordinasyon değişikliği gibi etkiler üretir.
- CB2 reseptörleri daha çok bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunur. THC'nin CB2 üzerindeki agonist etkisi, anti-inflamatuar ve immün modülatör özelliklere katkıda bulunur.
- THC yalnızca klasik kannabinoid reseptörleri ile sınırlı kalmayıp, TRPV2, GPR55, 5-HT3A gibi non-kannabinoid reseptörlerle de etkileşir.
- TRPV kanallarının aktivasyonu ile inflamasyon ve ağrı algısında değişiklikler ortaya çıkarken, GPR55 üzerinden kalsiyum mobilizasyonu ve hücre proliferasyon düzenlenir.
- Nöropatik ağrıda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, THC kullanan hastalarda ağrı skorlarında anlamlı azalmalar rapor edilmiştir.
- Kanserle ilişkili kronik ağrıda, THC'nin opioid tedavisine ek olarak kullanımı araştırılmıştır. Çalışmalar, THC'nin opioid dozlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu ve ağrı kontrolünü iyileştirebileceğini göstermiştir.

CBD VE KRONİK AĞRIDA KULLANIMI

- CBD, CB1 ve CB2 reseptörlerine doğrudan güçlü bir agonist olarak bağlanmaz. Bunun yerine, CB1 reseptörü üzerinde negatif allosterik modülatör olarak etki ederek, THC'nin oluşturaileceği psikotropik etkileri hafifletir.
- CBD'nin etkilerinin çoğu, non-kannabinoid hedefler üzerindeki modülasyonları ile gerçekleşir.
- Özellikle TRPV1 kanalının aktivasyonu yoluyla ağrı ve inflamasyon regülasyonu, CBD'nin non-psikoaktif tedavi potansiyelinin önemli bir bileşenidir.
- Nöropatik ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalarda, CBD'nin sinir hasarı kaynaklı hiperaleji ve alodiniyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.
- Osteoartrit gibi inflamatuvar dejeneratif eklemler hastalıklarında, CBD'nin anti-inflamatuar etkileri ön plana çıkmaktadır. İnsanlarda yapılan küçük ölçekli klinik çalışmalarda ise CBD kullanımının ağrı şiddetinde azalma sağladığı, ancak diz osteoartriti gibi spesifik durumlarda etkinin sınırlı olabileceği rapor edilmiştir.

AĞRI ÇEŞİDİ	CBD + THC ETKİSİ	BAŞLICA YAN ETKİLER
Nöropatik Ağrı (MS ilişkili)	Spastisite ve ağrı skorlarında %30-40 azalma	Baş dönmesi, yorgunluk
Kanser Ağrısı (Opioid dirençli)	Opioid tüketiminde azalma, ağrı kontrolünde iyileşme	Ağrı kuruğu, sedasyon
Yaygın Ağrı Semptomları	Uyku kalitesinde ve ağrı skorlarında orta düzeyde iyileşme	Baş ağrısı, sersemlik
Multipl Skleroz Spastisitesi	Kas sertliğinde ve hareket kabiliyetinde artış	Yorgunluk, uyku bozuklukları
Kronik İnflamatuar Ağrı	İnflamasyon belirteçlerinde düşüş, ağrı hafif-orta azalma	Gastrointestinal rahatsızlıklar

Sonuç olarak CBD'nin geniş güvenlik profili, nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileriyle, özellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik ağrı tablolarında umut verici bir ajan olduğu belirlenmiştir. THC'nin ise güçlü analjezik etkinliğine rağmen psikoaktif etkileri nedeniyle kontrollü kullanımının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

REFERANSLAR:

- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practice, and new advances. The Lancet. 2021;397(10230):2082-2097. doi:10.1016/S0140-6736(21)00293-7.
- Cameron L, Rodin M, Finn DE. The Role of the Brain's Endocannabinoid System in Pain and Its Modulation by Stress. In: Finn DE, editor. Int Rev Neurobiol. 2015;125:205-242. doi:10.1016/B978-0-12-407000-0.00003.
- Maccarrone M, Di Marzo V, Gertsch J, et al. Growth and Role of the Endocannabinoid System as a Neuroprotective Target: Lessons Learned after 20 Years. Pharmacol Rev. 2022;74(3):582-614. doi:10.1124/phr.2021.000003.
- Whiting RF, Wolff RF, Desjardins S, et al. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review. JAMA. 313(24):2456-2473.
- Freund S, Thümler T, Tietz S, et al. Oral cannabidiol (CBD) as add-on to paracetamol for painful chronic neuropathic pain of the hand: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Lancet Reg Health Eur. 2023;55:100777.
- Eggleston M, Shatta A. Selective cannabidiol for chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2017;125(5):1638-1652.

GİRİŞ VE AMAÇ

Resveratrol; üzüm kabuğu, dut ve yer fıstığı gibi bitkilerde bulunan, stilben yapısında doğal bir polifenol bileşiğidir. Kapsül formülü C₁₄H₁₂O₃, molekül ağırlığı 228,25 g/mol, erime sıcaklığı 253 °C olan resveratrol, suda çok az çözünürlüğe sahipken etanol ve dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde çok iyi çözünen bir fenolik yapıya sahiptir (1). Şekil 1, Tablo 1.



Şekil 1. Resveratrolün Kimyasal Yapısı.

Tablo 1. Resveratrolün Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Özellik	Değer
Çözünürlük	Suda düşük, yağda yüksek çözünürlük (BOS Sınıf II)
Hassasiyet	İpik, pH ve oksidasyona duyarlı
Molekül ağırlığı	228,24 g/mol
Erime noktası	254 °C

Antiksidan, antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif etkileri sayesinde sağlık alanında yoğun ilgi görmektedir. Bu bileşik, serbest radikallere karşı koruyucu etkisiyle oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar. Günümüzde birçok ticari preparat halinde sunulan resveratrolün içerikleri ve etkinlikleri farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada, resveratrolün *in vitro* antiksidan etkisinin değerlendirilmesi ve çeşitli ticari preparatlarının içerik yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Antiksidanlar, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif stres önler. Serbest radikaller: UV ışın, sigara, alkol gibi çevresel faktörlerden kaynaklanır. Oksidatif stres: Kansere, kardiyovasküler, nörodegeneratif hastalıklar gibi pek çok soruna neden olabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Oksidatif Denge, Antiksidanlar ile Serbest Radikaller Arasındaki Dengeyi Gösterir



Şekil 3. Resveratrolün Kaynakları

Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben) üzüm, asma, yer fıstığı, kızılçik, yaban mersini gibi birçok bitkisel kaynaktan bulunan polifenolik bir bileşiktir (Şekil 3). Resveratrolün doğada, *trans*- ve *cis* izomerleri vardır, çoğunlukla *trans*- formunda bulunmaktadır (Şekil 4). *Trans* formu *cis* formuna göre daha aktif ve stabildir (2). Güçlü antiksidan aktivitesinin yanı sıra antiinflamatuvar, antikanser ve kardiyoprotektif gibi etkileri de vardır (Şekil 5). Fakat düşük biyoyararlanımı nedeniyle emilim ve etkinliği sınırlıdır (2).



Şekil 4. Trans-resveratrol, cis-resveratrol

Şekil 5. Resveratrolün Biyolojik Etkileri

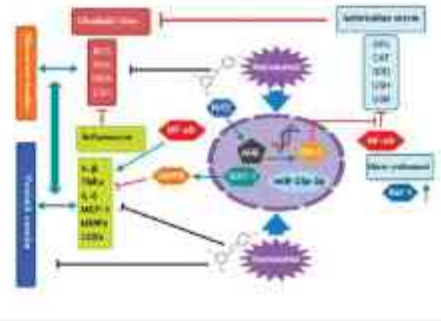
Resveratrolün ekstraksiyon ve üretiminde hem geleneksel hem de modern yöntemler kullanılmaktadır. Geleneksel yöntemler arasında Soxhlet ve sıvı-sıvı ekstraksiyon gibi klasik teknikler yer alırken, modern yaklaşımlar arasında ultrasonik destekli ekstraksiyon (UAE) ve süperkritik CO₂ ekstraksiyonu gibi daha verimli ve çevre dostu yöntemler öne çıkmaktadır (3, 4). Ayrıca, biyoteknolojik üretim kapsamında *E. coli* ve *S. cerevisiae* gibi mikroorganizmalar kullanılarak genetik mühendislik teknikleriyle resveratrol üretimi de gerçekleştirilebilmektedir (5).

YÖNTEM

Bu derleme çalışmasında, resveratrolün antiksidan etkileri ve ticari preparatlarıyla ilgili bilimsel yayınlar incelenmiştir. PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science gibi veritabanlarından elde edilen, farklı yıllara ait literatürler değerlendirilmiştir. "resveratrol antioxidant activity", "commercial resveratrol products" ve "formulations" gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. Çalışmalar, antiksidan mekanizmalar, *in vitro* *in vivo* etkiler ve ticari ürün içerikleri açısından sınıflandırılmıştır.

BULGULAR

Resveratrolün antiksidan aktivitesi üzerine literatürde çok sayıda çalışma yer almaktadır (Şekil 6). Yapılan çalışmalarda resveratrolün *in vitro* koşullarda DPPH, ABTS ve H₂O₂ gibi radikal türlerini %89,1'e varan oranlarda nötralize ederek güçlü bir antiksidan edici sergilediği; *in vivo* çalışmalarda, 250-500 mg/gün dozunda kardiyovasküler koruma sağladığı, ateroskleroz riskini azalttığı ve kalp hipertrofisini hafiflettiği gözlemlenmiştir (6). Literatüre göre resveratrolün antiksidan etkilerinin *in vivo* ortamda gözlemlenebilmesi için 250-500 mg/gün doz aralığı önerilmektedir (7). Yine resveratrolün liposomal formülasyonlarının, biyoyararlanımı artırarak 100-250 mg/gün dozlarla etkin antiksidan edici gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, resveratrolün süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi endojen enzimlerin aktivitesini artırarak hücrel savunma mekanizmalarını güçlendirdiği de yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ayrıca, NF-κB yolunu aktive ederek HO-1 ve NQO1 üretimini teşvik ettiği ve NF-κB baskılaması ile inflamatuvar stres dolaylı yoldan azalttığı belirlenmiştir (6).



Şekil 6. Resveratrolün Antiksidan Mekanizması

Tablo 2. Ticari Resveratrol Preparatlarının Antiksidan Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Doz Türü	Preparatlar	Resveratrol miktarı	Özellikler / Yorum
Liposomal Formülasyonlar	NeNeura Liposomal, Liposan	125 mg (2x2)-240 mg	Yüksek biyoyararlanım, yüksekli yağda çözünürlüğe karşı koruma sağlar
Standart Kapsüller	Solgar, Orzox	250-260 mg	Klasik formülasyon, orta düzey biyoyararlanım
Kombine Ürünler	Soda Vitamin, Vitaflex Eboi	260 mg	C vitamini, selenyum, krom ile zenginleştirilmiş, sinerji ile emilim artırılır
Düşük Dozlu Ürünler	Nutraceutical A-Oni, Armin Şurubu	5-50 mg	Klinik etki yetersiz; antiksidan edici güçlüğüde ek bileşenlerden kaynaklıdır
Yüksek Dozlu Ürünler	Vitamin V-Resveratrol	250 mg (2x2)	Kardiyovasküler koruma sağlar ancak yüksek doza dikkat; etkin veridinde GİS yan etki riski olabilir



Şekil 7. Ticari Resveratrol Preparatları

SONUÇLAR

Resveratrol, hem doğrudan radikal süpürme hem de endojen antiksidan sistemleri aktive etme yeteneğiyle güçlü bir antiksidan bileşiktir. *In vitro* etkinliği yüksek olsa da biyoyararlanımı düşüktür; bu nedenle liposomal formda geliştirilmiş formülasyonların kullanımı önem arz etmektedir. Ticari ürünlerde etkinliği, formülasyon tipi, doz ve ek bileşenlere bağlı olarak değiştiği gözlemlenmektedir. Klinik edici için 200-250 mg/gün aralığında, biyoyararlanımı artırılmış ürünlerin tercih edilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Resveratrol. PubChem Compound Summary. Themed Library of Chemicals Retrieved May 17, 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol>
2. Zhang, Z., & Yang, J. (2022). Absorption of resveratrol from grapes: effects of grape variety, ripening stage, and processing. *Journal of Food Science*, 93(1), 1-10.
3. Zhang, Z., Yang, J., & Sun, J. (2022). Absorption of resveratrol in various tissues: Effects of grape variety, ripening stage, and processing. *Journal of Food Science*, 93(1), 1-10.
4. Zhang, Z., Yang, J., & Sun, J. (2022). Absorption of resveratrol in various tissues: Effects of grape variety, ripening stage, and processing. *Journal of Food Science*, 93(1), 1-10.
5. Zhang, Z., Yang, J., & Sun, J. (2022). Absorption of resveratrol in various tissues: Effects of grape variety, ripening stage, and processing. *Journal of Food Science*, 93(1), 1-10.

ÖZET

Tıbbi bitkiler, farmakolojik aktiviteye sahip biyoaktif bileşikleri (alkaloitler, terpenoidler, fenolik maddeler) bulunduran ve bu özellikleri sayesinde ilaç olarak kullanılan bitkiler olarak tanımlanmaktadır. Bu bitkiler, çeşitli iklim ve ekolojik koşullarda yetişebilme yetenekleri sayesinde geniş bir coğrafyada üretilmektedir. Ayrıca son yıllarda, ilaç ve gıda sektörlerinde daha çok kullanılmaları ve halk arasında artan rağbetleri sebebiyle bu bitkilerin yetiştirilmesi ve ıslah çalışmaları önem kazanmıştır. Ancak, tıbbi bitkiler çevresel kirliliğe, özellikle de ağır metallerle maruz kalabilmektedir (3). Ağır metaller, suyun yoğunluğundan beş kat daha fazla yoğunluğa sahip yüksek atom ağırlıklı elementlerdir. Arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), alüminyum (Al) ve cıva (Hg) gibi bazı ağır metallerin biyolojik işlevi yoktur ve organizmalar için toksik etki göstermektedir. Bu metaller, toprak, su, hava ve tarımsal faaliyetler gibi çeşitli kaynaklar dolayısıyla bitkilere kontamine olabilmekte ve bu bitkilerin kalitesini ve güvenliğini ciddi şekilde etkilemektedir (2). Ağır metallerle kontamine olmuş tıbbi bitkileri tüketmek tüketicilerin sağlığını önemli ölçüde tehdit etmektedir. Bu sebeple tıbbi bitkilerde bulunan ağır metallerin tayini önem arz etmektedir. Bu çalışmada, tıbbi bitkilerde ağır metal miktarını doğru ve etkili bir şekilde tespit etmek için kullanılan bazı önemli analitik yöntemler ve uygulamalar tanıtılmış ve ayrıntılı olarak özetlenmiştir (2). Bu analitik yöntemlerden Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi (AAS), İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), Atomik Emisyon Spektrometrisi (AES) ve X-ışını Floresans Spektrometrisi (XRF) yöntemleri incelenmiştir (1).

GENEL BİLGİLER

Tıbbi bitkiler, insanlık tarihinde hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynamakta olup hastalıklı tedavisindeki etkili rolü, tıbbi bitkilerin ikinci metabolitler bakımından zengin olmalarından kaynaklanmaktadır. Uzun zamandır tıbbi bitkilerin genel olarak güvenli olduğuna inanılsa da, sanayileşmenin yol açtığı ağır metal kirliliği, ağır metallerin atmosfere, toprağa ve suya salınmasına yol açmıştır. Tıbbi bitkilerin terapötik etkilerinin korunması ve güvenli kullanımının sağlanabilmesi için üretim aşamasında birçok faktör dikkate alınmalıdır ki bu faktörlerden en önemlisi ağır metal kontaminasyonudur. Çünkü Arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), cıva (Hg) ve gümüş (Ag) gibi ağır metaller organizmalar için oldukça toksiktir (3). Ağır metallerin aşırı alımı, nörotoksisite, kansinojenite (kanser oluşturma), böbrek ve karaciğer disfonksiyonu gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Özellikle ağır metallerin düşük böbrek atılım oranlarına sahip olduğu bilindiğinden, çok düşük konsantrasyonlarda bile insanlarda potansiyel olarak olumsuz etkileri yol açmakta olduğu ve vücut tarafından kolayca metabolize edilemedikleri için yumuşak dokularda biriktikleri görülmüştür (5). Diyetle alınan ağır metallerin aşırı alımıyla, başışıklığın azalması, kalp fonksiyon bozukluğu, fetal malformasyon, bozulmuş psikososyal ve nörolojik davranış gibi çeşitli sağlık sorunları ilişkilendirilmiştir (Şekil 1). Bu nedenle, tıbbi bitkilerdeki ağır metallerin uygulama ve analiz yöntemlerine ilişkin kapsamlı ve güncel bir incelemenin yapılması önem arz etmektedir (3).



Şekil 1. Ağır metal kaynakları ve insan sağlığı üzerindeki etkileri (2).

Bu çalışmada, tıbbi bitkilere kontamine olmuş ağır metallerin Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi, İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), Atomik Emisyon Spektrometrisi (AES), X-ışını Floresans Spektrometrisi (XRF) yöntemleri kullanılarak tayin edildiği saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Ağır metallerin hassas tespitinde yaygın olarak kullanılan bazı analitik teknikler.

BULGULAR

Yapılan literatür çalışmalarında bazı tıbbi bitkilerde kontamine olmuş ağır metallerin farklı enstrümantal analiz yöntemleri ile miktar tayini Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Farklı enstrümantal analiz yöntemleriyle bazı tıbbi bitkilerin ağır metal miktar tayini (6)

Bitki Adı (Latince)	Türkçe Adı	Cd (mg/kg)	Pb (mg/kg)	Hg (mg/kg)	Al (mg/kg)	Cu (mg/kg)	As (mg/kg)	Yöntem
<i>Matricaria inodora</i>	Karı yavragı	0.11	0.43	0.12	-	-	-	AAS
<i>Cymbopogon citratus</i>	Limon otu	0.36	0.29	0.09	-	-	-	AAS
<i>Galium aparine</i>	Kutsal fasılağan	0.49	0.29	0.11	-	-	-	AAS
<i>Eucalyptus globulus</i>	Diyalek	0.15	0.37	0.15	-	-	-	AAS
<i>Asarum canadense</i>	Nöron	0.11	0.33	0.11	-	-	-	AAS
<i>Quercus infectoria</i>	Mec. meşesi	-	-	-	30.963	-	-	AES
<i>Rhus coriaria</i>	Sumak	-	-	-	368.677	-	-	AES
<i>Passiflora spicata</i>	Karagöl	17.162	-	-	-	-	-	AES
<i>Myrcium cinereum</i>	Uç parçak bantaron	<100	6.38 ± 0.25	0.33 ± 0.01	373.85 ± 17.1	-	<100	ICP-MS
<i>Croton alchorne</i>	Kroton çiçeği	-	-	-	-	73.43-73.19	14.50-17.61	EDS
<i>Phytolacca americana</i>	Ökseotu	-	-	-	-	100.46-107.59	11.18-14.79	XRF

Tıbbi bitkilerde ağır metal tayinine yönelik XRF, ICP-MS, AAS, AES analiz yöntemleriyle yapılan çalışmalarda tıbbi bitkilerde kontamine olan ağır metal miktarı DSÖ'nün (Dünya Sağlık Örgütü) belirlediği güvenli sınırlamalar ile karşılaştırılmıştır. Buna göre Cd için belirlenen güvenlik sınırı 0,3 mg/kg iken, Al için 2 mg/kg, Hg için 0,5 mg/kg; Pb, As ve Cu için ise 10 mg/kg olarak belirlenmiştir. Tablo 1 de bu limit değerleri aşan bitkiler belirtilmiştir (4),(7). Tablo 2 de, ağır metallerin tıbbi bitkilerden analizi için kullanılan çeşitli analitik yöntemlerin karşılaştırılmasını içeren bazı örnekler listelenmiştir. Buna göre araştırmanın gerekliliği doğrultusunda en uygun yöntem seçilmiştir.

Tablo 2: Ağır metallerin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması (8)

Yöntem	Avantajlar	Sezgisizlikler	Uygulanma Alanı
AAS	Yüksek hassasiyet, düşük algılama limitleri, tek element analizi	Çoklu element analizi yapamaz, numune hazırlığı gerektirir	Cd, Pb, Hg, As analizi
AES	Çoklu element analizi yapabilir, hızlı analiz	Düşük hassasiyet, eser elementler için sınırlıdır	Fe, Ca, Mg gibi ana elementler
XRF	Tahribatsız analiz, çoklu element analizi, hızlı analiz	Düşük hassasiyet, iz elementler için sınırlıdır	Toprak ve tıbbi bitkiler
ICP-MS	Çok hassas, çoklu element analizi, iz elementler için ideal	Yüksek maliyet, karmaşık cihaz, numune hazırlığı gerektirir	Cd, Pb, As, Hg, Cu, Zn, çok düşük konsantrasyonlar

SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu araştırma, tıbbi bitkilerdeki ağır metallerin analizi için birçok gelişmiş analitik yöntem olduğunu göstermektedir. Ağır metallerin tıbbi bitkiler tarafından emilimi neticesinde hem çevre hem de insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Tıbbi bitkilerin kullanım alanları göz önünde bulundurulduğunda, kalite ve güvenilirliği ağır metal kontaminasyonu açısından da, insan sağlığı için kontrol edilebilir ve takibi çeşitli AAS, AES, XRF, ICP-MS gibi analiz yöntemleri kullanılarak yapılmalıdır. Bu analiz yöntemlerinden uygun olan değerlendirilip kullanılmalıdır (8).

Bu nedenle, tıbbi bitkilerde ağır metalleri analiz etmenin kapsamlı yöntemlerine ve bu alandaki en son gelişmelere hakim olmak önemlidir. Bu bilgi ışığında, ilgili alanlardaki araştırmacıların özellikle eczacıların tıbbi bitkileri daha etkili bir şekilde geliştirmelerine ve araştırmalarına, ilaçların güvenliğini sağlamalarına ve insanlığa fayda sağlamalarına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alzahrani, A., & Bhat, R. S. (2021). Toxic elements in herbal medicines consumed in the Gulf region: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(22), 3083-3094.
- Angon, P. B., Islam, M. S., Kc, S., Das, A., Anjum, N., Poudel, A., & Buchi, S. A. (2024). Sources, effects and present perspectives of heavy metals contamination: Soil, plants and human food chain. *Heliyon*, 10(7), e23357.
- Bingir, R. (2015). Medicinal Plants: A Review. *Journal of Plant Sciences*, 3(1-1), 50-55.
- Al-Khazri, J. M., Banada, A., Rashmi, R., Nagela, F., Alessa, F. M., & Almaghrabi, M. I. (2023). Cadmium toxicity in medicinal plants: An overview of the tolerance strategies, detoxification and omics approaches to alleviate metal stress. *Frontiers in Plant Science*, 13, 1047410.
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Heavy metals: toxicity and human health effects. *Archives of toxicology*, 97(1), 163-209.
- Sánchez-Lara, F., Martínez-Aceña, E., Badillo-Almaraz, V., Gutiérrez-Hernández, R., García-Aguirre, K. K., Vargas-Olaz, M. E., Hernández-Rangel, A. O., Hernández-Sánchez, K. M., & Escobar-León, M. C. (2022). Comparative study of heavy metals in selected medicinal plants and extracts, using energy dispersive X-ray fluorescence. *Applied Sciences*, 12(22), 11772.
- Yılmaz, O., & Kaye, M. (2021). Determination of heavy metal accumulation in some medicinal plants collected from the Black Sea region of Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 14(3), 123-130.

Sekil 1. Biyobozunur polimerlerin sahip olması gereken özellikler

BULGULAR

Kanser, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup, ölüm oranlarının başlıca nedenlerinden biridir. Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi, antikanser ilaçların kullanımıyla dayanır (1). Bu ilaçların vücuttaki etkilerinin ve düzeylerinin doğru bir şekilde izlenmesi, tedavinin başarısı açısından büyük önem taşır. Bu nedenle, antikanser ilaçların konsantratif analizini yapabilen güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Analitik kimya alanında geliştirilen teknikler arasında yüksek performanmalı sıvı kromatografisi (HPLC), antikanser ilaçların incelenmesinde etkili bir yöntem olarak kabul edilir (2). HPLC, yüksek duyarlılığı, seçiciliği ve güvenilir sonuç vermesinden dolayı ilaç analizlerinde kullanımı oldukça yaygın bir yöntemdir. Bu yöntem sayesinde hem saf ilaç maddeleri hem de biyolojik örneklerdeki ilaç düzeyleri oldukça başarılı bir şekilde analiz edilmektedir. Yapılan literatür incelemesinde antikanser ilaçların farmasötik preparat ve biyolojik sıvılardan analizinde kütle spektrometrisi ile kombine sıvı kromatografisi tekniğinin kullanıldığı görülmüştür. HPLC yöntemi daha ucuz ve hibrit sistemlere nazaran daha kolay uygulanabilirliği olduğundan en yaygın kullanılan yöntemdir. Ayrıca kullanılan yöntemlerin geçerliliğini belirleyen validasyon süreci, güvenilir sonuçlar elde edilmesi açısından da büyük önem taşır (3).

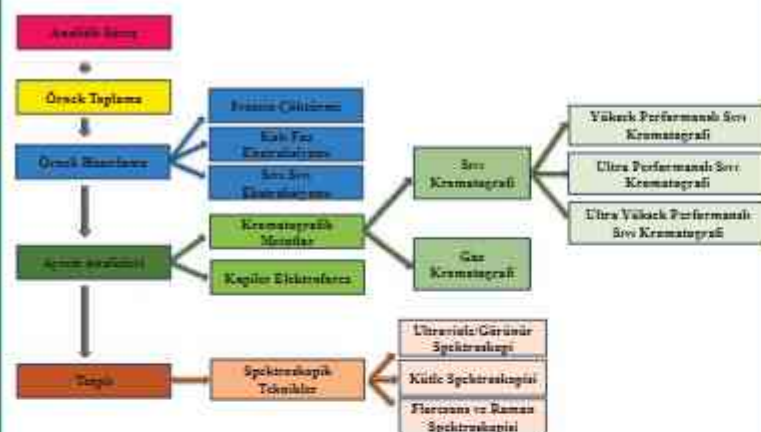
GENEL BİLGİLER

Bu çalışmada analiz edilen antikanser ilaçların sınıflandırılması Şekil 1.'de gösterilmektedir.

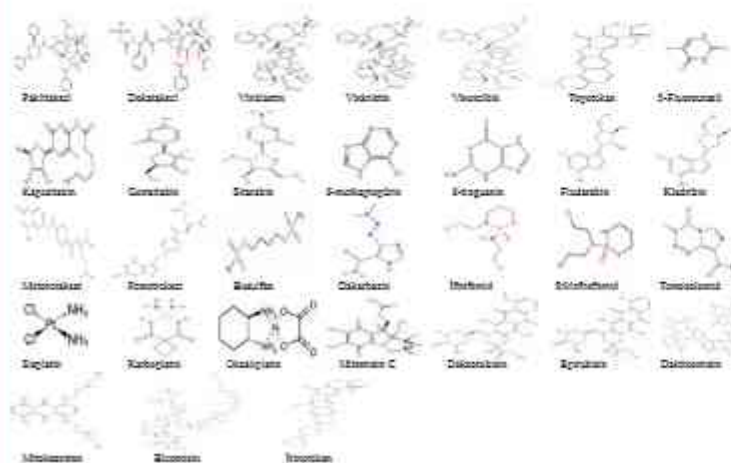


Sekil 1. Antikanser ilacların genel sınıflandırılması

Analitik metodların doğrulanması ve geliştirilmesi, antikanser ilaçlarının kalite kontrolü çalışmalarına önemli ölçüde katkıda bulunur ve antikanser ilaçlarının analizi için çok sayıda analitik yöntem bildirilmiştir. Bu nedenle, serum, kan, idrar vb. gibi biyolojik örneklerin daha az miktarda analizi etmek çok önemlidir.



Sekil 2. Antikanser ilaçların analitik analiz strechleri (4)



Sekil 3. Antikanser ilaçların yapısı

Antikanser ilaçların analizinde kullanılan yöntemler ve bu yöntemlere ait analiz parametreleri Tablo 1 'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Analiz edilen antikenler için analitik parametreleri.

İlaç	Metot	Koşullar*
g-fluorourasil	HPLC-UV	LOD: 2.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: Su: metanol: asetonitril (30:30, h/h)
Kaprisatin	RP-HPLC	LOD: 0.0003 mg/mL / Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: pH tamponu: asetonitril (30:70, h/h)
Gemitekin	UHPLC-MS/MS	LOD: 7.443 ng/L / Matris: Akl su / Kolon: Phenomenex Luna Omega Polar / Mobil Faz: su: metanol:Na şeramik tuz (50:50, h/h)
Sitarabin	LC/MS	LOD: $55.55 \mu\text{g/L}$ / Matris: Üre / Kolon: RP PFP (pentafloresetil) / Mobil Faz: asetonitril: formik asit
g-metoklopramid	LC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril:Na şeramik tuz (50:50, h/h)
g-diaguanin	LC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril:Na şeramik tuz (50:50, h/h)
Fludarakin	HPLC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: Extend C ₁₈ / Mobil Faz: amonyak çözeltilisi: asetonitril
Kladribin	HPLC-UV	Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: 0.01 M KH ₂ PO ₄ (pH 5) : metanol: asetonitril (50:50, h/h/h)
Metastereol	LC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril:Na şeramik tuz (50:50, h/h)
Pemistekas	HPLC-MS/MS	LOD: 50.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Bisulfon	LC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: ACQUITY UPLC BEH C ₁₈ / Mobil Faz: formik asit: asetonitril: amonyum asetat
Dokarbazin	UPLC-MS	LOD: 0.87 ng mL^{-1} / Matris: Üre / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: formik asit (h/h)
İtrafamid	HPLC-MS/MS	LOD: 0.06 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Siklofosfamid	HPLC-UV	LOD: 50.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: su: metanol: asetonitril (50:50, h/h/h)
Tamoxifen	LC-MS/MS	LOD: 3 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Phenomenex Synergi HydroRP / Mobil Faz: amonyum formiat: asetonitril (50:50, h/h)
Staplatin	UHPLC-MS/MS	LOD: 10.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Synerion HILIC / Mobil Faz: asetonitril: su: amonyum formiat (50:50, h/h/h)
Karboplatin	HPLC-MS/MS	LOD: 50.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Oksaliptin	HPLC	LOD: $0.099 \mu\text{g/L}$ / Matris: Plazma / Kolon: RP C ₁₈ / Mobil Faz: Na ₂ P ₂ O ₇ molar fraksiyon: asetonitril (50:50, h/h)
Mitomisin C	HPLC	LOD: $0.5 \mu\text{g/L}$ / Matris: Plazma / Kolon: RP C ₁₈ / Mobil Faz: su: asetonitril (50:50, h/h)
Doksorubisin	UPLC-MS	LOD: 0.27 ng mL^{-1} / Matris: Üre / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: formik asit (h/h)
Epirubisin	HPLC-UV	LOD: 50.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: C ₁₈ / Mobil Faz: Su: metanol: asetonitril (50:50, h/h/h)
Doksosomin	HPLC-MS/MS	Matris: Plazma / Kolon: XBridge C ₁₈ / Mobil faz: amonyum asetat: asetonitril (50:50, h/h)
Mitoksantron	HPLC-MS/MS	LOD: $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ / Matris: Plazma / Kolon: µBondapak C ₁₈ / Mobil Faz: KH ₂ PO ₄ tamponu (pH 5.5): p-pentanilfenolik asit: asetonitril: su: formik asit (50:50, h/h)
Bleomisin	RP-HPLC	Matris: Plazma / Kolon: µBondapak C ₁₈ / Mobil Faz: metanol: p-pentanilfenolik asit
İrinotecan	HPLC-MS/MS	LOD: 3.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Topotecan	RP-HPLC	LOD: 0.0003 mg/mL / Kolon: Zorbax SB-C ₁₈ / Mobil Faz: su: asetonitril: trifluoroasetik asit (50:50, h/h/h)
Vincristin	UHPLC-MS/MS	LOD: 7.443 ng/L / Matris: Akl su / Kolon: Phenomenex Luna Omega Polar / Mobil Faz: su: metanol:Na şeramik tuz (50:50, h/h)
Vinkristin	HPLC-MS/MS	LOD: 2.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Vinorelbin	HPLC-MS/MS	LOD: 50.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Pektikalsel	HPLC-MS/MS	LOD: 10.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz
Doksiletal	HPLC-MS/MS	LOD: 2.0 ng mL^{-1} / Matris: Plazma / Kolon: Atlantis T ₃ -C ₁₈ / Mobil Faz: asetonitril: su: gliserin: 10.0 mmol/L amonyum asetat:Na şeramik tuz

[illegible]

SONUC

Antikanser ilaçların sıvı kromatografik yöntemlerle analizi, ilaçların izlenmesi ve değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu araştırma, kromatografik tekniklerle antikanser ilaçların analizi için analitik yöntem geliştirme ve doğrulama konusunda önemli bilgiler sunmaktadır. Özellikle HPLC'nin yüksek duyarlılığı, seçiciliği ve tekrarlanabilirliği sonuçları sağlaması, antikanser ilaçların analizlerinde vazgeçilmez bir yöntem olduğunu göstermektedir.

REFERANSLAR

1. Molina, J.R.; Yang, Y.; Carver, S.D.; Schild, S.E.; Adjei, A.A. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 2004, **79**, 584–594. [CrossRef]

ÖZET

Melasma tedavisinde hidrokinondan daha güvenli ve etkili alternatifler arayışı bu çalışmanın temelini oluşturmıştır. Bu kapsamda; dozu azaltılmış azelaik asidin stabilize C vitamini türevi ve postbiyotik ile sinerjik olarak etkisi artırılmak üzere lipozomal taşıyıcı sistemle geliştirilen 4 farklı konsantrasyonda jel formülasyonu hazırlanıp etkin madde standartlarına ve %20'lik azelaik asit krema karşı değerlendirilmiştir. Antoksidan kapasite, parçacık boyutu ve zeta potansiyeli gibi parametreler doğrultusunda yapılan analizler sonucunda; %5 azelaik asit içeren M66 formülasyonu, yüksek etkinlik düşük prooksidan risk ve ideal fizikokimyasal özellikleriyle optimum aday olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, minimal bileşenli, biyoyoumlu ve sürdürülebilir formülasyonların melasma tedavisinde etkili bir yaklaşım sunabileceğini ortaya koymaktadır.

GİRİŞ

Melasma, özellikle yüz bölgesinde görülen tedaviye dirençli hiperpigmentasyon lezyonlarıyla karakterize kronik bir cilt bozukluğudur.

Patogenezinde yalnızca melanin üretimi değil; oksidatif stres, inflamasyon, hormonal değişiklikler, UV maruziyeti ve cilt bariyerinin bozulması gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Uzun yıllar alın standart kabul edilen hidrokinon, tirozinaz inhibitörü etkisiyle melanogenezin baskılaşa da; iritasyon, kontakt dermatit, okronozis ve potansiyel kanser riski gibi ciddi yan etkilerinden dolayı birçok ülkede kullanımı kısıtlanmıştır. Azelaik asit, tirozinaz inhibitörü olmasının yanı sıra antitoksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleriyle hidrokinona etkili ve güvenli bir alternatiftir. Hiperpigmentasyonda hedefe yönelik olması, seçici ve güvenli kullanım avantajı sağlamaktadır. Ancak yüksek dozlarda kullanıldığında bazı hastalarda iritasyona yol açabildiği bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmada dozu azaltılmış azelaik asidin etkisinin, sinerjik bir şekilde stabilize C vitamini türevi ile desteklenmesi hedeflenmiştir. C vitamini, tirozinazı dolaylı inhibe eder, oksidatif stresi nötralize eder, kolajen sentezini uyarak cilt yenilenmesini destekler ve inflamasyonu baskılar. Kararsız yapısı nedeniyle, etil askorbik asit formu kullanılmı ve hem stabilitesini artırmak hem de ciltten geçişini iyileştirmek amacıyla lipozomlara yüklenmiştir. Çalışmanın inovatif bileşenlerinden postbiyotikler ise mikrobiyotayı koruyarak cilt bariyerini güçlendiren, UV kaynaklı hücresel hasara karşı koruma sağlayan ve melanin üretimini azaltan içeriklerdir. Tüm bu bileşenlerin bir araya getirildiği bu çalışmada; biyoyoumlu ortam, aktifleri kontrollü salan ve biyoyoumlu yapıyla tahriş riskini azaltan bir taşıyıcı sistem olan lipozom teknolojisiyle bir jel formülasyonu hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında yol göstericiliği ve destekçiliği tümü için kıymetli danışmanım Doç. Dr. İsmail Atılan'a gömülden teşekkür ederim. Uygulamalı çalışmalarda katkıları ve iş birliği için SFA Ar-Ge Ltd. Şti. Ar-Ge Sorumlusu Emirhan Bey ve çalışma arkadaşlarına teşekkür ederim. Ayrıca, bu proje TÜBİTAK'a 2209-A (1919B01264749) programı kapsamında araştırma süreçlerine sundukları destek için teşekkür ederim.

MATERYAL VE METOT



Fiziksel karakterizasyon için parçacık boyutu, pH, viskozite, yoğunluk, mikrobiyolojik uygunluk testleri yapılmıştır. Antitoksidan kapasite üzerinden melazmadaki etkinliği öngörmek için DPPH testi yapılmıştır. 25 °C'de üçer tekrar ile uygulanmıştır.

Bileşen Adı	Kullanım Amacı	Konsantrasyon
Lipoid 750	Emulgatör	3.50
Etil Askorb	Yardımcı çözünür	20
Propilen Gliserol	Formülasyonun azeotrop ve yardımcı çözünür	5
Fenilol Gliserol	Kararlı ve stabilite yardımcı çözünür	7
Glicerol	Nemlendirici, cilt nemliliği artırıcı	4
Hidrojel	Jel oluşturucu base	2-5-8-10
TEA (Tritanet amine)	pH düzenleyici	0.45
Ultras 21	Jel kıyım verici (kışkırıcı katkı)	0.50
Etil Askorbik Asit	Antitoksidan, sinerjik etkin madde	5
ATA LTW 35	Postbiyotik izolat	5
Deiyonize su	Çözünür	49.67-41.55-33.33-20.23
Azelaik Asit	Melasma etkeni, Antitoksidan, antiinflamatuvar	5-10-15-20

Bu çalışmada, in silico analizlerle belirlenen formülasyonu içeriklerine göre azelaik asit, etil askorbik asit ve LTW35 postbiyotik izolat içeren dört farklı lipozomal jel formülasyonu geliştirilmiştir. Referans olarak %20 azelaik asit krem, boş lipozomal jel ve standartlar hazırlanmıştır. Tüm hammaddeler, SFA Ar-Ge Özel Sağlık Ltd. Şti' den temin edilmiş olup analitik saflıktadır. İlgili cihazların çalışma öncesi kalibrasyonları yapılmıştır.

BULGULAR



SONUÇ-TARTIŞMA

Çalışmada Azelaik asit, C vitamini standartlarına ve % 20 azelaik asit içeren, piyasadaki konvansiyonel ürüne karşı antitoksidan kapasitesi en yüksek formülasyonu M67 (Lipozomal %1 EAA +%10 AA) olup, % 45,41 olarak tayin edilmiştir. Ancak daha az kimyasal içeren ve M67'ye çok yakın antitoksidan etki gösteren M66 formülasyonu (Lipozomal %1 EAA +%5 AA) % 42,44 tayin edilmiş olup, optimum formülasyon olarak tercih edilebilir. Boyutlara bakıldığında boş lipozom formülasyonu 139,2 nm olup, etkin madde yüklenmesi sonrası boyutlar M66 için 164,9 nm ve M67 için 166,2 nm bulunmuştur. Formülasyonlar, ciltten enülm için parçacık boyutunun 220-250 nm altında olması gerekliliğini tümüyle sağlamaktadır. Çalışma sonucunda çıkan veriler, formülasyonların zeta potansiyellerini -40 mV civarında göstermiş olup, stabil dispers sistemler olduklarını kanıtlamıştır. Antitoksidan maddeler asit titreleri olduğundan, viskozitelerde azalmalar görülse de tüm formülasyonların 10000 cP üzerinde viskoz ve stabil olduğu saptanmıştır.

Literatürde askorbik asidin, belirli dozlara kadar antitoksidan özellik gösterip, belli dozlarda üzerinde prooksidan, yani yakıcı özellikler gösterdiği bildirilmektedir. Benzer şekilde azelaik asit de belirli konsantrasyonlara kadar antitoksidan, belirli konsantrasyon sonrası prooksidan özellikler göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarında, %1 Etil Askorbik asit sabit kalmak kaydıyla, % 10 a kadar azelaik asit kullanıldığında antitoksidan kapasite artarken, %15'te dramatik bir azalma görülmüş olup, % 20 konsantrasyonda hem lipozom, hem de piyasa ürününde 0'a yakın bir antitoksidan kapasitesi tayin edilmiştir. Yüksek dozlarda antitoksidan etki göstermeyen formülasyonlar, melasma tedavisinde düşük antitoksidan kapasitesine sahip aktiflerin tirozinaz inhibisyonunda yeterli etki göstermeyeceğini ortaya koyan önemli bir bulgudur. Prooksidan olan maddelerin tam tersi etkiyle melasma patogenezini tetikleyebileceği ve serbest radikal üretebileceği saptanmıştır. Dolayısıyla, en fazla antitoksidan kapasiteye sahip olan % 10 azelaik asit içeren M67 formülasyonu olmasına rağmen, bitirme tetimin 'Melasma tedavisinde düşük doz azelaik asit kullanılarak C vitamini ve postbiyotik içeren lipozomal jel geliştirilmesi' hipotezine en uygun optimum formülasyon olarak %5 azelaik asit içeren M66 lipozomal jel formülasyonu seçilmiştir. Bu çalışma, minimalizm, ekonomik formülasyon geliştirme, sürdürülebilirlik, sıfır atık ve karbon ayak izinin azaltılması gibi hedeflerle uyumlu bir yaklaşım sunmakta olup, bu yönüyle ileri düzey in vitro ve in vivo analizler için temel oluşturabilecek nitelikte bir ön çalışma olarak katkı sunmaktadır.

REFERANSLAR:

1. Tuncel, M., Baka Özyurt, A. & Ertürk, S. (2022). Melasma tedavisinde gümüş nanoparçacıklar ve olan teknik etkileri. *Ministry University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(7), 105-120.
2. Vercillo-Savelli, V. M., Vercillo, V., Gueghe, K., Lopez-Villaverde, L. & Garcia-Lopez, M. (1989). Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta dermato-venereologica. Supplementum*, 145, 55-61.
3. Kuvatt, S., Cimen, C., Beigim, S., Hıncal, I., Altınbaş, D. & Falcı, S. (2019). Azelaic acid in skin health. *Cosmetics*, 6(4), 58.
4. De Almeida, C. V., Andrae, E. & Lillo, M. (2015). Oral and Topical Probiotics and Prebiotics in Skincare and Dermatological Therapy: A Concise Review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(1), 1-10.
5. Akhavan-Nia, A., Kiani-Sababheh, R., Deraman, S. et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett* 8, 102 (2013).

ÖZET

İnsan gastrointestinal kanalı karmaşık bir mikrobiyotaya sahiptir. Mikrobiyotanın dengesi diyet, ilaçlar, stres gibi etkilere bozulabilir. Probiyotikler yeterli miktarda alındığında konakçıya fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar; postbiyotikler ise bu canlıların inaktif halleri veya ürettikleri biyoaktif maddelerdir. Vitiligo otoimmün mekanizmaları gelişen ve ciltte pigment kaybına neden olan bir hastalıktır. Hastalarda bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz, artmış *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı ve azalmış *Bacteroides* düzeyi gözlemlenmiştir. Bu nedenle *Bacteroides*'i destekleyici probiyotik ve postbiyotiklerin tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, ATA kodlu yerli probiyotiklerin *Cocos nucifera* yağı ile beslenmesi sonucu oluşturulan postbiyotiklerin, vitiligo hastalarına ait yapay bağırsak mikrobiyotası üzerinde *in vitro* etkileri değerlendirilmiştir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Pigment hastalıkları, melanin metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanır. Bu bozukluklar hiperpigmentasyon ya da hipopigmentasyon şeklinde görülür. Vitiligo, melanosit kaybına bağlı gelişen en yaygın hipopigmentasyon örneğidir. Genetik yatkınlık ve otoimmün mekanizmalar hastalığın gelişiminde önemli rol oynar (1).

Otoimmün teori vitiligo gelişimini açıklamada en yaygın kabul gören görüştür. Bu teoriye göre bağışıklık sistemi melanositleri yabancı olarak algılar ve CD8+ T hücreleri aracılığıyla yok eder. Bu hücreler, melanosit antijenlerini tanıyarak granzim, perforin, TNF-α ve IFN-γ gibi moleküllerle melanositlere zarar verir. Normalde timusta elimine edilmesi gereken otoreaktif T hücrelerinin vitiligoda dolaşıma çıktığı düşünülmektedir (2,3,4).

Bağırsak mikrobiyotası bağışıklık sistemiyle sürekli etkileşim halindedir. Mikrobiyotadaki dengesizlik (disbiyozis), otoimmün hastalıkların gelişimini tetikleyebilir (5). Vitiligoda da genetik, bağışıklık bozukluğu ve mikrobiyota etkileşimi önemli rol oynar.

İnsan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar vitiligo hastalarında bağırsak ve cilt mikrobiyotasında çeşitliliğin azaldığını ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının arttığını göstermiştir (6,7). Lezyonlu ciltte faydalı bakteriler azalırken patojenlerin arttığı; dışı örneklerinde ise koruyucu *Bacteroides* türlerinin azaldığı görülmüştür. Bu veriler disbiyozis hastalık gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir (8).

Mevcut tedavi yöntemleri (fototerapi, kortikosteroidler, immunomodulatorler vb.) her hastada etkili olmayabilir ve yan etkileri bulunur. Bu durum, daha etkili ve güvenli alternatif ve yenilikçi çözümlere olan ilgiyi artırmaktadır (9).



MATERYEL VE METOT

Gıda takviyesi formülasyonunda yer alan bileşenler, farklı oranlarda hazırlanarak en uygun formülasyonun belirlenmesi amacıyla optimizasyon çalışmaları yürütüldü. Optimum formülasyonlar belirlendikten sonra teorik *in silico* hesaplamalar gerçekleştirildi. Formülasyonun *in vitro* çalışmaları için yoğunluk, partikül büyüklüğü, zeta potansiyeli ve pH gibi fiziksel parametrelerin ölçümü yapıldı. Tüm ölçümler ortam sıcaklığında (25°C) üç kez tekrarlandı. Ölçüm cihazlarının tamamı, analizlerden önce kalibre edildi. Ayrıca formülasyon mikrobiyolojik uygunluk açısından da değerlendirildi.



Üzerinde Çalıştığımız Formülasyon

İÇERİK	KONSANTRASYON (%)	KULLANIM AMACI
Xantani gum	0,2	Stabilizatör, kıvam artırıcı
Postbiyotik <i>Lactobacillus plantarum</i>	5	Mikrobiyota dengesi, bağışıklık desteği
Vitamin D3	0,05	Kalsiyum emilimini artırma, bağışıklık destekleyici
Vitamin K2 menaquinon7	0,0075	Kalsiyum metabolizmasını düzenleyici
İnülin	5	Probiyotik, bağırsak florasını besler
Çinko glukonat	5	Antiinflamatuvar, hücre yenilenmesini destekler
Zeytinyağı	5	Sağlıklı yağ asidi kaynağı, antibakteriyel ve antiinflamatuvar
Vitamin E	0,4	Güçlü antioksidan, hücre zarını koruyucu etki
Potasyum asetat	0,1	Koruyucu (mikrobiyal bozulmayı önleyici)
Hindistan cevizi yağı	1	Orta zincirli triglisierit (MCT) kaynağı
Dilüe su	78,2425	Çözücü

BULGULAR



SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan çalışmalar, vitiligonun diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu ve bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik bulunduğunu göstermektedir. Vitiligo hastalarında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının arttığı, koruyucu *Bacteroides* türlerinin azaldığı saptanmıştır. Bu doğrultuda, *Bacteroides* oranını arttırabilecek probiyotik ve postbiyotik suşlar araştırılmış ve elde edilen verilerle *in silico* formülasyonlar geliştirilmiştir. Bağışıklık sistemi ve mikrobiyota ilişkisi ile bağırsak cilt eksenli bu formülasyonlarla değerlendirilmiştir. *in silico* hesaplamalar, daha etkili ve sağlıklı içeriklerle zenginleştirilerek revize edilmiştir. Geliştirilen bu formülasyon, vitiligo tedavisinde toksisite riskini azaltan yenilikçi ve güvenli bir destekleyici yaklaşım sağlamaktadır. Bu çalışma, hastalığın daha kısa sürede ve minimal yan etkiyle kontrol altına alınmasına yönelik ileri araştırmalar ve *in vitro* aşama için ön hazırlık niteliğindedir.

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli danışmanım Doç. Dr. İsmail Aslan'a teşekkür ederim. Çalışmam, TÜBİTAK 2209-A programı kapsamında (19198012421976) desteklenmiştir; sağladıkları katkı için TÜBİTAK'a teşekkür ederim. Ayrıca, çalışma ortamı ve desteklerinden dolayı SFA ARGE'ye ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

REFERANSLAR

1. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
2. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
3. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
4. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
5. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
6. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
7. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
8. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>
9. Vitiligo. *World Health Organization*. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vitiligo>

ÖZET

Bu çalışma yalnızca etkinlik değil; güvenlik, biyoyumunluk ve çevresel sürdürülebilirlik esas alınarak formüle edilmiş bir güneş koruyucunun geliştirilmesini konu almaktadır. Kınayasal filtrelerin zararlı etkilerine karşı, doğal içeriklerle desteklenen bu formülasyon, zararlı ve etkili bir alternatif sunmaktadır. SPF artırıcı etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış *Bacillus lizaz* postbiyotiyi iç içe kızkını oksit ile birlikte lipozomal yapıda kullanılmaktadır. FDA tarafından güvenli kabul edilen UV filtresinden biri olan çinko oksit ile *Bacillus lizaz*'ın lipozomal taşıyıcı sistemle birleştirilmesi; cilt yüzeyinde etkin dağılımı, fotostabilite artırışı ve sistemik emilimin önünmasını sağlamaktadır. Bu yenilikçi yaklaşım, postbiyotiklerin fotokoruyucu formülasyonlardaki kullanımını destekleyerek yeni nesil, güvenli güneş koruyucu ürünlerin geliştirilmesine katkı sunmaktadır.

MATERYAL ve METOT



Çalışma, İstanbul'daki SFA Ar-Ge Laboratuvarı'nda yürütülmüş tüm hammaddeler buradan temin edilmiş olup analitik saflıktadır. İn silico analizlerle belirlenen formülasyonu içeriklerine göre üç farklı güneş kremi formülasyonu hazırlanmıştır. %3,5 Bacillus lizati içeren, %8 Bacillus lizati içeren ve Bacillus lizati içermeyen kontrol formülasyonu. Formüllerde MicNo çinko oksit fiziksel filtre, Lipoid P90 lipozomal yapı oluşturan, Bacillus lizati ise SPF güçlendirici probiyotik olarak kullanılmıştır. Lipozomal faz, fosfolipit ve etken maddede çözeltinin sonikator ve homojenizatörle işlenmesiyle hazırlanmıştır. Yağ ve su fazları ayrı ayrı hazırlanarak, lipozomal fazla emülsifiye edilmiş ve krem formu elde edilmiştir.

Deha sonrasında SPF tayini dış bir laboratuvarda in vitro spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır. Ayrıca pH, viskozite, yoğunluk, parçacık boyutu ve net potansiyel analizleri ile fizikokimyasal özellikler değerlendirilmiştir.

[illegible]

GİRİŞ

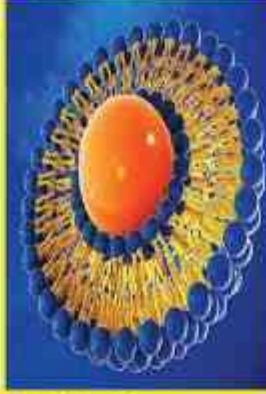
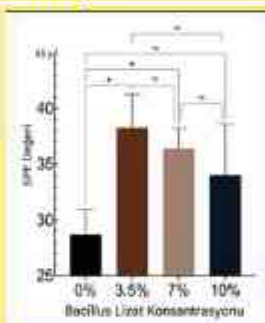
Güneş ışınlarındaki ultraviyole (UV) radyasyon, fotoyaşlanma, immünsüpresyon ve cilt kanserlerine yol açabilen ciddi biyolojik hasarlara neden olmaktadır. UVB'nin doğrudan DNA hasarı oluşturmaması ve UVA'nın reaktif oksijen türleri aracılığıyla dolaylı hasarlara yol açması bu süreçte etkilidir.



FOTOYAŞLANMA

MELANOM

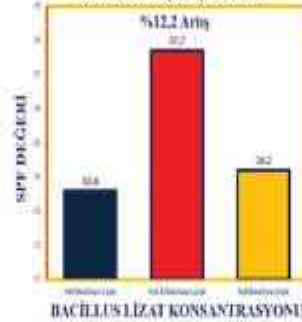
Bu zararlı etkilere karşı korunmak amacıyla kullanılan kimyasal filtrelerin sistemik dolayına geçerek toksisite oluşturabilmesi, endokrin bozucu etkilere teması ve çevreye zarar vermesi güvenlik açısından ciddi endişelere yol açmaktadır. Son yıllarda, SPF artırıcı etkiyi göstermiş postbiyotik bileşenler –özellikle *Bacillus pumilus* kökenli lisazlar – güvenli ve biyolojik olarak aktif içerikler olarak dikkat çekmektedir. Aynı zamanda fiziksel filtreler arasında FDA tarafından güvenli kabul edilen NiClO₂ çinko oksit, yüksek fotostabilite, homojen dağılım ve düşük emilim avantajlarıyla kimyasal filtrelerle etkili bir alternatif olmaktadır. Liponozom taşıyıcı sistemler ise aktif bileşenlerin stratum corneum düzeyinde tutulmasını sağlayarak sistemik emilimi sınırlamakta, fotostabiliteyi artırmakta ve cilt yüzeyinde homojen dağılımı desteklemektedir.



Bu çalışmada, yalnızca etkinlik değil, güvenlik, biyoyumunluluk ve çevresel sürdürülebilirlik ilkeleri esas alınarak formüle edilmiş yeni nesil bir güneş koruyucu sistemin geliştirilmesini hedeflemektedir. Kimyasal filtrelerin zararlı etkilerine karşı, doğal içeriklerle desteklenen bu formülasyon, toksikolojik açıdan güvenli, fotostabiliteyi yüksek ve etkili bir alternatif sunmaktadır. SPF artıracı ekosisi listesinde açıkça ortaya konmuş *Bacillus* izlatı postbiyotikliği, bu çalışmada ilk kez, FDA tarafından güvenli kabul edilen *MnCl₂* formundaki çinko oksit ile birlikte lipozomal taşıyıcı sistem içinde birleştirilmiştir. Bu sistem, aktif bileşenlerin homojen dağılımını sağlarken sistemik emilimi sınırlandırmakta, fotostabiliteyi artırmakta ve cildi UV ışınlarına karşı yüzeyel düzeyde koruyarak toksisite riskini azaltmaktadır. Bu bütüncül yaklaşım, kimyasal filtre kullanımına duyulan ihtiyacı azaltarak etkinliği, güvenliğini ve sürdürülebilirliği aynı potada birleştiren yenidışı bir fotoprotektif çözüm sunmaktadır.

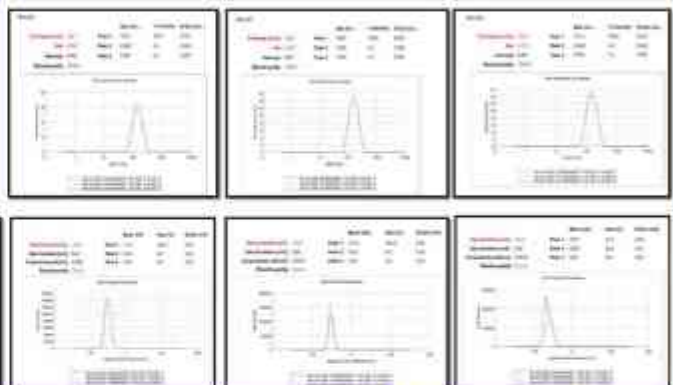
BULGULAR

BACILLUS LİZAT ORANINA GÖRE SPI DEĞERİ KARŞILAŞTIRMASI



Runway	DP	DT	CR (%)	TVN/TVS	Unit: kg/m ³ (cm)
4000-07 TEST-NMA G050	16.6	0.1	0.36	0.79	174
4000-07 TEST-NMA G050	10.7	0.17	4.36	0.79	171
4000-07 TEST-NMA G050	16.2	0.18	0.79	0.79	174

Formülasyonu	Bitkiler için sulu solun.	Yığınlar (g/cm ³)	Nikotik (µg)	pH	Parçacık boyutu (nm)	Zarar potansiyeli (mV)
1. formülasyonu	%0	1,0055	6500	8,046	132,1	-51,3
2. formülasyonu	%3,5	1,0066	12300	8,484	133,2	-51,9
3. formülasyonu	%8	1,0016	10200	8,753	143,9	-63,2



SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, fiziksel filtre 5-licNo çinko oksit ile SPF etkinliği literatürde kararlaştırılmış *Bacillus* lizatu postbiyotik, lipozomal taşıyıcı sistemle birleştirilerek yeni nesil bir güneş koruyucu formülasyon geliştirilmiştir. SPF analizleri, %3,5 *Bacillus* lizatu içeren formülasyonun, kontrol grubuna göre %12,2 oranında daha yüksek koruma sağladığını göstermiştir. Bu bulgu, postbiyotiklerin UV korumasında yalnızca yardımcı değil, aynı zamanda etkinliği artıran ana bileşen olabileceğini ortaya koymaktadır. Krink dalga boyu (374-375 nm) ve UVA/UVB oranı (0,79), tüm formüllerin geniş spektrumlu koruma sağladığını göstermektedir. Nano boyutlu partikül yapısı ve -50 mV altındaki zeta potansiyel değerleri, ürünlerin koloidal stabiliteye ve ciltte homojen dağılım potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Artan viskozite değerleri, *Bacillus* lizatının formülasyonun reolojisi özellikleri üzerindeki etkisini göstermektedir. Sonuç olarak, %3,5 lizata sahip lipozomal formülasyon, etkinlik, fiziksel stabilize ve dermal uyumluluk açısından en dengeli yapı olmuştur. Bu çalışma, postbiyotik ve fiziksel filtre kombinasyonlarının kimyasal filtrelerle karşı gücü ve sürdürülebilir bir alternatif sunduğunu ve biyolojik temelli yeni nesil vakasılara öncülük ettiğini ortaya koymaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bilgi deneyim ve akademik yeterliliğiyle bana yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. İsmail Aslan'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Araştırmanın gerçekleştirilmesi sürecinde laboratuvar alt yapısını sağlayan ve teknik destekleriyle katkıda bulunan SFA ARGE Laboratuvarları'na ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

REFERANSLAR

1. Lindsay, K. B., Young, E., Avery, T. S., & Griepner, J. (2020). Efficacy of a Novel SPF Booster Based on Research Aboard the International Space Station. *Cosmetics*, 10(5), 139.
2. Baige, K., Tark, S., Paine, S., Nagarsenker, M., & Solihay, S. (2024). Upsonal Cosmeceuticals as Skin Protection and Caretakers. *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, 58, 34-44.
3. Matsumura, Y. et al. (2020). Ultraviolet rays/cosmetics as a combined total effect. *Toxicologic and cosmetic dermatology*, 194 (3), 299-300.
4. Burnett, M. E., & Wang, S. Q. (2011). Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatology, photoimmunology & photoprotection*, 27(2), 58-67.
5. Flumstad, O., Bøsvang, M., Østbye, E., Bitt, J., Nøtten, B. S., & Nøtten, B. A. (2021). Sunscreens: UV filters to protect us. Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential hazards to us and our environment. *International Journal of Women's Cosmetics*, 7(1), 45-59.

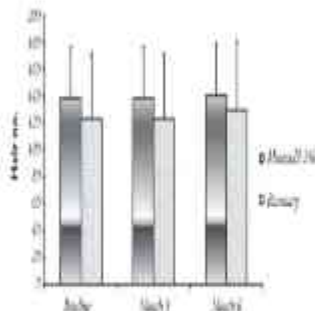
- [illegible]

ÖZET

Saç dökülmesi (alopeci), yaşamı doğrudan tehdit etmese de, bireylerde psikolojik stres ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olabilmektedir. Geleneksel ilaçların yan etkileri, birtkisel çözümlere ilgiyi artırmıştır. Biberiye yağı, damar genişletici ve antioksidan özellikleriyle saç foliküllerine fayda sağlar. D vitamini ve demir ise saç folikülü hücrelerinde büyüme ve farklılaşma süreçlerinde rol oynar. Bu çalışmada, lipozomal teknoloji kullanılarak biberiye yağı, D vitamini ve demir içeren saç serumu formülasyonu geliştirilmesi planlanmaktadır. Amaç, ciltle uyumlu yapısı sayesinde bu bileşenlerin etkili emilimini sağlayarak saç dökülmesini azaltmaktır.

GİRİŞ

Birtkisel içeriklerden biri olan biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.), antioksidan, antimikrobiyal ve kan dolaşımını artırıcı özellikleriyle saç dökülmesini önlemede umut vaat etmektedir. İçeriğinde bulunan fenolik bileşikler saç sağlığı için önemlidir. Demir, saç folikül hücrelerinin sağlıklı şekilde çoğalmasında kritik rol oynarken, D vitamini saç folikül gelişimi üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalar, bu iki mikronutrientin eksikliğinin saç dökülmesiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu tür bileşenlerin etkinliğini artırmak amacıyla lipozomal taşıyıcı sistemler tercih edilmekte bu sistemler sayesinde etkin maddelerin cilt yoluyla emilimi artırılmaktadır.



Şekil 1. Lipozomal saç serumu kullanımı sonrası saç dökülme oranları. Gri çubuklar D vitamini, beyaz çubuklar biberiye yağı içeren lipozomal saç serumu kullanımı sonrası saç dökülme oranlarını göstermektedir. (n=10).



Şekil 2. A) Tedavi öncesi saç dökülmesi durumu, B) tedavi sonrası saç dökülmesi durumu.

MATERYAL-METOT

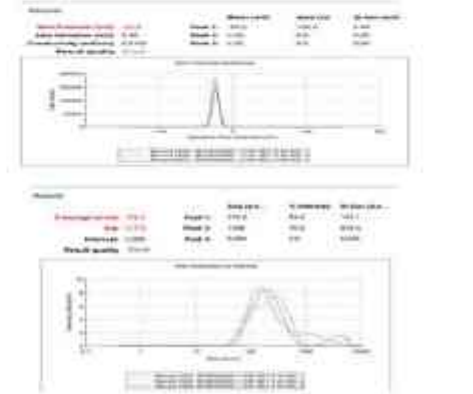
Proje kapsamında kullanılan tüm hammaddeler, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Teknoparkı'nda bulunan SFA ARGE'den temin edilmiştir. Temin edilen maddeler, kozmetik ve analitik saflıkta olup, farklı oranlarda birleştirilerek en uygun formülasyonlar belirlenmiştir. Formülasyonların teorik in silico analizleri yapılmış, ardından Ph, Parçacık boyutu, Zeta potansiyel gibi fiziksel parametreler değerlendirilmiştir. Bu ölçümler, kalibre edilmiş cihazlarla ve 25°C'de üç kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir.



İÇERİK	KONSANTRASYON (%)	KULLANIM AMACI
Xanthum jam	0.30	Kıvam artırıcı
Propilen Glycol	10	Solvent
Pentylene Glycol	5	Solvent
Festolipid Lipozom	2	Taşıyıcı
Polysorbate 80	0.30	Emülgatör
Biberiye yağı	0.30	Antioksidan, antimikrobiyal
Nano demir	1	Saç folikülü döngüsünü düzenlemek
D vitamini	0.50	Saç folikülü döngüsünü düzenlemek
Esans	0.50	Koku
Ö.su	79.9	Çözücü

BULGULAR

İçerik	Oran (%)	Oran (%)	Oran (%)	Oran (%)
Propilen Glycol	10	10	10	10
Pentylene Glycol	5	5	5	5
Festolipid Lipozom	2	2	2	2
Polysorbate 80	0.30	0.30	0.30	0.30
Biberiye yağı	0.30	0.30	0.30	0.30
Nano demir	1	1	1	1
D vitamini	0.50	0.50	0.50	0.50
Esans	0.50	0.50	0.50	0.50
Ö.su	79.9	79.9	79.9	79.9



SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu projede, saç dökülmesinin altında yatan nedenler incelenmiş; semptomlara ve ana nedenlere yönelik etkin maddeler içeren, saç derisine nüfuz kabiliyeti artırılmış lipozomal bir formülasyon geliştirilmiştir. Lipozom teknolojisinin saç ve saç derisi üzerindeki etkileri hem niteliksel hem de niceliksel olarak değerlendirilmiş; saç dökülmesinin farklı türleri üzerindeki potansiyel faydaları analiz edilmiştir. Ayrıca, in silico yöntemlerle teorik içerik formülasyonları oluşturulmuş ve bu formülasyonlar, temiz içerik ilkelere uygun şekilde tasarlanmıştır. Çevreye zarar verebilecek bileşenler yerine sürdürülebilir alternatiflerin kullanılması hedeflenmiştir. Elde edilen bulgular, saç dökülmesine yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir ön çalışma ve ara basamak özelliği taşımaktadır.

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bilgi ve desteğiyle yol gösteren, cesaretlendiren ve öğrencisi olmaktan onur duyduğum danışmanım Doç. Dr. İsmail Aslan'a teşekkürlerimi sunarım. Bu proje TÜBİTAK tarafından 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı 2024 yılı 1. Dönemi kapsamında 1919B012472544 numaralı başvurum ile desteklenmeye hak kazanmıştır. Destekleri için TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmaları gerçekleştirebilmem için gerekli imkânları sağlayan, desteklerini esirgemeyen ve uygun çalışma ortamını sunan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Teknoparkı'nda faaliyet gösteren SFA ARGE'ye ve tüm ekibine teşekkür ederim.

REFERANSLAR:

1. Şimşek, Y., Topkaya, M., Mısıroğlu, E. T., & Şahinler, A. (2015). Rosemary oil and niacinamide 2% for the treatment of androgenetic alopecia: a randomized comparative trial. *Skinner*, 12(1), 15-21.
2. Oshinwa, A., Oshinwa, K., Oshinwa, D., & Oshinwa, G. (2017). The role of vitamin D in maintaining hair growth. *International journal of medicine sciences*, 18(12), 2453.
3. Bilo, R., Nigam, N. F., Alkhamisi, H. F. A., & Alkhamisi, B. A. (2024). An Overview of Commonly Used Natural Alternatives for the Treatment of Androgenetic Alopecia, with Special Emphasis on Rosemary Oil. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 3405-2518.
4. Eble, D. M. (2010). Comorbidity: hair deficiency and hair loss: Pathways with measurement of iron. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(6), 1077-1083.
5. Vignery, D., Lange, S. B., & Elmaghrabi, R. (2012). Vitamin D-dependent alopecia Type II with alopecia: a rare case report. *Indian Journal of Dermatology*, 57(3), 176-179.



PEPTIDE-BASED THERAPIES IN ALZHEIMER'S DISEASE

Sarah Maria EROĞLU, Altay Savalan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi



1. Introduction to Alzheimer's Disease

Alzheimer's Disease (AD) is the 5th leading cause of death in adults older than 65 years. It is characterized by a structural and functional loss of neurons. AD starts with subtle memory failure, clinically referred to as mild cognitive impairment (MCI). Clinically, AD leads to comprehensive dementia which includes memory loss, cognitive disorder, executive dysfunction and behavioral changes (1). The healthcare costs associated with AD are estimated at 321 billion dollars, with costs expected to exceed one trillion dollars by 2050 (2). There are currently no treatments for curing AD. Due the economic burden of AD, effective treatment is necessary to alleviating the strain on healthcare systems and caregivers (1).

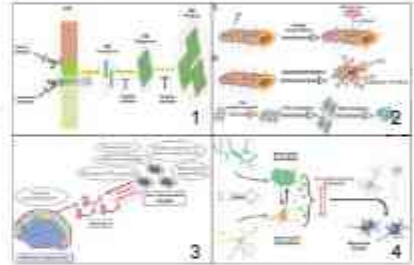
2. Current Treatments

Class	Drugs	Mechanism	Key Issue
Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEIs)	Tacrine, donepezil, galantamine, rivastigmine	increase synaptic acetylcholine, alter A β aggregation via the peripheral site of acetylcholinesterase.	nausea, hepatotoxicity, and diarrhea (3)
NMDA Receptor Antagonists	Memantine	inhibits excessive glutamate activity at NMDA receptors to prevent excitotoxicity.	limited efficacy, short term only (4)
Monoclonal antibody	Aducanumab	targets soluble A β protofibrils, reduces amyloid burden	amyloid-related imaging abnormalities with edema, unclear long term benefits (5)

8 drugs, 0 cures. Current FDA-approved drugs yielded minimal results. Even though AD has been researched for decades, there is a lack of disease-modifying treatments. Limited efficacy as well as the major side effects of current treatment emphasize the need for novel therapeutic strategies.

3. Pathophysiology of Alzheimer's Disease

- Amyloid beta (A β):** Amyloid beta forms toxic amyloid plaques due to aberrant cleavage by β -Secretase (1).
- Tau aggregation:** Tau becomes hyperphosphorylated and turns into neurofibrillary tangles (1).
- Mitochondrial dysfunction:** Mitochondrial dysfunction decrease ATP, elevate ROS (6).
- Neuroinflammation:** Chronic activation of microglia and astrocytes leads to chronic inflammation and cytokine release (7).



4. Peptides as Therapeutics in Alzheimer's Disease

Peptides, as opposed to conventional drugs, are able to target specific pathophysiological aspects of AD, including amyloid beta aggregation, tau aggregation, and neuronal inflammation (8). Their advantages are as follows:

- Low immunogenicity
- Small size (tissue penetration)
- Low production costs
- Low toxicity

5. Enhancing Blood Brain Barrier (BBB) Permeability

- Retro-inverse (RI) peptides and D-amino acids:** These allow for protecting biological activity while also resisting degradation by enzymes (9).
- Cell-penetrating peptides:** One of the most frequently used CPP is TAT (with the sequence GRKKRRQRRR) and makes it possible for peptides to pass the BBB through adsorptive-mediated transcytosis (9).
- Delivery routes:** Intranasal route allows for a non-invasive way to cross the BBB (10).
- Chemical structure:** HsTX1[R14A] is a peptide that can cross the BBB due to its structure (11).

6. Therapeutic Peptides Targeting Major AD Pathways

Peptides Targeting A β Aggregation	Peptides Targeting Tau Pathology	Peptides Targeting Neuronal Inflammation
KLVFF-based peptides are derived from the hydrophobic core of A β and 16KLVFFA21 plays an important role in β -sheet nucleation. RI-OR2-TAT (sequence RGKLVFFGR-NH) inhibits A β oligomerization. In APP/PS1 mice, RI-OR2-TAT reduced cortical plaque burden (32%) and soluble oligomers (25%) with improved oxidative stress markers and neuronal health. Chemical modifications via acetylation and TAT enhance bioavailability and improve BBB permeability (8).	The aggregation of tau is caused by PHF6 and PHF6*. These are hexapeptide motifs make up the β -sheet cores. Peptide RI-AG03 targets both PHF6 and PHF6*. It inhibits aggregation of full-length Tau2N4R as well as its truncated variants. Peptide RI-AG03 promotes the formation of non-amyloidogenic aggregates with reduced β -sheet and thus, lower toxicity. In <i>Drosophila</i> , AG03 improved eye morphology and lowered neurodegeneration (9).	Cdk5i-FT-TAT (Sequence: 148ARAAGIPVRCYS159) is a peptide that is derived from the T-loop of Cdk5. It works by inhibiting pathological Cdk5/p25 hyperactivity. In AD, cleavage of p35 to p25 results in deregulated kinase activity, contributing to synaptic loss, and apoptosis. In CK-p25 mice, intraperitoneal administration (20 mg/kg every other day) for 2 weeks reduced hippocampal DNA damage (yH2AX) and downregulated pGR S211, a downstream apoptosis marker (12).
A β 1-6 A2V-TAT (with the sequence D-GRKKRRQRRR-GGGG-DVEFRH) is derived from the mutated A β N-terminal sequence (A2V), which inhibits aggregation. This peptide binds A β oligomers, and not monomers, and exhibits low self-aggregation. In huAPPswe/moAPP0/0 mice, intraperitoneal injections (0.24 mg/kg/day for 3 weeks) decreased both A β production and amyloid deposits. The preclinical data demonstrates anti-amyloidogenic effects (8).	PHDP5 (sequence FITC-PHDP5-TAT) inhibits tau-induced dysregulation of dynamin, which is a GTPase that plays a crucial role in endocytosis. Microtubules polymerize excessively due to hyperphosphorylated tau, which causes dynamin to isolate and thus impairs endocytosis. Peptide PHDP5 prevents this interaction between tau-MT-dynamin and restores dynamin levels. Intranasal application (2 mg/kg, 5x/week for 4 weeks) in Tau609 and 3xTg-AD mice improved learning and memory (10).	HsTX1[R14A] is a Kv1.3 channel inhibitor targeting microglia-driven neurotoxicity. Kv1.3 upregulation microglia leads to increased TNF- α , IL-1 β , and IL-6 levels. HsTX1[R14A] is highly selective and displays 2000x selectivity for Kv1.3 compared to other Kv channels, and inhibits its inflammatory cascades. In vivo data via SAMP8 mice confirmed that subcutaneous application of HsTX1[R14A] (1 mg/kg for 8 weeks) improved cognitive deficits and reduced cytokine levels (11).

7. Conclusion

The preclinical evidence supports peptide-based therapeutic agents as potential agents in AD. The effects of peptides include a decrease in pathological hallmarks through modifying core disease mechanisms and quantifiable improvements in spatial memory and learning. As research in this field advances, these findings may provide a strong foundation for clinical translation and aid in the development of peptide-based therapeutics in human AD populations. Preclinical studies for multiple peptides have shown significant therapeutic benefits. Peptides may show promise as monotherapy or combination treatment for AD.

