

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER 2

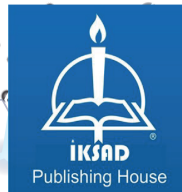


Editörler

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL



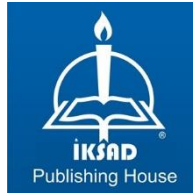
SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE PRATİK BİLGİLER 2

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

YAZARLAR

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ
Prof. Dr. Mucip GENİŞEL
Prof. Dr. Yusuf UZUN
Doç. Dr. Abdullah DALAR
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Doç. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ
Doç. Dr. Gülhan BORA
Doç. Dr. Mert İLHAN
Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL
Dr. Öğr. Üyesi Hasret SUBAK
Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE
Dr. Öğr. Üyesi Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL
Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA
Dr. Begüm Nalça ERDİN
Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL
Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ
Ecz. Mustafa BOZBOĞA



Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©
ISBN: 978-625-367-282-9
Cover Design: Fatih DÖNMEZ
September / 2023
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....1

BÖLÜM 1

SEPSİS VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL

Doç. Dr. Gülhan BORA.....3

BÖLÜM 2

ANTİBİYOTİKLER VE KULLANIM MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Gülhan BORA

Dr. Öğr. Üyesi. Ömer AKGÜL.....21

BÖLÜM 3

Candida auris

Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA

Dr. Begüm Nalça ERDİN.....49

BÖLÜM 4

ANORMAL UTERİN KANAMALAR

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL.....67

BÖLÜM 5

MENSTRÜASYON FİZYOLOJİSİ

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL.....83

BÖLÜM 6

HIV TANISI VE BİYOSENSÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Hasret SUBAK.....97

BÖLÜM 7

TİROİT HASTALARINDA GÜNCEL LABORATUVAR TAKİBİ

Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL.....129

BÖLÜM 8

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN.....151

BÖLÜM 9

TIBBİ ÇAYLARIN TEDAVİDEKİ ÖNEMİ

Doç. Dr. Mert İLHAN.....175

BÖLÜM 10

ÇINAR (*Platanus orientalis* L.) BİTKİSİNİN KULLANIM ALANLARI VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ.....189

BÖLÜM 11

DOĞU ANADOLU BÖLGESİ'NDE TEDAVİ AMAÇLI KULLANILAN BAZI ALLIUM TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE FİTOKİMYASAL KOMPOZİSYONU

Doç. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ

Doç. Dr. Abdullah DALAR

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE

Prof. Dr. Yusuf UZUN.....207

BÖLÜM 12

BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN BİYOFARMASÖTİK ÜRÜNLERİN SAĞLIK ALANINDAKİ UYGULAMALARI

Prof. Dr. Mucip GENİŞEL

Ecz. Mustafa BOZBOĞA.....229

BÖLÜM 13

NAR MEYVE KABUĞUNUN FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ.....251

BÖLÜM 14

PİRAZOL HALKASI İÇEREN DOĞAL BİLEŞİKLER: SENTEZ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ.....269

BÖLÜM 15

SURUÇ NARI EKSTRELERİNİN ANTIOKSİDAN VE ENZİM İNHİBİSYONU AKTİVİTELERİ

Doç. Dr. Abdullah DALAR

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE

Prof. Dr. Yusuf UZUN.....293

ÖN SÖZ

Tıp, eczacılık ve veterinerlik alanlarından bölümler içeren Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler 2 kitabı 14 bölümden oluşmaktadır. Güncel araştırmaları ve pratik bilgileri bir arada sunmayı hedefleyen kitap serisinin birincisi 2022 yılında yayınlandı. Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler 2 kitabı toplum sağlığını etkileyen farklı disiplinlerden güncel konuları ve pratik bilgileri içermektedir. Sağlık alanında önemli katkılar sunacağını düşündüğümüz bu kitabı siz değerli okurlarımız ile paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen bilim insanlarına ve İKSAD Yayınevi'ne teşekkür ederiz. Eylül 2023

Prof. Dr. Yusuf UZUN

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL

BÖLÜM 1

SEPSİS VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL¹

Doç. Dr. Gülhan BORA²

DOI: 10.5281/zenodo.8372152

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-8757-2970>, o.akgul@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5451-5793>, gulhanarvas@yahoo.com

1. GİRİŞ

Sepsis, dünya genelinde toplum sağlığını tehdit eden ve devletlerin ekonomik sistemleri üzerine önemli yükler bindiren oldukça ciddi bir hastalıktır. Önceden toplum kaynaklı bir hastalık olarak değerlendirilen sepsis, daha sonra önemli hastane kaynaklı hastalıklar içerisinde yerini almıştır. Toplum kökenli ve hastane kökenli sepsislere önemli mikroorganizmaların neden olduğu bilinmektedir. Ancak iki grup enfeksiyonun etkenleri arasında farklılıklar görülebilmektedir. Etken farklılıkları, invaziv girişler, AIDS, immünsüpresyon, yaş ve tanı süreci hastalığın şiddetini belirlemektedir. Tedavide erken ve doğru tanı prognozun iyi olması için oldukça önemlidir. Mikrobiyolojik erken tanı yöntemlerinin tedaviye ciddi destek verdiğini de bilmekteyiz.

2. SEPSİS VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Sepsis, sistemleri etkileyen, hematojen değişikliklere neden olan, şok tablosu, organ işleyiş bozukluğu ve organ yetmezliği süreci içerisinde ölüme kadar giden bir enfeksiyon hastalığıdır. Sepsis modern tıpta önemli bir problem olarak yıllar içerisinde artış gösteren dikkat çekmektedir. Bu artışın nedenlerine bakıldığında tıbbi teknolojideki gelişmeler, yüksek orandaki yaşlı nüfus, yağun bakım hasta sayısındaki artış, invaziv girişimlerdeki artış, immünsüpresyon ve transplantasyon uygulanan hastaların fazlalığı ve farklı alta yatan hastalığa sahip hastaların yaşam sürelerinin uzaması olarak açıklanabilir.

Sepsis, enfeksiyona konağın verdiği sistemik enflamatuvar cevaptır. Yıllardan beridir sepsis ve sepsisle ilişkili klinik bulguların

belirlenmesinde sepsis, bakteriyemi, septisemi, sendromlu sepsis tablosu ve septik şok gibi farklı tanımlamalar gösterilmektedir. Bu hastalığın belirlenmesinde görüş birliğinin olmaması gerçekleştirilen çalışmalarda sepsis görülme sıklığı ve tedavi çıktılarının benzerliklerinin önemli değişiklikler doğurduğunu göstermektedir (Matot ve ark., 2001). "American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)" 1991 yılında yaptıkları ortak toplantıda sepsis ile ilgili tanımları gözden geçirmişlerdir. Burada sepsis hastalığı için enfeksiyon belirteçleri yapılmış ve sistemik enflamatuvar cevap sendromu. (SIRS) tanımı ortaya konulmuştur. Sepsis, septik şok ve ağır sepsis gibi kategorizasyon aşamaları, sepsiste enfeksiyonun şiddetini ortaya koymak için yapılmıştır. Dirençli şok, sepsis sendromu ve septisemi tanımlamaları karışık ve spesifik olmadığı için kullanılması uygun görülmemiştir (Bone ve ark., 1992). SIRS kriterleri kullanarak enfeksiyon tanısı koymak güvenli olmayabilir. Bundan kaynaklı bir çok laboratuvar daha güvenli olan ve sepsis için daha özgül olan; prokalsitonin (PCT), C- reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1 , IL-1 reseptör antagonisti, IL-6, IL-8, E-selektin, protein-C, lökosit elestaz, kompleman 3ai eritropoetin, neopterin ve plazma nitrat/nitrit konsantrasyonları bu kriterleri kullanmaktadır. Tüm bu parametrelerin içerisinde SIRS'ın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini ayırt etmede PCT ve CRP çok daha özgül bulunmuştur (Marik, 2002; Reny ve ark., 2002).

Septik şok ve ağır sepsisi tespit etmek sürekli basit olmamaktadır. Organ fonksiyon bozukluğunu belirlemek hastalarda kolay olmayabilir; örneğin baygın hastalarda merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluğu saptanamaz. Septik şok hastalarında, sıvı tedavisi yeterli olmasına rağmen düşük tansiyonun devam etmektedir, fakat burada sıvı tedavisinin ne kadar olacağı bilinmemektedir. Şok farklı şekilde, fizyolojik etkiyle hücre metabolizması için yeterli oksijenin bulunamaması sonucu, kan basıncı normal düzeyde olduğunda da oluşabilir; bundan dolayı kan basıncına göre tanımlama yapılması doğru değildir (Bone ve ark., 1992).

Multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) tanımlamasında tartışmalar devam etmektedir. Başlangıçtaki olay direk organ hasarına veya hemodinamik değişikliklerle (hipotansiyon ve/veya kardiyak outputta düşüş) birlikte organ disfonksiyon ve yetmezliğe neden olabilir. Buna primer MODS denir. Sekonder MODS ise, hastalığın ileri dönemlerinde ve sıklıkla şok ve sepsis ile ilişkili organ disfonksiyon ve yetmezliğidir (Balk, 2000). Çalışmalarda organ disfonksiyonu için birçok skoreleme sistemi (MODS, SOFA, LOD, SAPS II, APAC- HE II, APAC- HE III) ve adlandırılması yapılmıştır. Sistemlerin özellikleri arasında prognozu ortaya koyma açısından bir farklılık görülmemiştir (Bota ve ark., 2002; Gall ve ark., 1993).

Sepsisle uğraşan bazı derneklerin "ACCP, SCCM, American Thoracic Society (ATS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ve Surgical Infection Society (SIS)" destekleri ile Washington'da "Uluslararası Sepsis Tanımları Konferansı" 2001

yılıının Aralık ayında toplandı. Bu sempozyumda, sepsis fizyopatolojisindeki bilgiler ve 1992'deki bilgileri göz önüne alınarak, sepsis identifikasyonu yeniden ele alındı. Sepsis tanısında kullanılabilir kriterler belirlendi. Bu toplantıda da, sepsis tanısı için henüz herhangi bir altın standart olmadığı, önerilerin ancak hasta yatağı başında klinisyenin karar vermesine yardımcı olacağı şeklinde özetlenmektedir (Levy ve ark., 2003).

Organ yetmezliği, septik şok ve sepsis gibi sepsis ile ilgili klinik bulguların gerçek insidansını vermek zordur. Toplumda meydana gelen sepsislerin ortaya çıkmasında rölatif bir azalma belirlenirken, hastane sepsis vakalarında artış görülmektedir. ABD'nde sepsis insidansının her yıl arttığı bildirilmiştir. Martin ve ark., (Martin ve ark., 2003) ise Amerika'da 1979'dan 2000'e kadar 10. 319. 418 sepsis olgusunu gözlemlediğini rapor etmişlerdir. Bu sayı hastanedeki hastaların %1,3'ünü kapsamaktadır. Sepsis oranında yıllık %13.7 artış gözlemlendiği belirlenmiştir. Sepsis oranındaki yükselişin nedeni, doktorların daha iyi tanı koymasına, bağışıklığın düşük olması ve girişimsel uygulamalar, kemoterapi ve transplantasyon işlemlerinin fazla uygulanması, HIV ile enfekte hastaların oranlarının yükselişi ve bakteriyel direnç oranlarının yüksek olması olarak bildirilmektedir (Martin ve ark., 2003; Sands ve ark., 1997).

Ülkemizde sepsis insidansı ile ilgili çalışmalar konusunda farklı veriler sunulmuştur. Yoğun bakım ünitelerindeki sepsis insidansının %7,6 ile %15,8 arasında olduğu bildirilmiştir (Arslan ve Gürdoğan, 1999; Çetin ve ark., 2002). Hacettepe üniversitesinde yapılan detaylı bir insidans

çalışmasında yedi yıl (1983-1989) boyunca gram negatif nedenli sepsis insidansı konusunda bilgi sağlamışlardır (Bota ve ark., 2002). Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi YBÜ'lerinde 1997'de yapılan bir yıllık çalışmada nosokomiyal sepsis oranı %33.1 olarak rapor edilmiştir (Aygen ve ark., 2001).

Sepsis etiyojisinde farklı gram pozitif ve negatif bakteriler sorumlu olabilir. Antibiyotikler kullanılmadan önce streptokoklar ve stafilokoklar yüksek sepsis nedeni olan mikroblardı. Antibiyotik süresince ise gram negatif mikroblar yükselen oranlarda sepsis nedeni olarak keşfedilmeye başlandı. Yapılan çalışmalarda, gram pozitif mikrobların sepsis nedeni olarak bulunma oranlarında yeniden yükselişlerin olduğu, stafilokok sepsislerinin insidansında yükseliş olduğu dikkati değerlidir. Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 1979-1987 yılları arasında gram negatif bakteriler en sık etken iken, 2000 yılında en sık gram pozitif bakteriler (%52.1) etken olarak izlenmiştir. Fungal mikroorganizmaların insidansında da 1979 2000'li yıllara gelindiğinde %207 oranında artış izlenmiştir. Toplumda gelişen sepsislerde ise en sık etkenler; *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* ve diğer barsak bakterileri gibidir. Mantarlar ve Anaerob bakteriler, toplum nedenli sepsislerde daha düşük etkenler olabilirler (Weinstein ve ark., 1983). Nozokomiyal sepsislerde sepsislerde ise en yüksek etkenler; koagülaz negatif stafilokoklar; *S. aureus*; *E. coli*; *Enterococcus türleri*; *Pseudomonas aeruginosa* ve nonfermentatif diğer bakteriler; *Candida albicans* ve diğer kandidalardır. Yapılan bir çalışmada Mart 2001-Mart 2002 tarihleri arasında bulgular olarak

değerli 567 dolaşım sistemi enfeksiyonu epizodu saptandığı bildirilmiştir. %73.4'ü nozokomiyal kaynaklı olan vakaların %26.6'sı toplum kökenli bildirilmiştir. Epizodların %87.7'si sepsisti. %13.5'i oranında bakteriyemi epizodlarının polimikrobiyal olduğu görüldü. Nozokomiyal bakteriyemilerde en çok elde edilen etken stafilokok, enterokok ve *E. coli* iken, toplum kökenli bakteriyemilerde *Brucella* türleri, *S. aureus*, *E. coli* ve *S. pneumoniae* bulunmuştur (Eşel ve ark., 2003). Bir hastanede yoğun bakım ünitelerinde yapılan on iki aylık çalışmada 119 hastane sepsis vakasında, %48.7 gram negatif bakterilerin neden olduğu ve en yüksek oranda etkenin *E. coli* ve *P. aeruginosa* olduğu bulunmuştur. %47.9 epizotta Gram pozitif koklar identifiye edildi ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) en yüksek identifiye edilen gram pozitif kok idi (Aygen ve ark., 2001).

Antimikrobiyal tedavi, sepsis tedavisinde oldukça büyük önem oluşturur. Klinik tanın erken oluşturulmasından, laboratuvar tanıya, tanı yöntemlerinin hızlı yapılmasına, antibiyotik tedavisinin uygunluğuna, sebep olan faktörlerin düzeltilmesine, tedavinin başarısında bir çok faktör rol oynar. İlk tedavideki başarı sepsis için önemlidir. Sepsisin toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı olması tedavinin başarısını etkileyen diğer unsurlardandır. Bakterisit etkili seçilen ilacın intravenöz verilmesi başarı oranını artırmaktadır (Çetin ve ark., 2002; Munford, 2005; Bochud ve ark., 2004).

Uygun iki antibiyotiğin kombinasyone edildiği öncü antibiyotik tedavisinde genellikle ortak görüş vardır. Bu birleşimde hedef hem gram negatif, hem gram pozitif bakterileri kapsayacak geniş spektrum

sağlamaktır, çoklu bakteriyel enfeksiyona etki etmek, direnç durumunu önlemek ve sinerjistik etki sağlamaktır. Toplumda ortaya çıkan ve nozokomiyal sepsislerde, ilk enfeksiyon yerine göre çoğunlukla etkenler ve önerilen klasik antiyotik tedavisi tanımlanmaktadır. Bir beta-laktam antibiyotik ile bir aminoglikozid birleştirilmesi ilk tedavi için istenilen kombinasyondur. Yeni kullanımda olan geniş spektrumlu antibiyotikler, betalaktam-beta- laktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sulbaktam), karbapenemler (imipenem, meropenem), , tikarsilin-klavulanat, tazobaktam-piperasilin), bazı kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) yalnız kullanılabilir. Bu antibiyotikler özellikle hastane kaynaklı sepsislerde önerilmektedir. Etken elde edilen vakalarda, antibiyotik tedavisi duyarlı antiyotiklere göre yeniden düzenlenir.

Sepsiste kesin bir tedavi zamanı vermek mümkün olmamaktadır. Genellikle 7-10 günlük bir antibiyotik tedavi yeterli olmaktadır. Bakteriyemi merkezinde enfeksiyonun sürmesi halinde tedavi zamanı uzatılır. Tedaviyi sonlandırmak için lökosit sayısının normalleşmesi, hastanın ateşinin azalması, semptomların düzelmesi, bakterinin izole edilmesi gibi kriterler göz önünde bulundurulur (Munford, 2005; Bochud ve ark., 2004).

Gram negatif bakteriyel sepsis belirlenen olguların yukarıdaki kapsayıcı durumlar gözönüne alınarak ilk tedavileri klasik olmalıdır. Geniş spektrum elde etmek, dirençlilik gelişmesini engellemek amacı ile birlikte etkili, gram negatif bakterileri öldürücü iki antibiyotik birlikte verilir. Bu nedenle klasik tedavide, beta laktam antibiyotiklerin aminoglikozidlerle birleştirilerek başarı ile uygulanmaktadır. Gram

negatif bakteriyel sepsislerin klasik tedavisinde; beta-laktam-betalaktamaz inhibitörleri, karbepenemler, kinolonlar tek kullanılabilirler. Hastane kaynaklı gram negatif sepsislerde öncü antibiyotik seçiminde, ülke çapında hastane kaynaklı etkenlerin antibiyotik dirençlilikleri durumları göz önüne alınmalıdır.

Etkeni izole ettikten sonra, *in vitro* duyarlılık durumuna göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenir. Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftizoksim, seftriakson, sefoperozon gibi), karbepenemler (imipenem, meropenem), aztreonam, maksolaktam, kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin) barsak bakterilerine ve kısmen de *P.aeruginosa* üzerine etkili antibiyotiklerdir. *E.coli* ve *Klebsiella* spp. sepsislerinde, özellikle toplum kaynaklı sepsislerde, üçüncü kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftizoksim gibi) veya kinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin) tedavide tek kullanılabilir. Aminoglikozidlerin, gram negatif bakteriyel sepsislerde yalnız kullanılması önerilmez. *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* türleri ile oluşan sepsislerde tedavide beta-laktam antibiyotik tek verilmemelidir. Süratle direnç gelişir. Bakterinin duyarlı olduğu bir beta-laktam ile bir aminoglikozid kombine edilmelidir. *Serratia* ve enterobakter sepsislerinde ile geniş spektrumlu penisilinler ile üçüncü kuşak sefalosporinler bir aminoglikozid kombine uygulanmalıdır. *Pseudomonas* türleri ile meydana gelen sepsislerde, antipsödomonal etkili beta-laktam ile aminoglikozid kombine edilir. Monoterapi dirençli nozokomiyal enfeksiyonlarda (*psödomonas* enfeksiyonları gibi) tercih edilmemelidir. Üçüncü kuşak

sefalosporinlerin kontrolsüz kullanımı çoğul dirençli enterobakter enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Kan kültüründen bir enterobakter izole edildiğinde, in vitro duyarlılığı belirlenmeden üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır (Munford, 2005; Bochud ve ark., 2004).

Sepsisli hastalardan elde edilen *S.aureus* izolatlarının büyük çoğunluğu ampisilin, penisilin G ve amoksasilin'e dirençlidirler. Stafilokok sepsisinin ampirik tedavisinde bu antibiyotikler kullanılmamaktadır.

Penisilinaza karşı güçlü penisilinler (oksasilin, metisilin, nafsilin) tedavide öncü seçenektir. Birinci kuşak sefalosporinler (sefazolin, sefalotin) alternatif antibiyotiklerdir. Metisilin klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda (1960) İngiltere'de metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları bildirildi. Daha sonraki yıllarda, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda MRSA dünyada yaygın olarak bildirilmektedir. Ülkemizde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen stafilokoklarda metisiline dirençlilik oranı %30-40 arasındadır. MRSA izolatları beta laktam antibiyotiklere ve imipeneme çoğunlukla dirençlilik göstermektedir. Bu nedenle MRSA sepsislerinde tedavi seçenekleri, linezolid, kinopristin/dalfopristin ve glikopeptidler (vankomisin ve teikoplanin) 'dir. Linezolid gram pozitif bakterilerin etken olarak düşünüldüğü toplum ve hastane kaynaklı pnömonilerde ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanım için onay almıştır. Aynı zamanda glikopeptidlere karşı hipersensitivitesi olan hastalarda da kullanılabilir. Benzer şekilde kinopristin/dalfopristin de dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında ve diğer antibiyotiklere direnç

durumunda kullanımı önerilmektedir. *S.aureus* sepsislerinde tedavinin başarısı için, eğer enfeksiyon bir kateterden kaynaklanmış ise kateter çekilmeli, lokal apse odağı varsa direne edilmelidir (Munford, 2005; Watanakunakorn, 1983).

S.epidermidis enfeksiyonlarında da antistafilokokkal antibiyotiklerin çoğu etkilidir. Çoklu dirençli *S.epidermidis* enfeksiyonlarında glikopeptidler, linezolid veya kinopristin/dalfopristin verilmelidir. Tedaviye rifampisin de ilave edilebilir. Eğer *S.epidermidis* enfeksiyonu damar ilişkili kateter nedeni ise, kateter yerinde kalabilir. Ancak tedaviye rağmen ateş ile kan kültür pozitifliği varsa kateterler kullanılmamalıdır.