8. References

1. Selkoe DJ, Holtzman DM, Finkbeiner S, et al. Use of Peptides for the Management of Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:101. doi:10.3389/fnagi.2019.00101
2. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10329):702-720. doi:10.1016/S0140-6736(22)00448-5
3. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
4. Howard R, McNamee R, Linnarsson J, Rosta G, Salami A, Soder R, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1103-1112. doi:10.1056/NEJMoa1211033
5. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
6. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
7. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
8. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
9. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
10. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
11. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480
12. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of a Naturally Occurring Peptide Isolated from *Scilla pulchella* (Linn.) Hyldebr. and Its Analogues. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4480. doi:10.3390/ijms21124480

Abstract

Exosomes are nano-sized vesicles released by cells that facilitate communication and the transfer of biomolecules. Once primarily studied in medicine, they are now gaining attention in skincare for their regenerative and anti-aging effects. This project reviews the origins of exosomes, key isolation techniques—including ultracentrifugation and polymer-based precipitation—and their integration into cosmetic products. Exosomes from plant and stem cell sources have shown notable success in promoting skin repair, hydration, and brightness. Their biocompatibility and targeted delivery position them as innovative tools in next-generation skincare.

Introduction

Exosomes are nano-sized extracellular vesicles (30–150 nm) secreted by many cell types. They aid communication by transferring biomolecules. Initially studied for disease, they're now valued in dermatology and beauty for repair, hydration, and anti-aging.

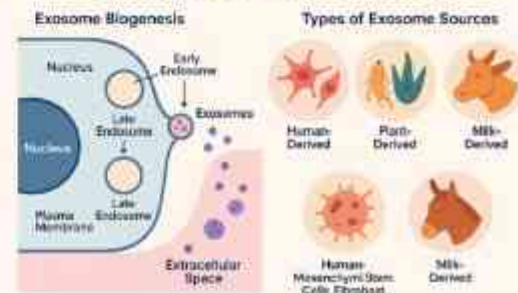
Origins of Exosomes

Exosomes form from endosomal pathways: early → late endosome multivesicular bodies (MVBs). They release upon MVB fusion with plasma membrane.

Sources:

- Human-derived (Mesenchymal Stem Cell, fibroblasts)
- Plant-derived (grape, aloe)
- Milk-derived (cow, donkey)

Origins of Exosomes



Isolation Techniques

Method	Advantages	Limitations	Suitability
Ultracentrifugation	High purity	Time-consuming, expensive	Research laboratories
Size-Exclusion Chromatography	Gentle on vesicles	Requires pre-concentration	Mid-scale applications
Polymer Precipitation (PEG)	Easy, scalable	Lower purity	Cosmetic industry
Immunoprecipitation	High specificity	Costly, low yield	Diagnostics
Microfluidics	Fast, precise	Still emerging	Future applications

Applications in Skincare and Beauty

- **Dermal Regeneration:** Stimulate fibroblast activity to enhance collagen and elastin synthesis, improving skin texture and elasticity.
- **Pigmentation Modulation:** Regulate melanocyte activity to reduce hyperpigmentation and promote an even skin tone.
- **Barrier Restoration:** Strengthen the epidermal barrier and improve transepidermal water retention for sustained hydration.
- **Inflammation Control:** Deliver anti-inflammatory signals that reduce redness, swelling, and oxidative stress in compromised skin.
- **Tissue Repair:** Accelerate epithelial cell proliferation and migration, aiding post-procedure healing.
- **Scalp Rejuvenation:** Support hair follicle health by promoting angiogenesis and reducing microinflammation.



Results & Discussion

Polymer-based precipitation (e.g., polyethylene glycol) is the most suitable exosome isolation technique for skincare products. Unlike ultracentrifugation, which is too costly and complex for commercial use, precipitation methods are simple, scalable, and cost-effective—ideal for producing large quantities of exosomes for cosmetic formulations. Though slightly lower in purity, they retain enough functionality to deliver visible skin benefits, such as hydration, anti-aging, and regeneration.

Conclusion

Exosomes and their ability to mediate intercellular communication, modulate inflammation, and support tissue regeneration makes them powerful tools for non-invasive skin therapy. From enhancing hydration and dermal repair to regulating pigmentation and supporting hair follicle function, exosomes offer multifunctional benefits with high biocompatibility and low immunogenic risk. As isolation techniques improve and product formulations become more sophisticated, exosome-based applications are expected to play a central role in next-generation skincare and aesthetic treatments.

REFERANSLAR:

1. The Editors of Encyclopaedia Britannica. (2020). Exosome. Encyclopaedia Britannica. Retrieved from https://www.britannica.com/science/exosome
2. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
3. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
4. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
5. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
6. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
7. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
8. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
9. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.
10. Zhang, Y., & Li, H. (2020). The Role of Exosomes in Skin Regeneration. *Journal of Cellular Biochemistry*, 121(1), 1-10.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) and osteoarthritis (OA) share common mechanisms involving immune dysregulation, genetic factors, and gut microbiota imbalance. Recent studies highlight the gut-joint axis, linking gut health to joint inflammation.

This review explores how dysbiosis, intestinal permeability, and immune signaling contribute to both diseases. Bacterial components like LPS and altered microbial metabolites (e.g., SCFAs, tryptophan derivatives) disrupt immune balance and promote chronic inflammation.

Targeting the microbiota through probiotics, diet, and FMT offers promising strategies for integrated treatment of gut and joint inflammatory disorder

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal condition involving immune, genetic, and microbial factors. Osteoarthritis (OA), once seen as purely mechanical, is now linked to low-grade systemic inflammation.

Recent evidence highlights a strong gut-joint axis, where microbial imbalance and leaky gut trigger inflammation that may reach the joints.

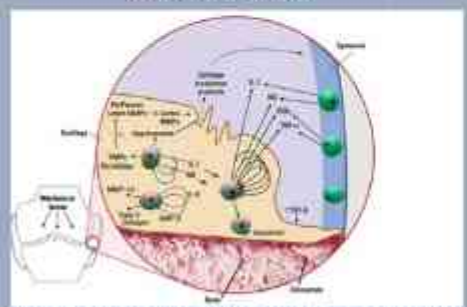
This review investigates shared mechanisms between IBD and OA, focusing on gut microbiota, immune responses, and microbial metabolites as key links between gut and joint inflammation.

Causes of IBD



IBD is triggered by genes, immune imbalance, dysbiosis, and factors like smoking or low vitamin D. Dysbiosis leads to leaky gut and chronic inflammation, especially in Crohn's disease.

Causes of OA



OA is driven by chronic low-grade inflammation linked to age, obesity, stress, and metabolic issues. Cytokines from joint cells (like IL-1 β , TNF- α) cause cartilage damage and inflammation.

Role of Microbiota in IBD and OA



Gut microbiota maintain immune balance and barrier function.

In IBD and OA, dysbiosis causes loss of good bacteria and increase of pro-inflammatory ones, leading to leaky gut, systemic inflammation, and tissue damage.

Shared Immune Pathways

Both diseases involve overlapping immune mechanisms:

- Pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β)
- TLR activation
- Imbalance in Th17/Treg
- SCFAs & tryptophan metabolites

These promote chronic inflammation linking gut and joints.

These pathways maintain a state of chronic inflammation, linking gut and joint damage.

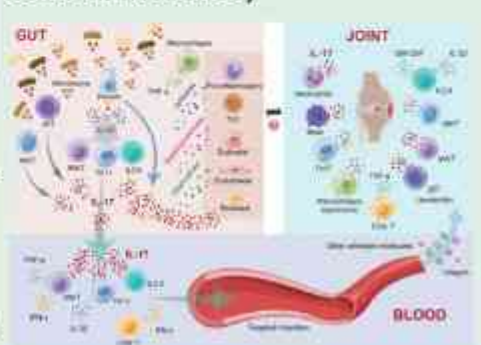
Immune signaling

LPS and microbial metabolites stimulate immune receptors (e.g., TLRs), increasing cytokine production (e.g., TNF- α , IL-17), and triggering inflammation in both the gut and joints.

Inflammation transfer to joints:

Immune dysregulation in IBD leads to migration of inflammatory signals and cells to the joints, promoting cartilage damage, synovitis, and OA progression.

Results & Discussion (with Clinical Evidence)



Dysbiosis, along with deficiencies in vitamin D and tryptophan, impairs gut barrier function and immune regulation, fueling chronic inflammation in both IBD and OA.

This forms a gut-immunity-nutrition-joint axis, where imbalance in any component can worsen disease progression.

Clinically, arthritis affects 30-40% of IBD patients, especially those with gut barrier dysfunction. TNF- α inhibitors and dual biologic therapies have shown promising results in improving both intestinal and joint symptoms.

Conclusion

This review highlights a strong link between IBD and OA through shared immune pathways, cytokine imbalance, dysbiosis, and barrier dysfunction—supporting the gut-joint axis.

Targeting gut microbiota via probiotics, diet, and microbiota-based therapies may reduce inflammation and slow joint damage.

Future treatment may benefit from personalized approaches that prioritize gut health in managing both conditions.

References:

1. Nicholson Zhang and Yong-Yu Li, 'Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis', *World Journal of Gastroenterology*, WJG, 20.1 (2014), pp. 51-66, doi:10.3746/wjg.v20.i1.51.
2. J. Krasotzky and others, 'Current Concepts in the Pathogenesis of Osteoarthritis', *Osteoarthritis and Cartilage*, THE ROLE OF SYNOVITIS IN THE PATHOLOGY OF OSTEOARTHRITIS: NEW ASPECTS OF CHONDROITIN SULFATE, 18 (2008), pp. 11-9, doi:10.1016/j.joca.2008.06.023.
3. Alberto Carrero and others, 'Microbial Symphony: Exploring the Role of the Gut in Osteoarthritis-Related Pain: A Narrative Review', *Pain and Therapy*, 12.3 (2024), pp. 408-22, doi:10.1007/s40122-024-00803-9.
4. Madhan Jayaraman and others, 'The Gut-Joint Axis in Osteoarthritis', *Curcua*, 12.11, p. c48251, doi:10.7755/curcua.48251; Carrero and others, 'Microbial Symphony'.

Gut-Joint Axis:



Leaky gut

Increased intestinal permeability allows harmful bacterial components like LPS to pass into the bloodstream, activating systemic inflammation.

Dysbiosis



Imbalanced gut microbiota reduces beneficial species and increases pro-inflammatory bacteria, disrupting immune balance and barrier integrity.

Abstract

Liposome, lipid-based vehicles which has been used in drug delivery because of advantages such as bioavailability, amphipathic, solubility and targeted delivery gained attention. This study focused on delivering immunosuppressive agents which mostly use after transplantation and autoimmune diseases. Researches conducted on Tacrolimus, Methotrexate, Prednisolone are investigated in this study.

1. Introduction

Liposomes were discovered by Bangham in 1960. Dr. Alec Bangham was a hematologist of Cambridge Babraham Institute in 1965, who understood dried lipids rearrange if hydrated and surrounded by water, the interaction between lipids and water causes repulsion which leads to distraction of Amphipathic molecules. Therefore, thin layer lipid fold when hydrated, liposome which is made from two Greek words, lipo meaning fat and soma meaning body.

Liposomes are spherical lipid vesicles made of one or more lipid bilayers in an aqueous environment with different sizes of 50-500 nm in diameter.

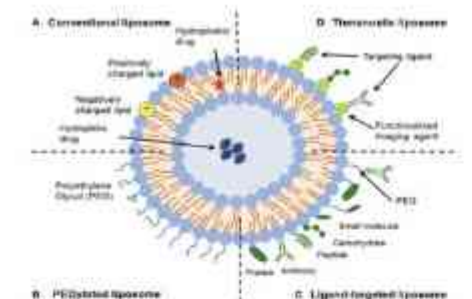
The main structure of liposomes are phospholipids with amphipathic features, hydrophobic bilayer and hydrophilic core is the biggest advantages of liposomes in drug delivery system which enables to encapsulate the wide variety of molecules and therapeutic agents.

2. General Information

2.1. Liposomes

Liposomes have different types based on their composition and application;

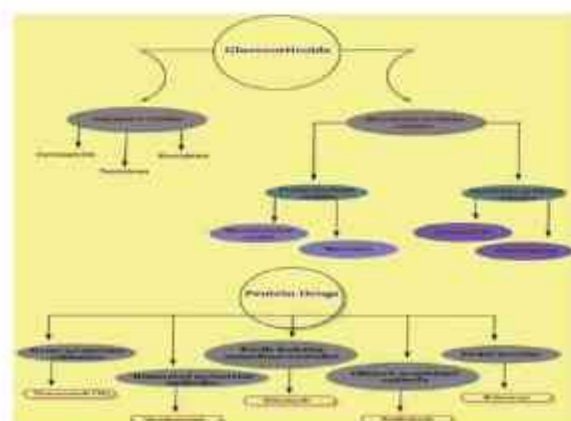
Conventional liposomes, charged liposomes, stealth stable liposomes, actively targeted liposomes, stimuli responsive liposomes and bubble liposomes.



Schematic representation of the different types of liposomal drug delivery systems.

2.2. Immunosuppressives

Immunosuppressive agents are created to inhibit the immune responses. Immunosuppressive drugs have been developed by development of transplantation. The immunosuppressive drugs reduce the chronic allograft rejection. Immunosuppressive drugs categorized into four main groups: glucocorticoids, protein drugs, protease inhibitors, intravenous gamma globulins. Immunosuppressive agents have faced several challenges and problems such as toxicity, solubility, dosing and applications.



Classification of immunosuppressive drugs.

2.3. Liposome in immunosuppressive therapy

Liposomal encapsulated prednisolone: Prednisolone uses to prevent acute cellular rejection after kidney transplantation by immunosuppressive and anti-inflammatory effects.

murine acute renal allograft rejection been used in this study to show local efficacy of prednisolone using PEGylated liposomes.

Also, another study a liposomal encapsulated prednisolone use in treatment of moderate to severe Grave, grave also called as thyroid eye disease, it is an autoimmune system. Immunosuppressive uses in the therapy, long circulating PEGylated liposomal prednisolone showed better safety and efficacy and lower side effects of glucocorticoids. By passive drug targeting liposomes go to the inflamed parts and have local effects and less systemic side effects.



Functional evaluation of allograft perfusion by DLR. A, shows significantly increased tissue perfusion of the kidney allografts after LP treatment compared with prednisolone and NA treatment. B, The treatment effect of NA, prednisolone, and LP on perfusion is quantified and reveals improved perfusion after LP treatment compared with NA.



Portraits of patient 1 with a good response to LCLP. A: Before infusion, B: two weeks after 1st LCLP, C: two weeks after 2nd LCLP, D: week 8, E: week 13, F: week 52. LCLP: Long-circulating PEGylated liposomal glucocorticoid.

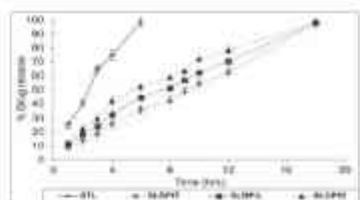
Liposomal Methotrexate: Methotrexate is a folate antagonist which has anti-inflammatory and immunosuppressive effects used in liposomal formulation in another study has been investigated in vitro human lymphoblastic cell line K562 and in rheumatoid arthritis mice models.

the results of this study showed liposomal methotrexate is more effective than methotrexate solution injection, also proved better anti-inflammatory and anti-angiogenic compared to conventional formulation in arthritis mice models.

MTX treatment	W ₀ /W ₁₀	ED ₅₀ (mg/kg)
Conventional MTX	1.0	1.0
Liposomal MTX	1.0	1.0
MTX solution	1.0	1.0

ED₅₀ of MTX, determined on the basis of pain sensitivity for each group of animal.

Nano-liposomal Tacrolimus in dry powder inhaler: after lung transplantation to prevent acute and chronic rejection and therefore bronchiolitis obliterans syndrome especially in first 2 years cyclosporine used but studies suggested less toxicity and more safety and potency of tacrolimus. In this study liposomal tacrolimus in dry powder for inhalation form is investigated showed deep deposition of tacrolimus and 18 hours release in vitro and 24 hours residence in vivo.



In vitro release pattern of developed NLs DPs and plain tacrolimus DPs. NLs DPs.

3. Conclusion

This study showed high potential of liposomes with various advantages of liposomes such as protecting drugs by encapsulating, less toxicity, bioavailability, active targeting and local accumulation rather systemic side effects, better perfusion and efficacy and amphipathic in immunosuppressive drug delivery system; by developing surface modifications, sizes and different features not only improve the treatment effectiveness but also reduce the side effects of current drug delivery system.

Studies on liposomal prednisolone, methotrexate and other immunosuppressive agents have shown better efficacy, safety and lower side effects which was the endpoint of this study.

Clinical investigation needed for future researches, also some preclinical needed animal models.

4. References

1. Nassim, Yasser, and Haniou Khan. "Immunosuppressive Drugs." In *Encyclopedia of Infection and Immunity*, 76-80. Elsevier, 2022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-31731-9.00042-0>.
2. Allison, Anthony C. "Immunosuppressive Drugs: The First 50 Years and a Glance Forward." *Immunopharmacology* 47, no. 2-3 (2000): 52-83.
3. Delgado, Soane E., Tessa M. Kramer, Virgil A. N. Dalm, Ronald O. B. de Kraker, Rene J. Wubbels, T.M. Meesters, P. Martin van Hagen, Robin P. Postema, and Dian Parfianka. "A Pilot Study on the Use of Prednisolone-encapsulated Liposomes for the Treatment of Moderate-to-severe Graves' Ophthalmopathy with Reduced Systemic Steroid Exposure." *Acta Ophthalmologica* 99, no. 7 (2021): 797-804.
4. Alem, Carla M. A., van, Martina Schmidbauer, Song Rong, Katja Dorfl, Jorinus Schmitz, Jan M. Bracon, Anja Tharion, et al. "Liposomal Delivery Improves the Efficacy of Prednisolone to Attenuate Renal Inflammation in a Mouse Model of Acute Renal Allograft Rejection." *Transplantation* 104, no. 4 (April 2020): 744-53. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003060>.
5. Cebanu, Anne Marie, Maria Bărbă, Oana Măndă, George Traian Alexandru, Soane Dragomir, and Daniela Luisa Bărbă. "Methotrexate Liposomes-a Reliable Therapeutic Option." In *Liposomes*. IntechOpen, 2017.
6. Choudhary, Mahavir, Bijay Pathi, and Ambikanandan Mishra. "Nano-Liposomal Dry Powder Inhaler of Tacrolimus: Preparation, Characterization, and Pulmonary Pharmacokinetics." *International Journal of Nanomedicine* 2, no. 4 (2007): 672-83.

MATERIYAL-METOT

Bu çalışma Gönen Havzası (Balıkesir) ve çevresindeki ilçelerde yaşayan halkın bitkiler ile ilişkisini anlamak ve yörenin bitkisel biyoçeşitliliğini tespit etmek amacıyla yapılmıştır. Çalışma kapsamında yöre halkı ile görüşmeler ve arazi çalışmaları yapılarak yörede tıbbi ve farklı amaçlarla kullanılan bitkiler tespit edilmiştir. Çalışma bölgesi olan Balıkesir iline bağlı olan Gönen, Bandırma, Erdek ve Manyas ilçeleri seçilmiştir.

Halkın kişiler ile görüşmek için pazar çalışmaları yapıldı (53 kişi), pazar çalışmalarında bulunan kişiler ve önceden tespit edilen kişiler ile (21 kişi) daha detaylı görüşmeler gerçekleştirildi (toplam 74 kişi). Görüşmeler neticesinde bulunan bitkilerin tür tayini gerçekleştirilmek için çeşitli arazi çalışmaları yapıldı. 100'ü aşkın bitkiden örnek materyaller toplandı. Toplanan bitki materyalleri preslenerek kurutuldu. Preslenen örneklerin taksonomik olarak belirlenmesinde 'Flora of Turkey and the East Aegean Islands' kullanıldı ve güncel takson isimleri POWO'dan (Plants of the World Online) kontrol edildi.

BULGULAR

Çalışmalar sonucunda etnobotanik kullanımı buluna bitkiler ve mantarlar tespit edilmiştir. Mantarlara a bilgiler tamamen gözlemsel nitelikte olup verile latince isimler kaynak şahıstan edinilmiş ve valid edilmemiştir, bazı mantar türleri yalnızca yöre yaygın göstermekte olup belirli oldukları içi niktelenmemektedirler.

GİRİŞ VE AMAC

Türkiye coğrafi konumu sebebi ile yaklaşık 12.000 taksona ev sahipliği yapan zengin ve değerli bir bitki örtüsüne sahiptir (1).

Bahçeşehir ilinin Ege kıyılarında Akdeniz iklimi, kuzey bölgelerinde Marmara iklimi ve iç kısımlarda karasal iklim hüküm sürmekte ve il aynı anda 3 iklime evsahipliği bulunmaktadır (2).

Gönen havzası toprak yapısı itibari ile tarıma elverişlidir. İlın kuzeyinde bulunması itibari ile bölgede Marmara

iklimi hüküm sürmektedir. Sıcak su kaynaklarına erişilebilirliği yapmakta olup bu kaynaklar sebebi ile tarихта adı 'Artemea' olarak anılmaktadır ve günümüzde bu isme sahip olan ve bölgenin güzellikleri ile zenginliklerinin keşfedilebileceği yürüyüş rotaları bulunmaktadır (3).

Havzada bulumakta olan 'Gönen Çayı' güneybatı-kuzeydoğu doğrultusunda bulumakta olup Marmara Denizi'ne dökülmektedir. Havza çevresinde çalışmaya dahil edilen Erdek ilçesinin üzerinde bulumduğu Kapıdağ Yarımadası'nda en yüksek yer 803 metre olan Kapıdağ. Manyas ilçesinde ise Manyas Gölü bulummaktadır (4). Gönen, Bandırma, Erdek ve Manyas ilçelerinde yürütülen görüşme ve araştırmaları ile yöre halkının tıbbi ve master kullanım iliskisinin açığa çıkarılması amaçlanmıştır.



Şekil 1. K.
görünüm (1
Makalları)



Şekil 2: Aramı çalışması
(Marmara, Düzce, Kocaeli, Marmara)

LATİNCİ ADLAR	TÜRKİYE ADLAR
<i>Agaveus sp.</i>	Çimen mantarı, çayır mantarı, kuluza mantarı
<i>Amantia caesiata</i>	İsırık mantarı
<i>Amantia ruberata</i>	Kozma toprak mantarı, kızaman gül mantarı
<i>Boletus aereus</i>	Karakafes bolet, karakafes çoruk mantarı
<i>Boletus edulis</i>	Çeyrek mantarı
<i>Boletus eryzoides</i>	Yık çoruk mantarı
<i>Cantharellus cibarius</i>	Barisik mantarı
<i>Cantharellus tubariorum</i>	İsm: ayık, hırcı bogaç mantarı
<i>Clavaria coralloides</i>	Pıncal mavişim, bığlık mantarı
<i>Clavaria coralloides</i>	Borazan mantarı
<i>Heuvelia stipitata</i>	Çaga mantarı
<i>Laccaria delimitata</i>	Kanlıca mantarı
<i>Laccaria laccata</i>	Balmısma mantarı
<i>Laccaria piperata</i>	Aci sulu mantar
<i>Lepista nuda</i>	Mor cıncile mantarı
<i>Lepista xeridis</i>	Yalancı mor cıncile mantarı
<i>Morchella esculenta</i>	Kuşağbağı mantarı
<i>Pleurotus eryngii</i>	Kırl mantarı
<i>Russula vesicaria</i>	Kuflı mantar
<i>Tremella aurantia</i>	Ahangül mantarı
<i>Tremella mesenterica</i>	Ahangül mantarı
<i>Trametes versicolor</i>	Mindikovağda mantarı

Tablo 1. Etimobotanik-kullanma bulunan muntazlar

LATİNE ADLAR	YERSEL ADLAR	KULLANIM
<i>Amorpha canescens</i>	Sinek mantarı	Meluniojen
<i>Amorpha phalloides</i>	Kıyğırtan mantarı	Zehirli
<i>Cortinarius purpurascens</i>	Mer örümcek mantarı	İyotlu sp. ile karıştırılır, zehirlidir
<i>Omphalotus olearius</i>	Afule mantarı	Zehirli
<i>Pezizyze</i>	İkizli mantar	Meluniojen

Tablo 2. Embriyotarik kullanımı olmayan yavrede görülen mantar türleri

[illegible]

Table 3: Etarobotun ilk kullanımı: tezgah edilecek baskılar



 Fig. 1. <i>Dactyloscopus vulgaris</i>	 Fig. 2. <i>Helleborus orientalis</i>
--	---

SONUÇ-TARTIŞMA

Çalışmalar sonucunda 74 kişi ile görüşme gerçekleştirilmiş, toplamda 32 familyaya ait 68 takson tespit edilmiştir ve teşhisler devam etmektedir. Tespit edilen taksonlardan 14 tanesinin kültür tarımsal olarak yetiştirilmektedir ve 54 tanesinin doğal olarak yetişmektedir. Etnobotanik kullanımlar çok gıda olarak ve insan sağlığı için kullanılmaktadır.

Tamamen görünmez nitelikte edinilen bilgilere göre 27 mantar çeşidi tespit edilmiş olup 22 çeşit mantar gıda olarak tüketilmekte ve 5 çeşit mantar ise zehirli ve/veya halisimojen olduğu için tüketilmemektedir.

REFERANSLAR:

1. Dabrowski R.H., & A. Lenhoff, E. (2017). Karyotype and karyocenosis (Rabulovs) phytocenosis characteristics. *vegetation. Journal of Pharmacy, 10(1)*, 72-74. <http://dx.doi.org/10.51515/vegetation.journal.1017.104>
2. Štela, (2014). Rabulovs R. Kšisto vs. Turion. *Vegetation - V.C. Kšisto vs. Turion*. <http://www.vegetation-journal.com>
3. Rabulovs, (2014). <http://rabulovs.rkt.gotv.lt/2014/07/06/naus.html>
4. Geras, (2013). Rabulovs R. Kšisto vs. Turion. *Vegetation - V.C. Kšisto vs. Turion*. <http://www.vegetation-journal.com>
5. Rabulovs, <http://rabulovs.rkt.gotv.lt/2014/07/06/naus.html>
6. Prist Chaiton, (2013). Rabulovs R. Kšisto vs. Turion. *Vegetation - V.C. Kšisto vs. Turion*. <http://www.vegetation-journal.com>
7. Rabulovs, <http://rabulovs.rkt.gotv.lt/2014/07/06/naus.html>

ÖZET

- Aftöz stomatit oral mukozada en sık görülen enflamatuvar hastalıklardan birisi olup genel popülasyonu yaklaşık %20'sini etkilemektedir. Aftöz stomatit tedavisinde topikal steroidler ve anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar genellikle etkili olsalar da uzun süreli kullanımda cilt incelmeye, bağırsık baskılanması ve çocuk hastalarda büyüme geriliği gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yüzden günümüzde aftöz stomatit için alternatif tedavi seçenekleri önem kazanmıştır. Birkaç farklı çözüm, daha düşük yan etki profili ve daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle önemli bir seçenektir.
- Proje kapsamında çalışılacak türler olan *Diospyros kaki*, *Melissa officinalis* ve *Origanum onites* ekstraktları antioksidan, antimikrobiyal, anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğundan aftöz stomatit tedavisi için umut verici görülmektedir. Bitkilerin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi sonucu bunların kombinasyonu ile aftöz stomatite etkili ve güvenilir bir bitkisel jel formülasyonu geliştirmeyi hedeflemekteyiz.



Şekil 1. Aftöz Stomatit



Şekil 2. Aftöz Stomatit Patofizyolojisi

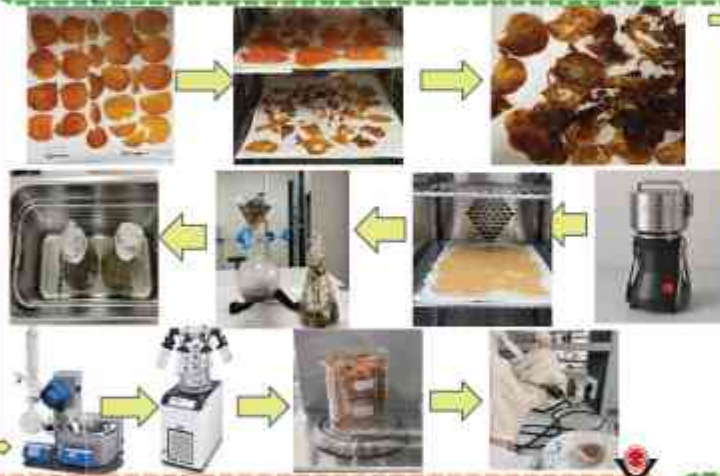
GİRİŞ VE AMAÇ

- Aftöz stomatit tedavisinde semptomları en aza indirmede prednizolon gibi sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır. Amleksanoks gibi anti-enflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar kullanılırken çok fazla advers etkiler ile karşılaşılabilmektedir. (1)
- Özellikle çocuk ve yaşlılarda uzun süreli kortikosteroid kullanımı katarakt oluşturabilir ve göz içi basıncını artırabilir. Menopoz sonrası kadınlarda osteoporozu sebep olabilir. Aynı şekilde kan şekeri yükselmesi bilinmektedir. (2)
- Origanum onites*'in toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstrakt, yüksek fenolik içeriğinden dolayı, gram negatif ve gram pozitif bakterilere ve mantarlara karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermiştir. (3)
- Diospyros kaki*, proantosiyandan, tanen, kateşin, karotenoid, kuersetin gibi fenolik bileşikler de dahil olmak üzere biyoaktif molekülleri içermektedir. Bu biyoaktifler serbest radikalleri temizler, metalleri bağlar ve lipid peroksidasyonunu engeller. (4)
- Melissa officinalis* etanolik özütünün yüksek temizleme kapasitesi monoterpen aldenitler ve ketonların (sitral, sitronellal ve menton) varlığına ve mono hidrokarbonların karışımına atfedilmiştir. Bu da antioksidan aktivitenin kaynağını gösterir. (5)

METOT

BİTKİLERİN EKSTRAKSİYONU VE JEL FORMÜLASYONUNUN ELDE EDİLMESİ

Bitkilerin maserasyon yöntemiyle su-etanol ekstresi hazırlanmıştır. (%80 su-%20 etanol) Elde edilen ekstraktler -20°C'de bekletilerek dondurulmuş ve lyofilize edilmiştir. Lyofilize edilen ekstraktlar renkli şişelerde -20°C'de muhafaza edilerek daha sonrasında jel formülasyonu elde edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca bana yardım eden, bilgi birikimiyle yolunu aydınlatan ve her zaman öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Doç Dr. Gizem GÜLSOY TOPLAN'a teşekkürlerimi sunarım. Bu proje TÜBİTAK tarafından 2209-A Unvanlı Öğrenciler Araştırma Projesi/Doktora Programı 2024 Yılı 1. Dönemi kapsamında 1919B013474716 numaralı bursu ile desteklenmeye hak kazanmıştır TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

TÜBİTAK

MATERYAL

- Diospyros kaki* meyveleri Niğde bölgesinden, *Melissa officinalis* yaprakları ve *Origanum onites* toprak üstü kısımları ise Bismalek Vakıf Üniversitesi Fitoterapi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİTEM) den temin edilmiştir.



Şekil 1. *Diospyros kaki* L.
(Trafon hurması)
Ebenaceae familyası



Şekil 2. *Origanum onites* L.
(İzmir Kekliği)
Lamiaceae familyası



Şekil 3. *Melissa officinalis* L.
(Limon otu)
Lamiaceae familyası

Kimyasal Malzeme

Etanol
Distile su

Propilen glikol

Carbopol 940
Hidroksipropil metil selüloz (HPMC)
Trietanol Amin (TEA)

Kullanılma Amacı

Birkaç materyallerinin ekstraksiyonu
Hidrojel formülasyonu ve bitkilerin
çözünmesi için
Jel formülasyonunda bitkilerin çözünmesi
için
Jelleştirme ajanı
Jelleştirme ajanı
Formülasyon pH dengesi için bazlaştırmacı
ajan

Tablo 1. Jel formülasyonunda kullanılan kimyasal malzemeler

METOT

BİTKİ EKSTRELERİNİN VE BİTKİSEL JEL FORMÜLASYONUNUN *IN VITRO* ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE ÇALIŞMASI

- Difüzyon testi: Ekstraktların ve formülasyonların antimikrobiyal aktivitesi difüzyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Mikroorganizmaların üremediği bölge, inhibisyon zonu olarak belirlenmiştir.

JEL FORMÜLASYONU AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

- Boş (bitkisel ekstrakt içermeyen) ve bitkisel ekstrakt içeren jel formülasyonları hazırlanmış ve bu jel formülasyonlarının karakterizasyonları yapılmıştır.
- Bitkisel ekstrakt içermeyen jel formülasyonunun optimizasyon çalışması yapılmıştır. Şişen karışımına damla damla trietanolamin eklenmiştir. Karıştırma işlemine pH'sı yaklaşık 5,5 olan şeffaf bir jel oluşana kadar devam edilmiştir.
- Optimize edilen boş jel formülasyonuna %3 konsantrasyonlarda olacak şekilde bitki ekstraktı eklenmiş ve karıştırılmıştır.
- Jellerin karakterizasyonu (rengi, homojenitesi) sonucu optimum boş ve bitkisel ekstrakt içeren jel formülasyonları belirlenmiş pH metre kullanılarak formülasyonların pH'ları ölçülmüştür. Viskoziteleri ise 25-27°C'de 100 rpm'de viskozimetre ile belirlenmiştir.

BULGULAR

Formülasyon	pH	Viskozite (cP)
Boş jel	4,16	2303
Bitkisel ekstrakt içeren jel	5,38	1751



Tablo 2. Bitkisel jel ekstraktı içeren jel hazırlama aşamaları



Streptococcus pyogenes



Klebsiella pneumoniae

- Ekstre içeren jel
- Boş jel
- Melissa officinalis* L.
- Üç bitkinin karışımı
- Origanum onites* L.
- Diospyros kaki* L.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Aftöz stomatit tedavisinde kullanılmak üzere *Diospyros kaki*, *Melissa officinalis* ve *Origanum onites* ekstraktları ve bu ekstraktların hastalar tarafından uygulanmasını kolaylaştıracak jel formülasyonları başarıyla hazırlanmış. *Streptococcus pyogenes* ve *Klebsiella pneumoniae* suslarına karşı jel formları ile ekstrakt hallerinden daha etkili sonuçlar alınmıştır.

REFERANSLAR

- Sener Ergonen, B. & Dehlhoop, E. (2016). REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİS: ETİYOLOJİ ve GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 25(13). Doi:10.17557/ATU.251305
- Faul, J. L., Wilson, S. R., Chu, J. W., Canfield, J., & Kanchan, W. G. (2009). The effect of an herbal combination on plaque control in type 2 diabetes. Clinical Diabetes, 27(1-2), 14-20.
- Ergen, B., Çeliker, A., & Şilgüle Topy, A. (2016). Origanum onites'in (L.) Tölbi Kullanımının, Fiziksel ve Farmakolojik. Bir İnceleme. Konya ve Biyogözet, 19(5), 594-599. doi:10.1002/cdb.201300069
- Das, M. S., Sultana, M. T., Aziz, M., Moe, A., Ahmed, W., Kameer, N., & Ismael, M. (2015). Permethrin (Diospyros kaki) fruit: health phytochemicals and health claims. EXCLI journal, 14, 542-541. https://doi.org/10.17177/excli2015-159
- Shahzad, A., Shahzad, A., & Ismael, M. (2016). Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, 188, 204-225. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010

GİRİŞ VE AMAC

Şekil 1. Neredeyse tüm hastaların boyunda etkili olan diğer belgiler. Mavi alanlar: Akut bir hastalığın etkilediği belgeler. Turuncu alanlar: Perimenstrual hastalığın etkilediği belgeler. Kırmızı alanlar: Kronik alanlar. Morimsin hastalığın etkilediği belgeler. Yeşil alanlar: Müşki Sıkıştırma Hastalığının etkilediği belgeler (Wustein vd., 2013).

Dünya çapında her yıl milyonlarca kişinin maruz kaldığı nörodejeneratif hastalıklar, nöronların yapı ve işlevlerinin kaybı ile karakterize progresif hastalıklar bütünüdür. Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Multipl Skleroz bu hastalığın en yaygın türleridir. Nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisi incelendiğinde bu hastalıklar kendi içlerinde fizyolojik ve patolojik açıdan çeşitlilik gösterse de mekanizmaları bakımından benzerlikler bulunmaktadır. Bu benzerliklere mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon ve eksitotoksikite mekanizmalarındaki bozulmalar başlıca örnek olarak verilebilir. [1]. Alzheimer, biliş, işlev ve davranışlardaki bozulmalar ile tanımlanan en yaygın nörodejeneratif hastalıktır [2]. Parkinson, Alzheimer'dan sonra en yaygın nörodejeneratif hastalık olup dopaminergic nöronların kaybı ile karakterizedir [3]. Huntington, otozomal dominant kalıtım gösteren progresif bir hastalıktır [4]. Multipl Skleroz ise çoğunlukla genç yetişkinleri etkileyen merkezi sinir sisteminin kronik otoimmün bir hastalıdır [5]. Bu hastalıkların kesin bir tedavisinin olmayışı ile birlikte yalnızca süreci yavaşlatan ve semptomlar üzerinde etkili olan ilaçlar bulunmaktadır. Bu nedenle bütüncü ve tanımsızlığı tıp alanındaki bütünsel ilaçlar umut verici yaklaşım olarak görülmektedir [1]. Alzheimer, Parkinson, Huntington ve Multipl Skleroz hastalıklarında kullanılabilecek bütünsel kaynaklara ait literatür sistematik olarak incelenerek bu bütünsel farmakolojik etkilerini ve terapötik potansiyellerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Tablo 1. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde teragözetik değeri bulunan tıbbi bitkiler ve yaygın galenik formları

[illegible]

Literatür araştırması sonucunda Alzheimer ve Parkinson hastalığında kullanılabilecek bitkilerin sayısı 5 ve 4 farklı mekanizma üzerinden farmakolojik etkilerini gösterdiği saptanmıştır. Huntington ile ilgili bulunan bir çalışmanın sonucu bitkilerin bir mekanizma üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Multipl Skleroz hastalığında ağrılıklar olarak kimlik çalışma verileri bulunmaktadır. Sonuçlarımız Tablo 1'de özetlenmiştir.

Skil 3. *Macrus truttiae* (L.) DC*Salix E. Cuscuta* *salix* L.

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması özellikle nörodejeneratif hastalıkları sayısının artmasına ve ülke ekonomilerine ağır bir yük olgunmasına sebep olmaktadır. Modern tıp içerisinde başta bitkiler olmak üzere doğal kaynaklardan elde edilen ilaç etken maddelerinin veya bu maddelerden hareketle geliştirilmiş moleküllerin tedavide kullanıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda nörodejeneratif hastalıklarda *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar sonucunda etkinliği belirlenmiş bitkiler derlenmiştir. 2015-2025 yılları arasında yapılan araştırmaların baz alındığı çalışmada 4 farklı hastalık için 15 farklı bitkinin öne çıktığını görmekteyiz. Bitkilerin fitokimyasal yapılarını incelediğimizde alkaloidlerin ve terpenik maddelerin ön plana çıktığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda bitki ekstraksiyonlarından gidilmiş olup aktif maddelerin belirlenerek daha detaylı çalışmaların yapılmasının gerekliliği tespit edilmiştir. Özellikle klinik çalışma seviyesine ulaşmış bitkisel ekstraktlar nörodejeneratif hastalıklar için büyük potansiyel taşımaktadır.

1. Gharib, S., & Kapan, D. (2011). Nimrod-journalist kamikabes: subalternite atıngıncılık ajanı olarak Abdi İzzet'in ve Şakirhan'ın. *Türk Düşü ve Felsefe Dergisi*, 10(7), 325-337.
2. Valdeira, N., & Elie, B. C. (2020). Akademinin kamusal, politik ve toplumsal rolüne ilişkin bir Felsefi Soruşturma. *Adana University*, 44(2), 766-790.
3. Fowler, W., Scapp, K., Tanner, C. M., Shillington, G. M., Brumby, E., Veltmann, J., ... & Long, A. E. (2017). *Parkinson disease: Molecular genetics*. *Diagnosis*, 2(1), 1-21.
4. Buzar, G. P., Deary, R., Gharib, S. J., F. Mayhew, M. R., Kap, C., Lerman, B. R., ... & Taheri, S. J. (2013). *Neurodegeneration: Molecular genetics*. *Diagnosis*, 2(1), 1-21.
5. Gharib, S., Ayte, G., Kızılay, F., & Hıncal, M. (2017). Moleküler aktörler. *Adana Felsefe Dergisi*, 3(9), 137-147.
6. Hosseini, R., Zafar, H., Pours, S., & Shafiq, M. (2018). Neurodegenerative diseases: Regenerative medicine and novel therapeutic approaches. *Stem cell research*, 40(1), 177.
7. *Yeni Türkiye'de sağlık politikaları ve uygulamaları*. Ankara: Sağlık Bakanlığı.



1. Makhadmeh, P. J., Bai, Y., & Horne, M. J. (2006). Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Natural Product Reports*, 23(2), 193-198. doi:10.1039/b500496a
2. Chinnai, G. L., Guerin, K. D., Andree, V., & Featherstone, R. M. (2004). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 5(2), 88-91.
3. Horne, M. J., K., Bai, Y., & Makhadmeh, P. J. (2003). Plants with validated herb and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy Research*, 17(1), 1-8.
4. Horne, M. J., & Bai, Y. (2004). Cholinesterase: from anatomy – the development of a nucleus drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2-3), 147-162.
5. Urban, L., Kural, M., Nae, Q., Elie, A., Yarnes, G., Kan, Y., & Somak, G. (1995). Anticholinergic and anticholinesterase evaluation of selected Turkish Salvo species. *Food Chemistry*, 50(4), 124-128.
6. Perry, K. E., Wang, S. J., Wang, W. H., Houghton, P. J., & Perry, N. S. (1999). Medicinal plants in Alzheimer's disease: from classification to phytotherapy. *Journal of Phytotherapy and Pharmacology*, 14(5), 329-347.
7. Kaur, P., & Singh, M. (2004). *Alzheimer's disease*. In: A. V. S. Kumar, ed. *Neurology*, 3(2014).
8. Singamsetti, S. (2005). *Acetylcholinesterase inhibitors from plants*. *Phytochemistry*, 64(9), 249-300.
9. Makhadmeh, P. J., K., Bai, Y., & Horne, M. J. (2006). Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Natural Product Reports*, 23(2), 193-198. doi:10.1039/b500496a
10. Chinnai, G. L., Guerin, K. D., Andree, V., & Featherstone, R. M. (2004). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 5(2), 88-91.
11. Horne, M. J., K., Bai, Y., & Makhadmeh, P. J. (2003). Plants with validated herb and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy Research*, 17(1), 1-8.
12. Horne, M. J., & Bai, Y. (2004). Cholinesterase: from anatomy – the development of a nucleus drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2-3), 147-162.
13. Urban, L., Kural, M., Nae, Q., Elie, A., Yarnes, G., Kan, Y., & Somak, G. (1995). Anticholinergic and anticholinesterase evaluation of selected Turkish Salvo species. *Food Chemistry*, 50(4), 124-128.
14. Perry, K. E., Wang, S. J., Wang, W. H., Houghton, P. J., & Perry, N. S. (1999). Medicinal plants in Alzheimer's disease: from classification to phytotherapy. *Journal of Phytotherapy and Pharmacology*, 14(5), 329-347.
15. Kaur, P., & Singh, M. (2004). *Alzheimer's disease*. In: A. V. S. Kumar, ed. *Neurology*, 3(2014).
16. Singamsetti, S. (2005). *Acetylcholinesterase inhibitors from plants*. *Phytochemistry*, 64(9), 249-300.

ÖZET

Ağız hijyeni ürünlerinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal ajanlardan biri olan Klorheksidin (CHX), ağız içi savunma sisteminde önemli bir yer tutan Lizozimle olan etkileşimi bu çalışmada incelenmiştir. Tavuk yumurta akı lizozimi (CEWLZM) ile yürütülen deneyel ve hesaplamalı analizler sonucunda, klorheksidin lizozime anlamlı düzeyde bağlandığı ve bu bağlanmanın özellikle lizozimin aktif bölgesinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Yüzey Plazmon Rezonans (SPR), moleküler kenetlenme ve moleküler dinamik simülasyonları ile desteklenen bu bulgular, klorheksidin lizozim aktivitesini etkileyerek ağız içi mikrobiyal denge ve konak savunması üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klorheksidin, Lizozim, Yüzey Plazmon Rezonans, Moleküler Kenetlenme, Moleküler Dinamik Simülasyonları

GİRİŞ

- Bu çalışmada, antimikrobiyal bir ajan olan klorheksidin ile doğuştan gelen bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan doğal bir enzim olan lizozim arasındaki etkileşimler SPR cihazı kullanılarak incelenmiştir. Klorheksidin, bisbiguanid sınıfına ait geniş spektrumlu bir antiseptik olup; dış plağı oluşumunu önlemesi ve ağız içi enfeksiyonları kontrol altına almadaki etkinliği nedeniyle ağız hijyeninde sıkça tercih edilmektedir (1). Ağız ortamında belirli bir süre stabil kalabilen klorheksidin, tükürükte bulunan çeşitli biyomoleküllerle etkileşime girerek antimikrobiyal aktivitesini değiştirebilir.
- Lizozim ise; gözyaşı, tükürük, serum ve mukus gibi birçok vücut sıvısında bulunan ve bakteriyel hücre duvarlarını hedef alarak bakteri lizisine yol açan doğal bir enzimdir. Ağız boşluğunda yüksek miktarda bulunan lizozim, diş çürüğü ve gingivitis gibi enfeksiyonlara karşı koruyucu görev üstlenmektedir. Lizozimin, klorheksidin gibi dışsal ajanlarla olan etkileşimi, (2) hem bu moleküllerin biyolojik aktivitesini hem de ağız sağlığının korunmasını doğrudan etkileyebilir.
- Yüzey Plazmon Rezonans (SPR), biyomoleküler etkileşimlerin gerçek zamanlı, etiketsiz ve invaziv olmayan bir şekilde izlenmesini sağlayan optik bir analiz yöntemidir. Bu teknoloji, özellikle ilaç geliştirme, biyosensör tasarımı ve moleküler etkileşimlerin kinetik ve afinite analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3). SPR, ligand ve analit arasındaki bağlanma dinamiklerini yüksek hassasiyetle ölçerek, moleküler düzeyde etkileşimlerin anlaşılmasına olanak tanır.

MATERYAL-METOT

SPR ÇALIŞMASI

Tamponlar ve Örnek Hazırlığı: CHX-CEWLZM etkileşimi için mobil faz olarak fosfat tamponlu salkın (PBS) kullanılmıştır. Aktivasyon için 0.1 M NHS ve 0.4 M EDC çözeltileri hazırlanmış, 2.5 mg/mL lizozim çözeltili bağlanma çözeltili olarak tercih edilmiştir. Blokaj için 1.0 M EA-HCl kullanılmıştır.

SPR Sensör Hazırlığı: SPR çipleri piranha çözeltili ile temizlenmiş ve etanol ile durulanmıştır. Yüzey, 1 mM MUA ile işlevselleştirilmiş ve ardından durulanmıştır.

SAM Aktivasyonu ve CEWLZM Immobilizasyonu: NHS-EDC (0.05 M NHS, 0.2 M EDC) çözeltili, SAM'a 40 µL/dk hızla 450 sn uygulanmıştır. Ardından örnek kanalına 2.5 mg/mL CEWLZM 30 µL/dk hızla 790 sn boyunca enjekte edilmiştir. Referans kanalı CEWLZM'ye maruz bırakılmamıştır. Blokaj için EA-HCl tüm kanallara 30 µL/dk ile 300 sn uygulanmıştır.

Etkileşim ve Kinetik Ölçümleri: Farklı konsantrasyonlardaki CHX çözeltileri SPR yüzeyine enjekte edilerek etkileşim analizi yapılmış, kinetik ve afinite sabitleri hesaplanmıştır.

IN SILICO ÇALIŞMALAR

Moleküler Kenetlenme (Docking): CEWLZM ve NAG3'in redocking simülasyonu, doğrulanma parametrelerine gerçekleştirilmiş ve 5 çalışma sonucu ortalamaya bağlanma enerjisi hesaplanmıştır. CEWLZM ve CHX hazırlıkları önceki protokole göre yapılmıştır.

Moleküler Dinamik (MD) Simülasyonları: CEWLZM serbest ve CHX-bağlı yapıları GROMACS ve CHARMM36 ile simüle edilmiştir. Ligand parametreleri CGenFF ile belirlenmiş ve her yapı için 200 ns paralel simülasyon yapılmıştır.

Trajectory Analizi: RMSD ve RMSF analizleri ile simülasyonlar incelenmiş, CHX-CEWLZM arasındaki mesafeler VMD ile ölçülmüştür, MM-PBSA ile bağlanma enerjileri hesaplanmıştır.

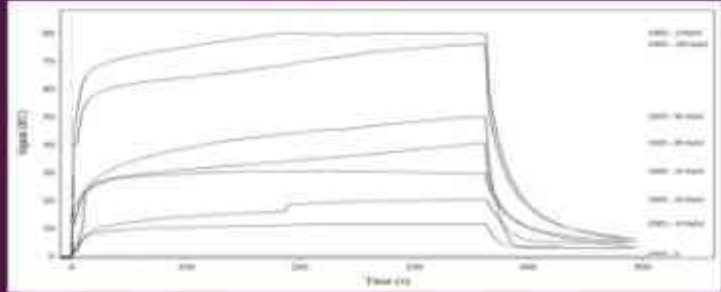
Şekil 1. Moleküler Kenetlenme Analizi:

Bu farklı moleküler kenetlenme simülasyonu kapsamında, Klorheksidin lizozime bağlanma enerjisi hesaplanmıştır (a). Her bir pozisyon için hesaplanan bağlanma enerjisi karşılaştırılmış, en güçlü etkileşim alanının bulunması amaçlanmıştır (b). Bu bağlanma pozisyonu her üç boyutlu (c) hem de iki boyutlu etkileşim haritası (d) ile gösterilmiştir.

Şekil 2. Moleküler Dinamik (MD) Simülasyon Sonuçları:

KLH-bağlı ve bağlanmamış lizozim için yapılan paralel simülasyonlarda RMSD (a) ve RMSF (b) analizleri gerçekleştirilmiştir. CHX-bağlı yapıda, bazı bölümlerin hareketliliğinde azalma gözlemlenmiş, bu bölgelerin hareketliliği gözlemlenmiş, bağlanma enerjileri hesaplanmıştır (c). Ayrıca CHX-CEWLZM kompleksinin üç boyutlu yapısı (d) ve bağlanma sürecinin hesaplanan ortalamaya minimum enerjisi (e) (f) sunulmuştur.

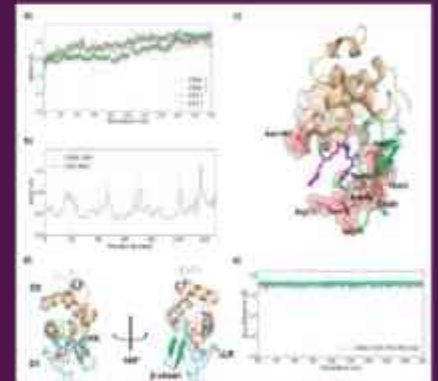
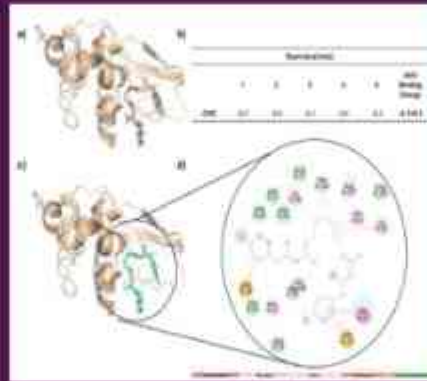
BULGULAR



Farklı konsantrasyonlardaki Klorheksidin'in (10-120 µM), immobilize Lizozim ile etkileşimini gösteren SPR bağlanma eğrileri alt sensörgramlar.

Bağlanma ve Rejenerasyon Süreci Parametreleri

Parametreler	CEWLZM-Ruvin	CEWLZM-Taninik Asit	CEWLZM-β-sitosterol	CEWLZM-CHX (bu çalışma)
Akış hızı	30 µL/min	30 µL/min	30 µL/min	30 µL/min
Etkileşim süresi	120 s	790 s	360 s	360 s
Rejenerasyon ajanı	50 mM NaOH	100 mM NaOH	1X PBS (pH 7.4)	50 mM NaOH
Rejenerasyon akış hızı	30 µL/min	10 µL/min	100 µL/min	30 µL/min
Rejenerasyon süresi	N/A	1080 s	700 s	360 s
Denge ayrışma sabiti (K _d)	80,07 ± 1,22 µM	41,7 ± 3,0 µM	71,34 ± 9,79 µM	43,39 ± 2,07 µM



SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, antimikrobiyal ajan klorheksidin, tükürükte yer alan doğal savunma proteini lizozim ile etkileşimi SPR ve in silico yöntemlerle araştırılmıştır. SPR analizleri, CHX ile CEWLZM arasında 43.39 ± 2.07 µM'lık bir KD değeri ile anlamlı bir bağlanma afinitesi olduğunu ve kompleksin düşük ayrışma hızı sayesinde kararlı olduğunu göstermiştir. Moleküler docking ve 200 ns'lik MD simülasyonları, CHX'in lizozimin aktif bölgesine güçlü ve özgül bir bağ ile tutunduğunu, bu bağlanmanın bölgesel hareketliliği azalttığını ve kompleksin dinamik stabilitesini desteklediğini ortaya koymuştur (4). Elde edilen veriler, CHX'in lizozimin antimikrobiyal işlevselliğini potansiyel olarak modüle edebileceğini göstermektedir. Bu durum, CHX içeren ağız bakım ürünlerinin formülasyonlarında lizozim gibi konak savunma proteinleriyle etkileşimlerin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

REFERANSLAR:

1. Ding, C.P., & O'Donnell, E. (2022). Chlorhexidine in dentistry: pharmacology, uses, and adverse effects. *International dental journal*, 72(4), 289-297.
2. Wang, L., & Li, (2023). Enhancement of lipophilicity of a glycolipid by modifying molecular conformation and pre-organization studies for surface plasmon resonance analysis of lipid-lipid interactions. *ChemistrySelect*, 8(9), e1231232.
3. Ding, C.P., & Wang, L. (2023). Sensitivity enhancement of surface plasmon resonance and low-dimensional molecular models for surface plasmon resonance for SPR. *Chemosensors*, 11(1), 1-11.
4. Ding, C.P., & Wang, L. (2023). Sensitivity enhancement of surface plasmon resonance and low-dimensional molecular models for surface plasmon resonance for SPR. *Chemosensors*, 11(1), 1-11.

Binding Affinity and Interaction Mechanism of Chlorhexidine with Lysozyme: Insights from Surface Plasmon Resonance, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulations
Sima Çungur¹, İlgaz Taşteki², Emir Alper Türkoğlu³

TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B012303203 numaralı başvuru koduyla desteklenmiştir.

ÖZET

Diyabet, insülin salgısında veya insülin etkisindeki bozuluklardan kaynaklanan metabolik hastalıktır. Tip 1 diyabette, insülin üreten pankreas β -hücreleri otoimmün bir yıkıma uğramış haldeyken tip 2 diyabet hiperglisemi, insülin direnci, pankreasın insülin salgılamasındaki yetersizlik ile karakterize diğer bir diyabet sorunudur. Tip 2 diyabet tedavisinde rol oynayan çeşitli moleküller bulunmaktadır. Peroksisom proliferatör aktive edici reseptörlerden (PPAR), PPAR γ 'nın, adipogenez ve lipid metabolizmasında önemli bir yeri vardır. Rosiglitazon ve pioglitazon, tiazolidindion türevi, PPAR γ agonisti, iki ilaç molekülüdür. Tiazolidindionlar, adipositlerde ve iskelet kas hücrelerinde glukoz alımını artırır. Heterosiklik halka içeren çeşitli bileşikler, antidiyabetik farmasötiklerin tasarlanması ve sentezinde önemli rol oynar. 1,3,4-oksadiazol türevlerinin ve piperazin gruplarının farmasötiklerde umut verici etkinlikleri bulunmaktadır. Küçük ve elektronegatif bir atom olan flor, moleküller üzerinde çeşitli düzenlemeler sunmaktadır. Bu çalışmada naproksen başlangıç maddesinden farklı reaksiyon basamaklarıyla oksadiazol yapısının florlu piperazin türevleri sentezlenmiştir ve bu türevlerin umut vadeden yeni antidiyabetik ajanlar olabileceği düşünülmektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin salgısında veya insülin etkisindeki bozuluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır [1]. Tip 2 diyabet ise; hiperglisemi, insülin direnci, pankreasın insülin salgılamasındaki yetersizlik ile karakterize diğer bir diyabet sorunudur [2,3]. Peroksisom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR), nükleer reseptör ailesinin üyesidir ve PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadır [4]. PPAR γ , vücutta birlikte en çok adipoz dokusunda görülür. Adipogenez ve lipid metabolizmasında önemli bir yeri bulunur [5]. Bu anlamda rosiglitazon ve pioglitazon FDA tarafından onaylanmış tiazolidindion grubu moleküllerdir [6].

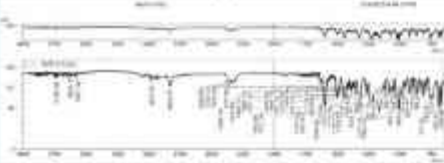
Heterosiklik halka içeren çeşitli bileşikler, anti-diyabetik farmasötiklerin tasarlanması ve sentezinde önemli rol oynar. Bunlar arasında nitrojen, kükürt ve oksijen içeren heterosiklik bileşikler, sayısız biyolojik uygulamaları nedeniyle tıbbi araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Heterosiklik aileden 1,3,4-oksadiazol türevlerinin farmasötiklerde umut verici uygulama alanı olduğu gösterilmiştir [7,8]. Piperazin grupları ise, rasyonel ilaç tasarımı sürecinde moleküllerin ilaç benzeri özelliklerini geliştirmek için birincil bir iskele olarak ortaya çıkmaktadır [9]. Küçük ve elektronegatif bir atom olan florun ise pKa değerleri, lipofilite gibi molekül düzenleme çalışmalarında önemli rolleri bulunmaktadır [10].

Bu proje kapsamında naproksen başlangıç maddesinden sentezlediğimiz 5-[[6-metoksinaftalen-2-yl]etil]-1,3,4-oksadiazol-2-tyon molekül grubunun florlu piperazin türevlerinin PPAR γ agonizması göstererek antidiyabetik etkileri hakkında literatüre katkı sağlaması, yeni geliştirilecek antidiyabetikler için bir kaynak olması hedeflenmektedir.

BULGULAR

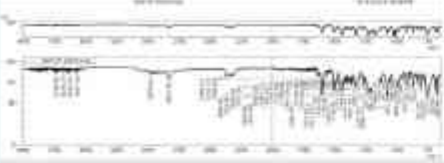
1- KİMYASAL BULGULAR: IR Sonuçları

NAP-H IR Spektrumu



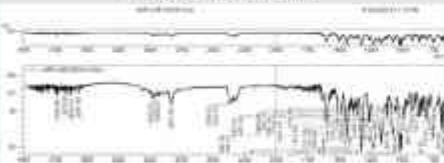
- 1400 cm^{-1} ve altında kalan parmaklı bölgede, oksadiazol halkasından gelen C-N, C-S, C-O ve piperazin halkasından gelen C-N bağlarına ait sinyaller görülmektedir.

NAP-2F IR Spektrumu



- 1400 cm^{-1} ve altında kalan parmaklı bölgede, oksadiazol halkasından gelen C-N, C-S, C-O ve piperazin halkasından gelen C-N bağlarına ait sinyallerle birlikte fenil halkasına ait C-F bağının çıktığı görülmektedir.

NAP-2,4F2 IR Spektrumu



- 1400 cm^{-1} ve altında kalan parmaklı bölgede, oksadiazol halkasından gelen C-N, C-S, C-O ve piperazin halkasından gelen C-N bağlarına ait sinyallerle birlikte fenil halkasına bağlı C-F bağlarının çıktığı görülmektedir.

Yukarıdaki 3 spektruma da bakıldığında 1400-1650 cm^{-1} aralığında aromatik halkalardan (naftalen ve fenil) gelen C=C bağlarına ait sinyaller, oksadiazol halkasından gelen C-N bağına ait sinyaller ve 3000 cm^{-1} altında alifatik C-H bağlarına ait sinyaller görülmektedir.

2- BİYOLÖJİK BULGULAR (in-silico): Docking Sonuçları

MOCKLİTİZON (gray) crystal conformation, nap docking pose (red stick model)



Rosiglitazon in-silico docking pozı

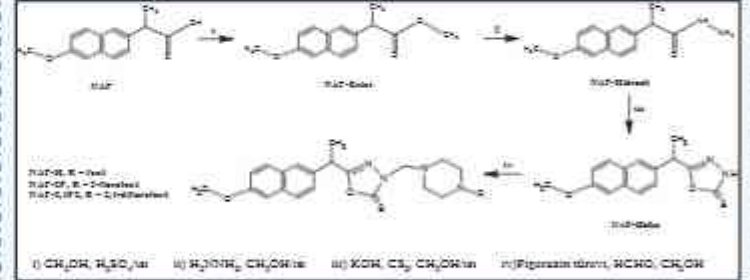
BİLEŞİMLER	R	GLIDE SKOR
Rosiglitazon	-	-5,1199
NAP-H	fenil	-7,8563
NAP-2F	2-florofenil	-7,2576
NAP-2,4F2	2,4-diflorofenil	-7,1158

REFERANSLAR

- [1] American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 33(Supplement_1), S82-S86.
- [2] Diakoula, A. S., Chetani, D. A., & Diakoula, L. S. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman medical journal, 27(4), 328.
- [3] Wu, Y., Qing, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. International journal of medical sciences, 11(11), 1225.
- [4] Ito, S. R., Huang, T. H. W., & Roufogalis, B. D. (2008). An overview on biological mechanisms of PPARs. Pharmacological reviews, 60(1), 25-64.
- [5] Mirza, A., Alghamdi, J., Shamsi, H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem. 2019 Mar 30;186:503-513. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067.

MATERYAL-METOT

KİMYASAL METOT



i. Metil-2-[6-metoksinaftalen-2-yl]propanoat sentezi (NAP-Ester Sentezi)

0,007 mol naproksen 35 ml metanol içerisinde çözündürüldü. 0,8 ml H_2SO_4 ile damla damla asitlendirildikten sonra kondansör altında, kaynama olmadan 150 dakika boyunca 70°C 'de ısıtıldı. Benzen:metanol (9:1) mobil fazında ince tabaka kromatografisi (ITK) kontrolü yapıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Hekzan ilave edilerek ekstraksiyon gerçekleştirildi. Organik faz alındı ve uçuruldu. Tekrar ITK kontrolü yapıldı.

ii. 2-[6-metoksinaftalen-2-yl]propanohidrazit Sentezi (NAP-Hidrazit Sentezi)

Elde edilen 0,0069 mol estere 0,0345 mol hidrazin hidrat eklendi. Kontrollü bir şekilde bu iki maddeyi çözecek kadar etanol ilavesi yapıldı. Kondansöre bağlanarak 70°C derecede reaksiyon başlatıldı. ITK ile kontrol edildi ve reaksiyon sonlandırıldı. Etanol uçuruldu ve kalan madde buzda yıkanarak çöktürme işlemi yapıldı. Oluşan beyaz çökelti filtre kağıdı ile süzülerek kuruma bırakıldı. Benzen:metanol (9:1) mobil fazında ITK ile kontrol edildi.

iii. 5-[[6-metoksinaftalen-2-yl]etil]-1,3,4-oksadiazol-2-tyon (NAP-Halka Sentezi)

0,64 gram KOH ile 20 ml metanol 70°C 'de karıştırıldı. Sonrasında NAP-Hidrazit eklenerek karıştırılmaya devam edildi. Tam çözündükten sonra 0,68 ml CS_2 damla damla ilave edilerek kondansöre alındı. 80°C 'de reaksiyon başlatıldı. Çözelti bu eklenerek soğutuldu ve pH 2 olana kadar HCl ile asitlendirildi. Karıştırarak çökmeye bırakıldı. Oluşan çökelti filtre kağıdı ile süzülerek kuruma bırakıldı. Halka bileşiği, benzen-metanol (9:1) mobil fazında ITK ile kontrol edildi.

iv. Türevlendirme Aşaması

0,283 gram NAP-Halka tartıldı ve 15 ml metanolde çözündürüldü. İçerisine balık atılıp karışmaya bırakıldı. Tamamen çözündükten sonra karışma halindeyken 0,1 ml formaldehit yavaşça eklendi. Bu aşamadan sonra;

- NAP-H türevi için: 0,16 ml fenilpiperazin damla damla eklendi ve karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
 - NAP-2F türevi için: 10 ml metanolde çözünmüş 0,198 gram 2-florofenilpiperazin damla damla eklendi ve karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
 - NAP-2,4F2 türevi için: 10 ml metanolde çözünmüş 0,198 gram 2,4-diflorofenilpiperazin damla damla eklendi ve karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
- Çöktükten sonra kristallendirme aşamasına geçildi. Çöken madde bir miktar etanolde çözündürüldü ve tam çözünme için biraz ısıtıldı. Bu çözelti piletli filtre kağıdından cam huni kullanılarak süzüldü. Türevler kloroform-etanol (10:0,5) mobil fazında ITK ile kontrol edildi. Referans olarak NAP-Halka, kontrol edilen bileşen olarak bir miktar kloroformda çözündürülmüş türevler kullanıldı.

SONUÇ

PPAR γ 'nın tip 2 diyabet tedavisinde önemli yeri bulunmaktadır. Bu anlamda rosiglitazon ve pioglitazon gibi tiazolidindion grubu ilaçlar PPAR γ agonizması göstererek tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada naproksen çekirdeğinden sentezlenen, oksadiazol halkasına sahip florlu piperazin türevlerinin PPAR γ üzerindeki antidiyabetik etkileri incelendi. IR enstrümental analizleri yapıldı. Elde edilen in-silico docking verilerine göre sentezlediğimiz üç türevin de (NAP-H, NAP-2F ve NAP-2,4F2) rosiglitazona kıyasla reseptöre daha iyi bağlanma modeli oluşturduğu görüldü. Bu türevler arasında en iyi skoru ise flor içermeyen NAP-H gösterdi.

Bu araştırmanın yeni potansiyel antidiyabetik ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunması amaçlanmaktadır.

TEŞEKKÜR

Türev bileşimlerin FT-IR spektroskopisi hazırlık ve interpretasyonu için yardımcı olan Sayın Elmas Rümeysa Gültekin'e teşekkür ederim.

- [6] Jagan, S., Jaleel, V. Thiazolidindiones. (Updated 2002 Feb 20).
- [7] Rajesh, A. M., Shan, A. T., Gajalakshmi, M. S., Sreenivas, N. S., Geng, Y. D., & Chell, J. A. M. (2012). Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidindione derivatives containing thiazole/oxazole/isoxazole ring. European journal of medicinal chemistry, 55, 305-312.
- [8] Hincul, W., Adde, M. S., Esh, A. M., Sirdas, S., Suckett, L. K., Butler, R. J., ... & Wood, J. M. (2012). Identification, optimization and in vivo evaluation of small molecule DGAT-1 inhibitors for the treatment of obesity and diabetes. @organic & medicinal chemistry letters, 23(12), 3373-3376. [4] Rathi, A. K., Syed, R., Shin, M.-S., & Patel, R. V. (2018). Piperazine derivatives for thioropazine use: A patent review (2019-present). Expert opinion on therapeutic patents, 28(7), 777-797.
- [5] Rathi, A. K., Syed, R., Shin, M.-S., & Patel, R. V. (2018). Piperazine derivatives for thioropazine use: A patent review (2019-present). Expert opinion on therapeutic patents, 28(7), 777-797.
- [10] Swallow, S. (2018). Success in medicinal chemistry. Progress in medicinal chemistry, 54, 89-123.

ÖZET

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler(PPAR) ligand ile etkinleştirilen nükleer reseptör ailesine ait transkripsiyonel faktörlerdir. PPAR'lar, lipit ve glukoz metabolizması için önemli olan genlerin ekspresyonunu kontrol eder. PPAR agonisti olan tiazolidindionlar diyabetin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Diabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize yaygın görülen metabolik bir bozuktur. PPAR'nın farmasötik ligandları tüm vücudun glukoz kullanımını etkileyerek insülin hassasiyetini artırır. Piyasada bulunan çeşitli terapötik kategorilerdeki ilaçların çoğunda bulunan piperazin ve oksadiazol bileşiklerinin anti-diyabetik aktivite gösterdiği bilinen, bu amaçla kullanılan yapılar olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmamızda salisilik asit çekirdeğinden sentezlenen Ürünün PPARγ ile etkileşerek antidiyabetik etki göstermesi beklenmektedir. Salisilik asit çekirdeği taşıyan oksadiazol moleköl yapısının piperazin türevlerinin sentezlenmesi ve maddelerin enstrümental analizleri yöntem olarak kullanılacaktır. Çalışma sonucunda veriler rosiglitazon referans bileşiği ile kıyaslandı, sentezlenen türevlerin PPARγ ile etkileşiminin daha iyi olduğu görüldü. Bu projeden elde edilen sonuçların uluslararası ve ulusal literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir.

GİRİŞ

Diyabet, insülin salgısındaki veya insülin etkisindeki bozulıklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır.(1) Tip 2 diyabet; hiperglisemi, insülin direnci, pankreasın insülin salgılamasında yetersizlik ile karakterize bir diyabet sorunudur.(2,3) Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR), nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir ve PPARα, PPARβ/δ ve PPARγ olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadır.(4) PPARγ, vücutta çeşitli organlarda bulunmakta birlikte en çok adipoz dokusunda görüldü(5) İlk sentetik PPARγ agonisti, 1997 yılında piyasaya sürülen tiazolidindion türevi troglitazon'dur.(6) Rosiglitazon ve pioglitazon, diyabet tedavisinde kullanımı uygun görülen iki tiazolidindion molekülüdür.(7) Tiazolidindion grubu ilaçların sıvı retansiyonu, ödem, konjestif kalp yetmezliği, kemik çatlaqları ve kilo artışı yan etkilerinin keşfi, son yıllarda yeni PPARγ agonistlerine olan ilgiyi arttırmıştır. Heterosiklik aileden 1,3,4-oksadiazol türevlerinin ve piperazin iskeletinin anti-diyabetik aktivite gösterdiği, bazı yaygın olarak kullanılan iskeleler olduğu gözlemlenmiştir.(8) Proje kapsamında salisilik asit başlangıç maddesinden 5-[2-hidroksifenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion analoglarının sentezlenmesi, analizlerinin yapılması, antidiyabetik etkileri hakkında literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

MATERYAL - METOT



1. Kimyasal Metot

i. Metil 2-hidroksi benzoat sentezi (SA-Ester sentezi):

3 gram salisilik asit, 20 ml metanolde çözündürüldü. Çakar ocak altında soğuk ortamda kontrollü bir şekilde 2.25 ml sülfürik asit eklendi. Maddeler çözündükten sonra kondansöre takılarak 75°C'de reaksiyon başlatıldı. 1 saat süren reaksiyonun ardından ince kağıt kromatografisi(ITK) ile kontrol edilerek maddesinin tükendiği belirlendi ve reaksiyon sonlandırılarak, hekzan ile ekstrakte edildi. Organik faz alındı ve uçuruldu. SA-Ester bileşiği elde edildi.

ii. 2-hidroksibenzoik asit hidrazid sentezi (SA-Hidrazit sentezi)

0,018 mol SA estere 0,036 mol hidrazin hidrat ilave edildi. Etanolde çözündürüldü. Ardından kondansöre bağlanarak 70 derecede reaksiyon başlatıldı. ITK kontrolü yapılarak metil esterin tükendiği görüldü, reaksiyon sonlandırıldı ve organik faz evaporatörde uçuruldu. Soğuması beklendikten sonra buz dolu behera aktarıldı, karıştırılarak çöktürüldü. Sözme işlemi yapılarak kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra elde edilen madde tartılarak verim hesabı yapıldı.

iii. 5-[2-hidroksifenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion Sentezi (SA-Halka Sentezi)

0,064 g KOH ile 20 ml etanol 70°C'de karıştırıldı. Çözünme işlemi gerçekleşikten sonra SA-hidrazit eklenerek karıştırılmaya devam edildi. Sonrasında 0,68 ml CS₂ damla damla ilave edilerek kondansöre alındı. 80°C'de reaksiyon başlatıldı. ITK kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti soğumaya bırakıldı ve çöktürme işlemine geçildi. Soğuk ortamda çözeltinin pH değeri 2 oluncaya kadar damla damla HCl ile asitlendirildi. Karıştırılarak çökmeye bırakıldı ve oluşan çökelti filtre edildi. Kurutulmaya bırakıldı.

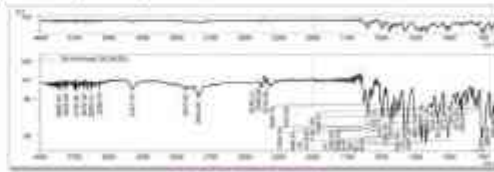
iv. Türevlendirme Aşamaları

1 mmol SA (0,194 gram) tartıldı ve 10 ml metanolde çözündürüldü. Ardından 0,1 ml(2mmol) formaldehit yavaşça eklendi. Bu aşamadan sonra;

- **SA-H türevi için:** 0,16 ml fenilpiperazin damla damla eklendi ve karıştırıcıda bir gün boyunca çökmesi beklendi.
- **SA-2F türevi için:** 10 ml metanolde çözündürülmüş 0,180 gram 2-florofenilpiperazin damla damla eklendi ve karıştırıcıda bir gün boyunca çökmesi beklendi. Maddeler çöktükten sonra her biri için kristallendirme aşamasına geçildi. Çöken madde bir miktar etanolde çözündürüldü, plütil filtre kağıdı kullanılarak cam huni ile süzüldü. Bir miktar kloroformda çözündürülmüş türev bileşikler, SA-Halka bileşiği referans alınarak kloroform:etanol (10:0,5) mobil fazında ITK ile kontrol edildi.

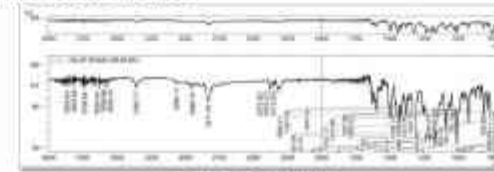
BULGULAR

1. Kimyasal Bulgular:



SA-H IR Spektrumu

SA-H molekülüne ait infrared spektroskopisinde 1400 cm⁻¹ altında kalan parmak izi bölgesinde, oksadiazol halkasındaki C-O, C-S, C-N bağları ve piperazin halkasındaki C-N bağlarından gelen sinyaller görülmektedir. 3300 cm⁻¹ civarında O-H bağına ait bombeli bir sinyal bulunmaktadır. 1500cm⁻¹ - 1650cm⁻¹ aralığında oksadiazol halkasında bulunan C-N bağının sinyali görülmektedir. Aynı aralıkta aromatik halkalarda bulunan C=C bağlarının sinyalleri de bulunmaktadır.