Stafilokok sepsislerinin tedavi boyunca kesin görüşe varılmayabilir. Apse ve organ tutulumu gözlenen olgularda, tedavi üç haftayı geçmelidir. Apse ve organ tutulumu olmayan vakalarda ise 10-14 günlük tedavi yeterlidir (Munford, 2005; Watanakunakorn, 1983; Trzaciak ve Dellinger, 2004).

Pozitif kan kültürlerinin ortalama %5'inden enterokoklar bulunmaktadır. Enterokok türlerinden de özellikle *Enterococcus faecalis* polimikrobiyal etken olarak elde edilmektedir. Enterokok bakteriyemili hastaların bir çoğu, uzun süre hastanede kalan, kanserli, damar içi veya uretral kateter uygulanan, operasyonlu, yüksek yanıklı, travmalı, daha önce antimikrobiyal tedavi alan hastalar oluşturmaktadır (Gullberg ve ark., 1989).

Enterokoklar, beta laktam antibiyotiklere dirençlilik gösterebilmektedirler. Bu intrensik bir dirençlilik olarak izah edilmektedir, Nedeni de bu bakterilerin "penicilin-binding protein" lere düşük düzeyde afinitelerine bağlanmaktadır. *E. faecalis*'in bazı klinik izolatlarının beta laktamaz enzimi oluşturdukları rapor edilmiştir. Diğer enterokokların ise beta laktamaz enzimi oluşturdukları gösterilmemiştir (Hoge ve ark., 1991; Fontana ve ark., 1990).

Bütün enterokok enfeksiyonlarının, %5-15'inden *Enterococcus faecium* ve %80-90'ından *E. faecalis* sorumludur. İn vitro dirençlilik testlerinde, *E. faecalis*'in piperasilin, penisilin, ampisilin, mezlosilin, , teikoplanine, vankomisin,duyarlı oldukları, *E. faecium* suşlarında ise aminoglikozid ve penisilin'lere dirençlilik gösterdikleri rapor edilmiştir (Elipoulos, 1990; Fontana ve ark., 1990). Enterokok bakteriyemilerinde penisilin ve ya ampisilin ile aminoglikozid birlikte verilmelidir. Vankomisin, alerjisi veya penisiline dirençli olanlarda kullanılır. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) prevalansı toplumda yüksek olmasa da, hastanede yatan ve vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kullanan özellikle yoğun bakım ünitesi hastaları ve immünsüpressif hastalar VRE enfeksiyonları için risklidir. VRE enfeksiyonlarında linezolid ve kinopristin/dalfopristin kullanılmalıdır. Endokarditi olmayan bakteriyemi hallerinde 10-14 günlük antibiyotik tedavisi yeterlidir. Tedavi süresini, vakaların altta yatan hastalıkları, enfeksiyonun tedaviye cevabı belirlemektedir. Ölüm oranı %50 civarındadır (Munford, 2005; Hoge ve ark., 1991; Fontana ve ark., 1990).

Anaerop sepsislerde en yüksek izole edilen bakteri *Bacillus fragilis*'dir. Primer enfeksiyon merkezi genellikle genital kanal, gastrointestinal kanal ve solunum sistemidir. Hastaların çoğunda altta malignite, gastrointestinal ve genital sisteme yapılan cerrahi girişimler veya preoperatif antibiyotik kullanımı yatmaktadır (Doğanay, 2003).

Gram pozitif anaerop kok ve basillerin oluşturdukları enfeksiyonların tedavisinde birinci seçenek benzilpenisilindir. Bakteroidesler penisilinlere yüksek oranda dirençlidirler. İn vitro, bakteroideslere sefoksitin, klindamisin, metronidazol, seftizoksim, kloramfenikol ve imipenem değişik oranlarda etkilidir. Beta laktam antibiyotiklerin, beta laktamaz inhibitörler ile birlikte (ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, tazobaktam-piperasilin gibi) anaerop enfeksiyonlarda uygulama kolaylığını sağlamaktadır. İntraabdominal veya intrapelvik nedenli sepsisler, genellikle aerop ve anaerop bakterilerin beraberce sorumlu olduğu çoklu mikrobiyal sepsislerdir. Bu tür enfeksiyonlarda, bir aminoglikozid ile kombine klindamisin ile benzilpenisilin, aminoglikozid ve bir nitroimidazol beraber uygulanabilir. Aerop ve anaeroplara etkili, sefoperazon-sulbaktam, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, imipenem-silastatin ve sefoksitin antibiyotiklerden biri de tek olarak verilebilir. Tedavinin in vitro duyarlılık sonuçlarına göre devam etmesi uygun olur. Yeterli serum seviyesi ve yeterli doku penetrasyonu elde etmek için bu antibiyotikler yüksek doz ve damar yolundan verilmelidir (Munford, 2005; Finegold, 1989; Kalager ve Solberg, 1995).

Fungal mikroorganizmalar ile ilişkili enfeksiyonların görülme sıklığı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Fungal sepsislerde morbidite ve mortalite çok yüksektir. Ancak antifungal tedavi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Kandidemi tedavisinde eğer yoksa, öncü seçenek olarak flukonazol olmalıdır. Dirençli kandida enfeksiyonlarında vorikonazol, kaspofungin ve amfoterisin B tedavide uygulanmalıdır. Kandida olmayan mantar enfeksiyonlarında ise amfoterisin B tedavide uygulanabilir (Munford, 2005).

3. SONUÇ

Sonuç olarak, sepsis hastalığı ile mücadelede hastalığın doğru tanımlanması ve buna göre tedavinin yapılmasının oldukça önemli olduğu görülmüştür. Özellikle hasta tanımlaması ile birlikte sepsise neden olan mikroorganizmanın tanımlanmasının prognozu iyileştirdiği kaçınılmaz bir gerçektir. Sepsis'te ampirik tedaviye katkı sağlayan sürveyans kayıtlarının oluşturulmasının oldukça önemli olduğunu vurgulamak gerekir. Modern Mikrobiyoloji laboratuvarlarının teşhise yönelik hazırlanmasının ve etken teşhisinin doğru yapılarak tedavinin buna göre ayarlanmasının oldukça önemli olduğunu görmekteyiz. Antimikrobiyal direnç oranının kayıtlarının tutulup daha sonra oluşturulacak yeni tedavi protokollerinin buna göre oluşturulması prognozda önemli bir katkı sağlar. Hastanede nozokomiyal ve toplum kökenli sepsis vakalarının kayıtlarının yapılması ve sürveyans işlemlerinin doğru yapılmasının sepsis ile mücadelede önemli olacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Arslan, H., & Gürdoğan, K. (1999). Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 3, 165-170.
- Aygen, B., Kayabaş, Ü., Güven, M., Doğanay, M., Sümerkan, B., & Yıldız, O. (2001). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal infeksiyonları sürveyansı: epidemiyoloji, risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler. *Yoğun Bakım Dergisi*, 1(2), 122-130.
- Bochud, P. Y., Bonten, M., Marchetti, O., & Calandra, T. (2004). Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Critical care medicine*, 32(11), S495-S512.
- Bone, RC, Balk, RA, Cerra, FB, et al (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101:1644-1655.
- Bota, P, Melot, D, Lopes Ferreira, C, Nguyen Ba, FV., & Vincent, J. L. (2002). The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive care medicine*, 28, 1619-1624.
- Çetin, Ç. B., Turgut, H., Kaleli, İ., Yalçın, A. N., & Orhan, N. (2002). Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal infeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 6, 98-101.
- Eliopoulos, G. M., & Eliopoulos, C. T. (1990). Therapy of enterococcal infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 9, 118-126.
- Esel, D. U. Y. G. U., Doganay, M. E. H. M. E. T., Alp, E., & Sumerkan, B. (2003). Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clinical microbiology and infection*, 9(10), 1038-1044.
- Finegold, S. M. (1989). Mechanisms of resistance in anaerobes and new developments in testing. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 12(4), 117-120.

- Fontana, R., Canepari, P., Lleo, M. M., & Satta, G. (1990). Mechanisms of resistance of enterococci to beta-lactam antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 9, 103-105.
- Gall, J.R.L., Lemeshow, S., Saulnier, F (1993). A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study, *JAMA*, 270: 2957-2963.
- Gullberg, R. M., Homann, S. R., & Phair, J. P. (1989). Enterococcal bacteremia: analysis of 75 episodes. *Reviews of infectious diseases*, 11(1), 74-85.
- Hoge, C. W., Adams, J., Buchanan, B., & Sears, S. D. (1991). Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, a reappraisal. *Reviews of infectious diseases*, 13(4), 600-605.
- Kalager, I., & Solberg, C. O. (1984). Treatment of anaerobic septicemia. *Pathogenesis and Treatment of Anaerobic Infections*, 46, 96-100.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... & International Sepsis Definitions Conference. (2003). 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*, 29, 530-538.
- Marik, P. E. (2002). Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS?. *Critical care medicine*, 30(3), 706-708.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546-1554.
- Matot, I., & Sprung, C. L. (2001). Definition of sepsis. *Intensive care medicine*, 27(14), S3-S9.
- Munford, RS (2005). Sepsis, severe sepsis and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 906-926.
- Reny, J. L., Vuagnat, A., Ract, C., Benoit, M. O., Safar, M., & Fagon, J. Y. (2002). Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Critical care medicine*, 30(3), 529-535.

- Sands, K. E., Bates, D. W., Lanken, P. N., Graman, P. S., Hibberd, P. L., Kahn, K. L., ... & Platt, R. (1997). Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *Jama*, 278(3), 234-240.
- Trzeciak, S., & Dellinger, R. P. (2004). Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Critical care medicine*, 32(11), S571-S577.
- Watanakunakorn, C. H. A. T. R. C. H. A. I. (1983). A general survey of antibiotic treatment of staphylococcal septicaemia and endocarditis. *Scandinavian Journal of Infectious diseases. Supplementum*, 41, 151-157.
- Weinstein, MB., Reller, LB., Murphy, JR., Lichtenstein, KA (1983). The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemi-in adult. I. Laboratory and epidemiologic observation. *Rev Infect Dis* 5:54-70.

BÖLÜM 2

ANTİBİYOTİKLER VE KULLANIM MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Gülhan BORA¹

Dr. Öğr. Üyesi. Ömer AKGÜL²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372160>

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5451-5793>, gulhanarvas@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-8757-2970>, o.akgul@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, genel olarak bakterilerin üremesini durduran veya onları öldüren kimyasal maddeler olarak bilinmektedirler. Antibiyotiklerle tedavi, 17. yüzyılda kininin sıtma, emetin ise amebiyosis tedavisinde kullanılması ile başlamasıdır. 1920 de penisilin buluşu ile yüzlerce antibiyotik geliştirilmiş ve enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (Walsh., 2003). Klinik tedavide kullanılabilmesi için bir antimikrobiyal ajanın mikroorganizmaya zarar verirken konağa zarar vermemesi gereklidir. Buna seçici toksik etki adı denilmektedir. Seçici toksik etki genellikle göreceli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer bir ifadeyle; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyaller, konak tarafından tolere edilebilir miktarları, mikroorganizmalar üzerinde etkilidir (Walsh., 2003).

Günümüzde klinik tedavide kullanılan pek çok antimikrobiyal ilaç bulunmaktadır. Bu bölümde bu antimikrobiyal ilaçların etki mekanizmaları ele alınacaktır. Bazı antibiyotikler bakteri hücrelerini öldürürken (bakterisidal), bazıları ise, üremeyi engelleyici (bakteriyostatik) etkileri vardır. Bakterisidal ve bakteriyostatik etkinlik bakteri türlerine ve enfeksiyonun yerine göre değişebilir.

2. ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Antibiyotikleri kimyasal yapılarına (örneğin, beta-laktam antibiyotikler, glikopeptidler, makrolidler vb) ve etki mekanizmalarına göre de sınıflamak mümkündür (Walsh., 2003; Lambert., 2004).

Etki mekanizmalarına göre antibiyotikleri sınıflandıracak olursak;

- 1-Hücre duvar biyosentezini inhibe eden antibiyotikler
- 2-Protein sentezini bozan antibiyotikler
- 3- Nükleik asit (DNA, RNA) sentezine veya yapısına etki eden antibiyotikler
- 4- Folik asit biyosentezini bozan antibiyotikler
- 5-Hücre zarının yapısını etkileyenler olarak 5 gruba ayrılır.

2.1. Bakteri Hücre Duvarı ve Hücre Duvar Biyosentezini Engelleyen Antibakteriyel Ajanlar

Hücre duvarı, bakterilerin sitoplazmik zarı ile kapsülleri arasında yer alan yapılardır. Gram(+) bakterilerde bu yapı, hücre duvarı peptidoglikan ve teikoik asitten meydana gelirken, gram(-) bakterilerde ise peptidoglikan ve dış membran yapısından meydana gelmektedir (Walsh., 2003; Lambert, 2004).

Hücre duvarı bakterilerin hayati yapılardan biridir. Bakteriler, konak hücrelerinden farklı olarak vücut sıvıları ile izotonik değildir. Hücre duvarı bakterileri ozmotik basınçtan korumakla birlikte, bakteriye şeklini de vermektedir. Ayrıca, Gram boyası ile boyanma özelliği, hücre duvarı ile ilgilidir. Gram pozitif bakteriler hücre duvarlarını kaybederlerse, alkol basamağında renklerini kaybederler. Hücre duvarı, hücre büyümesi ve bölünmesi ile de ilgilidir. Hücre duvarında birçok antijenik yapı mevcuttur. Bunlar bakteriye virulans etki kazandırmaktadır. Bakteri hücre duvarı, gücünü peptidoglikan (mürein, mukopeptid gibi adlar da verilir) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme yeteneğini kaybetmesine ve ozmotik lizisle ölmesine neden olurlar (Walsh, 2003).

Yukarıda da belirtildiği gibi, hücre duvarı sentez inhibitörleri etkilerini peptidoglikan sentezinin farklı basamaklarında göstermektedirler. Bu ajanlara değinilmeden önce peptidoglikan sentez basamakları tanımlamak gerekir. Peptidoglikan sentezi Peptidoglikan, adından da anlaşılacağı gibi tekrarlayan N-asetil glukozamin (NAG) ve N-asetil muramik asitten (NAM) oluşan bir glikan omurgayla, NAM'a bağlı kısa peptid zincirlerinden oluşmuştur. Glikan omurgadaki tekrarlayan NAG ve NAM üniteleri, birbirlerine β -1,4 glikozid bağları ile bağlıdır. Ayrıca, hücre duvarındaki farklı peptidoglikan zincirleri birbirlerine NAM'a bağlı peptidler aracılığıyla bağlanmışlardır ki hücre duvarına esas sağlamlığını bu çapraz bağlantılar vermektedir.

Hücre duvar sentezinde yer alan enzim sistemleri:

1-Penisilin Bağlayan Proteinler (PBP): PBP'ler hücre duvarı sentezi sırasında bir aşama olan, transpeptidasyon aşamasında, yapısal olarak beta-laktamazlara benzeyen D, D. transpeptidazlar ve D, D-karboksipeptidazlardır (Macheboeuf ve ark.,2006). PBP'lerin bazıları ise, diğer sentez aşamaları olan, transglikolizasyon ve transpeptidasyon reaksiyonlarını yürüten çift işlevli penisilin bağlayan proteinlerlerdir. Bazı PBP'ler ise sadece transpeptidaz aktivitesine sahiptirler. PBP'lerin amino asit dizilimleri de birbirinden farklıdır. Yine de genel yapıları birbirine benzerlik göstermektedir. PBP'ler; biri sitoplazmik membranda bulunan, diğeri periplazmik aralığa uzanan iki bölümden oluşmaktadır. Enzimin aktif bölgesi, periplazmik kısımda yer alır (Macheboeuf ve ark.,2006).

Beta-laktam antibiyotikler, transpeptidazlarla bağlanır ve bu olay geri dönüşümsüzdür. Bu enzimin aktif bölgesini açiller ve stabil, işlevsiz bir enzim kompleksi meydana getirir (Rice ve Bonomo, 2007). Bu antibiyotikler, aynı anda birden fazla PBP'yi inaktive eder. Özellikle yüksek molekül ağırlıklı PBP'lerin inhibisyonu bakteri için ölümcüldür.

2- Mur enzim sistemi: Pentapeptid zincirinin sentezi Mur enzimlerince yürütülür (Walsh, 2003). Bunlar arasında Mur A-F,D-ala-D-ala ligazlar ve alanin rase-maz bulunmaktadır. Mur A ve B enzimleri UDP-NAG'dan UDP NAM sentezini gerçekleştiren enzimlerdir. NAM ise Mur C-F tarafından penta-peptidleri oluşturmak için kullanılır. Bunlar daha sonra peptidoglikan zincirine eklenir. Mur enzimlerinden bir diğeri olan Mur Gise Li-pid II oluşumunu sağlar (Bayles, 2000).

3-Hücre duvarını parçalayan enzimler: Hücre duvarındaki peptidoglikanın yenilenmesi, yeni peptidoglikan ünitelerinin duvara eklenmesi ve yapı taşlarının yeniden kullanılabilmesi için hücre duvarında sürekli bir yapım ve yıkım söz konusudur (Bayles, 2000).

Hücre duvar sentezini engelleyen antibiyotikler

1.Beta-laktamlar: Beta-laktam antibiyotikler, kimyasal yapılarında bulunan beta-laktam halkası taşımaktadırlar. Hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibiyotik grublarıdır. Beta-laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş temel sınıfa ayrılırlar (Yao ve ark., 2007).

Beta-laktam antibiyotikler hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

1.1. Beta-laktamların etki mekanizmaları: Beta-laktamlar, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon aşamasında transpeptidaz ve karboksipeptidazlara (PBP) bağlanarak etki etmektedirler (Macheboeuf ve ark.,2006, Yao ve ark., 2007). Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizmaları moleküler benzerliklerine dayanmaktadır (Walsh., 2003).

1.2. Beta-laktam grubu antibiyotikler

1.2.1. Penisilinler: Penisilin, ilk kez 1928'de Fleming tarafından *Penicillium notatum* kültürlerinden elde edilmiş ve stafilokokların üremesini engellemek için kullanılmıştır. Daha sonra 1940'lı yıllarda Florey ve Chain tarafından çalışılmıştır (Walsh, 2003, Lambert, 2004). Tüm penisilinlerin yapısına bakıldığında, 6-aminopeni-silanikasit (6-APA) oluşmuştur. Bu çekirdek bir beta-laktam halkası ve buna bağlı beşli tiazolidin halkasından oluşmaktadır. Bu temel yapıya farklı yan zincirlerin eklenmesiyle, farklı birçok penisilin türevi elde edilmektedir. Penisilinler beş grupta incelenirler.

1.2.2. Sefalosporinler: 1945'de *Cephalosporium acremonium*'dan elde edilmiş olan sefalosporin C, bu grubun ilk örneğidir. YapısıNDA bir beta-laktam halkası ve buna bağlı olarak bulunan altılı dihidrotiazin halkasından oluşmaktadır. Bu temel yapı 7-amino-sefalosporinik asittir (7-APA). Bu yapıdan elde edilen farklı çok sayıda sefalosporin türevi üretilmiştir. Sefalosporinler dört kuşağa ayrılmaktadır. Birinci kuşak,

sadece gram pozitif bakterilere karşı etkiliyken, diğer kuşaklar gram negatiflere de etki edebilmektedir (Yao ve ark., 2007).

1.2.3. Monobaktamlar: Bu grupta yer alan aztreonam, klinik kullanımda olan tek örnektir. Yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaması ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Aztreonam, Gram negatif bakterilerin PBP-3'üne bağlanarak hücre duvar sentezini durdurur. Sadece gram negatif bakterilere karşı etkilidir. (Yao ve ark., 2007).

1.2.4. Karbapenemler: Mevcut antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olan gruptur (Rodloff ve ark., 2006; Yao ve ark., 2007). Karbapenemler tüm beta-laktamlar gibi bir beta-laktam halkası içermesine rağmen, 6. pozisyonda trans bağlantılı bir hidroksietil yan zinciri varlığı ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Bu kimyasal yapı özellikleri ile karbapenemler, metallo-beta-laktamazlar dışındaki beta-laktamaz enzimlerine karşı oldukça dayanıklıdırlar (Rice ve Bonomo, 2007). Karbapenemler, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin PBP 1 ve PBP 2'lerine bağlanırlar ve hücre uzaması ve lizisine neden olurlar (Rodloff ve ark., 2006).

1.2.5. Beta-Laktam/Beta-Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları:

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerin kullandıkları en yaygın direnç mekanizması, bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. Bu enzimler penisilin, sefalosporin, monobaktam veya karbapenem gruplarından birini veya birkaçını enzimatik hidroliz yoluyla etkisiz hale getirebilirler. Sayılarının ve etki spektrumlarının giderek artması nedeniyle, beta-laktamazlar klinik

tedavide giderek daha önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu enzimlerin inaktive edilmesi için beta-laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu inhibitörlerle bazı beta-laktam antibiyotiklerin uygun kombinasyonları klinikte bu sorunu büyük ölçüde çözmüştür (Lee ve ark., 2003; Yao ve ark., 2007).

Beta-laktamaz inhibitörleri, kimyasal yapısında beta-laktam halkası taşımaktadırlar. Bu nedenle beta-laktam antibiyotiklere benzerlik gösterirler. Ancak tek başına kullanıldıklarında antibakteriyel etkinlikleri ya hiç yoktur, ya da çok azdır. Günümüzde klinikte kullanılan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları; ampisi-lin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, sefo-perazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve tikarsilin/klavulanik asittir (Boehr ve ark., 2005; Panley ve ark., 2005).

2.Glikopeptid antibiyotikler: Sadece Gram pozitif bakterilere etkili olan, Gram negatiflere etki göstermeyen antibiyotiklerdir. Bu grupta klinik tedavide kullanılan vankomisin ve teikoplanin yer almaktadır. Ayrıca, vankomisin veya teikoplanin türevleri olan oritavansin, dalbavansin, televansin gibi yeni lipoglikopeptidler (hidrofobik yan grupları olan glikopeptidler) klinik deneme aşamasındadır (Yao ve ark., 2007).

Glikopeptidler bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek etki gösterirler. Bu etki, yeni sentezlenen ve henüz transpeptidasyon sürecine girmemiş pep-tidoglikan ünitelerinin D-alanil-D-alanin ile sonlanan pentapeptidil uzantılarına bağlanması ve bunu takiben tranpeptidasyonun yapılamaması ile oluşur. Son yıllardaki çalışmalar, glikopeptidlerin

Dala-Dala termina ucuna 5 hidrojen bağı ile bağlanarak bu kısmı bir kap gibi sardığını göstermiştir (Arthur ve ark., 1996). Hücre duvar sentezi sırasında yeni peptidoglikan pentapeptidil ünitelerinin Dala-Dala ucunun serbest olduğu iki yapı bulunmaktadır: Bunlar, Lipid II ve duvardaki glikan omurgaya bağlanmış ama henüz çapraz bağ oluşturmamış alt ünitelerdir. Dolayısıyla antibiyotik bu yapılara bağlanabilir. Transpeptidas-yonun bu şekilde sterik olarak engellenmesi, özellikle çift işlevli PBP'lerin varlığında transglikolizasyonu da engelleyebilmektedir (Walsh, 2003).

Glikopeptidler, büyük molekül yapıları nedeniyle lipid dış membrandan geçemediği için gram negatif bakterilere etki etmez. Terapötik dozlarda enterokoklara bakterisidal olmamakla birlikte etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkilidir. Yeni glikopeptidler enterokoklara karşı da bakterisidal etkinliktedir. Glikopeptidler, metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, *Corynebacterium jejenium* dahil olmak üzere difteroid basillere, *Listeria monocytogenes*'e, ve Clostridium türlerine karşı etkilidir. Bazı direnç mekanizmalarından (Van B tipi direnç) farklı etkilenmesinden dolayı, teikoplanin enterokok suşlarına karşı vankomisinden daha etkili olabilir (Arman, 2006).

3. Diğer hücre duvar biyosentez inhibitörleri

3.1. Fosfomisin (Fosfonomisin): Fosfoenol pirüvik asit analogu olan fosfomisin. peptidoglikan sentezinin en erken basamağı olan, fosfoenol pirüvik asitten enol piruvat grubunun NAG'a aktarımını ve NAM sentezini sağlayan Mur A enziminin kompetitif inhibitörüdür (Walsh,

2003). Bakteri-lerin fosfomisine duyarlılığı, membran geçirgenliğine bağlıdır. Duyarlı bakterilerde L-alfa glisero-fosfat ve/veya heksoz-6-fosfat transport sistemi ile hücre içine alınarak, hücre içinde biriktirilmektedir (Yao, 2007). Enterobacteriaceae üyeleri ve *Pseudomonas aeruginosa* invitro şartlarda fosfomisine duyarlı bulunmakla birlikte; ilacının hedefindeki değişimler ve geçirgenliğin azalması sonucunda çok hızlı direnç geliştiği için klinik tedavide sadece *E. coli*'nin etken olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında kısıtlı kullanımı söz konusudur (Lo ve ark., 2000).

3.2. Sikloserin: Geniş spektrumlu olmasına rağmen, klinik olarak sadece tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ajandır (Yao ve ark., 2007). Sikloserin, yapısal olarak alanine benzer. Bu nedenle D-alanil-D-alanin dipeptidi oluşumundaki birbirini izleyen iki basamağı inhibe eder. Bunlardan ilkinde L-alanin D-alanin dönüşümünü yapan alanin rasemazı; ikincisinde D-alanil-D-alanin ligazı inhibe eder. Her iki enzimin de D-sikloserine afinitesi doğal ligandları olan D-alaninden daha fazladır (Walsh, 2003).

3.3. Basitrasin: *Bacillus subtilis* ve *B. licheniformis* tarafından sentezlenmektedir ve polipeptid yapıda bir antibiyotiktir. Birçok gram pozitif mikroorganizma ve Neisseria türleri için bakterisidal etkilidir. Ancak toksisitesinden dolayı, sadece topikal olarak kullanılmaktadır. Basitrasin peptidoglikan sentezinde pirofosfo formundaki taşıyıcı lipidin (undekaprenil pirofosfat; BP-PP,PP-C55), aktif monofosfo formuna çevrilerek rejenere olmasını engeller. Bu etkisini pirofosfat grubuna bağlanarak gösterir (Yao ve ark., 2007).

3.4. Üridil peptid antibiyotikler: Bu grupta, şu anda klinik kullanımda olmayan, ancak yeni antibiyotiklerin sentezi için bir başlangıç noktası olabilecek tunikamisin, mureidomisin A-F ve liposidomisinler yer almaktadır. Streptomyces türlerince üretilen doğal bir antibiyotik olan tunikamisin, gram pozitif bakteriler, virüsler, funguslarda N-glikozidik bağların oluşumunu engeller. Bakterilerde Lipid I dönüşümünü engelleyerek etki gösterir. Tunikamisin varlığında UDP- NAM- Pentapeptid havuzunda artış, ayrıca pentapeptid yerine hekza ve heptapeptidler oluşmaktadır. Tunikamisin ökaryot hücrede de glikoprotein sentezindeki dolikol-PP-NAG sentezini engellerken, mureidomisin ve liposidomisinler bakteriyel MraY'ye özgüdür (Walsh, 2003).

3.5. Ristosetin: *Nocardia luridae* kökenli bir glikopeptid antibiyotiktir. Etki mekanizması diğer glikopeptidlere benzer. Varlığında hücrede UDP-NAM-peptidler birikir. Antibiyotik olarak değil in vitro olarak von Willebrand hastalığı tanısında ve trombosit işlevleri-nin gösterilmesinde kullanılmaktadır (Lambert, 2004).

3.6. Ramoplanin: Yeni, özellikle hastane kökenli VRE enfeksiyonlarının sağaltımı için geliştirilmekte olan bir antibiyotiktir. Glikolipodepsipeptid adı verilen yeni bir antibiyotik sınıfındandır. VRE dahil gram pozitif bakterilere hızlı bakterisidal etkinlik gösterir. Gram negatif aktivitesi bulunmamaktadır. Ramoplanin, peptidoglikan sentezinin 2. fazında UDP-NAG komp-leksinden NAG'ın ayrılıp pirofosforil-taşıyıcı lipid-NAM-peptid (Lipid I) kompleksine aktanmasını, yani Lipid II oluşumunu engeller. Bu antibiyotiğin hem

Lipid I hem de Lipid II'ye bağlanarak Mur G aktivitesini ve transglükolizasyonu bozduğu bildirilmektedir (Loo ve ark., 200).

3.7. Mersasidin ve diğer antibiyotikler: Mersasidin, son yıllarda birçok çalışmanın ilgi odağı olan doğal peptid antibiyotikler grubunun bir üyesidir. Yapısal özellikleri nedeniyle lantibiyotik olarak da adlandırılır. Mersasidin ve yine benzer antibakteriyeller olan aktigardin ve nisin Z, ribozomal yol ile inaktif prekürsörler olarak salınır. Posttranslasyonel olarak 4 metil lantiyonin molekülüne tiyoeter bağı ile bağlanıp sinyal peptidleri kesildikten sonra aktif hale gelirler. Bu doğal peptidlerin bakteri hücrelerini öldürecek birçok etkileri bulunmaktadır. Bunlardan biri Lipid II'deki şeker-pirofosfat ve lipid gruplarına bağlanarak transglükolizasyonu engellemeleridir (Jenssen ve ark., 2006).

3.8. Moenomisin: Moenomisin A, PBP'lerin transglükosilaz aktivitesini inhibe eden doğal bir antibiyotiktir (Kurz ve ark., 1998).

2.2. Bakterilerde Protein Sentezini Engelleyen Antibakteriyel İlaçlar

Protein sentezi, tüm canlılarda olduğu gibi bakteriler için de yaşamsaldır (Walsh., 2003). Bakterilerin protein biyosentezinde birçok basamak ve enzim yer almaktadır. Bu nedenle de enfeksiyon hastalıklarını tedavisinde yer alan birçok antibakteriyel bakteri protein biyosentezini hedeflemektedir (Roberts ve Sutcliffe, 2005). Protein sentezi ribozomlarda gerçekleşmektedir. Bakteriyel ribozom biri 30 diğeri 50 Svedberg ünitesi büyüklüğünde (S) iki alt ünitelerden

oluşmuştur. Ribozomun 2/3ü RNA ve 1/3ü proteindir. 30S alt ünite; 20 protein ve bir 16 S ribozomal RNA; 50 S alt ünite ise 30 protein, bir 23S rRNA ve bir de 5S rRNA içermektedir. Her iki alt üniteye büyük ribozomal RNA kısımları peptid bağı oluşumu için hem zemin hem de katalizör işlevi görürler. 50 S alt üniteye peptid zincirine eklenecek aminoasil tRNA' nın geldiği A ("aminoaçıl"); peptidil transferaz aktivitesi ile peptid zincirinin oluştuğu P("pep-tidil") ve yeni sentezlenen peptid zincirinin çıktığı E("exit") tüneli yer almaktadır (Walsh,2003)). Sentez sırasında her aminoasidin peptid zincirine eklenmesi aşamasında 30 S alt ünite, mRNA'daki kodona uygun antikodonu taşıyan aminoasil Trna yı seçen "şifre çözücü ünite" işlevini görmektedir (Wimberly ve ark., 2000). Uygun aminoasitler arasındaki bağlantı ise 50 S alt üniteye 23 S rRNA molekülünün peptidil transferaz aktivitesi gerçekleşmektedir (Nissen ve ark., 2000).

Protein biyosentezini engelleyen antibakteriyel ajanlar

Antibakteriyeller yukarıda özetlenen sürecin çeşitli basamaklarını engelleyebilir. 30 S ve 50S alt üniteyi hedefleyen çeşitli antibiyotikleri göstermektedir. Son yıllarda yapılan kristallografik analiz çalışmaları antibiyotiklerin hedef bölgeleri-nin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Örneğin bu yolla, hepsi aminoglikozid ailesinden olan spektinomisin (translasyonun durdurulması), paromomisin (mRNA'nın okunmasının bozulması) ve streptomisin (translasyonel doğruluğunun bozulması, kodun yanlış okunması) tam etkileri anlaşılmıştır (Walsh, 2003).

1. 50S Alt Üniteye Bağlanan Antibiyotikler

1.1. Makrolidler: Makrolid grubu antibiyotikler, temel yapı olarak dezozamin ve kladinoz şekerlerine bağlı bir makro- siklik lakton halkası taşıyan antibiyotiklerdir. Bu. yükükleri (14-16 atom) ve lakton halkasına bağlanan diğer gruplar açısından birbirlerinden farklıdırlar. Grup temsilcisi olan eritromisin *Saccharopolyspora erythraea*'nin ürünü olan 14 üyeli doğal bir antibiyotiktir. Klaritromisin ve diritromisin yine 14 üyeli halka içeren semisentetik türevlerdir. 15 üyeli lakton halkası ve bu halkada diğerlerinden farklı olarak bir nitrojen atomu taşıyan aziromisin ise, azalid olarak da adlandırılır (Yao ve ark., 2007). Genel olarak bakteriyostatik ilaçlar olarak kabul edilen makrolidler 23 S rRNA'daki polipeptid çıkış tünelinin başlangıcını oluşturan 2058-2062 arasındaki 6 nükleotidlik bir bölgeye bağlanıp, çıkış tüneline geçişi engelleyerek peptidil tRNA nın erken salınımına neden olur (Nissen ve ark., 2000; Rooberts ve ark., 2005). Uzama basamağı durana kadar 6-8 oligopeptidil-tRNA blokaj bölgesinin önünde birikir. Sonuç, protein sentezinin bozulmasıdır. Eritromisin bunun dışında olasılıkla yine 23 S Rrna'ya bağlandığı için 50S alt üniteye yapıların bir araya gelmesini de engellemektedir. Makrolidler peptidil transferaz bölgesindeki peptid bağı oluşumunu doğrudan etkilemelerine rağmen, direkt peptidil transferaz etkinliği olan linkozamidlerle yarışa girmesi ve aynı direnç mekanizmasından etkilenmesi bağlantı bölgeleri arasında kısmi bir ortaklık olduğunu düşündürmektedir (Yao ve ark., 2007).

1.2. Ketolidler: Ketolidler eritromisin A'nın yarı-sentetik türevleridir. Lakton halkasına bağlı L-kladinoz şekeri yerine bir keton grubu eklenmiştir. Bu modifikasyon nedeniyle, makrolidler, linkozamidler ve strep-tograminleri etkileyen MLSB tipi dirençten daha az etkilenmektedir. Şu anda bu gruptan telitromisin klinik kullanıma girmiştir. Ketolidler 23S rRNA'daki II ve V bölgelerine bağlanarak peptidil transferaz aktivitesini bozmaktadır (Lonks ve Goldman, 2005).

1.3. Streptograminler: Birçok Streptomyces türü Streptogramin (virginiamycin veya pristinamycin da denmektedir) ailesinden grup A ve grup B olarak adlandırılan bir çift antibiyotik üretmektedir. Streptogramin A ve B, 23 S rRNA'ya bağlanarak 50S alt ünitenin polipeptid translasyon aktivitesini engeller (Livermore, 2000). Aynı direnç mekanizmasından etkilendikleri için bağlanma bölgelerinin kısmen makrolidlerle ortak olduğu tahmin edilebilir. Streptogramin A ve B inhibitör etkileri açısından sinerjik olarak işlev görürler. Günümüzde klinik kullanımda olan kinupristin ve dalfopristin, streptogramin A ve B grubu antibiyotiklerdir. Streptograminler esas olarak Gram pozitif bakterilere etkili olup gram negatiflere ve anaeroplara karşı etkileri kısıtlıdır (Yao ve ark., 2007).

1.4. Linkozamidler: Linkozamidler, makrolidler ve streptograminler gibi MLSB tipi direncin diğer bir üyesidir (Rooberts ve Sutcliffe, 2005). Bu grupta *Streptomyces lincolnensis*'ten salınan linkomisin ile linkomisinin türevi olan klindamisin bulunmaktadır. Linkozamidler de

makrolidler, streptograminler ve kloramfenikole yakın bir bölgeye bağlanarak peptid transferini engellemektedirler (Yao ve ark., 2007).

1.5. Kloramfenikol: *Streptomyces venezuela*'dan elde edilmiş, geniş spektrumlu (pek çok mikroorganizmaya etkili) bakteriyostatik bir antibiyotiktir. 50S alt ünitenin peptidil transferaz bölgesine bağlanarak, transpeptidasyonu dolayısıyla, peptid zinciri uzamasını bozar. Bunun yanı sıra A bölgesine bağlanarak, Aminoaçıl tRNA'nın peptidil transferaz merkezinin A bölgesi ile bağlantısını engeller (Schwarz ve White, 2005).

1.6. Oksazolidinonlar: Oksazolidinonlar, 1970'lerde keşfedilmiş, yaklaşık 30 yıl sonra kullanıma girmiş sentetik bir antibakteriyel ajandır. Günümüzde klinik kullanımda olan grup üyesi linezoliddir. Oksazolidinonlar, tRNA, mRNA, başlangıç faktörleri, ve ribozomdan oluşan işlevsel başlangıç kompleksinin oluşumunu engelleyerek protein sentezini önler. Linezolid, 23S rRNA'nın V. bölgesine bağlanarak tRNA'nın bağlanacağı A bölgesinin yapısını bozar; işlevsel bir 70S başlangıç kompleksi oluşmasına ve mRNA translasyonuna engel olur. Farklı etki mekanizması nedeniyle diğer protein sentez inhibitörlerinin etkilendiği direnç mekanizmalarından etkilenmez. Birçok gram pozitif bakteriye ve kısmen de mikobakterilere etkilidir (Patel ve ark., 2001).

2. 30S Alt üniteye Bağlanan Antibiyotikler

2.1. Aminoglikozitler: Streptomisin'in 1944 yılında keşfedilmesiyle birlikte, gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan aminoglikozit grubu antibiyotikler, bir aminosiklitol

çekirdek ve buna glikozit bağları ile bağlı bir veya iki şeker molekülünden oluşan ortak bir yapı taşırlar (Yao ve ark., 2007). Günümüzde kullanılan aminoglikozitler *Micromonospora spp* (gentamisin, sisomisin, netilmisin) veya *Streptomyces* türlerinden (streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, paramomisin) elde edilen doğal ürünler veya onların türevleridir. Amikasin, kanamisin; netilmisin sisomisinin yarı sentetik türevidir (Boehr ve ark., 2005)). Aminoglikozitler, birçok amino grubu taşıyan hidrofilik şekerler olmaları nedeniyle, fizyolojik pH'da protonlanarak polikasyonik özellik kazanırlar ve başta aminoasit t-RNA'nın bağlanacağı A bölgesi olmak üzere, 16S RNA'daki polianyonik bölgelere bağlanırlar (Walsh, 2003)). Aminoglikozitlerin bağlandığı ribozomlarda mRNA translasyonu ve protein sentezi durur. Bunun sonucunda bakteri ölür. Aminoglikozitlerin bağlandığı ribozomlarda mRNA translasyonu ve protein sentezi durur (Carter ve ark., 2000).

2.2. Tetrasiklinler ve glisilsiklinler (tigesiklin): Tetrasiklinler, birbirine birleşik 4 halkadan oluşan ortak bir hidronaftesen çekirdek taşıyan geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir (Yao ve ark., 2007). Birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriye, mikoplazmalara, riketsiyalara, klamidyalara hatta bazı parazitlere etkilidirler. Tetrasiklin türevleri, aktivitelerinin süresine bağlı olarak üç gruba ayrılırlar: Klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin etki süresi kısa; demeklosiklin ve metasiklin etki süresi orta; doksisisiklin ve minosiklin ise etki süresi uzun (uzun etkili) ilaçlardır. Tetrasiklinler, *Streptomyces* türlerinden elde edilmiştir. Glisilsiklinler ise, temel yapıda 9.

pozisyonda bir glisilamido grubu taşıyan semi sentetik tetrasiklin türevleridir. Bu grubun günü-müzde klinik tedavide kullanılan ilk temsilcisi tigesiklidir. Tetrasiklinler, 30 S alt üniteye bağlanarak aminoaçil tRNA'nın A bölgesine tutunmasını engellerler. Tigesiklinin etki mekanizması tetrasiklinlere benzemektedir. Ancak yapısal değişiklikleri nedeniyle tetrasiklinlerin etkilendiği direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir (Aleksun,2005).

3. Diğer protein sentez inhibitörleri

3.1. Mupirosin (Psödomonik): Mupirosin, yapısındaki 9-hidroksinoik asit molekülü ile isosil-tRNA sentezini inhibe ederek protein sentezini durdurur. Özellikle gram pozitif bakterilere etkili olan mupirosin, MRSA burun taşıyıcılığında topikal olarak kullanılmaktadır. Mupirosin ve diğer aminoaçil tRNA sentetaz inhibitörleri, yeni antibakteriyellerin geliştirilmesi için yapılan çalışmaların odaklandığı antibiyotik gruplardan biridir (Yao ve ark., 2007).

3.2. Nitrofurantoin: İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan nitrofurantoinin etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. İlaç bakteriyel redüktazlarca indirgendikten sonra, ortaya çıkan reaktif ara ürünler ribozomal proteinlere bağlanarak protein sentezini tamamen durdurmaktadır. Bunun yanı sıra, DNA ve RNA zedesi de oluşturmaktadır (Cunha, 2006)).

2.3. Nükleik Asit (DNA, RNA) Sentezini Bozan Antibakteriyel İlaçlar

Antibiyotikler arasında üçüncü büyük işlevsel grup, nükleik asit replikasyonunu ve tamirini etkileyen veya DNA yapısını bozan ilaçlardır. DNA ve RNA hem ökaryot hem de prokaryotlarda ortak yapılar içerdiğinden bu grup ajanların seçici etkisi ilk iki grup kadar yüksek değildir.

1.DNA replikasyonunu bozanlar: Mikroorganizmaların doğal ortamlarında komşularını öldürmek için DNA replikasyonu ve tamir enzimlerinin hedef olarak almaktadır. Örneğin Streptomyces türlerinden bu tip bir doğal ilaç sınıfı olan kumarinler (novobiyosin ve kumermisin), yıllar boyu süren çalışmalarla bakteriyel DNA tip II topoizomerazların ortaya konmasını sağlamıştır. Bu enzimleri hedef alan sentetik ilaçlar olan kinolonlar ve florokinolonlar geniş etki spektrumları ile klinik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Yao ve ark., 2007).

1.1. Kinolonlar: Kinolonlar ve bu ilaçların temel halkasının 6. pozisyonuna bir florür atomu eklenmesiyle sentezlenen florokinolonlar, DNA sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Tip2 topoizomerazlar bir DNA segmentinin her iki ipliğini kesip aradan bir başka DNA segmentini geçiren ve daha sonra da kesiği onaran enzimlerdir. DNA giraz bu işlemleri DNA süper sarmalları oluştururken veya tam tersi süper sarmalları kaldırırken uygular. Böylelikle DNA replikasyonu sırasında, replikasyon çatalının önündeki süper sarmalları kaldırır ve DNA ipliklerinin düğümlenmeden birbirinden ayrılmasını sağlar.

Topoizomeraz IV ise replikasyon sonunda iki yüzük gibi birbirlerine geçmiş yeni DNA ipliklerinin birbirinden ayrılmasını ve hücre bölünmesi sırasında yavru hücrelere eşit olarak dağılmasını sağlar. *E.coli*'de Topoizomeraz II enzimleri DNA ipliklerini keserken öncelikle DNA ve enzim birbirine bağlanır, ardından GyrA alt ünitelerinde 122. pozisyonda yer alan tirozin (Tyr122) molekülünün nükleofilik fenolik hidroksil grubu, bir DNA ipliğindeki internükleotid fosfodiester bağı keser (Hooper, 2000; Bambeke ve ark., 2005).