SA-2F IR Spektrumu

SA-2F molekülüne ait infrared spektroskopisinde SA-H spektroskopisi ile benzer sinyaller görülmektedir. 1000-1350 cm⁻¹ aralığında C-F bağına ait sinyaller vardır.

2. Biyolojik (in silico) Bulgular:



SA-H molekülüne ait docking görs.



SA-4Cl molekülüne ait docking görs.

Bileşik	Docking Skoru
Rosiglitazon	-5.1198
SA-H	-5.5892
SA-2F	-6.5488
SA-4Cl	-5.7465

SONUÇ

PPAR'nın diyabet tedavisinde önemli yeri bulunmaktadır. Rosiglitazon tiazolidindion grubuna ait bir ilaçtır ve PPARγ üzerine agonist etki göstererek tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada salisilik asit çekirdeğinden sentezlenen, oksadiazol halkasına sahip florlu ve klorlu piperazin türevlerinin PPARγ üzerindeki antidiyabetik etkileri incelendi. IR enstrümental analizleri yapıldı. Elde edilen *in silico* docking verilerine göre sentezlenen üç türevin de (SA-H, SA-2F, SA-4Cl) rosiglitazona kıyasla reseptöre daha iyi bağlanma modeli oluşturduğu görüldü. Bu türevler arasında en iyi skoru ise SA-2F molekülü gösterdi. Bu araştırmaların yeni potansiyel antidiyabetik ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunması amaçlanmaktadır.

REFERANSLAR

1. American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 33(Supplement_1), S82-S86.
2. Okabe, A. S., Obeiro, O. A., & Okabe, L. S. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman medical journal, 27(4), 289.
3. Wu, T., Ding, Y., Tanaka, T., & Zheng, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. International journal of medical sciences, 11(11), 1125.
4. Kote, S. R., Huang, T. H. W., & Roufogalis, B. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. Pharmacological research, 51(2), 85-94.
5. Mirza A.Z., Akhgar A., Shamsheh M. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem. 2019 Mar 18;188:600-618. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.087.
6. Schoon, A. (2001). Thiazolidinediones and Superfamily. Diabetes and Metabolism, 27(3).
7. Synthesizer JS, Jaleli I. Thiazolidinediones. [Updated 2019 Feb 10].
8. Ismail, A. M., Chen, A. T., Calabrese, M. S., Solovjev, N. S., Gong, Y. D., & Chen, J. A. R. (2012). Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazolo[4,5-c]oxadiazole ring. European Journal of Medicinal Chemistry, 55, 305-315.

Türev bileşiklerinin FT-IR spektroskopisi hazırlık ve interpretasyonu için yardımcı olan Sayın Elmas Rameysa Gültekin'e teşekkür ediyorum.

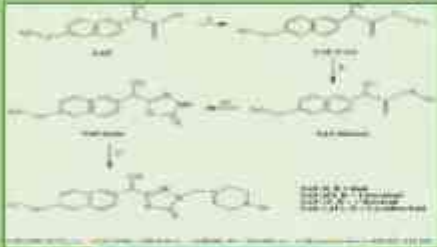
ÖZET

Diyabet insülin salgısındaki veya insülin etkisindeki bozuluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Kronik bir şekilde ilerleyen hiperglisemini ileri evrelerinde mikro ve makrovasküler ölçekte hasarlar oluşturur. Bunların önlenmesi için tedavide kullanılan oral antidiyabetik ajanlardan biri de peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-γ (PPARγ) agonistleridir. PPARγ başta adipoz doku olmak üzere vücutta çeşitli organlarda bulunarak lipid ve glukoz metabolizmasında rol alırlar. PPARγ'nin farmasötik ligandları vücutta glukoz kullanımını etkileyerek insülin hassasiyetini artırırlar. Farmakofor ve ligand bağlanmasında oksadiazol ve piperazin grupları kritik bileşenlerdir. Çalışmamızda birçok ilacı iskeletinde yer alan 1,3,4-oksadiazol ve piperazin gruplarını içeren bileşikler sentezleyerek bunların PPARγ afinitesi üzerinden antidiyabetik etki göstermesi beklenmektedir. Çalışmada başlangıç maddesi olarak kullanılan naproksen molekülü kullanılacak ve çeşitli basamaklar sonucu 4-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2(1H)-tiyon bileşiklerinin sentezlenecektir.

MATERYAL VE METOT

KİMYASAL METOT

- A) 1-Metil-2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanoat sentezi (NAP-Ester Sentezi)**
0,007 mol naproksen 35 mL metanol içerisinde çözündürüldü. Reaksiyon balonuna soğuk ortamda sıcaklık kontrolü yapılarak 0,5 mL H₂SO₄ damla damla eklendi. Reaksiyon ortamı 150 dakika boyunca kaynama olmadan 70°C'de ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) kontrolü yapıldıktan sonra başlangıç maddesinin ortamda bulunmadığı görüldüğü reaksiyon sonlandırıldı. Metanol ortamına heksan ilave edilerek ekstraksiyon gerçekleştirildi ve sonrasında organik faz evaporatörde uçuruldu.
- B) 2-(2-(6-metoksinaftalen-2-il)propanohidrazit Sentezi (NAP-Hidrazit Sentezi)**
Elde edilen 0,0069 mol estere 0,0345 mol hidrazin hidrat eklendi. Kontrollü bir şekilde bu iki maddeyi çözecek kadar etanol ilavesi yapıldı. Çözümne işlemi tamamlanmış kondansöre bağlanarak 70 derecede reaksiyon başlatıldı. İTK kontrolü yapılarak metil esterin tükeniği görüldü ve reaksiyon sonlandırıldı. Organik faz evaporatörde uçuruldu. Soğuması beklendikten sonra buz dolu behere aktarıldı, karıştırarak çöktürüldü. Süzme işlemi yapıldı ve kurumaya bırakıldı.
- C) 3-(5-(1-(6-metoksinaftalen-2-il)etil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyon (NAP-Halka Sentezi)**
0,64 g KOH ile 20 mL metanol 70°C'de karıştırıldı. Çözümne işlemi gerçekleştirildikten sonra naproksen-hidrazit eklenerek karıştırılmaya devam edildi. Sonrasında 0,68 mL CS₂ damla damla ilave edilerek kondansöre alındı. 80°C'de reaksiyon başlatıldı. İTK kontrolü yapılarak reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti soğumaya bırakıldı ve çöktürme işlemine geçildi. Soğuk ortamı sağlamak için buz ilave edildi. Çözeltinin pH değeri 2 oluncaya kadar damla damla HCl ile asitlendirildi. Karıştırarak çökmeye bıraktı ve oluşan çökelti filtre edildi. Kurutmaya bırakıldı.
- D) Türev Aşaması**
0,283 g NAP-Halka tartılarak 15 mL metanolda çözündürüldü. Karışma halinde iken 0,1 mL formaldehit damla damla ilave edildi. Bu aşamayı takiben;
♦ **NAP-H türevi için:** 10 mL metanolda çözünmüş 0,198 g fenilpiperazin yavaşça eklenerek karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
♦ **NAP-2Cl türevi için:** 10 mL metanolda çözünmüş 0,198 g 2-klorofenilpiperazin yavaşça eklenerek karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
♦ **NAP-4Cl türevi için:** 10 mL metanolda çözünmüş 0,198 g 4-klorofenilpiperazin yavaşça eklenerek karıştırıldı 1 gün boyunca çökmesi beklendi.
Çökme aşamasından sonra kristallendirme aşamasına geçildi. Bir miktar madde etanolda çözündürülerek ısıtıldı. Oluşan çözelti pilili filtre kağıdı ile süzülür. Türevler Kloroform:etanol (10:0,5) mobil fazında İTK ile kontrolü sağlandı.



REFERANSLAR

- 1) American Diabetes Association. (2010). Diagnostic and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 33(Supplement_1), S62-S69.
- 2) Deshmukh, C. G., Jethi, A., Chhabra, B. (2015). Diabetes mellitus: a review. Int. J. Pure Appl. Biomed. 3(3), 224-230.
- 3) Choudhury, A., Duvor, C., Nadey Dendi, V. S., Khaled, S., Orabi, A., Farida, E., ... C. Mirza, W. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. Frontiers in endocrinology, 8, 6.
- 4) Houseknecht, K. L., Cole, B. W., C. Steele, R. J. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) and its ligands: a review. Seminars in clinical endocrinology, 21(1), 1-22.
- 5) Das, A., C. Sark, B. K. (2020). Dipole moment in medicinal research: green and sustainable approach. In Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design (pp. 921-965). Elsevier.
- 6) Kumar, S., Rathore, D. S., Gang, G., Khatri, K., Savana, R., C. Sahu, S. K. (2016). Synthesis and evaluation of some 3-(benzotriazole-2-ylthio)-4-methyl-5-phenyl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as antidiabetic agents. Asian Pacific Journal of Health Sciences, 3(4), 65-74. DOI: 10.21276/apjhs.2016.3.4.10
- 7) Akbari, M. A., Hassan, M., ur-Rehman, A., Siddiqui, S. E., Hussain, G., Shah, S. K. A., Akhtar, M., Shamir, M., Soe, S. Y. 2-Runic piperazine derivatives as promising drug candidates of type 2 Diabetes and Alzheimer's diseases: In vitro and in silico studies. Comput. Biol. Chem. 2019, 77, 72-86.

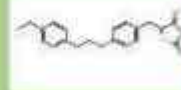
TEŞEKKÜR

Türev bileşiklerin FT-IR spektroskopisine nazım ve interpretasyonu için yardımcı olan Sayın Enayaz Rumayya Gülselviye teşekkür ediyoruz.

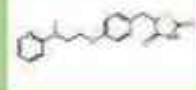
GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), dünya genelinde artan sıklıkta görülen ve ciddi komplikasyonları olan bir kronik hastalıktır [1]. Diyabet temelde tip-1 ve tip-2 olarak ayrılır. Tip 1 diyabetli hastalar için insülin replasman tedavisi temel tedavi yöntemi iken, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte oral antidiyabetik ilaçların Tip 2 diyabetin tedavisi ve yönetimi için temel olarak kabul edilir [2]. Oral antidiyabetik ilaç sınıfında yer alan ilaçlardan biri de peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-γ (PPARγ) agonistleridir [3]. PPAR'lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir ve PPARα, PPARβ/δ ve PPARγ olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadır. Bunlardan PPARγ çeşitli organlarda bulunmakla birlikte en çok adipoz dokusunda görülür. Glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir yeri bulunur. PPARγ agonisti olarak bilinen tiazolidindionlardan (TZD) rosiglitazon ve pioglitazon günümüzde aktif olarak kullanılan diyabetik ajanlardır [4].

Pioglitazon



Rosiglitazon



Azöl ailesine ait olup C₂₀H₂₄O formülü ile gösterilen oksadiazoller heterosiklik bir yapıdadır. Bunların bir üyesi olan 1,3,4-oksadiazol klinikte birçok ilacın (zibotentan, raltegravir, tiodazosin gibi) iskeletinde yer alır [5]. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antidiyabetik aktivitesi olduğu gözlemlenmiştir [6]. Piperazin halkası heterosiklik yapıdadır. Çekirdeğindeki yapılan bir değişiklik farkı biyolojik etkiler görülmesine neden olur. Piperazin iskeleti piyasada bulunan çeşitli ilaçların çoğunda yer alır. Yapılan çalışmalarda piperazin grubu içeren bileşiklerin antidiyabetik aktiviteye katkı sağladığı gözlemlenmiştir [7]. Veriler sonucunda bu çalışmamızda ki amacımız oksadiazol yapısının piperazini türevinin antidiyabetik etkisi olduğunu göstermektir. Bunun için başlangıç maddesi olarak naproksen çekirdeği seçilmiştir. Aynı zamanda piperazinin klorlu türevlerine gidilerek halojen grubunun etki de incelenmiştir.

BULGULAR

1-KİMYASAL BULGULAR

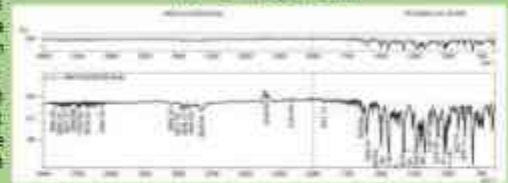
1400 cm⁻¹ ve altında kalan parmak izi alanında oksadiazol halkasından C-N, C=S, C-O ve piperazin halkasından gelen C-H bağlarına ait sinyaller görülmektedir.

NAP-H IR Spektrumu



1400 cm⁻¹ ve altında kalan parmak izi alanında oksadiazol halkasından C-N, C=S, C-O ve piperazin halkasından gelen C-H bağlarına ait sinyallerin yanında fenile bağlı C-Cl bağlarının çıktığı görülmektedir.

NAP-4Cl IR Spektrumu



2. spektrum da 1400-1650 cm⁻¹ aralığında aromatik halkalardan gelen C=C bağlarına ait sinyaller, oksadiazol halkasından gelen C-N bağına ait sinyaller ve 3000 cm⁻¹ altında alifatik C-H bağlarına ait sinyaller görülmektedir.

2-BİYOLOJİK BULGULAR (in-silico): Docking Sonuçları



BİLEŞİKLER	R	Docking Skoru
Rosiglitazon	-	-5.1199
NAP-H	Fenil	-7.8563
NAP-2O	2-klorofenil	-7.8564
NAP-4Cl	4-klorofenil	-8.063

SONUÇ

Tip-1 diyabet tedavisinde PPARγ kritik role sahiptir. Tiazolidindion grubuna ait rosiglitazon ve pioglitazon PPARγ agonisti olarak etki eder ve aktif olarak tedavide kullanılmaktadır. Yapımı olduğumuz çalışmada naproksen çekirdeğinden sentezlenen oksadiazol halkasına sahip klorlu piperazin türevlerinin PPARγ üzerindeki antidiyabetik aktiviteleri incelendi. IR enstrümental analizleri yapıldı. Elde edilen veriler in-silico docking sonuçlarına göre sentezlediğimiz üç türevin (NAP-H, NAP-2Cl, NAP-4Cl) rosiglitazona kıyasla reseptöre daha iyi bağlanma modeli oluşturdugunu gördü. Bu türevler arasında en iyi sonucu NAP-4Cl gösterdi. Araştırmalar sonucu yeni potansiyel antidiyabetik ilaçların geliştirilmesine katkıda bulunması amaçlanmaktadır.

ÖZET

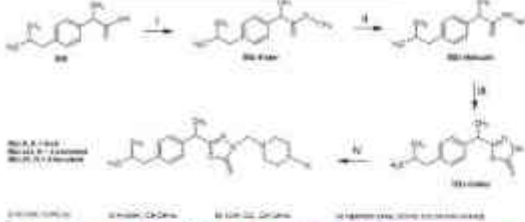
Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler ligand ile etkinleşen nükleer reseptör süper ailesine ait transkripsiyonel faktörlerdir. Lipit ve glukoz metabolizmasındaki önemli genlerin ekspresyonunu kontrol ederler. Günümüzde antidiyabetik ajanlardan PPAR γ agonisti olan tiazolidindionlar tedavide kullanılsa da yan etkileri nedeniyle yeni antidiyabetik ajanlara ihtiyacı artmıştır. Diyabet hiperglisemi ile karakterize olan yaygın görülen metabolik bozukluktur. Çok fazla tıbbi ilaçta bulunan halkalı bileşik olan 1,3,4-oksadiazoller önemli biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bu amaçla, güvenli bir NSAİİ olan ibuprofen çekirdeğinden yola çıkarak oksadiazol ve florlu piperazin halkaları içeren türevler sentezlenmiştir. Florlu içeren ve içermeyen türevlerin IR enstrümental analizleri ve *in silico* docking çalışmaları yöntem olarak kullanılmıştır. Çalışma sonucunda rosiglitazon referans bileşiği ile kıyaslandı. Bileşiklerin PPAR γ ile yüksek etkileşimi görüldü. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların uluslararası ve ulusal literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir.

GİRİŞ

Diyabet, insülin salgısındaki veya insülin etkisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır [1]. Genel olarak antidiyabetik ajanlardan PPAR'lar nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir [2]. PPAR γ , çeşitli organlarda bulunmakla birlikte adipogenez ve lipid metabolizmasında önemli bir yeri vardır [3]. Günümüzde, FDA tarafından diyabet tedavisinde onaylanan PPAR γ agonisti tiazolidindion rosiglitazon ve pioglitazon'dur [4]. Tiazolidindion gruplarının sıvı retansiyonu, ödem, konjestif kalp yetmezliği, kemik çatlakları ve kilo artışı yan etkilerinin keşfi, son yıllarda yeni PPAR γ agonistlerine olan ilgiyi artırdı [5]. Heterosiklik halka içeren çeşitli bileşikler, anti-diyabetik farmasötiklerin tasarlanması ve sentezinde önemli rol oynar. Heterosiklik aileden 1,3,4-oksadiazol türevlerinin farmasötiklerde umut verici uygulama alanı olduğu gösterilmiştir [6,7]. Altı üyeli azot içeren bir heterosiklik olan piperazin, ilaçların rasyonel tasarımında büyük öneme sahiptir [8]. İbuprofen, siklooksijenazları inhibe ederek birçok rahatsızlıkta ağrı ve iltihabı hafifletmede çok kullanılan steroid olmayan bir anti-inflamatuvar ilaçtır [9]. Çalışmalar sonucunda, ibuprofenin PPAR γ agonist etkisi gösterdiği bulunmuştur [10]. Halojen atomlarının fenil halkasına dahil edilmesi, bileşiklerin lipofilikliğini artırarak biyolojik hedeflere etkileşiminin artmasını etkileyebilmektedir. Küçük ve elektronegatif atom olan flor, moleküllerin pKa değerleri, lipofilité, metabolizma üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır [11].

Proje kapsamında ve yapılan literatür taramalarına göre ibuprofen başlangıç maddesinden sentezlenen yeni oksadiazol yapısının florlu piperazin türevlerinin PPAR γ ile aktifleşerek antidiyabetik etki göstermesi beklenmektedir. Bu amaç doğrultusunda ibuprofen başlangıç maddesinden 5-[4-((2-metilpropil)fenil)etil]1,3,4-oksadiazol-2-tiyon analoglarının sentezlenmesi, analogların enstrümental analizlerinin yapılması, antidiyabetik etkileri hakkında literatüre katkı sağlaması, yeni geliştirilecek antidiyabetik ilaçlar için kaynak olması hedeflenmektedir.

MATERYAL-METOT



> **İbu-Ester Sentezi:** Metil 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoat 2 gram (0,01 mol) ibuprofen 20 ml metanolde çözündürüldü. İçerisine damla damla 1.5mL sülfürik asit eklendi. Asitlendirildikten sonra 75°C'de 360 dakika boyunca kondansöre konuldu. Reaksiyon bittikten sonra bekrarla ekstraksiyon yapıldı ve organik faz uçuruldu. Esterleşme olduğunu görmek için benzen metanol (9:1) mobil fazında İTK üzerinden baktıldı.

> **İbu-Hidrazit Sentezi:** 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanhidrazit İTK kontrolünden sonra 1,96 gram (0,009 mol) ester eldesine 0,9 mL hidrazin hidrat eklendi. Çözecek kadar üzerine etanol ilavesi yapıldı. 100°C'de kondansöre konularak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon sonunda etanol uçurularak kalan çözelti buzda yıkanıp çöktürüldü. Oluşan beyaz katı madde filtrelenip kurumaya bırakıldı. Oluşan hidrazit bileşiğinin (1,68 g) kontrolü İTK üzerinden benzen metanol (9:1) mobil fazında yapıldı.

> **İbu-Halka Sentezi:** 5-[4-(2-metilpropil)fenil]etil 1,3,4-oksadiazol-2-tiyon 0,96 gram KOH ile 40 mL metanol 70°C'de karıştırıldı. Çözündürülünce İbu-hidrazit eklendi. Tam çözününce 0,91 mL CS₂ damla damla eklendi. 80°C'de kondansöre konuldu. Reaksiyon sonunda çözeltiye buz ilavesiyle soğutuldu. HCl asitlendirilmesiyle pH 2-3 yapıldı. Karıştırıldıktan sonra yağlı bir kat oluşumu gözlemlendi. Oluşan kan bekrarla temizlenerek filtrelendi. Kurutuluktan sonra benzen metanol (9:1) mobil fazında İTK üzerinden halka bileşiği (0,98 gram) kontrol edildi.

> **TÜREVLER:** 0,262 gram İbu-Halka 15 mL metanolde çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıya konularak içersine yavaşça 0,1 mL formaldehit eklendi.

IBU-H türevi: 10mL metanolde 0,16 mL fenil piperazin çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıdaki halka bileşiğine damla damla eklenerek 1 gün boyunca çöktürüldü.

IBU-2F türevi: 10 mL metanolde 0,180 g 2-florofenilpiperazin çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıdaki halka bileşiğine damla damla eklenerek 1 gün boyunca çöktürüldü.

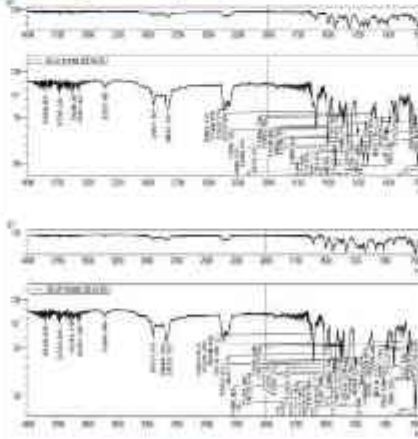
IBU-2,4F₂ türevi: 10 mL metanolde 0,099 g 2,4-diflorofenilpiperazin çözündürüldü. Karıştırıcıdaki halka bileşiğine damla damla eklenerek 1 gün boyunca çöktürüldü.



Çöken maddeler kristallendirilmesi için biraz ısıtarak etanolde çözündürüldü. Cam bünde püli filtre kağıdı ile filtrelendi. Türevler kloroform-etanol (10:0,5) mobil fazında İTK ile kontrol edildi. IBU-Halka referans olarak bir miktar kloroform çözöndürülmüş türevler kullanıldı.

BULGULAR

1. Kimyasal Bulgular



IBU-H IR spektrum

1400 cm⁻¹ altında kalan parmak izi bölgesinde, oksadiazol halkasındaki C-O, C=S, C-N bağları ve piperazin halkasındaki C-N bağlarından gelen sinyaller görülmektedir. 1600 cm⁻¹ civarında 2 aromatik halkadan gelen C=C sinyalleri ve oksadiazol halkasındaki C=N bağından gelen sinyalin çıktığı görülmektedir. 3000 cm⁻¹ altında, alifatik gruptaki C-H bağlarından gelen sinyaller bulunmaktadır. Bu iki spektrum için benzer sinyaller görülmektedir. IBU-2F IR spektrumunda C-F bağından 1000-1400cm⁻¹ aralığında sayfı bir sinyal beklenmektedir.

2. Biyolojik Bulgular (*in silico*)



Bileşik IBU-2F nin *in silico* docking potu

Bileşikler	R	Docking skor
Rosiglitazon	-	-5.1199
IBU-H	-fenil	-7.2623
IBU-2F	2-florofenil	-6.4678
IBU-2,4F ₂	2,4-diflorofenil	-6.3335

Elde edilen docking skorlarına göre rosiglitazona göre en iyi değerleri veren bu bileşiğin (IBU-H, IBU-2F, IBU-2,4F₂) kimyasal sentezi yapıldı.

SONUÇLAR

PPAR'ların Tip 2 diyabetteki rolü önemlidir. PPAR γ agonistleri olan tiazolidindionlardan rosiglitazon ve pioglitazon insülin duyarlılığını artırarak glukoz metabolizmasını düzenlemektedir. Heterosiklik bileşik olan oksadiazollerin antidiyabetik etki gösteren çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmada NSAİİ'ler içinde en güvenli profil olan ibuprofen çekirdeğinden sentezlenen, oksadiazol halkasına sahip florlu piperazin türevlerinin PPAR γ üzerindeki antidiyabetik etkiler araştırılmıştır. Bileşiklerin analizi sonrası IR spektrumları incelenmiştir. *In silico* docking sonuçlarına göre, üç bileşiğin de rosiglitazona göre daha iyi bağlanma modeli oluşturdıkları görülmüştür. IBU-H bileşiğinin türevleri içinde en iyi skor verdiği görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre ilerideki yapılacak yeni antidiyabetik ilaçların geliştirilmesinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara kaynak olacaktır.

REFERANSLAR

- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care, 33(Supplement_1), S62-S69.
- Koca, B. P., Huang, T. M. W., & Rosiglitazone, B. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPAR γ . Pharmacological research, 51(2), 25-34.
- Mirza, A. Z., Alhaghi, H. I., Shamsah, M. Role of PPAR γ agonists in different diabetes and their ligands. Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem. 2019;Mar 15;186:502-513. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.047.
- Eggleston, J. S., Jialal, I. Thiazolidinediones. [Updated 2023 Feb 20].
- Caruso, B., Charbonnet, B., & Stalla, B. (2012). Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. Trends in Endocrinology & Metabolism, 23(7), 505-515.
- İyşel, A. M., Khan, A. Y., Kalashani, M. B., Bolarsagi, N. S., Öng, Y. D., & Khazi, S. A. M. (2012). Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/thiazolo/oxadiazole ring. European Journal of Medicinal Chemistry, 55, 309-315.
- McCaull, W., Addie, M. S., Birch, A. M., Bird, S., Bucken, L. E., Butler, R. J., Epkay, S. S., Boyd, S., Chagman, S., Davies, R. D., Donald, C. S., Green, C. J., Jenner, C., Kemmle, P. D., Leach, A. G., Mooney, G. C., Gutierrez, P. M., Newcombe, N. J., Novak, T., Parker, M. I., Vowright, A. T., Ravi, I., Schofield, P., Shelden, C., Stokes, B., Tunnell, J. N., Wang, S. L., Whalley, D. P., Wood, J. M. Identification, optimization and *in vivo* evaluation of oxadiazole-DGAT-1 inhibitors for the treatment of obesity and diabetes. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(12):3873-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.117. PMID: 23698942.
- Rishi, A. K., Syed, R., Shin, M.-S., & Patel, R. V. (2016). Digoxin derivatives for therapeutic use: A patent review (2010-present). Expert Opinion on Therapeutic Patents, 26(7), 777-797.
- Dill, I., Patel, A. R., Yang, X. L., Sacher, R., Powell, C. M., Li, S. A molecular mechanism for ibuprofen-mediated RhoA inhibition in neurons. J Neurosci. 2010 Jan 20;30(3):943-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5045-09.2010.
- Pohl, A. C., Milnes, P. A., Ceresa, A., et al. Mechanism of Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Regulation by Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Nuclear Receptor Signaling. 2018;15(1). doi:10.1021/acs.13004.
- Svavlev, S. (2012). Fluorine in medicinal chemistry. Progress in medicinal chemistry, 54, 25-133.

TEŞEKKÜR

Türev bileşiklerin FT-IR spektroskopisi hazırlık ve interpretasyonu için yardımcı olan Sayın Elmas Rünmeysa Gültekin'e teşekkür ediyorum.

İBUPROFEN ÇEKİRDEĞİ TAŞIYAN OKSADIAZOL MOLEKÜL YAPISININ KLORLU PİPERAZİN TÜREVLERİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ

Sezin Nilsu ÖZER, Tuğçe ÖZYAZICI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi
2012001068@ogrenci.sbu.edu.tr

ÖZET

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ (PPAR γ), lipid metabolizmasındaki yeri sayesinde tip 2 diyabet tedavisinde önemli bir hedeftir. Günümüzde, PPAR γ agonisti ilaç molekülleri mevcuttur. Tiazolidindion türevi olan bu ilaç molekülleri, yan etkilerinden dolayı, daha etkili ve güvenli agonistlere olan ilgiyi artırdı. Bu amaçla, ibuprofen çekirdek molekülünden oksadiazol ve fenilpiperazin halkaları içeren bileşikler sentezlendi. Klor içermeyen ve klor içeren türevlerinin IR enstrümental analizleri ve *in silico* docking çalışmaları yapıldı. Çalışma sonucunda, standart moleküle karşılaştırılınca, bileşiklerin PPAR γ ile yüksek etkileşim gösterdiği bulundu. Bu yeni moleküllerin, antidiyabetik ilaçlar ile ilgili gelecek çalışmalara kaynak olması bekleniyor.

GİRİŞ

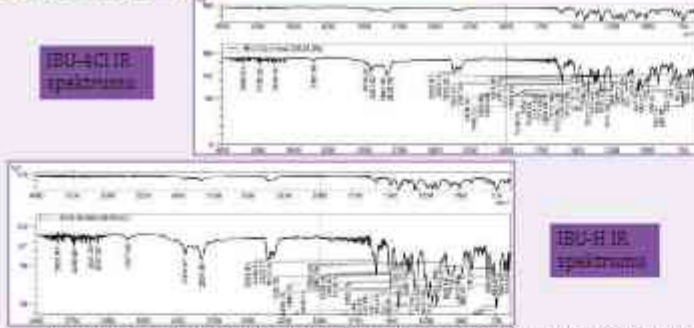
Diabetes Mellitus, insülin salgısındaki veya insülin etkisindeki bozuluklardan kaynaklanan metabolik hastalıktır [1]. Tip 2 diyabet, hiperglisemi ve insülin direnciyle karakterize olan diyabet türüdür [2, 3].

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR), nükleer reseptör ailesinin üyesidir ve PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadırlar [4]. PPAR γ 'nın, adipogenez ve lipid metabolizmasında önemli bir yeri vardır [5]. Rosiglitazon ve pioglitazon, tiazolidindion türevi PPAR γ tam agonisti, iki ilaç molekülüdür. Tiazolidindionlar, adipositlerde ve iskelet kas hücrelerinde glukoz alımını artırarak güçlü hipoglisemik etidi gösterir [6]. Ancak, bu ilaçların, sıvı retansiyonu, ödem, konjestif kalp yetmezliği, kemik çatlakları ve kilo artışı yan etkilerinin keşfi, son yıllarda yeni PPAR γ agonistlerine olan ilgiyi artırdı [7-11].

Bu çalışmamın amacı, yeni bir PPAR γ agonisti antidiyabetik ilaç molekülü sentezlemektir. Bu amaç doğrultusunda, yapılan literatür taraması sonucunda, 1,3,4-oksadiazol ve piperazin halkalarının umut verici PPAR γ selektivitesine ve antidiyabetik etkiye sahip olduğu saptandı [12, 13]. Moleküllerin temeli olarak ibuprofen seçildi. Çalışma sonucunda, 5-[4-((2-metilpropil)fenil)etil]1,3,4-oksadiazol-2-tyon molekülünün sentezi, bu molekülün klorlu fenilpiperazin türevlerinin PPAR γ selektivitesinin belirlenmesi ve literatüre katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

BULGULAR

1-Kimyasal Bulgular:



1400 cm^{-1} altında kalan parmak izi bölgesinde, oksadiazol halkasındaki C-O, C-S, C-N bağları ve piperazin halkasındaki C-N bağlarından gelen sinyaller görülmektedir. 1600 cm^{-1} civarında 2 aromatik halkadan gelen C=C sinyalleri ve oksadiazol halkasındaki C=N bağından gelen sinyalin çıktığı görülmektedir. 3000 cm^{-1} altında, alifatik gruptaki (izobütil) C-H bağlarından gelen sinyaller bulunmaktadır. IBU-H ve IBU-4Cl IR spektrumlarında sinyaller benzer konumlarda görülmektedir. IBU-4Cl'deki C-Cl bağından, 600-700 cm^{-1} civarında zayıf bir sinyal beklenmektedir.

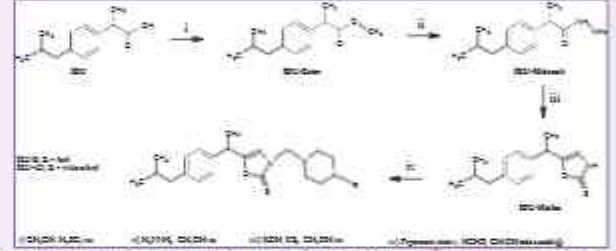
2-Biyolojik (*in silico*) Bulgular:



Bileşikler	R	Docking Skoru
Rosiglitazon	-	-5.1199
IBU-H	Fenil	-7.2623
IBU-4Cl	4-klorofenil	-7.2687
IBU-2Cl	2-klorofenil	-6.7254

MATERYAL-METOT

1-Kimyasal Metot:



i. Metil-2-[4-((2-metilpropil)fenil)propanoat sentezi (İbu-Ester Sentezi):

2 g (0,01 mol) ibuprofen, 20 mL metanol içerisinde çözündürüldü. 1,5 mL sülfürik asitle damla damla asitlendirildikten sonra kondansatör altında, 75°C'de 60 dakika boyunca reaksiyona konuldu. Reaksiyon sonucunda, heksanla ekstraksiyon yapıldı. Organik faz alındı ve uçuruldu. Ester bileşiği, benzen-metanol (9:1) mobil fazında ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edildi.

ii. 2-[4-((2-metilpropil)fenil)propanhidrazid Sentezi (İbu-Hidrazit Sentezi):

Elde edilen 1,96 gram (0,009 mol) estere 0,9 mL hidrazin hidrat eklendi. Kontrollü bir şekilde bu iki maddeyi çözecek kadar etanol ilavesi yapıldı. 100°C'de, kondansatör altında reaksiyon yürütüldü. Reaksiyon sonunda, etanol buharlaştırıldı ve geriye kalan çözelti buzdaki yavaş yavaş katı madde filtrelendi. Süzme işlemi yapılarak kurumaya bırakıldı. Hidrazit bileşiği, benzen-metanol (9:1) mobil fazında İTK ile kontrol edildi.

iii. 5-[4-((2-metilpropil)fenil)etil]1,3,4-oksadiazol-2-tyon Sentezi (İbu-Halka Sentezi):

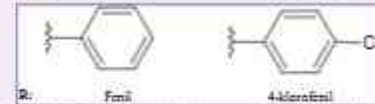
0,96 gram KOH ile 40 mL metanol 70°C'de karıştırıldı. Sonra ibu-hidrazit eklendi. Tam çözünmeden sonra 0,91 mL CS₂ damla damla ilave edildi. Kondansatör altında, 80°C'de reaksiyon gerçekleştirildi. Çözelti buz eklenerek soğutuldu ve pH 3 olana kadar HCl ile asitlendirildi. Oluşan çökelti filtreleterek heksanla temizlendi. Halka bileşiği, benzen-metanol (9:1) mobil fazında İTK ile kontrol edildi.

iv. Türevleri:

0,262 gram İbu-Halka 15 mL metanolde çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıya konularak ipeşirine yavaşça 0,1 mL formaldehit eklendi.

IBU-H türevi: 10 mL metanolde 0,16 mL fenil piperazin çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıdaki halka bileşiğine damla damla eklenerek 1 gün boyunca çöktürüldü.

IBU-4Cl türevi: 10 mL metanolde 0,196 g 4-klorofenilpiperazin çözündürüldü. Manyetik karıştırıcıdaki halka bileşiğine damla damla eklenerek 1 gün boyunca çöktürüldü.



Çöken maddeler kristallendirilmesi için biraz ısıtılarak etanolde çözündürüldü. Cam hunide pürelü filtre kağıdı ile filtrelendi. Türevler kloroform-etanol (10:0,5) mobil fazında İTK ile kontrol edildi.

SONUÇ

Tip 2 diyabet tedavisinde PPAR γ 'nın önemli yeri bulunmaktadır. Ancak, mevcut tiazolidindion türevi PPAR γ agonistlerinin yol açtığı yan etkiler, yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu çalışmada, ibuprofen çekirdeğine sahip, oksadiazol içeren, klorlu fenilpiperazin türevleri sentezlendi. Sentezlenen moleküllerin IR enstrümental analizleri yapıldı. *In silico* docking çalışmaları sonucu, IBU-H, IBU-4Cl ve IBU-2Cl moleküllerinin standart olarak kullanılan rosiglitazona göre PPAR γ 'ya daha rahat bağlandığı bulundu. Bu moleküller arasında en yüksek docking skorunu piperazinin 4-klorofenil türevi olan IBU-4Cl aldı. Bu sonuçlar kapsamında, ileri de yeni antidiyabetik ilaç moleküllerinin gelişimine katkı sağlamak hedeflenmektedir.

TEŞEKKÜRLER

Türev bileşiklerin FT-IR spektroskopisi hazırlık ve interpretasyonu için yardımcı olan Sayın Elmas Rümeysa Gültelkin'e teşekkür ediyorum.

REFERANSLAR:

- American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement_1), S62-S69.
- Oloola, A. B., Odeku, O. A., & Oloola, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman medical journal*, 27(4), 269.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1335.
- Kota, S. P., Huang, T. H. W., & Roullet, S. D. (2005). An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological research*, 51(2), 85-94.
- Mirza, A. Z., Alghamdi, H., Shamsheer, H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands. *Physiological importance and clinical implications*. *Eur J Med Chem*. 2019 Mar 13;186:502-513. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067.
- Eggleston, J. S. (2011). *Thiazolidinediones*. (Updated 2013 Feb 20).
- Sunder, M., Chang, A. R., & Henry, R. R. (2003). Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocrine Practice*, 9(5), 406-416.
- Harris, R. W., Bell, D., Bonner, R. D., Fonseca, V., Grundy, S. M., Horton, E. S., ... & Kahn, R. (2005). Thiazolidinediones use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*, 112(25), 2941-2948.
- Lago, R. M., Singh, P. R., & Noss, R. W. (2007). Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Lancet*, 370(9593), 1120-1126.
- Lake, Y. K., Singh, S., & Furberg, C. D. (2009). Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cmaj*, 180(1), 32-39.
- Carica, B., Charbonnel, B., & Jacot, S. (2012). Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 205-215.
- Rubina Bhutani, Dharam Pal Pathak, Garima Kapoor, Jafar Hussain, Md. Ashar Iqbal, Novel hybrids of benzothiazole-1,3,4-oxadiazole-4-thiazolidinone: Synthesis, in silico ADME study, molecular docking and in vitro antidiabetic assessment. *Bioorganic Chemistry*, Volume 83, 2019, Pages 4-19, ISSN 0045-1068, DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.10.025.
- Bajerc, S., Anthony, J., Hair, A., Marita, R., Damra, A., Patel, D., ... & Doka, M. (2012). Synthesis of N-[3-chloro-4-(quinolin-3-yl)benzyl]pyridin-2-yl benzene sulfonamide derivatives as non-TKD peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonists. *European journal of medicinal chemistry*, 58, 353-360.

ÖZET

Menopoz sonrası vulvovajinal atrofi ve kuruluk gibi yaygın sorunlara yönelik hormonal olmayan tedavi alternatiflerine ihtiyaç artmaktadır. Bu çalışmada, *Achillea millefolium* ekstresi (AME) ve *Vitis vinifera* tohumu yağı (GSO) fitoöstrojenik, hücre yenileyici, nemlendirici ve antioksidan özellikleri gör öümünde bulundurulmuş mukoza ile uyumlu ve etkili taşıyıcı özelliklere sahip bir emülsiyon geliştirilmiş ve karakterize edilmiştir.

GİRİŞ

Vajinal ilaç taşıyıcı sistemler, ilk geçiş edisinden kaçınma, düşük doz gereksinimi ve geniş vaskularizasyon gibi avantajlarla lokal ve sistemik etki sağlayan etkili bir yoldur (1,2). Menopoz sonrası sık görülen vulvovajinal atrofi (VVA) ve vajinal kuruluk, dispareni, enfeksiyon ve yaşam kalitesinde azalma gibi sorunlara neden olur. Türkiye’de kadınların %45,1’i menopoz dönemindedir. Kohort çalışmalarda VVA prevalansı %27-96 arasında bildirilmiştir (3). Tedavide öncelikle hormonal olmayan nemlendirici ve yağlayıcılar önerilirken, yamsız oğularda lokal östrojen tedavisine geçilir (4). DHEA, SERM’ler ve fitoöstrojen içeren bütisel ürünler ise hormonal tedaviye alternatif olarak öne çıkmaktadır (5).

Bu bağlamda emülsiyonlar; lipofilik ve hidrofilik etkenleri birlikte taşıyabilmeleri, mukozal tutuma ve kontrollü salın özellikleriyle ideal taşıyıcı sistemlerdir.

Bu çalışmada amaç, menopoz sonrası VVA ve kuruluk tedavisine yönelik, *Achillea millefolium* ekstresi ve *Vitis vinifera* tohumu yağı kullanarak fitoöstrojen, nemlendirici ve antioksidan özellik içeren bütisel bazlı bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi ve karakterizasyonu sağlamaktır.



MATERYAL-METOD

Emülsiyon optimizasyon çalışması için yağ fazı olarak ürün çekirdeği yağı, surfaktan olarak Ceraşyl 90 (CBP) ve çözücü olarak PEG400 kullanılarak y-1 tipi emülsiyon hazırlanmıştır. Sıvı faz olarak Civan Perçemi ekstresi, surfaktan olarak Tween 80 ve çözücü olarak distile su kullanılarak su fazı hazırlanmıştır. Jelleştirici ajanlar olarak biyoyumumluluk ve genel performansları açısından vajinal uygulamaya uygun Carbomer 394 ve HPNC(Hidroksipropil Metilselüloz) ile ortamı benileştirilerek jelleştirmeye yardımcı ajan TEA (Trietanolamin) kullanılmıştır. Son olarak da homojenizatörden geçirilmiştir. Surfaktan ve PEG oranları değiştirilerek toplamda 8 farklı formülasyon oluşturulmuştur.

Formülasyon	Yajın	Surfaktan	Çözücü	Jelleştirici	Yardımcı
F1	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F2	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F3	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F4	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F5	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F6	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F7	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
F8	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

Tablolu 1. Hazırlanan formülasyonların içeriği.

Hazırlanan Formülasyonların Karakterizasyonu

Hazırlanan formülasyonlarda faz ayrımı olup olmadığı makroskobik olarak incelenmiştir. Daha sonra damlacık büyüklüğü, büyüklük dağılımı ölçümü, pH tayini ve reolojik analiz gerçekleştirilmiştir.

Viskozite Tayini

Hazırlanan formülasyonlar arasında optimum olarak seçilen F3 ve F7’nin viskozite ölçümü Thermo Scientific, Haake RheoStress 1 viskozimetresi kullanılmıştır.

pH Tayini

Hazırlanan formülasyonların pH değeri, Martler Toledo SC S210-Uni pH metre cihazı kullanılarak üçer kez ölçülerek ortalama değeri alınmıştır.

Damlacık Büyüklüğü, Büyüklük Dağılımı

Emülsiyon formülasyonlarının damlacık büyüklüğü ve dağılımları Zetasizer Nano-ZS cihazı ile 25 °C’de ölçülmüştür. Optimum formülasyon seçimi, polidispersite indeksi ve boyut ölçüm sonuçları dikkate alınarak yapılmıştır.

Morfolojik Analizler

Hazırlanan formülasyonların yapısal özellikleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Hazırlanan formülasyonların fotoğrafları çekilmiştir. Görünüş, faz ayrımı, renk, koku gibi özellikleri gözlemlenmiştir.

Emülsiyon Formülasyonlarının Stabilité Çalışmaları

Formülasyonların stabilitesi; makroskobik özellikleri ve pH ölçümü şapılarak değerlendirilmiştir. Formülasyonlar ikiye bölünerek oda sıcaklığı (25 °C) ve buzdolabında (4 °C) muhafaza edilmiştir.

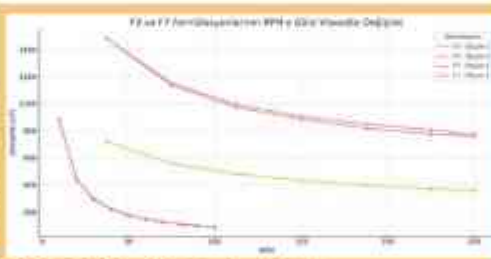
BULGULAR

Stabilite çalışmaları sonucunda, oda sıcaklığı ve buzdolabı koşullarında muhafaza edilen formülasyonlarda faz ayrımı, renk ve koku değişikliği, görünüm bozulması veya mikrobiyal üreme gözlemlenmemiş; organoleptik özelliklerin korunumu sağlanmıştır. Viskozite değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiş olup, düşük sıcaklıkta saklanan örneklerin reolojik olarak daha kıvrımlı olduğu belirlenmiştir.

FORMÜLASYONLAR	pH (0.13 M NaCl)	pH (0.13 M NaCl)
F1	4.66±0.00	4.67±0.02
F2	4.7±0.00	4.67±0.00
F3	4.67±0.00	4.75±0.00
F4	4.96±0.01	5.00±0.01
F5	4.62±0.01	4.62±0.01
F6	4.63±0.00	4.63±0.01
F7	4.81±0.01	4.81±0.01
F8	4.96±0.01	4.91±0.01
BOŞ HIL	7.83±0.01	7.83±0.01

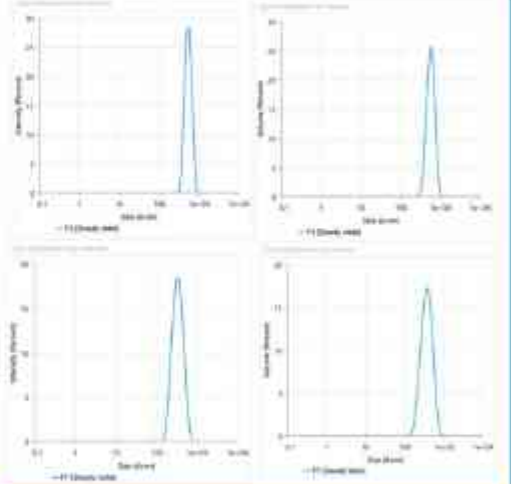
Tablolu 2. Formülasyonların pH ölçüm sonuçları.

Yapılan ölçümler sonucunda değerlendirildiğinde, zaman içinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Bu durum, pH stabilitesi açısından formülasyonların uygunluğunu göstermektedir. Formülasyonların pH değerleri, vajinal flora(ort. 4,5) ile uyumluluk açısından uygun bulunmuştur.



Sekil 1. F3 ve F7 form. RPM e göre viskozite değişimi

F3 ve F7 emülsiyon formülasyonları, kesme hızı arttıkça viskozite değerlerinin azaldığını göstererek psödoplastik akış davranış sergilemiştir. Bu özellik, vajinal uygulamalar için avantajlıdır, çünkü formülasyonlar uygulama sırasında kolay yayılırken, sonrasında mukozal yüzeyde tutunabilir. F3, daha yüksek viskozitesiyle uzun süreli tutuma sağlarken; F7, daha düşük viskozitesiyle uygulama kolaylığı sunar. Her iki formülasyon da reolojik açıdan uygundur.



Formülasyon	Z-Average (nm)	PDI
F7	311,4	0,0939
F3	507,9	0,122
F8	256	0,3774
F1	425	0,2869
F6	286,7	0,5052
F5	453,2	0,3881
F4	447,3	0,5387
F2	777,5	1

Tablolu 3. Formülasyonların boyut analizi sonuçları ve yukarıda grafikleri

Yapılan analizler sonucunda F3 ve F7, parçacık homojenliği ve sistem kararlılığı açısından en tutarlı profili sunmuştur.



Sekil 2. Oda sıcaklığında F3 formülasyonuna ve buzdolabında F7 formülasyonuna ait fotoğraflar içermektedir.



Sekil 3. Sıvıya, GSO içeren, beyaz jel, GSO-AME karışım ve yalnızca AME içeren jellerin görünümü

SONUÇ-TARTIŞMA

Menopoz sonrası kadınlarda sık görülen vulvovajinal atrofi ve kuruluk problemleri için hormonal olmayan, güvenli ve etkili tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, fitoöstrojen, nemlendirici, antioksidan ve hücre yenileyici özelliklere sahip *Achillea millefolium* ekstresi ve *Vitis vinifera* seed oil içeren bütisel bazlı emülsiyonlar geliştirilmiştir. Yapılan karakterizasyon analizleri sonucunda, F3 ve F7 formülasyonları uygun viskozite profili, düşük PDI ve dengeli damlacık büyüklükleri ile reolojik ve fiziksel açıdan en stabil sistemler olarak belirlenmiştir. Vajinal mukozaya uyumlu bu formülasyonlar, hedefe yönelik lokal uygulamalar için umut vadeden taşıyıcı sistemler olarak değerlendirilebilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamı süresince bana yardımcı olan ve beni destekleyen başta danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İmren ESENTÜRK GÜZEL’e ve grup arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR:

1. Hernández-González, M., Rodríguez-González, C., Domínguez-Acosta, M., Hernández-Pes, J., & Olvera-Ramírez, I. (2022). Mucopolysaccharide polymeric systems for vaginal drug delivery: a systematic review. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 44(2), 32-51.
2. Domínguez, T., Rodríguez, A., Jódar, E., Tabares, A., Gutiérrez, J., Peláez, A., Collado, E., Elert, M., Port, V., Witek-Rijkman, D., & Vichirak-Sch, A. (2022). Recent advances in polymeric-based vaginal drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 13(6).
3. Jódar, T., Port, V., & Domínguez, R. (2022). Pharmaceutical systems for vaginal drug delivery: a review. <https://doi.org/10.2436/2022.130202>
4. ALCANTARA, C., & RAMÍREZ, R. (2022). Menopausal and Postmenopausal Vaginal Health. *Journal of Clinical Health Sciences*, 1(2), 167-173. <https://doi.org/10.2113/JCHS.1.2.167>

ÖZET

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığı tekrarlayan ateş atakları, peritonit, plevral inflamasyon ve artrit gibi semptomlarla karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Türkiye dahil olmak üzere özellikle Akdeniz ülkelerinde yaygın görülür ve genellikle erken çocukluk döneminde başlar. Hastalık uygun şekilde tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Kolşisin, FMF tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir etken maddedir ancak oral uygulaması düşük biyoyararlanım ve gastrointestinal etkilerle sınırlıdır. Bukkal ilaç uygulaması, ilacın hızlı sistemik dolaşımına karışmasını ve ilk geçiş etkisinden korunmasını sağlarken, tat maskelemesi ve non-invasif olması nedeniyle çocuk hastalar için daha uygun bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, pediyatrik hastalarda FMF hastalığında kullanılmak üzere kolşisin bukkal yolla uygulanmak üzere dozaj formunu hazırlanmış ve *in vitro* karakterizasyonları yapılmıştır.

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), steril peritonit, plevral inflamasyon, artrit veya benzeri dolgu ile tekrarlayan ateş atakları ile karakterize özellikle Akdeniz bölgesinde sıkça görülen, otoinflamatuvar kalıtsal bir hastalıktır. Her ne kadar bu ataklar 1-3 gün sürse de, hastalar düşük yaşam kalitesi, kalıcı inflamatuvar hasarlar, böbrek yetmezliğine ve erken ölüme yol açabilen sekonder amiloidoz gelişmesi riski altındadır. Genellikle ilk atak erken çocukluk döneminde meydana gelir. Semptomatik hastalar, periyodik ateş (38,5-40°C), serozit, kutanöz inflamasyon, karın ağrısı (peritonit), göğüs ağrısı (tek taraflı pleirit) atakları yaşarlar. Ayrıca, artrit, büyük eklemlerde artıralji ve alt ekstremitelerde erizipel benzeri eritem de sıklıkla gözlemlenir. Ağır ateşli ataklar 12-72 saat sürer, şiddeti değişkenlik gösterebilir ve düzenli bir periyodik tekrar olmaksızın kendiliğinden iyileşebilir, haftalar veya aylar içinde tekrar ortaya çıkabilir.



Şekil 1. Ailesel Akdeniz Ateşi hastalığının klinik semptomları.

Kolşisin dar terapötik indekse sahip bir ilaçtır ve akut toksisitesi yaklaşık olarak 0,9 mg/kg olarak tahmin edilmektedir. Özellikle yüksek dozlarda kolşisin kullanımı önemli yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkiler arasında sıklıkla gastrointestinal sistem (karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal) ve solunum sistemine ait yan etkiler görülebilir.

Alternatif olarak önceki yıllarda kolşisin intravenöz olarak uygulanmış ancak bu uygulama yolu ile doku nekrozu gibi ciddi yan etkilere ilişkili sitopeniler, yaygın damar tıkanıklığı ve hasta ölümleri ortaya çıkışından dolayı 2008 yılında FDA tarafından kolşisin kullanımı yasaklanmıştır. Tüm bu yan etkiler ve oral uygulamasıyla ilişkili zayıf biyoyararlanım sorunlarını çözmek için kolşisin bukkal yolla uygulanması avantajlı olabilir.

MATERYAL - METOT

- Nanolif Formülasyonlarının Hazırlanması: Biyoyararlanım polimerler, uygun çözücülerde çözündürülüp elektroegirme ile nanolif formülasyonları elde edilmiştir.

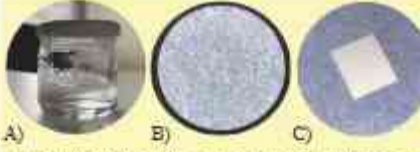
Şekil 2. Formülasyonun içeriği



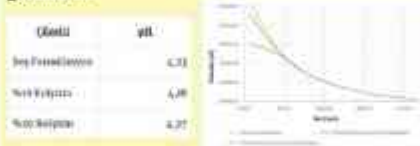
Şekil 3. Elektroegirme yöntemiyle nanolif hazırlanması.

- Elektroegirme Çözeltilerinin Karakterizasyonu: Hazırlanan polimer çözeltilerinin pH ve viskozite ölçümleri yapılarak elektroegirme için uygunlukları değerlendirilmiştir.
- Nanoliflerin Karakterizasyonu:
 - Morfolojilerinin Görüntülenmesi: Nanoliflerin yüzey morfolojisi SEM ile görüntülenmiş ve lif çapları Image J ile analiz edilmiştir.
 - ATR-FTIR Analizi ile Polimer-Polimer ve Polimer-İlaç Geçirgenliğinin Belirlenmesi: ATR-FTIR kullanılarak polimerler ve ilaç arasındaki kimyasal etkileşimler değerlendirilmiştir.
 - Nanolif Formülasyonlarına İlaç Yükleme Etkinliğinin Belirlenmesi: Kolşisin içeren nanoliflerdeki ilaç miktarı UV Spektrofotometri ile belirlenerek yükleme etkinliği hesaplanmıştır.
 - Nanoliflerden *In Vitro* İlaç Salınımın Değerlendirilmesi: Nanoliflerden ilaç salınım, kullanılan *in vitro* yöntem ile belirli bir çözeltide uygun koşullarda izlenmiştir.
 - Nanoliflerin Temas Açısı Tayini: Nanoliflerin yüzey hidrofilik veya hidrofobik özelliklerini değerlendirmek için temas açısı ölçümleri yapılmıştır.

BULGULAR

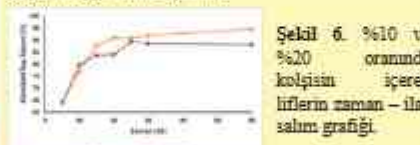


Şekil 4. A) Elektroegirme çözeltisi, B) Nanoliflerin ışık mikroskopu görüntüsü, C) Hazırlanan nanoliflerin görüntüsü.



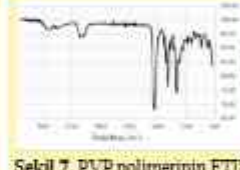
Şekil 5. Hazırlanan çözeltilerin pH ölçümleri ve viskozite ölçüm sonuçları.

Polimer çözeltilerinin viskozitesi elektroegirme prosesi için uygundur. pH değerleri ise ağız mukozasına uygun olup irritasyon riski düşüktür.

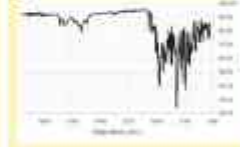


İlaç salınım grafiğine göre ilk 10 dk'da salınım oranının %80'e çıktığı ve 1 saat içerisinde %100'e yaklaşıp görülmektedir. Bu da ilacın kontrollü bir şekilde çok hızlı salınım yaptığını göstermektedir.

%10'luk formülasyonun yükleme etkinliği %83,63 = 8,44 olarak bulunmuştur. %20'lik formülasyonun yükleme etkinliği %83,62 = 0,31 olarak bulunmuştur. Bu değerler, nanoliflerin yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip bir taşıyıcı sistem olduğunu göstermektedir.



Şekil 7. PVP polimerinin FTIR spektrumu



Şekil 9. Kolşisin'in FTIR spektrumu

Her üç bileşenin de karakteristik pikleri, yoğunluk ve şekil olarak belirgindir. Piklerin birleşik olarak gözlemlenmesi, üç bileşenin (PVP, HPMAc ve kolşisin) fiziksel olarak birbirine karıştığını ve yapısal özelliklerini koruduğunu kanıtlar.

Temas açısı ölçümü sonuçları ise boş formülasyon için 67°, kolşisin içeren formülasyon için ise 52° gelmiştir. Bu sonuçlara göre hazırlanan nanoliflerin yüzeyleri hidrofiliktir bu da formülasyonun bukkal mukozaya daha iyi tutunmasını sağlar.



Şekil 11. Boş formülasyonun SEM görüntüsü ve histogram dağılım grafiği



Şekil 12. Kolşisin içeren formülasyonun SEM görüntüsü ve histogram dağılım grafiği

SEM görüntülerine göre hazırlanan nanoliflerin homojen ve düzgün yapıda olduğu görülmektedir. Boş nanolif formülasyonlarının lif çapları ortalama 775 nm iken ilaç içeren nanoliflerin ortalama lif çapları 657 nm'dir. Nanoliflere kolşisin yüklenmesiyle lif çaplarında azalma olmuştur. SEM görüntüleri nanoliflerin başarıyla hazırlandığını göstermektedir.

TARTIŞMA - SONUÇ

Bu çalışmada, FMF tedavisinde pediyatrik hastalar için bukkal kolşisin formülasyonları geliştirilmiştir. Kolşisin geleneksel oral uygulamasındaki gastrointestinal yan etkiler ve düşük biyoyararlanım sorunlarını azaltmak hedeflenmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalar, kolşisin bukkal formda hızlı salınım profilini sunduğunu göstermiştir. Ayrıca, hazırlanan formülasyon bileşenlerinin geçirgenliği ve nanoliflerin hidrofilik yapıları gösterilmiştir. Sonuç olarak geliştirilen bukkal kolşisin formülasyonu, FMF tedavisinde pediyatrik hastalar için umut vadeden bir alternatif uygulama yolu olarak öne çıkmaktadır. Elde edilen bulgular, ileri prelinik ve klinik çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bana çok yardımcı olan ve beni destekleyen, danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İmren ESENTÜRK GÜZEL'e teşekkürlerimi sunarım. Bu proje TÜSEB tarafından 2024-A1-01 kapsamında 42612 numaralı bağvurum ile desteklenmeye hak kazanmıştır. Destekleri için TÜSEB'e teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR

- Abdelhadi, I.M., Durrin, Y., Aziz, R.A. and El-Khad, N.A.K., 2018. "Formulation of a transdermal delivery of ceftriaxone: statistical optimization, characterization, and *in vivo* evaluation." *Drug design, development and therapy*, 795-813.
- Khan, S. and Bhowmik, J., 2018. "Effect of formulation variables (pH and viscosity) on stability and functional properties of ceftriaxone buccal film loaded with emulgator for pediatric patients." *Polymers*, 10(2), 157.
- Ben-Chetani, E., Schramm, I.M., Zylber-Katz, E., Levy, M., 1994. "Calcium: digestion in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment." *The Journal of Rheumatology*, 21(4), 710-713.
- Ben-Chetani, E. and Ben, J., 2007. "Painful and systemic drug delivery." *Expert opinion on drug delivery*, 4(1), 1-15.
- Kucuk, I., Erdal, M.B., Gökçe, S., 2016. "Electrospinning method to produce drug-loaded nanofibers for topical/transdermal drug delivery applications." *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 46(1), 40-49.

ÖZET

Bu çalışmada, akne tedavisinde potansiyel taşıyan *Rosmarinus officinalis* (tibberiyeye) ve *Matricaria chamomilla* (papatya) bitkilerinden elde edilen ekstraktların, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri göz önünde bulundurularak nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanmış ve bu formülasyonların etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bitkisel kökenli bu ekstraktların nanoemülsiyon teknolojisi ile biyoyararlanım ve stabilitelerinin artırılması hedeflenmiş, elde edilen formülasyonlar karakterize edilerek akne etkeni mikroorganizmalara karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Bu yenilikçi yaklaşım, akne tedavisinde bitkisel içerikli ve etkili bir alternatif sunmayı amaçlamaktadır.

GİRİŞ

Akne vulgaris, yağ bezleri ile ilişkili kıl köklerinin kronik bir hastalığıdır. Folliküllerin tıkanması, hiperkeratinizasyonlar, keratin tıkaç oluşumu, sebum üretiminin artması gibi sebeplerden oluşur. Akne patogenezinin ana nedeni mikroorganizmalardır [1]. Bu mikroorganizmalar arasında gram pozitif *Cutibacterium acnes* birincil etkenidir. *Staphylococcus epidermidis*'in (*S. epidermidis*) de hastalığın şiddetini artırdığı bilinmektedir [2].



Topikal tedavi, akne için en güvenli ve en kolay yöntemlerden biri olarak kabul edilir. Bitkiler içerdikleri değerli fitokimyasal bileşenler sayesinde önemli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Fenolik maddelerce zengin olan bitkilerin yüksek antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktivite gösterdiği literatürde yer almaktadır. Halk arasında da kullanımı olan *Rosmarinus officinalis* (tibberiyeye) bitkisinin yapraklarının ve *Matricaria chamomilla* (papatya) bitkisinin çiçeklerinin yapılan araştırmalarda bu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir [3]. Bitkisel ekstraktların yüksek sıcaklık, pH ve oksijen gibi çevresel faktörlere karşı stabilitelerinin düşük olması ve içerisinde suya çözümlü olduğu farklı birçok biyoaktif maddeyi birarada içermesinden dolayı formülasyonlarının geliştirilmesi güçtür. Nanoteknoloji, biyoaktif bileşikleri en kapsülde etmede yaygın olarak kullanılan ve hızla gelişen bir teknolojidir. Çeşitli nano ilaç taşıyıcı sistemleri arasında nanoemülsiyonlar, nano damlacık boyutları, iyi stabilite ve düşük bulanıklıkları nedeniyle bitkisel ajanların enkapsülasyonu için özellikle uygun bir taşıyıcıdır. Nanoemülsiyonlar, bitkisel ekstraktların enkapsülasyonunu ve stabilitelerini artırarak dermal lokalizasyonlarını güçlendirir ve böylece akne tedavisini iyileştirmede önemli bir rol oynayabilir [4]. Bu projede, *Rosmarinus officinalis* (tibberiyeye) bitkisinin yapraklarının ve *Matricaria chamomilla* (papatya) bitkisinin çiçeklerinin ekstraktları hazırlanarak ekstraktların tek başına ve kombine halde nanoemülsiyon formülasyonları hazırlanıp karakterizasyonları yapılmıştır.

MATERYAL-METOT

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Fintestet Eğitimi, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİTEM)'den temin edilen *Matricaria chamomilla* (papatya) bitkisi çiçeklerinin sulu ekstresi *Rosmarinus officinalis* (tibberiyeye) bitkisi yapraklarının ise etanol ekstresi infüzyon yöntemiyle hazırlanmıştır.



Nanoemülsiyonda ön formülasyon çalışmalarında farklı surfaktanlar (Phuronic F-68, Kolliphor EL ve Kolliphor RH40) ile nanoemülsiyonlar hazırlanmış ve yapılan formülasyonların damlacık büyüklüğü ve PDI (polidispersite indeksi) değerlerine bakılarak surfaktan Kolliphor EL olarak belirlenmiştir. Ön formülasyon ve optimizasyon çalışmalarına partikül boyutu 50-200 nm aralığında ve PDI değeri 0,1'e yakın olan stabil nanoemülsiyon formülasyonları elde edilene kadar devam edilmiştir. Öncelikle bitkisel ekstre içermeyen formülasyonlar ile çalışmaya başlanıp, uygun formülasyonlara bitkisel ekstraktlar farklı konsantrasyonlarda yüklenerek formülasyon özelliklerindeki değişim incelenmiştir. Nanoemülsiyonlar yüksek enerjili emülsifikasyon yöntemiyle sırasıyla 20 dakika manyetik karıştırma, 25 dk homojenizasyon ve 10 dk da sonikasyon işlemleri uygulanarak hazırlanmıştır.



Ölçülen formülasyonlarla polidispersite indeksi, zeta potansiyeli ve damlacık büyüklüğü değerlerine bakılarak en etkili EYG1, EYG2 ve EYG3 formülasyonları seçilmiştir ve EYG3 kodlu nanoemülsiyon optimizasyonu yapılmıştır. Sonra da santrifüj testi, pH ve zeta potansiyel ölçümü ve stabilite analizleri yapılmıştır.



BULGULAR

BAŞLIKLAR	FORMÜLASYONLAR		
	EYG1	EYG2	EYG3
INCI PAZ			
Lebneli Ekstre	98	98	98
Kolliphor (Kolliphor EL)	0,2,5	0,2,5	0,2,5
Rosmarinus officinalis ekstresi	0,0,2	-	0,0,2
SD PAZ			
Matricaria chamomilla ekstresi	-	98,2	98,2
Kolliphor (Kolliphor EL)	0,1,25	0,1,25	0,1,25
Distil su	99,7,25	99,7,25	99,7,25
NEHEZİTASYON	25 dakika / 70000 rpm		
ULTRASONİKASYON	10 dakika / 75 Amp/100		
Z-Boy (K+SC) (nm)	178,32 ± 1,55	221,73 ± 1,70	152,76 ± 1,35
SONİCİT			
PDI (K+SC)	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,04	0,14 ± 0,02
SONİCİT			



Optimum olarak seçilen EYG1, EYG2, EYG3 kodlu formülasyonların görünüşleri sırasıyla yukarıdaki gibidir. Bu formülasyonlar hazırlandıktan sonra karakterizasyonları yapılmıştır.

➤ 3 formülasyon arasında damlacık boyutu en küçük ve PDI değeri 0,1'e en yakın olan EYG3 kodlu formülasyon olmuştur.

➤ Nanoemülsiyonların görünüşü, berraklık, renk özellikleri incelenmiştir. Herhangi bir faz ayrımı gözlemlenmemiştir. Formülasyonlar süt görünümündedir.

➤ pH TESTİ: Metter Toledo pHmetre cihazı kullanılarak yapılan ölçümün sonuçları aşağıdaki gibidir.

FORMÜLASYON KODU	pH (Ortalama ± SD)
EYG1	4,99 ± 0,07
EYG2	5,34 ± 0,01
EYG3	5,25 ± 0,006

➤ SANTRİFÜJ TESTİ: Formülasyonlar santrifüj testine tabi tutulmuştur. Böylece hızlandırılmış ortamda faz ayrımı olup olmadığı makroskobik olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir formülasyonda faz ayrımı gözlemlenmemiştir.



➤ STABİLİTE TESTİ: Stabilite çalışmaları için formülasyonlar buzdolabında (4°C) ve oda sıcaklığında (25°C) 1 hafta boyunca bekletilmiştir. Damlacık boyutu ve PDI değerlerinde değişiklik yok denecek kadar az olup görünümü değişmemiştir, faz ayrımı da gözlemlenmemiştir.

SONUÇ-TARTIŞMA

Akne dünya nüfusunun yaklaşık %94'ünün karşı karşıya kaldığı bir problemdir. Bu probleme karşı en etkili tedavi ise antibiyotiklerdir. Antibiyotik tedavisinin akne minimum yarı etkiye sahip, güvenli, düşük maliyetli daha doğal kökenli akne karşıtı ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır [5]. Bu çalışmada *Rosmarinus officinalis* (tibberiyeye) bitkisinin yapraklarının etanol ekstresinin iç faza *Matricaria chamomilla* (papatya) bitkisinin çiçeklerinin sulu ekstresinin ise dış faza yüklediği nanoemülsiyon formülasyonu başarıyla geliştirilmiştir. İçerdikleri fitokimyasal bileşenlerden dolayı öngörülen akne etkeni mikroorganizmalarına karşı *in vitro* anti-akne aktiviteleri sayesinde akne tedavisinde gelebilecek antibiyotik direnci gibi durumlarda alternatif olarak kullanılmak üzere etkinliği artırılmış yenilikçi bir formülasyon olabilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bana yardımcı olan, beraber çalışmaktan ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İmren ESENTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım. Bu proje TÜBİTAK tarafından 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı 2024 Yılı 1. Dönemi kapsamında 1919B012476032 numaralı başvurum ile desteklenmeye hak kazanmıştır. Destekleri için TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR

1. Yadav, S. K., Panigrahi, D. (2020). A Review on Akne Vulgaris. 1169, 6703-6718.
2. Frijoles, W. (2020). Akne Vulgaris in Adults: A Brief Review on Diagnosis and Management. International Journal of Research and Review (Ergonomics), 7(5), 5.
3. El Ezz, M. M., A. Elzein, I. M. (2022). Matricaria chamomilla: A valuable insight into recent advances in medicinal uses and phytochemical activities. Phytochemistry Reviews, 21(6), 1911-1940.
4. O'Neil, J. J., Park, M., Secora, J., Griesbach, R. W., Yarnes, L. Y. (2017). Application of ultrasonics for the functional modification of proteins and emulsification. Food Hydrocolloids, 71, 299-318.
5. Xie, L. M., C. L. X., Chen, W., Ren, P., Liu, L., Du, Z. (2024). Efficacy of Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Akne Vulgaris Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. Molecules, 29(10), 2345.

Özet

Havuç çekirdeği esansiyel yağı (CSEO), geleneksel tıpta tonik özellikleri ile sindirim şikayetlerinin tedavisinde kullanılmıştır. CSEO'nun analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri de eklem rahatsızlıklarını iyileştirmede çok etkilidir. CSEO'nun antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesi de bildirilmiştir. Ancak uçucu yağların uygulama kapsamı bala yüksek hidrofobiklik, sulu ortamlardaki zayıf çözünürlük, yüksek volatilite, kontrolsüz teslimat gibi sınırlamalar nedeniyle dar kalmaktadır. Nanoemülsiyon bu farklılıkların kurulumuna yardımcı olur, uçucu yağlar, nanometrik ölçek çapında damlacıklar olarak ona enkapsüle edilmektedir. Bu çalışmada havuç tohumu uçucu yağı içeren nanoemülsiyonun topikal kullanım için antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Nanoemülsiyon yüksek enerji gerektiren yöntemlerden ultrasonikasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Bu yöntemin daha az yüzey aktif madde gerektirmesi, homojen ve stabil bir emülsiyon oluşturmaya destek olması avantajlarından yararlanılmıştır.



Şekil 1. *Daucus Carota* görüntüsü

Giriş

Lipid peroksidasyonu biyolojik sistemlerde doğal bir süreçtir ancak oksidatif stres, sağlıklı deri de dahil olmak üzere insanlar için zararlı olabilir. Sağlıklı deri, peroksidasyonu dengeleme kapasitesine sahiptir ancak kirlilik ve UV radyasyonu gibi olumsuz durumlarda dengesiz olabilir. Antioksidan maddeler, denge durumuna geri dönüşü kolaylaştırır [1]. CSEO'nun farklı kemotipleri arasında ana kimyasal bileşenler olarak α-pinen, β-bisabolol, γ-terpinen, kamphen, karotenol, geraniol, asetat, limonen, mirsen ve sabinen bulunur. Uçucu yağın antioksidan kapasitesi, α-pinen, β-bisabolol, sabinen ve limonen gibi monoterpenlerin varlığından kaynaklanmaktadır [2]. Havuç tohumlarından elde edilen sabit yağın kaba emülsiyon olarak eklendiği homojen bir kremün lekeleri azaltarak ve kurşıklıktan azaltarak yaşlanma karşıtı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Nanoemülsiyon ilaç dağıtım sistemleri, hidrofobik olan uçucu yağların düşük biyoyararlanım dezavantajını etkili bir şekilde aşar. Nanoemülsifikasyonun esansiyel yağların antioksidan aktivitesini önemli ölçüde artırdığı da bildirilmiştir. Bu projenin amacı oksidatif stres ile stratum corneum'u zarar gören hastalarda sağlıklı cilt peroksidasyon denge durumuna geri dönüşü sağlamak için yeni bir formülasyon üretmektir. Daha öncelki çalışmalarda *Daucus Carota L.* çekirdeğinin sabit yağı, kaba emülsiyon olarak eklendiği formülasyonların yaşlanma karşıtı etkisi ile bildirilmiştir [3]. Bu projede ise uçucu yağı nanoemülsiyon formunda kullanılarak aktif bileşenlerin cilt tarafından daha iyi emilmesi ve biyoyararlanımın artması hedeflenmektedir. Bitkinin antioksidan etkisinden yararlanılarak farmasötik ve kozmetik alanlarda kullanımı amaçlanmıştır.



Şekil 2. Ciltte oksidatif strese bağlı hasar. Resimde biri 14 yıldır sigara içen tek yumurta ikizleri gösteriliyor.

Materyal-Metot

Nanoemülsiyon ilaç dağıtım sistemi formülasyonu için yüksek enerjili yöntemler, parçacık boyutlarının dağılımı üzerinde daha fazla kontrole sahiptir ve kompozisyon seçimi için daha emektir. Araştırmacılar tarafından ilaçların ve biyoaktif gıda bileşenlerinin dağıtımını iyileştirmek için yüksek enerjili yöntemler kullanılmıştır. Yüksek enerjili yöntemler, düşük konsantrasyonlarda yüzey aktif madde gerektirdiğinden biyoaktif gıda bileşenleri içeren nanoemülsiyonların dağıtımını için daha kullanışlıdır [4]. Bundan dolayı projede nanoemülsiyon hazırlama yöntemlerinden yüksek enerji gerektiren yöntem olan ultrasonikasyon yöntemi tercih edilmiştir. Yağ fazı olarak havuç tohumu uçucu yağı, surfaktan olarak Tween 20 ve çözücü olarak distile su kullanılarak y/s tipi emülsiyon hazırlanmıştır. Belirlenen 7 farklı uçucu yağ/surfaktan oranı hazırlanıp Zeta-sizer cihazındaki Z-Ave ve PDI sonuçlarına göre en iyi sonucu veren 5 farklı orandaki formülasyon seçilmiştir. Seçilen oranların stabilitelerini kontrol etmek için düzenli aralıklarla 25 ve 4 derecedeki sıcaklık, iletkenlik, PDI değerleri ölçülmüştür. Haftalık Ph takipleri yapılmıştır ve 3500 rpm de 15 dk santrifüjlenme ile çökelti oluşturma durumuna bakılmıştır.

Sonuç-Tartışma

- ✓ Nanoemülsiyonlar stabilitesi düşük *Daucus Carota L.* aktif bileşikleri için potansiyel bir taşıyıcı olabilir. Bu sayede aktif bileşikleri daha yüksek biyoyararlanım elde edilebilir.
- ✓ *Daucus Carota L.* bitkisinin anti-oksidan etkisi sayesinde oksidatif strese bağlı patolojilerde semptomları giderme ve tedavi etmek için kullanılabilirliğinden dolayı geliştirilen formülasyonlar gelecek vaat etmektedir.
- ✓ Bu formülasyon istilacı bir tür olan bitkinin potansiyel ekonomik faydalarının kullanılması için stratejilerin geliştirilmesini kolaylaştırabilir [5].