2. RNA sentezini (transkripsiyonu) bozan antibakteriyel ilaçlar

2.1. Rifamisinler (Rifampin; rifampisin): Rifampin, *Streptomyces mediterraniae* (*Nocardia mediterraniae*) tarafından üretilen ansamisin sınıfından rifamisin B' nin yarı sentetik türevidir. Klinik olarak neredeyse sadece *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan rifampin, RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder (Walsh, 2003). Bakteri RNA polimerazı alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bu tetramerik kor enzim yapısına bir de gen ekspresyonu sırasında s alt ünitesine bağlanmaktadır. Değişik üreme koşullarında kor polimeraza bağlanan farklı s alt üniteleri belirli genlerin transkripsiyonunu yönlendirir. Rifampin, RNA polimeraz enziminin b alt ünitesindeki DNA/RNA tüneline bağlanarak RNA zincirinin uzamasını engellemektedir (Campbell ve ark., 2001).

2.3. DNA yapısını bozan antibakteriyel ajanlar

3.1. Metronidazol: Metronidazol ilk defa 1959 yılında *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir 5-nitroimidazol

türevidir (Yao ve ark., 2007). Günümüzde de özellikle anaerop bakteri enfeksiyonları ve çeşitli protozoon enfeksiyonlarının (trikomonyaz, giardiyaz, amebiyaz) tedavisinde kullanılmaktadır. Aerop bakterilere etkisizdir. Metronidazol, duyarlı bakteri hücrelerine girdiğinde nitro grubu sitoplazmadaki bir nitroredüktaz enzimi aracılığıyla indirgenir. Ortaya çıkan reaktif nitrojen ara ürünleri ve serbest radikaller DNA'ya bağlanarak parçalanmasına neden olurlar (Samuelson, 1999).

2.4. Diğer Antibakteriyel İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

1.Folik asit metabolizmasını bozan ilaçlar

1.1 . Trimetoprim ve sulfametoksazol: Sülfya grubu sentetik ilaçlar ilk kez 1930'da denenmelerinden bu yana klinik tedavide kullanılmış ilaçlardır. Günümüzde kullanılan preparat trimetoprim ve sulfametoksazolü kombine olarak içermektedir. Bu ilaçların her biri gerçek substrata yapısal benzerlik nedeniyle folik asit sentez yolunun bir basamağını kompetitif olarak inhibe eder. Folik asit primidin sentezinde kullanıldığı için, folat sentezinin önlenmesi nükleik asit sentezini de engellemektedir (Walsh, 2003).

1.2. Para-aminosalisilik asit (PAS): PABA analogu olan PAS, mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir (Woods ve Warren, 2007).

2.Membran bütünlüğünü bozan antibakteriyeller

2.1. Peptid antibiyotikler: Bakteriler, funguslar, bitkiler, insanlar dahil olmak üzere tüm canlılar antimikrobiyal peptitler üretirler. Bunlara örnek olarak insanlardaki defensinler verilebilir. Peptid yapılı doğal

ürünlerin pek çoğu ribozom dışı peptid sentetazlarca üretilirler. Bunlar arasında beta-laktam ailesinden antibiyotiklerin prekürsörü olan ACV (L-aminoadipil-L-siste-inil-D valin), basitrasin, membran bütünlüğünü bozan tirosidin ve gramisidin S, lipopeptid ve glikopeptid antibiyotikler sayılabilir (Yao ve ark.,2007).

2.1.1. Lineer katyonik peptidler:

Defensin ve Maganinler: Mikroorganizmalarca sentezlenen peptid antibiyotiklerin yanı sıra çok hücreli canlılarca üretilen ve geniş spektrumlu antibiyotikler gibi etki gösteren yaklaşık 500 farklı peptidin bilinmektedir. Bunlar protein öncüllerin kesilmesi ile oluşmuş katyonik lineer peptidlerdir. Bu peptidler arasında en iyi bilinenler defensin ve maganin aileleridir (19). Amfipatik (hidrofobik) özellikte oldukları için adeta bağlanacak membran arayıp mikro molar düzeylerde mikrobiyal membranlara girerek hücre ölümüne neden olmaktadır. Bakteri membranları ökaryot zarlarına göre daha anyonik olduğu için kısmi bir seçici toksik etki de oluşmaktadır. Katyonik lineer peptidlerden toksisitesi az; antibakteriyel etkinliği yüksek olanların bulunması ile ilgili çalışmalar sürmektedir (Walsh, 2003).

2.1.2. Lantibiyotikler: Antibiyotik aktivitesi olan ikinci bir peptid grubu ise; gram pozitif bakterilerce sentezlenen ve özel bir aminoasit olan lantiyonin içeren lantibiyotiklerdir. Bunlar ribozomal kökenli peptidlerdir. Sentezden sonra modifiye olarak, yapısına tiyoeter çapraz bağları eklenmekte ve N-terminalindeki sinyal dizisi kesilmektedir (Walsh, 2003).

2.2. Daptomisin: Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından metabolik bir yan ürün olarak üretilen siklik lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir (Yao ve ark., 2007). Gram pozitiflere etkilidir. Daptomisin ve daptomisin etki mekanizması genellikle glikopeptidler, lipoglikopeptidler ve ramoplaninle birlikte hücre duvar sentez inhibitörleri içinde geçmesine rağmen, diğer peptid antibiyotikler gibi bu lipopeptid antibiyotik de, membrana bağlanma, penetre olma ve membran bütünlüğünü bozma aktivitesine sahiptir (French, 2006).

KAYNAKLAR

- Arman D. (2006). Glikopeptit ve lipopeptit antibiyotikler. *ANKEM Derg*, 20(Ek 2):112-116.
- Arthur, M., Reynolds, P., & Courvalin, P. (1996). Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends in microbiology*, 4(10), 401-407.
- Bambeke F, Michot JM, van Eldere J, Tulkens PM. (2005). Quino-lones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 11:256-280.
- Bayles KW. (2000). The bactericidal action of penicilin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol*, 8: 274-278
- Boehr DD, Moore IF, Wright GD. (2005). Aminoglycoside resistance mechanisms .In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds). *Frontiers in Antimicrobial Resistance*. Washington DC. *ASM Press*, 85-100.
- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 104:901-912.
- Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE. (2000). Functional insights from the structure of the ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature*, 407:340-348.
- Cunha, B. A. (2006). New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. *Medical Clinics*, 90(6), 1089-1107.
- French, G. L. (2006). Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), 1107-1117.
- Hooper, D. C. (2000). New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clinical infectious diseases*, 30(2), 243-254.
- Jenssen, H., Hamill, P., & Hancock, R. E. (2006). Peptide antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 19(3), 491-511.
- Kurz, M., Guba, W., & Vértsey, L. (1998). Three-dimensional structure of moenomycin A: A potent inhibitor of penicillin-binding protein 1b. *European journal of biochemistry*, 252(3), 500-507.

- Lambert, P. (2004). Mechanisms of Action of Antibiotics and Synthetic Anti-infective Agents. *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*, 202-219.
- Lee, N., Yuen, K. Y., & Kumana, C. R. (2003). Clinical role of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Drugs*, 63, 1511-1524.
- Livermore, D. M. (2000). Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(3), 347-350.
- Lo, M. C., Men, H., Branstrom, A., Helm, J., Yao, N., Goldman, R., & Walker, S. (2000). A new mechanism of action proposed for ramoplanin. *Journal of the American Chemical Society*, 122(14), 3540-3541.
- Lonks, J. R., & Goldmann, D. A. (2005). Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clinical infectious diseases*, 40(11), 1657-1664.
- Macheboeuf, P., Contreras-Martel, C., Job, V., Dideberg, O., & Dessen, A. (2006). Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS microbiology reviews*, 30(5), 673-691.
- Nissen, P., Hansen, J., Ban, N., Moore, P. B., & Steitz, T. A. (2000). The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science*, 289(5481), 920-930.
- Panley GA. (2005). Tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 6: 470-478.
- Patel, U., Yan, Y. P., Hobbs, F. W., Kaczmarczyk, J., Slee, A. M., Pompliano, D. L., ... & Bobkova, E. V. (2001). Oxazolidinones mechanism of action: inhibition of the first peptide bond formation. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37199-37205.
- Rice LB, Bonomo RA(2007). Mechanism of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA.(eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM Press, 1114-1145.
- Roberts, M. C., & Sutcliffe, J. (2005). Macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance. *Frontiers in Antimicrobial Resistance: a Tribute to Stuart B. Levy*, 66-84.

- Rodloff, A. C., Goldstein, E. J. C., & Torres, A. (2006). Two decades of imipenem therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(5), 916-929.
- Samuelson, J. (1999). Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43(7), 1533-1541.
- Schwarz S, White DG. (2005). Phenicol resistance. In: White DG, Alekshun MN, McDermott PF (eds). *Frontiers in Antimicrobial Resistance*. Washington DC, ASM Press, 124-147.
- Silver LL. (2003). Novel inhibitors of bacterial cell wall synthesis. *Current Opinion Microbiology*, 6:431-438.
- Walsh, C. (2003). *Antibiotics: actions, origins, resistance*. American Society for Microbiology (ASM).
- Wimberly, B. T., Brodersen, D. E., Clemons Jr, W. M., Morgan-Warren, R. J., Carter, A. P., Vornrhein, C., ... & Ramakrishnan, V. (2000). Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature*, 407(6802), 327-339.
- Woods, G. L., Grace Lin, S. Y., & Desmond, E. P. (2011). Susceptibility test methods: mycobacteria, nocardia, and other actinomycetes. *Manual of clinical microbiology*, 1215-1238.
- Yao JDC, (2007). Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: *American Society for Microbiology* (ASM), 1077-1113.

BÖLÜM 3

Candida auris

Dr. Öğr. Üyesi Yüksel AKKAYA ¹

Dr. Begüm Nalça ERDİN ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372188>

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-3167-8055>, yuksel.akkaya@sbu.edu.tr

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-9782-5671>, begumnalca@gmail.com

1. GİRİŞ

Candida türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar günümüzde yoğun bakım hastaları, immun sistemi baskılanmış hastalar gibi özellikli hastalarda ciddi morbidite ve mortalite kaynağı olarak giderek artan oranda karşımıza çıkmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması, invaziv tıbbi işlemlerin daha sık uygulanır olması, hastaların yoğun bakımda yatış sürelerinin uzaması, immun sistemi baskılanmış hastaların sayısında görülen artışlar gibi birçok faktör bu tabloya katkıda bulunmaktadır (Lamoth ve ark., 2018). Özellikle yoğun bakım hastalarında, *candida* türlerinin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları %70'i aşan mortalite ile seyredebilmektedir (Paspas ve ark.,2018). Bu enfeksiyonlara neden olan 30'dan fazla *Candida* türü olmakla birlikte, günümüzde *Candida albicans* hala en sık görülen türdür (Paiva ve ark, 2016). Fakat son yıllarda artan antifungal kullanımı ile birlikte sıklıkla kullanılan flukonazol gibi azollere ve yeni antifungal ilaç grubu ekinokandinlere dahi direnç gösterebilen *albicans* dışında türler de giderek artan oranda bildirilmektedir (Lamoth ve ark., 2018). *Albicans* dışı türler arasında değişen oranlarda olmak üzere en sık *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* yer almakta iken, son yıllarda çok ilaca dirençli (ÇİD) bir maya olan ve ilk kez 2009 yılında tanımlanan *Candida auris* de bir çok ülkeden artan sıklıkla rapor edilmeye başlanmıştır (Schelenz ve ark., 2016; Ruiz Gaitan ve ark 2017; Chowdhary ve ark., 2013).

2016 yılında, “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) de *C. auris* saptanması durumunda bildirim yapılması için bir uyarı yayınlanmıştır. Antifungallere dirençli olması, ticari sistemlerle sıklıkla yanlış tanımlanması, hastane enfeksiyonlarına ve hatta salgınlara yol açabilmesi nedeniyle bu göreceli olarak yeni etken konusundaki farkındalığın artırılması gittikçe önem kazanmaktadır. Bu bölümde *Candida auris* tüm özellikleri ile ele alınmaya çalışılacaktır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Son yıllarda tüm dünyada hastane salgınları ile ilişkilendirilen *Candida auris* çok ilaca dirençli bir maya türüdür. İlk kez 2007 yılında 70 yaşındaki Japon kadın hastanın dış kulak kanalından izole edilmiş; 2009 yılında tanımlanarak kulak kelimesinin latince karşılığı ile isimlendirilmiştir (Satoh ve ark., 2016). Sonrasında dünyanın birçok ülkesinden artan sayıda bildirimler gelmeye başlamıştır. *C. auris* API (bioMérieux, Fransa), VITEK-2 (bioMérieux, Fransa), Phoenix (BD Diagnostic Systems, ABD) ve RapID Yeast Plus (Remel, ABD) gibi biyokimyasal temelli identifikasyon sistemleri ile *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. sake*, *C. parapsilosis*, *C. duobushaemulonii* ve *Saccharomyces cerevisiae* olarak yanlış tanımlanabilmektedir. Veritabanları güncellenmiş olan VITEK-2 (bioMérieux, Fransa) versiyon 8.01, VITEK MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) Saramis versiyon 4.14 ve MALDI Biotyper MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, ABD) sistemleriyle tanımlanabilmekte veya dizi analizi gibi ileri testlerin kullanılması gerekmektedir. İlk olarak 2009 yılında saptanmış olmasına rağmen, bu özellikleri ile türün yanlış olarak

tanımlanmış olabileceği ve ortaya çıkışının daha eskiye dayanabileceği düşünülerek geçmişe yönelik olarak moleküler yöntemlerle yapılan analizlerde, 1996 yılında Güney Kore’de 1 yaşındaki hastadan kandidemi etkeni olarak izole edilen suşun *C. auris*’in olduğu belirlenmiş ve ilk suş olarak kabul edilmiştir (Kim ve ark., 2009) Sonrasında yapılan genetik analizler, *C. auris*’in genetik olarak farklı 4 soyunun, farklı kıtaların farklı coğrafi bölgelerinden aynı anda ortaya çıktığını göstermiştir (Lockhart ve ark.,2017) .

İlk saptandığı 2009 yılından bu yana İngiltere, İspanya, Hindistan, Pakistan, Güney Afrika, Amerika ve Güney Amerika’da sağlık kurumlarında *C. auris*’e bağlı salgınlar bildirilmiştir. (Schelenz ve ark., 2016; Ruiz Gaitan ve ark., 2017; Chowdhary ve ark., 2013; Govender ve ark., 2018; Adams ve ark., 2017; Bidaud ve ark., 2018). Bunlardan başka 14 ülkeden birer olgu, 24 ülkeden ise birden fazla olgu bildirilmiştir (Anonim 2023a). Türkiye’de *C. auris* ilk kez 2019 yılında İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan COVID-19 olmayan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen kandidemili bir hastadan izole edilmiştir (Kurt ve ark., 2021).

C. auris’in epidemiyolojik özellikleri gelişen moleküler yöntemler ile yapılmakta olan yeni çalışmalarla birlikte çok daha iyi anlaşılacaktır.

3. TANIMLAMA VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

C. auris’in doğru tanımlanması varolan klinik laboratuvarlardaki tanımlama yöntemleri gözünününe alındığında tek başına yeterli ve güvenilir değildir (Spivak ve ark.2018). *Mikolojik kültür*, *C.*

C. auris'in laboratuvar tanısının temel taşı olmaya devam etmektedir. *C. auris* suşları, rutin kültürlerde kullanılan ; kanlı ağız, çikolata agar gibi besiyerlerinde üremekle beraber fenotipik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda spesifik olarak Sabouraud dekstroza agara (SDA) ve CHROMagara ekilmelidir (Keighley ve ark., 2021). Üreme sıcaklıkları 37°C ve 42°C 'de olarak belirlenmiş olsada 40°C de üreme kolonileri daha iyi gözlemlenmektedirler. SDA besiyerinde beyaz ve krem renge koloniler görülürken CHROMagarda ise pembe ila bej olarak tanımlanmışlardır. *psödohif* içermeyen oval ila uzun tomurcuklanan maya hücrelerini Mısır unu veya pirinç Tween 80 agar üzerinde üreyen kolonilerde görmek mümkündür. *Candida* türleri besiyerlerinde N-asetilglukozamin, süksinat ve glukonatı asimile ederler (Keighley ve ark., 2021; Kathura S ve ark., 2015). *C. auris*'in ve diğer *Candida* türlerinin SDA ve farklı firmaların kromojenik agardaki görünüşleri Şekil 1 de verilmiştir.



| Culture medium | Saboraud dextrose agar | Brilliance™ Candida Agar | CHROMagar™ Candida Medium | CHROMID™ Candida Medium | CHROMagar™ Candida Plus |
|---|------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>C. auris</i> | White to cream | Beige to pink | Pale pink | Pale pink | Blue halo |
| <i>C. albicans</i> | White to cream | Green | Green | Blue | Green |
| <i>C. parapsilosis</i> | White to cream | Beige/yellow/brown | White, pale pink or light lavender | White | White |
| <i>C. glabrata</i> complex | White to cream | Beige/yellow/brown | Dark pink to purple | White | Pink |
| <i>P. kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>) | White to cream | Dry, irregular pink-brown | Light rose to pink | White | Purple |
| <i>C. tropicalis</i> | White to cream | Dark blue | Gray, blue to blue-greenish | Pink | Purple |

Şekil 1*: *C. auris*'in ve diğer *Candida* türlerinin SDA ve farklı firmaların kromojenik agardaki görünüşleri (Keighley ve ark., 2021).

Sıklıkla karışan türler olan, *C. haemulonii* ve *C. duobushaemulonii* suşları psödohif üretirler, 42°C'de iyi gelişmezler ve *N*-asetilglukozamin, süksinat ve glukonatı asimile etmezler. *Bu gözlemlere dayanarak, C. auris'i, C. haemulonii* kompleksinin üyelerinden morfolojik olarak ayırmak için yapılan basit bir çalışmada sıcaklık toleransı ve Pal yağı ilave edilmiş CHROM agarın kullanılması önerilmiştir (Kumar ve ark.,2017). Kloramfenikol ve gentamisin içeren %10luk tuzlu Sabouraud Dulcitol (SDD) sıvı besi ortamının kullanılması önerilmektedir, (Keighley ve ark., 2021; Welsch ve ark., 2107). *C. auris'in* yüksek sıcaklıklarda ve tuzlu koşullarda (%10 ağırlık/hacim) hızlı üremesi gibi özellikleri tanımlamada önemlidir (Welsch ve ark., 2107). *C. auris* karbon kaynağı olarak dulsitol veya mannitol'ü kullanılırken *C. haemulonii* ve *C. duobushaemulonii* ise karbon kaynağı olarak glukozu ihtiyaç duyar (Welsch ve ark., 2017). Ana fenotipik ve büyüme özelliklerine bakıldığında *C. auris* glikoz, sukroz ve trehalozu fermente eder ve glikozu sükroz, maltoz, D-trehaloz, D-rafinoz, D-melezitoz, D-manitol, sorbitol, sitrat, inülin, nişasta, ribitol, galaktitol, *N*-asetil glukozamin, süksinat ve glukonat asimile eder (Cendejas–Bueno ve ark., 2012; Abdolrasouli, 2022). Tablo1 de *C. Auris* ve *C. haemulonii* için fenotipik özellikler ve büyüme özellikleri verilmiştir.

C. auris ticari biyokimyasal metodlarla yapılan tanımlama çalışmalarının neredeyse tamamında var olan veri tabanında henüz yer almadığı için *C. haemulonii* ve *Candida* spp. olarak tanımlanmıştır.

CDC fungal hastalıklar tanımlama veri tabanından alınan bilgilere göre ticari yöntemlerle yapılan yanlış tanımlamalar Tablo 2 de verilmiştir.

MALDI–TOF MS’in yüksek verim, yüksek doğruluk ve test başına düşük maliyet ile rutin laboratuvarlarda kullanımını artırmıştır. MALDI–TOF MS, mayaların rutin olarak tanımlanması için rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan standart yöntem haline gelmiştir büyük ölçüde fenotipik tanımlama yöntemlerinin yerini almıştır. Mantar tanımlaması, MALDI–TOF kullanımında genellikle

Tablo 1: *C. auris* ve *C. haemulonii* complex: Fenotipik özellikler ve büyüme özellikleri*

| | <i>C.auris</i> | <i>C.haemulonii</i> | <i>C.duobushaemulonii</i> | <i>C.haemulonii</i> <i>var. vulnera</i> | <i>C.pseudohaemulonii</i> |
|---|----------------|---------------------|---------------------------|--|---------------------------|
| Fermentasyon | | | | | |
| Raffinoz | - | - | + | - | - |
| Sukroz | + | + | + | + | - |
| Üreme sıcaklığı: | | | | | |
| 37 °C | + | - | + | + | + |
| 40 °C | + | - | - | - | - |
| SAB ¹ ’de üreme: | | | | | |
| Dekstroz | + | - | - | - | - |
| Dulcitol | + | - | - | - | - |
| Mannitol | + | - | - | - | - |
| %60’lık glukozlu ortmda büyüme | - | - | + | - | ND |
| Vitaminsiz ortam | + | - | - | - | ND |

* Cendejas–Bueno ve ark., 2012; Abdolrasouli, 2022 kaynaklarından uyarlanmıştır

¹ Sabouraud agar broth

Tablo 2 : Ticari biyokimyasal metodlarla yapılan yaygın yanlış tanımlamalar *

| Biyokimyasal yöntemler | Yanlış tanımlama |
|------------------------|--|
| Tüm yöntemlerde | <i>Candida haemulonii</i> <i>Candida spp.</i> |
| API 20C AUX | <i>Candida sake Rhodotorula glutinis</i> |
| BD Phoenix | <i>Candida catenulata</i> |
| MicroScan | <i>Candida catenulata</i> <i>Candida famata</i> <i>Candid agulliermondii^c</i> <i>Candida lusitaniae^c</i> <i>Candida parapsilosis^c</i> |
| Vitek2 | <i>Candida duobushaemulonii</i> <i>Candida famata</i> |

*Spivakveark.2018

MS platformunun üreticisi tarafından sağlanan kapsamlı ve iyi düzenlenmiş kütle spektrumu kitaplıklarına dayalı bir temel üzerine kurgulanmıştır. Ayrıca klinik olarak mayaların tür düzeyinde tanımlanması için basit ve standartlaştırılmış bir prosedür tanımlamaktadır. Bu da, MALDI-TOF MS'i, patojenik mantarların tanımlanmasında deneyim veya uzmanlığa sahip olmayan rutin klinik, teşhis ve araştırma laboratuvarlarında tanımlama için standardizasyon yolunu açmıştır (Abdolrasouli, 2022). MALDI-TOF MS' te kullanılan veri tabanlarının doğruluğu, tanı için çok önemlidir. *C. auris* için CDC teşhis algoritması, 2014'ten itibaren yalnızca Bruker araştırma kullanımı (RUO) kitaplıklarını veya FDA onaylı Bruker CA Sistem

kitaplığı Sürüm 4'ü, Saccharomycetaceae güncellemesi veya BioMerieux IVD kitaplık sürümünü içeren BioMerieux RUO kitaplığını içerir (Anonim, 2023b). *C. auris*'i tanımlayan laboratuvarlar için MALDI-TOF MS veri tabanlarının gelecekteki kullanımları, epidemiyolojik araştırmalara ve antifungal direnç testine yardımcı olacak hızlı değerlendirmelerini içerecektir.

Geleneksel biyokimyasal ve kültür yöntemleri, *C. auris*'i yanlış tanımlayabilmeleri bazende patojeni sadece cins düzeyinde tanımlayabilmelerinden dolayı sınırlıdır. *C. auris* tanımlama yöntemlerinden biride moleküler metodlarla yapılan tanımlama çalışmalarıdır. *C. auris*'in tanımlanması ve/veya saptanması için çeşitli moleküler araçlar da geliştirilmiştir *28S D1/D2 bölgesinin veya ITS 1/2'nin rDNA dizilimi*, *C. auris*'i tür düzeyinde doğru bir şekilde tanımlamaktadır. Ayrıca PCR tabanlı yöntemler de geliştirilmiştir. Kordalewska ve ark. yaptıkları çalışmada *C. auris*'i tespit etmek ve melt curve analizi yaparak *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* veya *C. lusitaniae*'den ayırt etmek için RT-PCR yönteminde kullanılmak üzere kullanmışlardır (Kordalewska ve ark., 2017). RT-PCR temelli bir testin *C. auris*'in tanımlanmasında kullanılmak üzere geliştirilmesi önemlidir; çünkü çevre tarama ve klinik örneklerinden doğrudan saptanmasını hızlandıracaktır. Koloniler agar plakalarında izole edildikten sonra, büyük alt birimin (LSU) D1/D2 bölgesini veya ribozomal DNA'nın dahili transkripsiyonlu ayırıcısını (ITS) sıralayarak güvenle tanımlanabilirler (Desoubeaux ve ark., 2022).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER, BULAŞ YOLLARI, RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan araştırmalarda *C. auris*'in virülansının *C. albicans*'a göre daha düşük olduğu görölmüş, fakat salgınlar sırasında özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hasta grubunda yüksek mortalite oranları bildirilmiş; diğer candida enfeksiyonları ile benzer şekilde diyabet, solunum sistemi hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, uzun süreli antibiyotik ve antifungal tedavisi, girişimsel işlemler ve kalıcı kateterizasyon önemli risk faktörleri arasında sayılmıştır (Schelenz ve ark., 2016, Desoubeaux ve ark., 2022)

C. auris'in insanda birçok vücut bölgesinde kolonize olabildiği ve kolonizasyonun tedaviye rağmen aylarca devam ettiği bilinmekte olup, kolonize olmuş tek bir hastadan bile yayılabildiğini ve sağlık personeline de saptandığını gösteren çalışmalar insandan insana bulaşın da olabileceğini düşündürmüştür (Schelenz ve ark., 2016; Chaabane ve ark., 2019)

C. auris'in hastane ortamında diğer candida türlerinden beklenmeyecek ölçüde uzun süre varlığını sürdürebilmesi ve yüksek düzey dezenfeksiyona bile dayanıklı olmasının biyofilm oluşturma yeteneğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Kean ve ark., 2018). Biyofilm oluşturma özelliğinin tedavide kullanılan sistemik antifungal ilaçlara gösterdiği yüksek düzey direnç özelliğinde de rol oynadığı düşünülmektedir (Sherry ve ark., 2017).

5. ANTİFUNGAL DİRENÇ VE TEDAVİ

C. auris antifungal ilaçlara doğal direnç gösterebileceği gibi kazanılmış direnç gelişiminin bu tür için de önemli bir sorun olduğu belirtilmektedir (Ben-Ami ve ark., 2017). Henüz Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST), MİK sınır değerlerini belirlememiştir ancak CDC geçici sınır değerlerini anidulafungin ve mikafungin için ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$, kaspofungin ve amfoterisin B için ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$, flukonazol için ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ olarak önermiştir. Çalışmalarda *C. auris* suşlarının büyük çoğunluğunun (%80-%100) flukonazole dirençli olduğu görülürken, %23-40'ında amfoterisin B için yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri belirlenmiş ve %0-7'sinde ekinokandinlere direnç tespit edilmiştir (Bölükbaşı ve ark., 2021).

C. auris kandidemisi olgularında ölüm oranı alta yatan hastalık, hastanın yaşı ve tedavi sürecine bağlı olarak %32-66 arasında değişiklik göstermektedir (Chowdhary ve ark., 2013, Lochart ve ark., 2017). *C. auris*'in biyokimyasal temelli identifikasyon sistemleri ile tanımlanamaması veya yanlış tanımlanması, MALDI-TOF MS ve dizi analizi imkanlarının ise çoğu laboratuvarında bulunmaması, hızlı ve doğru identifikasyonunu ve uygun tedaviye başlanmasını zorlaştırmaktadır. Tedavi için sınırlı veriler bulunmakla birlikte, CDC ekinokandin kullanımını önermektedir (Anonim, 2023a). Ancak az da olsa *C. auris* suşlarında ekinokandin grubu antifungallere de direnç rapor edilmiş olduğu için veya tedavi sırasında da direnç gelişebileceği göz önünde bulundurularak mutlaka doğru bir tanımlama ve antifungal

duyarlılık çalışılması ve tedavi sırasında da duyarlılık takibi büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇ

İlk kez 2009 yılında tanımlanmış olan ve çok ilaca dirençli bir maya türü olan *C. auris* ile ilgili dünyanın birçok ülkesinden vaka ve hatta salgınlar giderek artan sayıdan bildirilmeye devam etmektedir. Hala *C. auris* ile ilgili çok fazla bilinmeyen olmakla birlikte hastane ortamında uzun süre kalıcı olması, yüksek bulaşıcılık oranları, antifungallere direnç ve tanımlanmasındaki zorluklar da göz önüne alındığında her laboratuvarın ve sağlık bakım hizmeti veren tüm bileşenlerin etkeni ve antifungal duyarlılık özelliklerini yakından takip ediyor olmasının yanısıra yoğun bakım servislerinde gerekli tedbirlerin alınması, kolonizasyon ve enfeksiyon açısından hastaların takip edilmesi, salgınların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdolrasouli A., Fraser, M.A. (2022). *Candida auris* Identification and Profiling by MALDI–ToF Mass Spectrometry. In: Lorenz, A. (eds) *Candida auris*. Methods in Molecular Biology, vol 2517. Humana, New York, NY.
- Adams E., Quinn M., Tsay S., Poirot E., Chaturvedi S., Southwick K., et al. (2018) *Candida auris* in healthcare facilities, New York, USA, 2013–2017. *Emerging Infectious Diseases*; 24(10): 1816–24.
- Alp Ş., Arıkan Akdağlı S.(2021) *Candida auris* ve Antifungal İlaçlara Direnç Mekanizmaları [*Candida auris* and Mechanisms of Antifungal Drug Resistance]. *Mikrobiyoloji Bülteni*. Jan;55(1):99–112. Turkish. doi: 10.5578/mb.20217.
- Anonim, 2023a, <https://www.cdc.gov/fungal/Candida-auris/index.html>, 02.06.2023.
- Anonim, 2023b, <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>, 02.06.2023
- Ben-Ami R., Berman J., Novikov A., Bash E., Shachor-Meyouhas Y., Zakin S., et al. (2017) Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerging Infectious Diseases*; 23: 195–203.
- Bidaud AL., Chowdhary A., Dannaoui E. (2018) *Candida auris*: an emerging drug resistant yeast—a mini-review. *Journal de mycologie médicale*; 28(3): 568–73.
- Bölükbaşı Y., Erköse Genç G., Orhun G., Kuşkucu MA., Çağatay A., Önel M., et al.(2021) Türkiye’de İlk COVID-19 Pozitif *Candida auris* Fungemi Olgusu [First Case of COVID-19 Positive *Candida auris* Fungemia in Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*. Oct;55(4):648–655. Turkish. doi: 10.5578/mb.20219716.
- Chaabane F., Graf A., Jequier L., Coste AT. (2019) Review on antifungal resistance mechanisms in the emerging pathogen *Candida auris*. *Frontiers in microbiology*; 10: 2788.
- Cendejas-Bueno E., Kolecka A., Alastruey-Izquierdo A., Theelen B., Groenewald M., Kostrzewa M., et al. (2012) Reclassification of the *Candida haemulonii*

- complex as *Candida haemulonii* (*C. haemulonii* group I), *C. duobushaemulonii* sp. nov. (*C. haemulonii* group II), and *C. haemulonii* var. *vulnera* var. nov.: three multiresistant human pathogenic yeasts.. *Journal of clinical microbiology* Nov;50(11):3641-51. doi: 10.1128/JCM.02248-12.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Candida auris*. Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/Candida-auris/index.html> (Accessed date: 5 Apr 2021).
- Centers for Disease Control and Prevention. Identification of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html>. (Accessed 1st August 2020).
- Chowdhary A., Sharma C., Duggal S., Agarwal K., Prakash A., Singh PK., et al. (2013) New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerging infectious diseases*; 19(10): 1670-3.)
- Desoubeaux G., Coste AT., Imbert C., Hennequin C. (2022) Overview about *Candida auris*: What's up 12 years after its first description? *Journal de mycologie médicale* May;32(2):101248. doi: 10.1016/j.mycmed.2022.101248.
- Govender NP., Magobo RE., Mpembe R., Mhlanga M., Matlapeng P., Corcoran C., et al. (2018) *Candida auris* in South Africa, 2012-2016. *Emerging infectious diseases*; 24(11): 2036-40
- Kathuria S., Singh PK., Sharma C., Prakash A., Masih A., Kumar A., et al. (2015). Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *Journal of clinical microbiology*. Jun;53(6):1823-30. doi: 10.1128/JCM.00367-15.
- Kean R., Sherry L., Townsend E., McKloud E., Short B., Akinbobola A., et al. (2018) Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *The Journal of hospital infection*; 98: 433-6.)

- Keighley C., Garnham K., Harch SAJ., Robertson M., Chaw K., Teng JC., Chen SC. (2021) *Candida auris*: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory. *Current fungal infection reports*;15(3):116-126. doi: 10.1007/s12281-021-00420-y.
- Kordalewska M., Zhao Y., Lockhart SR., Chowdhary A., Berrio I., Perlin DS. (2017) Rapid and Accurate Molecular Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*. Aug;55(8):2445-2452. doi: 10.1128/JCM.00630-17.
- Kumar A., Sachu A., Mohan K., Vinod V., Dinesh K., Karim S. (2017) Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Revista iberoamericana de micología*. Apr-Jun;34(2):109-111. doi: 10.1016/j.riam.2016.11.004.
- Kurt AF., Kuskucu MA., Balkan IL., Baris A., Yazgan Z., Oz AS., et al. (2021) *Candida auris* fungemia and a local spread taken under control with infection control measures: First report from Turkey. *Indian journal of medical microbiology*; 39(2): 145-26
- Lamoth F., Lockhart SR., Berkow EL., Calandra T. (2018) Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; 73(suppl_1): i4-i13.
- Lockhart SR., Etienne KA., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender NP., et al. (2017) Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 64(2): 134-40
- Paiva JA., Pereira JM., Tabah A., Mikstacki A., de Carvalho FB., Koulenti D., et al (2016) . Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study. *Critical Care*; 20: 53.

- Paspas PG., Lionakis MS., Arendrup MC., Ostrosky-Zeichner L., Kullberg BJ., (2018) Invasive candidiasis. Nature reviews. Disease primers; 4: 18026.
- Ruiz Gaitan AC., Moret A., Lopez Hontangas JL., Molina JM., Aleixandre Lopez AI., Cabezas AH., et al. (2017) Nosocomial fungemia by *Candida auris*: first four reported cases in continental Europe. Revista iberoamericana de micología; 34(1): 23-7.
- Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H. (2009) *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiology and immunology; 53(1): 41-4.
- Schelenz S., Hagen F., Rhodes JL., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A., et al. (2016) First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. Antimicrobial resistance and infection control; 5: 35.
- Sherry L., Ramage G., Kean R., Borman A., Johnson EM., Richardson MD., et al. (2017) Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. Emerging infectious diseases; 23: 328-31
- Spivak ES., Hanson KE.(2018) *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. Journal of clinical microbiology. Jan 24;56(2):e01588-17. doi: 10.1128/JCM.01588-17.
- Welsh RM., Bentz ML., Shams A., Houston H., Lyons A., Rose LJ., Litvintseva AP. (2017) Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. Journal of clinical microbiology Oct;55(10):2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17. Epub 2017 Jul 26.

BÖLÜM 4

ANORMAL UTERİN KANAMALAR

Prof. Dr. Abdulaziz GÜL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372198>

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Van, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-7097-3719>, azizgul68@hotmail.com

1.GİRİŞ

Kadınlar arasında anormal uterin kanama, yaygın bir problemdir ve üreme çağındaki birçok kadını etkilemektedir (DeCherney ve ark., 2012; Sharma ve Yadav, 2013; Cunningham ve ark., 2016). Normal menstrüel döngüden sapma gösteren, miktarı, süresi veya zamanlaması açısından anormal olan kanama, anormal uterin kanama olarak adlandırılır (DeCherney ve ark., 2012). Bu durum, kadınların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (DeCherney ve ark., 2012; Gunningham ve ark.2016). Bu bölümde, anormal uterin kanamanın tanımı, nedenleri, değerlendirilmesi ve tedavi yöntemleri üzerinde odaklanarak daha ayrıntılı bilgi sunulacaktır.

Kadın üreme sistemini anlamak için, normal menstrüel döngüyü anlamak önemlidir. Menstrüel döngü, yumurtlamayla birlikte endometrium kalınlaşması ve gebelik oluşmazsa bu tabakanın dökülerek kanama şeklinde atılması sürecidir. Ancak bazı durumlarda, bu döngüdeki düzen bozulabilir ve anormal uterin kanamaya yol açabilir (DeCherney ve ark., 2012; Cunningham ve ark., 2016; Oruç ve ark., 2023).

Anormal uterin kanama, menstrüel siklus dışında veya normal döngüden sapma göstererek ortaya çıkan kanamayı ifade eder. Bu kanama, miktarı, süresi veya zamanlaması açısından normalden farklılık gösterebilir. Örneğin, adet aralarında beklenmedik kanamalar, aşırı miktarda kanama, uzun süreli kanama veya düzensiz menstrüel

periyodlar anormal uterin kanamanın belirtileri olabilir (Oruç ve ark., 2019).

Anormal uterin kanamanın birçok potansiyel nedeni vardır. Hormonal dengesizlikler, intrauterin lezyonlar, polipler, myomlar (uterus kitleleri) ve enfeksiyon gibi faktörler, bu duruma katkıda bulunabilir. Ayrıca, endometriyal hiperplazi, rahim kanseri veya bazı sistemik hastalıklar da anormal uterin kanamaya yol açabilir. Bu nedenlerin tanınması ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, uygun tedavi yaklaşımının oluşturulmasında kritik öneme sahiptir. Anormal uterin kanamaların tanımlamaları Tablo 1’de gösterilmiştir (Oruç ve ark., 2019).

Anormal uterin kanama, menstrüel siklus dışında veya menstrüel siklusun normal döngüsünden saparak ortaya çıkan kanamayı ifade eder. Bu kanama, miktar, süre veya zamanlama açısından anormal olabilir. Anormal uterin kanama, premenopozal dönemdeki kadınlar arasında sık görülür ve düzensiz, aşırı miktarda veya aşırı uzun süren kanamalarla karakterizedir.

2. NEDENLER

PALM-COEIN, anormal uterin kanama nedenlerini sınıflandırmak için kullanılan bir akronimdir. Her harf, farklı olası nedenlere işaret eder. PALM grubu yapısal anomalileri tanımlar. Bu grup sonografi gibi görüntüleme teknikleriyle veya histopatolojik testlerle tespit edilebilir. COEIN grubu yapısal olmayan anomalileri belirtir (Sharma ve Yadav. 2013; Oruç ve ark., 2019).

Tablo 1. Anormal uterin kanamaların tanımlamaları

| | |
|------------------------|---|
| Oligomenore | Foliküler fazın uzaması sonucunda meydana gelen, genellikle ovulasyonla ilişkili, 35 günden daha uzun aralıklarla ortaya çıkan kanamadır. |
| Polimenore | Foliküler fazın kısalmasıyla karakterize, genellikle ovulasyonla ilişkili, 21 günden daha kısa sürelerle gerçekleşen kanamadır. |
| Ovulasyon Kanaması | Ovulasyonun hemen ardından ortaya çıkan, genellikle az miktarda kanamanın meydana geldiği siklus arası kanamadır. Nadiren adet kanaması kadar olabilir. |
| Premenstrüel lekelenme | Yumurtlama-ovulasyon sonrası (luteal faz) progesteronun yetersiz olduğu durumlarda oluşabilen lekelenmedir. Progesteron eksikliği neden olabilir. |
| Hipomenore | Menstrüel kanamanın az miktarda olması durumudur. |
| Hipermenore | Menstrüel kanamanın normal siklus süresine rağmen miktar olarak fazla olması durumudur. |
| Menoraji | Menstrüel kanamanın süre olarak uzun olması durumudur. |
| Metroraji | Düzensiz aralıklarla ortaya çıkan kanamalardır. |
| Menometroraji | Hem düzensiz aralıklarla hem de miktarda fazla olan kanamalardır. |

| | |
|------------------------------|---|
| Östrojen çekilme kanaması | Östrojenin ortamdan çekilmesine bağlı olarak meydana gelen kanamalardır. Östrojen kesilmesi veya ameliyat sonrası (ooferektomi, over rezeksiyonu) kanamalar bu gruba dahil edilir. |
| Progesteron çekilme kanaması | Progesteronun ortamdan çekilmesiyle meydana gelen kanamadır ve adet kanaması da buna dâhildir. |
| Östrojen kırılma kanaması | Endometriyumun yeterli beslenmesini sağlayacak düzeyde östrojenin bulunmadığı durumlarda meydana gelir. Ortamda östrojen bulunmasına rağmen yetersizdir ve endometriyum kısmen dökülerek bu kanamalara yol açar. Bu tür kanamalar anovulatuvar kanama grubuna dahildir. |
| Progesteron kırılma kanaması | Ovulasyonla ilişkilidir. Endometriyum için yeterli progesteronun bulunmadığı bir durumdur. Premenstrüel kanamalar bu tür kanamalara örnektir. |
| Atrofi kanaması | Postmenopozal dönemde, endometriyumda hormonal etkileşimdeki yetersizlik sonucu meydana gelen kanamalardır. |

2.1.PALM:

Polip: Endometrial polipler veya servikal polipler gibi benign tümöral oluşumlar uterus içinde kanamaya neden olabilir. Adenomyoz: Endometriumun myometrium içine invaze olduğu bir durumdur. Adenomyoz, aşırı kanamaya ve dismenoreye yol açabilir. Leiomyom: Leiomyomlar, uterusun düz kas hücrelerinden köken alan benign tümöral oluşumlardır. Büyük veya sayıca fazla olan leiomyomlar, anormal kanamalara neden olabilir. Malignite: Endometriyal kanser veya servikal kanser gibi malign tümörler anormal uterin kanamaya yol açabilir (Sharma ve Yadav, 2013; Oruç ve ark., 2023).

2.2.COEIN:

Koagulopati: Kan pıhtılaşma bozuklukları veya antikoagülan ilaçların kullanımı, anormal kanamalara neden olabilir. Ovülasyon bozukluğu: Ovülasyonun düzensiz veya hiç olmaması anormal uterin kanama ile ilişkilendirilebilir. Endometrial: Endometrial hiperplazi veya endometrial polipler gibi endometrium anormallikleri, anormal kanamaya yol açabilir. İatrojenik: Tıbbi veya cerrahi müdahaleler sonrası ortaya çıkan kanamalar bu kategoride yer alır. Non-spesifik: Diğer nedenlere bağlanamayan anormal uterin kanamaları ifade eder.

PALM-COEIN sınıflandırması, anormal uterin kanamanın altta yatan nedenlerini belirlemeye yardımcı olur ve tedavi planının oluşturulmasında rehberlik eder. Hastanın tam bir tıbbi değerlendirmeden geçmesi ve spesifik nedenlerin tanımlanması için ilgili testlerin yapılması önemlidir. Her bir neden için uygun tedavi

yöntemleri ve yönergeleri bulunmaktadır (Sharma ve Yadav, 2013, Whitaker ve Critchley, 2015; Oruç ve ark., 2023). Hastaların yüzdelerle kabaca dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Tablo 3’te ise ayırıcı tanı hakkında bilgi verilmiştir (Oruç ve ark., 2023).