Bulgular

FORMÜLASYON	Surfaktan (%)	Yağ (%)	Su (%)
SD1	1	3	96
SD2	2	3	95
SD3	3	3	94
SD4	4	3	93
SD5	1,5	3	95,5
SD6	1	3	96
SD7	2,5	3	94,5

Tablo 1. Nanoemülsiyonda surfaktan, yağ su yüzdeleri

FORMÜLASYON	%50 amp/lt Z-Ave (X±SS, d=mm)	%50 amp/lt PDI (X±SS)
SD1	133,1±1,74	0,20±0,01
SD2	149±0,41	0,21±0,0034
SD3	87,46±0,85	0,21±0,0059
SD4	43,45±0,42	0,1±0,01
SD5	207,3±4,12	0,30±0,01
SD6	199,86±1,40	0,20±0,01
SD7	241,13±6,90	0,34±0,01

Tablo 2. %50 amp/lt derecesinde sonice edilmiş formülasyonların damlacık boyutu ve PDI değerleri (X:ortalama, SS:standart sapma)

Ölçüm	Formülasyonlar				
	SD1 (sıcaklık 25°C ve 4°C)	SD2 (sıcaklık 25°C ve 4°C)	SD3 (sıcaklık 25°C ve 4°C)	SD4 (sıcaklık 25°C ve 4°C)	SD6 (sıcaklık 25°C ve 4°C)
İletkenlik (mS/cm)	0,02±0,0009	0,03±0,003 0,03±0,00412	0,03±0,0002 0,04±0,00008	0,04±0,0017 0,04±0,0028	0,02±0,0053 0,01±0,0015
PDI	0,215±0,00478	0,25±0,0065 0,34±0,04	0,24±0,00 0,23±0,02	0,309±0,01 0,19±0,01	0,314±0,04 0,17±0,02
Damlacık Boyutu (nm)	143,3±1,12	131,7±1,43 119,2±0,32	92,35±50,15 101,41±11,17	33,14±0,46 27,2±0,18	185,05±4,92 154,63±1,47
Zeta-potansiyel (mV)	-17,34±0,21	-12,96±0,82 -12,48±1,18	-8,39±0,4521 -3,97±2,77	-7,79±0,58 -8,002±1,41	-19,26±0,68 -21,1±1,28

Tablo 3. Stabilite için seçilen 5 formülasyona ait 1 günlük iletkenlik, PDI, damlacık boyutu ve zeta potansiyel değerleri



Şekil 3. 3500 rpm'de 15 dakika santrifüjlenmiş sırasıyla 1-1, 1-2, 1-3, 1-4 ve 2-1 görüntüleri

Teşekkür

Tez süreci boyunca bana rehberlik eden danışman hocam İmren Esentürk Güzel'e ve İstanbul Üniversitesi'nde yaptığım araştırmalarda destek olan Aşlı Gürbüz Yurtsever'e derin şükranlarımı ileriyorum. Bu proje TÜBİTAK tarafından 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı 2023 Yılı 2. Dönemi kapsamında 1919B012326584 numaralı başvurum ile desteklenmeye hak kazanmıştır. Destekleri için TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR:

1. Kumar, N., & Goid, N. (2020). Carrot seed oil: A review. *Scientia Pharmaceutica*, 28(2), 27. <https://doi.org/10.5550/scipharm2802027>
2. Kumar, N., & Goid, N. (2018). Phenolic acids in some Indian carrot (*Daucus carota L.*) cultivars and their antioxidant activities. *Industrial Crops and Products*, 125, 521-528. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.021>
3. Pawlata, S., & Liofi, W. (2021). Effectiveness of cream formulation of carrot seed oil as anti-aging. *International Journal of Health and Pharmaceutical Sciences* (IJHPS), 5(2), 170. <https://doi.org/10.51801/ijhps.v5i2.170>
4. Kumar, M., Shrivastava, R., Shukla, A. K., & Jain, C. K. (2019). Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: A review. *Preventive Nutrition and Food Sciences*, 2(1), 229-234. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.229>
5. Thomas, C. E., Burton, C. S., & Brunson, J. L. (2012). Environmental drivers of quaternary activity of juvenile black lipid fish (*Acanthopagrus*): Temperature, dissolution rate, and diet cycles. *Journal of Medical Entomology*, 51(1), 8-18. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz118>

ÖZET

Bu çalışmada, yara iyileşmesini desteklemek amacıyla *Centella asiatica* ekstresi içeren elektrospun nanoliflerden oluşan bir yara örtüsü geliştirilmesi hedeflenmiştir. *Centella asiatica*, asitlik asit, madecassik asit ve asiaticoside gibi aktif bileşenleri sayesinde kolajen sentezini artırarak yara dokusunda hücre proliferasyonunu teşvik eder. Elektrospinning yöntemiyle üretilen nanolifler ise yüksek yüzey alanı, kontrollü gözenek yapısı ve gaz değişimine olanak tanıyan yapısıyla ideal yara örtüsü özelliklerine sahiptir. Bu kapsamda, gotu ekstresinin yara iyileştirici etkisi ile nanoliflerin fiziksel avantajları birleştirilerek yara örtüsü üretimi gerçekleştirilmiş ve bu örtünün yara iyileşme sürecindeki etkinliği incelenmiştir.

GİRİŞ

Centella asiatica (Hint Gotu Kolası), *Apiaceae* ailesine ait çok yıllık bir bitkidir ve geleneksel tıpta cilt sorunlarının tedavisi, yara iyileşmesi ve sinir hücrelerinin canlandırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bitki, özellikle Asya ve Afrika'da yaygın olarak kullanılmakta olup, biyolojik olarak aktif çeşitli ikincil metabolitler (asitlik asit, madecassik asit, asiaticoside ve madecosside) içerir.



Şekil 1. *Centella asiatica* bitkisinin ve ekstresinin görseli.

Centella asiatica (Hint Gotu Kolası), geleneksel tıpta cilt hastalıkları, yara iyileşmesi ve sinir onarımı gibi çeşitli alanlarda kullanılan, biyolojik olarak aktif bileşenler içeren tıbbi bir bitkidir. Bitki; asitlik asit, madecassik asit, asiaticoside ve madecosside gibi bileşenler sayesinde kolajen üretimini artırarak hücre proliferasyonunu ve doku yenilenmesini destekler.

Yapılan araştırmalar, *Centella asiatica* özütünün hem topikal hem oral uygulamalarda yara iyileşmesini hızlandırdığını ve yara dokusunda DNA, protein ve kolajen içeriğini artırdığını göstermektedir. Özellikle asiaticoside ve asitlik asit bileşenlerinin, yara iyileşmesinin erken evrelerinde antioksidan savunmayı artırarak etkili rol oynadığı belirtilmiştir.

Diğer yandan, elektrospinning (electrospinning) yöntemi, nano boyutta lifler üreterek yüksek yüzey alanı, gözenekli yapı ve kontrollü salım özellikleri sayesinde modern yara örtüsü tasarımlarında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu teknoloji ile hazırlanan nanolifler, hem biyolojik ajan taşıyıcılığı hem de yara yüzeyiyle uyum açısından ideal yapıdadır.

Bu çalışma, *Centella asiatica* ekstresi içeren elektrospun nanoliflerle biyolojik olarak aktif bir yara örtüsü geliştirmeyi ve bu yapının morfolojik, kimyasal ve fiziksel özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

MATERYAL – METOD

1) **Solüsyonların hazırlanması:** Elektrospinning için kullanılacak polimer çözeltileri, uygun çözücülerde belirli konsantrasyonlarda çözülürülerek homojen bir karışım elde edilmiştir. Formülasyonlar hazırlandıktan sonra manyetik karıştırıcıda 250 rpm'de 12 saat karışmaya bırakılmıştır.

Formülasyon	Polimer	Asitlik Asit	Asiaticoside	Madecassik Asit
F1	100	5	5	5
F2	100	10	10	10
F3	100	15	15	15

Şekil 2. Hazırlanan formülasyonların içerikleri.

2) **Nanoliflerin hazırlanması:** Nanolif üretmek için elektrospinning yöntemi kullanılmıştır. Bu solüsyonlar ile elektrospinning cihazında yapılan deneme çalışmaları sonucunda nanoliflerin elde edilebildiği çalışma parametreleri belirlenmiş olup, yapılan lif üretimini bu parametreler kullanılarak elde edilmiştir.

3) **Morfolojilerinin Görüntülenmesi:** Nanoliflerin yüzey morfolojisi SEM ile görüntülenmiş ve lif çapları ImageJ ile analiz edilmiştir.

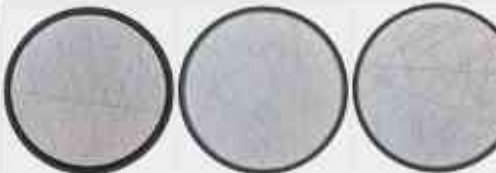
4) **ATR-FTIR Analizi ile Polimer-Polimer ve Polimer İlaç Geçirgenliğinin Belirlenmesi:** ATR-FTIR kullanılarak polimerler ve ilaç arasındaki kimyasal etkileşimler değerlendirilmiştir.

5) **Nanoliflerin Termal Özelliklerinin Belirlenmesi:** Hazırlanan formülasyonların termal özellikleri, 0-800 °C aralığında, 10 °C/dak hızla ve 100 ml/dak azot akışı altında TGA cihazıyla analiz edilmiştir.

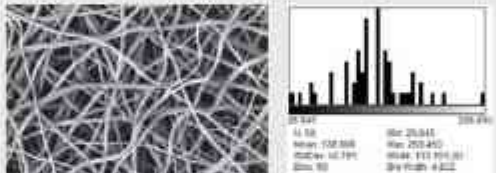
6) **Nanoliflerin Temas Açısı Tayini:** Nanoliflerin yüzey hidrofilik veya hidrofobik özelliklerini değerlendirmek için temas açısı ölçümleri yapılmıştır.



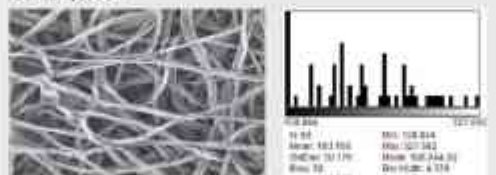
BULGULAR



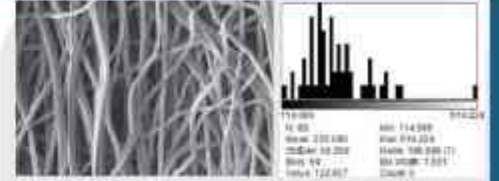
Şekil 3. Sırasıyla boş formülasyonun (F1), F2 formülasyonunun ve F3 formülasyonunun ışık mikroskop görüntüleri.



Şekil 4. Boş formülasyonun (F1) SEM görüntüsü ve histogram dağılım grafiği.

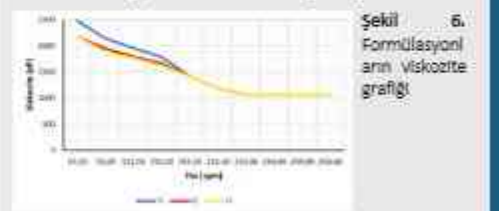


Şekil 5. F2 formülasyonunun SEM görüntüsü ve histogram dağılım grafiği.



Şekil 6. F3 formülasyonunun SEM görüntüsü ve histogram dağılım grafiği.

Sonuçlara göre nanolifler homojen ve düzgün görünmektedir. Boş nanoliflerin çapları 128 nm, %1 ekstra içeren nanoliflerin çapları 193 nm ve %2 ekstra içeren nanoliflerin çapları 225 nm olarak ölçülmüştür.



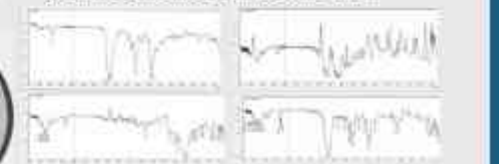
Şekil 6. Formülasyonların viskozite grafiği.

Tüm solüsyonlar, hız arttıkça viskozite düşüşü göstererek kayma incelmeye eğilimi göstermektedir. Elektrospinning için uygundur.



Şekil 7. Nanoliflerin temas açısı analiz görüntüleri.

Bu formülasyon orta düzeyde hidrofilik karakter sergilemektedir. Yara yüzeyinde tutunabilirlik ve kontrollü nem yönetimi açısından dengeli bir özellik sunar.



Şekil 8. soldan sağa doğru şekilde üstteki sırasıyla pvp ve gelatin; altta ise sırasıyla gotu kola ekstresi ve F2 formülasyonuna ait FTIR analiz sonuçları.

Her üç bileşenin de karakteristik pikleri, yoğunluk ve şekli olarak belirgindir. Mükler birleşik olarak gözlemlenmesi, üç bileşenin (PVP, gelatin ve gotu kola ekstresi) fiziksel olarak birbirine karıştığını ve yapısal özelliklerini koruduğunu kanıtlar. F2 formülasyonunda aynı bir karakteristik pik gözlemlenmemesi de etken maddenin diğer maddeler ile kimyasal bir bağ kurmadığını gösterir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, *Centella asiatica* ekstresi içeren elektrospun nanolifler yara örtüsü olarak değerlendirilmiştir. SEM görüntülerine göre elde edilen nanolifler homojen yapıdadır ve ekstra oranına bağlı olarak lif çaplarında artış gözlemlenmiştir. Tüm çözeltiler kayma incelmeye eğilimi göstermiş, bu da elektrospinning için uygunluklarını doğrulamıştır.

Temas açısı analizleri, ekstra içeriğinin artmasıyla yüzeyin daha hidrofilik hale geldiğini ve bu durumun yara iyileşmesi için avantaj sağladığını göstermiştir.

Sonuç olarak, bitkisel içeriklerin nanolif yapılarla birleştirilmesiyle elde edilen bu formülasyonlar, yara iyileşmesini destekleyici potansiyele sahiptir. Gelecekte biyolojik testlerle etkinliğinin daha kapsamlı değerlendirilmesi önerilmektedir.

ÖZET

Sistein, içeriğinde tiyol (–SH) grubu taşıması hasebiyle kimyasal olarak redoks dengesini sağlama, enzim aktivitesini regüle etme ve metal iyonlarıyla koordinasyon yapabilme gibi özelliklere sahiptir. Schiff bazları ise, primer aminler ve karbonil bileşikler arasında oluşan kondensasyon reaksiyonu sonucunda elde edilen ve yapılarında azometin (C=N) grubu bulunduran organik bileşiklerdir. Özellikle geçiş metalleriyle oluşturulan Schiff baz metal kompleksleri kimyasal stabilite ve biyolojik aktivite bakımından güçlü bir potansiyele sahiptir. Bu potansiyel, antifungal, antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser gibi etkileri ortaya çıkarır. (1) Literatürde, sistein içeren Schiff baz metal komplekslerinin özellikle antioksidan yeteneklerinin fazla olduğu, oksidatif strese bağlı hücre hasarlarını önleyici etkiler gösterdiği ve serbest radikalleri etkisiz hale getirebildiği gözlemlenmiştir. Bu özelliklerle sistein içeren Schiff baz-metal kompleksleri, hem terapötik olarak hem de biyolojik model sistemlerinde geniş kullanım alanına sahip olduğu görülmektedir.

GİRİŞ

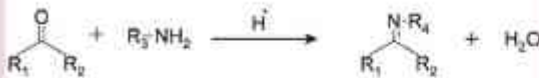
Kimyasal reaktivitesi ve biyolojik açıdan önemli olmasından dolayı sistein, son zamanlarda özellikle ligand tasarımıyla sıkça tercih edilen bir madde olmuştur. Bu anlamda, sistein içeren Schiff bazları, organik ve farmasötik kimya alanlarında fazlasıyla dikkat çeken araştırma konuları arasında yer almaktadır. (2) Bu tez çalışmada, sistein amino asidi kullanılarak sentezlediğimiz Schiff bazı ligandlarının uygun metallerle kompleksler haline getirilmesi ve bu komplekslerin potansiyel biyolojik aktivitelerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Bu şekilde, hem yeni biyolojik anlamda aktif olan metal komplekslerinin geliştirilmesi hem de sistein biyolojik aktivitesinin kompleks yapılar üstünden değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Schiff Bazları: Yapısı, Oluşumu ve Kimyasal Önemi

Schiff bazları, organik ve farmasötik kimyada sıkça ismi geçen ve genellikle bir primer amin ve bir karbonil bileşiğinin arasındaki kondensasyon tepkimesi sonucunda oluşan bileşiklere denir. Bu tepkime sonucunda imin adı verilen –C=N– (azometin) grubu içeren bir kimyasal yapı oluşur. İlk kez 1864 yılında “Hugo Schiff” isimli bilim insanı tarafından tanımlanan ve ismini ondan alan schiff bazları, bilimsel literatürde azometin bileşikler olarak da bilinir. (4)

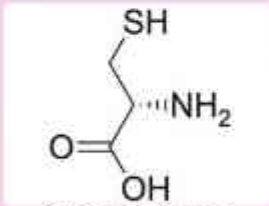
Genel reaksiyonları ise aşağıdaki şekilde gösterilebilir:



Şekil 1: Schiff baz sentezi, genel reaksiyon

Sistein: Yapısı, Özellikleri ve Biyolojik Rolü

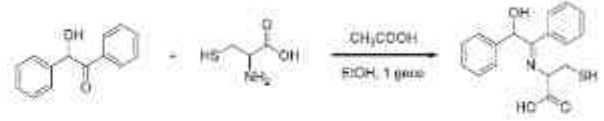
Sistein, proteinlerin temel yapıtaşı olan ve canlılar için hayati öneme sahip olan kükürtlü bir amino asittir. Kimyasal yapısı HS-CH₂-CH(NH₂)-COOH şeklindedir. Bu yapı içerisinde bir karboksil grubu (–COOH), bir amin grubu (–NH₂) ve karakteristik olarak bir tiyol grubu (–SH) bulundurmaktadır. Söz konusu tiyol grubu, sisteini diğer amino asitlerden farklı kılan en temel kimyasal nitelikler ve ona redoks aktivitesi gibi özel fonksiyonlar kazandırır. (3)



Şekil 2: Sistein molekül yapısı

GEREÇ VE YÖNTEMLER

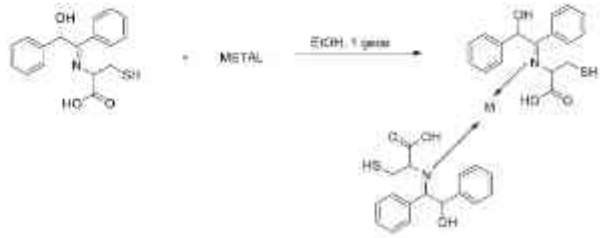
Yöntem 1: Sistein + Benzoin ile Ligand Oluşumu



Şekil 3: Ligand sentezi

1 eq Benzoin (2.35 mmol, 500 mg) ve 1 eq Sistein (2.35 mmol, 285.5 mg) tartılıp bir miktar (20 mL) etanolde çözüldü. Üzerine katalitik miktarda 3-4 damla asetik asit damlatıldı. Reflaksta 80°C'de 1 gece bekletildi, ardından soğutucu dolaba kaldırıldı ve orada da 1 gece bekletildi. Dolaptan alınan çökelti filtre kağıdı ve huni yardımıyla süzülür. Elde ettiğimiz katı etüvde 1 gece bekletilip kurutuldu. Böylelikle ligand SB-1 elde edildi.

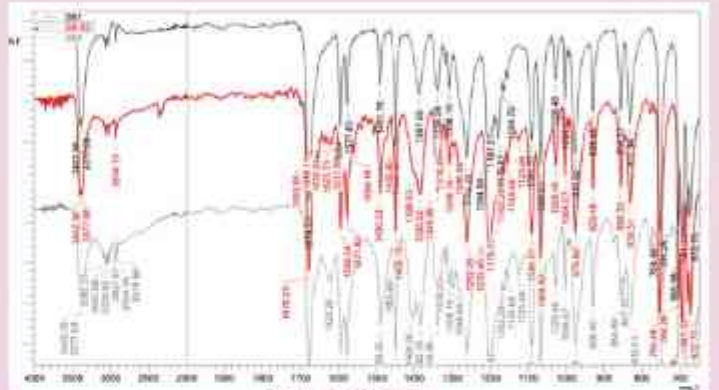
Yöntem 2: Metal Kompleksi Oluşumu



Şekil 4: Metal kompleksi oluşumu

Kullandığımız 1 eq metal (0.033 g, 0.56 mmol) bir miktar (20 mL) etanolde çözüldü. Sonikatörde 10 dk bekletilip tamamen çözünmesi sağlandı. 2 eq ligand (0.354 g, 1.12 mmol) üzerine eklendi ve çözüldürüldü. Madde 80°C'de 1 gece karıştırıldı. Ardından soğutucu dolaba kaldırıldı. Orada da 1 gece bekletildikten sonra katı kısım filtre kağıdı yardımıyla süzülüp alındı ve etüvde 1 gece kurumaya bırakıldı. Böylelikle SB-2 ve SB-4 maddeleri elde edildi.

BULGULAR



Şekil 5: FTIR spektrumu

Sentezlediğimiz ligand ve metal komplekslerinin FTIR spektrumları çekilip karşılaştırılmıştır. Bu verilere göre ligand metal kompleksi yaptığında 1500-1600 bantları arasında değişimler gözlemlenmiş olup, bu değişimlerin metal kompleksinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapıdaki karbonil ve OH gruplarının bantları spektrumda görülmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmamızda benzoin ve sistein içeren Schiff bazları sentezlenmiştir. Bu Schiff bazın kobalt ve kadmiyum metalleri ile metal kompleksleri sentezlenmiş ve FTIR analizleri yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ligandın metaller ile kompleks oluşturduğu düşünülmektedir. İlerleyen aşamalarda maddelerin ¹H-NMR, ¹³C-NMR karakterizasyonu yapılacaktır. Ardından maddelerin antibakteriyel ve antifungal aktivite testleri yapılacaktır.

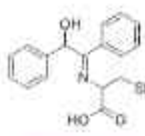
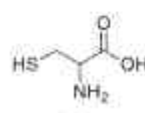
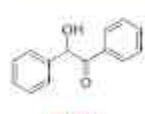
REFERANSLAR

- Sharma, B., Shukla, B., Haktan, H., Patra, M., Goni, M., Bhat, M., Datta, S., Ranjan, H. K., & Sharma, M. (2022). Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, 6810089. <https://doi.org/10.1155/2022/6810089>
- Kajim, B., & Agui, E. (2021). Schiff Bases and Their Biological Activities. 21. *Facile and Facile: Science and Technology in the 21st Century*, 4(16), 57-76. https://doi.org/10.1007/978-98-1-10-1000-0_20
- Ankara Üniversitesi, (t.y.). *Araştırma ve geliştirme*. Ankara Üniversitesi Araştırma ve Geliştirme Merkezi, Ankara, Türkiye. <https://www.ankara.edu.tr/ars-gel-merkezi/>
- Rozalski, E., Dmochowska, B., Samoradzki Florjanczyk, J., & Madsen, J. (2022). Different Schiff bases - structure, importance and classification. *Molecules*, 27(3), 500. <https://doi.org/10.3390/molecules27030500>

ÖZET

Antibiyotik direncinin hızla yayılması, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde mevcut ilaçların etkinliğini azaltmış ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri dikkat çekici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Schiff bazları, primer aminler ile karbonil bileşiklerinin kondensasyonu sonucu oluşan ve yapılarında karakteristik olarak bir $-C=N-$ (imin) grubu bulunduran bileşiklerdir. Bu bileşikler, özellikle geçiş metalleriyle kompleks oluşturdıklarında, biyolojik aktivitelerini önemli ölçüde artırma eğilimindedir. Yaptığımız çalışmada, sistein ve benzoîn türevli bir Schiff bazı kullanılarak sentezlenen ligand ve onun $Zn(II)$ ile $Ni(II)$ metal kompleksleri incelenmiştir. Schiff bazı ligandının ve komplekslerinin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, NMR) karakterize edilmiştir. Yapısal analizlerin yanı sıra, bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal etkileri test edilmiştir. Komplekslerin mikroorganizmalara karşı gösterdikleri yüksek etkinlik nedeniyle antimikrobiyal ilaç tasarımı için alabileceği ön görülmüştür. Bu araştırma, Schiff bazı-tabanlı metal komplekslerinin sentezlenmesi ve biyolojik etkilerinin incelenmesi yoluyla gelecekteki farmasötik uygulamalara katkı sunmayı amaçlamaktadır. Sonuçlar, bu tür komplekslerin hem antimikrobiyal hem de antifungal ajanlar olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir.⁽¹⁾

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER



Modern ilaç tasarımı ve biyolojik etki mekanizmalarının anlaşılmasında, küçük organik moleküller ve onların metal kompleksleri büyük önem taşır. Bu moleküller arasında Schiff bazları, benzoîn ve sistein gibi bileşikler, kimyasal yapıları ve biyolojik fonksiyonları açısından oldukça dikkat çekicidir.

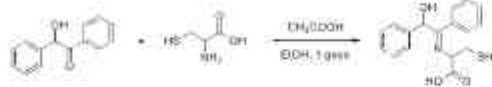
Schiff bazları, primer aminlerin aldehit veya ketonlarla yaptığı kondensasyon, tepkimesi sonucunda oluşan ve yapılarında karakteristik olarak imin grubu $-C=N-$ taşıyan bileşiklerdir.⁽¹⁾ Bu grup, ligand olarak metal iyonlarıyla kolayca koordinasyon yapabilmeleri sayesinde hem koordinasyon kimyasında hem de biyolojik sistemlerde önemli roller üstlenir. Schiff bazı yapıları, uygun seçimlerle antimikrobiyal, antikanser, antioksidan ve katalitik özellikler gösterebilir.⁽²⁾

Bu yapının sentezinde kullanılan temel bileşenlerden biri olan benzoîn, α -hidroksi keton yapısında bir moleküldür ve karbonil bileşiği olarak Schiff bazı oluşumuna katkıda bulunur. Aromatik halkası ve hidroksil grubu sayesinde hem aktiviteyi artırır hem de kompleks oluşumuna katkı sağlar. Aynı zamanda organik sentezde ara ürün olarak da yaygın kullanılır.

Diğer önemli bir bileşen olan sistein, kükürt içeren bir amino asittir ve hem biyolojik sistemlerde hem de metal kompleks sentezinde fonksiyonel bir moleküldür. Yapısındaki tiyol ($-SH$) ve amin grupları sayesinde hem koordinasyon davranışı gösterir hem de redoks özellikler taşır. Bu özellikleriyle biyolojik aktivitenin yanı sıra Schiff bazı sentezine de katkıda bulunabilir.

YÖNTEMLER

Metot 1:



Şekil 1. Benzoîn- Sistein İçeren Schiff Bazı Sentez Yolu

Benzoîn (1.0 eq, 2.35 mmol), sistein (1.0 eq, 2.35 mmol) ve katalitik miktarda asetik asit (3-4 damla) 20 ml etanol çözeltisinde karıştırıldı. Reaksiyon 80 derecede 6 saat refakse bırakıldı. Süre sonunda buzdolabına (buzluk kısmına) konuldu ve bir gece katıların çökmesi için bekletildi. Oluşan katı, filtre kağıdı ile süzülür ve kurumaya bırakıldı.

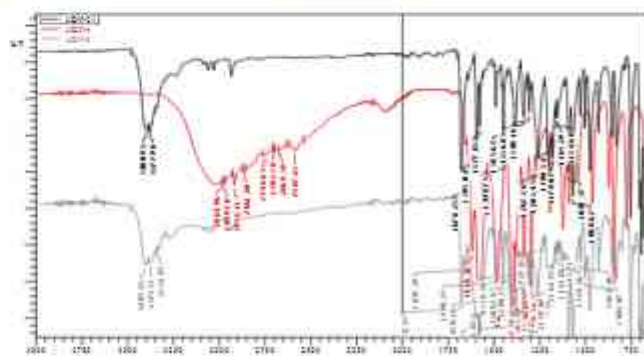
Metot 2:



Şekil 2. Ligand (ADY-1) Kullanılarak Yapılan Metal Kompleksleri Sentez Yolu

Metal tuzu etanolde çözüldü. Sonraki 10 dakika boyunca dağıtıldı. Metot 1'de oluşan ürün metal-etanol çözeltisi içerisinde çözüldürüldü. Reaksiyon 80 derecede 6 saat su banyosunda refakse bırakıldı. Süre sonunda buzdolabına (buzluk kısmına) konuldu ve bir gece katıların çökmesi için bekletildi. Oluşan katı, filtre kağıdı ile süzülür ve kurumaya bırakıldı.

BULGULAR



Bu çalışmada sentezlenen ADY-1, ADY-4 ve ADY-5 bileşikleri FT-IR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. ADY-1, benzoîn ve sistein türevlerinden elde edilen bir Schiff bazı ligandıdır. FT-IR spektrumunda, imin grubunun varlığını doğrulayan karakteristik $C=N$ gerilme bandı 1620 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Ayrıca $-OH$ ve $-NH$ gruplarına ait geniş bantlar $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır.

ADY-4, ADY-1'in $Zn(II)$ ile kompleksleşmesiyle oluşmuştur. $C=N$ bandı $1610\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$ 'ye kayarak imin azotunun çinko ile koordinasyonunu göstermiştir. Ayrıca, $Zn-N$ ve $Zn-O$ bağlarına karşılık gelen yeni bantlar $450\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ aralığında saptanmıştır.

ADY-5, ADY-1'in $Ni(II)$ ile kompleksinin $C=N$ bandı $1595\text{--}1605\text{ cm}^{-1}$ 'ye kaymış, bu da imin azotunun nikel ile koordinasyonunu göstermiştir. Kompleks yapısında ayrıca $500\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ aralığında $Ni-N$ ve $Ni-O$ bağlarına ait bantlar belirlenmiştir.

Bu veriler, ADY-1 ligandının $Zn(II)$ ve $Ni(II)$ iyonlarıyla imin azotu ve muhtemelen fenolik oksijen üzerinden bağlanarak ADY-4 ve ADY-5 komplekslerini oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda benzoîn ve sistein içeren Schiff bazları sentezlenmiş ve bu Schiff bazlarının $Zn(II)$ ve $Ni(II)$ iyonlarıyla metal kompleksleri hazırlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapısal karakterizasyonu amacıyla FT-IR ve UV-Vis spektroskopik analizleri gerçekleştirilmiştir. FT-IR spektrumlarında, ligand ve kompleksler arasında karakteristik bantların konumlarında ve şiddetlerinde gözlenen değişiklikler, özellikle $C=N$ gerilme bantlarındaki kaymalar, imin grubunun metal iyonlarına koordinasyonunu doğrulamaktadır.

Ayrıca, $M-N$ (metal-azot) ve $M-O$ (metal-oksjen) bantlarının spektrumlarında belirgin şekilde ortaya çıkması, metal-ligand etkileşimlerinin oluştuğunu açıkça göstermektedir. UV-Vis spektrum analizleri ise, komplekslerin elektronik yapılarında meydana gelen dönüşümleri ortaya koymuş; özellikle d-d geçişleri ve ligand-metal yük transferi (LMCT) bantlarıyla ilişkili absorpsiyon değişiklikleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, komplekslerdeki metal iyonlarının elektron dağılımının ve çevrelerindeki ligand alanlarının değiştiğine işaret etmektedir.

Tüm bu veriler, ADY-1 Schiff bazı ligandının $Zn(II)$ ve $Ni(II)$ iyonlarıyla bağlanma kompleksleştiğini ve bu komplekslerin koordinatif bağlar aracılığıyla oluştuğunu kanıtlamaktadır. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında, elde edilen bileşiklerin yapılarına ilişkin ^1H-NMR ve $^{13}C-NMR$ karakterizasyonları gerçekleştirilecek olup, ayrıca bu bileşiklerin potansiyel biyolojik aktiviteleri kapsamında antibakteriyel ve antifungal etkileri de değerlendirilecektir.

REFERANSLAR

1. Chung, R. Y., Khan, R. S. Y., Liu, H. S., & others. (2011). Antimicrobial and antifungal activities of $Cu(II)$ Schiff base complexes against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20, 87.
2. Jørgen, J., Dal Pore Seifert, C. P., Trindade, P., Pires Vasconcelos, R. M., Ignacio Ayala Cáceres, G., Jørgen, A. P. C. O., & others. (2017). Antimicrobial activities of Schiff bases and their metal complexes: An updated overview. *Current Medicinal Chemistry*, 24(17), 2320-2344.
3. Gökçek, M., & Kapilgöz, H. (2011). Schiff base ve türevlerinin antitumor, spektroskopik ve toksik karakterizasyonu. *Journal of the Turkish Chemical Society*, 4(2), 202-212.

Ömer Harnub⁽¹⁾, Kerem Buran⁽²⁾,

(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

(2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
191202014@ogranci.sbu.edu.tr

ABSTRACT

Over the past 25 years, cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors have emerged as a promising strategy in cancer treatment due to their important role in regulating the cell cycle and transcription processes.

First-generation pan-CDK inhibitors (such as flavopiridol and roscovitine) demonstrated broad efficacy, but faced clinical limitations due to their high toxicity and lack of selectivity.

Second-generation inhibitors (such as denacetylone and AT7519) demonstrated better specificity, but their therapeutic potential remained limited.

In contrast, third-generation CDK4/6 inhibitors (such as palbociclib and ribociclib) have revolutionized cancer treatment, particularly in hormone receptor-positive breast cancer, and have received FDA approval and demonstrated remarkable clinical efficacy.

Despite these advances, challenges such as drug resistance and off-target side effects remain. Recent strategies, including combination therapies (such as CDK1 inhibitors with PD1/PDL1 inhibitors) and the development of novel selective inhibitors (targeting CDK7, CDK9, and CDK12/13), aim to overcome these limitations.

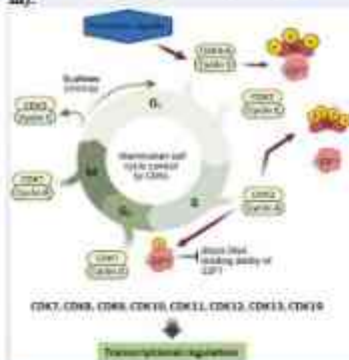
This study explores the development of targeted myeloid kinase inhibitors, their mechanisms of action, and their clinical applications, providing insights into the future of targeted cancer therapies.

INTRODUCTION

CDKs are serine/threonine kinases that are activated by cyclin. To be active, CDKs must bind to cyclin proteins or activate their catalytic domain through phosphorylation.

Overexpression or hyperactivation of CDKs (particularly CDK4, 6, 7, and 9) is observed in many malignant tumors.

Inhibition of these kinases can arrest cancer cell proliferation and induce apoptosis. Most of the inhibitors developed target the ATP-binding site of CDKs in their active form (DFG-in).



These kinases regulate the progression of different phases of the cell cycle and regulate gene transcription.

Among the inhibitors of the CDKs, CDK4/6 control the G1-S phase transition via Rb phosphorylation, while CDK7 and CDK9 regulate transcription via RNA polymerase II phosphorylation.

GENERAL INFORMATION

1. CDK4/6 Inhibitors (3rd Generation Selective Inhibitors)¹

These drugs prevent phosphorylation of retinoblastoma protein (Rb).

→ This blocks progression from G1 to S phase in the cell cycle,

→ leading to cell cycle arrest and reduced proliferation in Rb-positive tumor cells.

Cells that exhibit resistance often have mutations in RB1 or overexpression of Cyclin D1/E2.

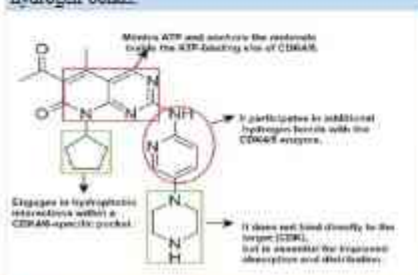
FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors:

Drug Name	Trade Name	CDK Target	FDA Approval	Indication
Palbociclib	Ibrance	CDK4/6	2015	HR+/HER2- breast cancer
Ribociclib	Kisqali	CDK4/6	2017	HR+/HER2- breast cancer
Abemaciclib	Verozenio	CDK4/6	2017	HR+/HER2- breast cancer

1.a. Palbociclib:

Core scaffold: Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one

→ A planar fused heterocyclic system that mimics ATP, fitting into the ATP-binding pocket of CDK4/6 enzymes. It has an important role in stabilizing the molecule in the binding site via hydrogen bonds.



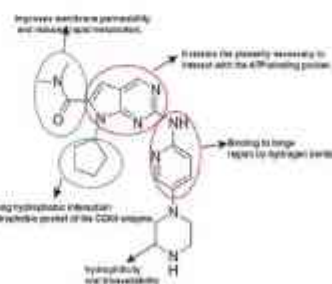
•IC₅₀ (CDK4): ~11 nM
•IC₅₀ (CDK6): ~15 nM
•Half-life (t_{1/2}): ~29 hours (oral)
•Common Side Effects: QT prolongation, neutropenia, hepatotoxicity

Figure 1: Structure-Activity Relationship of Palbociclib

*□ Examples of Palbociclib analogues²

Analog Name	Structural Modification	Effect on Activity / Pharmacokinetics
LEP011 Analog	Modifications on piperazine ring and pyridopyrimidinone core	Improved oral absorption, activity in Palbociclib-resistant tumors
PF-0673600	Simplified side chain (no pyridyl), carbonyl modifications	CDK2/4/6 inhibition, multi-CDK target, under clinical investigation
GLT35 (Ribociclib)	Bulkier alkyl substitutions, modified pyridyl ring	CDK4/6 inhibitor used for chemotherapy-induced myelosuppression

1.b. Ribociclib :



IC₅₀:

CDK4: ~10 nM

CDK6: ~39 nM

Half-life: ~32 to 55 hours (depends on patient factors)

Common Side Effects: Neutropenia, leukopenia, fatigue, nausea

Figure 2: Structure-Activity Relationship of Ribociclib

2. CDK7 and CDK9 Inhibitors³

Not only are they directly linked to the cell cycle like CDK4/6, but they also play important roles in regulating transcription via RNA polymerase II.

CDK7 is a part of the CDK-activating kinase (CAK) complex, activating CDK1, CDK2, CDK4, and CDK6 via phosphorylation at the Thr site and regulating transcription via phosphorylation of the CTD (C-terminal domain) of RNA Polymerase II at Ser5, linking the cell cycle and gene transcription. Inhibiting CDK7 leads to inhibiting RNA Pol II phosphorylation, which inhibits the transcription of genes essential for tumor growth (such as MYC and MCL1) and inhibits the expression of cancer cells.

CDK9: Part of the P-TEFb (Positive Transcription Elongation Factor b) complex. It primarily phosphorylates Ser2 of the CTD in RNA Pol II. Its inhibition inhibits transcription elongation and suppresses the expression of short-lived genes, such as MYC and MCL1.

Investigational CDK7 and CDK9 Inhibitors³:

Inhibitor	Target	Mechanism	Notes
THZ1	CDK7	Covalent inhibitor	Binds covalently to Cys312 via acrylamide; effective in MYC-driven cancers
SY-5609	CDK7	Non-covalent, selective	Orally bioavailable; in clinical trials for solid tumors and hematologic malignancies
AZD4573	CDK9	Potent, selective inhibitor	Rapid suppression of MCL1; currently in clinical development for AML and lymphoma
NVP-1	CDK9	Highly selective inhibitor	Preclinical use; minimal cross-reactivity with CDK2/CDK7; used in mechanistic studies

RESULT

CDK inhibitors demonstrate potent anticancer effects: CDK4/6 arrest G1 phase (approved for HR+ breast cancer), CDK7/9 block transcription and trigger apoptosis. SAR-guided designs enhance selectivity, stability, and brain penetration. Future directions include overcoming resistance, expanding indications to solid and hematologic tumors, and combining CDK inhibitors with immunotherapies and targeted agents.

REFERENCES

1. Ha S et al., *Cell Chem Biol* (2019), 26(8): 754–791. doi:10.1016/j.chembiol.2019.03.006
2. Patel H et al., *J Med Chem* (2018), 61(9): 3920–3936. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01864
3. Barrows A et al., *Cancer Res* (2021), 81(7): 1735–1748. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-1803
4. Olson CM et al., *Nature Chemical Biology* (2018), 14(2): 163–170. doi:10.1038/nchembio.2538
- *ChemAxon. (2023). *SAR map of Palbociclib and Ribociclib generated using MarvinSketch* [Chemical drawing]. Based on data from PubChem (CID: 44431907). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44431907>

ÖZET

Bu çalışmada, kronik ve inflamatuvar bir cilt hastalığı olan rosaceanın tedavisinde kullanılabilecek bitkiler ve doğal ürünler incelenmiştir. Literatür taramasıyla *Quassia amara*, *Artemisia lavandulaefolia*, *Avena sativa* L., *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra*, *Centella asiatica*, çay ağacı yağı, ferulik asit, azelaik asit ve kersetinin rosacea üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. *Quassia amara*'nın püstül ve papülleri azalttığı, *Artemisia lavandulaefolia*'nin KLK5 enzim aktivitesini baskılayarak inflamasyonu düşürdüğü, *Avena sativa*'nın ise kızamık ve hassasiyeti azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca doğal bileşenler olan azelaik asit, çay ağacı yağı, ferulik asit ve kersetinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri sayesinde ciltteki iltihabi süreçleri hafiflettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak bitkisel seçeneklerin, reçeteli tedavi seçeneğine alternatif olarak rosacea semptomlarını hafifletmede önemli potansiyel taşıdığı düşünülmektedir.

GİRİŞ

Rosacea, özellikle yüz bölgesinde kızamık, kıcalat damar belirginliği, yanma, hassasiyet ve akne benzeri lezyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır [1]. Hastalığın kesin nedeni bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi düzensizlikleri, UV ışınları, sıcaklık değişimleri, stres ve *Demodex follicularum* gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir [2]. Günümüzde rosacea tedavisinde topikal ve sistemik ilaçlar, antibiyotikler ve lazer gibi yöntemler kullanılmakta, ancak bu tedaviler her hastada yeterli başarıyı sağlamamakta ve uzun süreli kullanımda yan etkiler görülebilmektedir [3]. Bu nedenle, son yıllarda daha az yan etkiye sahip, inflamasyonu farklı moleküler hedeflerden baskılayabilen bitkisel kökenli alternatif tedavilere yönelim artmıştır. Özellikle flavonoid ve fenolik bileşiklerce zengin bazı bitkilerin rosaceaya neden olan inflamatuvar yanıtı ve mikrobiyal etkenleri azaltıcı etkiler gösterdiği bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir [1]. Bu nedenle bu çalışmada bazı bitkilerin rosacea üzerindeki etkinliği üzerine gerçekleştirilen çalışmalar derlenmiştir.

BULGULAR

Bitkisel ajanlar, rosacea tedavisinde çok yönlü etkiler göstermektedir. *Quassia amara*, antiparazitik ve antiinflamatuvar etkisiyle papül-püstül sayısını azalttığı bildirilmiştir [1]. *Artemisia lavandulaefolia*, KLK5 enzimini inhibe ederek LL-37 üretimini düşürmüştür; immün yanıtı baskılamıştır [3]. *Centella asiatica*, epidermal bariyeri onarmış ve minosiklinle birlikte sinerjik etki sağladığı bildirilmiştir [4]. *Curcuma longa*, politerbal kombinasyonu içinde kullanıldığında kızamığı %40'a kadar azaltmıştır [5]. Azelaik asit, ROS ve KLK5 inhibisyonu ile inflamasyonu doğrudan hedeflemiştir [6]. Ferulik asit, cilt nemini artırmış, TEWL'yi azaltarak bariyer bütünlüğünü desteklemiştir [7]. Kersetin, NF- κ B ve ICAM-1 yollarını baskılayarak inflamasyonu dengelemiş; çay ağacı yağı ise *Demodex* yoğunluğunu azaltarak inflamatuvar belirtileri hafifletmiştir [2].

SONUÇLAR

Bu çalışmada elde edilen bulgular, rosacea tedavisinde bitkisel ajanların klasik tedavilere önemli bir alternatif oluşturabileceğini göstermektedir. *Quassia amara*, *Artemisia lavandulaefolia*, *Centella asiatica*, *Curcuma longa*, azelaik asit, ferulik asit, kersetin ve çay ağacı yağı gibi bitkisel bileşikler; antiinflamatuvar, antiparazitik, antioksidan ve cilt bariyerini destekleyici özellikleri sayesinde rosaceanın multifaktöriyel patogeneze çok yönlü olarak etki edebilmektedir [2-5]. Özellikle LL-37 ekapresyonunun baskılanması, *Demodex* yoğunluğunun azaltılması ve epidermal bariyerin güçlendirilmesi gibi spesifik mekanizmalarla anlamlı klinik iyileşmeler sağlandığı görülmektedir [3]. Bu bulgular, bitkisel kaynaklı ajanların düşük yan etki profilleri ve hedefe yönelik biyolojik etkileri sayesinde, rosacea tedavisinde bireyselleştirilmiş ve mekanizmaya özgü farmakoterapötik yaklaşımların geliştirilmesinde önemli bir terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır.

Tablo 1: Rosacea tedavisinde etkisi araştırılan bitkiler

BİTKİ ADI	ROSACEA TEDAVİSİNDE ETKİ MEKANİZMASI
<i>Quassia amara</i>	Quassin içeriğiyle antiinflamatuvar ve antiparazitik etki gösterir; <i>Demodex</i> yoğunluğunu azaltarak lezyonları hafifletir [1].
<i>Artemisia lavandulaefolia</i>	İzoklorojenik asit A ve C bileşenleri KLK5 enzimini inhibe eder; LL-37 üretimini azaltarak inflamasyonu baskılar [3].
<i>Avena sativa</i> L.	Avenantramid ve β -glukan içerikleriyle anti-inflamatuvar ve nemlendirici etki sağlar; kızamığı ve kaşıntıyı azaltır [8].
<i>Centella asiatica</i>	Asiatik asit ve madekassosid ile cilt bariyerini onarır; inflamasyonu azaltarak hassasiyeti hafifletir [4].
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Likokalkon A bileşeni ile NF- κ B yolunu baskılar; antioksidan ve antimikrobiyal etkiyle eritemi azaltır [9].
<i>Curcuma longa</i>	Kurkumin, ROS ve NF- κ B yollarını inhibe eder; antiinflamatuvar ve foto-koruyucu etkisiyle kızamığı azaltır [5].

Tablo 2: Rosacea tedavisinde etkisi araştırılan doğal bileşenler

Etkin Doğal Bileşenler	ROSACEA TEDAVİSİNDE ETKİ MEKANİZMASI
Azelaik Asit	KLK5 enzimini ve ROS üretimini inhibe ederek LL-37 düzeylerini azaltır; bu yolla inflamasyonu ve eritemi baskılar [6].
Ferulik Asit	Antioksidan ve UV koruyucu etkiler gösterir; transepidermal su kaybını (TEWL) azaltır ve cilt hidrasyonunu artırarak bariyer fonksiyonunu güçlendirir [7].
Kersetin	NF- κ B ve ICAM-1 sinyallerini baskılar; proinflamatuvar sitokin ekapresyonunu düşürerek inflamasyonu azaltır [10].
Çay Ağacı Yağı	Hücre zarını bozarak antimikrobiyal ve akarisit etki sağlar; <i>Demodex</i> yoğunluğunu düşürür ve foliküler keratine nüfuz edebilir [2].

REFERANSLAR

- [1] Farnell, A. ve DeM, C. (2013). Rosacea tedavisinde 54 quassia bitkisi içeriği doğal bir ilaç etkinliği ve toksisitesi değerlendirildi. *Klinik Farmakoloji Dergisi*, 32 (1), 64-69.
- [2] Luo, N. S. K., Long, X. X., Li, X., Yang, L., Griffin, R. C. & Darcy, J. C. (2018). Comparison of the efficacy of tea tree (*Malaleuca alternifolia*) oil with other current pharmacological management in human rosacea: A Systematic Review. *Pharmacology*, 149(14), 1287-1481.
- [3] Zhang, L. S., Guo, L. M., Wang, F. L., & Li, J. L. (2021). Phytochemical Profile and Anti-Inflammatory Activity of the Fraction from *Artemisia lavandulaefolia*. *Chemistry & Biodiversity*, 18(10), e2000090. [https://doi.org/10.1002/cbd.v.18\(10](https://doi.org/10.1002/cbd.v.18(10)
- [4] Wang, L., Zhang, Y., Chen, L., Yuan, D., Peng, X., Zhang, J., Li, X., & Yuan, C. (2016). A two-center randomized controlled trial of a regenerative mask as an adjunctive treatment for mild to moderate rosacea. *Journal of cosmetic dermatology*, 25(10), 3231-3236. <https://doi.org/10.1111/jocd.12443>
- [5] Vangori, A. R., Poretsky, A., Chak, A. K., Borey, W., & Srinivas, R. K. (2019). Dietary supplementation with turmeric polyphenol formulation decreases facial redness: a randomized double-blind controlled pilot study. *Journal of integrative medicine*, 17(3), 20-21. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.11.004>
- [6] Dall'Oglio, F., Turchio, A., Lazzarotto, F., Fabbrocini, G., Serrao, N., Chiodini, P., & Micò, G. (2021). A novel azelaic acid formulation for the topical treatment of inflammatory rosacea: A multicenter, prospective clinical trial. *Journal of cosmetic dermatology*, 20 Suppl 1(Suppl 1), 25-31. <https://doi.org/10.1111/jocd.14008>
- [7] Wang, X., Xie, Y., Zhu, H., Zhang, J., Li, M., Gu, W., Luo, X., Yuan, X., Zhang, D., & Mo, W. (2020). Ferulic Acid in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Randomized Controlled Study. *Journal of cosmetic dermatology*, 24(1), e1681. <https://doi.org/10.1111/jocd.14008>
- [8] Dall'Oglio, F., Turchio, A., Lazzarotto, F., Fabbrocini, G., Serrao, N., Chiodini, P., & Micò, G. (2021). A novel azelaic acid formulation for the topical treatment of inflammatory rosacea: A multicenter, prospective clinical trial. *Journal of cosmetic dermatology*, 20 Suppl 1(Suppl 1), 25-31. <https://doi.org/10.1111/jocd.14008>
- [9] Weber, T. M., Collier, R. J., Borey, A., Kelle, L., Turchio, N. S., Ryan, R. L., & Schockman, A. (2006). Skin texture, efficacy, and quality of life of patients with red facial skin using a skin care regimen containing Licorice. *A. Journal of cosmetic dermatology*, 5(2), 227-232.
- [10] Song, M., Wang, K., Huang, Y., Zhang, X., Yang, T., Zhao, K., & Zhan, G. (2023). Quercetin Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Cell Oxidative Stress and Inflammatory Response via Regulation of the TLR4-NF- κ B Signaling Pathway in Bovine Renal Epithelial Cells. *Toxins*, 15(8), 512. <https://doi.org/10.3390/toxins15080512>

ÖZET

Tropikal meyveler, insan sağlığı üzerinde güvenli bir seçenek olarak umut vadetmektedir. Bu nedenle tropikal meyvelerin farmakolojik etkilerine dair araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada Mango (*Mangifera indica* L.), Ananas (*Ananas comosus* L.), Papaya (*Carica papaya* L.), Çarkifalek (*Passiflora edulis* L.) meyveleri seçilerek bu meyvelerin biyolojik aktiviteleri literatür taraması yapılarak detaylıca incelenmiştir. Sonuç olarak Mango (*Mangifera indica* L.), Ananas (*Ananas comosus* L.), Papaya (*Carica papaya* L.), Çarkifalek (*Passiflora edulis* L.) meyveleri üzerinde antidiyabetik, antikanser, antioksidan, antiinflamatuar, yara iyileştirici, kardiyoprotektif, antihelmintik, anksiyolitik etki, sedatif etki gibi çalışmaların bulunduğu ortaya çıkmıştır.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tropikal meyveler, tropikal ve subtropikal bölgelerde yetişen bitkilerin meyveleridir. Türkiye’de de özellikle Akdeniz’in kıyı kesimleri olmak üzere yetiştirilimi yapılmaktadır. Son yıllarda artan sağlıklı ve doğal fonksiyonel gıdalara olan talep ile tropikal meyvelerin biyolojik özelliklerinin incelendiği, yurt dışında yapılan çalışmalarda mevcuttur. Ancak ülkemizde bu çalışmalara daha az rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı da Mango (*Mangifera indica* L.), Ananas (*Ananas comosus* L.), Papaya (*Carica papaya* L.), Çarkifalek (*Passiflora edulis* L.) meyvelerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılmasıdır [1].

BULGULAR

Yapılan literatür taramaları sonucunda, Mango (*Mangifera indica*), Ananas (*Ananas comosus*), Papaya (*Carica papaya*) ve Çarkifalek (*Passiflora edulis*) meyvelerinin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği ortaya konulmuştur [2-4].

ANTIİNFLAMATUAR

ANTİKANSER

ANTİMİKROBİYAL

ANTİDİYABETİK

ANTİKANSER

ANTIOKSİDAN

ANTIİNFLAMATUAR

KARDİYOVASKÜLER

TROPİKAL MEYVELER

ANTIOKSİDAN

YARA İYİLEŞTİRİCİ ETKİ

ANTİHELMİNTİK

SEDATİF VE ANKSİYOLİTİK ETKİ

MEYVE ADI	BİYOLOJİK AKTİVİTESİ	SONUÇLAR
MANGO (<i>Mangifera indica</i> L.)	Antioksidan	<i>M. indica</i> 'nın etanol ekstresinin antioksidan etkisi albino sıçanlarda (DPPH) testi kullanılarak belirlenmiştir. <i>M. indica</i> etanol ekstresinin antioksidan aktivitesi (%92) propil gallsitine (%91) kıyasla yüksek çıkmıştır ve IC ₅₀ değeri sırasıyla (8.3 µg/ml) ve (14.1 µg/ml) olarak bulunmuştur [5].
ANANAS (<i>Ananas comosus</i> L.)	Antimikrobiyal	Ananas meyve ekstresinin konsantrasyonlarının antimikrobiyal aktivitesi inhibisyon bölgesi çapı ölçülerek test edilmiştir. İki gram negatif (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella typhi</i>) ve bir gram pozitif bakteri (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır. Ekstrenin %5’lik ve %10’luk konsantrasyonları kullanılmıştır. En az etki 13 mm ile <i>Staphylococcus epidermidis</i> ’in %5’lik konsantrasyonunda görülmüştür. En çok etki 25 mm ile <i>Salmonella typhi</i> ’in %10’luk konsantrasyonunda görülmüştür [6].
PAPAYA (<i>Carica papaya</i> L.)	Yara İyileştirme Etkisi	<i>Carica papaya</i> latesinin yara iyileştirme yeteneğinin araştırılması için yapılan çalışmada dört eşit gruptaki diyabetik sıçanların eksizyonel yaraları sırasıyla papaya latesi, gentamisin, normal salin ve propilen glükol ile sarılmıştır. Dört tane de diyabetik olmayan kontrol grubu oluşturulmuştur. Papaya latesi kontrol grubunun en kısa iyileşme süresine (16 gün) sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır [7].
ÇARKİFELEK (<i>Passiflora edulis</i> L.)	Sedatif ve Anksiyolitik Etki	<i>Passiflora edulis</i> ’in suhi ekstresinin ve etanolik ekstresinin sedatif etkisi İsviçre albino farelerinde yükseltilmiş artı labirent (YAL) testi ve kendlinden aktivite (KA) testi kullanılarak test edilmiştir. YAL testinde ekstreslerin tek doz oral uygulamanın anksiyolitik benzeri etkilere yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. KA testi sonuçlarında verilen ekstreslerin farelerde motor aktiviteyi bozduğu ortaya çıkarılmıştır, bu sonuçlar YAL testi sonuçlarıyla uyumludur [8].

Şekil 1: Tropikal Meyvelerin Biyolojik Aktivitesi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tropikal meyveler, geniş bir farmakolojik etki yelpasesi sergilemektedir. Literatür bulgularına dayanarak, tropikal meyvelerin çeşitli biyolojik aktiviteleri olduğu ve bu aktivitelerin sağlık açısından koruyucu ve destekleyici potansiyele sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmada incelenen *Mangifera indica*, *Ananas comosus*, *Carica papaya* ve *Passiflora edulis* türleri, antidiyabetik, antikanser, antioksidan, antiinflamatuar, yara iyileştirici, anksiyolitik, sedatif ve kardiyovasküler etkileriyle dikkat çekmektedir. Bu çalışmada incelenen biyolojik aktiviteler arasında ise en dikkat çeken meyvelerin antioksidan etkileri olmuştur. Antikanser etkisinin de oksidatif stresin azaltılmasından kaynaklanabileceği ortaya konulmuştur. Ancak bu etkilerin çoğu preklonik düzeydedir (in vitro ve in vivo deneyel modellerde). Fitoterapiye daha yaygın kullanılması için insan temelli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Etkinlik, doza, biyo-yararlanım ve güvenlik konularında daha fazla çalışma yapılması, bu meyvelerin modern tıpa etkin birer doğal ajan olarak kullanılmalarının önünü açacaktır. Toplamda elde edilen bulgular, bu tropikal meyvelerin yalnızca besin olarak değil, aynı zamanda farmakolojik açıdan da önemli biyoaktif ajanlar içerdiğini ve bu yönüyle fitoterapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır [2-4].

REFERANSLAR

1. Mounir, Z. T., Abou, Z. M., & Kaya, A. (2022). Türkiye’de Akdeniz bölgesinde yetişen bazı tropikal meyvelerin biyolojik bileşenlerinin ve antioksidan kapasitelerinin analizi. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 3(2), 279-285.
2. Usluoglu, F. A., Dök, E. D., Udo, M. E., Elumelu, I. R., Olan, B. C., Usluoglu, O. C., ... & Ismail, E. I. (2023). Ethnobotanical uses, nutritional composition, phytochemistry and potential health benefits of *Carica papaya*. *Pharmaceutical Research-Modern Chinese Medicine*, 7, 100264.
3. Ding, J., Zhou, Y., Bai, M., Li, U., & Li, L. (2018). Antidiabetic and sedative activities of *Passiflora edulis* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 224(1), 148-153.
4. A. Nya, D. H., Nya, D. M., W. TTN, & B. T. (2018). *Mangifera indica* Vignakulanan Anti-Diabetic Aktivite İçin Etki Mekanizması. *Scientia Pharmaceutica*, 27 (2), 11.
5. Khatami, A. S., Elwanji, S. A., Ismail, A. M., Elshikh, A. A., Alsharif, A. A., Elwanji, F. A., Khatami, W. S., & Osman, E. E. (2024). Ethnobotanical Uses of *Mangifera indica* Protease against CCL₄-Induced Hepatotoxicity via Antioxidant Capabilities in Albino Rats. *Journal of Pharmacology*, 2024, 5230186.
6. Hammad, A. M., & G. Faisal, Z. (2017). Antimicrobial Activity of *Ananas comosus* Fruit Extract Against Some Pathogenic Bacteria. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*, 5(5), 298-301.
7. Ajayi, S., Rindim, S., & Ogunbiyi, E. I. (2015). *Carica papaya* latex accelerates wound healing in diabetic Wistar rats. *European Journal of Medicinal Plants*, 9(2), 1-12.
8. Ding, J., Zhou, Y., Bai, M., Li, U., & Li, L. (2018). Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 224(1), 148-153.

ÖZET

Yüzyıllardır terapötik amaçlı kullanılan karasal floranın biyoaktif bileşenlerine karşı gelişen direnç sebebiyle alternatif biyoaktif bileşen arayışları bağlamıştır. Okyanusun geniş ve farklı ekosistemi, tedavi edici potansiyel gösteren benzersiz biyoaktif bileşenler vadetmektedir. Marın organizmaların eczacılıktaki önemi ve erken madde olarak kullanılabilirliğini ortaya çıkarmak adına düzenlenen bu çalışma, marınların terapötik aktivitelerinin incelendiği araştırma makalelerinden derlenmiştir. Bu çalışma, marın organizmaların terapötik potansiyeline dair genel bir bakış açısı kazandırmayı hedeflemektedir. Çalışmada deniz çayırı, deniz yosunu, deniz anemону, mercanlar ve süngerler olmak üzere 5 marın organizma ve biyoaktifite ele alınmıştır. Deniz çayırındaki rosmarinik asit gibi metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) patojenine etkili bileşenleriyle, patojenin direnç geliştirdiği etkenlere alternatif sunabilme potansiyeli taşımalarıyla da dikkat çekmektedirler. Deniz çayırını antiviral, yosunlar antidiyabetik, mercanlar antitanser, süngerler antimikrobiyal ve anemonlar antinflamatuar etkileriyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Okyanus ekosistemindeki marın organizmaların bir çok hastalık için biyoaktif etken içerdiği ve antibiyotik direncine karşı alternatif etkenler sunabileceği, karasal floranın yetersiz kaldığı hastalıklara çözüm olabileceği ve eczacılıkta kullanılmak üzere araştırmaların devam etmesi gerektiği düşünülmektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Biriki alemi en eski çağlardan beri halk ilacı olarak kullanılmışlar ve geleneksel tedavi yöntemlerini temelini oluşturmışlardır (1). Bitkiler zamanla modern ilaçların da temelini oluşturur hale gelmiştir ve karasal floranın biyoaktif bileşenleri sıklıkla tedavide kullanılmıştır (2). Bu durum bazı hastalık sebebi organizmaların etkeni direnç geliştirmesine sebep olmuştur ve yeni biyoaktif bileşik arayışları bağlamıştır. Marın canlılar üzerine yapılan araştırmalar potansiyel biyoaktif metabolitler içerdiğini göstermiş ve çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Deniz ortamı henüz eczacılık alanında tam olarak var olamamıştır ancak yeni bileşikler için üzerinde çalışılmaya müsait güçlü bir kaynak olarak görülmektedir (1). Bu çalışma okyanus ekosistemindeki marın canlılar ve biyoaktif bileşenlerinin eczacılık alanındaki önemini öne çıkarmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla marın canlılar ve biyoaktif bileşenlerinin in vitro ve in vivo aktiviteleri ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalar derlenmiştir. Deniz çayırı, deniz yosunu, deniz anemону, mercanlar ve süngerler olmak üzere seçili 5 marın organizmanın biyoaktiviteleri incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Okyanusun geniş ve farklı ekosistemindeki marın organizmalar, tedavi edici potansiyel gösteren benzersiz biyoaktif bileşikler vadetmektedir (1). Yapılan çalışmalara göre marın organizmaların ve biyoaktif bileşenlerinin antiviral (1), antifungal (3), antidiyabetik(4), antitanser (5), antimikrobiyal (6), antinflamatuar (7), analjezik (8), antikoagulan (9) ve antiaritmik (10) etkileri incelenmiştir.

Marın Organizma	Yapılan Deney	Özellik	Özellik	Özellik	Özellik
Deniz Çayırı Cynodactylon canadense (1)	MRSA'ya karşı etkili ve etkili olan etkenler	Metabolik aktiviteyi gösteren etkenler MRSA ve MRSA'ya karşı etkili olan etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	MRSA'ya karşı etkili olan etkenler
Deniz Yosunu Sargassum sp. (4)	Etkenler ve etkenler	Metabolik aktiviteyi gösteren etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	MRSA'ya karşı etkili olan etkenler
Deniz Mercan Lithothamnion medusae (5)	Özellikler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	MRSA'ya karşı etkili olan etkenler
Deniz Süngeri Amphimedon coloniata (6)	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	MRSA'ya karşı etkili olan etkenler
Deniz Anemonu Adrenomedusa viridula (7)	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	Antiviral etkenler ve etkenler	MRSA'ya karşı etkili olan etkenler

TARTIŞMA VE SONUÇ

Okyanus ekosistemindeki çeşitlilik, araştırılmaya açık bir alan sunmakta ve gelecekteki çalışmalar için büyük bir potansiyel taşımaktadır. Olumlu yönlerine karşı marınların kullanımında sürdürülebilir hasat ve karmaşık elde etme süreçleri gibi zorluklar soru işaretlerine sebep olmaktadır ancak metabolik mühendislikler ve sentetik biyolojideki gelişmeler sürdürülebilir üretim için çözüm yolları oluşturabilir (2). Araştırma sonuçları, marın kaynaklı biyoaktif bileşenlerin, karasal floradan elde edilen etkenlere direnç geliştiren patojenlere karşı alternatif tedavi yöntemleri sunabileceğini ve karasal floranın yetersiz kaldığı yerleri tamamlayabileceğini göstermektedir (11). Çalışmalar devam ederse marın organizmaların sadece mevcut tedavi yöntemlerini desteklemekle kalmayıp aynı zamanda yeni ilaçların geliştirilmesinde de önemli bir kaynak olacağı gözler önündedir.

REFERANSLAR

1. Dönmez, N. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
2. Dönmez, N. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
3. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
4. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
5. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
6. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
7. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
8. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
9. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
10. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.
11. B. D. A. ve diğerleri. (2018). Deniz çayırından elde edilen etkenlerin etkenleri ve etkenleri. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 115-118.

[illegible]

ÖZET

Ödem, dokularda anormal sıvı birikimi sonucu oluşan ve yaygın olarak şişliklerle kendini gösteren klinik bir durumdur. Ödem; kalp, böbrek, karaciğer hastalıkları gibi ciddi sistemik sorunlardan, uzun süre ayakta kalma ya da hareketsizlik gibi daha basit nedenlere kadar birçok sebepten ortaya çıkabilmektedir. Bitkisel tedavi alanındaki gelişmeler ve yürütülen çalışmalar, bitkilerin biyolojik etkilerini daha iyi anlamamızı sağlamış; anti-inflamatuar, diüretik ve dolaşımı destekleyici özellikleri ile bazı bitkiler ödem tedavisinde öne çıkmıştır. Özellikle; ananas (*Ananas comosus* (L.) Merr.), meyan (*Glycyrrhiza glabra* (L.)), alo vera (*Aloe vera* (L.) Burm.f.), karanfil (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M. Perry), yeşil çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ve maydanoz (*Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss, Fl. Transsilv.) gibi bitkilerin ödem üzerine olumlu etkileri pek çok çalışma ile de desteklenmiştir. Günümüzde de ödem üzerine etkisi ile popülerleşen Bromelain enzimi içermesiyle ananas bitkisi dikkat çekmektedir. Bromelain enziminin, postoperatif inflammatuar ödemin ile yara ve yanık tedavisi, akne tedavisi, ağrı tedavisindeki öneminin yanı sıra ve antikanser etkileriyle de pek çok çalışmada hem kombine formları ile hem de tek başına kullanımıyla başarılı bulunmuştur. Bu nedenle bu çalışmada bazı bitkilerin ödeme karşı etkileri derlenmiştir.



GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda bitkisel ürünlerin tıbbi kullanımı, destekleyici tedavi seçenekleri arasında giderek daha fazla önem kazanmakta ve sentetik ilaçlara göre daha az yan etkilere sahip olduğu düşüncesi bitkisel ürünleri, sentetik ilaçlara göre daha tercih edilebilir kılmaktadır. Bitkiler, anti-inflamatuar, antimikrobiyal ve bağırsık gücendirici özellikleriyle pek çok hastalığın tedavisinde destekleyici rol oynar ve özellikle kronik hastalıklarda yaşam kalitesini artırabilirler. Bu çalışmada bazı bitkilerin ödem üzerindeki etkileri ile ilgili bilimsel çalışmalar derlenmiştir. Özellikle, ananas (*Ananas comosus*), meyan (*Glycyrrhiza glabra*), alo vera (*Aloe vera*), karanfil (*Syzygium aromaticum*), yeşil çay (*Camellia sinensis*) ve maydanoz (*Petroselinum*) bitkileri üzerinde durulmuştur (1-8).

Ananas bitkisi, içeriğindeki bromelain enzimi de ameliyat sonrası oluşan inflammatuar ödeme hem kombine formları ile hem de tek başına kullanımıyla başarılı bulunmuştur. Bromelain kullanımı ile NSAİİlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise bromelain kullanımının daha etkili bulunduğu gözlemlenmiş ve bitkisel tedavi adına olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ananas bitkisi ödem tedavisi dışında lipid düşürücü, kardiyoprotektif, antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal özellikleriyle de önemini göstermektedir (2-3). Yapılan bir çalışmada Ananas kabuğunun bitkisel çayı hazırlanmış, DPPH ve infüzyon yöntemiyle antioksidan ve antimikrobiyal özelliği araştırılmış. 80°C kurutma sıcaklığında yapılan ananas kabuğu çayının *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* türlerinin büyümesini baskıladığı gözlemlenmiştir (3).

BULGULAR

Tablolu Ödem üzerine etkili bazı bitkilerin çalışmaları

Kullanılan Bitki	Kullanılan Form	Farmakolojik Form ve Etkisi	Materyal ve Metot	Sonuç
Meyan (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Kök	Meyan kökü ekstraktı gargara	Mikrobiyal plak kaynaklı gingivitis hastalarında çift kör klinik çalışma yapılmıştır. 75 hasta üç gruba ayrılmıştır. Gruplara %1 meyan gargara, %0.2 klomeksidin ve plasebo uygulanmıştır.	Meyan kökü gargara diğer tıbbi tedavilerde itahap ve ödemin giderilmesinde etkili bulunmuştur (4).
Aloe vera (<i>Aloe vera</i>)	Yapraklar	Sulu ekstrakt	Wistar sıçanları kontrol, TBH, taşıyıcı, düşük doz Aloe vera ve yüksek doz Aloe vera olarak 5 gruba ayrılmıştır. Taşıyıcı ve Aloe vera sulu ekstraktı, Marmaris yodeni ile yaygın TBH indüksiyonundan 30 dakika sonra intraperitoneal olarak sıçan enjekte edilmiştir. 24 saat sonra banyı ödem, TGF- β , TNF- α IL-6 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüştür.	TBH grubunda IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre belirginde artmış. Aloe vera'nın banyı ödemi azaltıcı nöroprotektif etkisi gösterdiği sonucuna varılmıştır (5).
Karanfil (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Tanecikler	Bromelain ekstraktı	Pati ödemi olan Wistar sıçanlarına karanfil etanol ekstraktı verilmiştir. Sitokinler plazma ve karaciğerde standart hassasiyet ve kantum polarite ligandı ile ölçülmüştür.	Karanfil etanol ekstraktı, sıçanlarda inflammatuar kaynaklı pati ödemi azaltarak inflammatuar patolojiyi modüle etmede etkili bulunmuştur (6).
Yeşil çay (<i>Camellia sinensis</i>)	Yapraklar	Bromelain ekstraktı ve infüzyonu	20 erkek Beagle fareleri dört gruba ayrılmıştır. Gruplara aralıklı 15 mg/kg, 3.3 mg/kg furosemid, 70 mg/kg yeşil çay ekstraktı ve 70 mg/kg yeşil çay infüzyonu verilmiştir.	Furosemid kıyasla, yeşil çay yapraklarının etanol ekstraktı ve infüzyonunun diüretik etkileri anlamlı derecede farklı bulunmuştur (7).
Maydanoz (<i>Petroselinum crispum</i>)	Yapraklar	Sulu ekstrakt	20 Wistar sıçanı 5 gruba ayrılmış. %0.9 NaCl, 40 mg/kg furosemid, 500, 1000, 1500 mg/kg maydanoz yaprağı sulu ekstraktı verilmiş. Sonrasında böbrek fonksiyonları ölçülmüştür.	Maydanoz yaprağı sulu ekstraktı alan grup kontrol grubuna göre anlamlı idrar atar, sağlama, sonuçlar furosemid ile benzer bulunmuştur (8).