Tablo 2. PALM-COEİN sınıflamasına göre dağılım

| Grup | Dağılım |
|--------------------------|---------|
| Polip | % 19.6 |
| Adenomyozis | % 2.7 |
| Leiomyom | % 18.9 |
| Malignensi ve hiperplazi | % 8.2 |
| Koagülopati | % 1 |
| Ovülatuar | % 7.2 |
| Endometriyal | % 18.4 |
| İatrojenik | % 19.9 |
| Sınıflandırılmamış | % 4.2 |

Tablo 3. Anormal uterin kanamaların ayırıcı tanısı

| |
|--|
| <p>Yapısal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uterin: Leiomyom, adenomyozis, endometriyal polip, endometriyal hiperplazi veya kanser, uterin sarkom, arteriyovenöz malformasyon • Serviks: Endoservikal polip, displazi veya kanser • Vajina: Kanser, postoperatif granülasyon dokusu • Fallop tüpleri: Kanser • Over: seks kord-stromal tümör |
|--|

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Atrofik vajinal, servikal veya endometriyal epitel• Kısmi tıkanıklık: Konjenital mülleriyan bozukluklar, Asherman sendromu |
| <p>Anovulasyon:</p> <ul style="list-style-type: none">• İmmatür HPO aksı veya yaşlanmakta olan over folikülleri• Hipotiroidizm• Hiperprolaktinemi: pitüiter veya hipotalamik bozukluklar• Androjen fazlalığı: Polikistik over sendromu,, Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu veya hastalığı• Prematür over yetmezliği |
| <p>Gebelik:</p> <ul style="list-style-type: none">• İmplantasyon, abortus, ektopik gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık |
| <p>Ekzojen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Rahim içi araç, yabancı cisim, travma• Medikasyon: seks steroidleri, antikoagülanlar, hiperprolaktinemi yapan ilaçlar |
| <p>Enfeksiyon:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, tüberküloz, kronik endometrit, postabortal veya postpartum enfeksiyonlar |
| <p>Sistemik hastalıklar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Koagülopatiler, hepatik veya kronik renal yetmezlik, hipertiroidi |

3.DEĞERLENDİRME

Anormal uterin kanamanın değerlendirilmesi, ayrıntılı bir tıbbi öykü alımı, fizik muayene ve bazı yardımcı tanı yöntemlerini içerir. Öykü alımı sırasında, kanamanın süresi, miktarı ve sıklığı gibi belirtiler hakkında detaylı bilgi edinilir. Fizik muayene, uterus ve pelvisin değerlendirilmesi için yapılır. Yardımcı tanı yöntemleri arasında ultrasonografi, endometrial biyopsi ve bazı hormon testleri bulunur. Bu testler, olası patolojileri değerlendirmek ve doğru tanıyı koymak için kullanılır (Sharma ve Yadav, 2013; Whitaker ve Critchley, 2015; Cunningham ve ark., 2016).

Anormal uterin kanaması olan bir hastaya yaklaşım, sistematik ve yapılandırılmış olmalıdır. Anormal uterin kanaması olan bir hastanın 6 temel adımda değerlendirilmesi şu şekilde olmalıdır (Miller ve O'Donovan, 2008; Whitaker ve Critchley, 2015).

3.1.Hasta Öyküsü Alımı:

Hastanın yaşına, menstruasyon düzenine ve kanama şiddetine ilişkin bilgilerin alınması. Mens düzenindeki değişikliklerin, kanamanın süresi ve sıklığı gibi detayların sorgulanması. Önceki obstetrik, jinekolojik ve tıbbi geçmişin kaydedilmesi. İlaç kullanımı, doğum kontrol yöntemleri veya hormonal tedavilerin sorgulanması. Aile öyküsü, özellikle kanama bozuklukları veya kanser gibi ilgili durumlar açısından değerlendirilmesi (Miller ve O'Donovan, 2008; Oruç ve ark., 2023).

3.2. Fizik Muayene:

Genel fiziksel değerlendirme, kan basıncı, nabız ve vücut kitle indeksi ölçümleri yapılması. Jinekolojik muayene: Pelvik muayene, servikal değerlendirme ve uterusun büyüklüğü, kistler veya tümörlerin varlığı açısından değerlendirme yapılması (Miller ve O'Donovan, 2008; Oruç ve ark., 2023).

3.3. Laboratuvar ve Görüntüleme İncelemeleri:

Tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri ve pıhtılaşma profilinin değerlendirilmesi. Vajinal ultrasonografi: Endometrium kalınlığı, varsa polip veya myom tespiti. Gerekirse histeroskopi veya endometrial biyopsi gibi invaziv incelemelerin yapılması (Miller ve O'Donovan, 2008; Sharma ve Yadav, 2013; Oruç ve ark., 2023).

3.4. Kanama Nedenlerinin Sınıflandırılması:

PALM-COEIN sınıflandırmasının kullanılması ve olası nedenlerin değerlendirilmesi. Endometrial biyopsi ile endometrial patolojinin (hiperplazi, kanser) ekarte edilmesi (Oruç ve ark., 2019).

3.5. Tedavi Planı:

Kanama nedenine bağlı olarak uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi. Bu hormonal tedaviler, cerrahi müdahaleler veya kanama kontrolüne yönelik diğer seçenekleri içerebilir. Hastanın yaşına, hastalık sebebine, hastanın çocuk sahibi olma isteğine ve diğer klinik faktörlere bağlı olarak tedavi stratejisinin belirlenmesi (Miller ve Donovan, 2008; Cunningham ve ark., 2016; Oruç ve ark., 2013).

3.6. Takip ve İzlem:

Tedavi sonrası hastanın düzenli takip edilmesi ve semptomların değerlendirilmesi. Tedaviye yanıtın izlenmesi ve gerektiğinde tedavi planının ayarlanması. Uzun dönem takip ve gerekirse düzenli jinekolojik muayenelerin planlanması.

Bu yaklaşım, anormal uterin kanaması olan hastaların değerlendirilmesi için genel bir rehber niteliğindedir. Her hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve tedavi planı ona özgü olarak belirlenmelidir. Kronik anormal uterin kanamaların ayırıcı tanısında kullanılan PALM-COEİN ayırıcı tanı matrisinin bir örneği Tablo 4'te gösterilmiştir (Sharma ve Yadav, 2013; Oruç ve ark., 2019).

4. TEDAVİ

Anormal uterin kanamanın tedavi stratejileri, altta yatan nedenlere, hastanın yaşına, doğurganlık isteğine ve semptomların şiddetine bağlı olarak değişebilir. Anormal uterin kanamanın tedavisinde kullanılan bazı yaygın stratejiler:

4.1. Konservatif Tedavi:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar: Kanamanın kontrol altına alınması için ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkileriyle kullanılabilir. Hormonal Kontraseptifler: Oral kontraseptifler, hormonlu RIA veya oral kontraseptif gibi hormon içeren yöntemler, kanamayı düzenleyebilir ve hafifletici etki sağlayabilir. Progesteron Tedavisi: Progesteron içeren ilaçlar, endometriyal kalınlığı azaltarak ve uterus kasılmasını

düzenleyerek kanamayı kontrol altına alabilir (Miller ve Donovan, 2008; Oruç ve ark., 2013; Cunningham ve ark., 2016).

4.2. Cerrahi Tedavi:

Dilatasyon ve Küretaj (D&C): Endometriumun kazınması ve örnek alınması amacıyla yapılan bir prosedürdür. Anormal doku veya hiperplazi tespit edilirse tedavi edici olabilir. Histeroskopi: İnttrakaviter görüntüleme yöntemiyle polip veya fibroid gibi lezyonların cerrahi olarak çıkarılması veya endometrial ablasyon gibi tedavilerin uygulanması. Endometrial Ablasyon: Endometriumun ortadan kaldırılması veya tahrip edilmesiyle kanama kontrolü sağlanır. Genellikle ağır kanamaların tedavisinde kullanılır. Histerektomi: Uterusun cerrahi olarak çıkarılmasıdır ve son çare olarak düşünülür. Özellikle kanserli durumlarda veya diğer tedavilere yanıt alınmadığında tercih edilebilir (Miller ve Donovan, 2008; DeCherney ve ark., 2012; Oruç ve ark., 2013).

4.3. Kanama Kontrolü:

Traneksamik Asit: Ağır kanamaların kontrol altına alınmasında kullanılan bir ilaçtır. Kan pıhtılaşmasını artırarak kanamayı azaltabilir.

Hormonal İlaçlar: GnRH agonistleri veya danazol gibi hormonlar, anormal kanamanın kontrol altına alınmasında etkili olabilir. Ancak, bu ilaçlar genellikle geçici olarak kullanılır.

Tedavi seçenekleri, hastanın özelliklerine ve nedenin altında yatan faktörlere bağlı olarak değişecektir. Birçok durumda, kombine tedavi stratejileri (örneğin, cerrahi ve hormonal tedavi kombinasyonu) daha etkili sonuçlar sağlayabilir. Tedavi seçiminde hasta ile paylaşılan karar süreci önemlidir, böylece hastanın tercihleri, doğurganlık planları ve semptomların yönetimi dikkate alınabilir. Tedavi süreci boyunca düzenli takip ve izlem, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve gerektiğinde tedavi planını güncellemek için önemlidir (Miller ve O'Donovan, 2008; Berek, 2019; Oruç ve ark., 2023).

Tablo 4. PALM-COEİN sınıflamasına göre ayırıcı tanı matrisi

| Chronic AUB Evaluation - PALM-COEİN Worksheet | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Name: <input type="text"/> | | | | | |
| Date: <input type="text"/> | | | | | |
| PALM-COEİN Category | Not Assessed | Absent | Present | Diagnostic Method | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Polyps | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vaginal Ultrasound | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Vaginal Ultrasound with Contrast | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysteroscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysterosalpingogram | <input type="checkbox"/> |
| | | | | MRI | <input type="checkbox"/> |
| Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vaginal Ultrasound | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysteroscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | MRI | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Histopathology | <input type="checkbox"/> |
| Leiomyoma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vaginal Ultrasound | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Vaginal Ultrasound with Contrast | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysteroscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysterosalpingogram | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Laparoscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | MRI | <input type="checkbox"/> |
| Malignancy & Hyperplasia | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Endometrial Biopsy | <input type="checkbox"/> |
| Coagulopathy | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Laboratory | <input type="checkbox"/> |
| Ovulatory Disorders | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | History | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Basal Body Temperature | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Serum Progesterone | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Other | <input type="checkbox"/> |
| Endometrial Disorders | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | History | <input type="checkbox"/> |
| Iatrogenic | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | History | <input type="checkbox"/> |
| Not Otherwise Classified | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vaginal Ultrasound | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Vaginal Ultrasound with Contrast | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysteroscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Hysterosalpingogram | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Laparoscopy | <input type="checkbox"/> |
| | | | | MRI | <input type="checkbox"/> |
| Biopsy | <input type="checkbox"/> | | | | |

KAYNAKLAR

- Cunningham F., Bradshaw K., Halvorson L., Hoffman B., Schaffer J., & Schorge J. (2016, April 22). *Williams Gynecology, Third Edition. (3rd ed.). Section 1 Chapter 8 Abnormal Uterine Bleeding*
- De Cherney A. H., Goodwin T. M., Laufer N., Nathan L., & Roman A. S. (2012, August 7). *Current Diagnosis and Treatment: Obstetrics and Gynecology. (11th edition)*
- Sharma J. B., & Yadav M. (n.d.). (Jan-Mar 2013) *New ground breaking International Federation of Gynecology and Obstetrics's classification of abnormal uterine bleeding: Optimizing management of patients.* PubMed Central (PMC). <https://doi.org/10.4103/0976-7800.109637>
- Oruç, N. L., Çelik H. G., Gündüz N., & Yıldırım G. (2019, January 1). *Evaluation of the patients with abnormal uterine bleeding based on PALM-COEIN classification.* Evaluation of the Patients with Abnormal Uterine Bleeding Based on PALM-COEIN Classification. Retrieved May 27,2023, from <https://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12511/4721>
- Whitaker L., Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology (2015),* <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012>
- Miller C., & O'Donovan P. (Eds.). (2008, April 2). *Modern Management of Abnormal Uterine Bleeding.* <https://doi.org/10.1604/9780415454797>
- Berek J. S. (2019, April 26). *Berek and Novak's Gynecology. (16th edition)*

BÖLÜM 5

MENSTRÜASYON FİZYOLOJİSİ

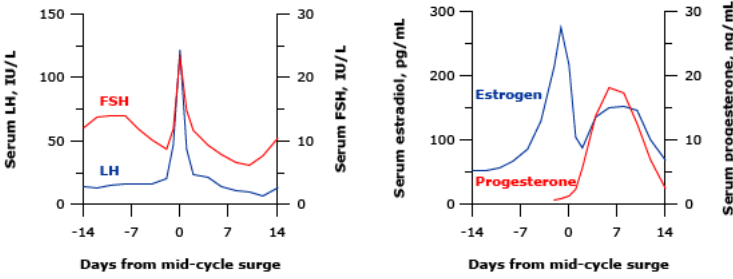
Prof. Dr. Abdulaziz GÜL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372964>

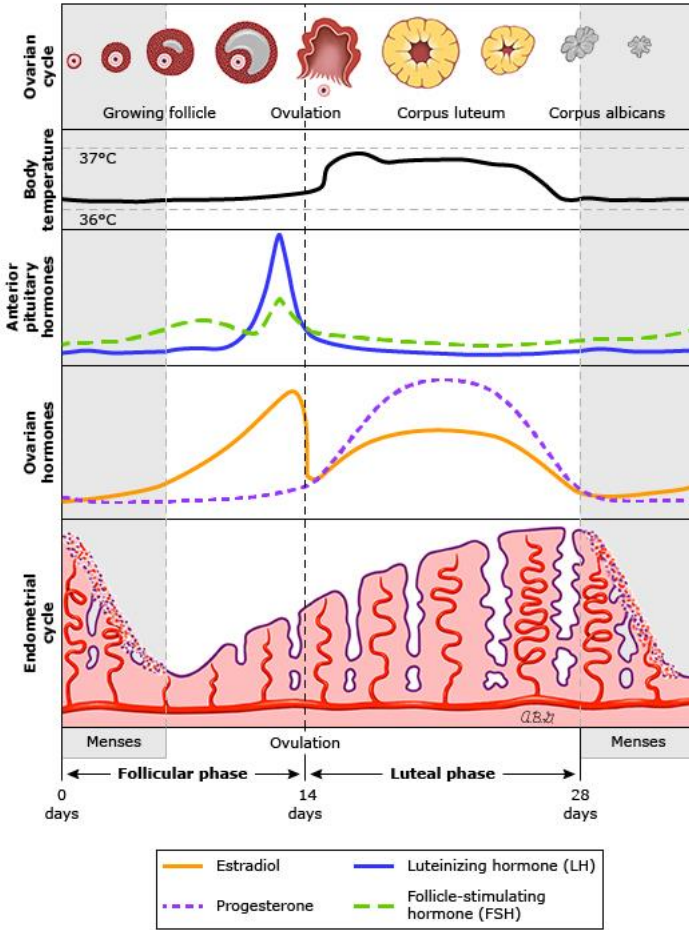
¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Van, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-7097-3719>, azizgul68@hotmail.com

1.GİRİŞ

Normal adet döngüsü, sayısı intrauterin hayatta yaklaşık 7.000.000 civarında olan ve puberte döneminde yaklaşık 400.000 civarında olan oosit havuzundan tek bir olgun oositin overden atılmasıyla sonuçlanan aktive edici ve inhibe edici faktörlerin etkin rol oynadığı hormonal mekanizmaların yönetmiş olduğu bir döngüdür. Bu döngü genellikle puberteden başlayıp menopoz dönemine kadar devam eder. Hala tanımlanmakta olan hormonlar, parakrin, otokrin faktörler bu döngüde etkin bir şekilde rol almaktadır. Menstrüasyon rahim iç tabakasının (endometrium) düzenli olarak dökülmesiyle sonuçlanır. Bu etkiler hipotalamo-hipofizer-gonadal aks sayesinde görülür (şekil 1 ve şekil 2) Normal adet döngüsünün tanımları ve fizyolojisi bu bölümde tartışılacaktır.



Şekil 1: Normal adet döngüsü sırasında hipofiz bezinden (FSH ve LH, sol panel) ve overlerden (östrojen ve progesteron, sağ panel) sıralı bir şekilde salınan hormonların serum konsantrasyonundaki değişiklikler. Geleneksel olarak adetin ilk günü 1.günüdür (burada -14.gün olarak gösterilmiştir). Döngü bundan sonra ikiye ayrılmaktadır: foliküler faz, adet başlangıcından ovülasyona kadar geçen süre ve luteal faz, ovülasyondan bir sonraki adet dönemine kadar geçen süre.



Şekil 2. Menstrüasyon fazları

2.MENSTRÜASYON TANIMLARI

Normal uterin kanama sıklık, düzenlilik, süre ve hacim parametreleriyle değerlendirilir (tablo 1) (Fraser et al., 2007a; Fraser et al., 2007b; Munro et al., 2018). Değerlendirme yapılırken hastanın son altı ay içindeki kanama paternine göre yapılmalıdır ve lokal veya sistemik ilaçlar almayan hastalar için geçerlidir. Östrojen ve progesteron reseptör

modülatörleri doğrudan gonadal steroid üretimi veya endometrial fonksiyonu etkileyebilir.

Tablo 1. Normal menstrüasyon parametreleri

| Parameter | Normal | Abnormal |
|--|---|--|
| Frequency | ≥24 and ≤38 days | Absent (no bleeding): amenorrhea |
| | | Frequent (<24 days) |
| | | Infrequent (>38 days) |
| Duration | ≤8 days | Prolonged (>8 days) |
| Regularity | Regular: shortest to longest cycle variation: ≤7 to 9 days* | Irregular: shortest to longest cycle variation: ≥10 days |
| Flow volume (patient determined) | Patient considers normal | Patient considers light |
| | | Patient considers heavy |
| Intermenstrual bleeding (bleeding between cyclically regular onset of menses) | None | Random |
| | | Cyclic (predictable): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Early cycle ▪ Mid cycle ▪ Late cycle |
| Unscheduled bleeding on progestin:estrogen gonadal steroids (contraceptive pills, rings, patches, IUDs, or injections) | Not applicable for patients not on gonadal steroid medication | Present |
| | None (for patients on gonadal steroid medication) | |

IUDs: intrauterine contraceptive devices.

* Normal variation depends on age; these data are calculated excluding short and long outliers.

A. Sıklık

24 ile 38 günde bir olan adet döngüsü normal sıklık olarak değerlendirilmelidir.

B. Düzenlilik

Döngü uzunluğu, bir adet döneminin başlangıcından bir sonraki başlangıca kadar geçen süredir. En kısa döngü ile en uzun döngü arasındaki fark döngü uzunluğundaki değişiklik olarak değerlendirilir.

yaşa bağlıdır ve şu durumlarda normaldir(düzenli) (Harlow et al., 2000; Munro et al.; 2018).

- 18 ile 25 yaş: döngü değişimi ≤ 9 gün
- 26 ile 41 yaş: döngü değişimi ≤ 7 gün
- 42 ile 45 yaş: döngü değişimi ≤ 9 gün

<18 ve >45 yaşlarındaki hastalarda ovülasyon sıklığı, sık veya seyrek olduğu için normal düzen tanımını zorlaştırmaktadır.

C. Süre

Bir adet dönemindeki kanamalı gün sayısıdır. Normal sayısı ≤ 8 gündür (Harlberg et al., 1966; Treloar et al., 1967; Belsey and Farley, 1988; Harlow et al., 2000).

D. Hacim

Normal hacim öznel bir kavram olup hastanın fiziksel, sosyal, duygusal ve/veya maddi yaşam kalitesini etkilemeyen kan kaybı hacmi olarak tanımlanır (NICE guideline 44; NICE guideline 88). Kantitatif olarak döngü başına ≤ 80 mL kan kaybıdır.

3.MENSTRÜASYON FAZLARI

Temel olarak menstrüasyon iki fazdan oluşur: Foliküler faz ve luteal faz. Foliküler faz, adet başlanmasıyla başlar ve LH artışından bir gün önce sona erer. Luteal faz, LH artışının olduğu gün başlar ve bir sonraki adet başlangıcında sona erer.

A) Foliküler faz:

Adet döngüsünün başlamasıyla başlar ve temel olarak 3 bölüme ayrılır.

a) Erken foliküler faz: İnsanlarda erken foliküler faz, yumurtalığın hormonal olarak en az aktif olduğu dönem olup bu dönemde serum estradiol ve progesteron konsantrasyonları düşük seyretmektedir. Estradiol, progesteron ve muhtemelen luteal faz inhibin A'nın negatif feedback etkilerinden salıverilmesi, geç luteal/erken foliküler fazda gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) nabız frekansında artışa ve ardından serum folikül uyarıcı hormonda (FSH) yaklaşık olarak yüzde 30'luk konsantrasyonlarda artışa neden olur (Hall et al., 1992). FSH sekresyonlarındaki bu küçük artış, bu döngü sırasında baskın ve sonunda ovülatuar folikül haline gelecek olan foliküllerin gelişimi için gerekli gibi görünmektedir (Gougeon, 1986; Gougeon, 1993; Welt et al., 1997). Serum inhibin B konsantrasyonları küçük folikül havuzundaki foliküllerden maksimal düzeyde salgılanır ve bu da FSH artışını baskılar (Welt et al., 1999). Bu dönemde LH atım hızında da bir artış olur. Geç luteal fazla her dört saatte bir atım olurken, erken foliküler fazla her 90 dakikada bir atım gerçekleşir (Filicori et al., 1986). Serum anti-müllerian hormon (AMH) overyan rezerv belirteci olarak kullanılır. Küçük antral foliküllerden salgılanıp menstrüal siklus içinde minimal değişkenlik gösterir (Kissell et al., 2014).

Endometrium adet sırasında nispeten belirsiz olup adet tamamlandığında ince bir çizgi haline gelir. Bu dönemde çapları 3 ile 8 mm arasında değişen foliküllerin görülmesi normaldir.

b) Mid-foliküler faz: Erken foliküler fazda FSH salgılanmasındaki kısmi artış, kademeli olarak folikülogenez ve estradiol üretimini uyarır ve bu döngüde seçilen folikülün büyümesine yol açar. Estradiol

üretimindeki artış, hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback yaparak, ortalama serum FSH ve LH konsantrasyonlarının yanı sıra LH nabız amplitüdünün baskılanmasına neden olur.