Tablolu Bromelain enzim ve kombine preparatlarının klinik çalışmaları

Materyal ve Metot	Sonuç
Bromelain Yirmi dokuz çekimli sıçanlar ödem olan 75 hasta 2 saatte cerrahi operasyon geçirmiştir. Birinde farklı dozlarda bromelain, diğerinde plasebo ile tedavi edilmiştir. 3 boyutlu yüz tarama sistemi ile şişlikleri tanımlanmıştır.	Bromelain'in etkin dozu olan 1000 FIF tedavisi yanısıra bulunmuş ve bromelain tedavisinin plaseboya göre belirgin etkililiği gösterdiği raporlanmıştır (9).
Bromelain-Amica jel Apk septoninoplasti sonrası ödem ve ekimozda Bromelain-amica ve kontrol grubu olmak üzere 30'er kişilik 2 grup oluşturulmuştur. VAS skoru ile bu iki grup karşılaştırılmıştır.	Bromelain ve amika jel kombinasyonu uygulamaları apk septoninoplasti sonrası periorbital ödem ve ekimozda anlamlı azalma görülmüştür (10).
Bromelain-Rutin-Mallotus Lentiblenil 52 hastaya 6 ay boyunca Bromelain, Rutin ve Mallotus kombinasyonu verilmiştir. 6 ay sonunda hastalar, Stammar (şarh), ekimozlar çevre ölçümü ve karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirilmiştir.	Tedavi alan hastaların kontrol grubuna kıyasla ekimozlar çevrelerinde ortalama 4.2 cm, yüzeysel kanama da ortalama %29 oranında azalma görülmüştür (11).
Bromelain-Rutin-Tripisin Mandibular üçüncü çukulu dış cerrahi olan 60 hasta iki gruba ayrılmıştır. İki gruba gönde diğer de Bromelain, Rutin ve Tripisin kombinasyonu verilmiştir. Diğer gruba NSAİİ (Diklofenak ve sermatopeptidaz kombinasyonu) verilmiştir. Tedavi sonunda hastalar VAS skoru ile değerlendirilmiştir.	NSAİİler ağrı üzerine daha etkili olduğu görüldü de Bromelain, Rutin ve Tripisin kombinasyonu ödem üzerine daha etkili olduğu raporlanmıştır (12).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ananas bitkisinde bulunan Bromelain enziminin tek başına ve kombine preparatların kullanıldığı çalışmalarda gerek kontrol grubuna gerek de NSAİİ'lere karşı yüksek etkili bulunduğu gözlemlenmiştir (9-12). Ananas bitkisi ödem dışında lipid düşürücü, kardiyoprotektif, antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal özellikleriyle de bilimsel çalışmalarda olumlu etkileri ile dikkat çekmektedir (12). Sonuç olarak, bromelain ve diğer bitkisel kaynaklı ürünlerin, ödem tedavisinde farmakolojik yaklaşımlara doğal ve güvenli bir alternatif sunma potansiyeline sahip bulunmuştur. Bu doğal ajanların anti-inflamatuar ve dolaşımı düzenleyici özellikleri, özellikle postoperatif ve inflammatuar kaynaklı ödemlerde destekleyici olarak değerlendirilebilir (2). Ancak bu etkinin klinik pratiğe güvenle yansıtılabilmesi için daha fazla randomize kontrollü, uzun vadeli ve standart doz belirlemeye yönelik bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR:

- Özdemir, R. (2016). Ödem: Nedenleri, Patofizyolojisi ve Tedavisi. *Archives Medical Research Journal / Arşiv Tıp Araştırma Dergisi*, 19(1), 57-112.
- Vailla, C., Mamm, M., Poir, L., & Bapiste, J. (2021). Bromelain, a Group of Proteolytic Complex Enzymes (*Ananas comosus*) and Their Potential Therapeutic and Clinical Effects: A Summary. *Food*, 10(10), 2249.
- Dev, Y. S. K., & Siman, C. I. E. (2023). *Pharmacological Activity of Ananas comosus (L.) Merr.* Cx. given post-harvest tea with a variety of drying temperatures. bioactive compounds, antioxidant activity and antimicrobial activity. *Food Research*, 7(4), 344-351.
- Molteni, T., Salehi, M., Saeedi, M., Elmaghrabi, H., Khazaei, Z., Moazzami, M., Rodrikhan, S., & Hekmatlou, M. B. (2019). Evaluation of anti-inflammatory effect of oral florice in comparison with chlorhexidine in population with gingivitis: A double blind clinical trial study. *East Medical Journal*, 30(2), 144-148.
- Mazhar Ghannay, Bahman Shuk, Mohammad Khakani, Zahra Roshanvar, Nedra Salami, Sara Shirozpour, & Fatemeh Alimohammadi. (2021). Anti-edema effect of Aloe vera leaf extract following traumatic brain injury: Role of pro-inflammatory cytokines. *Arabian Journal of Pharmacology*, 11(4), 380-393.
- Abdel, M. A., Adnan, T. O., Aljaghr, E. J., Alkhatib, A. F., Ibrahim, T. H., Alkhatib, A., Alkhatib, F. J., Aladodo, R. A., Abdulrahman, Y. A., Karam, F. A., Almaghrabi, S. A., Modesta, N. R., & Prasad, R. (2024). Syzygium aromaticum ethanol extract mitigates formalin-induced inflammatory oedema in vivo evaluation and molecular mechanism exploration. *South African Journal of Botany*, 172, 598-608.
- Agarwal, S., & Shukla, S. (2020). Comparative effectiveness of the ethanol extract and infusion of green tea leaves (*Camellia sinensis* L.) as a diuretic in male Swiss mice. *Pharmacology*, 102(2), 185-192.
- Ado, V., Kolto, K. B., Kamo, E. B. L. L., Konan, B. A., & Datta, J. Y. (2024). Assessment of the Diuretic Activity of Petroselinum Crispum Aqueous Leaves Extract in Water Rats. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 29(1), 36-41.
- Corrigendum: Perioperative Bromelain Therapy after Maxillary Teeth Extraction – a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-armed, Cross-Over Dose-Finding Study. (2017). *Phytotherapy Research*, 31(3), 515.
- Michalski, E., Forstner, A., & Cardona, M. (2013). Mallotus, Rutin and Bromelain in primary and secondary lymphedema. *Lymphology*, 52(4), 177-185.
- Shukla, S., Chandra, R., Sankaranarayanan, K., & Krishnan, M. (2023). Comparison of Efficacy of Combination of Bromelain, Rutin, and Tyrosinase with Sermatopeptidase on Postoperative Sequelae Following Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Cureus*, 15(11), e45833. <https://doi.org/10.7755/cureus.45833>

INTRODUCTION

Cytochrome P450 3A4 (4K9T) is a monomeric enzyme critical in drug metabolism, containing a catalytic heme group coordinated by Cys442 and hydrophobic pockets formed by residues such as Arg105, Phe213, and Phe304. This study investigates interactions between 4K9T and ligands (ritonavir, ketoconazole, erythromycin, cimetidine, fluconazole) using computational docking. A novel inhibitor, Cypblok, was designed to target the heme iron and hydrophobic regions, aiming to enhance therapeutic inhibition strategies.

MATERIAL AND METHOD

Protein Selection: The crystallographic structure of 4K9T (PDB ID: 4K9T) was retrieved from the Protein Data Bank.

Ligand Selection: Ritonavir, ketoconazole, erythromycin, cimetidine, and fluconazole were chosen as ligands.

Protein Preparation: Water molecules and heteroatoms were removed from 4K9T; polar hydrogens and charges were added using Chimera.

Ligand Preparation: SMILES codes obtained from PubChem; energy minimization performed in Chimera.

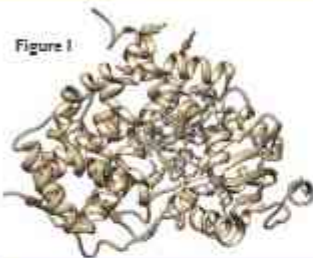
Docking Analysis: AutoDock Vina was used with a grid box (20×20×20 Å) centered on the heme group.

RESULTS

Key residues like Arg105, Phe213, Phe304, and Cys442 played central roles in ligand binding, with the heme Fe acting as a main coordination site. These results highlight the heme pocket's importance in CYP3A4 inhibition. The monomeric 4K9T protein (487 amino acids) features a central heme group (iron-porphyrin ring) and a bound 1RD inhibitor (Figures 1-2). Cys442 covalently anchors the heme's Fe atom via a thiolate bond, while Phe304 stabilizes the heme and facilitates substrate binding. Key substrate-binding residues include Arg105, Phe108, Phe213, Phe215, Phe220 (hydrophobic pocket), Ile120, Leu211, Glu308, and Val482.

Figure 1 shows the monomeric 4K9T crystal structure with the ritonavir analog bound as an inhibitor.

Figure 1



1. 4K9T Structure and Active Site
The 4K9T structure (487 amino acids) contains a heme group stabilized by Cys442 and Phe304, with hydrophobic pockets critical for substrate binding.

Figure 2 highlights the heme group's iron-porphyrin complex critical for catalytic activity. Table 1 details binding free energy (ΔG) and Fe-coordination interactions, with RMSD ± 1.5 Å (lower bound) indicating stable conformations and ± 2.5 Å (upper bound) for dynamic simulations.



Figure 2. 4K9T contains an iron atom and a pophyridine ring at its center.

Discussion & Conclusion

Ketoconazole and ritonavir exhibited the strongest binding to CYP3A4, consistent with known inhibitory profiles. The novel compound Cypblok showed comparable affinity through dual-site binding, including Fe coordination and π - π interactions. Its balanced ADME properties suggest good oral potential. These findings highlight Cypblok as a promising inhibitor candidate, warranting future experimental validation and potential optimization for selective CYP3A4 inhibition.

2. Ligand Docking Studies

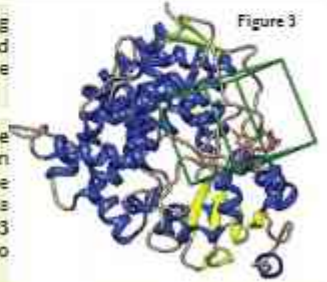
Ligand	ΔG (kcal/mol)	RMSD (Å)
Ritonavir	-12.5	0.7
Ketoconazole	-10.2	0.8
Erythromycin	-8.5	1.2
Cimetidine	-7.8	1.5
Fluconazole	-6.5	1.8

Table 1:

Table 1: Ritonavir and Ligand Binding to 4K9T
The binding conformations of ritonavir, erythromycin, cimetidine, and fluconazole to the 4K9T active site are shown. The conformation with the lowest ΔG value was identified as the most stable and used for further modeling, as illustrated in Figure 3.

Figure 3. Formation of the ligand binding site in the crystal structure of 4K9T and binding of ketoconazole to this site in the most suitable conformations.

As shown in Figure 3, Ketoconazole displayed 8 distinct conformations within the active site. The conformation with the lowest ΔG value (-10.2 kcal/mol) was selected for further analysis. Figure 3 depicts the binding of ketoconazole to 4K9T in its most favorable conformation.



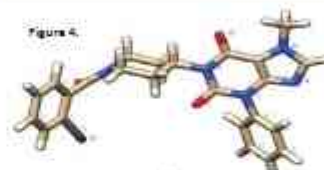
Docking studies revealed ritonavir as the strongest binder to 4K9T, with a binding free energy (ΔG) of -12.5 kcal/mol, achieved via Fe-coordination and π - π interactions with Phe304. Erythromycin exhibited hydrogen bonding with Arg105 and hydrophobic interactions with Phe108, while fluconazole disrupted heme group interactions. Table 1 summarizes the binding energies, RMSD values, and key interactions for all ligands.

3. 4K9T Receptor and Acarbose Ligand Interaction

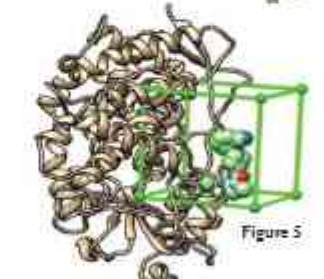
Following ketoconazole docking, erythromycin, cimetidine, and fluconazole were similarly analyzed. Cimetidine formed Fe coordination and H-bonds with Glu308, while fluconazole showed triazole-Fe interaction and H-bonding with Ser119. Table 1 summarizes ΔG , RMSD, and binding mechanisms.

Ligand	ΔG (kcal/mol)	RMSD (Å)	Key Interactions
Ritonavir	-12.5	0.7	Fe-coordination, π - π interactions with Phe304
Erythromycin	-8.5	1.2	H-bonds with Arg105, hydrophobic interactions with Phe108
Cimetidine	-7.8	1.5	Fe-coordination, H-bonds with Glu308
Fluconazole	-6.5	1.8	Triazole-Fe interaction, H-bonds with Ser119

4. Novel Inhibitor Design



A new ligand, Cypblok, was designed to target the heme iron (via purine derivatives) and hydrophobic pockets (via fluorophenyl groups). Figure 4 shows the chemical structure of Cypblok.



Cypblok docked into 4K9T with strong Fe-coordination at the N7 nitrogen of the purine ring, hydrogen bonding with Arg105, and π - π interactions with Phe213 and Phe304. Polar interactions with Glu308 further stabilized the complex. Figure 5 highlights the most favorable conformation of Cypblok bound to 4K9T, suggesting nanomolar-level inhibition potential.

REFERENCES:

- Wu, Y., Palencia, L., Ben Mounir, D., Bianchi, G., Laurin, T., Guorri, U., & Chiarini, L. (2024). Investigation of in silico studies for cytochrome P450 isoforms specificity. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 5260-5268.
- Güngör, K. (2024). Role of individual human cytochrome P450 enzymes in drug metabolism. *Pharmaceutical Science*, 78(8), 1120-1122.
- Seravani, S., Seravani, A., Ojani, S. R., Wang, X., Hwang, C. A., Volpe, D. A., & Zaitsev, L. (2025). Novel QM/MM model for prediction of reversible and time-dependent inhibition of cytochrome P450 enzymes. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1431184. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1431184>
- Singh, S., & Kumar, V. (2023). Human cytochrome P450 enzyme categorization based on its function. *ResearchGate*.

GENEL BİLGİLER

α -Glukozidaz, ince bağırsak lümeninde görev yapan ve disakaritlerin glukosa parçalanmasını sağlayan önemli bir hidrolaz enzimidir. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan glukoz, kana geçerek enerji metabolizmasına katılır. Bu enzimin aktivitesi, özellikle yemek sonrası (postprandiyal) glicemik yanıtı belirleyen temel faktörlerden biridir. Tip 2 diyabetli bireylerde α -glukozidaz aktivitesinin artması, kan şekeri düzeyini artırarak glicemik kontrolü zorlaştırır (1).

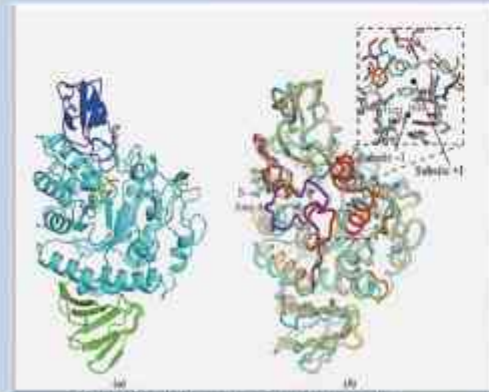
Enzim GH13 ailesine aittir ve üç temel domain içerir: A, B ve C. Bu yapısal bölümler, hem katalitik aktiviteyi hem de substratın tanınmasını sağlar. Aktif bölgede yer alan Glu, Asp ve His gibi amino asit kalıntıları, substratla doğrudan temas ederek bağlanma ve kataliz mekanizmasını yürütür. Bu kalıntılar, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler aracılığıyla inhibitörlerle de güçlü temaslara kurabilir (2).

Kristal yapı çalışmaları, α -glukozidazın üç boyutlu formunu yüksek çözünürlükle modelleyerek enzim-inhibitör etkileşimlerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle 5WY1 kodlu yapının çözünürlüğü 1.5 Å olup, bu yapı üzerinden yapılan modellemelerde Glu378, Asp327 ve Asp443 gibi kalıntıların bağlanma motifleri net biçimde tanımlanmıştır (3). Bu sayede, doğal veya sentetik bileşiklerin aktif bölgeye yerleşme biçimi detaylı olarak analiz edilebilmektedir.

Docking ve moleküler dinamik simülasyonlarda, bu kristal yapı hedef alınarak güçlü bağlanan moleküller ön taramadan geçirilmektedir. Bu da hem zaman hem maliyet açısından klasik biyolojik testlere alternatif olmaktadır (4).

Sonuç olarak, α -glukozidaz enzimi sadece postprandiyal glicemiyi düşürmesinde değil, aynı zamanda hedefe yönelik yeni nesil inhibitörlerin tasarımında da stratejik öneme sahiptir.

AKTİF BÖLGE MORFOLOJİSİ VE BAĞLANMA CEPLERİ



Şekil 1: 5WY1 enziminin genel kristal yapısı.

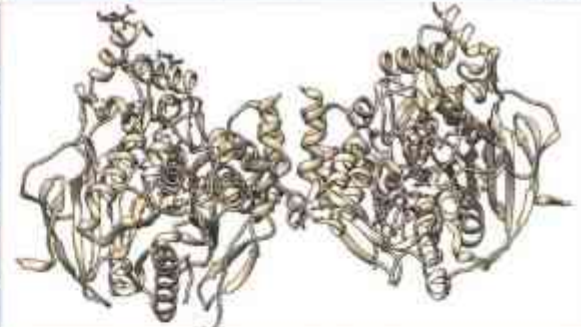
α -Glukozidaz enziminin aktif bölgesi, substratın doğru konumunda bağlanmasını ve hidrojen bağlarının gerçekleştirilmesini sağlayan yüksek özgüllüğe sahip yapısal bir bölgedir. Bu bölgede yer alan Glutamat (Glu), Aspartat (Asp) ve Histidin (His) gibi amino asit kalıntıları, bağlanma ve kataliz süreçlerinde rol oynar. Enzimin üç ana domaini (A, B, C), substratın tanınmasını destekleyen üç boyutlu bir yapı oluşturur.

Şeker ve arkaadamları tarafından geliştirilen 5WY1 kristal yapısı, bu aktif bölgenin pozisyonunu yüksek çözünürlükle göstermektedir. Glu378, Asp327 ve Asp443 gibi kalıntıların bağlanma ceplerinde substratla güçlü temas kurduğu gözlemlenmiştir. α -Heliks, β -sheet ve döngü bölgelerinden oluşan bu yapı, doğal inhibitörlerin hedefe doğru bağlanma modellerini modellemek için referans alınmaktadır. Şekil 1'de enzimin üç boyutlu genel yapısı ve bağlanma cepleri gösterilmiştir. Bu analizler, doğal ya da sentetik inhibitörlerin konumlarını belirlemek için önceden belirlenen edinebilir olarak sağlar (5).

Sonuç olarak, bu kristal yapı analizi, α -glukozidaz için geliştirilecek inhibitörlerin aktif bölgeye doğru bağlanma konformasyonları üzerinden tasarlanmasını mümkün kılmaktadır.

İNHİBİTÖRLERİN BAĞLANMA GÜÇLERİ VE ETKİLEŞİM PROFİLLERİ (3)

Ligand	AG (kcal/mol)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	Bağlanma Bölgesi	Etkileşimler
Epigallocatechin	-6.2	2.4	1.8	T1H-bağı, T1H-bağı, T1H-bağı	Glu276, Asp327, Asp443
Quercetin	-6.5	1.3	2.0	Substrat cepli	His112, His113, His114
Vagiflorin	-10.3	2.5	1.2	Katalitik çift (Asp214-Glu276)	Glu276, Asp214, Asp327
Hesperidin	-7.8	1.2	2.2	Glu276 bağlanma cepli	His112, Asp327, Asp443
Catechopentamerin	-6.0	2.8	1.6	Aktif bölge çifti	Glu276, Asp327, Asp443

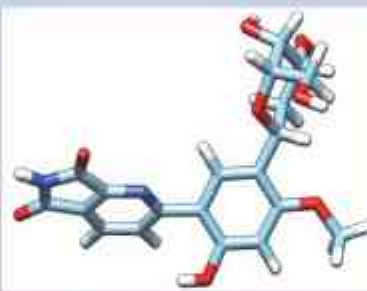


Şekil 4: α -Glukozidaz (5WY1) enziminin tüm bağlanma bölgesi. Tüm potansiyel inhibitörlerin bağlanma konumları atomik olarak modellenmiştir. (2)

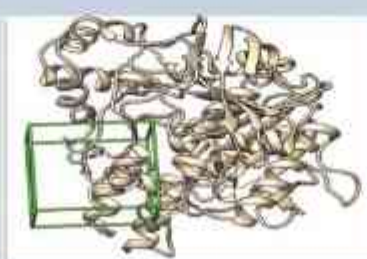
GENEL DEĞERLENDİRME VE SONUÇLAR

S	Score	RMSD (Å)	RMSD (Å)
1	-6.5	1.379	2.015
2	-6.7	1.494	2.171
3	-6.4	2.03	3.386
4	-6.3	2.0	2.80
5	-6.0	1.579	6.538
6	-4.9	2.809	0.154
7	-4.9	2.492	0.054
8	-4.9	2.344	0.609

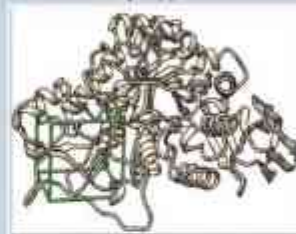
Table 1. Glukoblok-7'nin en uygun konformasyonu -6.0 kcal/mol bağlanma enerjisiyle 2. konumunda belirlenmiştir. (6)



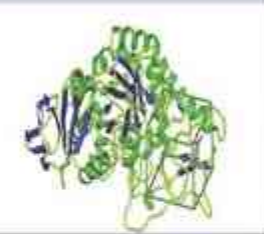
Şekil 2: Glukoblok-7 bileşiğinin yapısal formu. Glukofuran halkası ve benzimidazol grubu ile çift bölgeye bağlanma potansiyeli göstermektedir. (4)



Şekil 3: Epigallocatechin'in 5WY1 enzimiyle aktif bölge etkileşimi. Molekül, Glu276 ve Phe177 ile π - π ve hidrojen bağları kurarak aktif cebin içine yerleşmiştir. (2)



Şekil 5: Aynı etkileşimin yandan görünümü. Ligandın enzim ile α -heliks bölgelerine yakınlığı net biçimde izlenebilir. (2)



Şekil 6: Glukoblok-7'nin 5WY1 aktif bölgesiyle etkileşimi. Asp214 ve Glu276 ile hidrojen bağları, Phe177 ile π - π etkileşimi görülmektedir. (4)

Bu çalışmada α -glukozidaz enzimi ile potansiyel inhibitörlerin etkileşimlerinin in silico olarak değerlendirilmiştir. Glukoblok-7, Tablo 1'de görüldüğü üzere -6.0 kcal/mol bağlanma enerjisiyle en uygun konformasyonu göstermiştir. Şekil 1 ve 2'de bu modelin yapısı ve aktif bölgeye yerleşimi gösterilmiştir. Özellikle Asp214 ve Glu276 ile kurduğu bağlar sayesinde hedefe doğru bir profil sergilemiştir. Epigallocatechin, quercetin, hesperidin ve vagiflorin gibi bileşiklerin karşılaştırılması verileri Tablo 2'de sunulmuştur. En yüksek bağlanma enerjisine sahip epigallocatechin, Glu276 ve Phe177 ile olan etkileşimleri sayesinde en etkili inhibitör profili göstermiştir (Şekil 3-4). Ayrıca Şekil 5'te α -glukozidazın tüm bağlanma bölgelerinin genel yapısını birikte modellemiştir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, Glukoblok-7 ve epigallocatechin bileşiklerinin hem bağlanma skorum hem de yapısal ve farmakokinetik uyumlarının açısından α -glukozidaz enzimi için güçlü inhibitör adayları olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR:

- Chen H., et al. (2022). Analysis of potential of type 2 diabetes mellitus. The Lancet, 399(10211), 1000-1007.
- Durr A., et al. (2023). Molecular docking and ADMET profiling of novel inhibitors. Molecular, 37(12), 2024.
- Shen J., et al. (2018). Structural analysis of the α -glucosidase HsG. Acta Crystallographica Section D, 14(1), 1171-1179.
- Balta M. (2022). α -Glucosidase enzyme inhibition in silico study. Turkish Journal of Biochemistry, 47(1), 1-10.
- Cebeci A., et al. (2024). Digital bileşiklerin glukozidaz inhibitörleri olarak kullanılması. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 17(1), 1-10.
- Ozlu H., et al. (2016). Digoxigenin-based enzyme inhibition. International Journal of Molecular Sciences, 17(1), 1-10.

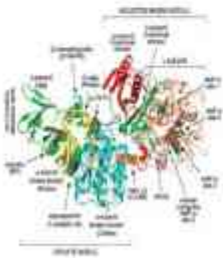
Glukoblok-7 bileşiği, SwissADME analizlerine göre farmakokinetik açıdan oldukça elverişli bir profile sahiptir. Lipinski'nin Beş Kuralı açısından değerlendirildiğinde, molekül uygun moleküler ağırlığa, sınırlı sayıda hidrojen bağlayıcı ve verici gruba sahiptir. Ayrıca logP değeri 2.31 ve topolojik polar yüzey alanı (TPSA) 84.92 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler, bileşiğin oral yolla alınabilirliğini ve biyoyararlanım potansiyelini desteklemektedir. Glukoblok-7, yapısal özellikleri ve farmasötik taşıma sistemlerine olan uyumu sayesinde α -glukozidaz enzimi için klinik gelişim açısından umut verici bir inhibitör adaydır.

ÖZET

Bu derleme çalışması kapsamında, enerji dengesi düzenleyicisi olan adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) enziminin Tip 2 diyabet patofizyolojisindeki rolü ve bu yolağı hedefleyen doğal takviyelerin potansiyel etkileri incelenmiştir. Resveratrol, berberin, kurkumin, kuersetin, alfa lipoik asit, tarçın özütü ile D, K, B ve E vitaminlerinin AMPK aktivasyonu yoluyla glikemik kontrolü iyileştirdiği, insülin direncini azalttığı ve metabolik komplikasyonları hafiflettiği, incelenen deneysel makalelerdeki bulgularla gösterilmiştir. Sonuçlar, AMPK'yi hedef alan doğal bileşiklerin Tip 2 diyabetin destekleyici tedavisinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

GİRİŞ

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), hücrel enerji dengesini sağlayan üç alt birimli (α , β , γ) bir enzim kompleksidir. α alt birimi fosforilasyonla katalitik görev üstlenirken; β alt birimi stabilite ve glikojen bağlanmasında, γ alt birimi ise hücre içi AMP/ATP oranını algılayarak enerji durumunu izlemekte görevlidir. Enerji yeterliliği durumlarında aktifleşen AMPK, glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırırken, yağ sentezi, protein sentezi ve glukoneogenez gibi enerji tüketen süreçleri baskılar. Bu yönüyle AMPK, Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde hedeflenen önemli bir metabolik düzenleyicidir (1,2).



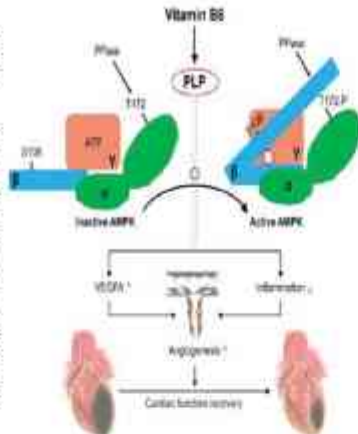
Şekil 1: AMPK enziminin heterotrimerik yapısı ve fonksiyonel bölgeleri (2)



Şekil 2: AMPK aktivasyon mekanizması ve metabolik etkileri (1)

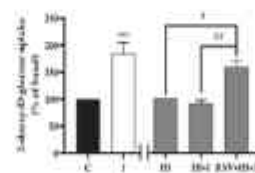
Vitamin B6 (PLP)

2025 yılında VB6 tedavisi uygulanan fareler üzerinde yapılan çalışma kapsamında VB6'nın AMPK'yi allosterik şekilde aktive ettiği gözlemlenmiştir. İnaktif AMPK formunda, ATP bağlanmış durumda bulunur ve fosfatazlar tarafından T172 bölgesi defosforile edilir. Ancak, Vitamin B6'nın etkisiyle, AMPK'nın yapısal değişiklikleri tetiklenir, bu da T172 bölgesinin defosforilasyonunu engeller ve AMPK'yi aktif hale getirir. Aktif AMPK, VEGFA üretimini artırarak angiogenez teşvik ederken, aynı zamanda inflamasyonu baskılar. Sonuç olarak bu süreç, diyabetle ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları destekler ve diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları üzerinde iyileştirici bir etki gösterir (4).



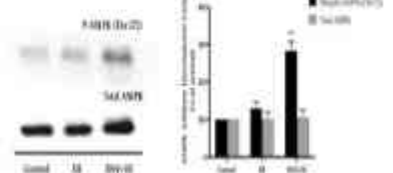
Resveratrol

2020 yılında L6 iskelet kası hücrelerinde yapılan in vitro çalışmada resveratrolün yüksek insülin (Hi) ile indüklenen insülin direnci üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve bu etkilerin hücrel düzeyde AMPK aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Deney kapsamında öncelikle L6 iskelet kası miyotipleri 24 saat boyunca yüksek dozda insüline (100 nM) maruz bırakılarak in vitro insülin direnci modeli oluşturulurken eş zamanlı olarak bir grup hücreye 25 μ M resveratrol yüksek doz insülin ile beraber aynı anda 24 saat süreyle uygulanmıştır (3).



Şekil 3: Resveratrolün yüksek insülinle indüklenen insülin direnci üzerindeki glukoz alımına etkisi (3)

BULGULAR



Şekil 4: Yüksek doz insülin ve resveratrolün AMPK fosforilasyonu ve ekspresyonu üzerine etkisi (3)

Alfa-Lipoik Asit (ALA)

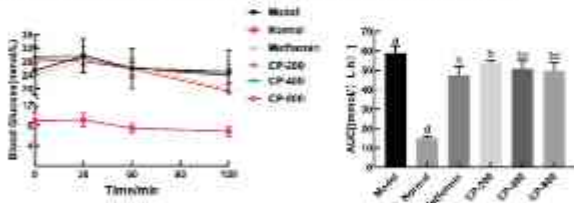
2022 yılında gerçekleştirilen deney kapsamında şekil, diyabetik periferik nöropati (DPN) oluşturulan sıçanların şiyatik sinirlerinde gözlenen histopatolojik değişimleri ve TUNEL analiziyle belirlenen apoptoz düzeylerini göstermektedir. (a) DPN grubunda sinir dejenerasyonu ve TUNEL-pozitif apoptoz işaretli hücrelerde belirgin artış izlenirken, ALA uygulanan grupta bu bozulmalar gerilediği, hücrel yapının iyileştiği ve apoptoz oranının anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir. (b) Grafiksel analizde, DPN grubuna kıyasla ALA uygulanan grupta TUNEL-pozitif hücre yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu bulgular, ALA'nın diyabetik nöropatiye karşı belirgin sinir koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır (5).



Şekil 5: a-Lipoik asit tedavisinin diyabetik periferik nöropati modelinde şiyatik sinir yapısı ve apoptoz üzerine etkisi (5)

Tarçın

2023 yılında yapılan bu çalışmada, tarçın tozu (CP), diyabetik fareler üzerinde 8 hafta boyunca uygulanması sonucu glukoz metabolizmasını düzenleyen mekanizmalar incelenmiştir. Deney sonucu elde edilen veriler yanda tablodaki gibidir:



Şekil 6: CP tedavisinin OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) üzerindeki etkileri (6)

Tablo 1: Tarçın tozunun T2D parametreleri üzerine etkisi (6)

Parametre	Model (Diyabetik Tedavisiz)	CP-300 (mg/kg)	CP-400 (mg/kg)	CP-800 (mg/kg)	Kontrol Grubu (Sağlıklı)
Açlık Kan Glukozu (mmol/L)	20.25 ± 2.87	22.26 ± 1.82	23.20 ± 2.15	17.82 ± 2.87	4.22 ± 0.87
Açlık Açlık	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.01	0.70 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.78 ± 0.06
İnfüzyon Sıvısı (mg/mL)					
OGTT AUC (mmol/L.g)	55.83 ± 3.82	52.88 ± 0.88	50.64 ± 2.88	48.88 ± 4.28	32.00 ± 2.22

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında, Tip 2 diyabetin yönetiminde enerji dengesinin korunmasında kilit rol oynayan AMPK enzimi ve bu yolağı hedefleyen doğal bileşiklerin etkileri değerlendirilmiştir. Resveratrol, berberin, kurkumin, quercetin, alfa-lipoik asit, tarçın özütü ile D, K, B ve E vitaminlerinin AMPK aktivasyonunu farklı mekanizmalarla tetikleyerek glukoz metabolizması, lipid regülasyonu, inflamasyon ve otofaji gibi süreçleri düzenlediği görülmüştür. Bulgular, bu bileşiklerin hücre tipi ve doz bağımlı etkiler gösterebildiğini ortaya koymakta, AMPK'nın kişiselleştirilmiş tedaviler için önemli bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Doğal kaynaklı takviyelerin AMPK aktivasyonu yoluyla metabolik parametreleri iyileştirme potansiyeli, hem tedaviye yardımcı hem de önleyici stratejiler açısından umut vericidir.

REFERANSLAR:

1. Kim J, Yang Q, Kim Y, Kim J, Ma L. AMPK activation: Mechanisms of action and physiological activities. Vol. 48, *Biogerontology and Molecular Medicine*. Taylor Publishing Group; 2014.
2. Yan C, Zhang H, Gu H, Ma L, Zhang K. Structure and physiological regulation of AMPK. Vol. 12, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
3. Vlachouli F, Das S, Zhang H, Zhang A, Takeda K. Activation of high-energy-induced cellular death by increased cellular energy is linked to activation of AMPK and inhibition of GLUT4 translocation. *Metabolism*. 2023 Apr 1;121.
4. Wang XQ, Yu X, Wang QW, Bai W, Tan ZH, Chen L, et al. Vitamin B6 allosterically activates AMPK to promote posthepatic angiogenesis in mice. *Eur J Pharmacol*. 2023 Apr 12;942.
5. Zhang Y, Zhang D, Zhang X, Tian J, Ai F, Zhang W, et al. Alpha-lipoic acid activates AMPK to protect against oxidative stress and apoptosis in role with Akt/mTOR pathway. *Biomedicine*. 2022 Mar 1;13(1):95-105.
6. Liu Y, Liu X, Zhang Q, Wang W, Yang W, Liu X, et al. Effects of Curcumin on Glucose Metabolism in Diabetic Mice and Its Molecular Mechanism. *Food*. 2022 Oct 1;12(10):205.



- Sharma, K. (2019). Acetylcholinesterase inhibitors and neurodegeneration. *Journal of Molecular Neuroscience*, 63(3), 211-225.
- Togawa, Y. (2001). of regions affecting substrate specificity. *Journal of Biological Chemistry*, 276(27), 19059-19066.
- Chen, X., Hargrave, J., & Mennart, J. (2004). Molecular modeling of donepezil binding to AChE. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(14), 3773-3778.
- Önderliński, A., Banek, D., Kowman, C., Ariel, N., Sagall, Y., Vekic, B., & Shefferson, A. (1993). Functional architecture of acetylcholinesterase: Identification/Natural AChE inhibitors and their neuroprotective roles in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 854321.
- Friedrich, L., & Swanness, N. C. (2021). Acetylcholinesterase: Mechanism of catalysis and inhibition. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7), 1105-1115.
- Vincentopoulos, K. G., & Peppasoglou, S. G. (2020). Current and future treatments for Alzheimer's disease: An update. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 1-10.
- Darvash, S., Hopkins, D. A., & Gault, C. (2003). Neurobiology of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 17(2), 133-156.

INTRODUCTION

Amylases play a crucial role in starch metabolism by catalyzing its breakdown into simpler sugars. Sweet potato β -amylase (1FA2) is a calcium-stabilized homotetrameric enzyme, with Glu186 and Asp97 as key catalytic residues. In this study, molecular docking was used to assess the binding of known inhibitors—hydroxyfasudil, acarbose, luteolinidin, kojic acid, and 1,2-dihydroxyanthraquinone—to 1FA2. Additionally, a novel inhibitor, Amyloblock4, was designed in silico, showing strong dual-site binding affinity. These results enhance our understanding of β -amylase inhibition and support its potential use in starch metabolism research and related applications.

MATERIAL AND METHOD

Protein Selection: The 1FA2 protein (sweet potato β -amylase) was retrieved from the Protein Data Bank for study.

Preparation of Protein and Ligands: The 1FA2 protein and ligand structures (from PubChem SdILES) were prepared and energy-minimized in Chimera, then saved in Mol2 format for docking.

Docking with UCSF Chimera (1.19): The binding site of 1FA2 was defined from its X-ray structure, and ligand interactions were analyzed using AutoDock Vina.

Grid Box Preparation: The active site for docking was determined based on the crystal structure, with a grid box size of $20 \times 20 \times 20$.

ADME Properties: The SwissADME online server was used to calculate the biochemical and pharmacokinetic properties of the selected ligands.

RESULTS

Sweet potato β -amylase (1FA2) is a starch-degrading enzyme with critical active site residues Glu186 and Asp97, stabilized by calcium-binding Asp102 and Asn105. Using Chimera 1.19, this study analyzed the interactions of hydroxyfasudil, acarbose, luteolinidin, kojic acid, and 1,2-dihydroxyanthraquinone as potential inhibitors of 1FA2.

1FA2 Receptor and Hydroxyfasudil Ligand Interaction

Hydroxyfasudil ligand pairs with 1FA2 receptor in 8 different conformations (Figure 1).

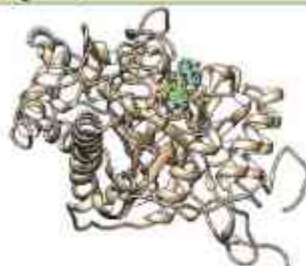


Figure 1. shows hydroxyfasudil binding to the 1FA2 receptor in eight conformations. Table 1 provides RMSD values, with ≤ 1.5 Å (lower bound) indicating acceptable stability and ≤ 2.5 Å (upper bound) denoting stable dynamic simulations.

Conformation	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table 1: Hydroxyfasudil Binding to 1FA2

The binding conformations of hydroxyfasudil to the 1FA2 active site are shown. The conformation with the lowest ΔG value was identified as the most stable and used for further modeling, as illustrated in Figure 2.

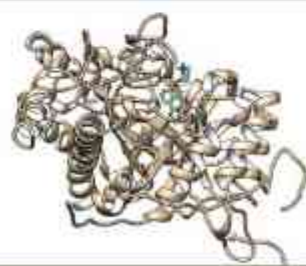


Figure 2. Interaction of 1FA2 receptor and hydroxyfasudil ligand in the most favorable conformation, stick model.

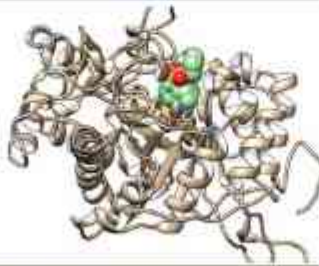


Figure 3. Interaction of 1FA2 receptor and hydroxyfasudil ligand in the optimal conformation, spacefill model.

1FA2 Receptor and Acarbose Ligand Interaction

Acarbose ligand pairs with 1FA2 receptor in 8 different conformations

Conformation	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table 2. Conformations of acarbose binding to the 1FA2 active site.

The conformation with the smallest ΔG value was selected as the most suitable conformation for binding to the 1FA2 receptor (Figure 3, Figure 4).

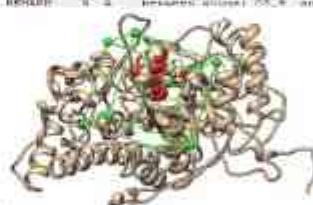


Figure 4. Interaction of 1FA2 receptor and acarbose ligand, in grid box.



Figure 5. Interaction of 1FA2 receptor and acarbose ligand.

Acarbose and hydroxyfasudil binding studies were also performed with luteolin, kojic acid and 1,2-dihydroxyanthraquinone (Table 3)

Inhibitor	ΔG (kcal/mol)	RMSD (Å)	Binding Site	Mechanism of Action
Acarbose	-6.5	1.3 / 2.5	Substrate pocket (Tyr344, Glu186)	Pseudo-irreversible inhibitor
Hydroxyfasudil	-6.8	1.3 / 2.5	Allosteric site	Calcium disrupts binding
Luteolin	-7.1	1.3 / 2.1	Near Trp49	π - π stacking
Kojic acid	-5.8	1.7 / 2.5	Glu186 H-bond	Metal ion (Ca^{2+}) block
1,2-Dihydroxyanthraquinone	-7.3	1.4 / 2.2	Hydrophobic pocket (Trp340)	Competitive inhibition

Identification of a New Ligand for 1FA2 Inhibition

By analyzing these interactions and functional groups, the compound 4-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-(pyridin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-one (Figure 5) was proposed as a new inhibitor suitable for 1FA2.

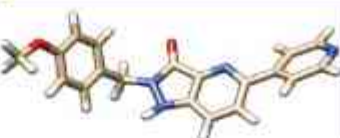


Figure 6. 4-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-(pyridin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-one (amyloblock4), the first inhibitor designed for 1FA2 receptor.

Modeling of 1FA2 and Amyloblock4

1FA2 and Amyloblock4 were modeled using the Chimera 1.19 software. Eight different conformations were generated for Amyloblock4 (Table 4). The conformation with the lowest free energy (ΔG) and acceptable RMSD values (RMSD lb ≤ 1.5 Å, RMSD ub ≤ 2.5 Å) was identified as the most suitable model (Figure 6).

Conformation	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)	RMSD (Å)
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

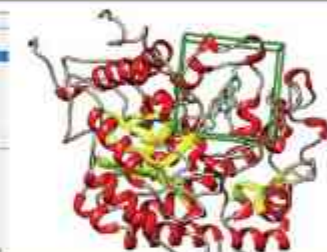


Figure 7. Amyloblock4 may act as a novel β -amylase inhibitor by binding both the catalytic and substrate sites, forming key hydrogen bonds with Glu186 and Asp97, π - π interactions with Trp49 and Tyr344, and additional polar contacts enhancing binding affinity.

Discussion and Conclusion

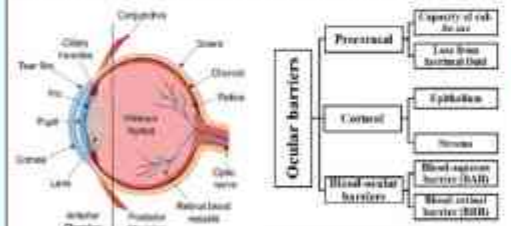
Amyloblock4 is predicted to act as a competitive inhibitor with a binding energy of -7 to -8 kcal/mol and RMSD < 1.4 Å. Unlike inhibitors in the literature (acarbose, kojic acid) amyloblock4 targets both the catalytic and substrate recognition sites of β -amylase, suggesting high specificity. Therefore, it may serve as a potential pesticide or be useful in starch metabolism research.

GİRİŞ

Bu çalışmada; Oküler uygulanan lipit bazlı sistemleri, bu lipit bazlı sistemlerin üretim yöntemlerini, oküler uygulama zorluklarını ve onların biyoyararlanım, stabilite ve etkinlik üzerine olan etkilerini detaylı bir şekilde incelemesine odaklanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

1) Görün Anatomik Yapısı ve Oküler Uygulamada Zorluklar



Şekil 1.1: Gözün anatomik yapısı¹

Şekil 1.2: Oküler bariyerler²

2) Lipit Bazlı Sistemler

Lipitler, hem hidrofobik hem de amfipatik yapıları sayesinde oküler ilaç taşıyıcısı olarak önemli avantajlar sunar. Lipit bazlı nano taşıyıcılar, ilacın çözünürlüğünü, biyoyararlanımını ve geçirgenliğini artırarak daha kontrollü salınım sağlar. Kornea ve retina gibi göz bariyerlerinin hem hidrofobik hem de hidrofilik özellikleri, ilaçların geçişini etkiler. Bu nedenle, lipit bazlı sistemler bu anatomik engelleri aşmakta etkilidir. SLN, NLC, lipozom, mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonlar başlıca lipit bazlı taşıyıcılardır.³

2.1) Katı Lipit Nanopartiküller

SLN'ler, 10-1000 nm boyutlarında, biyolojik olarak parçalanabilen lipitlerden oluşan kolloidal sistemlerdir. Düşük toksisite, yüksek biyoyararlanım, kontrollü salım ve sterilizasyona uygunluk gibi avantajlarıyla özellikle oküler ilaç taşımada etkilidir.⁴

2.2) Nanoyapılı Lipit Taşıyıcı

Nanoyapılı taşıyıcılar (1-1000 nm), ikinci nesil NLC'ler, SLN'lerin sınırlılıklarını aşmak için sıvı lipit eklenerek oluşturulmuştur. Bu yapı, kristal düzensizlik sayesinde daha yüksek etkin madde yüklemesi ve stabilite sağlar.⁵

2.3) Lipozomlar

Lipozomlar, amfifilik fosfolipitlerin kendiliğinden organize olmasıyla oluşan küresel yapılardır. Hem hidrofilik hem lipofilik ilaçları taşıyabilir, biyoyararlanım, biyobozunur ve güvenlidir.⁶

2.4) Mikroemülsiyonlar

ME'ler, yağ, su ve yüzey aktif maddelerden oluşan, optik olarak şeffaf ve termodinamik olarak kararlı nano sistemlerdir (<100 nm). Düşük arayüzey gerilimi sayesinde enerji gerektirmeden oluşurlar. Ancak, sadece sıvı ve düşük erime noktalı bileşenlerle hazırlanabilir.⁷

2.5) Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, genellikle 100-400 nm boyutunda, kinetik olarak stabil ancak termodinamik olarak kararsız damlacık sistemleridir. Yüksek enerjiyle hazırlanır. W/O, O/W veya W/O/W gibi faz dağılımlarıyla sınıflandırılır. Emülgatör seçimi HLB değeri, çözünürlük ve emülsifikasyon kapasitesine bağlıdır.⁸

TARTIŞMA VE SONUÇ

Oküler ilaç taşıma amacıyla geliştirilen lipit bazlı sistemler, kontrollü ve hedeflenmiş ilaç salını, artırılmış korneal permeabilite ve biyoyararlanım gibi farmakokinetik avantajlar sunarak tedavi etkinliğini artırmaktadır. Lipit nanopartiküller, lipozomlar ve emülsiyon temelli yapılarla formüle edilen bu sistemler, terapötik yanıtı güçlendirirken advers etkileri minimize etmektedir. Bununla birlikte, klinik uygulamalarda transilyonnel başarımın artırılabilmesi için ileri düzey formülasyonel optimizasyonlar ve geniş ölçekli klinik validasyonlar gereklidir.

BULGULAR

Tablo 1: Derlemede incelenen çalışma sayıları

LİPİT TİPİ	PREKLİNİK ÇALIŞMA	KLİNİK ÇALIŞMA
KATI LİPİT NANOPARTİKÜL	17 ÇALIŞMA	0 ÇALIŞMA
NANOYAPILI LİPİT TAŞIYICI	38 ÇALIŞMA	0 ÇALIŞMA
LİPOZOM	20 ÇALIŞMA	11 ÇALIŞMA
MİKROEMÜLSİYON	15 ÇALIŞMA	2 ÇALIŞMA
NANOEMÜLSİYON	13 ÇALIŞMA	5 ÇALIŞMA

Tablo 2: Oküler uygulanan lipit bazlı sistemlerin literatür taramasına ait bulgular

İLAÇ	LİPİT TİPİ	KULLANIM AMACI	SONUÇ
METRANİDAZOL	KATI LİPİT NANOPARTİKÜL	GÖZ HASTALIKLARI	UZUN SÜRELİ İLAÇ SALIMI
KLARİTROMİSİN	KATI LİPİT NANOPARTİKÜL	ANTİBİYOTİK	GEÇİRGENLİĞİ ARTIRMA
ETOPOSİD	KATI LİPİT NANOPARTİKÜL	POSTERİOR GÖZ HASTALIKLARI	KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI
APIGENİN	NANOYAPILI LİPİT TAŞIYICI	KURU GÖZ HASTALIĞI	UZUN SÜRELİ İLAÇ SALIMI
NATANENİN	NANOYAPILI LİPİT TAŞIYICI	FUNGAL KERATİT	KORNEAL PENETRASYON ARTIŞI
TRİAMETNOLOL ASETONİD	NANOYAPILI LİPİT TAŞIYICI	ÜVEİT	KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI
TAKROLİMUS	LİPOZOM	KURU GÖZ HASTALIĞI	MUKOADEZYONDA ARTMA
ANTI VEGF	LİPOZOM	MAKULA DEJENERASYONU	KORNEAL GEÇİRGENLİK ARTIŞI
SİTİKOLİN	LİPOZOM	GLOKOM	KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI
SİTTİNİB	MİKROEMÜLSİYON	KORNEAL NEOVASKULARİZASYON	KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI
TOBRAMİSİN DEKSAMETAZON	MİKROEMÜLSİYON	ANTERİOR GÖZ HASTALIKLARI	BIYOPARARLANIMDA ARTMA
SORAFENİB	MİKROEMÜLSİYON	KORNEAL NEOVASKULARİZASYON	KORNEAL GEÇİRGENLİK ARTIŞI
İTRAKANAZOL	NANOEMÜLSİYON	ANTI FUNGAL	SÜREKLİ SALIM
ETOPOZİD	NANOEMÜLSİYON	RETİNOBLASTOMA	BIYOPARARLANIMDA ARTMA
DASATİNİB	NANOEMÜLSİYON	KORNEAL NEOVASKULARİZASYON	PERMEABİLİTEDE ARTMA

Tablo 3: Klinik çalışması yapılan lipit bazlı formülasyonlar

İLAÇ	LİPİT TİPİ	UYGULAMA AMACI	ÇALIŞMA TÜRÜ	DURUM	SPONSOR
SİKLOSPORİN	MİKRO-EMÜLSİYON	KURU GÖZ SENDROMU	FAZ IV	SONUÇLANMADI	SAMSUNG TIBBİ MERKEZ
LATANOPROST	LİPOZOM	GLOKOM	FAZ II	SONUÇLANDI	PEREGRİNE GÖZ
SİROLİMUS	LİPOZOM	KURU GÖZ SENDROMU	FAZ I	SONUÇLANMADI	VALANSİYAN ÜNİVERSİTESİ
DİFLUPREDNAT	NANO-EMÜLSİYON	KATARAKT	FAZ IV	SONUÇLANMADI	POEN LABORATUVARI
KLOBETAZOL PROPİONAT	NANO-EMÜLSİYON	KATARAKT	FAZ III	SONUÇLANDI	SALVAT
BRİMONİDİN	NANO-EMÜLSİYON	KURU GÖZ SENDROMU	FAZ III	SONUÇLANDI	OCUGEN
SYSTANE	NANO-EMÜLSİYON	KURU GÖZ SENDROMU	FAZ II	SONUÇLANMADI	HONG KONG ÜNİVERSİTESİ
TRİMİX	LİPOZOM	KURU GÖZ SENDROMU	FAZ II / FAZ III	SONUÇLANMADI	SEVİLE ÜNİVERSİTESİ
OZODROP	LİPOZOM	KATARAKT	FAZ IV	SONUÇLANMADI	MOLISA ÜNİVERSİTESİ
LATANOPROST	LİPOZOM	ALT GÖZ HASTALIĞI	FAZ I	SONUÇLANMADI	PEREGRİNE GÖZ
LİPOSIC/ TEARS NATUREL FORT	LİPOZOM	KURU GÖZ SENDROMU	KARŞILAŞTIRMA	SONUÇLANMADI	HUAXIA GÖZ HASTANESİ

REFERANSLAR:

1. Ahmed, S., Amin, M. M., & Sayed, S. (2023a). Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech*, 24(2), 66.
2. Huo, H., Li, S., Xu, M., Zhong, Y., Fan, W., Xu, J., Zhao, T., Ji, J. Y., Li, J., & Yin, E. (2023). Polymer- and lipid-based emulsions for ocular drug delivery: Current status and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 196, 114770.
3. Yoon, M. G., C. V., & Muthukrishna, L. A. (2024). Characterization and Preparation of Solid Lipid Nanoparticles and Nanoemulsion Lipid Carriers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(4), 189-211.
4. Beldin-Greiner, E., López-Cerdillo, A., Higuero-Capote, I., Vázquez-Fernández, I. B., & Vázquez-Cerdado, A. A. (2012). Nanoemulsions: review, clinical developments in liposomal applications. *Cancer Nanotechnology*, 10(1), 11.
5. Tazawa, G., Matsuo, H., Schinner, D., Angewies, R., & Palazzi, G. (2020). Microemulsion Microstructures: A Tutorial Review. *Nanomaterials*, 10(9), 1637.

ÖZET

Amaç: Epilepsi, nöbetlerle seyreden yaygın bir nörolojik hastalıktır. Dünya çapında 60 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Zonisamid (ZNS), epilepsi tedavisinde kullanılan ve farklı etki mekanizmalarına sahip bir antiepileptik ilaçtır. ZNS'in suda çözünürlüğü düşüktür. Bu sorunu aşmak amacıyla, ZNS için oral yolla kullanılabilecek Nanoyapılı Lipid Taşıyıcılar'ın (NLT'ler) geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: NLT'ler mikroemülsiyon metodu kullanılarak hazırlanmıştır. On formülasyon çalışmalarıyla belirlenen formülasyonlar ZNS ile farklı miktarlarda yüklenerek uygun dozaj miktarı bulunduğundan sonra %1 asetik asit içeren %1'lik kitosan çözeltisi ile farklı konsantrasyonlarda kaplama yapılmıştır. **Bulgular:** Gerçekleştirilen karakterizasyon çalışmaları neticesinde ideal formülasyon NLT-4 350 2K olarak bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak ZNS yükü NLT formülasyonları başarı ile hazırlanmıştır. *In vitro* karakterizasyon çalışmaları neticesinde epilepsi yönetiminde oral uygulamaya yönelik formülasyonların geliştirilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: zonisamid, nanoyapılı lipid taşıyıcı, epilepsi

GİRİŞ

Epilepsi tedavisinde kullanılan ZNS'in suda çözünürlüğü düşüktür [1]. Çalışmanın amacı ZNS'in çözünürlük sorunu lipid bazlı nanot taşıyıcı kullanarak ortadan kaldırmak, çözünürlüğünü dolayısıyla absorpsiyonunu ve biyoyararlanımını artırmak için NLT formülasyonları geliştirmek ve karakterize etmektir [2].

MATERYAL-METOT

Kullanılan Kimyasal Maddeler: Koliphor P188, BASF SE (Almanya), Span 20, Merck Millipore (Almanya), düşük moleküllü ağırlıklı kitosan 20000 cp, Sigma-Aldrich (Amerika) asetik asit (glasiyal), ISOLAB Chemicals (Almanya), sodyum klorür (Sigma, ABD), pepsin enzimi (Sigma, ABD), hidroklorik asit (Merck, Emsure, Almanya), monobazik potasyum fosfat (Merck Millipore, Almanya), sodyum hidroksit (Merck Millipore, Almanya), pankreatin enzimi, susuz sodyum asetat tuzu (Merck, Almanya), polietilen glikol 400 (Tekkim, Türkiye), Tween 80 (Sigma, Almanya), ZNS (LIBA LABORATUARLARI A.Ş.), etanol (Sigma, Almanya), metanol (Sigma, Almanya), suppcaire (Cattefosse Fransa), oleik asit (Sigma, Almanya) tarafından temin edilmiştir.

ZNS'in UV ve HPLC Analizi

ZNS'in Lipit/Su Partisyon Katsayısı Tayin: 5 mL distile su ile 5 mL n oktanol karıştırılıp içerisine 10 mg ZNS ilave edilmiştir. 72 saat karıştırılmış ve su fazı ayrılıp HPLC yöntemi ile ZNS tayini yapılmıştır.

NLT Formülasyonlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu: Lipit fazı için katı lipit suppcaire, sıvı yağ olan oleik asit, surfaktan olan span 20 ve tween 80, üzerine %96'lık etanol ve PEG 400 eklenerek 70 °C'de eritilmiştir. Sulu faz için %2,5'lik P188 çözeltisi eklenmiştir. Sulu surfaktan karışımı, lipit-surfaktan karışımına 30.000 rpm'de homojenizatör altında damlanıp eklenmiş ve 10 dakika beklenmiştir. Elde edilen sıcak emülsiyon, soniktör kullanılarak 5 dakika boyunca 20 mL 4 ± 0,5 °C distile su içerisinde damla damla dağıtılmıştır. Uygun formülasyonlar farklı dozlarda ZNS ile yüklenmiştir. %1'lik asetik asit çözeltisi kullanılarak %1 konsantrasyona sahip kitosan çözeltisi hazırlanmıştır. Belirlenen formülasyonlar kitosan ile kaplanmıştır.

Formülasyonların Partikül Büyüklüğü, Dağılım Özellikleri, Zeta Potansiyel ve Elektriksel İletkenlik Ölçümleri: Hazırlanan boş, etkin madde ile yüklü ve kitosana kaplı formülasyonlar üç tekrar olacak şekilde Malvern Zeta Sizer Nano ZS cihazı (İngiltere) kullanılarak oda sıcaklığında (25 ± 2 °C) ölçülmüştür [3].

Formülasyonların Kırılma İndisi Ölçümü: Hazırlanan boş, etkin madde ile yüklü ve kitosana kaplı formülasyonlar üç tekrar olacak şekilde refraktometre (A. KRÜSS Refraktometre DR301-95, Almanya) ile ölçülmüştür [3].

Formülasyonların pH Ölçümleri: Hazırlanan boş, etkin madde ile yüklü ve kitosana kaplı formülasyonlar oda sıcaklığında üç tekrar olacak şekilde pH Metre (Mettler Toledo 3220-K, İsviçre) ile ölçülmüştür [3].

İçerik Miktar Tayini: İdeal yükü NLT formülasyonlarından 1 mL alınıp 10 mL metanolde çözülür. Santrifüj cihazında (NUVE NF200) 9500 rpm'de santrifüj edilmiştir. Olusan supernatant omicron filtre ile süzülür. HPLC cihazında ölçülmüştür. **Enkapsülasyon Etkinliği Tayini:** HPLC cihazında yapılmıştır [4].

Formülasyonların Titrasyon Çalışmaları: Kitosan ile kaplanmış ve kaplanmamış ZNS yükü formülasyonlar Malvern Zetasizer Nano ZS'ye bağlı bir Multi-Purpose Titrator (MPT-Z, Malvern, İngiltere)'de pH değişimine karşı titre edilmiştir [5].

Formülasyonların Vücut Sıvılarındaki Stabilite Çalışmaları: Kitosan ile kaplanmış ve kaplanmamış ZNS yükü formülasyonlar simüle edilmiş vücut sıvılarında (mide sıvısı SGF, pH 1,2; barsak sıvısı SIF, pH 6,8) stabilitesi araştırılmıştır [6].

BULGULAR

Tablo 1. NLT Formülasyonlarının Karakteristikleri

FK	Suppcaire (g)	Oleik Asit (g)	Tween 80 (g)	Span 20 (g)	PEG 400 (g)	Etanol (g)	%2,5 P188 Çözeltisi (mL)	Alan Değeri
NLT-1	0,362	0,181	1,326	0,663	0,994	0,994	0,277	129,27
NLT-2	0,316	0,258	1,164	0,632	0,474	0,474	1,381	91,38
NLT-3	0,474	0,232	1,754	0,867	0,433	0,433	0,819	337,27
NLT-4	0,237	0,268	1,670	0,835	0,313	0,313	1,062	283,99
NLT-5	0,499	0,245	1,621	0,811	0,245	0,245	1,344	37,42

Şekil 1. ZNS'in HPLC Kromatogramı

Tablo 2. NLT Formülasyonların Etkin Madde İçeriği Tablosu

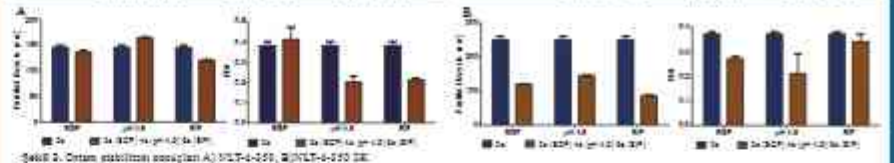
FK	Suppcaire (g)	Oleik Asit (g)	Tween 80 (g)	Span 20 (g)	Etanol (g)	PEG 400 (g)	ZNS (mg)	%2,5 P188 (mL)
NLT-3	0,474	0,232	1,754	0,867	0,433	0,433	208	0,819
NLT-4	0,237	0,268	1,670	0,835	0,313	0,313	358	1,062

Tablo 3. NLT Formülasyonların Karakteristik Özellikleri

FK	Partikül boyutu (nm)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)	Hidrofiliklik (mL/cm ²)	Kırılma İndisi (nD)	pH	DL(%)	EE(%)
NLT-4	152,37 ± 3,33	0,33 ± 0,04	-18,68 ± 1,65	0,02 ± 0,01	1,3614 ± 0,08	5,54 ± 0,05	-	-
NLT-4 350	145,27 ± 4,27	0,38 ± 0,02	-17,93 ± 0,76	0,01 ± 0,00	1,3594 ± 0,08	5,28 ± 0,01	89,18 ± 2,99	95,91 ± 0,00
NLT-4 2K	280,67 ± 5,81	0,49 ± 0,03	-45,87 ± 1,59	0,06 ± 0,00	1,3559 ± 0,08	4,99 ± 0,03	-	-
NLT-4 350 2K	250,66 ± 10,45	0,37 ± 0,01	-47,10 ± 0,81	0,04 ± 0,00	1,3529 ± 0,08	4,15 ± 0,01	93,17 ± 0,13	96,56 ± 0,02
NLT-5 200	139,57 ± 2,34	0,34 ± 0,04	-9,87 ± 0,37	0,31 ± 0,00	1,3522 ± 0,08	5,55 ± 0,02	-	-
NLT-5 200 2K	247,33 ± 4,33	0,50 ± 0,02	-53,18 ± 1,37	0,05 ± 0,00	1,3115 ± 0,08	4,36 ± 0,03	-	-

Tablo 4. NLT Formülasyonların Vücut Sıvılarındaki Stabilite Çalışmaları

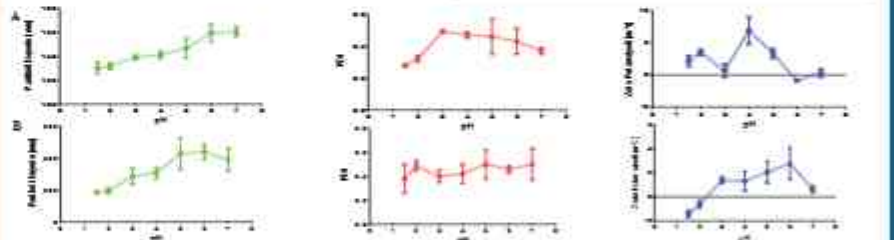
NLT-4 350				NLT-4 350 2K			
SGF	Partikül boyutu (nm)	PDI	Zeta potansiyeli (mV)	SGF	Partikül boyutu (nm)	PDI	Zeta potansiyeli (mV)
0	145,27 ± 4,27	0,38 ± 0,02	-17,93 ± 0,76	0	250,66 ± 10,45	0,37 ± 0,01	-47,10 ± 0,81
2	135,83 ± 3,82	0,41 ± 0,00	-5,79 ± 3,03	2	119,77 ± 1,11	0,17 ± 0,01	-10,87 ± 1,04
pH 4,5				pH 4,5			
0	145,27 ± 4,27	0,38 ± 0,02	-17,93 ± 0,76	0	250,66 ± 10,45	0,37 ± 0,01	-47,10 ± 0,81
4	164,03 ± 1,46	0,20 ± 0,03	-9,82 ± 0,81	4	144,80 ± 1,18	0,21 ± 0,00	-2,50 ± 0,19
SIF				SIF			
0	145,27 ± 4,27	0,38 ± 0,02	-17,93 ± 0,76	0	250,66 ± 10,45	0,37 ± 0,01	-47,10 ± 0,81
6	139,40 ± 1,31	0,21 ± 0,01	-9,88 ± 0,75	6	85,54 ± 1,25	0,34 ± 0,03	-13,00 ± 0,00



Şekil 3. Ortalama partikül boyutu sonuçları: A) NLT-4-350, B) NLT-4-350 2K

Tablo 5. NLT Formülasyonların Titrasyon Çalışmaları

NLT-4 350				NLT-4 350 2K			
pH	Partikül Boyutu (nm)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)	pH	Partikül Boyutu (nm)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)
1,5	130,13 ± 4,05	0,28 ± 0,01	-2,17 ± 0,79	1,5	185,17 ± 9,34	0,38 ± 0,12	-1,41 ± 0,27
2	131,81 ± 2,68	0,32 ± 0,02	-3,55 ± 0,44	2	180,59 ± 16,87	0,40 ± 0,04	-8,41 ± 0,29
3	139,13 ± 2,03	0,40 ± 0,01	-0,67 ± 1,04	3	284,53 ± 47,93	0,40 ± 0,05	-1,40 ± 0,26
4	141,13 ± 2,99	0,47 ± 0,02	-6,93 ± 2,18	4	387,00 ± 33,85	0,42 ± 0,08	-1,38 ± 0,81
5	146,73 ± 7,97	0,46 ± 0,11	-3,35 ± 0,73	5	418,20 ± 99,84	0,50 ± 0,12	-2,06 ± 0,89
6	159,27 ± 7,21	0,43 ± 0,08	-0,89 ± 0,08	6	437,90 ± 43,70	0,40 ± 0,03	-2,77 ± 1,30
7	160,53 ± 3,74	0,37 ± 0,02	-0,27 ± 0,65	7	359,63 ± 71,14	0,50 ± 0,13	-0,67 ± 0,28



Şekil 4. Titrasyon çalışmaları sonuçları: A) NLT-4-350, B) NLT-4-350 2K

TARTIŞMA VE SONUÇ

Elde edilen *in vitro* karakterizasyon çalışmalarının sonuçları oral yolla verilimde ciddi biyoyararlanım problemlerinin görüldüğü ZNS'in NLT kullanılarak oldukça uygun formülasyonlarının geliştirilebileceğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Bu proje 1919B012468053 numaralı TÜBİTAK 2209 A projesi kapsamında desteklenmiştir.

REFERANSLAR:

1. Lippman M, Zonisamid. *Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 3: 423-48.
2. Zonisamid. *Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 3: 423-48.
3. Oğuz E, Çiçek M, Akın M, Akın M, Akın M, Akın M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 99(1): 1-10.
4. Çiçek M, Oğuz E, Akın M, Akın M, Akın M, Akın M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 99(1): 1-10.
5. Çiçek M, Oğuz E, Akın M, Akın M, Akın M, Akın M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 99(1): 1-10.
6. Çiçek M, Oğuz E, Akın M, Akın M, Akın M, Akın M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 99(1): 1-10.

GİRİŞ

Bu çalışmanın amacı, deriye uygulanan film formülasyonlarının çeşitli bileşenlerini, hazırlama yöntemlerini ve farmasötik özelliklerini kapsamlı bir şekilde incelemektir.

ÖZET

Bu çalışma, deriye uygulanan film formülasyonlarının bileşenlerini, hazırlanışını, farmasötik özelliklerini ve klinik kullanım alanlarını incelemiştir. 2015-2025 yılları arasındaki çalışmalar taranarak bu sistemlerin içerikleri, uygulama şekilleri ve avantajları değerlendirilmiştir. Film formülasyonları, etkin maddelerin deriye kontrollü ve sürekli salınımını sağlayan ince, esnek yapılar. Polimerler, plastifiyentler ve yardımcı maddelerin seçimi etkinliği doğrudan etkiler. Klinik veriler, bu sistemlerin hasta uyumu ve ilaç emiliminde başarılı olduğunu gösterse de, deri geçirgenliği ve stabilite gibi teknik zorluklar sürmektedir. Bulgular, film formülasyonlarının etkili bir ilaç taşıma alternatifini olduğunu ortaya koymaktadır.

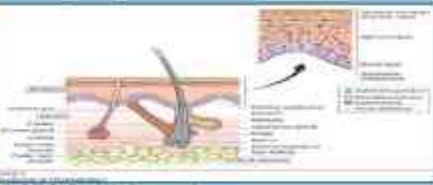
GEREK VE YÖNTEM

Bu araştırma, 2015-2025 yılları arasında yapılmış derleme makaleler, tezler, bilimsel dergiler ve klinik çalışmaların incelenmesiyle yürütülmüştür. "Transdermal sistemler", "film forming formulations" gibi anahtar kelimelerle PubMed, ScienceDirect, Google Scholar ve Web of Science veri tabanları taranmış, içerik uygunluğu yüksek yayınlar seçilmiştir. Ayrıca clinicaltrials.gov ve euclinicaltrials.eu sitelerinde klinik çalışmalar da değerlendirilmiştir.

BULGULAR

1)Derinin genel özellikleri

Deri, yaklaşık 2 m² yüzey alanı ve 5 kg ağırlığıyla vücudun en büyük organıdır. Üç ana tabakadan oluşur; üstte çok katmanlı hücrelerden oluşan epidermis, altında bağ dokusundan zengin dermis; en altta ise yağ dokusundan oluşan hipodermis bulunur. Epidermis ve dermis, bazal membranla ayrılırken, hipodermis vücudun diğer bölgelerinden ince bir kas tabakasıyla ayrılır.



Şekil 1: Derinin katmanları

2) Derinin Görevleri

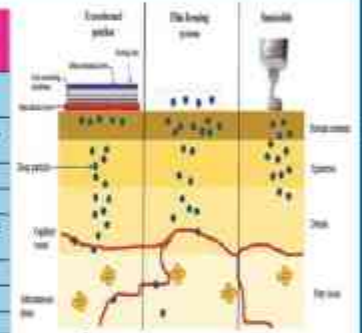
Deri, dış etkenlere karşı koruma, duyuşsal uyarıların algılanması, vücut ısısının düzenlenmesi, D vitamini sentezi ve etik maddelerin uzaklaştırılması gibi hayati işlevlere sahip karmaşık bir organdır. Stratum corneum tabakası mikroorganizmaları engeller, su kaybını azaltır ve UV ışınlarını sınırlar. Reseptörler dokunma, sıcaklık, basınç ve ağrıyı algılar. Terleme ve damar tepkileriyle ısı dengelenir; ayrıca yağ ve su depolar, terleme yoluyla etik etimi sağlar.

3)Film Formülasyonları

Topikal ve transdermal uygulamalar, cilt hastalıklarının tedavisi veya sistemik emilim amacıyla kullanılır. Mevcut formlar (yama, krem, merhem) tahriş, uygulama zorluğu, silinme ve estetik sorunlar yaratabilir. Yağlı ciltlerde bu etkiler artar. Transdermal sistemler dermatit, ürtiker ve yanık gibi reaksiyonlara neden olabilir. Film oluşturan sistemler, sürtünme ve yıkamaya dirençli, estetik ve hasta uyumunu artırıcı yapılarıdır. Uygulama sonrası uçucu çözücüler buharlaşır, polimerler ciltte ince ve yapışkan bir film oluşturur. Emülsiyonlar da benzer şekilde katı film yapısı geliştirir.

Tablo 1: Topikal ilaç verme sistemlerinin karşılaştırılması

	Yamalar	Film oluşturma sistemi	Yarı katılar
Görsel görünüm	Çok görünür	Neredeyse görünmez	Görünür
Cilt hissi	Yapışkan değil, yağlı değil	Yapışkan değil, yağlı değil	Bazen yapışkan, yağlı
Yöntem	Uygun	Uygun	Bazen dağınık
Doz ayarlaması	Düşük	Yüksek	Yüksek
Dozlama sıklığı	1-7 gün	1-2 gün	1 gün veya daha az
Sürekli salınım	Evet	Evet	Hayır
Okülüz özellikler	Evet	Hayır	Hayır
Dirençli ailin	Evet	Evet	Hayır
Kolan katkılar	Olası	Hayır	Hayır



Şekil 2: İlaç dağıtım sistemlerinin salımı

4) Film Oluşturma Formülasyonları

Spreyler ve Solüsyonlar: Polimer çözeltiler cilde püskürtülerek uygulandığında, çözücünün buharlaşmasıyla ince bir film oluşur. Bu film, ilacı kontrollü şekilde salarak terapötik etki sağlar ve tedavi sonrası soyularak ciltten çıkarılabilir.

Jeller: Jeller, sıvı ve katı bileşenlerden oluşan yeni katı yapılarıdır. Film oluşturan hidrojel, ilacı kontrollü salın, cilde iyi yapışan, esnek ve estetik film tabakası oluşturur. Özellikle yara tedavisinde tercih edilir. Jelleştirici ajanlara ek olarak plastifiyan, koruyucu gibi maddeler de içerir.

Emülsiyonlar: Yağ ve su fazından oluşan, emülgatörlerle stabilize edilen sıvı sistemlerdir. Film oluşturan emülsiyonlar, geniş alanlara uygulanabilir ve uzun süreli dermal tedavi sağlar. Polimerler hem film oluşturu hem de stabilizör rolü üstlenir. Etkin maddenin salımı, emülsiyon tipi ve bileşenlere bağlıdır.

Tablo 2: Film formülasyonları ile ilgili literatür taramasına ait bulgular

İlaç	Kullanılan Polimer	Uygulama Amacı
Metilfenidat	Eudragit RS / Eudragit E	Transdermal Bıyosensör
Botanetazon 17-valerat	Eudragit RS / Klucel	Topikal Dermal Uygulama
Vonkonezol	Eudragit RLPO / Etil Selüloz	Mantar Enfeksiyonları
Siprofloksasin	Povidon (PVP)	Antibakteriyel-Yara İyileşmesi
Benzalkonyum Bromür	Kitosan / Polivinil Alkol (PVA)	MRSA Enfeksiyonları
Ropivakain	Organik çözücü ve polimer karışımı	Ağrı Yönetimi
Botanetazon 17-valerat	Klucel / Eudragit RS / NE / Dermacryl 79	Topikal Uygulama
Nonivamid	Polimer Matris / Silika	Kronik Pruritus Tedavisi
Nonivamid	Metil Selüloz / Makrogol	Kronik Deri Hastalıkları
Parsokain-etil (POX)	Polivinil Alkol (PVA) / Fuller's earth (FE)	Kimyasal Dekontaminasyon
Ketoprofen	Karagenan / Kaentan	İltihaplı Deri Hastalıkları
Nonivamid	Polimer Matris / Silika	Kronik Pruritus

Tablo 3: Deriye Uygulanan Film Formülasyonları ile İlgili Yapılan Klinik Çalışmalar

İLAÇ	UYGULAMA AMACI	FAZ	DURUM	SPONSOR
Sıvı Cilt Bariyeri Filmi	Kateter çevresi cilt komplikasyonlarını önleme	Uygulanamaz	Tamamlandı	Ulusal Tıbbi Ürünler Kurumu
VP-102 (%0.7 kantaridin)	Yaygın siğil tedavisi	Aşama 2	Tamamlandı	Verrica İlaç A.Ş.
Topikal Kanteridin	Yaygın siğil tedavisi	Aşama 3	Tamamlandı	Verrica İlaç A.Ş.
Dermesool	Dişabetik ayak ülseri tedavisinde güvenlik değerlendirmesi	Aşama 1	Devam ediyor	Vitruvian Tıbbi Cihazlar, A.Ş.
BPK-01 (%1-2 minosiklin jeli)	İnflamatuvar ekne tedavisi	Aşama 2	Tamamlandı	BioPharmX, Inc.
VP-102 (%0.7 kantaridin)	Molluscum contagiosum tedavisi	Aşama 2	Tamamlandı	Verrica İlaç A.Ş.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Polimer bazlı film formülasyonları, kontrollü ve sürekli ilaç salımı sağlayabilmeleri sayesinde son yıllarda etkili bir topikal ilaç taşıma sistemi olarak dikkat çekmektedir. Doğal ya da sentetik polimerlerden hazırlanan bu sistemler, özellikle cilt yoluyla uygulamalarda, hedef dokuya etkin maddeleri iletmek ve sistemik yan etkileri en aza indirmek amacıyla geliştirilmektedir. Film tabakası, uygulandığı cilt yüzeyinde ince bir yapı oluşturularak hem biyoyapışkanlık hem de mekanik direnç gibi önemli özellikler sunmakta; böylece hasta konforunu artırmakta ve tedaviye uyumu desteklemektedir.

REFERANSLAR:

- McGrath AJ, Uitto J. Structure and Function of the Skin. In: Skin's Handbook of Dermatology [Internet]. Wiley; 2014. p. 5-30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118702888.ch001>
- Gallo K, Krippl H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. Vol. 12, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. Singapore Pharmaceutical University; 2017. p. 427-37.
- Wimal UC, Lento SL. Film-forming systems for dermal drug delivery. Vol. 13, Pharmaceutics. MDPI; 2021.
- Podofornik K, Cui H, Podofornik K. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs. Expert Opin Drug Deliv. 2016 Mar; 2:333-348-50.
- Red A N, Shah M. TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS: A REVIEW. Available from: <http://www.pharmazone.com>
- de Oliveira FRD, de Moraes UK, Sousa MB. Film-Forming Systems in Topically Administered Pharmaceutical Formulations. Materials Science and Applications. 2020;11(06):576-90.

ÖZET

Glibenklamid, düşük suda çözünürlük ve değişken oral biyoyararlanım gibi farmasötik sınırlamaları olan BCS Sınıf 2 grubunda yer alan bir antidiyabetik ajandır. Bu çalışmada, glibenklamid çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla kendiliğinden emülsifiye edilebilen ilaç taşıyıcı sistem (SEDDS) geliştirilmiş ve karakterize edilmiştir. Optimum formülasyon (S1-GLC), Isopropil miristat, Cremophor EL, Labrazeol ALF, Transcutol P ve PEG 400 içerikleriyle hazırlanmış, termodinamik stabilite, pH, viskozite, emülsifikasyon zamanı, damlanlık büyüklüğü, PDI, zeta potansiyel, geçirgenlik, bulanıklık ve içerik miktarı tayini gibi çeşitli parametrelerle detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca formülasyonun simüle edilmiş gastrointestinal ortamlarda stabilitesi test edilmiştir. Sonuç olarak geliştirilen SEDDS formülasyonu, glibenklamid çözünürlüğünü artırma ve yavaşlık potansiyel bir ilaç taşıyıcı sistem olarak başarıyla optimize edilmiştir.