Adetin başlangıcından itibaren yaklaşık yedi gün içinde, ultrasonografide yumurtalıklarda birkaç adet 9-10 mm antral folikül görülebilir. Yükselen serum estradiol konsantrasyonları, endometrial bezlerin sayısında artışa ve ultasonografide " üç çizgi " görüntüsünün oluşmasına sebep olur (Fleischer et al., 1986).

c) Geç foliküler faz: Estradiol ve İnhibin A'nın serum konsantrasyonları, büyüyen folikülden salınması nedeniyle ovülasyondan önceki hafta boyunca günlük olarak artar. Serum FSH ve LH konsantrasyonları, estradiolün ve belki de yumurtalıktan salınan diğer hormonların negatif feedback etkilerinden dolayı düşer. Dominant folikül seçildikçe FSH, yumurtalıkta LH reseptörlerini indükler ve IGF-1 gibi intrauterin büyüme faktörlerinin yumurtalıktan salgılanmasını arttırır.

Geç foliküler fazda, tek bir baskın folikül seçilirken, büyüyen folikül havuzunun geri kalanı yavaş yavaş gelişmeyi durdurur ve atreziye uğrar. Baskın folikül, 20 ile 26 mm'lik olgun bir boyuta ulaşılan kadar günde yaklaşık 2 mm boyut olarak artar. Artan serum estradiol konsantrasyonları, uterus endometriyumunun kademeli olarak kalınlaşmasına ve servikal mukusun miktarında ve "iplikliğinde" (spinnbarkeit) bir artışa neden olur. Birçok insan, mukus karakterindeki bu değişikliği tespit edebilmektedir. Menstrüel siklus sırasında servikal mukus örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar, geç foliküler fazda müsin

proteini MUC5B üretiminde zirve olduğunu göstermiş olup bu protein spermin uterusu geçişi için önemli görünmektedir (Gipson et al., 2001).

B) Ovülasyon Serum estradiol konsantrasyonları, yumurtlamadan yaklaşık bir gün önce zirveye ulaşana kadar yükselmeye devam eder. Ardından, döngü ortası dalgalanma denen benzersiz bir nöroendokrin fenomen meydana gelir (Adams et al., 1994). Dalgalanma, yumurtalık hormonları (estradiol ve progesteron gibi) tarafından LH salgılanmasının negatif feedback kontrolünden ani bir pozitif feedback etkisine geçişi temsil eder, bu da serum LH konsantrasyonlarında 10 kat artışa ve serum FSH konsantrasyonunda daha küçük bir artışa neden olur (Taylor et al., 1994). Bu sırada, LH atımlarının frekansı yaklaşık olarak saatte bir olmaya devam eder, ancak LH atımlarının amplitüdü önemli ölçüde artar. LH salınımının negatif feedbackten pozitif feedbacke geçiş tam olarak anlaşılammıştır. Hipofiz gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörlerinin sayısındaki artış katkıda bulunabilir, ancak muhtemelen hipofize GnRH girdisinde bir değişiklik yoktur (Martin et al., 1998). LH dalgalanması yumurtalıkta önemli değişiklikler başlatır. Baskın foliküldeki oosit, ilk mayotik bölünmesini tamamlar. Ek olarak, ovulasyon süreci için gerekli olan plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinlerin lokal sekresyonu artar (Richards, 1994; Tsafiriri et al., 1993). Oosit, LH dalgalanmasından yaklaşık 36 saat sonra yumurtalık yüzeyindeki folikülden salınır. Daha sonra fallop tüpünden uterus boşluğuna doğru hareket eder. Foliküler yırtılma ve oosit salınımı ile LH dalgalanması arasında yakın bir ilişki vardır; sonuç olarak, yumurtlama zamanını tahmin etmek için serum veya idrar LH ölçümleri

kullanılabilir. Daha oosit salınmadan önce onu çevreleyen granüloza hücreleri luteinize olmaya ve progesteron üretmeye başlar. Progesteron atım üreticisini yavaşlatmak için hızlı hareket eder, böylece dalgalanma sona erdiğinde LH atımları daha seyrek hale gelir. Kademeli olarak artan serum progesteron konsantrasyonları, endometriyal yüzey üzerinde derin bir etkiye sahiptir ve mitozların durmasına ve bezlerin "organizasyonuna" yol açar (Noyes et al., 1950). Bu değişiklik, yumurtlamadan nispeten kısa bir süre sonra ultrasonografide saptanabilir; "üç çizgi" görüntüsü kaybolur ve endometrium daha homojen bir şekilde parlak hale gelir.

C) Luteal faz: Korpus luteumdan, mid-luteal fazdan geç luteal faza kademeli olarak artan progesteron konsantrasyonları artışı olur (Stocco et al., 2007). Bu, LH atımlarının kademeli olarak yavaşlamasına ve her dört saatte bir tek atıma inmesine yol açar. Progesteron atımları, bu yavaş LH atımlarından hemen sonra meydana gelir. Sonuç olarak, luteal faz sırasında serum progesteron konsantrasyonlarında önemli sapmalar olabilir (Filicori et al., 1984). İnhibin A ayrıca korpus luteum tarafından da üretilir ve inhibin A'nın serum konsantrasyonları orta luteal fazda pik yapar. İnhibin B salgılanması, luteal faz sırasında neredeyse yoktur. Serum leptin konsantrasyonları luteal fazda en yüksektir (Cella et al., 2000). Geç luteal fazda, LH sekresyonundaki bir azalma, döllenmiş bir oosit yokluğunda korpus luteum tarafından progesteron ve estradiol üretiminde kademeli bir düşüşe neden olur. Bununla birlikte, oosit döllenirse, yumurtlamadan birkaç gün sonra endometriuma yerleşir. Erken embriyo, korpus luteum ve progesteron üretimini koruyan koryonik gonadotropin üretmeye başlar.

Gerileyen korpus luteumdan estradiol ve progesteron salınımindaki düşüş, sırasıyla endometriyal beslenmenin kaybı, endometriyal dökülme ve LH artışından yaklaşık 14 gün sonra adetlerin başlamasıyla sonuçlanır. Menstrüasyon, menstrüel siklusta hormonal olayların nispeten kesin olmayan bir belirteçidir. Düşen korpus luteum stroid üretimine yanıt olarak, hipotalamo-hipofizer aks negatif feedbackten kurtulur ve FSH seviyeleri yükselir. Böylece bir sonraki döngü başlar.

4.SONUÇ

Tanımlar Normal menstrüasyon şu şekilde tanımlanır: Sıklık 24 ila 38 gün. Düzenlilik En kısa ve en uzun döngüler arasında yedi ila dokuz günden fazla fark olmaması; döngü uzunluğu, bir adet döngüsünün ilk gününden sonrakinin ilk gününe kadar geçen gün sayısıdır. Süre Sekiz güne kadar; süre, tek bir adet döneminde kanamanın olduğu gün sayısıdır. Hacim Klinik tanım öznelidir ve hastanın fiziksel, sosyal, duygusal ve/veya maddi yaşam kalitesini etkilemeyen bir hacim olarak tanımlanır; normal hacmin araştırma tanımı, döngü başına ≤ 80 mL adet "kan" kaybıdır. Aşamalar Adet döngüsü iki aşamaya ayrılır: foliküler ve luteal, bunlar ayrıca spesifik endokrin ve ultrason bulguları ile karakterize edilir. Foliküler faz, adetlerin başlamasıyla başlar ve lüteinizan hormon (LH) artışından bir gün önce sona erer. Luteal faz, LH artışının olduğu gün başlar ve sonraki adetlerin başlangıcında sona erer.

KAYNAKLAR

- Adams JM, Taylor AE, Schoenfeld DA, et al. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:858.
- Belsey EM, Farley TM. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. *Contraception* 1988; 38:129.
- Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal-weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:174.
- Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73:1638.
- Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1136.
- Fleischer AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986; 12:271.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod* 2007b; 22:635.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, et al. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2007a; 87:466.
- Gipson IK, Moccia R, Spurr-Michaud S, et al. The Amount of MUC5B mucin in cervical mucus peaks at midcycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:594.
- Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81.
- Gougeon A. Dynamics of human follicular growth: A morphologic perspective. In: *The Ovary*, Adashi EY, Leung PCK (Eds), Raven Press, New York 1993. p.21.

- Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:600.
- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45:320.
- Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:722.
- Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, et al. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod* 2014; 29:1764.
- Martin KA, Welt CK, Taylor AE, et al. Is GnRH reduced at the midcycle surge in the human? Evidence from a GnRH-deficient model. *Neuroendocrinology* 1998; 67:363.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143:393.
- NICE Guideline. Heavy menstrual bleeding (NG44). <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/heavy-menstrual-bleeding-nice-clinical-guideline-44/>.
- NICE Guideline. Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and management (NG88). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
- Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1:3.
- Richards JS. Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocr Rev* 1994; 15:725.
- Stocco C, Telleria C, Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev* 2007; 28:117.

- Taylor AE, Whitney H, Hall JE, et al. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1541.
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77.
- Tsafri A, Chun SY, Reich R. Follicular rupture and ovulation. In: *The Ovary*, Adashi EY, Leung PCK (Eds), Raven Press, New York 1993. p.227.
- Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2645.
- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:105.

BÖLÜM 6

HIV TANISI VE BİYOSENSÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Hasret SUBAK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372976>

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-0100-2529>, hasretsubak@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

HIV (Human immunodeficiency virüsü (insan immün yetmezlik virüsü) yani insan immün yetmezlik virüsü Lentivirinae ailesinden zarflı bir Retrovirüstür (Shaw ve Hunter, 2012). Virüsler hücrel organizasyon gösteremeyen, kendi kendine enerji üretemeyen canlılardır. Kendi genetik materyallerini tek başlarına üretemez ve üreyemezler; bu yüzden zorunlu hücre içi parazitleri olarak da isimlendirilirler. Bölünerek değil, replikasyonla çoğalırlar. Başta insan olmak üzere birçok organizmada enfeksiyona neden olmaktadır. Gelişen teknoloji virüs yapısını açığa kavuşturduğu için bakteriyel enfeksiyonların tedavisiyle karşılaştırıldığında viral enfeksiyon tedavisi geç başlamıştır ve son otuz yılda ivme kazanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu çoğu virüs türlerinin neden olduğu sistemik enfeksiyonların etkin antiviral ilaçlarla tedavisi mümkün olmuştur; fakat insanda çeşitli enfeksiyonlardan sorumlu 200'den fazla virüs olduğu düşünülürse antiviral tedavinin gelişimini tamamlamadığı görülür. Bir virüs basit olarak genetik şifreyi taşıyan bir nükleik asit ve onu çevreleyen bir protein kılıfından oluşur. Nükleik asidi içerisine saran protein kılıf kapsid denir. Kapsidi oluşturan her yapıya “kapsomer” adı verilir. Üremeleri konak hücreden faydalanarak replikasyonla sağlanır ve üreme için konak hücreye adsorbe olmaları gereklidir. Virüsler genetik materyal olarak DNA veya RNA taşırlar ve buna göre sınıflandırılırlar (Giersing ve ark., 2019; Shaw ve Hunter, 2012). HIV, retrovirüs tipinde bir RNA virüsüdür ve latent tipte enfeksiyona neden olarak vücut

bağışıklığını baskılayarak farklı enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmasız bırakır.

İnfeksiyon nedeni çok sayıda virüsün az bir kısmı virulans gösterir ve bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar değişen şiddette hastalıklara neden olur. İnsanı enfekte eden bazı virüslerin normal durumda patojen olmayıp hastalık halinde düşen immüniteden faydalanarak patojenite oluşturduğu gözlenmiştir. Bu tür virüslere oportunistik virüsler denir (Deeks ve ark., 2015). Dünya genelinde enfeksiyon hastalıkları içinde bakteriyel enfeksiyonların oranı %15 iken, viral enfeksiyonların oranı %60 civarındadır (Giersing ve ark., 2019). Son yıllarda virüsler ve antiviral tedavi, pandemi salgınları ve immünsüpresif hasta sayısındaki artış nedeniyle oldukça popüler hale gelmiştir. Bu çalışmada HIV ve HIV tipleri, tedavi şekli, HIV tayininde hangi yöntemlerin kullanıldığı ve klinik tanıda biyosensörlerle HIV tanısı ilgili bazı çalışmalar derlenerek incelenmiştir.

1.1. HIV ve tarihçesi

HIV (Human immunodeficiency virüsü (insan immün yetmezlik virüsü), retrovirüs tipinde bir RNA virüsüdür (Deeks ve ark., 2015). Virüsün çıkış noktası ve zamanı olarak afrika kıtasında, HIV'in 1800'lerin sonlarına kadar şempanzelerden insanlara geçmiş olabileceğini gösteriyor. Virüsün geçiş şekli olarak avcı-toplayıcılık sırasında enfekte kana maruz kalma olarak bulaştığı düşünülmektedir. Virüs kronik bir süreçte bağışıklık sisteminin tutulması ve baskılanmasına neden olur. Sonuçta fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler gelişerek AIDS (Acquired-immunodeficiency syndrome) yani

kazanılmış immün yetmezlik sendromu olarak isimlendirilen klinik tabloya neden olur. Virüsün neden olduğu AIDS ilk olarak 1981 yılında fark edilmiş ve virüsü öldürebilen veya inhibe edebilen ilaçların gelişmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır (Centers for Disease Control (CDC), 1981; “Correction,” 1982). Günümüzde, dünya çapında 75 milyondan fazla insan HIV ile enfekte olmuştur ve şu anda enfeksiyonla yaşayan yaklaşık 37 milyon kişi bulunmaktadır (Deeks ve ark., 2015). HIV, bulaş ardından hedef hücelere saldırılmaktadır. Bu hedef hücreler yardımcı T-lenfositleridir (CD4). CD4 hücrelerini (çekirdek) etkileyerek bu lenfositler içinde çoğalmakta ve CD4 lenfositlerinin ölümüne neden olmaktadır. Vücut immün sisteminden sorumlu CD4 istilasından sonra HIV’in etkisiyle insan bağışıklık sistemi baskılanmakta ve vücut, ölümcül olabilecek fırsatçı enfeksiyonlara karşı savunmasız kalmaktadır (Taki ve ark., 2022).

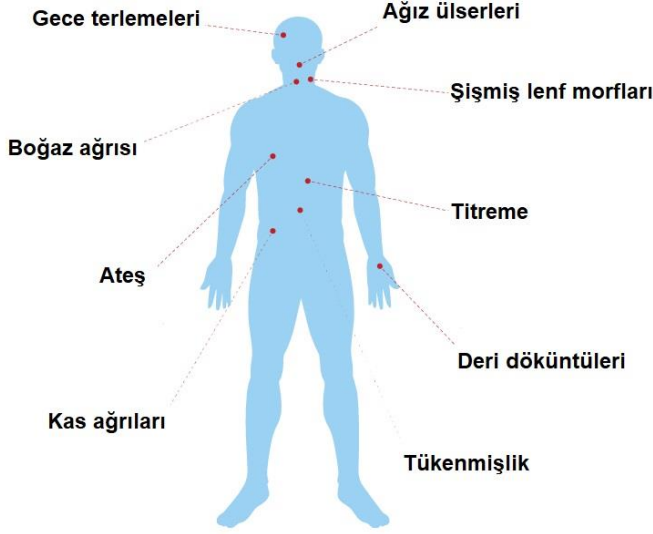
Yapılan çalışmalarda tespit edilen iki farklı HIV serotipi mevcuttur. HIV-1 dünya çapında yaygın olan serotip iken ve daha çok Afrika ülkelerinde görülen serotip ise HIV-2’dir. HIV-1’in, insana en az 4 zoonotik köken ile bulaştığı düşünülmektedir. Bu bulaşmanın mevcut moleküler filogenetik biyolojik bilgilere göre 1930’lu yıllarda (± 20 yıl) meydana gelmiş olabileceği tahmin edilmektedir (Worobey ve ark., 2008). HIV günümüzde halen tedavisi ve aşısı olmayan bir virüstür. Yapılan ilaçlı tedavi ile sadece yan enfeksiyonların oluşması engellenmektedir. Bu durumdayken göz ardı edilmemesi gereken bir hastalık olduğu su götürmez bir gerçektir. Dünya genelinde, antiviral tedavi enfeksiyon kaynağı virüsün taşıdığı nükleik asit çeşidine ve

oluşturduğu enfeksiyon türüne bağlı olarak değişmektedir. Bu alanda tedavi başlıca beş ana virüs familyası baz alınarak yapılmaktadır. Viral enfeksiyonların çoğunda virüsün replikasyonu, klinik semptomların başlangıcında maksimuma erişmektedir. Bu yüzden antiviral ilaçların enfeksiyonun hangi aşamasında uygulandığı tedavi açısından önem kazanmaktadır. Interferonlar ve insan immünoglobulinlerinin antiviral aktivitelerinin saptanmasıyla özellikle AIDS ve Hepatit A ve B tedavisine ilerlemeler sağlanmıştır. Ayrıca virüs rezistansına karşı antiviral ilaçların kombine kullanımı tercih edilmektedir (Taki ve ark., 2022).

1.2. HIV tanısı ve komplikasyonları

HIV maruziyeti (kan veya cinsel birleşme) sonrası, virüs mukozal dokulara yerleşir ve günler içinde lenfoid organlara yayılır. Bulaşın 10. gününde, virüs kanda saptanabilir hale gelir ve ardından sonraki birkaç hafta boyunca katlanarak yayılmaya devam eder ve genellikle HIV antikor seviyeleri saptanabilir hale geldiğinde yaklaşık 30. günde zirveye ulaşır (Deeks ve ark., 2015). Bulaş olan hastanın, virüsü yayma derecesinin en yüksek olduğu süreç ilk bir aylık zamanda mümkündür. Virüs replikasyonun pik yaptığı bu evreden sonraki süreçte virüs plazma seviyesi uzun süre (bazen yıllarca) aynı seviyede kalmaktadır. Virüs karmaşık ve hala tam olarak tanımlanmamış mekanizmalar aracılığı ile, CD4+T hücrelerinin geri dönülemez kaybına ve bir dizi immünolojik anormalliğe neden olur. Takip eden süreçte, derin immün yetmezlik veya edinilmiş immün yetmezlik ortaya çıkar ve bireylerde karakteristik bir enfeksiyöz veya onkolojik komplikasyon gelişir (bu

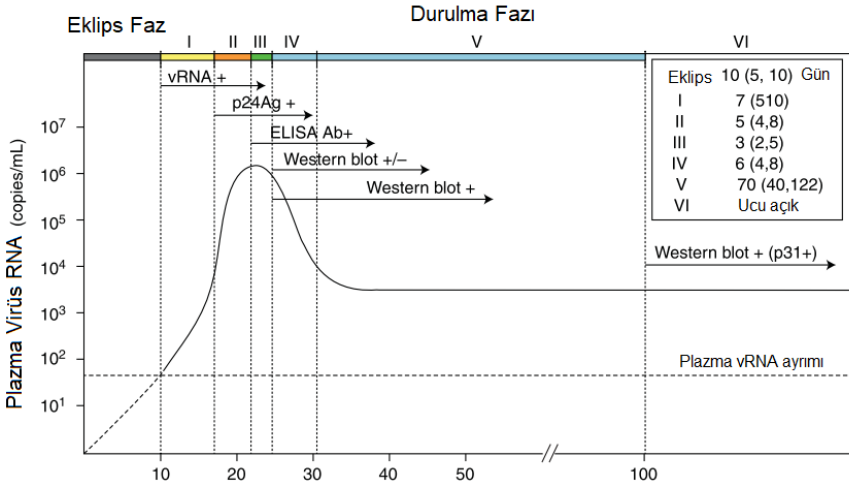
komplikasyonlar AIDS'i tanımlar; Şekil 1). Virüsün, RNA'ya bağımlı DNA polimeraz revers transkriptaz enzimi RNA yapısını çift sarmallı DNA'ya çevirerek HIV'in konakçı kromozomuna entegre olmasını sağlar ki bu noktada gp120 ve gp41 gibi iki zarf glikoproteinini hastalığın gelişiminde önemli role sahiptir. Çünkü gp120, CD4 reseptörü taşıyan hücrelere yüzeyindeki bu reseptöre bağlanır, gp41 ise virüsün hücre içine girişi sağlar. Bu aşamada başta CD4 reseptör taşıyan T lenfositler başta olmak üzere dentritik hücreler, miyoloid seri ve immün sistemin tutulması söz konusudur. Dünya genelinde yaygın olan HIV-1, HIV-2 virüsüne oranla bulaşma riski daha yüksek olup ağır viral yük ile seyreden enfeksiyon tablosuna neden olmaktadır. Ayrıca AIDS evresine kadar geçen sürenin HIV-1'de 7-10 yıl iken, HIV-2'de 10-25 yıl arasında olduğu saptanmıştır. Genetik ve kişisel faktörlerin dışında sıradan HIV enfekte bir insan yaklaşık 10 yıllık bir süre içinde ölmektedir. Diğer bir yandan, HIV enfekte bazı hastalarda semptomlar hızla ilerler. Nadir olarak bir kısım HIV enfekte hastada semptomlar asla ilerlemeyebilir veya çok yavaş ilerlemeyebilir (Barré-Sinoussi ve ark., 2013a).



Şekil 1. HIV enfekte kişilerde oluşan belirtiler.