GİRİŞ

Glibenklamid, BCS Sınıf 2 grubu suda çözünürlüğü düşük ve değişken oral biyoyararlanım sahip ilaçları grubu antidiyabetik bir farmasötik eken maddesidir. Çalışmamızda glibenklamid çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak amacıyla kendiliğinden emülsifiye edilebilen ilaç taşıyıcı bir sistem tasarlayıp optimum formülasyonumuzun geliştirilmesi planlanmış ve karakterizasyonu çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sistem fizikokimyasal özellikleri, stabilitesi ve çözünme profili açısından detaylı şekilde değerlendirilmiştir.

MATERYAL-METOT

Materyal: Formülasyon çalışmaları, Isopropil miristat (Yasim Teknik, Türkiye), Cremophor EL (Basf, Almanya), Polietilen glikol 400 (Tekkum, Türkiye), Labrazeol ALF (GE Healthcare, İsviçre) Transcutol P (Garnaforte SAS, Fransa), glibenklamid (Eli Lilly İlaç Araştırma ve Geliştirme A.Ş. tarafından hediye edilmiştir) kullanılmıştır. Karakterizasyon çalışmaları, metanol (Sigma, Almanya), sodyum klorür (NaCl) (Sigma, Almanya), peptin enzim (Sigma, Almanya), hidroklorik asit (HCl) (Merck, Almanya), monobazik potasyum fosfat (KH_2PO_4) (Merck, Almanya), sodyum asetat (CH_3COONa) (Merck, Almanya), asetik asit (CH_3COOH) (Merck, Almanya) kullanılmıştır. **HPLC:** Uygun Hplc yöntemi geliştirildi. Mobil faz (20 mM 0-F-ACN (60:40)), kolon (C18 3 μ m, 4,6 x 250 mm), akış hızı (1 mL/dk), enjekte edilen miktar (10 μ L), dalga boyu (230 nm) ve kolon sıcaklığı (25 $^{\circ}$ C) olarak belirlenmiştir. HPLC, doğruluk, kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, doğruluk ve seçicilik, duyarlılık saptama ve sızıntı bulguları ile yöntem validasyonu yapılmıştır.

SEDDS Formülasyonlarının Hazırlanması ve Karakterizasyon Çalışmaları: İdeal kabul edilen S1 formülasyonunda çalışmalar yapılmıştır. S1 formülasyonu, %12,35 IPM (yag), %20,895 Cremophor EL (YEM), %20,895 Labrazeol ALF (YEM), %4,965 Transcutol P (YYEM), %4,965 PEG 400 (YYEM) karışımı manyetik karıştırıcıda 700 rpm'de karıştırılmıştır. %31,94 distile su ile damla damla titre edilmiştir. S1 formülasyonunda bulanıklık gözlemlenmemiştir. İdeal kabul edilen S1 formülasyonu verilen oranlarda hazırlanıp manyetik karıştırıcı aşamasında 5 mg GLC çözündürülmüştür. Belirlenen oranda distile su ile damla damla titre edilmiştir.

Termodinamik Stabilite: Formülasyonlar 24 saatlik üçer döngü halinde ısıtma ve soğutma (4 $^{\circ}$ C - 40 $^{\circ}$ C) ve dondurma çözme (-4 $^{\circ}$ C - 40 $^{\circ}$ C) çalışmaları yapılmıştır. Üç döngü sonunda formülasyonlar 5000 rpm'de 15 dk sentrifüj (NUVE NF200 - Türkiye) edilmiştir.

Fizikokimyasal Özellikler: Formülasyonların pH ölçümleri pH metre (Mettler Toledo, İsviçre) ile yapılmıştır. Formülasyonların refraktif indis ölçümleri refraktometre (KRÜSS DR301-P1, Almanya) ile yapılmıştır. Formülasyonların viskozite ölçümleri viskozimetre (Brookfield DVE, ABD) (B92 T-BAR) ile 100 rpm ve oda sıcaklığında (25 $^{\circ}$ C) yapılmıştır (n=3). Formülasyonların emülsifikasyon zamanları manyetik karıştırıcı ile 100 rpm'de karıştırılan 37 $^{\circ}$ C'de 300 ml distile suya 0,5 ml formülasyon damlatılarak tamamen kayboluncaya kadar geçen süre hesaplanmıştır. Formülasyonların dispersiyon ölçümleri emülsifikasyon zamanı ölçümlerine değerlendirilmiştir (n=3). Formülasyonların 1:1, 1:10, 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000 oranlarında % geçirgenlik değeri için distile su kotres kapı spektrofotometre (Shimadzu UV-VIS, Japonya) 638.2 nm dalga boyunda okunmuştur. Formülasyonların 1:1, 1:10, 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000 oranlarında seyreltilmiş ve bulanıklık değeri için turbidimetre (WTW Turb 430 IR SET, Almanya) oda sıcaklığında okunmuştur (n=3).

Formülasyonların Damlanlık Büyüklüğü, Dağılım Özellikleri, Zeta Potansiyel ve Elektriksel İletkenlik Ölçümleri: SEDDS formülasyonları 1:10, 1:100, 1:250, 1:500, 1:1000 oranlarında seyreltilmiştir. Formülasyonların damlanlık büyüklüğü, polidispersite indeksi, zeta potansiyel değeri ve elektrik iletkenliği oda (25 $^{\circ}$ C) sıcaklığında Malvern setariser cihaz ile ölçülmüştür (n=3). Formülasyonların dağılım dayanıklılığı pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında 2, 4 ve 6 saatlerde Malvern setariser cihaz ile ölçülmüştür.

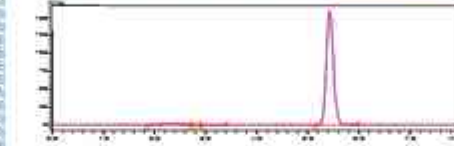
İçerik miktar Tayini: Formülasyonlardan 1 mL alınıp 10 mL metanolde çözülür. Sentrifüj cihazında (NUVE NF200) 9500 rpm'de sentrifüj edilmiştir. Çözün süpernatant sıvıdan filtre ile distilmiştir. HPLC cihazında ölçülmüştür.

Stabilite Çalışmaları: GLC yükütlü formülasyonlar simüle edilmiş GIS ortamlarda stabilitesi incelenmiştir. Simüle edilmiş mide sıvısı (SGF, pH 1,2) ve simüle edilmiş barsak sıvısı (SIF, pH 6,8) hazırlanmıştır. pH 4,5 GIS test ortamı hazırlanmıştır. Her bir formülasyonun 1 mL'ye 9 mL ortam içine koyulmuştur ve 2, 4 ve 6 saat boyunca sırasıyla SGF, pH 4,5 ve SIF ortamlarında 37 $^{\circ}$ C'de orbital karıştırıcıda karıştırılmıştır. Süre sonunda periklit boyutu (nm), PDI ve zeta potansiyeli (mV) değerleri ölçülmüştür.

BULGULAR

Tablo 1. Formülasyonlarda kullanılan maddeler ve oranları

	FK Yag %	YEM %	YYEM %	ALAN	DOĞAN FAZ DİYAGRAMI		
S1	IPM 18,04	Labrazeol ALF 30,84	Cremophor EL 30,84	Transcutol P 10,18	PEG 400 10,18	866,84	
S2	IPM 17,78	Labrazeol ALF 32,85	Cremophor EL 32,85	Transcutol P 8,22	PEG 400 8,22	755,81	
S3	IPM 18,45	Labrazeol ALF 34	Cremophor EL 34	Transcutol P 6,3	PEG 400 6,3	598,35	
S4	IPM 18,7	Labrazeol ALF 34,1	Cremophor EL 34,1	Transcutol P 14,05	PEG 400 14,05	584,84	



Şekil 1. GLC'nin HPLC analizi ile spektrum görüntüsü

Tablo 2. SEDDS Formülasyonlarının termodinamik stabilitesi

Analiz	S1	S1-GLC
Sentirifüj	✓	✓
Isıtma-çözünme	✓	✓
Dondurma-çözünme	✓	✓



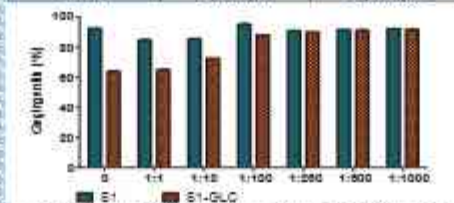
Şekil 2. SEDDS Formülasyonlarının stabilite çalışmaları için tüpün fotoğrafı



Şekil 3. S1 Formülasyonuna ait tüpün fotoğrafı

Tablo 4. SEDDS formülasyonlarının % geçirgenlik değeri

Seyreltme	S1	S1-GLC
0	22,10%±0,003	43,80%±0,037
01:01	84,83%±0,010	84,80%±0,127
01:10	85,34%±0,035	72,47%±0,015
01:100	85,18%±0,011	37,93%±0,040
01:250	90,13%±0,017	35,94%±0,025
01:500	84,44%±0,005	21,06%±0,005
01:1000	22,10%±0,000	41,51%±0,036



Tablo 5. SEDDS formülasyonlarının damlanlık büyüklüğü, zeta potansiyel ve elektriksel iletkenliği için bulguları

S1	DB $\pm$ SD (nm)	PDI $\pm$ SD	ZP $\pm$ SD (mV)	EL $\pm$ SD (mS/cm)
01:10	41,551±0,492	0,265±0,015	3,000±0,610	0,045±0,001
01:100	105,350±0,548	0,414±0,026	-4,266±0,502	0,018±0,001
01:250	219,866±11,303	0,582±0,190	-4,885±1,101	0,012±0,000
01:500	228,813±12,340	0,515±0,028	0,019±0,237	0,019±0,001
01:1000	425,874±0,292	0,407±0,018	0,897±0,548	0,025±0,001
S1-GLC	DB $\pm$ SD (nm)	PDI $\pm$ SD	ZP $\pm$ SD (mV)	EL $\pm$ SD (mS/cm)
01:10	81,300±0,591	0,082±0,01	2,510±0,187	0,073±0,005
01:100	87,856±12,538	0,325±0,137	-1,803±0,828	0,021±0,005
01:250	81,074±1,572	0,408±0,043	-6,733±0,165	0,013±0,000
01:500	112,600±0,008	0,403±0,003	0,023±0,217	0,013±0,000
01:1000	125,146±1,247	0,281±0,028	1,660±0,181	0,026±0,001

Tablo 6. Yüksek SEDDS formülasyonlarının ortam stabilitesine ait bulguları

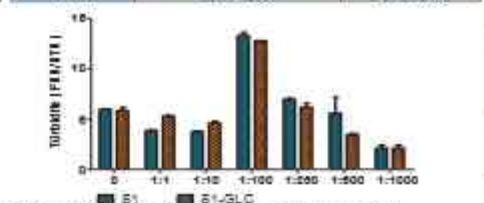
SGF	DB $\pm$ SD (nm)	PDI $\pm$ SD	Zeta $\pm$ SD (mV)
0	61,540±0,891	0,336±0,024	0,110±0,044
2	59,605±3,777	0,294±0,144	4,789±1,102
pH 4,5			
0	61,540±0,891	0,336±0,024	0,110±0,044
4	73,640±0,928	0,271±0,311	2,855±0,002
SIF			
0	61,540±0,891	0,336±0,024	0,110±0,044
6	44,260±0,183	0,090±0,008	-3,880±1,131

Tablo 3. SEDDS formülasyonlarının karakterizasyon sonuçları

Karakterizasyon	S1	S1-GLC
pH	5,126±0,006	5,106±0,403
Refraktif İndeksi	1,434±0,000	1,417±0,003
Viskozite (cP)	273,335±0,110	102,000±0,090
Emülsifikasyon Zamanı (sn)	14,150±1,488	23,907±0,592
Diğerine Ökelen	Seriye A	Seriye A
İçerik Miktarı (%)	-	99,32±0,304

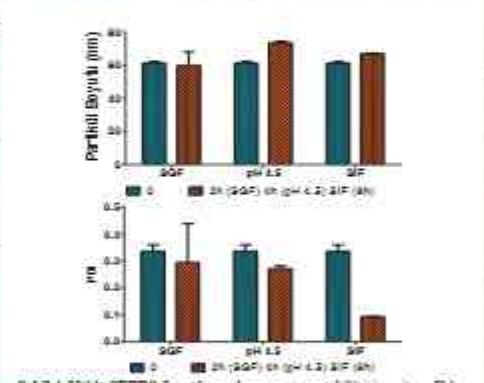
Tablo 5. SEDDS formülasyonlarının bulanıklık değerleri

Seyreltme	S1	S1-GLC
0	5,973±0,025	5,123±0,107
01:01	3,883±0,048	3,300±0,010
01:10	5,733±0,038	4,600±0,020
01:100	15,300±0,561	12,800±0,030
01:250	6,957±0,117	5,167±0,408
01:500	5,377±0,588	3,407±0,267
01:1000	3,107±0,510	2,107±0,280



Tablo 7. Yüksek SEDDS formülasyonlarının dağılım dayanıklılığı

S1-GLC	pH 1,2				
	01:10	01:100	01:250	01:500	01:1000
2 saat	24,216±0,113	24,246±0,057	60,238±0,059	27,300±0,458	27,942±0,205
4 saat	28,476±0,105	24,900±0,906	61,028±0,742	25,800±0,834	20,755±0,325
6 saat	22,330±0,185	27,713±0,218	64,233±0,101	27,870±0,163	27,333±0,791
S1-GLC	pH 6,8				
	01:10	01:100	01:250	01:500	01:1000
2 saat	27,006±0,118	28,826±0,048	28,474±0,121	27,760±0,890	24,709±0,501
4 saat	27,600±0,183	26,284±0,119	30,305±0,253	27,700±0,297	24,880±0,177
6 saat	25,001±0,219	25,904±0,025	33,686±0,287	22,742±0,107	22,370±0,150



Şekil 4. Yüksek SEDDS formülasyonlarının ortam stabilitesine ait grafikler

SONUÇ-TARTIŞMA

Bu çalışmada, suda çözünürlüğü düşük ve oral biyoyararlanımı sınırlı olan glibenklamid eken maddesi için kendiliğinden emülsifiye edilebilen bir ilaç taşıyıcı sistem (SEDDS) başarıyla formüle edilmiştir. Hazırlanan optimum S1-GLC formülasyonu, fizikokimyasal stabilite, emülsifikasyon davranış, damlanlık büyüklüğü, zeta potansiyel ve çözünürlük açısından değerlendirildiğinde, istenilen özellikleri sağlayarak yüksek potansiyelle sahip bir sistem olduğunu göstermiştir. Simüle gastrointestinal ortam testleri sonucunda da formülasyonun stabilitesini koruduğu ve dağılım özelliklerinin uygun olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, glibenklamid biyoyararlanımını artırılmasına yönelik SEDDS tabanlı sistemlerin etkili bir alternatif umabileceğini göstermekte olup, bu alanda ileri düzey farmasötik ürün geliştirme çalışmalarına ışık tutmaktadır.

GİRİŞ

Bu çalışmada, emüljel formülasyonlarının içeriklerinin, topikal, transdermal gibi uygulama yollarının hazırlanışlarının ve karakterizasyonlarının genel bir değerlendirmesini sunmaya odaklanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada genel olarak topikal, transdermal uygulanan emüljel formülasyonları; bileşenleri ve formları dikkate alınarak ScienceDirect, Google Scholar, PubMed gibi arama motorları kullanılarak incelendi. 2015-2025 yılları arasında yürütülen klinik araştırmalar clinicaltrials.gov ve euclinicaltrials.eu adresleri aracılığıyla incelendi. Piyasada bulunan emüljel preparatları incelendi.

BULGULAR

Tablo 1: Piyasada bulunan emüljel preparatları (1-3)

TİCARİ İSİM	ETKİN MADDE	UYGULAMA AMACI	ŞİRKET
Lupigyl	Metronidazol	Topikal Antibiyotik	Lupin Pharma
Voltaren	Diklofenak Dietilamonyum	Antienflamatuar	Novartis
Diclobar	Diklofenak Dietil Amin	Antienflamatuar, Asajenik	Barakat Pharma
Miconaz-H	Mikanazol Nitrat, Hidrokortizon	Topikal Kortikosteroid, Antifungal	Medical Union Pharmaceuticals
Diclomax	Diklofenak Sodyum	Antienflamatuar	Torrent Pharma
Excec	Klindamisin, Adapalen	Akne Karşıtı, Antienflamatuar	Zee Laboratories
Asindo	Azitromisin	Antibiyotik	Cosme Pharma Lab.
Topinate	Klobetazol Propiyonat	Antienflamatuar	Systopic Pharma
Pernox	Benzoyl Peroksit	Akne Karşıtı	Cosme Remedies Ltd.
Clinagel	Klindamisin Fosfat, Alantoin	Akne Karşıtı	Stiefel Pharma
Kojivit	Kojik Asit Dipalmitat, Arbutin	Hiperpigmentasyon	Micro Gracia Pharma
Acent	Aseklifenak	Antienflamatuar	Intra Labs India Pvt. Ltd.
Cloben	Klotrimazol, Beklometazon	Antibakteriyel, Antifungal, Antienflamatuar	Indoco Remedies
Zorotene	Tazaroten	Akne Karşıtı	Elder Pharmaceutical
Levorag	Hibisküs, Meyan Kökü, Doğal Özütlr	Emoliyan	Thd Ltd. Emollient
Voltarol	Diklofenak Sodyum	Antienflamatuar	Novartis
Denacine	Klindamisin Fosfat	Akne Karşıtı	Beit Jala Pharmaceutical Company
Diclons	Diklofenak Dietil Amin	Antienflamatuar	Kuwait Saudi Pharmaceutical Industries Co.
Dosanac	Diklofenak Dietilamonyum	Antienflamatuar	Sham Bhassach

Tablo 2: Emüljel formülasyonlarında klinik araştırmalar

İLAÇLAR	UYGULAMA AMACI	FAZ	SONUÇLAR
Metformin emüljel, salisilik asit peeling	Akne vulgaris tedavisinde karşılaştırma	Faz 4	Metformin emüljelin daha avantajlı olabileceğini göstermektedir.
%2.32 ve %1.16 diklofenak dietilamin emüljel	%2.32 diklofenak dietilamin jel (günde 2 kez) ve %1.16 formülasyonunun (günde 4 kez) karşılaştırması	Faz 3	Tedavi seçeneklerinin etkinliğine katkı sağladı ve farklı dozaj formlarının benzer etki sağladığını ortaya koydu.
Kaempferol emüljel	Vajinal emüljelin kadınlarda cinsel istek ve uyarlama bozuklukları üzerindeki etkilerini değerlendirmek	Faz 1	Cinsel yaşam kalitesinde artış sağlandı.
Üre bariyer krem ve diklofenak emüljel kombinasyonu	Kapsitabin kaynaklı HFS azaletinde etkinliğini değerlendirmek	Faz 2	HFS semptomlarını azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili bulundu.
Diklofenak + kapsaisin jel, diklofenak jel + diklofenak sodyum emüljel	Kapsaisin varlığında ve yokluğunda diklofenakin nispi sistemik biyoyararlanımını değerlendirmek	Faz 1	Daha düşük sistemik yan etki riski, güvenlik açısından eşdeğer veya daha güvenli bulunmuştur.
Kapsaisin, diklofenak sodyum emüljel	Trapezius tetik noktası kaynaklı kas-iskelet sistemi ağrısındaki etkinliklerini karşılaştırmak	Faz 4	Test edilen topikal analjezikler arasında klinik olarak anlamlı ve anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir.
Ibuprofen, diklofenak, mentol emüljel	Üç farklı formülasyonun etkinlik ve güvenlik verilerini değerlendirmek	Faz 1	Tüm formülasyonlar inflammatuar ağrıyı anlamlı şekilde azalttı. İyi tolere edildiler. Topikal uygulama sistemik etkiyi sınırlandırdı.
AMZ001 emüljel, diklofenak emüljel	AMZ001 formülasyonunun diklofenak emüljelin biyoyararlanımını iyileştirme ve hasta uyumunu artırma amacıyla yapılan bir inceleme	Faz 1	AMZ001'in tedaviye uyumu artırdığı, akut ve kronik kas-iskelet rahatsızlıklarında etkili bir alternatif sunduğu ve biyoyararlanımı iyileştirdiği bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Emüljeller, jel ve emülsiyon sistemlerinin avantajlarını entegre eden, çağdaş bir formülasyon yaklaşımını simgeler. Diğer topikal formülasyonlara kıyasla emüljeller; tiktotropik özellik gösterme, iyi raf ömrü, yayılma, yapışma ve tipten ekstrüde edilebilme kolaylığı gibi avantajları sayılamaya öne çıkar. Emüljeller, topikal ilaç taşıma sistemlerinde kayda değer bir gelişim gösterir ve aktif bileşenlerin stabilitesini ve genel etkinliğini artırarak özellikle dermal rahatsızlıkların tedavisinde büyük potansiyele sahiptir. Bunların yanında, emüljeller, özellikle hidrofobik ilaçları yükleme konusunda diğer formülasyonlara göre üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Emüljel sistemleri formülasyondan ilacın salınımını kontrol ederek ilaçların etkisini uzatarak ve hasta uyumunun artırılmasını sağlayarak tedaviye katkı sağlamaktadır. Bu durum, emüljellerin sahip olduğu potansiyeli tam anlamıyla keşfetmek için sürekli araştırma ve geliştirme çalışmalarının önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Klinik testler ve formülasyonel gelişmelerle birlikte emüljel kullanımı, gelecekte daha da gelişme olmahtı taşıyarak, ilaç, kozmetik ve gıda sektörlerinde ıstıkrarlı bir büyüme göstermektedir.

REFERANSLAR:

1. Sathish M, Madhav P, Kumar A, Reddy GG, Tejaswini SA, Wilson KV, et al. EMULGEL-AN OVERVIEW. Sathish et al. World Journal of Pharmaceutical Research [Internet]. 2016;5. Available from: www.wjpr.net
2. Mustafa Korkmaz, Vijay Nigam, Shalini Kulkarni, Manoj Jale, Parag Adhikari. Emulgel: A dual release system for hydrophobic drug delivery. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences. 2022 Dec; 30(12):335-47.
3. Srivastava R, Mishra MK, Patel AK, Singh A, Kumbhakar K. An insight of nano-structured self-inflating drug emulsion: a review. OGC Biological and Pharmaceutical Sciences. 2019 May 30;7(2):622-9.
4. Fatin Tashbali S. 695 Review. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 595 | P a g e. Int J of Pharm Sci [Internet]. 2024;5:595. Available from: https://www.ijpsjournal.com
5. Moushi S, Vithalsharma P. Nanoemulsion: A Superior Topical Lipidic Emulsion-based Nanocarrier. Vol. 37, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, Association of Pharmaceutical Teachers of India; 2023. p. 481-98.
6. Shabana Siddiqui S, Parveen R, Sai Siddha M, Durgam K, Sreenivas C, Sridhar Devi A. EMULGEL-A NOVEL SURROGATE APPROACH FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM. India American Journal of Pharmaceutical Research [Internet]. 2014; Available from: www.iajpr.com

ÖZET

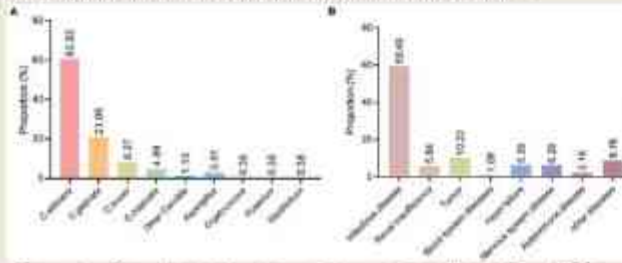
Bu çalışmada candida dışı patojenik mantar türleri, bu türlerin özellikleri, sebep oldukları enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların tedavisi için kullanılan ilaç grupları, ayrıca antifungal direnç mekanizmaları ve ilaç dirençli mantar enfeksiyonları incelenmiştir.

GİRİŞ

Mantarlar çok hücreli ve tek hücreli olabilen ökaryotik, spor üreten, hücre duvarına sahip organizmalardır. Patojenik mantarların sebep olduğu enfeksiyonlar insan hayatını ciddi derecede tehdit edebilecek önemli bir sorundur. Bağışıklık sistemi baskılanmış ya da güçsüz olan insanlar en savunmasız olanlardır fakat sağlıklı bireyler de özellikle yeni ortaya çıkan patojenlere karşı risk altındadır. Mantar enfeksiyonlarının bu kadar ciddi bir sorun olmasının bir diğer nedeni de tedavilerinin çok zor olabilmesidir. Şu anda yaşamı tehdit eden enfeksiyonları tedavi etmek için yalnızca 4 sınıf antifungal ilaç bulunmaktadır. Yeni antifungal ilaçların tanımlanması önündeki sınırlayıcı bir faktör, mantarları seçici olarak öldürmek için terapötik hedefler bulunması zorluğudur. Bakteriyel patojenlerin aksine, mantarların temel hücre ve moleküler biyolojisi hayvanlarınkine çok benzerdir. Mantar ve hayvanlar arasındaki temel benzerlik, hastalarda ciddi yan etkilere neden olmadan mantarı öldüren ilaçları tanımlamayı zorlaştırır.



Şekil 1: Candida (sol) ve Aspergillus (sağ) türlerinin mikroskopik görüntüleri.



Şekil 1: Deri mantar enfeksiyonlu hastalarda patojen mantarların ve teselli hastalıklarının dağılımı. (A) Deri mantar enfeksiyonlu hastalarda patojen mantar türlerinin dağılımı. (B) Deri mantar enfeksiyonlu hastalarda teselli mantar türlerinin dağılımı.

CANDİDA DIŞI BAŞLICA PATOJENİK MANTARLAR

Aspergillus: Hepimiz Aspergillus sporlarına maruz kalıyoruz ve kimiler, kompost ve nemli binalar bol miktarda spor kaynağı sağlıyor. İnsanlar genellikle zayıf bağışıklık sistemleri, hasarlı akciğerleri veya büyük alerjileri olduğunda Aspergillus'tan hastalanırlar.

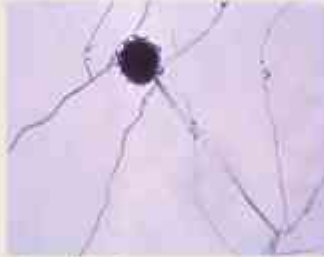
Kriptokoklar: Genellikle akciğerleri veya merkezi sinir sistemini etkiler, bulaşır. Bu mantarla oluşan enfeksiyonların çoğu, özellikle HIV enfeksiyonu nedeniyle AIDS'li olanlar olmak üzere, bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde görülür. Dünya çapında, her yıl Cryptococcus'un enfeksiyon arasında beyne yayılarak kriptokokal menenjit ve 180.000'den fazla ölüme neden olduğu yaklaşık 220.000 yeni vaka görülmektedir.

Dimorfik mantarlar Genellikle çevrede filamentli köfler olarak bulunurlar, memeli vücut sıcaklığında küresel bir mayı formuna dönişirler. İnsanların ve diğer hayvanların başlıca patojenleri olan dimorfik mantarlar arasında Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis bulunur.

Pnömonisite: Pneumocystis jirovecii, bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ciddi zatürreye neden olan bir mantardır. Pneumocystis pnömonisi HIV/AIDS salgını öncesinde nadirdir ancak 1980'lerde hızla AIDS'i tanımlayan bir hastalık haline geldi ve AIDS'li kişilerin yaklaşık %75'ini etkiledi.



Cryptococcus neoformans



Aspergillus niger

ANTİFUNGAL İLAÇ SINIFLARI

Antifungal ilaçların dört ana sınıfı polienler, azoller, alilamünler ve ekinokandinlerdir. Mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için genellikle üç sınıf ilaç kullanılır: Polienler, azoller ve ekinokandinler.

Polienler: Polienler, mantar zarında bulunan sterol bileşenine bağlanarak mantarların plazma zarına zarar veren ilaçlardır. Bu eylem, hücrelerin gözenekli hale gelmesine ve ardından ölmesine neden olur.

-Nistatin (Mikostatin) -Amfoterisin B
*Amfoterisin B onaylanan ilk antifungal ilaçtır ve hala en piddetli sistemik mantar enfeksiyonları için standart tedavidir.

Azoller: Azoller, mantar hücre duvarını çevreleyen temel zarın üretimini önleyerek mantar büyümesini durdurur. Dermal, vajinal, oral ve daha birçok mantar enfeksiyonunda tedavi için kullanılırlar.

-Ketokonazol -Flukonazol -Itrakonazol -Vorikonazol
-Iktotrimazol- Sülkonazol nitrat -Mikonazol

Ekinokandinler: Ekinokandinler, mantar hücrelerini çevreleyen duvarı parçalayarak çalışan daha yeni bir antifungal ilaç sınıfıdır.

Kaspofungin *piddetli sistemik mantar enfeksiyonları

Mikafungin *lösemili kişilerde aspergilloz tedavisi

Anidulafungin *kandidemi ve diğer invaziv kandida enfeksiyonları

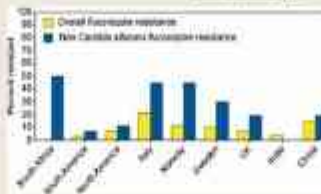
Rezafungin *invaziv kandidiyazisli hastalar

ANTİFUNGAL DİRENÇ

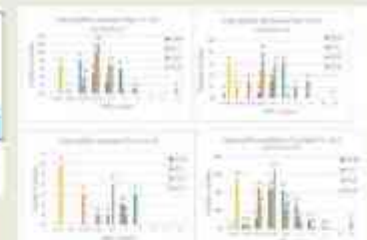
Antifungalilerin tedavi ve profilaksi amaçlı olarak gelişigüzel ve sık kullanım bazı mantar türlerinde direnç gelişimine neden olmuştur. Klinik direnç, gerekli antifungal tedavi uygulanırsa bile enfeksiyonun devam etmesi olarak tanımlanmıştır.

Antifungal direnç mekanizmaları

Antifungal direnç genellikle yavaş gelişir ve esas olarak ya ilaç hedeflerinde veya transkripsiyon faktörlerindeki nokta mutasyona bağlıdır. Antifungal ilaç sınıfına karşı direnç, hastanın tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlayabilir. Mantarların çevre koşullarına uyum sağlayarak hızla mutasyona uğrama yeteneği, antifungal tedavilere dirençli formların ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve tedavi sırasında kullanılacak minimum inhibitör konsantrasyonlarında (MIK) kaçınılmaz bir artış olur. Son yıllarda, giderek daha fazla aspergillus, azollerle antifungal tedavilere dirençli olan ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan ve ayrıca bazı aspergillus formlarının amfoterisin B'ye karşı direncini artıran azoller tanımlanmıştır.



Şekil 2: Dünya Sağlık Örgütüne göre genel ve Candida albicans dışı izolatlarda flukonazol direnci.



Her ilaç ve her tür için minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerine bağlı olarak izolasyon AMB, Amfoterisin B, ICZ, İtrakonazol, VCZ, Vorikonazol, PCZ, Pozakonazol.

İlaç dirençli mantar enfeksiyonları

Özellikle Cryptococcus neoformans ve Aspergillus fumigatus ile ilişkili antifungal direnç büyük endişe kaynağıdır. Epidemiyolojik kanıtlar, Aspergillus türlerinde azol tedavisine karşı bir miktar direnç olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Son yıllarda, antifungal tedavilere dirençli mantar türlerinin ortaya çıkması, bilim dünyasında yeni bir sağlık sorununun ortaya çıkması konusunda alarmı neden olmuştur. Antifungal tedavilere dirençli mantar formlarının ortaya çıkmasının nedenleri, çevre koşulları, virülans faktörleri ve gen ifadesindeki değişiklikler arasındaki karmaşık etkileşimleri içerebilir. Her şeyden önce, tüketiciler tarafından yetersiz kullanım ve klinisyenler tarafından uygunuz reçetelenmenin önemi yadsınmaz. Candida dışı mantar enfeksiyonları, candida türlerinin sebep olduğu enfeksiyonlara nazaran daha seyrek görülse de son derece ciddi ve hayatı tehdit edebilen enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar ile ilgili daha detaylı bilgilere ulaşmak ve tedavilere gösterdiği direnci anlamak için çalışmalar ve araştırmalar devam etmektedir.

REFERANSLAR:

1. World Health Organization. (2019). Global burden of fungal infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
2. Guedes, J., Silva, A., Pereira, P., Gomes, M., Pires, A., Duarte, C., Fernandes, E., Dias, A., Duarte, R., Rodrigues, M. (2019). Antifungal Drug Resistance in Emergent Yeast Fungal Infections. *Front. Microbiol.*, 10, 1280. doi:10.3389/fmicb.2019.01280
3. National Center for Disease Control and Prevention. (2019). Fungal Infections. *NCDC*, 1-10.
4. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
5. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
6. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
7. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
8. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
9. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.
10. World Health Organization. (2019). Fungal Infections. *WHO Weekly Epidemiol Rec*, 94(40), 1-10.

ÖZET

Ari ürünleri (bal, propolis, arı sütü, polen, balmumu), yüzyıllardır beslenme ve tedavi amacıyla kullanılan doğal bileşenlerdir. Antimikrobiyal, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici etkileri sayesinde geleneksel tıptan modern fitoterapiye ve dermokozmetiğe kadar geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır. Bu çalışmada, arı ürünlerinin eczacılık perspektifinden biyolojik ve farmakolojik özellikleri incelenmiş, dozaj şekilleri ve formülasyon örnekleri değerlendirilmiştir. Literatür destekli örneklerle ürünlerin tedavi edici etkileri ve güvenilirlikleri ele alınmış; doğal tedavi yaklaşımlarında güçlü bir potansiyele sahip oldukları vurgulanmıştır.



GİRİŞ VE AMAÇ

Ari ürünleri (bal, propolis, arı sütü vb.), geleneksel tedaviden modern eczacılığa uzanan geniş bir kullanım alanına sahiptir. Antimikrobiyal, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici etkileri bilimsel olarak da desteklenmektedir.

Yapılan çalışma, arı ürünlerinin eczacılık bilimi açısından biyolojik-farmakolojik özelliklerini, kullanım alanlarını ve formülasyonlarını incelemeyi; doğal tedavi yaklaşımlarına bilimsel katkı sunmayı amaçlamaktadır.

Antibakteriyel ve Antiviral Etkileri

Ari ürünleri, güçlü antibakteriyel ve antiviral özellikler gösterir. Propolis bakterilere ve mantarlara; bal yara enfeksiyonlarına; arı sütü ise bakterilere ve bağışıklık sistemine destek olur. Propolis ve bal bazı virüslere karşı da etkilidir.



Antioksidan Etkileri

Ari ürünleri antioksidan bileşenlerle oksidatif stresi azaltır ve hücreleri korur. Propolis DNA'yı korur; bal flavonoidler ve C vitaminiyle bağışıklığı destekler; arı sütü ve polen antioksidan enzimleri artırarak yaşlanmayı geciktirir. Bu ürünler modern tedavi ve bakımında kullanılır.



Antienflamatuar Etkileri

Ari ürünleri, doğal bileşenleriyle iltihabı azaltır ve bağışıklığı dengeler. Propolis ve arı sütü enflamasyon enzim ve sitokinlerini baskılar; bal yara iyileşmesini destekler; polen ise enflamasyonu hafifletir. Flumeglin gibi sentetik ilaçlar hızlı etki sağlar ancak yan etkileri vardır. Ari ürünleri, daha düşük yan etkilili doğal destek olarak öne çıkar.



Bağışıklık Sistemine Etkileri

Ari ürünleri bağışıklığı güçlendiren doğal bileşenler içerir. Propolis, fenolik bileşenlerle bağışıklık hücrelerini aktive eder. Arı sütü, 10-HDA ile bağışıklığı dengeler. Polen, flavonoidler ve selenyumla hücreleri destekleyip iltihabı azaltır. Bu ürünler hem lokal hem de genel bağışıklığı artırır.



Geleneksel Tıpta Kullanımı

Ari ürünleri geleneksel tıpta yara, enfeksiyon ve bağışıklık desteği için kullanılmıştır. Bal antiseptik, propolis iltihap giderici, arı sütü enerji ve doğurganlık artırıcıdır. Günümüzde apiterapi merkezlerinde bu bilgiler modern yöntemlerle uygulanmakta, özellikle arı kovası havası solunma yöntemi solunum yolu hastalıklarında destekleyici olarak kullanılmaktadır.



Fitoterapiye Yeri

Ari ürünleri, fitoterapiye bağışıklık güçlendirici ve sindirim düzenleyici etkileriyle kullanılır. Propolis antimikrobiyal ve antiinflamatuar özellikleriyle öne çıkar; arı sütü ve polen enerji verici ve hücre yenileyicidir. Bu ürünler kapsül, damla ve merhem gibi formlarda sunulur.

Kozmetik ve Dermokozmetik Ürünlerde Kullanımı

Ari ürünleri cilt bakımında nemlendirici, yenileyici ve yaşlanma karşıtı etkiler sunar. Arı sütü kolajen üretimini artırır, propolis akne ve tahrişi azaltır, balmumu nem kaybını önler, bal cildi besler. Bu bileşenler şampuan, krem ve serumlarda kullanılır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ari ürünleri; antimikrobiyal, antioksidan ve bağışıklık düzenleyici etkileriyle geleneksel tedaviden modern eczacılığa geçiş yapmış doğal bileşenlerdir. Bal, propolis, arı sütü ve polen gibi ürünler; yara iyileştirme, enfeksiyonla mücadele ve metabolizma desteği gibi birçok alanda terapötik potansiyel göstermektedir. Modern formülasyon teknikleriyle şurup, kapsül, krem gibi farklı dozaj formlarında kullanılan bu ürünler, sistemik ve lokal tedavilerde güvenle kullanılabilir. Ancak alerjik reaksiyon riski, yaş sınırlamaları ve kalite-farklılıktan gibi konularda dikkatli olunmalı; standardizasyon büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak, arı ürünleri doğal tedavi yaklaşımlarında güçlü adaylar olup, bilimsel verilerle desteklendikçe eczacılıktaki yeri daha da güçlenecektir. Disiplinler arası iş birliğiyle bu alandaki gelişmelerin desteklenmesi toplum sağlığına önemli katkılar sağlayacaktır.

REFERANSLAR:

1. Arslan, N., & Kocak, N. (2015). Ari Ürünleri ve Apiterapi-1: Ari Ürünlerinden Bal, Arı Sütü ve Polen Biyolojisi. *Türkçe Etkileri Arama/Arastırma/Arastırma-Special Topics*, 4(3), 11-19.
2. Kocaman, M. E. (2019). *Spesyalite Arı Ürünleri Bz Doğal Performans ve Sağlık Yolları*. *OWIN KIRILILI*, 550.
3. Kocaman ME, Ghanem AA. Bioactive compounds and health promoting properties of royal jelly: A review. *J Funct Foods* 2012; 4(1): 39-52.
4. 16. Fernandez A, Segizaki J, M.F., Foga, M.I., Fumai, S.R.C., Lopez, C.A.M., "In vitro activity of propolis against bacterial and yeast pathogens isolated from human infections" *J. Virology Anim. Taxon*, 1, 43-49 (1995).

1

ABSTRACT

This thesis examines the causes, classification, symptoms, diagnosis, treatment, and prevention of infectious eye diseases caused by bacteria, viruses, fungi, and parasites. It focuses on common conditions such as conjunctivitis, keratitis, uveitis, and endophthalmitis, while highlighting the challenges of antimicrobial resistance. Emphasis is placed on early diagnosis, targeted therapy, and public awareness. The study also reviews current diagnostic methods, including microbiological and imaging techniques, and stresses the role of hygiene and patient education in prevention. The aim is to support the development of effective treatment protocols and public health strategies.

3

MATERIALS AND METHODS

Diagnostic Approach

The diagnosis of infectious eye diseases involves clinical evaluation, microbiological testing, imaging techniques, and differential diagnosis.

Clinical Signs: Redness, pain, discharge, photophobia, decreased vision

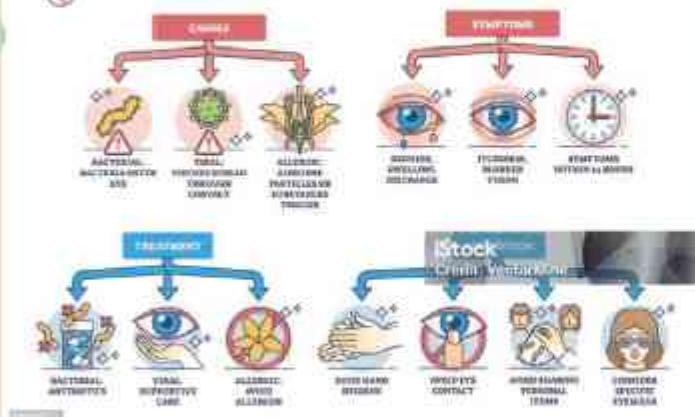
Examination Tools: Slit-lamp, fluorescein staining, visual acuity test

Microbiology: Swabs/scrapings for culture, Gram stain, PCR
Imaging: B-scan ultrasound, OCT, CT/MRI (for deep or orbital involvement)

Differential Diagnosis: Important to distinguish from allergic, autoimmune, or neoplastic conditions

Accurate diagnosis is essential for effective treatment and to prevent complications.

CONJUNCTIVITIS



2

INTRODUCTION

This study aims to examine infectious eye diseases in terms of causes, symptoms, diagnosis, treatment, and prevention. It classifies infections by microbial origin (bacterial, viral, fungal, parasitic), explores the eye's defense mechanisms, and highlights current diagnostic and therapeutic approaches. It also emphasizes public awareness and supports early detection and management by healthcare professionals.



4

DISCUSSION

The study confirms that poor hygiene practices, especially among contact lens users, are a major risk factor for infectious eye diseases.

Findings are consistent with literature emphasizing: Inadequate lens hygiene and overnight wear increase risk (Stapleton et al., 2012)

Only 64% of participants were aware of hand hygiene's importance (Azari & Barney, 2013)

CDC (2015) also reported poor compliance with lens care among young adults

5

CONCLUSION

There is a gap between awareness and behavior. Misconceptions, lack of education, and delayed treatment contribute to recurrent infections. Targeted education and preventive strategies are essential, especially for high risk groups.

REFERENCES

1. Azari A, A, & Barney N, P. (2013). Conjunctivitis: A systematic review of diagnosis and treatment. JAMA, 310(18), 1721-1729.
2. Kanski J. (2015). Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 8th ed. Elsevier, 2015.
3. Stapleton F, et al. Contact lens hygiene compliance and the risk of corneal infection. Optom Vis Sci. 2013;90(12):e173-e181.
4. Rootman J. Diseases of the Orbit: A Multidisciplinary Approach. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
5. Desai S, S, C., & Katiyar, R. (2011). Fungal keratitis: A review of current literature. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 5(8), 1612-1614.

ÖZET

Hormonlar vücudun homeostazını sağlayan önemli kimyasal habercileri olup fizyolojik süreçleri düzenlemekte görevlidirler. Bağırsak mikrobiyotası yalnızca sindirim sistemini değil; bağışıklık, nörolojik ve endokrin sistemini de etkilemektedir. Bu tez çalışması, hormonların bağırsak mikrobiyotasındaki etkilerini kapsamlı bir şekilde inceleyerek, bilimsel veriler ile açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hormonlar, Bağırsak Florası, Mikrobiyota, Tiroid hormonları, Mikrobiyota-Hormon Etkileşimi, Disbiyozis

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası sağlıklı bir insanda, çeşitli ve dengeli bir yapıdadır. Bu dengenin bozulması "Disbiyozis" olarak adlandırılmakta olup; çevresel veya içsel sebeplerle ortaya çıkabilen kronik hastalıklarla ilişkilendirilen bir terim anlamına gelmektedir.

Disbiyozis en yaygın nedenleri arasında antibiyotik kullanımı sonrası oluşması görülmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yapılsa araştırmalara göre zararlı bakteri türlerini çoğalttığı saptanmaktadır. Diğer disbiyozis sebepleri ise kötü beslenme ve kronik stres kaynaklı olarak sınıflandırılabilir.

Bu çalışmanın amacı, insan vücudunda iç dengenin sağlanmasında kritik görevi olan hormonların bağırsak mikrobiyotasındaki etkilerini detaylı bir şekilde incelemektir. Bu doğrultuda farklı hormon gruplarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri, olası biyolojik mekanizmalar ışığında değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tiroid Hormonları ve Bağırsak Mikrobiyotası: Triiodotironin(T3) ve Tiroksin(T4) hormonlarının bağırsak florasının farklılığı ve yapısal kompozisyonu üzerinde ciddi etkiler oluşturmaya gözlemlenmektedir. Hipotiroidi gibi tiroid hormonlarının yetersiz olduğu hastalarda, bağırsak peristaltizmi yavaşlar, mide asidi üretimi azalır ve genel sindirim kapasitesi düşer, bu sebeple kabızlık gibi durumlar gözlemlenir. Bu değişiklikler, bağırsak içeriğinin daha uzun süre kolon gibi alt bölümlerde kalmasına neden olarak mikrobiyal çeşitlilikte azalmaya ve zararlı bakteri türlerinin artışıyla çoğalmaya zemin hazırlamaktadır.

Hipertiroidi tiroid hormonlarının gerektiğinden fazla çalışıp vücudun genel metabolizmasının hızlanmasına sebep olma durumudur. Bu durumda bağırsakta artan peristaltik hareketler nedeniyle besinler yeterince sindirilmeden hızla ilerlemektedir. Bu hızlı geçiş, özellikle karbonhidratların ve liflerin tam anlamıyla ferment edilmeden atılmasına sebep olmaktadır. Bu hastalarda sıkça diyare, kilo kaybı, karın ağrısı ve malabsorpsiyon gibi semptomlar görülmektedir.

Tablo 1. Tiroid Hormon Düzeylerine Bağlı Olarak Bağırsak Mikrobiyotasında Gözlemlenen Değişiklikler

Tiroid Durumu	Mikrobiyal Değişiklikler	Klinik Bulgular	Kaynak
Normal (Eutiroid)	Firmicutes bakterisi ölümler azalır, çeşitlilik yükselir.	Sağlıklı bağırsak florası.	Kovanen et al., 2015
Hipotiroidi	Firmicutes azalır, Proteobacteria ve Actinobacteria artar.	Kabızlık, şişkinlik, disbiyozis.	Foster et al., 2017
Hipertiroidi	Yararlı bakteri türlerinde azalma, proinflamatuar türlerde artış.	Otonömitik belirtiler, bağırsak geçirgenliği.	Cami et al., 2007

Tablo 2: Tiroid Hormonları ile Mikrobiyota Arasındaki Etkileşimler

Durum	Mikrobiyal Etki	Klinik Bulgular
Hipotiroidi	Monolitik asitlik, midede bakteri türleri artar.	Disbiyozis, kabızlık, şişkinlik, çeşitlilik.
Hipertiroidi	Monolitik asitlik, SCHA üretilen türler azalır.	Emilim bozuklukları, diyare.
Otonömitik Tiroid	İnflamatuar türler artar, geçirgenlik artar.	Antikör üretimi, bağışıklık, inflammatörler.
Prebiyotik destek	Lactobacillus ve Bifidobacterium artışı.	Hormon seviyeleriyle uyumlu.

Kortizol Hormonu ve Bağırsak Mikrobiyotası: Kortizol böbrek üstü bezlerden salgılanan vücudun stres yanıtında rol oynayan glukokortikoid bir hormondur ve bağırsak florasıyla çift yönlü etkileşimleri bulunmaktadır. Artan kortizol seviyeleri bağırsakta bulunan mukozal yapıların bütünlüğünü bozabilmekte ve bağırsak geçirgenliğini artırabilmektedir. Bu da vücutta patojen mikroorganizmaların girmesine izin vererek inflamasyon riskini yükseltmektedir.

Tablo 3: Kortizol ve Mikrobiyota Etkileşimleri

Durum	Etki
Yüksek kortizol	Bağırsak geçirgenliğinde artış, disbiyozis.
Fazlalı bakteri kaybı	Lactobacillus ve Bifidobacterium azalışı.
Zararlı bakteri artışı	E. coli, C. difficile gibi türlerin çoğalması.
Mikrobiyal dengesi	HPA eksenini regülasyonu.
Prebiyotik etkiler	Kortizol seviyesinde azalma, stres yanıtının hafifletilmesi.

Östrojen, Testosteron Hormonları ve Bağırsak Mikrobiyotası: Östrojen başta kadınlar olmak üzere her iki cinsiyette de bulunur ve temel olarak üreme sağlığında etkili olup diğer sistemlere de katkısı bulunmaktadır. Son yıllarda bağırsak florasına olan etkileri araştırılmaktadır.

'Östrobolom' bağırsaktaki östrojen metabolizmasına katılan genleri ve mikroorganizmaları ifade eden bir terimdir. Mikrobiyal çeşitliliğin düşük olduğu durumlarda östrojen metabolizması kötü etkilenmektedir. Özellikle menopoz dönemi ve sonrasında kadınlarda östrobolomda meydana gelen değişiklikler kardiyovasküler hastalık riskinde artışa, osteoporoz gelişimine ve vajinal atrofi gibi sağlık sorunlarına neden olmaktadır.

Testosteron hormonu ise erkeklerde testislerden kadınlarda adrenal bezlerden ve yumurtalıklardan salgılanır. Yapılan bir araştırmada testosteron düzeyi düşük olan bireylerde mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı ve inflammatuar özellik gösteren bakterilerin arttığı gözlemlenmiştir.

İnsülin, Leptin ve Bağırsak Mikrobiyotası: Bağırsak mikrobiyotası insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerinde etkilidir. Disbiyozis insülin direncinin artmasına ve tip 2 diyabet hastalığının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.

Leptin ise hipotalamusa etki ederek iştahı baskılayan bir hormondur. Bağırsak geçirgenliğinin artması ve endotoksin düzeylerinin yükselmesi, hipotalamik inflamasyonu tetikleyerek leptin sinyalini bozabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tez araştırmasında, literatür taraması yaparken veri tabanı olarak PubMed, Google Akademik, Science Direct, Dergipark Akademi ve WHO gibi kaynaklar kullanılmıştır. Anahtar kelimeler olarak 'hormones, gut microbiota, thyroid hormone and microbiota, dysbiosis' gibi İngilizce terimler kullanılmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışma ile elde edilen veriler, tiroid hormonları başta olmak üzere kortizol, östrojen, testosteron, insülin ve leptin hormonlarının bağırsak mikrobiyotasının yapısal ve fonksiyonel kapasitelerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Probiyotik ve prebiyotik desteklerin mikrobiyotayı hedef alarak hormonal dengeyi iyileştirme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu bulgularla gelecekte, bağırsak florasına yönelik terapötik yaklaşımların endokrin hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli bir yer edinebileceğini düşünmekteyiz.



ABSTRACT

This study evaluates the role of the pharmacist by evaluating the place of probiotics in the health system from a pharmaceutical perspective. A pharmacist is a health professional who provides consultancy on the selection of the right probiotic. In this respect, they play an important role in protecting public health. Probiotics provide benefits in areas such as digestion, immunity, skin, obesity and mental health. These effects are related to microbiota balance, pathogen suppression and immune regulation. Clinically, it is used as a support in antibiotic-associated diarrhea, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Positive effects have been seen in atopic dermatitis, vaginal infections and psychological conditions, but studies are still ongoing.

Key Words: Probiotic, prebiotic, synbiotic, microbiota, microorganism, pharmacy

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), probiotics are defined as "live microorganisms that benefit the health of the host and have positive effects on the health of the host when administered in sufficient and necessary amounts". Probiotics are effective on many different diseases, especially the prevention of diarrhea, various intestinal diseases, urological infections, treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), prevention of diabetes, prevention of hyperlipidemia and treatment of obesity. There are different types of bacteria and yeasts that act as probiotics. The first address for accessing probiotics is community pharmacies. Since pharmacists are the health consultants that the society can most easily reach, they need to keep their knowledge and experience up to date and provide accurate and reliable information to their patients. In this review, the various effects of probiotics on human health will be analyzed comprehensively, and it is aimed for pharmacists to guide patients in choosing the right probiotic product.

GENERAL INFORMATION

CHARACTERISTICS REQUIRED IN PROBIOTIC MICROORGANISMS

- **Antagonistic Effect:** Inhibits harmful pathogens
- **Adhere to Intestinal Epithelium:** Attaches to the gut
- **Antimicrobial Substance Produces:** Produces bacteriocins
- **Neutral Flora Balance:** Maintains diversity
- **Enzyme and Salt Resistance:** Counteracts digestive enzymes
- **Temporary Colonization:** Does not permanently settle, shows transient presence
- **Human Origin**

MECHANISM OF PROBIOTICS

- Directly Inhibiting Harmful Microorganisms
- Modifying the gut microbial balance
- Supporting the immune system

- Production of antibacterial substances
- Competition for adhesion sites
- Competition for nutrients

CLINIC USES OF PROBIOTICS

- Lactose Intolerance
- Antibiotic Associated Diarrhea
- Urinary Tract Infection
- Infantile Colic
- *H. pylori* Infection
- Necrotizing Enterocolitis
- Diabetes Mellitus
- Hypercholesterolemia
- Cancer
- Diarrhea
- Constipation
- IBS
- Allergy
- IBD
- Obesity
- Depression
- ASD



WHO RECOMMENDED SAFETY CRITERIA FOR PROBIOTIC STRAIN SELECTION

1. The Strain Must Be Identified:

- A clear definition must be made at the genetic and species level

2. Detailed Examination of Pathogen-Sourced Strains:

- Clinical diagnosis and additional tests should be performed

3. Must Not Carry Antibiotic Resistance Genes:

- Resistance genes should not be able to be transferred

4. Strains that damage the mucosa should not be used.

- There should be no potential for harm to the digestive system

5. Resistance and Stability Must Be Evaluated

- Physical and biological durability should be examined

6. Suitability for Production Must Be Ensured

- It must be suitable for industrial production

7. Should Not Negatively Affect Taste

- It should not impair the organoleptic properties of the preparation.

8. Must Have the Ability to Stay Alive

- It should be able to maintain its viability in the preparation.

9. Must Contain Competitive Levels of Microorganisms

- There must be sufficient numbers for therapeutic effect



THE ROLE OF PHARMACISTS IN PROBIOTIC COUNSELING

Pharmacists as Key Information Source: Pharmacists help patients make informed choices about probiotics.

Continuous Education: Pharmacists must stay updated on probiotics and scientific advancements.

Proper Guidance: Understanding product labels (microorganisms, dosage, storage, and clinical effectiveness) is crucial for effective counseling.



MATERIALS AND METHODS

This study aims to evaluate the role of probiotics in the health system in a multidimensional way and to reveal the scientific basis for probiotic products in terms of pharmacist's knowledge. The research is based on literature review; national and international scientific articles, compilations, clinical studies and guidelines on the subject were examined and various databases (PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar etc.) were used.

DISCUSSION AND CONCLUSION

- The effects of probiotics on health have been scientifically proven in recent years to extend beyond the digestive system, demonstrating multifaceted benefits such as modulating the immune system, offering solutions to dermatological problems, and improving mental health.
- It has been observed that in cases of gut dysbiosis, especially following antibiotic use, probiotics reduce the risk of disease by balancing the gut microbiota.
- The proper use of probiotics as part of a healthy lifestyle and raising public awareness on this issue require the active role of pharmacists. In the future, the use of probiotics is expected to expand further, and it is recommended that research and educational content on this subject be increased.
- In this regard, pharmacists undertake an important professional responsibility both in explaining the benefits of probiotics to individuals and in promoting proper usage habits by recommending products suitable for person.

PROBIOTICS MICROORGANISMS



PHYSICAL PROPERTIES AND GROWTH CONDITIONS OF PROBIOTICS

Probiotic bacteria are Gram-positive, spore-forming, rod-shaped organisms. The ideal temperature for their development is 35-38°C and the appropriate pH range is 5.3-6.0.

REFERENCES

1. Bakhshi, T. E. (ed.). *Probiotics: A Comprehensive Review*. Springer, 2021. <https://www.springer.com/9789811011111>. Retrieved April 24, 2025, from <https://www.springer.com/9789811011111>.
2. Sanders, M. E., Morrison, D., & Mackie, R. (2018). Probiotics for human use. In *Nature Reviews* (Vol. 41, Issue 1, pp. 212-225). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/nrv.12334>.
3. Yarnall, S., & Aze, M. (2005). *Probiotics: A Comprehensive Review*. Springer, 2005. pp. 99-104.
4. Datta, C. (2001). Adaptation of bacteria to the intestinal niche: Probiotics and gut health. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 7, Issue 2, pp. 134-145). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00006475-200102000000014>.
5. Campbell, K. (ed.). *Pharmacists as influencers of probiotic use: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)*. <https://www.isapp.org/Pharmacists-as-influencers-of-probiotic-use/>. Retrieved May 4, 2025, from <https://www.isapp.org/Pharmacists-as-influencers-of-probiotic-use/>.

SUMMARY

This study investigates and compares the fatty acid profiles of fresh and dried *Prunus spinosa* L. (blackthorn) fruits and their seeds. Known for their high oleic and linoleic acid content, blackthorn oils show potential as functional, health-promoting sources. Variations in fatty acid composition across studies may result from environmental, methodological, and chemical factors. Although fruit is ideal from a nutritional point of view, seeds that are rich in valuable fatty acids offer promising applications in the food, cosmetic and pharmaceutical industries. Our findings emphasise the nutritional and industrial value of this underutilized plant resource.



INTRODUCTION AND AIM

Prunus spinosa L. (blackthorn) is a thorny shrub or small tree belonging to the Rosaceae family and subfamily Amygdaloideae, widely distributed across Europe, Western and Central Asia, and North-West Africa, especially in the Balkan Peninsula and Turkey. The plant used in this study was collected from Bulgaria in summer 2024. It thrives in warm, sunny environments and is highly drought-resistant. Blackthorn fruits, consumed fresh or dried, are also processed into marmalade, jam, jelly, vinegar, and wine. The fruits are rich in polyphenols, including anthocyanins, flavonoids, phenolic acids, and coumarins, contributing to their antioxidant and medicinal properties. Additionally, different parts of the plant are traditionally used to treat gastrointestinal, urinary, and cardiovascular conditions, among others. Fatty acids classified as saturated (SFAs), monounsaturated (MUFAs), and polyunsaturated (PUFAs) are key energy sources and vital for human health. While SFAs may negatively impact cardiovascular health, MUFAs and PUFAs are known to have protective effects. Increasing interest in plant-based oils stems from their health benefits and bioactive components, supporting cardiovascular, immune, and cognitive health. Global plant oil production exceeds 144 million tons annually, emphasizing the need for alternative plant-based oil sources. Although the fruit of *P. spinosa* has been extensively studied for consumption, its seeds making up over 60% of the fruit's weight remain underexplored. Rich in fatty acids and bioactives, these seeds present opportunities for use in food, cosmetics, chemicals, and as nutraceuticals or OTC supplements. Utilizing fruit seeds may also address food industry waste management challenges. Despite extensive research on its antioxidant compounds, studies on the fatty acid content of *P. spinosa* fruits and seeds are limited. Therefore, this study aims to compare the fatty acid profiles of fresh and dried blackthorn fruits and their seeds, assessing their potential health benefits and industrial value.

MATERIAL AND METHOD

The seeds were separated from the fruits. Fresh fruits and seeds were used directly. Dry forms were obtained using a lyophilizer. These were then ground in a grinder. For each sample, hexane solvent was placed in a round-bottom flask, and a Soxhlet apparatus was set up. After reaching the boiling point, extraction was continued for 1 hour. Then, for each extract, the hexane solvent was evaporated using a rotary evaporator. The remaining extract amounts were weighed. Derivatization was carried out using 1 M KOH and vortexing. Samples were prepared for GC-FID analysis. The four samples were transferred to vial tubes and analyzed using the GC-FID instrument.



FINDINGS

FATTY ACIDS %	1	2	3	4	5	6	7
Palmitic acid (C16:0)	6.67	5.2	6.2	6.48	4.8	6.5	6.04
Stearic acid (C18:0)	1.44	2.1	1.3	2.55	0.05	2.51	-
Oleic acid (C18:1)	72.72	43.9	57.6	57.4	46.2	57.58	29.35
Linoleic acid (C18:2)	17.73	37.0	33.5	23.4	32.6	23.57	64.4
Alfa linolenic acid (C18:3)	0.08	0.9	-	2.62	0.86	2.79	0.21
Arachidonic acid (C20:0)	0.18	0.2	0.1	0.48	8.90	0.56	-
Total SFA	8.40	-	-	-	18.86	15.16	6.04
Total MUFA	73.72	-	-	-	46.2	58.45	29.35
Total PUFA	17.88	-	-	-	34.54	26.40	64.61
Extraction method	Cold press	Petroleum ether	Hexane	-	Hexane	Petroleum ether	Hexane
Seed or fruit	Seed	Seed	Seed	Fruit	Fruit	Fruit	Seed

CONCLUSION AND DISCUSSION

In various studies, the fatty acid compositions of blackthorn (*Prunus spinosa* L.) fruits and seeds have been investigated. The differences observed in fatty acid ratios may result from climatic and growing conditions specific to different countries, as well as from factors such as extraction methods, the chemicals used, and derivatization processes. Fatty acids are known to have numerous health benefits for humans. Due to its high oleic and linoleic acid content, blackthorn oil can be considered a functional and health-promoting oil source. Oleic acid is known to reduce LDL cholesterol levels while increasing HDL cholesterol levels. When consumed in appropriate amounts, this oil may also act as a cholesterol solvent and help prevent the formation of cholesterol-based gallstones. The fruits are more suitable for daily dietary intake, while the seeds are used in the production of functional foods and industrial applications. Consequently, the use of fatty acids from this valuable plant should be encouraged in cosmetics, phytopharmaceuticals, and the food industry.



REFERENCES:

1. Aidi, I. (2020). Bear mayet (*Prunus spinosa*, *prunus cerasus*, *prunus avium*) (çikirdik) yağlarının fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi.
2. Medkova, B., & Ocaran, M. M. (2009). Fatty acids and terpenoid contents of some *Prunus* spp. kernel oils. *Journal of*, 187-190.
3. Özgül-Yıldız, S. (2005). Determination of conjugated linoleic acid content of selected oil seeds grown in Turkey. *Journal of Oilseed Processing*, 10(2) The American Oil Chemists' Society, 23, 835-837.
4. Balaban-Fras, V., Gălbă, O. B., Călbă, O., Măgălin, M. A., Kovacs, M. R., Măgălin, A., & Tefan, M. (2018). Determination of chemical composition and fatty acids of blackthorn fruits (*Prunus spinosa*) grown near Chişinău, NW Romania.
5. Balaban-Fras, V. A., Kovacs, M. R., Călbă, O. B., Kovacs, M. R., Măgălin, A., & Tefan, M. A. R. I. A. (2011). Fatty acids composition from rose hips and *prunus spinosa* plant fruit oil. *Food Science and Technology*, 32(1), 247-254.
6. Buzan, L., Călbă, O. B., Kovacs, M. R., Călbă, O. B., Kovacs, M. R., Măgălin, A., & Tefan, M. A. R. I. A. (2011). Fatty acids composition from rose hips and *prunus spinosa* plant fruit oil. *Food Science and Technology*, 32(1), 247-254.
7. Adamović, V., Čeremisinov, T., Katarina, D., Buzan, L., & Loba, S. I. (2024). Utilization of blackthorn (*Prunus spinosa*) and sweet cherry (*Prunus avium*) kernel (OS) Assessment of chemical composition, antioxidant activity, and metabolic activity. *Food*, 13(1), 40-44.



Comparison of Antioxidant Activities of Extracts Obtained with Different Solvents of *Salvia officinalis* Grown in Turkey

Azım Ovezmyradov, Duygu MISIRLI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi
2012002023@pgrenci.sbu.edu.tr



SUMMARY

In this study, the antioxidant capacities of *Salvia officinalis* extracts obtained from plants cultivated in different regions of Turkey and abroad were investigated. Extracts were prepared using both decoction and organic solvent methods. Antioxidant activities were evaluated using DPPH and CUPRAC assays, and graphical comparisons were made based on the experimental data. The results indicated notable differences depending on the extraction method and the geographical origin of the plant material. These findings suggest that *Salvia officinalis* extracts have promising potential in terms of phenolic content and biological activity.

INTRODUCTION

Antioxidants had a growing interest owing to their protective roles in food and pharmaceutical products against oxidative deterioration and in the body and against oxidative stress-mediated pathological processes. Research has demonstrated that *Salvia officinalis* possesses a diverse array of pharmacological effects, including anticancer, anti-inflammatory, antinociceptive (pain-relieving), antioxidant, antimicrobial, antimutagenic, cognitive-enhancing (antidementia), hypoglycemic (blood sugar-lowering), and hypolipidemic (cholesterol-lowering) properties. The plants I used in this experiment were purchased from market, the others were collected from Türkiye (Isparta) and Jordan.



Figure 1. Leaf of *Salvia officinalis*



Figure 2. Flower of *Salvia officinalis*

MATERIAL AND METHOD

In this study, *Salvia officinalis* samples from two different geographical origins - Turkey (Isparta) and Jordan - were used. The dried plant material was ground into powder using a mortar and pestle. For each extraction, 200 mg of powdered plant material was accurately weighed using an analytical balance and transferred into individual tubes, followed by the addition of 4 mL of the corresponding solvent. For the organic solvent (M ACN) extraction, each tube was filled with a mixture containing 2 mL methanol, 2 mL acetonitrile, and 2 μ L formic acid. The tubes were sealed and placed on an orbital shaker to be mixed overnight (approximately 24 hours).

For the decoction method, 4 mL of distilled water was added to each tube, which was then heated in a boiling water bath for 15 minutes. After each extraction, the resulting liquid extracts were filtered using filter paper. DPPH and CUPRAC methods were applied for antioxidant activity analysis on the obtained extracts.

Table 1. Places where plants grown

Sample 1	Grown in Türkiye (Isparta) (Decoction)
Sample 2	Taken from Market (Decoction)
Sample 3	Grown in Jordan (Decoction)
Sample 4	Grown in Türkiye (Isparta) (Organic Solvent)
Sample 5	Taken from Market (Organic Solvent)
Sample 6	Grown in Jordan (Organic Solvent)



Figure 3. Final appearance of the microplate in the DPPH assay



Figure 4. Final appearance of the microplate in the CUPRAC assay

RESULTS

According to the DPPH results, the extracts prepared using the decoction method exhibited higher antioxidant activity compared to those obtained via the organic method. Among them, *Salvia officinalis* sourced from the market showed the highest activity when extracted by decoction, while the lowest activity was observed in the extract prepared with the organic method from herbalist-sourced *Salvia officinalis*. The results of the CUPRAC assay provided a clear indication that the extract with the lowest antioxidant activity was from *Salvia officinalis* cultivated in Jordan, while the highest activity was observed in samples from Turkey (Isparta). In both DPPH and CUPRAC assays, antioxidant activities were expressed in terms of Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC), indicating the relative efficiency of each extract in comparison to Trolox, a standard antioxidant.



Figure 5. Free radical scavenging activities of *Salvia officinalis* species

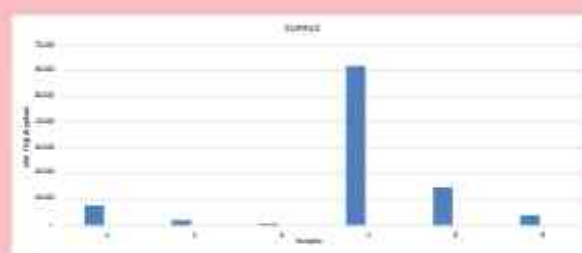


Figure 6. Comparison of copper reduction capacities of *Salvia officinalis* species

DISCUSSION

The results demonstrated that the antioxidant activity of *Salvia officinalis* extracts significantly varied depending on the solvent used and the origin of the plant material. Extracts obtained with decoction generally showed higher activity. This suggests that both geographical origin and solvent polarity influence the activity of antioxidants. These findings support the potential of sage extracts as natural antioxidants and emphasize the importance of optimizing extraction conditions for maximum bioactivity.

REFERENCES

- Gulcin, I. Antioxidant and antioxidant methods: an updated overview. *Alim Toxicol* 94, 551-715 (2020).
- Kianbakht S, Abasi S, Parham M, Hashem Debaghian F. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2011;25:1548-1553.
- Elmestras, M. Türkçel, I. Özlük, L. Gölp, I., Işık, Ö. Aboul-Enin, H.Y., 2006. The antioxidant activity of two wild edible mushrooms (*Morchella vulgaris* and *Morchella esculenta*). *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, 9, 443-448.

ÖZET

Bu tez çalışmasında türü bilinen Anadolu Adaçayı (*Salvia fruticosa*) bitkisinin taze ve kuru örnekleri ile marketten temin edilen kuru adaçayı örneklerinin uçucu yağları GC-MS yöntemiyle analiz edilmiştir. Analizler sonucunda uçucu yağın başlıca bileşenleri d-kamfor, tuyon (thujone), 1,8-eukaliptol (sineol) ve 3-tujanon olarak saptanmıştır. Örnekler arasında bu bileşenlerin oranlarında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir; taze yaprak yağında 1,8-eukaliptol oranı yüksek çıkarken, kuru örneklerde d-kamforun göreceli oranı daha baskın bulunmuştur. Ayrıca, taze örneklerden elde edilen uçucu yağ veriminin kuru örneklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. GC-MS analizi her bir örneğin uçucu yağ profilini detaylı şekilde ortaya koymuştur. Literatürde bu bileşenlerin antioksidan ve antimikrobiyal etkiler taşıdığı bilinmektedir (1). Elde edilen sonuçlar, Anadolu Adaçayı'nın farmasötik potansiyelini vurgulamakta ve taze ile kuru form arasındaki farklılıkların biyolojik aktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir.

GENEL BİLGİLER

Salvia fruticosa Mill., Lamiaceae familyasına ait, Anadolu adaçayı olarak bilinen bir bitkidir. Yaklaşık 0.7-1.5 m boylanabilen odunsu gövdeli bir alt çalıdır. Akdeniz iklimine özgü olan *S. fruticosa*, glümsü tüylü yaprakları ve hoş kokulu çiçekleriyle tanınır. Temmuz-Ağustos döneminde açan çiçekleri genellikle açık lavanta rengi veya beyaz renklidir. Geleneksel olarak Anadolu'da başlıca bekimliğinde yaygın biçimde kullanılmış; yapraklarından elde edilen çayı soğuk algınlığı, boğaz ağrısı ve sindirim sistemi rahatsızlıklarında tüketilmiştir (1). Modern araştırmalar adaçayının yaprak çayı ve uçucu yağının antioksidan, antimikrobiyal ve antifungal etkiler gösterdiğini bildirmiştir (1). Birkinin uçucu yağları monoterpenlerce zengindir; literatürde başlıca bileşenleri 1,8-sineol (eukaliptol), kamfor, α-β-tuion, kamfen ve borneol olarak rapor edilmiştir (2).



(3)



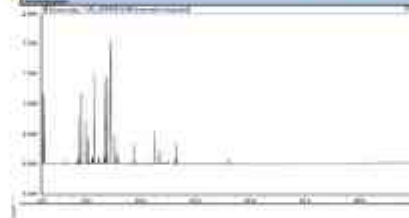
(3)

MATERYAL VE METOD

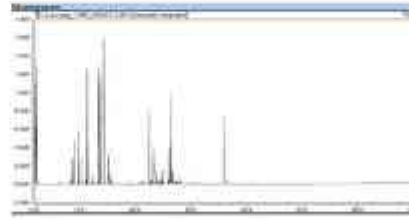
Salvia fruticosa bitkisinin uçucu yağı elde, Clevenger tipi aparat kullanılarak su distilasyonu yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu işlemden 2 litrelik cam balon içerisinde 32 gram kuru *S. fruticosa* örneği konulmuş ve üzerine 1 litre saf su eklenerek karışım hazırlanmıştır. Kaynama ile birlikte distilasyon başlatılmış, su buharıyla taşınan uçucu yağlar Clevenger aparatının büret kısmında toplanmıştır. Yağ hacmi sabitleninceye kadar (yaklaşık 2 saat) işlem sürdürülmüştür. Distilasyon tamamlandıktan sonra uçucu yağ ile saf su tabakaları ayrılmış, örneklerin soğuması için kısa süreli bekleme yapılmıştır. Elde edilen uçucu yağ, analiz öncesine kadar koyu renkli vial şişelere alınarak buzdolabında +4 °C'de muhafaza edilmiştir. Aynı yöntem, Zeytinburnu Tıbbi Bitkiler Bahçesi'nden alınan taze *S. fruticosa* droğu ve marketten temin edilen kuru adaçayı (*S. officinalis*) örneklerine de uygulanmıştır. Elde edilen tüm örneklerin uçucu yağ bileşenleri, Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) cihazı kullanılarak analiz edilmiştir.



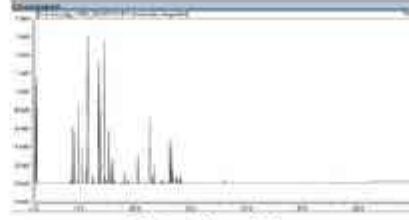
BULGULAR



Salvia Fruticosa Kuru



Salvia Fruticosa Taze



Market Adaçayı Kuru

Uçucu Yağ Bileşeni	Ortalama İçerik Kuru (%)	Ortalama İçerik Taze (%)	Market İçerik Kuru (%)
α-Pinene (2)	2.212	-	2.277
Camphene	2.622	2.220	2.266
β-Pinene	2.278	2.224	2.201
Myrcene	-	-	2.222
Eucalyptol	11.994	11.201	12.823
Limonene	2.222	-	-
Thujone	14.224	12.207	-
β-Thujone	-	-	11.222
β-Piperitone	10.222	-	2.214
d-Camphor	28.474	28.227	17.227
endo-Borneol	2.222	2.224	2.222
Carophyllene	2.222	2.222	2.222
Humulene	-	2.222	-
Carophyllene oxide	-	2.222	-
Epimerol	-	2.222	-
Sesquiterpene	-	2.222	2.222



Bileşen

Temel Farmakolojik Etkiler

Camphene	Antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuvar, antioksidan (4).
Eukaliptol (1,8-cineol)	Bronkodilatör, mukolitik, anti-inflamatuvar (5).
Tuion	Nörotoksik (yüksek dozda), sınırlı antimikrobiyal (6).
d-Piperiton	Antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuvar (7).
d-Kamfor	Ansijenik, antipiretik, topikal rahatlattıcı (8).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, Zeytinburnu BoBahçesi'nden elde edilen taze teşhisi yapılmış *Salvia fruticosa* (Anadolu Adaçayı) örneklerinin kuru ve taze formları ile marketten temin edilen kuru adaçayı (*S. officinalis*) GC-MS yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuçlar, uçucu yağ bileşenlerinin tür ve oranlarında belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir. Anadolu Adaçayı'nın kuru formunda d-Camphor (%28.474), Thujone (%14.634) ve Eucalyptol (%11.994); taze formunda ise d-Camphor (%20.927), Thujone (%13.957) ve Eucalyptol (%11.352) oranları dikkat çekmiştir. Taze örnekte ayrıca Epimerol ve Caryophyllene gibi bileşenlerin varlığı, sekonder metabolit çeşitliliğini ortaya koymaktadır (9). Market örneğinde Eucalyptol (%12.823) yüksek bulunmuş; ancak d-Camphor ve Thujone oranları daha düşük tespit edilmiştir. Yalnızca bu örnekte yüksek oranda bulunan 3-Thujanone'un potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, Anadolu Adaçayı özellikle yüksek d-Camphor ve Thujone içeriğiyle antimikrobiyal ve analjezik etkilere sahip olabilir (10). Taze formda ise daha geniş bir uçucu yağ profili sunmaktadır. Bu bulgular, bitki kaynağının farmasötik kalite açısından önemini vurgulamaktadır.

REFERANS

- Elmas, S., & Elmas, O. (2011). *Salvia fruticosa* var. *Anadolu Adaçayı* bitkisinin uçucu yağ bileşenleri. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 4(1), 114-127. <https://doi.org/10.33067/ijlsb.764605>
- Bodlakian, N., Sahlin, G., Gennaro, P., Basso, R., De Bock, F., Gennaro, V., Basso, M., & Caviglia, S. (2023). Chemical Composition of *Salvia fruticosa* Mill. Essential Oil and Its Protective Effects on Both Photoreactive Damage and Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans*. *Informed by Environmental Heavy Metal Contamination, Anticancer* (Basel, Switzerland), 12(11), 1999. <https://doi.org/10.3390/inform12111999>
- Öktem, M. D. (Ed.). (2015). *Zeytinburnu Tıbbi Bitkiler Bahçesi (T. Tıbbi)*. Zeytinburnu Belediyesi Kütüphane Yayınları.
- Fransisco, M. J. A., Salazar, A., Ramirez, E., Hoyos, M. B. B., Sanchez, A., & Appiah, K. C. V. (2022). Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of *Commersonia tomentosa* Linn. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 9354555.
- Farooq, U. R., Dabbas, U., Sultana, G., Gillani, A., Raza, R., & Vora, H. (2023). Anti-inflammatory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) in human asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*, 177(1), 250-256.
- Zakaria, M., & El-Maghrabi, E. (2020). Thujone: a widely distributed volatile compound. *What do we know about it? Phytochemistry reviews*, 19, 405-421.
- Boudin, M. E., Valera, J., Canejo, X., Fernandez, J., & Mancho, V. (2016). Chemical composition and antimicrobial activity of *Piper latifolium* CDC essential oil collected in Ecuador. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 156-159.
- Sharma, R. (1989). *Bioactive Compounds in Food: Their Pharmacological and Therapeutic Effects*. Food Science and Technology, 2(2-3), 61.
- Ortiz, J., Lami, M., Ramirez, S., Ruiz, J., Chen, J. Z., Xu, X. Q., & Kumar, A. (2023). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(26), 9099-9104.
- Pollanen, O., Alen, K., & Wimmer, J. (2013). Thujone and dihydrothujone: natural and synthetic cannabinoids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 63(1), 100-107.

Serkan YILMAZ, Duygu MISIRLI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi
eczserkanyilmaz02@gmail.com

GENEL BİLGİLER

Prunus spinosa L., Rosaceae familyasına ait, dikenli yapısı, yoğun dallanması ve çalı formu ile tanınan, yaprak döken odunsu bir bitki türüdür. Genellikle 1-3 metre boyolanmakta olup, Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika'ya özgü doğal yayılış alanına sahiptir. Türkiye florasında da geniş bir yayılım gösteren bu tür, yol kenarları, orman açıklıkları, yamaçlar ve çalılık alanlarda doğal olarak yetişmektedir [1]. Erken ilkbaharda yapraklanmadan önce açan beyaz çiçekleri ve sonbaharda olgunlaşan, buruk tat profiline sahip, mor-siyah renkteki meyveleri ile dikkat çeker.

P. spinosa meyveleri, gıda endüstrisinde marmelat, pekmez, meyve suyu, likör ve sirke üretiminde değerlendirilmektedir [2]. Bunun yanı sıra meyve dışında kabuk, kök ve yaprak gibi kısımlarının da halk hekimliğinde ishal giderici, idrar söktürücü, ateş düşürücü ve iltihap önleyici amaçlarla kullanıldığı bildirilmektedir [3]. Bitkinin farmakolojik etkileri, içerdiği zengin fitokimyasal bileşenlerden kaynaklanmaktadır.

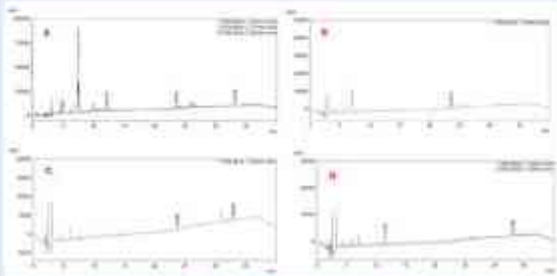
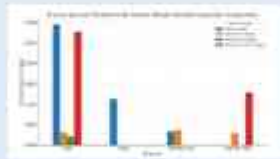
Yapılan birçok çalışmada *P. spinosa*'nın yüksek oranda fenolik bileşikler, flavonoidler, antosiyaninler, tanenler ve askorbik asit içerdiği gösterilmiştir [4]. Bu bileşikler, başta antioksidan aktivite olmak üzere çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Fenolik bileşikler, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasara karşı koruyucu etki göstererek birçok kronik hastalığın önlenmesinde rol oynamaktadır [6]. Bu özellikleri nedeniyle *P. spinosa*, hem fonksiyonel gıda ürünlerinin geliştirilmesinde hem de bitkisel tedavi desteklerinde potansiyel bir kaynak olarak değerlendirilmektedir.



BULGULAR

Bu çalışmada dört farklı işlem grubuna ayrılmış *P. spinosa* meyve örneklerinde rutin, kuersetin, galilik asit ve klorojenik asit düzeyleri HPLC cihazı ile kantitatif olarak belirlenmiş, sonuçlar mg/g meyve cinsinden verilmiştir. Taze örnekte dört fenolik bileşiğin varlığı tespit edilmiş olup, en yüksek konsantrasyon değerleri bu grupta gözlemlenmiştir. Özellikle rutin (0,029 mg/g) ve klorojenik asit (0,028 mg/g) düzeyleri diğerlerine kıyasla yüksek bulunmuştur. Aynı örnekte galilik asit (0,002 mg/g) ve kuersetin (0,003 mg/g) de ölçülebilir düzeydedir. Bu sonuçlar, dondurarak kurutma işlemi uygulanmadan analiz edilen taze örneklerin fenolik bileşikler bakımından daha zengin olabileceğini göstermektedir. Kuru örnekte yalnızca rutin tespit edilmiş (0,011 mg/g), diğer bileşikler belirlenememiştir. Soxhlet sonrası kuru örnekte rutin (0,003 mg/g) ve kuersetin (0,004 mg/g) düzeyleri düşük bulunmuştur. Soxhlet sonrası taze örnekte ise klorojenik asit (0,013 mg/g) ve kuersetin (0,003 mg/g) tespit edilmiştir. Galilik asit yalnızca taze örnekte belirlenmiştir. Genel olarak, Soxhlet ekstraksiyonu ve hekzanla apolar bileşiklerin uzaklaştırılması gibi işlemler, özellikle hidrofilik fenolik bileşiklerin konsantrasyonlarını azaltmıştır. Bu bulgular, uygulanan işleme yöntemlerinin *P. spinosa* meyvelerinin fenolik profili üzerinde belirleyici etkiler yarattığını ve biyolojik aktivite potansiyelini doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir.

Bileşik	Taze (mg/g)	Kuru (mg/g)	Soxhlet Kuru (mg/g)	Soxhlet Taze (mg/g)
Rutin	0,029	0,011	0,003	0,003
Kuersetin	0,028	0,004	0,004	0,003
Galilik asit	0,002	0,002	0,002	0,002
Klorojenik asit	0,028	0,013	0,013	0,013



HPLC Kromatogramları: A: Taze, B: Kuru, C: Soxhlet Kuru, D: Soxhlet Taze



Örnekleme işlemi (Sampling process)



Deney (Experiment) (Experiment)



Bilgi verisi (Information)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Bulgaristan menşeli *P. spinosa* meyveleri kullanılmıştır. Örnekler, işlem tipine ve fiziksel formuna göre dört farklı gruba ayrılmıştır: (1) taze, (2) kuru, (3) Soxhlet ekstraksiyonu sonrası taze, (4) Soxhlet ekstraksiyonu sonrası kuru. Soxhlet yöntemiyle örneklerin apolar bileşiklerinin uzaklaştırılması amacıyla hekzan kullanılmıştır. Kurutma işlemi ise fenolik bileşiklerin korunması amacıyla fiyofilizasyon (dondurarak kurutma) tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

Her bir örnekten 200 mg tartılarak ayrı deney tüplerine alınmış, üzerine 2 mL metanol, 2 mL asetonitril ve 2 µL formik asit ilave edilmiştir. Ekstraksiyon işlemi, karışımların bir gece boyunca çalkalayıcıda bekletilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Ertesi gün santrifüjleme uygulanarak üst fazlar alınmış ve analiz için kullanılmıştır.

Fenolik bileşiklerin kantitatif analizi, yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı (HPLC; Shimadzu/Nexera-i LC-2040C) ile gerçekleştirilmiştir. Analizlerde rutin, kuersetin, galilik asit ve klorojenik asit standartları referans olarak kullanılmış; örneklerde bu bileşiklerin konsantrasyonları mg/g meyve cinsinden hesaplanmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, Bulgaristan menşeli *P. spinosa* meyveleri dört farklı işlem grubuna ayrılarak fenolik bileşik içerikleri yönünden karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Yapılan HPLC analizleri sonucunda, genel olarak fenolik asit düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. En yüksek konsantrasyon değerleri yalnızca taze örnekte gözlemlenmiş olup, bu örnekte rutin (0,029 mg/g) ve klorojenik asit (0,028 mg/g) düzeyleri belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı örnekte galilik asit (0,002 mg/g) ve kuersetin (0,003 mg/g) de ölçülebilir düzeyde tespit edilmiştir. Buna karşılık, kuru örneklerde fenolik bileşik konsantrasyonlarının oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Soxhlet ekstraksiyonu sonrası elde edilen örneklerde ise özellikle galilik asit tespit edilememiş, rutin ve kuersetin düzeyleri de minimum seviyelerde tespit edilmiştir. Bu durumun, Soxhlet işlemi sırasında kullanılan apolar çözücü (hekzan) ile bazı fenolik bileşiklerin uzaklaştırılması ve ısıya bağlı degradasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlar, incelenen örneklerin fenolik içerik açısından zengin olmadığını göstermektedir. Bu durum, türler arası ve genotipler arası kimyasal varyasyonların yanı sıra örneklerin yetiştiği coğrafi koşullar (toprak tipi, iklim özellikleri, çevresel stres faktörleri) ile de doğrudan ilişkili olabilir. Çalışmada kullanılan örneklerin Bulgaristan'dan temin edilmiş olması, doğal popülasyon farklılıklarının ve çevresel etkilerin fenolik bileşik kompozisyonu üzerindeki rolünü desteklemektedir. Sonuç olarak, *P. spinosa*'nın fenolik içerik bakımından potansiyeli, tür, bölge ve işleme yöntemine bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Bitkisel ürün araştırmalarında bu gibi değişkenlerin dikkate alınması, sonuçların değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

TEŞEKKÜR

Sürecin her aşamasında göstermiş olduğu bilimsel rehberlik, laboratuvar desteği ve önerileriyle çalışmanın yürütülmesine en büyük katkıyı sağlayan pek değerli Sayın Dr. Öğr. Üyesi Duygu MISIRLI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

REFERANSLAR

1. Kılıncı, S.B., Söğüt, S., Özcan, S., Kılıncı, S.B., Söğüt, S. (2021). Determination of phenolic compounds of some *Prunus spinosa* L. samples. *Food and Bioprocess Technology*, 101, 101-111.
2. Yılmaz, S., Söğüt, S., Söğüt, S. (2020). Determination of some biological activities and antioxidant activity of *Prunus spinosa* L. *Acta Pharm. Sci.*, 10(2), 100-105.
3. Kılıncı, S.B., Söğüt, S., Özcan, S., Kılıncı, S.B., Söğüt, S. (2021). HPLC-MS/MS analysis of phenolic compounds in *Prunus spinosa* L. *Journal of Food Science and Technology*, 54(1), 1-10.
4. Kılıncı, S.B., Söğüt, S., Özcan, S., Kılıncı, S.B., Söğüt, S. (2021). Phenolic compounds of *Prunus spinosa* L. and their effect on antioxidant activity. *Journal of Food Science and Technology*, 54(1), 1-10.
5. Kılıncı, S.B., Söğüt, S., Özcan, S., Kılıncı, S.B., Söğüt, S. (2021). Phenolic compounds of *Prunus spinosa* L. and their effect on antioxidant activity. *Journal of Food Science and Technology*, 54(1), 1-10.

Özet

Amaç: Türkiye'nin Isparta, aktar ve Ürdün kökenli *Salvia officinalis* örneklerinden farklı ekstraksiyon yöntemleriyle (dekoksasyon, infüzyon, organik çözücü) hazırlanan ekstraktlarda fenolik bileşik profili araştırıldı.

Yöntem: Bitki materyali morfolojik tefhis sonrası kurutulmuş üç farklı ekstraksiyon yöntemi uygulandı. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ile 15 fenolik bileşik analiz edildi.

Bulgular: En yüksek rosmarinik asit aktar dekokasyon örneğinde (39,605 mg/g) ve en yüksek epikatesin Isparta örneğinde (2,422 mg/g) bulundu. Ayrıca infüzyon yönteminde fenolik miktarı düşük saptandı.

Sonuç: Bitkinin kökeni ve ekstraksiyon yöntemi fenolik içerikte belirleyici oldu. Dekoksasyon yöntemi en verimli ekstraksiyon sağladı.

Anahtar Kelimeler: *Salvia officinalis*, fenolik bileşikler, dekokasyon, infüzyon, ekstraksiyon, HPLC analizi.

Giriş

Salvia officinalis L. (adaçayı), Lamiaceae familyasına ait, geleneksel tıpta solunum, sindirim, ürtip hastalıklarında kullanılan Akdeniz kökenli tıbbi aromatik bitkidir(1).

Rosmarinik asit, kafeik asit gibi fenolik bileşikler sayesinde antioksidan, antiinflamatuar ve nöroprotektif etkiler gösterir(2).

Bitkinin yetiştiği bölge ve kullanılan ekstraksiyon yöntemi fenolik miktarını önemli ölçüde etkiler(3).

Bu çalışmanın amacı farklı coğrafi kökenli *Salvia officinalis* örneklerinde üç farklı ekstraksiyon yönteminin fenolik içerik üzerindeki etkisini değerlendirmektir.



Şekil 1: *Salvia officinalis* yaprağı



Şekil 2: *Salvia officinalis* çiçeği

Materyal ve Metot

Bitkisel Materyal: Türkiye (Isparta), yerli ticari aktar ve Ürdün örnekleri.

Ekstraksiyon Yöntemleri:-

• **Organik çözücü:** Metanol/asetonitril (M-ACN) = formik asit, 24 saat çalkalama(4).

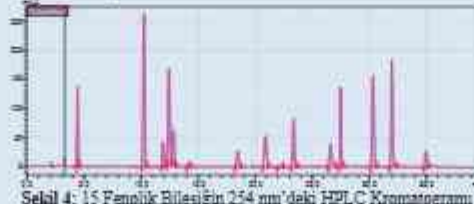
• **Dekoksasyon:** 100°C'de 15 dk kaynama(5).

• **İnfüzyon:** Kaynar suda 15 dk demleme(5).

Analiz: HPLC (Shimadzu Nexera-1 LC-2040C 3D Plus), 15 fenolik bileşik ölçümü.



Şekil 3: HPLC analizine hazır vialer



Şekil 4: 15 Fenolik Bileşimin 254 nm'deki HPLC Kromatogramı

Bulgular

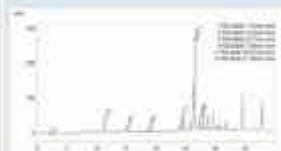
Dekoksasyon: En yüksek verim sağlandı. Rosmarinik asit aktar örneğinde 39,605 mg/g; Isparta örneğinde epikatesin 2,422 mg/g çıktı.

M-ACN: Orta düzeyde fenolik tespit edildi.

İnfüzyon: Genel fenolik miktarı düşük, rosmarinik asit saptanamadı.

Tablo 1: Bir gram kuru bitkide mg etkin madde (mg/g)

	Ürdün	Türkiye	İsparta	Aktar	Ürdün	Türkiye	İsparta	Aktar
1. Galik asit	0.115	0.084	0.129	0.041	0.015	0.051	0.21	0.204
2. Klorogentik asit	0.010	0.0078	0.018	0.019	0.005	0.024	0.12	0.129
3. Kafeik asit	0.12	0.01	0.023	0.023	0.005	0.105	0.12	0.12
4. Epikatesin	2.422	1.884	0.024	0.779	0.194	0.412	0.212	0.124
5. p-Kumarik asit	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.006	0.006	0.006
6. Ferulik asit	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.006	0.006	0.006
7. Salisilik asit	0.048	0.072	0.169	0.024	0.004	0.004	0.169	0.169
8. Rosmarinik asit	17.123	29.605	19.443	0.01	0.01	0.01	32.224	4.192
9. Apigenin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
10. Quercetin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
11. Kaempferol	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
12. Fisetin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
13. Galangin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
14. Myricetin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040
15. Naringenin	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040	0.040



Şekil 5: Isparta örneğinin M-ACN ekstraktının kromatogramı



Şekil 6: Aktar örneğinin M-ACN ekstraktının kromatogramı



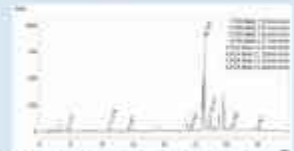
Şekil 7: Ürdün örneğinin M-ACN ekstraktının kromatogramı



Şekil 8: Isparta örneğinin Dekoksasyon kromatogramı



Şekil 9: Aktar örneğinin Dekoksasyon kromatogramı



Şekil 10: Ürdün örneğinin Dekoksasyon kromatogramı



Şekil 11: Isparta örneğinin İnfüzyon kromatogramı



Şekil 12: Aktar örneğinin İnfüzyon kromatogramı



Şekil 13: Ürdün örneğinin İnfüzyon kromatogramı

Sonuç ve Tartışma

Elde edilen veriler, fenolik profilin hem ekstraksiyon yöntemi hem de bitkinin yetiştiği yerden önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir. Rosmarinik asit, tüm örneklerde (infüzyon hariç) en baskın fenolik bileşik olarak saptanmış. Dekoksasyon yöntemi, toplam fenolik içerik açısından en verimli yöntem olarak belirlenmiş, infüzyon yöntemi daha düşük verim göstermiştir. Organik çözücülü ekstraksiyon ise belirli fenoliklerin çözümlülüğünde avantaj sağlamıştır. Ticari aktar örneğinde gözlemlenen düşük fenolik düzeylerinin, depolama koşullarına bağlı bozunmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ürdün örneğindeki bazı farklılıklar ise mevsimsel ve genetik faktörlerle ilişkilendirilmiştir (6). Sonuç olarak, adaçayının fenolik profili çok faktörlü bir etkililiğin ürünüdür. Standardize ve yüksek fenolik içerikli ekstraktlar elde etmek için uygun ekstraksiyon yöntemi seçilmeli, bitkinin coğrafi ve mevsimsel özellikleri dikkate alınmalıdır.

REFERANSLAR:

1. The Editors of Encyclopaedia Britannica. (2023, March 24). Sage. Encyclopaedia Britannica.
2. Ghoshal A, Dasgupta R. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. J Health Complement Med. 2017 Jun 12;9(4):433-440. doi: 10.5555/jhc.2016.12.014. PMID: 28084282; PMCID: PMC5454728.
3. Farnick, S., Farnick, E., Sedowska, U., Eysenck, S., Zarull, A., Kragczyk, A., & Nuytens, A. (2020). Identification of Phenolic Compounds and Determination of Antibacterial Activity in Extracts and Infusions of *Salvia Lavica*. Molecules (Basel, Switzerland), 25(24), 5831.
4. Torregrosa, V., Della Porta, S., Picot, G., Torro, T. C., Locato, V., Di Caro, L., & Rana, C. (2025). Extraction and Analysis of Phenolic Compounds from Pichia: Development of a Green and Innovative DES-Based Extraction Method. Molecules, 30(5), 1177.
5. Bouda, F., & Goudon, M. (2024). Altitude, ecological substrate, and dynamics of native 2000 herbaceous types in Orsini low-vegetation pastures. Academic Environmental Science and Sustainability, 3(5).
6. Al-Jabir, H. I., Shaker, A. C., & Shaker, S. A. (2020). HPLC profiling of selected phenolic acids and flavonoids in *Salvia* spp. Salvia blossoms and Salvia seeds growing wild in Jordan and their in vitro antibacterial activity. Plant, B, 4(578).

GİRİŞ: Obezite ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), tüm dünyada artış gösteren ciddi sağlık sorunları olup birbirleriyle yakından ilişkilidir. Son yıllarda, T2DM tedavisinde kullanılan Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri olan Semaglutide ve Tirzepatide, obezite tedavisinde de etkili bulunmuştur. Bu ilaçlar, hem kilo kaybı hem de glikemik kontrol sağlamada önemli avantajlar sunmakta olup hasta uyumu açısından karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmada, bu iki ilacın klinik etkinliği ve güvenliliği değerlendirilerek, obezite tedavisindeki yenilikçi ilaç kullanımına dair çıkarımlar yapılmıştır.

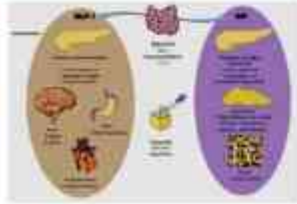
AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, obezite tedavisinde kullanılan T2DM ilaçlarından Semaglutide ve Tirzepatide'nin etkinliğini karşılaştırmaktır. Her iki ilacın etki mekanizmaları, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, zayıflama üzerindeki etkileri ve yan etki profilleri detaylı olarak incelenmektedir. Klinik uygulamadaki uygunlukları ve maliyet-etkinlik analizi değerlendirilmiştir. Bu çalışma, Semaglutide ve Tirzepatide'nin obezite tedavisindeki etkinliğini belirleme amaçlı olup klinik pratiğe katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Obezite

Obezite, vücutta sağlık tehdit edecek ölçüde aşırı yağ birikmesiyle karakterize edilen, kronik ve multifaktöryel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² ve üzeri olan bireylerde tanımlar (1).

GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Obezite Tedavisindeki Yeri

GLP-1 Reseptör Agonistleri, özellikle T2DM tedavisinde kullanımı yaygınlaşan ve son yıllarda obezite tedavisinde de önemli bir yer edinen ilaç grubudur. GLP-1, ince bağırsakta salgılanan ve insülin salgısını artıran, kan glukoz seviyelerini düzenleyen bir hormondur (Şekil 1)(2).



Şekil 1: Tirzepatide'nin etki mekanizması.

Obezite Tedavisinde Yeni Nesil Ajanlar: Semaglutide ve Tirzepatide

TİRZEPATİDE

Tirzepatide, obezite tedavisinde ve T2DM yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkan yeni nesil bir ilaçtır. Bu ilaç, GLP-1 Reseptör Agonisti sınıfına aittir (3).

Tirzepatide, hem GLP-1 hem de Glukoz Bağlı İnsülinotropik Polipeptit (GIP) üzerinde çift yönlü etkiler göstererek, kan glukozunu düşürme, insülin salgısını artırma ve glukoz metabolizmasını düzenleme gibi etkileri daha güçlü hale getirir (4). Tirzepatidin etki mekanizmasındaki bir diğer önemli özellik, vücuttaki yağ depolanma üzerindeki etkisidir. Tirzepatide yağ dokusunun depolanmasını engelleyerek, vücuttaki yağ oranını düşürür ve obezite tedavisinde belirgin kilo kaybına yol açar (Şekil 2)(5).

SEMAGLUTİDE

Semaglutide, GLP-1 Reseptör Agonisti sınıfına altı bir ilaçtır. GLP-1, ince bağırsakta bulunan L hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur ve vücutta insülin salgısını artırmaya, glukagon salgısını baskılamaya, mide boşalmasını yavaşlatmaya ve tokluk hissi artırmaya yardımcı olur (Şekil 3)(6).

Şekil 3: Semaglutide molekül yapısı.



Semaglutide ve Tirzepatide'in Karşılaştırılması

Semaglutide ve Tirzepatide, zayıflama tedavisinde kullanılan, GLP-1 ve GIP Reseptör Agonistleri olarak görev yapan ilaçlardır. Her iki ilaç da kilo kaybı sağlamada etkili olmakla birlikte, etkinlik profilleri bazı farklılıklar göstermektedir (Tablo 1) (7).

Tablo 1: Semaglutide ve Tirzepatide'in Özelliklerinin Karşılaştırılması (8).

Özellik	Semaglutide	Tirzepatide
İlaç Sınıfı	GLP-1 reseptör agonisti	GLP-1 ve GIP reseptör agonisti
Etki Mekanizması	GLP-1 hormonunun etkilerini taklit eder; insülin salgısını artırır, glukagonu baskılar ve mide boşalmasını yavaşlatır.	GLP-1 ve GIP hormonlarının etkilerini taklit eder; insülin salgısını artırır, glukagonu baskılar ve iştahı baskılar.
Kullanım Şekli	Haftalık enjeksiyon (subkütan)	Haftalık enjeksiyon (subkütan)
Klinik Etki Süresi	Yavaş ve sürdürülebilir etki	Hızlı ve etkili etki
Tedavi Sıklığı	Haftada bir doz	Haftada bir doz
Yağ Kütlesi Azalması	Orta derecede azalma	Belirgin yağ kaybı
Kas Kütlesi Korunumu	Kısıtlı miktarda kas kaybı olabilir	Kas kütlesi korunur
İştah Kontrolü	Güçlü iştah baskılaması	Güçlü iştah baskılaması

Literatürde Etklilik Karşılaştırmaları

Yapılan çalışmalarda özellikle STEP çalışmaları, Semaglutidin obezite tedavisindeki başarısını vurgulamıştır (9). Semaglutide, aynı kilo ve obez bireylerde %15-20 oranında kilo kaybı sağlamıştır (10).

Tirzepatide, 2021 yılında Food and Drug Administration (FDA, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onayı alarak piyasaya sürülmüştür (11). Tirzepatide'nin klinik çalışmaları, özellikle SURPASS serisiyle, bu ilacın sadece kilo kaybı sağlamakta kalmadığını, aynı zamanda Semaglutidin sağladığı kadar etkili bir kan glukozu kontrolü sunduğunu ortaya koymuştur. Tirzepatide yapılan klinik çalışmalarda %20'nin üzerinde kilo kaybı oranları sağlanmıştır (Tablo 2) (8).

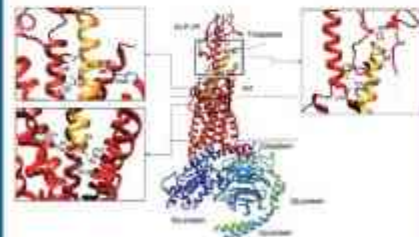
Tablo 2: Semaglutide ve Tirzepatide'in Etklilik Karşılaştırmaları (12).

Çalışma Adı	İlaç	Kilo Kaybı (%)	HbA1c Düşüşü (%)	Yan Etkiler	Etklilik Sonuçları
STEP 1	Semaglutide	%15-20	%1.5 - %2.0	Bulantı, kusma, karın ağrısı	Obezite tedavisinde yüksek etkinlik, metabolik sağlık iyileşmesi
SURPASS 1	Tirzepatide	%21-22	%1.8 - %2.5	Bulantı, kusma, baş dönmesi	Daha hızlı kilo kaybı, kan glukozu kontrolü, çift etkili mekanizma
STEP 3	Semaglutide	%16-18	%1.6 - %2.2	Karın ağrısı, baş ağrısı	Uzun süreli kilo kaybı, kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler
SURPASS 2	Tirzepatide	%20-24	%2.0 - %2.7	Baş ağrısı, mide bulantısı	Kilo kaybı oranlarında yüksek etkiler, güçlü kan glukozu kontrolü

SONUÇ

Semaglutide ve Tirzepatide, obezite tedavisinde kullanılan iki güçlü ilaçtır. Klinik çalışmaları, her iki ilacın da kilo kaybı ve metabolik iyileşme sağlama konusunda yüksek etkiler sunduğunu göstermektedir (13). Semaglutide, özellikle kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratan, Tirzepatide çift etkili mekanizması sayesinde hem GLP-1 hem de GIP Reseptörlerine etki ederek daha hızlı ve daha güçlü kilo kaybı sağlamaktadır (14).

Klinik veriler Tirzepatide'i daha yüksek kilo kaybı ve HbA1c düşüşü ile tanımlamaktadır (15). Semaglutide'i ise daha fazla hasta tarafından tolere edilebilen ve uzun vadede kardiyovasküler yaratan olan bir tedavi seçeneği olarak öne çıkarmaktadır (16). Her iki ilaç da tedaviye uyum açısından güçlü bir profil sergilemekte, ancak Semaglutide genellikle daha düşük yan etki ve daha yüksek uyum oranları göstermektedir. Tirzepatide, yan etkiler açısından Semaglutide'den daha güvenli edilebilir neden olabilir. Bu nedenle, bu ilaç daha kısa sürede belirgin kilo kaybı sağlamaktadır (17). Ancak, her iki tedavi yönteminin de hastaları bireysel ihtiyaçlarına göre değerlendirilmelidir.



Şekil 2: Tirzepatide molekül yapısı.



GİRİŞ

Aşırı kilo ve obezite Türkiye’de ve dünyada önemli beslenme sorunları ve halk sağlığı tehditleridir. Obezite, genellikle enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur. Aşırı kilolu ve obez bireylerin birçoğu popüler olan belirli kilo verme stratejilerine ilgi duymışlardır. Bunların en önemlisi popüler bir trend olmaya başlayan zayıflama hapları ve kilo vermek amaçlı endokasyon dışı kullanılan T2DM ilaçlarıdır. Bu çalışmamızdaki amaç, obezite ve diyabet ilişkisini incelemek ve T2DM tedavisinde kullanılan GLP-1 reseptör agonistlerinin obezite tedavisinde kullanımını değerlendirmektir (1).

DIABETES MELLİTUS (DM) NEDİR ?

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonunun mutlak ya da göreceli yetersizliğine bağlı olarak gelişen ve kandaki glukoz seviyesinin yükselmesiyle karakterize edilen metabolik bozukluklar grubudur. DM kronik hastalığı, insüline bağımlı T1DM, insüline bağımlı olmayan T2DM, gebelik sırasında orta çıkan gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve diğer özel diyabet türleri dahil olmak üzere diyabetin farklı tiplerini ve alt tiplerini temsil eder (2).



OBEZİTE NEDİR ?

Obezite, vücudun çeşitli bölgelerinde veya organlarda aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Obezite, çoğunlukla enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelmektedir. Vücut tarafından kullanılan enerjiden daha fazlasının tüketilmesi sonucunda bu fazla enerji depolandıkça, yağ hücreleri büyür ve obeziteden sorumlu olan peptid ve besin sinyalinin düzeylerinde değişikliklere yol açar, böylece obezitenin karakteristik patolojisi oluşur (3).

Tablo 1. Yetişkinlerde Obezite Sınıflandırması

Sınıflama	VKI (kg/m ²)
Yetişkinler için (≥ 18 yaş)	
Normal kilolu	19 – 24.9
Fazla kilolu	25 – 29.9
Obez	≥ 30



KİLO KAYBI VE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

- ✓ Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), bağırsaktaki endokrin L hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Besin alımından sonraki birkaç dakika içinde düzeyleri hızla artar.
- ✓ GLP-1 reseptör agonistleri, insülin sekresyonunu ve duyarlılığını artırır. Mide boşalmasının gecikmesini ve postprandiyal tokluk hissinin artırılmasını sağlar.
- ✓ GLP-1 RA, beyine “Ben tokum” mesajını gönderen leptin hormonunun duyarlılığını artırır, kilo kaybına bağlı gelişen ve kandaki leptini tutup etkisiz hale getiren çözünür leptin reseptörlerini baskılayarak, beyine ulaşabilen etkin serbest leptin düzeylerini yükseltmesiyle ve mide boşalmasını yavaşlatmakla kilo kaybını sağlar.
- ✓ GLP-1 RA, DPP-4’e dirençlidir. DPP-4 enzimi, vücutta bulunan endojen GLP-1’i hızla yıkama uğratır. Bu yüzden de endojen GLP-1’in yarılanma ömrü sadece 2 dakikadır. Ancak GLP-1 RA’ler enzime dirençli olduğu için daha uzun yarı ömürlüdür (4).

Liraglutid

Liraglutid, obezite tedavisinde onaylanan ilk uzun etkili GLP-1 RA’dır. İnsan GLP-1’i ile %97 benzerlik gösterir. Bu moleküler farklılık, dolağındaki yarı ömrü 1-2 dakikadan 13 saate çıkarır.

Semaglutid

GLP-1’in modifiye edilmesiyle, liraglutidin günlük dozajına kıyasla haftalık bir dozajla uygulanabilir hale gelen bir analogdur. Albümine bağlanma afinitesi yüksek olduğundan yarı ömrü yaklaşık 7 gündür. En sık bildirilen advers olaylar; bulantı ile diyaredir (5).

Exenatide

Boncuklu kertenkelesinin (*Hemodroma suspectum*) tükrük bezinde üretilen ve İnsan GLP-1’i ile %53 dizi benzerliği taşıyan bir peptiddir. Ancak yarı ömrü endojen GLP-1’e göre çok daha uzundur. Yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı ve kusma yer alır; ancak dozun yavaşça artırılması bu etkileri azaltır (6).

Albiglutid

Albiglutid, DPP-4 enzimine direnç özellikleri gösterir. Albümin ile bağlanması, ilacın eliminasyon yarı ömrünü 5-8 güne kadar uzatarak haftada bir kez uygulamaya uygun hale getirir.

Dulaglutid

Doğal GLP-1 ile %90 oranında homoloji gösteren bir GLP-1 analogudur. DPP-4’e dirençlidir. Ayrıca büyük moleküler ağırlığı, böbrek yoluyla atılımını engelleyerek ilacın uzun yarı ömrüne katkıda bulunur.

Tablo 2. GLP-1 reseptör agonistlerinin yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre kıyaslanması (7)

GLP-1 RA	Tedavi süresi	Doz	Sağlanan kilo kaybı	Advers olaylar
Liraglutid	56 hafta	3,0 mg/gün 1,8 mg/gün	~4,4 kg ~5 kg ~plasebo 2,2 kg	Bulantı, kusma, dispepsi
Exenatid	24 hafta	5 µg, günde 2 kez 10 µg, günde 2 kez	~2,8±0,3 kg ~3,1±0,3 kg ~Plasebo 1,4±0,3 kg	Bulantı, Yüksek hipoglisemi
Semaglutid	12 Hafta	0,8 mg/hafta 1,6 mg/hafta	~3,4 kg ~4,8 kg ~Plasebo 1,2 kg	Gastrointestinal yan etkiler
Albiglutid	104 hafta	30-50 mg/hafta	~1,21 kg ~Plasebo 1,17 kilo artışı	Sık bulantı ve diyare
Dulaglutid	52 hafta	1,5 mg/hafta 0,75 mg/hafta	~1,30±0,29 kg ~2,60±0,23 kg ~Plasebo 1,24±0,29 kilo artışı	Düşük doz alanlarda ortalama kilo artışı
Lixisenatid	24 hafta	20 µg/gün	Plaseboya göre 0,2 kg daha fazla kilo kaybı sağlandı	Bulantı, diyare

SONUÇ

GLP-1RA aracılı kilo kaybı, iştah azalması, artan tokluk hissi ve birden fazla yolla elde edilir. En yaygın yan etkisi GIS çıkarcıdır ancak genelde hafif-orta şiddette geçer. GLP-1RA’lar obezitesi olan bireylerin vücut ağırlıklarında %5-10’luk azalmalar elde etmelerine ve bu azalmaları korumalarına yardımcı olmak için oldukça etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği sunar ve böylece kilo kaybına ek olarak kiloya ilgili komplikasyonları iyileştirir.

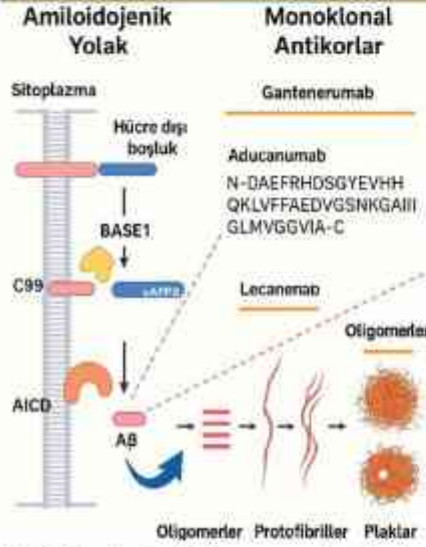


REFERANSLAR

1. Janak, T. (2016). Understanding Dieting and Persistent Weight Loss Attempts among Overweight and Obese Participants: Insights into My Body Is Fit and Finiteness at Work Program. *European Journal of Family Medicine*, 19(1), 15-22.
2. Kahn, G. R. (2010). Pharmacology and Chemistry of Diabetes mellitus and Antidiabetic Drugs: A Critical Review. *Current medicinal chemistry*, 17(35), 4405-4413.
3. GÖLCAN, E., & ÖZKAN, A. (2006). OBEZİTE. *Journal of Science and Technology of Düzüncü Yüzyıl University*, 10(10), 185-194.
4. Jorgensen, E. W., Lindgaard, J., Ditzel, C., Jensen, J. E., ... Torskov, S. (2015). Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in first insulin bolus daily requirements of weight loss. *International journal of obesity* (2025), 39(3), 834-841.
5. Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tivari, V. (2016). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biochemistry & pharmacology* - Biochemistry & pharmacology, 124, 957-962.
6. Fumagalli, V. A., Almeida-Rosa, R., Ruiz, D., Bello, G., Minerva, F., Grillo, I. E., & EFCC0111 Oral-Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Study Investigators (2012). Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist Exenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (Oral-Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Study). *Diabetes care*, 35(6), 1225-1231.
7. Isaacs, D., Prasad-Kubly, L., & Sirtori, S. B. (2016). Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *American journal of health-system pharmacy : AHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 73(19), 1405-1407.

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen ve yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte giderek daha yaygın hale gelen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bellek, düşünme ve davranış yetilerinde ilerleyici bozulmalara yol açan bu hastalık, bireylerin yaşam kalitesini yok eder ve aileler ile toplum üzerinde büyük etkilere sebep olmaktadır. AH, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır olup, hastalığın kesin nedenleri ve mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır (Şekil 1). AH patogenezinde öne çıkan hipotezler, beyinde meydana gelen amiloid plaklar ve nörofibriller yumaklarıdır. Bu derlemenin amacı AH tedavisinde kullanılmaya başlanan monoklonal antikorlara ait çalışmaların incelenmesidir (Şekil 1).



Şekil 2. Monoklonal antikorların ve aptamerlerin Alzheimer hastalığı için gelecekteki tedaviler (1)

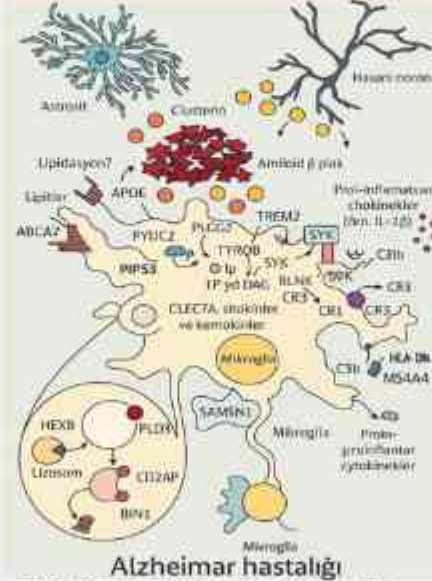
ANTİKORLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Leqembi: Leqembi (lecanemab-irnb), AH'da amiloid-β (Aβ) birikimini hedef alan humanize bir IgG1 monoklonal antikorudur. İlaç, çözümlüdür (özellikle protofibril) ve çözünmez Aβ agregatlarına yüksek seçicilikle bağlanır. Antikor-Aβ kompleksi oluşumu beyinde mikrogliyal fagositoz, kompleman aracılı temizleme veya antikor-bağlı sinaptoksisite gibi immünolojik mekanizmaları tetikleyerek plakların çözünmesine sağlar. Bunların sonucunda Leqembi, beyin dokusunda Aβ plaklarını anlamlı şekilde çözerek beyin dokusunda ki Aβ yükünü anlamlı şekilde azaltır (2).

Aducanumab: Aducanumab, insan IgG1 sınıfı bir monoklonal antikorudur ve Alzheimer beyinlerindeki ekstrasellüler Aβ plaklarına yüksek seçicilikle bağlanır. Yapısal ve biyokimyasal çalışmalar, aducanumab'ın Aβ peptidinin N-terminusundaki lineer 3-7 amino asit bölgesine özgü olarak bağlandığını göstermiştir (3).

Donanemab: Donanemab'ın etki mekanizması, antikor-antijen etkileşimi ile başlar. Antikoru F(ab) bölgeleri beyin parankimindeki pCtn3-Aβ plaklarına bağlanır.

- Donanemab, plaklardaki pCtn3-Aβ epitope'ine seçici olarak tutunur.
- Antikoriya kaplı plak Fcγ reseptörleri aracılığıyla mikrogliya tarafından tanınır.
- Mikrogliya plak materyalini içine alarak (fagositoz) degradasyona sokar.
- Böylece beyin amiloid yükü azalır ve nörodejenerasyonu tetikleyen plak baskınlığı düşer (Şekil 2) (4).



Şekil 1. Alzheimer hastalığının hücresel ifadesi (5)

KLİNİK ETKİNLİK

Leqembi: Çalışmanın tamamında toplam 1.795 hasta değerlendirilmiştir (lecanemab: 898, placebo: 897). Başlangıçta her iki grubun ortalama CDR-SB puanı ~3.2 idi. 18. ayda lecanemab grubunda ortalama CDR-SB artışı 1.21 olırken placebo grubunda 1.66 olmuş ve tedavi grubu lehine puan farkı -0.45 puan olarak bulunmuştur. CLARITY-AD Faz III çalışmasında CDR-SB skorunda %37 daha yavaş bilişsel gerileme sağladığı kanıtlanmıştır. Bu klinik olarak anlamlı daha yavaş bilişsel gerilemeyi göstermektedir. CLARITY-AD Faz III çalışmasında CDR-SB skorunda %27 daha yavaş bilişsel gerileme sağladığı kanıtlanmıştır (6).

Aducanumab: Faz III düzeyinde EMERGE ve ENGAGE adı iki büyük çok merkezli, randomize, çift-kör, placebo kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda erken Alzheimer hastalığı (hafif bilişsel bozukluk veya hafif Alzheimer demansı) tanı toplamı ~3.300 hasta yer almıştır. EMERGE çalışmasında yüksek doz aducanumab grubunda 18 ay sonunda CDR-SB puan farkı placebo'ya kıyasla -0.39 puan (%22 daha az gerileme) olarak sağlanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.012) (7).

Donanemab: Donanemab'ın bilişsel fonksiyonel etkinliğinin ölçümünde kognitif ADAS-Cog₁₉ - enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri (IADRS) ve CDR-SB kullanıldı. 76. haftada IADRS ile değerlendirildiğinde, donanemab lehine %22-35 oranında ilerleme yavaşlaması elde edildi (Şekil 3) (8).

Tablo 1. Monoklonal antikorların karşılaştırılması

Özellik	Leqembi	Aducanumab	Donanemab
Klinik Faza	%27 Yavaşlama	Karışık Sonuçlar	%20 Yavaşlama
ARIA Riski	Düşük	Yüksek	Orta-Yüksek
Hedef Spesifitesi	Protofibril	Fibril	pCtn3-Aβ
Onay Durumu	FDA + EMA	FDA (çekildi)	FDA
Maliyet	***	***	**



Şekil 3. AD spektrumunda amiloid PET pozitifliğinin yayılımı (9)

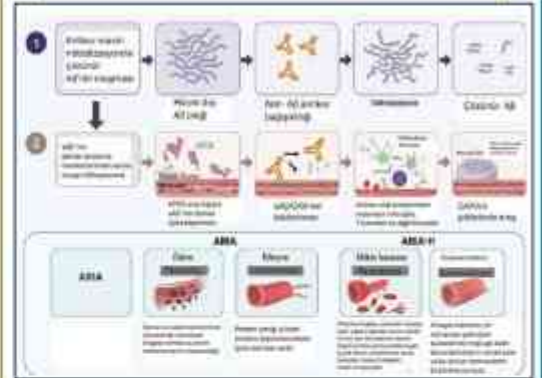
GÜVENLİK PROFİLİ (YAN ETKİLER)

Leqembi: 18 aylık dönem sonunda Leqembi ile tedavi edilenlerde infüzyona bağlı reaksiyonlar %26,4 oranında bildirilmiş, Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA)-E (ödem/efüzyon) olasılığı ise %12,6 olarak rapor edilmiştir (10).

Buna karşılık placebo grubunda infüzyon reaksiyonları ve ARIA çok daha düşüktür. Genel olarak toplam advers olay (TEAE) oranları Leqembi ile placebo arasında belirgin fark göstermemiştir, ancak ARIA-E ve ARIA-H olaylarında artış sağlanmıştır (11).

Aducanumab: Aducanumab tedavisinin en önemli yan etkisi ARIA olarak tanımlanan beyin anormallikleridir. ARIA-E (beyin ödemi/sulanma) ve ARIA-H (mikrokannama/sideroz) şeklinde görülür. Faz 3 klinik çalışmalarda ADUHELM 10 mg/kg grubunda ARIA oranı %41 (454/1105) iken placebo'daki oran %10'dur. Özellikle ApoE ε4 taşıyıcılarında ARIA-E insidansı daha yüksektir (%42 vs %30). ARIA-E %35 (10 mg/kg) vs %3 (placebo) oranında raporlanmıştır (4).

Donanemab: En sık bildirilen yan etki ARIA'dır. Faz III çalışmada donanemab alan hastalarda yaklaşık %24 ARIA-E ve %31 ARIA-H görülmüş, bunun önemli bir kısmı asemptomatik olarak kalmıştır. Semptomatik ARIA oranı %6 civarındadır. Ayrıca nadiren ölüme yol açan intrakraniyal kanamalar bildirilmiştir (Şekil 4) (11).



Şekil 4. ARIA için önerilen patofizyolojik mekanizmalar (12).

SONUÇ

Bu derleme, AH'nin temel mekanizmalarını ve üç anti-Aβ monoklonal antikor olan Leqembi, Aducanumab ve Donanemab'ın etki mekanizmaları, klinik etkinliği, güvenlik profili, doz şemaları, onay durumları ve maliyetlerini incelemiştir. FDA Leqembi ve Donanemab'a onay vermiş, Aducanumab'ı huzurlandırılmış süreçle onaylamış ancak EMA ve Türkiye tarafından reddedilmiştir. Yıllık maliyetler 26.500-32.000 USD arasındadır ve Türkiye'de geri ödeme kapsamında değildir. Bu tedaviler yükümlü araştırmalar bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilir, ancak maliyetleri ve güvenlik riskleri nedeniyle dikkatli hasta seçimi ve izlem gerektirir. Sonuç olarak, AH ilerlemesini önlemek ve yavaşlatmak amacıyla Aβ monoklonal antikorlarının ileri çalışmaları aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.



GİRİŞ

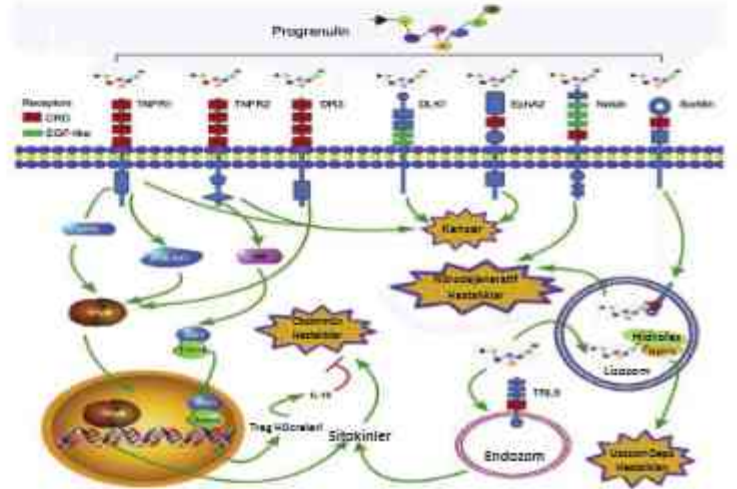
Programulin (PGRN), granulin-epithelin prekürsörü, proepithelin, ve PC-hücre kaynaklı büyüme faktörü gibi isimlerle de bilinen, 593 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. İlk olarak kanser progresyonu ve inflamasyon süreçlerinin düzenlenmesinde rolüyle tanımlanmışsa da yakın zamanda yapılan preklınik çalışmalarda PGRN'nin nörodejeneratif hastalıklarda da rol taşıdığı tespit edilmiştir. Granulin (GRN) geninin özellikle FTLD, ardından Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), inflamasyon ve lizozomal faaliyetler gibi birçok işlevi olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 1). PGRN genini kodlayan GRN genindeki mutasyonlar FTLD ve lizozomal depo hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (1). Yapılan preklınik çalışmalar PGRN gen terapisinin birçok hastalığın tedavisinde öncü rol üstleneceğini göstermektedir (Tablo 1). Bu çalışma PGRN geni, nörodejeneratif hastalıklardaki rolü ve eksikliğinde ortaya çıkabilecek hastalıkları sunmaya odaklanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

PGRN fonksiyon kaybı, FTLD'nin ve bazı nörodejeneratif hastalıkların monogenik bir nedenidir. GRN geninde, haploinsüfisyensine neden olan 114 patojenik mutasyon tanımlanmıştır. PGRN seviyesini azaltan GRN mutasyonları demans riskini artırırken, PGRN seviyesini artırmak veya geri kazandırmak etkili bir tedavi stratejisidir. PGRN genindeki işlev kaybı mutasyonları ailesel FTLD nedenidir. Bu genetik varyasyon sadece FTLD ile ilişkili kalmayıp artık birden fazla nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (2). Bu da PGRN genini potansiyel bir hedef haline getirmiştir. PGRN gen mutasyonunu taşıyan kişilerin kanıtlara dayalı potansiyel bir FTLD hastası olduğunu göstermiştir. PGRN gen tedavisi, GRN mutasyonlarının neden olduğu nörodejeneratif bozukluklara karşı alternatif ve rasyonel bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. PGRN replasmanının nöronlara özgü bir şekilde hedeflendiğini, lipofüsin birikiminin ve mikrogliozun azaldığını, lizozomal fonksiyonun ise düşük dozlarda dahi düzeldiğini ortaya konulmuştur.



Şekil 1: Programulin eksikliğinde meydana gelen hastalıklar ve programulin etki mekanizması (3)



Şekil 2: Programulin aracılı sinyal yollarının sistematik gösterimi (3)

Nöroinflamasyonun önemli bir düzenleyicisi ve otokrin nörotrofik bir faktör olan PGRN'nin, uzun süreli nöronal sağkalımı destekleyici etkileri mevcuttur ve beyin içi düzeyinin artırılması, FTD ve NCL dışındaki diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de potansiyel fayda sağlayabilir. Ayrıca, GRN gen polimorfizmlerinin geç başlangıçlı AH ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir ve fonksiyonel açıdan PGRN, Aβ birikimini baskılamakta ve Aβ kaynaklı nörotoksiteye karşı koruyucu etki göstermektedir (Şekil 2). GRN geninde meydana gelen heterozigot mutasyonlara bağlı olarak azalan PGRN düzeyleri, ubiquitin birikimi ve parçalanmış TDP-43 proteininin görüldüğü FTD'nin bir alt tipi olan FTD-TDP'nin başlıca etiyolojik nedenini oluşturmaktadır. Bu bağlamda, PGRN ekspresyonundaki azalmayı fizyolojik seviyelere çıkarmayı hedefleyen küçük moleküllü farmakolojik ajanların geliştirilmesi, FTD-TDP'nin tedavisinde umut vaat eden bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (4,5).

Tablo 1: Nörodejeneratif hastalıklarda Programulini hedef alan tedavi stratejileri (6)

Hastalık	Konu	Hedefleme Stratejisi	Klinik Sonuç
Frontotemporal Demans	Hastalardan izole edilen lenfoblast hücreleri, PGRN eksikliği bulunan SH-SY5Y nöroblastoma hücreleri	PGRN ekspresyonunu artıran bileşik, suberanilohidroksamik asit (SAHA)	Sitoplazmik TDP-43 birikimi engellenmiştir
Frontotemporal Demans	GRN eksikliği olan farelerden elde edilen organotipik kortikal doku kesiti kültürleri ; insanlardan türetilmiş primer hücreler	PGRN ekspresyonunu artıran bileşikler, klinik olarak alkalize edici ilaç reaktifleri (klorokinon, bepridil ve amiodoron)	GRN eksikliği giderilmiştir
Frontotemporal Demans	GRN +/- fareler	GRN genini taşıyan adenovirüs ilişkili virüs vektörü	Sosyal davranış eksikliklerini düzeltti ve lizozomal anormallikleri normale döndürdü
Nöronal Seroid Lipofüsinoz, Frontotemporal Demans	GRN +/- fareler	GRN genini taşıyan adenovirüs ilişkili virüs vektörü	Lipofüsinoz ve mikrogliyalizis azaldı, lizozomal fonksiyonlar arttı
Parkinson Hastalığı	MPTP ile indüklenmiş fare modeli	GRN geninin lentiviral taşıyıcı ile aktarımı	İnflamasyon ve apoptoz düzeyleri azaldı, dopamin içeriği ve hareket fonksiyonu korundu
Alzheimer Hastalığı	Alzheimer Hastalığı olan fareler	GRN geninin lentiviral taşıyıcı ile aktarımı	Plak yükümlü azaldı, mekamsal bellek bozuklukları ve hipokampal nöron kaybını önledi

TARTIŞMA ve SONUÇ

PGRN geninin haploinsüfisyens yoluyla nörodejenerasyona yol açtığı düşünülmüş ve bu teori preklınik çalışmalar, hayvan modelleri ve faz 1/2 çalışmalarıyla desteklenmiştir (Tablo 1). Hayvan modellerinde çok net bir şekilde özellikle FTLD hastalığı yaşayan kişilerin %20-25'inde PGRN gen mutasyonunu sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca AH ve PH de de haploinsüfisyens yoluyla sebep olduğu düşünülmektedir fakat bu hastalıklar üstüne preklınik çalışmalar yoktur. Sonuç olarak, PGRN gen terapisinin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı mümkün ve nöronal sağlığın geliştirilmesinde de öncü bir tedavi yöntemi olabilecek potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Geçmişten günümüze gittikçe kullanım artan PGRN gen terapisi, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de kullanılmış ve büyük oranda başarılı sonuç alınmıştır. Bu doğrultuda nörodejeneratif hastalıklarda PGRN gen terapisinin aktif rol alacağı öngörülmektedir.

REFERANSLAR:

1. Lamm, D.B., Zinkhorn, D., Wu, B., Chen, J.A., Siegel, B.H. (2011). Real-time observation of transcription initiation and elongation on an endogenous yeast gene. *Science* (1979), 332(6028), 475-8.
2. Cho, M., Nam, H., Jiang, D., Liu, L., Huang, A., Wang, Y. (2021). Programulin Gene Mutations in Chinese Patients with Frontotemporal Dementia: A Case Report and Literature Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(1), 225-34.
3. Lee, Y.J., Son, N.B., Chung, M.H., Park, H.F., Gu, J. (2011). Programulin as a potential therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Journal of Neurochemistry Research*, 35(4), 543-56.
4. Van, Kumpen, J.M., Surawski, D., Kay, G. (2014). Programulin gene delivery protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* 9(5).
5. Cankil, E., Sefton, J.F., Doney, C.M., Khan, Y., Wei, S., Yu, K. (2011). Suberoylanilohydroxamic Acid (Vorinostat) Upregulates Programulin Transcription: RATIONAL THERAPEUTIC APPROACH TO FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. *Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 16104-8.
6. Cai, Y., Mithrasakul, A., Liu, C. (2019). Programulin: A candidate of synaptic function, a component of neuronal cytoskeleton and a therapeutic target for multiple diseases. *C. 45, Cytoskeleton and Growth Factor Reviews*, 53-64.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), patofizyolojik olarak çok yönlü ve karmaşık bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere yapılan çoğu araştırmalara göre yetişkin nüfusun önemli bir bölümü HT tanısı almakta ve bu bağlı olarak kardiyovasküler olayların gelişimi artmaktadır. Hastalığın uzun süre tespit edilememesi ve kontrol altına alınamaması durumu; kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, böbrek fonksiyon kaybı gibi bireyin hayatını tehlikeye atan sonuçlara zemin hazırlamaktadır. Bu çalışmanın temel amacı; HT rahatsızlığının patofizyolojik mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, HT'ye sıklıkla eşlik eden diğer akut veya kronik rahatsızlıkların HT tedavisi üzerinde olumlu veya olumsuz etkilerinin araştırılması ve bu durumlara bağlı olarak doğru ilaçların en uygun şekilde kullanımının düzenlenmesidir.

RİSK FAKTÖRLERİ



Şekil 1. Hipertansiyon Risk Faktörleri

KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ



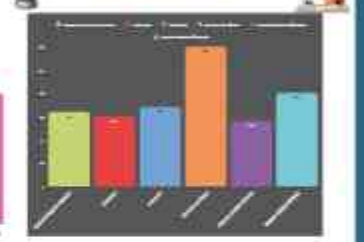
Şekil 2. Doğru Kan Basıncı Ölçümü (1)

TÜRKİYE GENELİ



Şekil 3. Türkiye ve Dünyada Hipertansiyon Prevalansı (2)

DÜNYA GENELİ



HİPERTANSİYON PREVALANSI

Kronik ve yaygın bir hastalık olan HT; dünya genelinde 1 milyardan fazla insanı etkileyen önemli ve tehlikeli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde 13 milyondan fazla HT hastası bulunmakta birlikte prevalans değeri %31,2'dir (2). Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyada %20-%50 prevalansa sahip olan bu rahatsızlık; yaşlanma ve ilerleyen obezite gibi risk faktörlerine bağlı olarak ilerleyen yıllar içerisinde dünya nüfusunun üçte birine tekabül ederek 1,5 milyar insanın HT'den etkilenmesini ön görmektedir (Şekil-3)(2).

HİPERTANSİYONUN EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE FARKLI İLAÇ GRUPLARI İLE İLİŞKİSİ

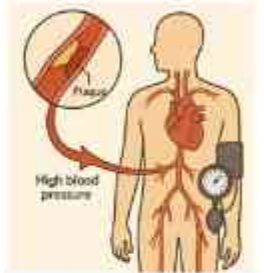
HT ve kolesterol, patofizyolojik ve ateroskleroz hastalık oluşumu bakımından birbiri ile ilişkili iki hastalıktır. Hem yüksek kan basıncı hem damarlardaki kolesterol birikimi, endotelial fonksiyon bozukluklarını tetiklenelde birlikte aterosklerozun başlamasına ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır (Şekil-5) (6). İnsülin direnci ve hiperglisemi endotel fonksiyonu bozarak damar sertliğini arttırmakta birlikte damar içi inflamasyon oluşumu ve kan basıncı artışı gözlenmektedir. RAAS aktivasyonu, oksidatif stres ve sempatik sistem uyarımının artması bu iki hastalığın ortak mekanizmalar üzerindeki etkisini göstermektedir (Şekil-4) (7). Böbrek fonksiyon bozukluğu, NSAİİ ve steroid kullanımı, böbreklerde sodyum ve suyun atılımını kontrol eden mekanizmayı etkileyerek vücutta su ve sodyum birikimine bağlı kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır (Şekil-5) (8,9). Yüksek kan basıncına bağlı olarak kalp ve beyin kaslarını besleyen damarlarda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler HT hastalarında koroner arter hastalığı ve iskemik inme riskini yükseltmektedir (Şekil-7) (10,11). Depresyon tedavilerinde sıklıkla kullanılan trisiklik antidepresanlar sempatik sinir sistemini uyatarak vazokonstriksiyona, buna bağlı olarak kan basıncı yükselmelerine neden olabilmektedir (12).



Şekil 6. Kolestrole Bağlı Damar Daralması (4)



Şekil 7. İskemik inme ve Hipertansiyon (5)



Şekil 8. Koroner Arter ve Hipertansiyon

SONUÇ

Bu çalışmada HT hastalığı ve bireyde eşlik eden hastalıklar arasındaki ilişki detaylı şekilde incelenmiştir. Eşlik eden hastalıklar ve bu süreçte kullanılan ilaçların birbiri ile olan ilişkileri, etkileşimleri ve birbirleri üzerinde oluşturacakları olumlu veya olumsuz sonuçların dikkatle incelenmesi; hasta bireyin tedavi sürecinin en iyi şekilde ilerlemesi ve yaşam kalitesinin daha da artması için çok önemlidir. Diyabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı, Hiperlipidemi, Gribal Enfeksiyon gibi rahatsızlıkların vücuttaki etki mekanizmaları ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç grupları; kan basıncının ani ve sürekli olarak değişmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre kardiyovasküler hastalığı bulunan veya risk taşıyan bireylerin tedavi planlamaları yapılırken çevresel ve genetik faktörlerle birlikte akıllı ve doğru ilaç kullanım planlaması da yapılması gerekmektedir.



Şekil 9. Eşlik Eden Hastalıkların Hipertansiyonla İlişkisi (13-16)



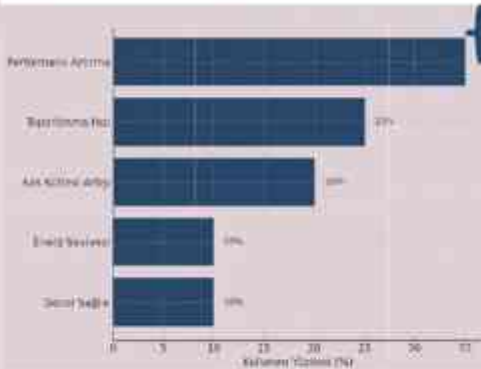
GİRİŞ & AMAÇ

Sporcu takviyeleri, performansı artırma, toparlanmayı hızlandırma ve genel sağlığı destekleme amacıyla profesyonel ve amatör sporcular arasında yaygın şekilde kullanılmaktadır. Besin takviyeleri ve ergojenik yardımcıları olmak üzere iki gruba ayrılan bu ürünler, bilinçsiz ve yanlış kullanım durumunda ciddi sağlık risklerine yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, sporcu takviyelerinin kullanım amaçlarını, türlerini ve potansiyel risklerini ele alarak doğru ve güvenli kullanıma yönelik farkındalık oluşturmaktır [1].



GENEL BİLGİLER

- Çeşitlilik:** Sporcu takviyeleri; proteinlerden yağ asitlerine, amino asitlerden uyandırıcılara kadar geniş bir ürün yelpazesine sahiptir.
- Hedef:** Performans artıp, kas gelişimi, enerji desteği ve egzersiz sonrası iyileşmeyi hedefler.
- Kullanım Gerekliği:** Her birey için gerekli değildir, ihtiyaç analizi önemlidir.
- Ürünler:** genellikle toz, kapsül, tablet veya sıvı formda sunulur.
- İkili Etkileşim:** Popülerliği artmasına rağmen, çoğu kullanıcı bilimsel temele dayanmadan ürün kullanmaktadır.
- Risk:** Doz aşımı ve ürün kombinasyonları toksik etkilere ve organ yüküne neden olabilir [2].



Şekil 1: Sporcu Takviye Kullanım Amaçları [4]

YÖNTEM

Bu çalışma, literatür taraması yöntemiyle hazırlanmış bir derlemesidir. Ulusal ve uluslararası veri tabanlarında (PubMed, Google Scholar, ScienceDirect vb.) "sports supplements", "toxicity", "protein powders", "ergogenic aids" gibi anahtar kelimeler kullanılarak bilimsel makaleler incelenmiştir. Seçilen kaynaklar içeriklerine, güncelliklerine ve bilimsel geçerliliklerine göre değerlendirilmiş; elde edilen veriler tematik başlıklar altında sınıflandırılarak analiz edilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sporcu takviyeleri, bilinçli kullanıldığında performansı artırabilirken, doz aşımı, içerik güvenilmezliği ve bireysel uyumsuzluk durumlarında toksik etkilere neden olabilmektedir. Özellikle böbrek, karaciğer, kardiyovasküler ve sinir sistemi üzerinde yük oluşturabileceği literatürde belirtilmiştir.

Bu nedenle;

- Takviye kullanımı hekim ya da uzman kontrolünde planlanmalı,
- Ürün içerikleri dikkatle incelenmeli,
- Gereksiz ve aşırı kombinasyonlardan kaçınılmalıdır. Sonuç olarak, fayda-risk dengesi gözetilerek kullanılan takviyeler, sporcu sağlığını destekleyici bir araç olabilir. Aksi durumda ciddi sağlık riskleri kaçınılmazdır.

Tablo 1: Sporcu takviyelerinin insan üzerindeki etkiler ve riskleri

	Whey Protein Karaciğer ve böbrek toksisitesi, nefrolitiazis, alerji, mikrobiyota dengesizliği
	Kazein Gastrointestinal rahatsızlık, lipid ve insülin metabolizması, karaciğer ve böbrek yükü, fibrozis, kan basıncı artışı
	Yumurta Protein Alerjik bireylerde immün yanıt tetikleyebilir, genel olarak güvenlidir.
	BCAA Nörolojik bozulmalar, nörotransmitter dengesizliği, mitokondriyal stres, karaciğer toksisitesi, levodopa gibi ilaçlarla etkileşim riski
	Beta-Alanin Taurin eksikliği, mitokondri fonksiyon bozukluğu, rena toksisitesi, beyin oksidatif stres, parestezi, karaciğer hasarı
	L-Karnitin Bağışıklık sistemi, kardiyovasküler risk artışı, testiküler toksisite, genetik düzeyde bozulma
	Kreatin Solumun sistemi toksisitesi, trombotik komplikasyonlar, böbrek ve karaciğer üzerine metabolik yük, saç dökülmesi
	CLA Metabolik bozukluklar, karaciğer toksisitesi, kardiyovasküler risk artışı, oksidatif stres ve doku hasarı, gastrointestinal yan etkiler
	Omega-3 Atriyal fibrilasyon, inme riski, kanama eğilimi, genel olarak güvenlidir.
	MCT Karaciğer yükü ve enzim artışı, kemik sağlığına olumsuz etki, nörolojik etkiler ve bilişsel gerileme, metabolik dengesizlikler, büyüme geriliği ve beslenme bozukluğu
	Kafein Kardiyovasküler etkiler, anksiyete, uykusuzluk, gastrointestinal sorunlar hipertansiyon, tremor, diüretik artışı, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu
	Beta Vulgaris Metemoglobinemi, hipotansiyon, nefrolitiazis, idrarda kırmızı renklenme



Dozunda Güzellik!

ÖZET

Dermokozmetik ürünler, estetik görünümü iyileştirmesini yanı sıra cilt sağlığını destekleyen farmakolojik etkilere sunan özel formülasyonlardır. Kosmetik ürünlerden farklı olarak dermatolojik problemlere yönelik tamamlayıcı bakım sağlarlar. Klinik etkinliği kanıtlanmış aktif bileşenler içerir ve dermatolog önerisiyle reçetesiz kullanılabilirler.

Bu çalışmada, dermokozmetik ürünlerin tamamı, kozmetiklerden farklı, yaygın kullanılan bileşenler ve sosyal medyada kullanıcı tercihlerine etkisi ele alınmıştır. Ayrıca aktif içeriklerin yan etkileri, toksikolojik riskleri ve güvenli kullanım sınırları değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında ayrıca dermokozmetik ürünlerin sosyal medya üzerinden nasıl popüler hale geldiği ve bu platformların kullanıcı tercihleri üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Bu tez çalışması, dermokozmetik ürünlerin bilimsel temellere dayalı değerlendirilmesini yaparak hem kullanıcıların bilinçli ürün tercihleri yapmasına katkı sağlamayı, hem de kozmetik regülasyonlarının bilimsel doğrulukla şekillendirilmesine zemin hazırlanmayı amaçlamaktadır.

GİRİŞ

Federal Gıda, İlaç ve Kosmetik Yasası'na göre kozmetikler; "temizleme, güzelleştirme, çekiciliği artırma veya görünümü değiştirme amacıyla vücuda sürülen, dökülen, serpiştirilen, püskürtülen veya başka şekilde uygulanan maddeler" olarak tanımlanır. "Kozmesotik" terimi, 1904 yılında Dr. Albert Klugman tarafından, kozmetiklerden daha fazla terapötik fayda sunan ürünleri tanımlamak için ortaya atılmıştır (1). Dermokozmetikler genellikle eczanelerde satılır, kozmetik ve ilaç arasında bir konumda yer alırlar. Dermokozmetikler genellikle reçetesiz olarak sunulsa da içeriklerindeki aktif maddeler sayesinde cilt fonksiyonları üzerinde biyolojik etkiler gösterebilirler. Bu yönüyle ilaçlar kadar güçlü, ancak kozmetikler kadar erişilebilir ürünlerdir (2).

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada, 2020-2025 yılları arasında PubMed, Google Scholar ve ScienceDirect veri tabanlarında yayımlanmış dermokozmetik içerikli makaleler taranmıştır. Elde edilen bulgular, içerik türlerine göre tematik olarak sınıflandırılmış ve bilimsel verilere dayalı olarak yorumlanmıştır.

SONUÇ-TARTIŞMA

Dermokozmetik ürünler, hem estetik hem de cilt sağlığını destekleyen içerikleriyle öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, farklı cilt problemleri için kullanılan aktif bileşenler ve bu bileşenlerin güvenli kullanımı sınırları incelenmiştir. Elde edilen bulgular, doğru formülasyonların etkinliği artırırken yan etki riskini azaltabileceğini göstermektedir. Ayrıca sosyal medya etkisiyle bilinçsiz ürün kullanımı yaygınlaşmakta, bu durum da bilimsel bilgilendirme ihtiyacını artırmaktadır. Dermokozmetik ürünlerin etkin, güvenli ve bilinçli kullanımı; hem cilt sağlığını koruması hem de toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Yaşlanma Karşıtı
Etkin Bileşenler



Aknede Kullanılan
Etkin Bileşenler



Hassas ve Alerjik
Ciltler İçin Kullanılan
Etkin Bileşenler



Cilt Bariyeri Onarımı
İçin Kullanılan
Etkin Bileşenler



Dermokozmetik
Ürünlerde
Yaygın Kullanılan
Etkin Bileşenler

Melasma
İçin Kullanılan
Etkin Bileşenler



Güneş Koruması
İçin Kullanılan
Etkin Bileşenler



BULGULAR

Aktif İçerik	Güvenli Kullanım Aralığı	Toksik / Yan Etki Durumları
Hyaluronik Asit	Genellikle güvenli. Düşük moleküler ağırlıklı formlar cilt penetrasyonunu artırabilir, ancak sistemik emilim minimaldir.	Radyasyon tedavisi sırasında cilt komplikasyonları, vasküler dermatit, hiperpigmentasyon, nadiren kızamıkçık ve kaşıntı.
Salisilik Asit	%0.5-2 arası güvenli; %5 ve üzeri tahriş, kızamıkçık, soyulma yapabilir. Geniş yüzeyde sistemik toksisite (salisilizm) riski.	Doughnut wart (donut sigili), fetotoksikite, metabolik asidoz riski; bebek yatırmalarında dikkatli kullanılmalı.
Azelaik Asit	%5-20 arası güvenli, sistemik toksisite bildirilmemiş.	Hafif batma, yanma, kaşıntı – genellikle geçici ve lokal.
Seramidler	Genellikle güvenli, sistemik emilim minimal.	Sentetik olanlarda hafif tahriş veya kontakt dermatit.
Pantenol	%1-5 arası güvenli, yüksek etkililik.	Nadir alerjik reaksiyonlar – yama testi önerilir.
Centella Asiatica	%0.1-2.5 arası güvenli, hassas ciltler için önerilir.	Nadir kontakt dermatit – yama testi önerilir.
Retinol	%0.1-1 güvenli; %0.5 ve üzeri tahriş yapabilir.	Kızamık, pollanma, kuruluk, gebelik teratojenite riski.
Niasinamid	%2-10 arası güvenli, sistemik toksisite yok.	Yüksek konsantrasyonlarda tahriş, retinoidlerle birlikte kullanımda dikkat.
Vitamin C	%5-20 arası güvenli; düşük pH (<3.5) tahriş riskini artırır.	Eritem, kuruluk, yanma hissi; 3-O-etil-L-askorbik asitte kontakt dermatit.
Koenzim Q10	Genellikle güvenli, sistemik toksisite yok.	Nadir hafif eritem, kaşıntı; alerjik dermatit %0.5'ten az.
Glikolik Asit	%10-70 arasında etkili, sistemik toksisite nadir.	Eritem, yanma, PIH (Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon) riski; hassas cilt ve koyu ten tiplerinde dikkat.
Çinko Oksit	Genellikle güvenli. Fiziksel güneş filtresi olarak kullanılır, cilt yüzeyinde kalır.	Nadir alerjik reaksiyonlar; nanoparçacık formları solunumla alındığında toksisite riski taşıyabilir.
Titanyum Dioksit	Geniş spektrumlu UV koruması sağlar, sistemik emilim düşüktür.	Yüksek konsantrasyonlarda tahriş, retinoidlerle birlikte kullanımda dikkat.
Avobenzone	%1-3 arası kullanım yaygın, geniş spektrumlu UV-A koruması sağlar.	Eritem, kuruluk, yanma hissi; 3-O-etil-L-askorbik asitte kontakt dermatit.
Octylmethoxycinnamate	%7.5'e kadar güvenli kabul edilir, UV-B koruması sağlar.	Nadir hafif eritem, kaşıntı; alerjik dermatit %0.5'ten az.
Oxybenzone	%6'ya kadar kullanılır, UV-A ve UV-B koruyucu.	Eritem, yanma, PIH riski; hassas cilt ve koyu ten tiplerinde dikkat.



Tablo 1: Cilt Bakım Ürünlerinde Yaygın Kullanılan Etkin Bileşenlerin Yan Etkileri ve Toksikolojik Değerlendirilmesi [3]

ÖZET

Talk, farmasötik ve kozmetik alanlarda dolgu, kaydırıcı ve emici ajan olarak kullanılan, fiziksel ve kimyasal olarak inert kabul edilen bir mineraldir.

IARC, 2014 yılında yayınladığı raporunda asbest içermeyen talkı bile "muhtemelen insanlar için kanserojen" olarak sınıflandırmıştır. Bu nedenle talk içeren ürünlerin güvenliği, özellikle kozmetik ürünlerdeki kullanımı bağlamında, FDA ve Avrupa Komisyonu gibi otoritelerce daha sıkı düzenlemelere tabi tutulmaya başlanmıştır.

Mevcut bilimsel veriler ışığında, talkın insan sağlığı üzerindeki etkileri henüz tam anlamıyla netlik kazanmamış olmakla birlikte, potansiyel risklerin görüldüğü ve daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (1).

Şekil 2: Talk Kullanılan Kozmetik ve Farmasötikler



GENEL BİLGİLER

Talk minerali, yüzeylerdir kozmetik ürünlerde nem emici ve kayganlaştırıcı özellikleriyle kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda, bazı ürünlerde tespit edilen asbest kirliliği nedeniyle, sağlık üzerindeki potansiyel etkileri gündeme gelmiştir (2).

Özellikle uzun süreli maruziyetin akciğer hastalıkları, kronik inflamasyon ve hatta bazı kanser türleriyle ilişkilendirilmiş olması, bu minerale yönelik bilimsel ilgiyi artırmıştır. Talkın kullanım güvenliği, içerdiği ağır metaller, üretim saflığı ve partikül boyutu gibi faktörlere bağlı olarak değişikliklik göstermektedir.

Bu nedenle günümüzde birçok ülkede talk içeren ürünler daha sıkı düzenlemelere tabi tutulmakta ve doğal alternatifler üzerine çalışmalar yürütülmektedir (4).



Şekil 3: Mica Nigastasi



Şekil 4: Çinko Oksit

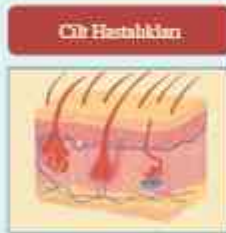


Şekil 5: Kaolin

TOKSİSİTE RİSKİNİN EN ÇOK GÖRÜLDÜĞÜ DOKULAR



Şekil 7: Ovaryum (5)

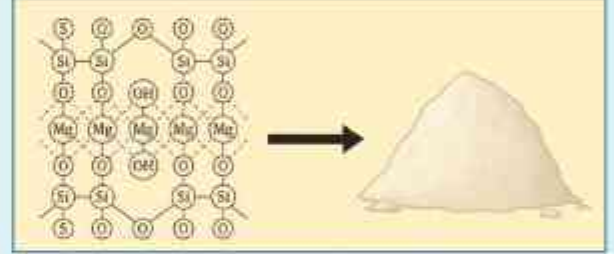


Şekil 8: Cilt (5)



Şekil 9: Akciğer (5)

Şekil 1: Talk Maddesinin Formülü ve Yapısı (1)

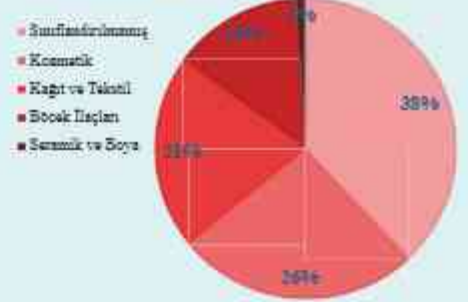


GİRİŞ

Talk, başta kozmetik ürünler olmak üzere birçok sektörde yaygın kullanılan inert bir mineraldir (3). Ancak, solunabilir partikül formu ve kontaminasyon riskleri nedeniyle solunum ve genital sistem hastalıklarıyla ilişkilendirilmekte; güvenliği uluslararası düzeyde yeniden değerlendirilmektedir.

Bu çalışma, talkın insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini güncel bilimsel bulgularla ele almaktadır.

Şekil 6: Talk Maddesinin Kullanım Alanları (2)



Tablo 1: Talk'ın Kullanım Alanlarına Göre Kalite Farklılıkları (2)

Sınıf	Kalite	Renk	Beyazlık	Kullanım Alanı
A	İnert	Saf beyazdan hafif sarıya kadar	% 90-95	İlaç ve kozmetik
B	İnert	Saf beyazdan ila koyu	% 75-90	Yüksek kaliteli kağıt, tekstil ve seramik
C	Çiftli	Açık sarıdan ila gri	% 70-85	Orta kaliteli kağıt, boyalar, keramik
D	Düzensiz	Koyu sarıdan ila koyu griye kadar	% 70+	Dişek ilacı

SONUÇ

Bu çalışmada, talkın toksisite potansiyeli, kozmetikteki kullanımı ve düzenleyici gözetim açısından mevcut literatür ışığında kapsamlı bir değerlendirme yapılmıştır. Mineralojik yapısı, partikül boyutu ve olası asbest kontaminasyonu, talkın insan sağlığı üzerindeki risklerini belirleyen başlıca faktörler olarak öne çıkmaktadır.

FDA'nın yeni test protokolleriyle birlikte, üretim sürecinde asbest bulaşını önlemeye yönelik düzenlemeler sıklaştırılmış; özellikle solunabilir partiküllerin akciğerlerde inflamatuvar süreçleri tetikleyebileceği vurgulanmıştır. Talk kullanımı, yalnızca sağlık riskleri açısından değil, etik ve tüketici güveni boyutuyla da tartışmaya yaratmaktadır. Endüstri destekli çalışmaların tarafsızlığına dair kaygılar, bağımız ve jeofizik bilimsel araştırmaların gerekliliğini ön plana çıkarmaktadır.

Bu bağlamda, düzenleyici otoriteler talk kullanımını tamamen yasaklamaktan ziyade, yüksek saflıkta ve asbestten arındırılmış talk kullanımını, her üretim partisi için bağımız test doğrulamalarını ve içerik şeffaflığını önermektedir. Talkın kozmetikteki geleceği, bilimsel kanıtlarla desteklenen düzenlemeler, tüketici güvenliğini esas alan şeffaf içerik politikaları ve sağlık açısından daha güvenli alternatiflerin geliştirilmesiyle yeniden şekillenecektir.

REFERANSLAR:

1. No J, An R, Xu S, Li K, Gu M. Talk: A Versatile Pharmaceutical Excipient. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 4-8. Erişim: www.wjpps.com
2. Bureau I. (2015) Talk, Soapstone and Stralite (Feldspar) Government of India Ministry of Mines Indian Bureau of Mines. *Indian Minerals Handbook*, 51, 1.
3. Gupta C. (2015) *Talk (Mica) and Soapstone*. Intertek, Nobel Tg.
4. Anderson FA, Borgeat WF, Buhler DV, Khanna CD, Marks Jg, Shank R, et al. (2013) Final Report of the Safety Assessment of Cosmetic Ingredients Derived from Talc Mica (cos). 3-7 Erişim: <https://www.fda.gov/cosmetics/ingredients/safety-assessment/cosmetic-ingredients-derived-from-talc-mica-cos>
5. <https://www.fda.gov/cosmetics/ingredients/safety-assessment/cosmetic-ingredients-derived-from-talc-mica-cos>

Ahsen DEMİR, Ayşenur BİLGEHAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi
2012001077@ogrenci.sbu.edu.tr

1. ÖZET

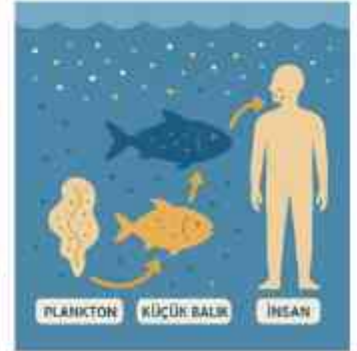
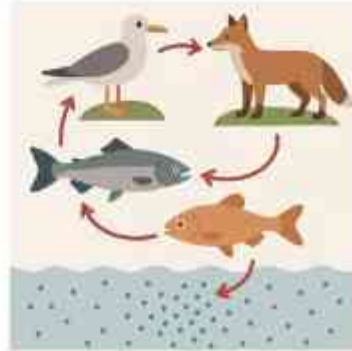
Mikroplastiklerin çevresel yayılımını ve insan sağlığı üzerindeki olası etkileri bu çalışmada incelenmektedir. Toprak, su ve hava yolu ile çevreye yayılabilmektedir ve besin zinciri yoluyla insanlara ulaşabilmektedir. Karasal, sucul ve atmosferik ortamlarda yaygın bulunan bu parçacıklar, sindirim, solunum ve deri yoluyla vücuda alınabilir. Mikroplastikler; oksidatif stres, inflamasyon ve genotoksikite gibi mekanizmaları çeşitli sistemlerde toksik etkilere yol açabilir. Ayrıca, çevresel kirleticileri taşıyarak insan dokularına aktarabilir. Bulgular, mikroplastiklerin biyolojik birikimi nedeniyle ekosistemler ve halk sağlığı için önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Plastikler, yaygın kullanımları ve uygun olmayan atık yönetimi nedeniyle çevreye kansarak mikroplastiklere dönüşmektedir. 5 mm'den küçük bu parçacıklar; toprak, su ve hava yoluyla çevreye yayılmakta ve besin zinciri aracılığıyla insanlara ulaşabilmektedir. Yutma, solunum ve deri teması gibi yollarla vücuda giren mikroplastikler, oksidatif stres, DNA hasarı ve inflamasyon gibi mekanizmalarla toksik etkilere yol açabilir. Bu çalışma, mikroplastiklerin çevresel ortamlardaki dağılımını ve insan sağlığı üzerindeki olası etkilerini değerlendirmeyi; aynı zamanda bu konuda farkındalık oluşturmaya amaçlamaktadır.

Havanın, Suyun ve Toprağın Yeni Misafiri

Mikroplastikler toprak, su ve havada yaygındır. Tarım, sanayi, atıklar ve tüketim ürünleri başlıca kaynaklardır. Rüzgâr ve yağmurla taşınarak her ekosisteme ulaşır; uzun süre kalıcı olup kirleticileri toplar ve ekosistem sağlığını tehdit eder.



Bir Adım Daha Yaklaşan Tehdit: Mikroplastikler ve İnsan Sağlığı

Mikroplastiklerin insan vücuduna başlıca giriş yolları sindirim, solunum ve deri temasıdır.

- Besin yoluyla: Deniz Ürünleri, tuz içme suyu, sebzeler ve işlenmiş gıdalar mikropplastik taşıyabilir.
 - Solunum yoluyla: Havadaki lifli mikropplastikler, ev tozu, tekstil ürünleri ve lastik aşınmasıyla solunabilir.
 - Deri yoluyla: Kosmetikler ve tekstil ürünleriyle temas yoluyla sınırlı da olsa cilt üzerinden geçiş olabilir.
- Bu parçacıklar vücuda girdikten sonra dolaşım sistemi aracılığıyla farklı organlara taşınabilir ve kimyasal bir tehdit oluşturur. Hücre düzeyine kadar ilerleyerek oksidatif stres, DNA hasarına ve inflamasyona yol açarlar. Bu etkiler; bağışıklık, sıtık, üreme, solunum, sindirim, endokrin hepatik ve kardiyovasküler sistemlerinde ciddi bozulmalar neden olabilir. Üstelik bu minik parçacıklar, ağır metaller gibi diğer toksik maddeleri taşıyarak etkilerini katlayabilir.

Küçük Parçacıklar, Büyük Riskler!

Kaynak	Maruz Kalma Yolu	Açıklama
İçme Suyu	Yutma	Şişe kapağı sürtünmesi, plastik borular
Çay Poşetleri	Yutma	Yüksek sıcaklık
Hava	Soluma	Halı, toz ve lastik aşınması
Kozmetik Ürünler	Deri Teması	Peeling; diğ macunu
Ambalajlı Gıdalar	Yutma	Plastik kapların ısıya maruziyeti
Sentetik Kıyafetler	Deri Teması	Yıkama ve sürtünme ile oluşan mikrofiberler



3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Mikroplastikler, son yıllarda insan sağlığı açısından artan bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Bu çalışma, mikroplastiklerin kalp, akciğer, böbrek, bağırsak ve karaciğer sistemlerinde oluşturduğu çok yönlü toksik etkileri derlemiştir. Deneysel veriler, inflamasyon, fibrozis, hücre ölümü ve metabolik bozukluklar gibi hasarların ortaya çıktığını göstermektedir. Bu etkiler, partikül boyutu, şekli, yüzey kimyası ve maruziyet süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İnsanlar üzerinde epidemiyolojik verilerin sınırlı olması ve çevresel mikroplastiklerin çeşitliliği, toksisite mekanizmalarının netleşmesini güçleştirmektedir. Mikroplastikler yalnızca çevresel bir kirlilik değil, sistemik düzeyde ciddi bir halk sağlığı tehditidir.

REFERANSLAR:

1. Yang Y, Saleh M, Alami SA, Hameed SA, Thakur R, Dong Y, et al. (2024). Plastic wastes (PWs) and microplastics (MPs) formation: Management, migration, and environmental impact. *J Environ Chem Eng* 13(5):112028.
2. Naeem A, Ahmad M, Khan RT, Nafees M, Chen J, Alshamali I. (2024). Human exposure to microplastics: A review on exposure routes and public health impacts. *Journal of Hazardous Materials Advances* 30:100487.
3. Ota K, Gargalov I, Minoda C, Steyvers C, Guzmán-Soto M, Langley V, et al. (2017). A first overview of human faeces, including microplastics, in indoor and outdoor environments. *Environmental Pollution* 221:452-8.
4. Zuri G, Gennarelli A, Lazzari S. (2023). Microplastics: Human exposure assessment through air, water, and food. *Environ Int* 179:106136.
5. Chandra AO, Tabrizi M. (2023). The plastic and microplastic waste streams and bacterial bioaccumulation for sustainable environmental clean-up: a review. *Environ Res* 231:118210.

ÖZET

Bu çalışmada, Türkiye’ye endemik bir tür olan *Origanum acutidens* (Hand.-Mazz.) Ietswaart bitkisinin elde edilen dört farklı ekstresine (n-heksan, etil asetat, metanol ve su) incelenmiş, antioksidan aktiviteleri (DPPH, CUPRAC) ve nöroblastoma (SH-SY5Y) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. Özellikle etil asetat ekstresi, hem güçlü antioksidan kapasite göstermiş hem de hücre canlılığını en güçlü şekilde baskılamıştır. Elde edilen bulgular, bu türün doğal bir antikanser ajan aday olabileceğini göstermektedir.

GİRİŞ

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasıyla karakterize ölümcül bir hastalıktır. Her yıl yaklaşık 10 milyon insanın ölümüne neden olur (1). Artan vaka sayısı, yüksek tedavi maliyetleri ve ciddi yan etkiler, alternatif tedavi arayışlarını hızlandırmıştır. Bu bağlamda, tıbbi bitkiler, düşük yan etki ve maliyet avantajlarıyla öne çıkmaktadır (2). Anadolu’da geleneksel olarak kullanılan *Origanum acutidens*, Türkiye’ye endemik çok yıllık bir bitkidir. Yapılan çalışmalar, bu bitkinin özellikle HeLa (3), HT-29 (4), A-431 (5) ve meme kanseri hücrelerinde (6) epoptoz mekanizmasını aktive ettiğini ve tümör hacmini azaltabildiğini ortaya koymuştur. Bu etkiler karvakrol, p-simen ve rosmarinik asit gibi bileşenlere atfedilmiştir. Bu çalışmada, endemik bir tür olan *Origanum acutidens*’in nöroblastoma (SH-SY5Y) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testinde değerlendirilmiş; ayrıca DPPH ve CUPRAC yöntemleriyle antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Literatürde sınırlı yer bulan bu bitkinin antikanser aktivitesi özellikle pediatrik tümörler üzerindeki potansiyel biyolojik etkileri araştırılarak, bitkisel kaynaklı yeni antikanser ajanların geliştirilmesine bilimsel katkı sağlanması hedeflenmiştir.



Şekil 1: (A) ve (B) *Origanum acutidens* bitkisi; (C) karvakrol; (D) rosmarinik asit

MATERYAL-METOT

Ekstrelerin Hazırlanması

Bitkinin kurutulmuş toprak üstü kısımları tor haline getirilip Soxhlet cihazında sırasıyla n-heksan (T-1), etil asetat (T-2) ve metanol (T-3) ile ekstresine edilmiştir. Elde edilen ekstratlar, rotary evaporatörde yoğunlaştırılmış ve +4 °C’de muhafaza edilmiştir. Ayrıca 10 g bitkiden infüzyon yöntemiyle su ekstresi (T-4) hazırlanmış, -80 °C’de dondurularak liofilize edilmiştir.



Şekil 2: Ekstrelerin hazırlanması. (A) Bitkinin çiğ olması, (B) rotary evaporatörde, (C) ekstratın soğutulması ve donatılması

Hücre Kültürü

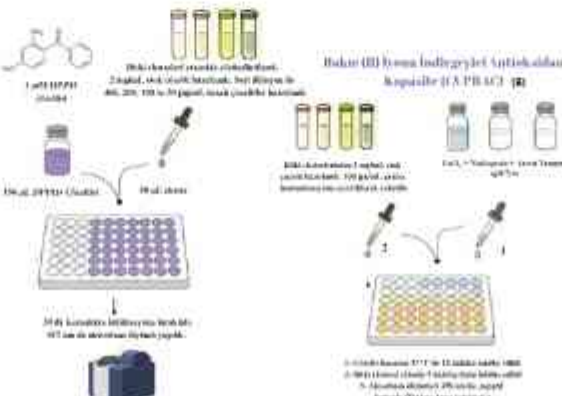
SH-SY5Y insan nöroblastoma hücre hattı, 75 cm²’lik kültür flasksında, %10 Fetal Sığır Serum (FBS) ve %1 Penisilin-Streptomisin içeren Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium (DMEM) ortamında, %5 CO₂ ve 37°C’de inkübatörde kültüre edilmiştir. Kültür ortamı her 3-4 günde bir taze DMEM ile değiştirilmiş; hücrelerin yaşlanmasını önlemek ve gen ekspresyonundaki tutarlılığı korumak için düşük pasaj sayıları tercih edilmiştir.

MIT TESTİ



Şekil 3: SH-SY5Y hücrelerinde *Origanum acutidens* ekstraktının MTT analizi yöntemi

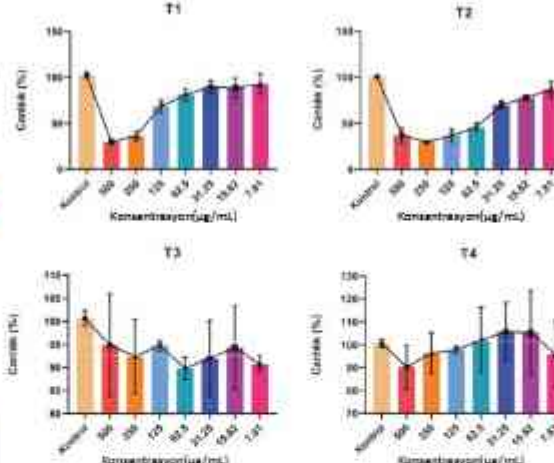
DPPH Radikal Giderme Aktivitesi (A)



Şekil 4: *Origanum acutidens* ekstraktının antioksidan aktivite testi. (A) DPPH yöntemi, (B) CUPRAC

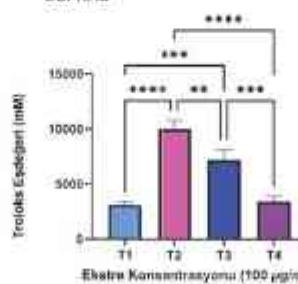
BULGULAR

MIT TESTİ



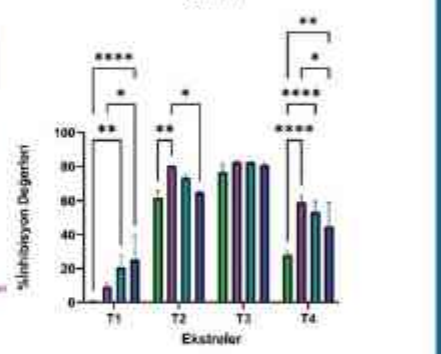
Şekil 5: SH-SY5Y hücrelerinde *Origanum acutidens* ekstraktının hücre canlılığı etki (T1) Heksan ekstresi, (T2) Etil asetat ekstresi, (T3) Metanol ekstresi, (T4) Su ekstresi

CUPRAC



Şekil 6: *Origanum acutidens* ekstraktının CUPRAC yöntemiyle antioksidan aktivite sonucu

DPPH



Şekil 7: *Origanum acutidens* ekstraktının DPPH yöntemiyle antioksidan aktivite sonucu

SONUÇLAR

Bu çalışmada, *Origanum acutidens* ekstraktlarının antioksidan kapasitesi ve SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. MTT analizi sonuçlarına göre, *Origanum acutidens*’in etil asetat (IC₅₀: 34.46 µg/mL) ve heksan (IC₅₀: 183.17 µg/mL) ekstraktları yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığını belirgin şekilde düşürerek güçlü sitotoksik etki göstermiştir. Buna karşılık metanol ve su ekstraktları anlamlı bir toksik etki göstermemiş, hücre canlılığı genellikle %85’in üzerinde kalmıştır. *Origanum acutidens* ekstraktlarının antioksidan kapasitesinin kantitatif olarak belirlenmesi amacıyla DPPH ve CUPRAC yöntemleri kullanılmıştır. En yüksek antioksidan kapasite etil asetat ekstresine ve onu takiben metanol ekstresine ait bulunmuştur. Bu bulgular, *Origanum acutidens* ekstraktlarının potansiyel antikanser özellik taşıdığını göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, *Origanum acutidens*’in antikanser potansiyeli, SH-SY5Y nöroblastoma hücre hattında MTT testiyle değerlendirilmiş ve hücre canlılığı hücre metabolik aktiviteye göre nicel olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda DPPH ve CUPRAC deneyleri ile antioksidan kapasite ölçülmüştür. Elde edilen veriler, özellikle etil asetat ekstresinin belirli konsantrasyonlarda anlamlı bir şekilde hem antiproliferatif etki hem de antioksidan etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Altuntaş ve ark. (2018), *O. acutidens*’in etil asetat fraksiyonunun HeLa hücrelerinde antioksidan ve antiproliferatif etkiler gösterdiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Tuncer ve ark. (2015) de *O. acutidens* ekstraktlarının meme kanseri hücrelerinde tümör baskılayıcı etkilerini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, elde edilen bulgularla paralellik göstererek çalışmamızın bilimsel geçerliliğini desteklemektedir. Bulgular, bitkinin antikanser potansiyelini vurgulamakta ve ileri düzey *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar için temel oluşturmaktadır. Ancak, klinik uygulamalar için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Bu proje, 1919B012469560 numaralı TUBİTAK 2209 A projesi kapsamında desteklenmiştir.



TUBİTAK

REFERANSLAR:

1. Maier, J., Angermayr, M., & Sedláček, C. (2021). Global epidemiology of Cancer: Diagnosis and Treatment, 23-40. Erişim 20.09.2022, <https://doi.org/10.3390/1071198119811981>
2. Das, S., Datta, S., & Nandi, S. (2022). Ayurvedic herbs: A review of their medicinal properties and their use in the treatment of cancer. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(4), 40-50.
3. Altuntaş, S. Ö., Dönmez, M. A., Dönmez, I., Yılmaz, A. S., & Şahin, I. (2018). Phytochemical screening, antiproliferative and antioxidant properties of various extracts from endemic *Origanum acutidens*. *Constitutional Chemistry & High Throughput Screening*, 21(4), 283-291.
4. Altuntaş, S. Ö., & Dönmez, I. (2017). Real-time cell analysis of the cytotoxicity of *Origanum acutidens* against all six HT-29 and HeLa cell lines. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 28.
5. Sedláček, C. (2021). Investigation of the cytotoxic and chemopreventive effects of essential oils obtained from wild and cultivated forms of *Origanum acutidens* (Hand.-Mazz.) Ietswaart on epithelial cancer (A-431) cells. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 55(1), 25-32.
6. Yılmaz, S., Üner-Görsel, S. E., Toprak, S., Görsel, S., Öner, M., Şen, M., & Tuncer, M. (2015). Anticancer effects of *Origanum acutidens* extracts on human breast cancer. *J. AOAC*, 13(3), 77-85.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİTİRME PROJESİ YÖNERGESİ

BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1- (1) Bu Yönergenin amacı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi lisans öğrencilerinin akademik programlarında yer alan Bitirme Projesi I ve II derslerine ilişkin usul ve esasları düzenlemektir.

Kapsam

MADDE 2- (1) Bu Yönerge, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesinde yürütülen bitirme projelerinin temel ilkelerinin planlanması, uygulanması, denetlenmesi ve değerlendirilmesine ilişkin hükümleri kapsar.

Dayanak

MADDE 3- (1) Bu Yönerge, 2547 Sayılı Yükseköğretim Kanunun ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ön Lisans ve Lisans Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca hazırlanmıştır.

Tanımlar

MADDE 4- (1) Bu Yönergede geçen;

a) Bitirme Projesi Komisyonu: Fakülte Dekanlığı ve Fakülte Kurulu tarafından belirlenen Bitirme Projesi I ve II derslerinin işleyişi ve sonuçlandırılması ile ilgili öğretim üyelerinden oluşan komisyonu,

b) Danışman: Bitirme Projesi I ve II derslerinin işleyişi ve sonuçlandırılmasından sorumlu öğretim üyeleri ile doktorasını tamamlamış öğretim elemanlarını,

c) Dekan: Hamidiye Eczacılık Fakültesi Dekanını,

ç) Dekanlık: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Dekanlığını,

d) Fakülte: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesini,

e) Fakülte Kurulu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Fakülte Kurulunu,

f) Fakülte Yönetim Kurulu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Fakülte Yönetim Kurulunu,

g) Jüri: Bitirme Projesi I ve II derslerinin nihai değerlendirmesini yapan akademik kadrolu öğretim elemanlarını,

ğ) Öğrenci: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi öğrencilerini,

h) Proje: Dokuzuncu ve onuncu yarıyıllarda öğrencinin hazırlayacağı Bitirme Projesi I ve Bitirme Projesi II derslerini,

ı) Senato: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Senatosunu,

i) Üniversite: Sağlık Bilimleri Üniversitesini,

ifade eder.

İKİNCİ BÖLÜM

Bitirme Projesi Komisyonunun Kurulması ve Danışman Ataması

Bitirme Projesi Komisyonunun kurulması

MADDE 5- (1) Bitirme Projesi Komisyonu, Dekanlık tarafından görevlendirilen farklı anabilim dalından kadrolu öğretim elemanlarından oluşur. Bitirme Projesi Komisyonunun görev süresi üç yıldır. Görev süresi dolan Bitirme Projesi Komisyonu üyeleri tekrar görevlendirilebilir.

Danışman ataması

MADDE 6- (1) Anabilim dallarında yürütülecek Bitirme Projesi sayısı, doktor öğretim elemanı sayısı ile orantılı olarak belirlenir. Danışman olarak atanan öğretim üyeleri ve doktor öğretim elemanlarının Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi kadrosunda görev yapmaları gerekmektedir. Bitirme Projesi-I için atanan danışman Bitirme Projesi-II'nin de danışmanıdır.

(2) Bitirme projesi danışman ataması aşağıda belirtilen işleyiş sıralamasına göre yapılır:

a) Öğrenciler dokuzuncu ve onuncu yarıyıllarda alacakları Bitirme Projesi I ve II dersleri için danışman tercih formlarına on (10) doktor öğretim elemanının ismini istek sırasına göre yazarak sekizinci yarıyıl, ilgili dönem başında ilan edilen tarih içerisinde komisyona teslim eder.

b) Öğrenciler, Bitirme Projesi Komisyonu tarafından genel akademik not ortalamalarına göre sıralanır. Öğrencilerin danışman tercih sıraları ve öğretim elemanlarının Bitirme Projesi kontenjanları göz önünde bulundurularak danışman atamaları yapılır.

c) Tercih sıralamalarına göre danışman ataması yapılamayan öğrencilere, Bitirme Projesi Komisyonu tarafından uygun görülen bir öğretim elemanı danışman olarak atanır.

ç) Komisyon tarafından Dekanlığa bildirilen danışman listeleri belirlenen tarihler arasında Dekanlık tarafından öğrencilere ilân edilir.

(3) Bitirme Projesinin çalışma konusunu öğrenci danışmanı ile birlikte belirler. Belirlenen konular, danışman atamasını takip eden ay içerisinde Anabilim Dalı Başkanlıkları aracılığıyla Komisyona bildirilir.

(4) Komisyon, danışman ve konu listelerini en geç sekizinci yarıyıl sonunda Dekanlığa bildirilir ve ilgili listeler Fakülte Yönetim Kurulunda onaylanır.

(5) Proje konu değişikliği, sadece Bitirme Projesi I dersi için yapılabilir. Bunun için Bitirme Projesi danışmanı, eğitim öğretim yılı başladıktan sonra en geç 6 hafta içinde Dekanlığa yazılı başvuruda bulunur. Başvuru gerekçesi Bitirme Projesi Komisyonu tarafından onaylandıktan sonra Fakülte Yönetim Kurulunda değerlendirilir.

(6) Danışman değişikliği, danışman atamaları tamamlandıktan sonraki ilk bir ay içinde mevcut danışmanın Dekanlığa yazılı başvurusu ile yapılabilir. Başvuru gerekçesi Bitirme Projesi Komisyonu tarafından onaylandıktan sonra Fakülte Yönetim Kurulunda değerlendirilir.

(7) Bitirme Projesi danışmanlığı yapmak istemeyen öğretim elemanları sekizinci yarıyıl başladıktan sonra ilk bir ay içerisinde, geçerli mazeretlerini Anabilim Dalı Başkanlığı aracılığı ile Dekanlığa bildirir. Mazereti Dekanlık ve Fakülte Yönetim Kurulu tarafından kabul edilen öğretim elemanı, ilgili eğitim öğretim yılında Bitirme Projesi danışmanlığı yapmaz. Dekanlık, eğitim öğretim yılında Bitirme Projesi danışmanlığı yapmayacak öğretim elemanlarını Bitirme Projesi Komisyonu'na bildirir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Bitirme Projesi Derslerine İlişkin Esaslar

Bitirme Projesi derslerinin seçilmesi ve işleyişi

MADDE 7- (1) Bitirme Projesi derslerinin amacı, öğrenciye belirli bir konuda bilimsel kaynağa ulaşmayı, veri toplamayı, yorumlama yapabilmeyi, elde edilen bilgileri bir konu bütünlüğü içinde rapor haline getirmeyi ve mümkünse Fakülte tarafından düzenlenen bilimsel bir platformda sunmayı sağlamaktır.

(2) Bitirme projesi dersleri birbirini takip eden son iki yarıyıda seçilir. Öğrencilerin bitirme projesi derslerini alabilmesi için 5. Sınıf derslerini almaya hak kazanmış olmaları ve son iki dönem için (9. ve 10. dönem) alttan dönem başına devam zorunluluğu olan 2 dersten fazla dersinin kalmamış olması gerekir. Danışman atanmış olsa da bu koşulu sağlamayan öğrenciler bitirme projesi alamaz.

(3) Öğrenciler, Bitirme Projesi I ve Bitirme Projesi II derslerini dokuzuncu ve onuncu yarıyıda almak zorundadır.

(4) Bitirme Projesi ön koşullu ders olup, Bitirme Projesi I dersi başarıyla tamamlanmadan Bitirme Projesi II dersi seçilemez.

(5) Bitirme Projesi I ve II dersleri sırasıyla güz ve bahar dönemlerinde açılır, dersler aynı dönemde alınamaz.

(6) Bitirme Projesine ayrılan süre haftalık ders programında belirtilir.

(7) Bitirme Projesi derslerini dokuzuncu ve onuncu yarıyılarda alamayan ve proje hazırlayamayan öğrenciler, izleyen yarıyıldan itibaren dersleri almak ve bitirme projesini hazırlamak için iki yarıyıl devam etmek zorundadır.

(8) Bitirme Projesi I dersinden başarısız olunması durumunda, öğrenci Bitirme Projesi I dersini bir sonraki yarıyıda tekrar almak zorundadır. Bu durumda Fakülte Yönetim Kurulu kararı ve Dekanlık onayı ile öğrenciye yeni danışman ile konu seçme hakkı verilir. Bitirme Projesi II dersinden başarısız olunması durumunda ise öğrenci, bir sonraki yarıyıda, danışman ve konu değişikliği olmaksızın Bitirme Projesi II dersini tekrar almak zorundadır.

(9) Bitirme projesi derslerinin yürütülmesi ve değerlendirmesine ilişkin önemli tarihler (danışman belirlenmesi, sözlü/ poster sunumları, rapor teslim tarihi, vb.) her dönem başında Bitirme Projesi Komisyonu tarafından belirlenerek Dekanlık tarafından ilan edilir.

Bitirme Projesinin hazırlanışı

MADDE 8- (1) Her öğrenci bitirme projesini bireysel olarak hazırlar.

(2) Gerekli koşulu sağlayarak Bitirme Projesi I dersini almaya hak kazanmış öğrenciler, proje danışmanı ile çalışma konusunu belirler ve proje detaylarını (çalışma planı, konu, hazırlık süresi vb.) ayrıntılı olarak hazırlar. Danışmanın rolü, öğrenciyi yönlendirmek ve izlemektir. Öğrencinin her hafta haftalık ders planında Bitirme Projesi için ayrılmış olan saatlerde, yaptığı çalışmaları danışmanı ile değerlendirmesi zorunludur. Danışman, bu saatlerde değerlendirme toplantılarına katılmayan öğrencinin projesini başarısız olarak sonlandırabilir.

(3) Danışman ve konu değişikliği olmadığı durumlarda, öğrencinin Bitirme Projesini en fazla 4 yarıyıl içerisinde bitirmesi zorunludur. Süresinde tamamlanamayan bitirme projeleri, Bitirme Projesi Komisyonu tarafından iptal edilir ve bu durumda öğrencinin yeni bir bitirme projesi alması gereklidir.

Bitirme Projesi değerlendirilmesi

MADDE 9- (1) Bitirme projesi değerlendirme biçimi (yazılı sınav, sözlü sınav, sunum, poster vb), ilgili projenin içeriğine en uygun nitelikte olmak üzere Bitirme Projesi Komisyonu ve danışmanın ortak kararı ile belirlenir. Değerlendirmede etkili hususlar ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi ve Sunumu Değerlendirme Formu (Ek-2) içeriğinde yer alan başlıklara göre yapılmaktadır. Bitirme projesi yazım dili öğrencinin kayıtlı olduğu programa bağlı olarak Türkçe veya İngilizce olabilir.

(2) Sözlü sunum veya poster sunumları için sunumun şekli, zamanı ve yeri, Bitirme Projesi Komisyonu tarafından bahar döneminde belirlenen tarihte öğrenciye bildirilir.

(3) Bitirme Projesi I dersinin genel sınav (final) notu, öğrencinin o zamana kadar yapmış olduğu çalışmalara ait danışmanına sunduğu Bitirme Projesi İzleme Raporu (Ek-1) üzerinden değerlendirilerek, danışmanı tarafından verilir.

(4) Bitirme Projesi II genel sınav (final) tarihi, akademik takvime göre belirlenen dönem sonu final sınavından önceki hafta içinde olacak şekilde Komisyon tarafından önerilerek Dekanlık tarafından ilan edilir.

(5) Bitirme Projesi II dersinin genel sınav (final) notu, öğrenci tarafından eksiksiz olarak hazırlanan bitirme projesi ve bu proje kapsamındaki çalışmaların Dekanlık tarafından oluşturulan jüri üyeleri önünde sunulması ve değerlendirilmesi sonucunda verilir.

(6) Bitirme Projesi I ve II değerlendirme ve sınavında başarısız olan öğrenci, Fakülte Yönetim Kurulu kararı ve Dekanlık onayı alındıktan sonra bütünleme dönemi sonunda tekrar sınava alınır.

(7) Sadece Bitirme Projesi II dersinden başarısız olan öğrencilere tek ders sınavı hakkı tanınabilir. Öğrenci, tek ders sınavı kapsamında aynı jüri önünde sunumunu yapar.

Bitirme Projesi Raporu ve Bitirme Projesinin teslimi

MADDE 10-(1) Bitirme Projesi Raporlarının yazımında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi Yazım Kılavuzunda (Ek-3) belirtilen esaslar dikkate alınır. Danışman, öğrenci tarafından sunulan raporu (Ek-4) inceleyerek gerekli düzeltmeleri (içerik akışı, bulgu değerlendirmesi vb.) öğrenciye bildirir. Öğrenci, danışmanı tarafından önerilen bu düzeltmeleri yaparak raporu en geç 1 ay içinde teslim etmekle yükümlüdür.

(2) Danışmanlar intihal raporunu değerlendirerek referans ve proje şablonundan gelen bilgiler hariç %25'in altında olanları kabul eder.

(3) Öğrenciler bitirme projelerinin son halini dijital (taşınabilir disk, CD, DVD, vb.) kopyasını (pdf formatında) danışmanı aracılığı ile Dekanlığa teslim eder. Dekanlık öğrenci bitirme projelerinin son halini ve değerlendirme formlarını (Ek-1 ve Ek-2) saklamakla yükümlüdür.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Çeşitli ve Son Hükümler

Hüküm bulunmayan haller

MADDE 11- (1) Bu Yönergede hüküm bulunmayan hallerde; Fakülte Yönetim Kurulu ve Dekanlığın aldığı kararlar uygulanır.

Yürürlük

MADDE 12- (1) Bu Yönerge Sağlık Bilimleri Üniversitesi Senatosu tarafından kabul edildiği tarihte yürürlüğe girer.

Yürütme

MADDE 13- (1) Bu Yönerge hükümleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Dekanı tarafından yürütülür.

EK:

Ek-1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi İzleme Rapor Formu

Ek-2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi ve Sunumu Değerlendirme Formu

Ek-3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi Yazım Kılavuzu

Ek-4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi Şablonu

Bu yönerge 04.01.2023 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Senato Toplantısında 01-01 karar numarası ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.



T.C

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİTİRME PROJESİ İZLEME RAPORU**

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

Adı :
Soyadı :
Numarası :
Danışmanı :
Projenin Başlığı :

RAPORUN AİT OLDUĞU DÖNEM

Güz Final ☐

1- Bu rapor döneminde gerçekleştirilen çalışmaların kısa özeti:

.....
.....
.....

2- Gelecek dönem için planlanan çalışmaların tanımı:

.....
.....
.....

3- Diğer görüşler:

.....
.....
.....

(Bu bölüm gerektiği kadar genişletilebilir.)

DEĞERLENDİRME

Öğrencinin..... dönemine ait rapor puanı(rakam ile)dır. (yazı ile).

Varsa EK: Öğrenci tarafından danışmana sunulan dönem raporu, belge veya veriler

AÇIKLAMA: Bu raporda ilgili döneme ait yapılan çalışmaların özeti ve bir sonraki dönemde yapılacak çalışma planı belirtilir.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİTİRME PROJESİ VE SUNUMU DEĞERLENDİRME FORMU (Ek2)**

Öğrencinin Numarası	
Adı Soyadı	
Poster Sunum Numarası	
Proje Adı	

			Poster	Bitirme Projesi (Bitmiş Hal)
		DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	Takdir Edilen Puan	Takdir Edilen Puan
PROJE	1	Çalışmanın özgünlüğü	.../7	.../7
	2	Projenin konusu ve amacının belirtilmesi	.../7	.../7
	3	Projede kullanılan metotların açıklanması	.../7	.../7
	4	Sonuçların değerlendirilmesi ve irdelenmesi	.../7	.../7
	5	Sonuçların projenin hedeflerine göre yeterliliği	.../7	.../7
ARA TOPLAM			.../35	.../35
PROJE RAPORU	1	Proje başlığının proje içeriğine uyumu	.../7	.../7
	2	Proje özetinin, proje içeriğine uygunluğu	.../7	.../7
	3	Projenin kapsamının belirtilmesi	.../7	.../7
	4	Sonuçların mevcut çalışmalar ışığında yorumlanması	.../7	.../7
	5	Raporun yazım dili ve anlaşılabilirliği	.../7	.../7
ARA TOPLAM			.../35	.../35
PROJE SUNUMU	1	Sunum dilinin bilimselliği	.../5	.../5
	2	Anlaşılabilirlik ve akıcılık	.../5	.../5
	3	Konuya hakimiyet	.../5	.../5
	4	Zaman yönetimi	.../5	.../5
	5	Sorulara cevap verebilme	.../5	.../5
	6	Sunum materyalinin görselliği	.../5	.../5
ARA TOPLAM			.../30	.../30
TOPLAM			.../100	.../100

Değerlendiren (Jüri Üyesi)				
Adı-Soyadı		Tarih		İmza

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİTİRME PROJESİ YAZIM KILAVUZU

1. GİRİŞ

1.1. Amaç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi lisans programlarında yürütülen bitirme projelerinin biçim ve yazım kurallarını belirlemek, proje içeriğinin genel çerçevesini düzenlemek ve hazırlanan çalışmaların ulusal/uluslararası normlara göre standartlaştırmalarında yol gösterici olmaktır.

2. BİÇİMSEL ÖZELLİKLER

2.1. Yazım Dili ve Anlatım

Yazım dili Türkçe olup, sözcükler Türk Dil Kurumu'na yayınlanan son imla kılavuzuna (<http://www.tdk.gov.tr>) uyularak yazılmalıdır. Metinde geçen tıbbi ve bilimsel terimlerden yerleşmiş Türkçe karşılığı olanlar Türkçe yazılmalı. Metin açık, anlaşılır ve bir anlatım ile üçüncü tekil şahıs dili kullanılmalıdır.

2.2. Sayfaların Numaralandırılması

“Giriş” bölümünden önceki ön sayfalar küçük Romen rakamları (iv, v, vi, vb.) ile numaralandırılmalı ve Giriş bölümünden başlayarak geri kalan kısımda Arap rakamları (1, 2, 3, vb.) kullanılmalıdır. Numaralar sayfanın alt bilgi bölümünde ortalı ve alttan olmalıdır.

2.3. Yazı Karakterleri ve Büyüklüğü

a) Kullanılacak harf karakteri, “Times New Roman” olmalıdır. Metinde renkli font karakterleri kullanılmamalıdır. Ana metnin ve sayfa numaralarının harf büyüklüğü 12 punto, kaynaklarda ve dipnotlarda 10 punto olmalıdır.

b) Tablo şekil, resim ve denklemlerin başlığı 12 punto olmalıdır.

c) Bitki ve hayvanların Latince isimlerinin yazımında her bilim dalındaki adlandırma kodları esas alınır. Başlıktaki ve metin içindeki Latince terimler italik yazılmalıdır.

2.4. Sayfa Düzeni ve Satır Aralıkları

Paragraf ilk satırı 1,25 cm sekme ile içerden başlamalıdır. Satır aralıkları 1,5 satır olmalı, satırlar her iki yana yaslanmalıdır. Kaynaklar ve dipnotlarda satır aralıkları 1 satır olmalıdır. Sayfa numaraları hariç diğer tüm kısımlar, kağıdın sol kenarından 3,5 cm, sağ, alt ve üst kenarlarından 2,5 cm boşluk kalacak olmalıdır.

2.5. Sayıların Yazılışı

Ondalık sayıların Türkçe yazımında virgöl, İngilizce yazımında ise nokta kullanılmalıdır. Artarda gelen ondalıklı sayılar noktalı virgöl (:) ile ayrılmalıdır.

2.6. Simgeler (semboller) ve Kısaltmaların Yazılışı

a) Kısaltma yapılırken kısaltma yapılacak ifade ilk geçtiği yerde önce kısaltma yapılmadan tam olarak yazılmalı, arkasından parantez içinde kısaltması verilmelidir. [Örnek: Atomik Kuvvet Mikroskobu (AKM)]. Bundan sonra geçtiği yerlerde (paragraf başları, başlıklar ve tablo açıklama yazıları hariç) ilgili kelimenin sadece kısaltması kullanılabilir.

b) Simge ve kısaltmalar kullanılmışsa ne anlama geldiği “Simgeler (semboller) ve Kısaltmalar” başlığı altında alfabetik sıra düzeninde yer almalıdır. Kısaltma harfleri koyu olarak, kısaltmanın açık hali normal olarak yazılmalıdır. Kısaltma harfleri yabancı bir dildeki kelimelerin baş harflerinden oluşmak zorundaysa ve Türkçe karşılığı yoksa açık hali de yabancı dilde yazılmalıdır. Sadece tablo içinde yer alan kısaltmalar ilgili tablonun hemen altında verilir, “Simgeler ve Kısaltmalar” bölümünde listeye eklenmez.

2.7. Resimlemeler (Tablo, Şekil, Resim, Harita, vb.)

Metinde kullanılacak çizelge ve tablolar “Tablo”, fotoğraflar “Resim”, ve bunların dışında kalan grafik, histogram, akış şeması, organizasyon şeması vb. “Şekil” olarak tanımlanır. Kullanılacak formüller ise “Eşitlik” olarak tanımlanır. Tablolar, şekiller ve formüller bilgisayar ortamında oluşturulmalıdır. İki veya daha çok resimleme aynı sayfada bulunabilir. Resimlemeler, metinde ilk söz edildikleri yere mümkün olduğunca yakın yerleştirilmelidir.

2.8. Tablo, Şekil, Resim, Harita Numaralandırılması ve İsimlendirilmesi

Tablo, şekil, resim ve denklemlere numara verilirken metin bölümü numarası, sonra o bölümde tablo, şekil veya resim sıra numarası yer almalı, iki numara arasına nokta (.) konmalıdır. Tablo, şekil, resim numaraları koyu (bold) olarak yazılmalı, iki nokta (:) konduktan sonra tablo, şekil, resim adı (başlığı) normal yazılmalıdır. Tablolarda tablo başlığı tablonun üstünde, şekillerde ve resimlerde ise başlık şeklin/resmin altında yer almalıdır. Tablo, şekil adları kısa olmalı fakat ait olduğu tablo veya şekli yeterince açıklamalıdır. Yazımında birinci kelimenin baş harf büyük, diğerleri küçük yazılmalı, cümlelerin bitiminde nokta ya da virgül konulmamalıdır. Tablolar, şekiller ve resimler sayfada ortaya hizlanmalıdır.

Tablo 2.1: XXXXXXXXX XXXXX XXXX XXXXX

2.9. Başlıklar

Metin içinde sırasıyla 3 düzeyde başlık kullanılır.

a) Birinci derece başlıklar (Beyan, İthaf, Teşekkür, İçindekiler, Tablolar Listesi, Şekiller Listesi, Simgeler/Kısaltmalar Listesi, Özet, Abstract, Giriş ve Amaç, Genel Bilgiler, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuçlar, Kaynaklar, Ekler ve Özgeçmiş gibi bölümler) 12 punto, koyu ve büyük harfler ile sayfa ortalanarak yazılmalıdır.

b) İkinci derece başlıklar 12 punto, koyu ve başlığı oluşturan her kelimenin ilk harf büyük, diğerleri küçük harflerle yazılmalıdır.

c) Üçüncü derece başlıklar 12 punto, koyu ve başlığı oluşturan her kelimenin ilk harf büyük, diğerleri küçük harfler ile yazılmalıdır.

2.10. Metnin Kısımları

ANA BÖLÜMLER		BÖLÜMLER
DIŞ KAPAK		ÖN DIŞ KAPAK
ÖN SAYFALAR		Boş sayfa
		İÇ KAPAK
		ONAY
		BEYAN
		İTHAF (İsteğe bağlı*)
		TEŞEKKÜR
		İÇİNDEKİLER
		TABLOLAR LİSTESİ (Tablo varsa*)
		ŞEKİLLER LİSTESİ (Şekil varsa*)
		SIMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ (Simge veya Kısaltma varsa*)
		ÖZET
		ABSTRACT
ASIL METİN	BÖLÜM 1	1. GİRİŞ VE AMAÇ
	BÖLÜM 2	2. GENEL BİLGİLER
	BÖLÜM 3	3. GEREÇ VE YÖNTEM
	BÖLÜM 4	4. BULGULAR
	BÖLÜM 5	5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR
		KAYNAKLAR
EKLER		HAM VERİLER (Varsa*)
		FORMLAR (VERİ/KAYIT FORMLARI/ANKET FORMLARI/vs.) (Kullanılmışsa*)
		ETİK KURUL KARARI (Gerekliyse*)
		PATENT HAKKI İZNİ (Gerekliyse*)
		TELİF HAKKI İZNİ (Gerekliyse*)
		ÖZ GEÇMİŞ
		Boş sayfa

3. YAZIM PLANI

3.1. Bitirme Projesi Başlığı (Adı)

Çalışmayı tam olarak yansıtmalı, anlaşılır ve kısa olmalıdır. Başlıkta bilim dünyasında genel kabul görmüş standart kısaltmalar dışındaki kısaltmalardan kaçınılmalıdır.

3.2. Bitirme Projesi Kabul ve Onayı

Proje savunmasından sonra danışman ve jüri üyelerinin projeyi kabul ettiklerini ve projenin Hamidiye Eczacılık Fakültesi tarafından onaylandığını gösteren sayfadır. Bu sayfada danışman ve jüri üyelerinin ünvanı, adı, soyadı ile imzaları bulunur.

3.3. Beyan (Etik, İntihal, Telif ve Patent Haklarıyla İlgili)

Beyan, yukarıdan ve aşağıdan ortalananarak yazılmalıdır. Beyan yazar tarafından mutlaka mavi renkte mürekkepli kalem ile imzalanmalıdır. Beyan sayfası, Proje Kabul ve Onay Sayfası'nın hemen ardından gelen sayfada, sayfa numaralandırması yapılmadan yer almalıdır.

3.4. İthaf

İthaf yazısı, sayfayı sağ-sol ve üst-alt olarak ortalayarak, aşağıdaki örneğine uygun bir şekilde yazılmalıdır.

“Annem / Babam / Eşim / Hocam / vb.”a ithaf ediyorum”

3.5. Teşekkür

Bu sayfada çalışma sırasında gerçek anlamda yol göstermeleri, alet, laboratuvar vb. kullanmaya izinleri, teknik yardımları ve/veya parasal desteği olan kişi, kurum ve kuruluşlara abartılı olmayan bir biçimde teşekkür edilmelidir (Teşekkür edilirken kime veya hangi kuruma neden teşekkür edildiği açıkça belirtilmesi gerekir). Proje desteği alınmışsa destekleyen kurum ve proje no (BAP, TÜBİTAK vb.) ayrı bir paragrafta belirtilmelidir.

3.6. İçindekiler

a) İçindekiler bölümünde metindeki ana başlıklar ve bunların alt başlıklarına göre metin içeriğinin sayfaları verilmelidir.

b) 2. ve 3 derece başlıkları yazarken girinti verilmelidir.

c) Tüm başlıklarla sayfa numaraları arası nokta ile doldurulmalıdır.

3.7. Tablolar Listesi

Tablo yapılmışsa bu tabloların başlıkları ve bulundukları sayfalar verilmelidir. Tablo başlıkları ile sayfa numaraları arası nokta ile doldurulmalıdır. Uzun başlıklar tek satıra sığacak şekilde anlamlı kısaltılabilir. Tablo numaraları koyu (bold) olarak yazılmalı, iki nokta (:) konduktan sonra tablo başlıkları normal cümle düzeninde yazılmalıdır (Ör: **Tablo 4.1:** XXXX xxx xxxx).

3.8. Şekiller Listesi

Tablolar listesindeki mantığa uygun olarak şekil listesi düzenlenir. Şekil numaraları koyu (bold) olarak yazılmalı, iki nokta (:) konduktan sonra şekil başlıkları normal cümle düzeninde yazılmalıdır (Ör: **Şekil 4.1:** XXXX xxx xxxx).

3.9. Semboller (Simgeler) ve Kısaltmalar Listesi

Kısaltmalar veya semboller (simgeler) kullanılacaksa bunların ne anlama geldiği bu sayfada belirtilmelidir.

3.10. Türkçe ve İngilizce Özet Bölümü

3.10.1. Türkçe Özet

Türkçe özet, ele alınan problem kısaca tanıtılır, kullanılan yöntemler ve ulaşılan sonuçlar belirtilir, ayrıca kaynak verilmez. Proje adı büyük harflerle, ortalı olacak şekilde yazılır. Başlığın hemen altına, ortalı olarak büyük harflerle (ÖZET) yazılır. Özet en fazla 300 kelime olmalıdır.

3.10.2. İngilizce Özet

İngilizce özet, Türkçe özetin karşılığıdır. İngilizce özetin başlığı, projenin yabancı dildeki adı olarak Türkçe özetteki kurallara uygun olarak yazılır. Başlığın hemen altında, büyük harflerle (ABSTRACT) yazılır.

3.10.3. Anahtar Kelimeler

Türkçe ve İngilizce özet sayfasının altına “Anahtar Kelimeler/Keywords” yazılıp iki nokta (:) konduktan sonra projenin ilgi alanını tespiti yönelik 3 ile 6 kelimeden oluşan Türkçe ve İngilizce olarak anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelimeler özet (abstract) metninden sonra bir satır atlanarak yazılmalıdır.

3.11. Giriş ve Amaç (Bölüm 1)

Araştırmanın tanıtıldığı ve amacın belirtildiği bölümdür. Araştırmanın sonucunda yanıt beklenen soruları açık bir şekilde ortaya koymalıdır. Bu bölümde amacın ne olduğu, hangi hipotez(ler)’in test edilmek istendiği, elde edilen sonuçların nasıl kullanılacağı ve bu sonuçlardan nasıl yararlanılacağı kısa ve öz olarak belirtilmelidir. Ana hatlarıyla çalışmanın gerekliliğini ortaya koyan bilgi birikimi verilmeli ve çalışmanın kapsam ve amacı belirtilmelidir.

3.12. Genel Bilgiler (Bölüm 2)

Bu bölümde projenin dayandığı konu ile ilgili temel bilgilere yer verilir. Proje konusu ve mevcut problemin çözümü ile ilgili önceki çalışmaların ana fikirleri, metodları ve sonuçları gibi bilgilere bir düzen içinde yer verilir. Bu bölümde çalışmanın konusu ile ilgili tüm genel bilgiye değil doğrudan çalışılmakta olan konuya yönelik bilgi verilmeli, gereksiz yere uzun tutulmamalıdır. Literatür bilgi, amaç, amaca götürecek hedefler ve kapsam dahilinde irdelenmelidir. Çalışmanın amacı, hedefleri ve kapsamı yönünden değişik yöntemlere ilgili bilgi verilerek değerlendirilmelidir.

3.13. Gereç ve Yöntem (Bölüm 3)

Bu bölümde uygulanan yöntem ve teknikler; araştırmada kullanılan materyalin temin şekli, miktarı, nitelikleri, amaca yönelik yapılan işlemler ve kullanılan istatistiksel yöntemler tüm ayrıntısı ile verilir. Laboratuvar olanaklarının kullanıldığı çalışmalarda çalışmanın ilgili kısmının yapıldığı laboratuvar belirtilmelidir.

3.14. Bulgular (Bölüm 4)

Bu bölümde gereç ve yöntemler bölümünde tarif edilen uygulamalarla elde edilen veriler belli bir mantıksal, analitik bütünlük ve akış içinde sunulduğu bölümdür. Çalışmanın niteliğine göre alt bölümlere ayrılabilir. Çalışma sonuçları metin, tablo ya da grafik şeklinde sunulabilir. Tablo ya da grafikte sunulan verilerin tümünün metin içinde tekrarlanması gerekmebilir. Verileri amaç doğrultusunda en etkili biçimde sunmak için şekillerden (grafik, fotoğraf, çizim, vb.) ve tablolardan yararlanılır. Sunulan şekil ve bulgulara metin içinde hemen atıf yapılmalıdır. İstatistik sonuçları tek bir yöntemle gösterilmelidir. Örneğin veriler tabloda verildi ise grafik, grafikte verildi ise tabloda tekrarlanmamalıdır.

3.15. Tartışma ve Sonuç (Bölüm 5)

Çalışma sonucu elde edilen bulguların literatür eşliğinde yorumlandığı ve doğruluk değerinin tartışıldığı bölümdür. Çalışmanın orijinal tarafı ve sonuçları verilir. Bulgular, amaç doğrultusunda diğer çalışmaların bulgularıyla karşılaştırılır, benzerlik ve aykırılıklar yorumlanır, açıklık getirilemeyen noktalar belirtilir. Bu bölümde çalışmanın bilime nasıl bir katkıda bulunduğu mutlaka belirtilmeli, çalışmanın özgün kısımları vurgulanmalıdır. Tartışma kısmında ihtiyaç duyulduğunda literatürleri özetleyen tablolar kullanılabilir. Ancak bulgulara yönelik tablolar kullanılmamalıdır. Araştırmanın (varsa) eksik ve zayıf noktaları belirtilerek benzer araştırmaları planlayan araştırmacılara yol gösterilir.

Çalışmada ulaşılan genel sonuçlar mümkün olduğu kadar öz, açık olarak belli bir düzen ve mantık çerçevesinde yazılır. Ayrıca, yapılan araştırmada çözümlenemeyen sorunlar/durumlar varsa, bunların gelecekte hangi tür veya konudaki araştırmalarla çözümlenebileceğine ilişkin bilgiler de verilebilir. Sonucun bilimsel pratiğe katkısı açıklanır. Elde edilen sonuçların olası yararları ve/veya uygulama alanları belirtilmeli, çalışmanın geliştirilmesi için ileride yapılacak araştırmalara yönelik önerilerde bulunulmalıdır. Bu bölümde daha önceki bölümlerde verilen bilgi ve bulguların tekrarından kaçınılmalıdır.

3.16. Kaynaklar

a) KAYNAKLAR başlığı büyük harflerle ortalı olarak yazılmalıdır. Kaynaklar dizininin yazımında tek satır aralığı kullanılmalıdır. Metinde veya tablo/şekillerde kullanılan bütün kaynaklara mutlaka “Kaynaklar” bölümünde yer verilmelidir. Metninde, tablolarda veya şekillerde yer verilmeyen kaynaklar listeye alınmamalıdır. Araştırmada kaynak gösterilen, alıntı yapılan araştırmaların aslı araştırmacıda mevcut olmalıdır. Kullanılan kaynaklar doğrudan proje konusu ile ilgili ve güncel olmalıdır.

b) Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre sıralanır, verilen numara metin içinde paranteze alınarak gösterilir. Daha önce numara verilen kaynağa tekrar yer verilmek istenirse önceki numarası kullanılır. Metin içinde kaynak numaraları, alıntı cümlelerin sonuna ve noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Parantez içindeki kaynak sayıları küçük rakamdan büyük rakama doğru ve aralarına virgül (,) konarak boşluk bırakılmadan sıralanmalı; şayet ikiden fazla ardışık rakamdan oluşan kaynak dizini var ise ilk ve son sayı arasına (-) işareti konularak

ayrılmalıdır. Birden çok kaynağa atıf yapılıyorsa, metinde geçtiği sırayla (kaynak numarası) ve (ör: 1, 5, 12-16) şeklinde olmalıdır. Burada “12-16”, 12. kaynaktan 16. kaynağa kadar olan 5 yayını kapsamaktadır.

c) Kaynak internetten alınmışsa aynı kurallar geçerlidir, ek olarak internet adresi ve alındığı tarih belirtilmelidir.

d) Dergilerin isimleri uluslararası şekle uygun biçimde kısaltılmış olarak verilir. Dergi isimlerinin kısaltılması kullanılmamalı. Kaynaklar yayınlandığı orijinal dilinde yazılmalıdır.

e) Yayımlanmak üzere kabul edilmiş ancak henüz yayımlanmamış makaleler DOI numarası kullanılarak kaynak olarak gösterilebilir. Kaynaklar listesinde kaynağın sonunda parantez içinde “baskıda” olduğu belirtilmelidir.

f) Kaynak yazımında tüm yazar isimleri yazılmalıdır.

g) Numaralama sistemlerine göre kaynaklar metin içinde kullanılmalıdır. xxxxxxx(5).

3.16.1. Kaynak Gösterimi Kitap:

Yazar Soyadı, İsim baş harfi/harfleri. (Yıl). *Kitap adı (İtalik)*. Yayın evinin Olduğu Şehir, Eğer tanınmamış bir yerse ülke adı veya kısaltması (ABD’de eyalet kısaltması): Yayınevi.

- (1) Karp, G. (1996). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, New York: John Wiley and Sons, Inc.
- (2) Abrahamson, D.E. (Ed.). (1993). *The Challenge Global Warming*, Washington, DC: Oryx Press.

3.16.2. Kaynak Gösterimi Makale:

Yazar Soyadı, İsim baş harfi/harfleri. (Yıl). Makale adı. Dergi adı (*İtalik*), Cilt no, sayfa no-sayfa no.

- (1) Hsu, P.C., Guo, Y.L.L. (2002). Antioxidant Nutrients and Lead Toxicity. *Toxicology*, 180(1), 33-44.

3.16.3. Kaynak Gösterimi Elektronik ve İnternet:

Yazar Soyadı, İsim baş harfi/harfleri. (Yıl). Makale adı. *Dergi adı*, Cilt no (koyu), sayfa no-sayfa no. Erişim Tarihi (gün.ay.yıl), Erişim internet adresi.

- (1) Cherpitel, C., Bond, J., Ye, Y., Room, R., Poznyak, V., Rehm, J. (2005). Clinical assessment compared with breathalyser readings in the emergency room: concordance of ICD-10 Y90 and Y91 codes. *Emergency Medicine Journal*, 22, 689-695. Erişim 17.12.2005, <http://emj.bmjournals.com/cgi/content/full/22/10/689>.



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ**

BİTİRME PROJESİ

PROJE BAŞLIĞI

ADI SOYADI

**DANIŞMAN
ADI SOYADI**

AY/YIL

BİTİRME PROJESİ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesinumaralı öğrenci
..... tarafından hazırlananbaşlıklı bitirme projesi aşağıdaki jüri
tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile KABUL/RET edilmiştir.

JÜRİ

İMZA

Ünvan Ad ve Soyad

.....

(Başkan)

Ünvan Ad ve Soyad

.....

(Üye)

Ünvan Ad ve Soyad

.....

(Üye)

Ünvan Ad ve Soyad

.....

(Üye)

Proje savunma sınavı tarihi: .../.../20...

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi Bitirme Projesi Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu bitirme projesi çalışmasında;

- Mevcut çalışmanın kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Adı Soyadı

İTHAF

İthaf yazısı, sayfayı sağ-sol ve üst-alt olarak ortalayarak, aşağıdaki örneğine uygun bir şekilde yazılmalıdır.

“Annem / Babam / Eşim / Hocam / vb.’a ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Bu sayfada proje çalışması sırasında gerçek anlamda yol göstermeleri, alet, laboratuvar vb. kullanmaya izinleri, teknik yardımları ve/veya parasal desteği olan kişi, kurum ve kuruluşlara teşekkür edilmelidir (Teşekkür ederken kime veya hangi kuruma neden teşekkür ettiğinizi açıkça belirtmeniz gerekir).

Proje desteği alınmışsa destekleyen kurum ve proje no (BAP, TÜBİTAK vb.) ayrı bir paragrafta belirtilmelidir.

İÇİNDEKİLER

İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İKİNCİ DERECE BAŞLIK	2
2.1.1. Üçüncü Derece Başlıklar	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	5
4. BULGULAR	7
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	9
KAYNAKLAR	8
EKLER	9

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Örnek tablo	4
------------------------------	---

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Başlıkların biçimlendirilmesi.....	3
Şekil 2.2: İçindekiler tablosu güncelleştirme	3
Şekil 2.3: Örnek şekil.....	4

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA IgG : Anti Kardiyolipin G Tipi Antikor

ALP : Alkalen Fosfotaz

DYB : Dış Yan Bağ

EMG : Elektromiyografi

PROJENİN BAŞLIĞI

ÖZET

Türkçe özetle, projede ele alınan problem kısaca tanıtılır, kullanılan yöntemler ve ulaşılan sonuçlar belirtilir, ayrıca kaynak verilmez. Proje başlığı büyük harflerle, ortalı olacak şekilde yazılır. Başlığın hemen altına, ortalı olarak büyük harflerle (ÖZET) yazılır.

Özet yapılan çalışmayı yansıtacak biçimde olmalı ve çalışmanın orijinal yönü vurgulanmalıdır. Özetle çalışmanın konusu veya amacı, ana hatlarıyla çalışmanın nasıl yapıldığı (metot ve dizayn), başlıca kalitatif ve kantitatif bulgular, önemli sonuçlar verilmelidir. Özet, çalışmanın “niçin yapıldığı”, “nasıl yapıldığı”, “ne bulunduğu” ve “bulguların ne anlam taşıdığı” sorularını yanıtlamalıdır. Özetle, Proje Başlığında verilen mesajın tekrarlanmaması, daha fazla bilgi sunma olanağı sağlar.

Özet, “yapılandırılmış özet” biçiminde düzenlenmeli ve şu alt başlıkları içermelidir: **Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç.**

Özet **en fazla 300 kelime** olmalıdır.

Özet sayfasının altına “**Anahtar Kelimeler**” yazılıp üst üste iki nokta konduktan sonra projenin ilgi alanını tespiti yönelik 3 ile 6 kelimeden oluşan anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelimeler özet metninden sonra bir satır atlanarak yazılmalıdır. Anahtar kelime seçilirken Yükseköğretim Kurulunun Tez Veri Giriş Formu’nda Türkçe dizin terimleri girişinden yararlanılmalıdır (<http://terim.tuba.gov.tr>).

PROJENİN İNGİLİZCE BAŞLIĞI

ABSTRACT

İngilizce özet, Türkçe özetin karşılığıdır.

İngilizce özetin başlığı, projenin yabancı dildeki başlığı olarak Türkçe özetteki kurallara uygun olarak yazılır. Başlığın hemen altında, büyük harflerle (ABSTRACT) yazılır.

Abstract bölümü format ve içerik olarak özet bölümünün aynısı olmalıdır ve Amaç (**Aim**), Gereç ve Yöntem (**Materials and Methods**), Bulgular (**Results**) ve Sonuç (**Conclusion**) kısımlarını içermelidir.

İngilizce özet metninden sonra bir satır atlanarak “**Key Words**” yazılıp üst üste iki nokta konduktan sonra Türkçe özetin altında yazılan anahtar kelimelerin İngilizce karşılıkları yazılmalıdır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Araştırmanın tanıtıldığı ve amacın belirtildiği bölümdür. Araştırmanın sonucunda yanıt beklenen soruları açık bir şekilde ortaya koymalıdır. Bu bölümde amacın ne olduğu, hangi hipotez(ler)'in test edilmek istendiği, elde edilen sonuçların nasıl kullanılacağı ve bu sonuçlardan nasıl yararlanılacağı kısa ve öz olarak belirtilmelidir. Ana hatlarıyla çalışmanın gerekliliğini ortaya koyan bilgi birikimi verilmeli ve çalışmanın kapsam ve amacı belirtilmelidir. Giriş ve amaç kısmı üç sayfayı geçmemelidir. Detaylı bilgi için “Bitirme projesi Yazım Kılavuzuna” başvurabilirsiniz.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde projenin dayandığı konu ile ilgili temel bilgilere yer verilir. Proje konusu ve mevcut problemin çözümü ile ilgili önceki çalışmaların anafikirleri, metotları ve sonuçları gibi okuyucuyu konuya hazırlayıcı nitelikteki bilgilerden gerekli görülenlere bir düzen içinde sentezlenmiş özetleriyle yer verilir. Bu bölümde çalışmanın konusu ile ilgili tüm genel bilgiye değil doğrudan çalışılmakta olan konuya yönelik bilgi verilmeli, gereksiz yere uzun tutulmamalıdır. Literatür bilgi, amaç, amaca götürecek hedefler ve kapsam dahilinde irdelenmelidir. Çalışmanın amacı, hedefleri ve kapsamı yönünden değişik yöntemlere ilgili bilgi verilerek değerlendirilmelidir. Bu bölümde tablo, şekil ve denklemlere de yer verilebilir. Genel Bilgiler bölümünün sayfa sayısı, kapak sayfaları, içindekiler, ekler ve kaynaklar hariç metnin diğer kısımlarının 1/3'ünü aşmayacak şekilde düzenlenir. Detaylı bilgi için “Bitirme Projesi Yazım Kılavuzuna” başvurabilirsiniz.

2.1. BAŞLIKLAR

Metin içinde sırasıyla 3 düzeyde başlık kullanılır.

Birinci derece başlıklar (Beyan, İthaf, Teşekkür, İçindekiler, Tablolar Listesi, Şekiller Listesi, Simgeler/Kısaltmalar Listesi, Özet, Abstract, Giriş ve Amaç, Genel Bilgiler, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar, Ekler ve Özgeçmiş gibi bölümleri) 12 punto, koyu ve büyük harfler ile sayfa ortalanarak yazılmalıdır. Satır aralığı 1,5 satır olmalıdır.

İkinci derece başlıklar 12 punto, koyu ve başlığı oluşturan her kelimenin ilk harfi büyük, diğerleri küçük harflerle yazılmalıdır.

2.1.1. Üçüncü Derece Başlıklar

Üçüncü derece başlıklar 12 punto, koyu ve başlığı oluşturan her kelimenin ilk harfi büyük, diğerleri küçük harfler ile yazılmalıdır.

“Başlıklar” ve “Gövde Metni” için bu şablondaki otomatik stilleri kullanılırsa içindekiler tablosu da otomatik olarak güncelleştirilebilir.

Tablo 2.1: Örnek tablo



Şekil 2.3: Örnek şekil

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırmanın kapsamı, uygulanan yöntem ve teknikler; araştırmada kullanılan materyalin temin şekli, miktarı, nitelikleri, amaca yönelik yapılan işlemler ve kullanılan istatistiksel yöntemler tüm ayrıntısı ile verilir. Bu bölüm, okuyuculara deneyleri tekrar edebilmeleri için yeterli ayrıntıda bilgi vermelidir. Detaylı bilgi için “Bitirme Projesi Yazım Kılavuzuna” başvurabilirsiniz.

4. BULGULAR

Bu bölümde gereç ve yöntemler bölümünde tarif edilen uygulamalarla elde edilen veriler belli bir mantıksal, analitik bütünlük ve akış içinde sunulduğu bölümdür. Bu bölümde başka kaynaklardan bilgi aktarılmaz, başka kaynaklara ait veri, şekil, tablo vb.'lere yer verilmez, sadece çalışmada elde edilen veriler, hedefler doğrultusunda bütünlük sağlanarak sunulmalıdır. Bulgularda kaynaklara atıf yapılmamalıdır. Çalışmanın niteliğine göre alt bölümlere ayrılabilir. Detaylı bilgi için "Bitirme Projesi Yazım Kılavuzuna" başvurabilirsiniz.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Çalışma sonucu elde edilen bulguların literatür eşliğinde yorumlandığı ve doğruluk değerinin tartışıldığı bölümdür. Çalışmanın orijinal tarafı ve sonuçları verilir. Bulgular, amaç doğrultusunda diğer çalışmaların bulgularıyla karşılaştırılır, benzerlik ve aykırılıklar yorumlanır, açıklık getirilemeyen noktalar belirtilir. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar yine bu bölümde özetlenmelidir. Çalışmada ulaşılan genel sonuçlar mümkün olduğu kadar öz, açık olarak belli bir düzen ve mantık çerçevesinde yazılır. Ayrıca, yapılan araştırmada çözümlenemeyen sorunlar/durumlar varsa, bunların gelecekte hangi tür veya konudaki araştırmalarla çözümlenebileceğine ilişkin bilgiler de verilebilir. Detaylı bilgi için “Bitirme Projesi Yazım Kılavuzuna” başvurabilirsiniz.

KAYNAKLAR

- (1) Karp, G. (1996). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. New York: John Wiley and Sons, Inc.
- (2) Hsu, P.C., Guo, Y.L.L. (2002). Antioxidant Nutrients and Lead Toxicity. *Toxicology*, 180(1), 33-44.
- (3) Cherpitel, C., Bond, J., Ye, Y., Room, R., Poznyak, V., Rehm, J. (2005). Clinical assessment compared with breathalyser readings in the emergency room: concordance of ICD-10 Y90 and Y91 codes. *Emergency Medicine Journal*, 22, 689-695. Erişim 17.12.2005, <http://emj.bmjournals.com/cgi/content/full/22/10/689>.

EKLER

ÖZ GEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:

Doğum yeri ve tarihi:

Askerlik durumu:

Yabancı dili:

E-posta adresi:

II- Eğitimi

(Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

III- Ünvanları

(Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

(Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

(Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, kitap/kitap bölümü vb.)

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller Projeler Patentler

Verdiği konferans ya da seminerler Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri



BİTİRME PROJESİNİN BAŞLIĞI
ÖğrencininAdı SOYADI, DanışmanınAdı SOYADI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Eczacılık Fakültesi



1. **Poster ebatları:** Her bir poster 70 cm x 100 cm dikey çerçeveli şablon kullanılarak hazırlanacaktır.

2. **Yazı puntoları:**

A. Başlık 48 punto,

B. İsimler (unvan yazılmayacak) 36 punto,

C. Kurum ismi 32 punto,

D. Bölüm Başlıkları 36 punto,

E. Bölüm İçerikleri 24 punto,

F. Referanslar 18 punto olarak yazılacaktır.

3. **Logolar:** Posterin başlık bölümünde, sol üstte üniversite logosu ve sağ üstte fakülte logosu yer alacaktır.

4. **Bölüm Başlıkları:** Her bir poster, üst-gövde-alt olmak üzere 3 ana bölüme ayrılmıştır.

A. Posterin üst bölümünde üniversite ve fakülte logoları, çalışmanın başlığı, öğrencinin adı, danışmanın adı, öğrencinin maili yer alacaktır.

B. Posterin gövde bölümünde özet, giriş, materyal-metot, bulgular, sonuç-tartışma ve çalışma bir kurumdan destek aldıysa proje numarası, teşekkür yazısı yer almalıdır.
Öğrenci bu bölümün yerleşimini ve tasarımını yukarıda sayılan kurallara riayet etmek kaydıyla istediği gibi yapabilir.

C. Posterin alt bölümünde referanslar yer alacaktır.

Not: Posterinizi hazırlarken bu bölümü tamamen siliniz.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ECZACILIK FAKÜLTESİ
BİTİRME PROJESİ POSTER SUNUMU DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrencinin Numarası	
Adı Soyadı	
Poster Sunum Numarası	

BİTİRME PROJESİ POSTER SUNUMU			Poster
		DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	Takdir Edilen Puan
	1	Çalışmanın özgünlüğü	/10
	2	Projenin konusu ve amacının belirtilmesi	/10
	3	Projede kullanılan metotların açıklanması	/10
	4	Sonuçların değerlendirilmesi ve irdelenmesi	/10
	5	Proje özetinin, proje içeriğine uygunluğu	/10
	6	Sonuçların mevcut çalışmalar ışığında yorumlanması	/10
	7	Raporun yazım dili ve anlaşılabilirliği	/10
	8	Sunum dilinin bilimselliği ve anlaşılabilirlik	/10
	9	Sunum materyalinin görselliği	/10
	10	Kaynakların kullanımı ve güncelliği	/10
TOPLAM			/100

Değerlendiren (Jüri Üyesi)					
Adı-Soyadı		Tarih		İmza	