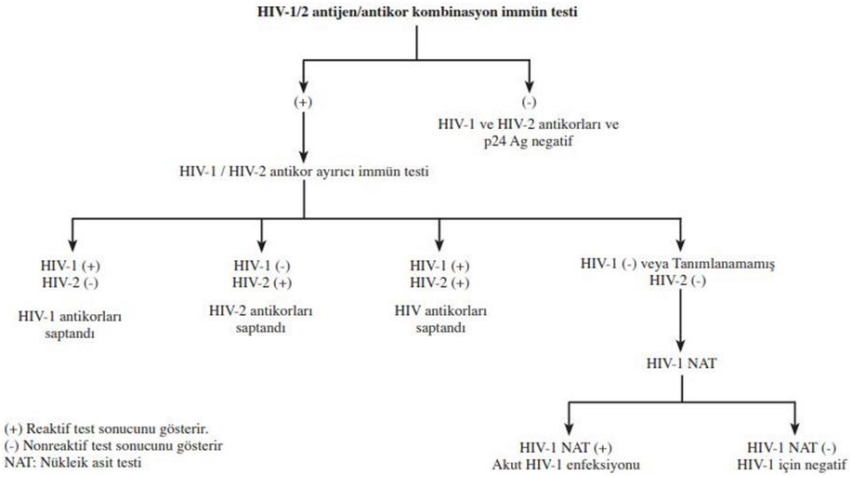
Dünya Sağlık Örgütü'nün HIV enfeksiyonu için vaka tanımı:

Enfekte kişide bulaş sonrası ilk süreçte kanda virüs bulunmasına karşın antikor ve antijen saptanamamaktadır. Bu süreç dünya genelinde 'pencere' dönemi (eklips) olarak tanımlanmaktadır. Enfekte kişide bulaş sonrası 6-12 hafta içerisinde virüse karşı antikorlar gelişir.



Şekil 2. HIV bulaş sonrası RNA seviyesi ve tanı testleri ile tayin korelasyonu (Shaw ve Hunter, 2012)

Antikor oluşmayan eklips evresinde tanı koymak için uygun test kitleri henüz bulunamamıştır (Şekil 2). Enfekte kişide eklips sürecinin sona ermesini takiben onuncu günden itibaren oluşan p24 antijeni ELİSA testi ile tayin edilebilmektedir. Oluşan IgM sınıfı antikorlar p24 antijenemisinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra saptanabilir düzeye ulaşırlar. IgG sınıfı antikorlar ise daha geç oluşur ve kalıcıdır. HIV tanısının konması için HIV-1 ve HIV-2'ye özgü antikorların tayin edilme şartı vardır (Fanales-Belasio ve ark., 2010).



Şekil 3. Serum veya plazma örnekleri için önerilen laboratuvar HIV test algoritması (Branson ve Mermin, 2011b).

Erişkinler ile 18 aylık ve üzerindeki çocuklar için; HIV antikor testinin (hızlı ya da laboratuvara dayalı enzim immunoassay) pozitif bulunması ve bu test sonucunun farklı antijenlere veya farklı çalışma özelliğine dayalı ikinci bir HIV antikor testi ile doğrulanması (hızlı ya da laboratuvara dayalı enzim immunoassay) ve/veya HIV veya komponentleri (HIV-RNA ya da HIV-DNA ya da ultrasensitiv HIV p24 antijeni) için virolojik testin pozitif bulunması ve bu test sonucunun ayrı bir yöntemle elde edilen ikinci bir virolojik test ile doğrulanmasıdır (Şekil 3)(Rosenberg ve ark., 2016).

18 aylıktan küçük çocuklar için; HIV ve komponentleri (HIV-RNA ya da HIV-DNA ya da ultrasensitive HIV p24 antijen) için virolojik testin pozitif bulunması ve bu sonucun doğumdan en az dört ay geçtikten sonra farklı bir yöntemle elde edilen ikinci bir virolojik test ile doğrulanmasıdır. 18 ay altındaki çocuklarda HIV enfeksiyonunun

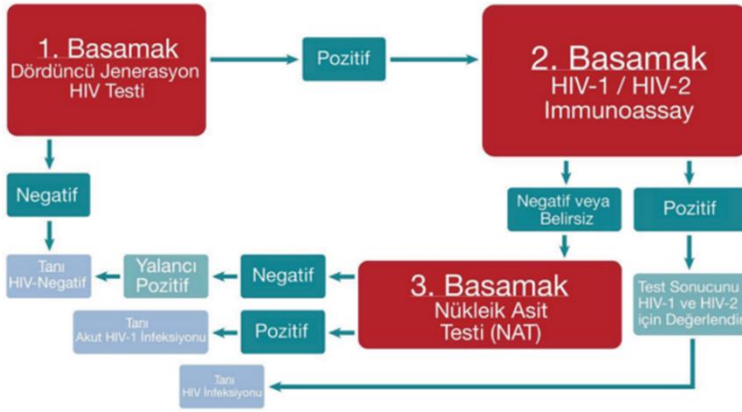
tanısında ve doğrulanmasında HIV antikor testinin pozitifliği önerilmez (Rosenberg ve ark., 2016).

HIV enfeksiyonu tanısında her ülke risk gruplarını, bulaş kaynaklarını ve HIV prevalansını gözeterek ulusal tarama stratejisi belirler. Türkiye'deki uygulamada tarama için dördüncü kuşak ELISA testleri, doğrulama için ise merkezin olanaklarına göre Western Blot, Line Immunoassay ve Multispot Enzyme Immunoassay gibi antikora dayalı testler ya da özellikle yeni/akut HIV enfeksiyonu kuşkusu olanlarda HIV-1 RNA'yı saptamaya yönelik nükleik asit arama testleri kullanılması önerilmektedir (Read, 2007).

Günümüzde HIV enfeksiyonunun tedavisinde FDA tarafından onaylanmış 6 farklı grupta 28 antiretroviral ajan bulunmaktadır. Bu ajanlar virusun replikasyonunu baskılar ve immun fonksiyonları artırır. Böylece etkin bir viral baskılama ile bulaş riski en aza indirilerek, toplum sağlığına da katkı sağlanmış olur. Semptomatik ve primer HIV enfeksiyonu saptananlarda genellikle ART'nin hemen başlanması kabul edilmektedir. 42 Dünya Sağlık Örgütü'nün ART'ye başlama kriterleri; CD4 \leq 500/mm³ olması, 3. veya 4. klinik evre olması, tüberküloz, hepatit B olması ve HIV'li cinsel eşin bulunmasıdır (Moyo ve ark., 2018).

HIV tanı testleri; ELISA ((Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), WB (Western Blot) ve HIV RNA PCR (Polymerase Chain Reaction) rutinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu üç test üç temeli barındırmaktadır ve bu temeller; tarama, doğrulama ve moleküler inceleme olarak yerini

tanı algoritmasında almaktadır. Yapılan güncellemeler ile doğrulama aşamasında WB testleri yerine daha spesifik ve kesin sonuç verebilen HIV-1 ve HIV-2'yi birbirinden ayırmaya yardımcı olan immünoloji temelli antikor testlerine yer verilmesi kararlaştırılmıştır (Guarner, 2017). Bu testlerin yanı sıra serumda CD4 lenfosit seviyesinin, HIV RNA/DNA seviyelerinin tespitine yönelik oranının saptandığı flow sitometri temelli (akış esaslı) testler kullanılmaktadır (Witteck ve ark., 2007).



Şekil 3. Güncel HIV tanı algoritması (Branson ve Mermin, 2011b).

HIV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelere kadar değişen klinik tablo ile seyretmektedir. Klinik tablonun immünopatogenezinde bağışıklık sisteminde merkezi görev üstlenen CD4+T lenfositlerinin HIV ile harabiyeti bulunur (Buttò ve ark., 2010).

Antiretroviral tedavi HIV'in çoğalmasını yavaşlatır ve büyük ölçüde kişinin yaşam kalitesini arttırabilir, ancak HIV enfeksiyonunu ortadan kaldırmaz (Rosenberg ve ark., 2016b).

HIV enfeksiyonunun klinik seyri genellikle 8-12 yıl sürer ve üç evreye ayrılır. Bunlar; akut primer HIV enfeksiyonu, kronik asemptomatik evre, AIDS ve en şiddetli evre, AIDS evresidir (Buttò ve ark., 2010).

HIV enfeksiyonunun akut döneminde viral yük ve enfektivite yüksek olup, bulaşmanın önemli bir kısmı bu dönemde gerçekleşmektedir. Erken tanı ve erken tıbbi bakım alma, hem kişilerin riskli davranış kalıplarında olumlu yönde değişikliklere neden olur, hem de beklenen yaşam süresini uzatır. Bu nedenle HIV enfeksiyonlarının erken dönemde fark edilmesinin önemi artmaktadır. HIV tanısında iki aşamalı bir yaklaşım benimsenir (Şekil 4); önce tarama testinin yapılması ve reaktif bulunan örneklerin doğrulama incelemesine alınması. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama pozitif olması halinde kanıtlanmış olur HIV tanısına yönelik testler ise; antikor tespit etmeye yönelik tarama ve doğrulama testleri ile virüs antijeni ve virus DNA/RNA'sını saptamaya yönelik testlerdir (Murphy ve Aitken, 2011)

Sonuç olarak enfekte kişinin en kısa sürede uygun tayin yöntemiyle HIV teşhisi sağlanmalı ve uygun tedaviye zaman kaybetmeksizin başlanmalıdır. Bu açıdan HIV spesifik antikorlarını ve p24 antijenini eşzamanlı saptayan 4. nesil test (Combo Test) kullanılmalı ve elde edilen sonuç bir doğrulama testi ile onaylatılmalıdır (Bentsen ve ark., 2011).

1.3. HIV Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

HIV, retrovirüs tipinde bir RNA virüsüdür ve geliştirilen ilaçlar antiretroviral (ART) ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Uygun şekilde kullanıldığında ART, HIV replikasyonunu tamamen veya neredeyse tamamen baskılayarak, bağışıklık fonksiyonunu iyileştirerek ve AIDS geliştirme riskini büyük ölçüde azaltarak oldukça etkilidir. Ancak ART tedavi edici değildir; ilaçlar kesilirse, virüs neredeyse her zaman haftalar içinde geri döner (Deeks ve ark., 2015; Flexner, 1998; Shaw ve Hunter, 2012). Henüz geliştirilen ilaçlar ve tedavi şekilleri ile kalıcı bir iyileşme elde edilmemiştir.

Tablo 1. ART tedavisinde yer alan ilaçlar

| Etki mekanizması | İlaç |
|---|---|
| Nükleozit Ters Transkriptaz (NRTI) İnhibitörleri | Zidovudin, didanozin, Emrisitabin, lamivudin, abakavir, zalsitabin, stavudin (Lifson ve ark., 2016) |
| Non-Nükleozit Ters Transkriptaz (NNRTI) İnhibitörleri | Nevirapin, Novirid, delavirdin, trovirdin, efavirenz, Rilpivirin (Taki ve ark., 2022) |
| Proteaz İnhibitörleri | İndinavir, ritonavir, sakinavir, atanazavir, fosamprenavir (Flexner, 1998) |

HIV için verilen ilaç etkin maddeleri Tablo 1’de yer almaktadır. Kombinasyon tedavisinin, gücü en üst düzeye çıkarmak, toksisiteyi en aza indirmek ve direnç geliştirme riskini azaltmak için AIDS tedavisi için altın standart olmaya devam etmesi muhtemeldir. İdeal olarak,

hastanın uyumunu optimize etmek ve tedavi maliyetlerini azaltmak için hap yükü günde bir kez doza indirilmelidir.

2. HIV TANISINDA BİYOSENSÖRLER

HIV tanısında kullanılan biyosensörler ve kullanılan biyosensörlere ait reseptör tipleri ve bunlara bağlı elektrokimyasal ölçüm teknikleri bu bölümde incelenmiştir. Biyosensörler düşük yüzey alanında, düşük konsantrasyonda biyolojik algılayıcılar ile tayin özelliğine sahip sistemlerdir. Elektrokimyasal biyosensör algılama teknolojileri, protein-antikor, nükleik asit hibridizasyonu ve enzim-kofaktör eşleşmesi gibi seçici birleşme ile hassas bir algılama yüzeyinde meydana gelen bağlanma ve tanıma olaylarını bildirmek için kullanılır (Drummond ve ark., 2003). Kullanılabilir elektrot sayısı ve çeşitliğinin fazla olması, kısa analiz süreleri ve kullanım kolaylığı gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, sinyal-gürültü oranının arttırılması ve yüksek oranda iyonik biyolojik arka planlardan kaynaklanan elektriksel girişimin ortadan kaldırılması gibi, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda bakım noktası teşhisi olarak kullanıldığında teknik zorluklar vardır. Fakat yeterli sayıda optimizasyon çalışmasıyla bu dezavantajlar standardize edilebilmektedir. Biyosensör tasarımında ilk adım uygun bir biyoalgılayıcı tabaka seçmektir. HIV enfekte kişilerin virüs nedeniyle mukozal salgılarda veya serum içeriğinde yer alan virüs kalıntıları biyosensörlerle tayin edilmeye çalışılmıştır. Burda virüs yapısında yer alan protein yapıları ve RNA kalıntıları hedef tayin materyali olarak pek çok analizde kullanılmıştır (Lifson ve ark., 2016).

Tablo 2. HIV yapısında yer alan protein yapıları (Fatin ve ark., 2016)

| Gen | Protein prekürsörü | Protein ürünü | Fonksiyonu |
|-----|----------------------------------|---------------|---|
| gag | gag (p55) | CA (p24) | Kapsid proteinlerini kodlama Viral RNA çevresinde viral kapsid kaplama |
| | | MA (p17) | Viral zarın iç yüzeyini kaplayan viral matris |
| | | NC (p7) | Viral RNA'yı koruyan RNA bağlayıcı protein |
| | | p6 | Vpr'nin yeni hücreye dahil edilmesine yardımcı olur |
| pol | pol (pr 160 ^{gag-pol}) | | Viral enzimleri kodlayan pol öncü proteini |
| | | RT (p65/55) | Viral RNA genomunun bir DNA kopyasını oluşturan ters transkriptaz |
| | | PR (p15) | Proteaz, HIV partiküllerinin olgunlaşmasına yardımcı olur |
| | | IN (p11) | İntegraz, viral RNA kopyasını enfekte olmuş hücre genomuna ekler |
| env | Env (gp 160) | | Viral glikoproteinleri kodlayan zarf öncü proteini |
| | | SU (gp 120) | Zarf yüzey proteini |
| | | TM (gp41) | Transmembran proteini |
| tat | | Tat(p14) | Viral gen ekspresyonunu transaktif eder |
| rev | | Rev(p19) | Viral mRNA eklenmesini ve taşınmasını düzenler |

| | | |
|-----|----------|---|
| nef | Nef(p27) | Birkaç proteinin üretimini durdurarak enfekte hücrenin kendini savunmasını çöktürmek |
| vif | Vif(p23) | Konak savunma proteinlerini devre dışı bırakın |
| vpr | Vpr(p18) | Viral genomu konakçı çekirdeğe yönlendirin |
| vpu | Vpu(p15) | Tomurcuklanma sırasında (virüs çoğalması) virüsün konakçı hücre reseptörlerinden kaçmasına izin verin |

Her ne kadar iki farklı türü yaygın olsa da (HIV-1 ve HIV-2), HIV-1, kompleks klinik yönetim gerektiren büyük bir küresel salgındır. Var olan tedavi kombinasyonları ile enfekte kişiler hayat standartları kötüleşmeden yaşayabilmektedir (Lifson ve ark., 2016). Burda her hastalık gibi önemli olan erken, uygun ve doğru bir teşhis ardından hızla tedavi sürecine girmenin rolü dikkat çekmektedir. Biyosensörler analiz sistemleri içinde hızlı, uygun maliyetli ve her alana uygun bir hale dönüştürülebilme potansiyellerinden dolayı HIV tanısı için uygun analiz sistemleridir.

Virüs yapısı göz önüne alınarak hedef profili çizilerek biyosensör dizaynı sağlanmaktadır. Buna örnek olarak p24 antijeni hedef alınarak yapılan bir çalışma incelenmiştir (Tablo 2). HIV p24 antijenleri, kişi enfekte olduktan sonra antikorlardan önce oluşan replikasyona yardımcı virüs materyalleridir. Bulaş sonrası akut evrede oluşan bu protein yapıları, enfekte kişinin bu dönemde virüsü başka kişilere bulaştırmasında da viremi ile ilişkilidir. HIV p24'ün erken saptanması,

HIV enfeksiyonunun erken saptanmasında, kan taramasında, neonatal HIV enfeksiyonunda ve terapötik etkinliğin ve hastalık ilerlemesinin izlenmesinde çok değerlidir. Akut evre sonrası latent dönemde spesifik antikolar, p24 antijenleri ile birleşerek immün kompleksler oluşturarak serbest antijen konsantrasyonunun saptanamayacak kadar düşmesine neden olur (pencere evresi). Bu dönemde tespit edilemese de vücutta zaten HIV vardır ve başkalarına bulaşabilir. Bu nedenle, pencere fazında p24 antijenlerini doğrudan tanımlamak için oldukça duyarlı tayin sistemleri oluşturulması önemlidir (Lifson ve ark., 2016; Zheng ve ark., 2012). Zheng ve arkadaşları, HIV-1 p24 proteinini yakalamak için anti-p24 antikoları ile modifiye edilen elektrotlar kullanarak, HIV-1 p24 proteinini yakalayarak erken evrede HIV-1 teşhisi için bir amperometrik sandviç immün testi geliştirmiştir. Çalışmada sandviç yöntemi ile yakalanan p-24 proteinine göre artan sinyaller elde edilmiştir ve ELISA test sonuçları ile karşılaştırılarak analiz doğruluğu sağlanmıştır (en düşük tayin sınırı: 0.008 ng/mL) (Zheng ve ark., 2012).

Piezoelektrik tabanlı sensörler de dahil olmak üzere yeni akustik sensörlerin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bu sensörlerin algılama kapasitesi temelde algılanabilir minimum basınçları ile sınırlıdır. Bu nedenle, mevcut akustik algılama teknolojilerinin sınırlamalarının üstesinden gelebilecek verimli algılama platformları ve fonksiyonel materyaller geliştirmeye hala büyük bir ihtiyaç vardır. Kendinden montajlı tek tabakalı (SAM) kimyası, bu biyosensörlerin üretimi için düzenli olarak tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilir. Aslında, bu tür bir kimya,

üzerine proteinler, antikorlar veya benzeri biyomoleküllerin yerleştirildiği, kimyasal olarak kararlı ve yapısal olarak iyi tanımlanmış işlevselleştirilebilir organik yüzeylerin hazırlanması için en kaliteli yollardan birini sunar. Oligonükleotidler, müteakip bir immobilizasyon adımıyla eklenebilir. HIV-2 epitop-işlevselleştirilmiş karışık, kendi kendine birleşen tek tabakalı kaplı kuartz gofret kullanılarak HIV-2'nin saptanması için etiketsiz bir piezoelektrik akustik immünosensör tarif etmiştir. Elde edilen sonuçlar, hazırlanan immünosensörün gerçek dünya saptama (serum) senaryosunda HIV-2'yi HIV-1 monoklonal antikorlardan iyi bir seçicilikle saptama ve ayırmada etkili olduğunu açıkça ortaya koymuştur (Sheikh ve ark., 2011).

Benzer bir deneyde, bir sinyal artırıcı olarak AuNP'ler kullanılarak HIV-1 antijeninin çok düşük bir konsantrasyonda belirlenmesi için bir kuvars kristali mikro terazi (QCM) tekniği kullanılmıştır. Burada HIV-1 antijeni, daha önce 11-merkaptoundekanoik asit (MUA) ve streptavidin ile işlenmiş olan QCM yüzeyinde bir poliklonal antikor tarafından yakalandı. Amplifikatör olarak streptavidin-Au kullanılarak tespit limiti 1 ng mL^{-1} 'e ulaştı. Ortaya çıkan kalibrasyon eğrisi, 0,991'lik bir belirleyici katsayı ile makul bir doğrusallık ($1-10^7 \text{ ng mL}^{-1}$) gösterildi (Ly ve ark., 2016).

Başka bir biyoalgılayıcı olarak aptamerler HIV bisyosensör tasarımlarında yer almaktadır. Aptamerler tedavi de olduğu gibi algılama sistemlerinde de oldukça sık kullanılmaktadır. Aptamerler sentetik uzun zincirli DNA dizileri olarak da bilinmektedir (Khoshbin ve ark., 2018; Liu ve ark., 2019; Verma ve Bhardwaj, 2015). Tam

sistemlerinde HIV ve/veya proteinlerini nötralize etme yeteneklerine dayalı olarak birkaç aptamer seçilerek tayin sistemlerinde kullanıma uygulamaya yönelik çalışmalar mevcuttur. Minunni ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, Aptasensör geliştirmek için HIV-1 Tat'a karşı RNA aptamer kullanıldı. Aptamerin geliştirilmesi, biyotanıma elemanına sahip aptamer bölgesine dayanmaktadır. Tasarlanan bu biyosensör, piezoelektrik kuvars kristalleri kullanılarak standardize edildi. Kısaca, biyotinlenmiş aptamer, biotin-streptavidin etkileşimi kullanılarak kristalin altın elektrotu üzerinde immobilize edildi (Minunni ve ark., 2004). Yazarlar ayrıca aptasensör özgüllüğünü, duyarlılığını ve tekrar üretilebilirliğini ayrıntılı olarak araştırdılar. Geliştirilen aptasensör, Tat'a özgü monoklonal anti-Tat antikörünün karboksillenmiş dekstran üzerinde immobilize edildiği bir immünosensör ile karşılaştırıldı. Tat aptasensörünün hassasiyetinin, etkili bir tanı aracı olarak immünosensörünkiyle karşılaştırılabilir olduğu bulundu. Tat'a benzer şekilde anti-Rev aptamerler, SPR'ye dayalı gibi yöntemler kullanılarak çeşitli biyosensör sistemlerinde de kullanılmıştır (Schlecht ve ark., 2007). HIV-1'in Tat proteininin varlığında moleküler işaret aptamer floresansı göstermişlerdir (Yamamoto ve Kumar, 2000). HIV-1 RNA üzerindeki kanonik TAR RNA bağlanma ortaqından daha yüksek bağlanma afinitesine sahip Tat'a özgü RNA aptamerlerini tanımlamışlardır. Ayrıca, in vitro ve in vivo Tat'a bağımlı transaktivasyonun inhibisyonunu gösterdiler. HIV Tat'ı ve biyosensörler gibi bu tür araçların potansiyel uygulamalarını değerlendirmek için aptamerden türetilen oligomerlerin kullanılmasını önerdiler (Yamamoto ve ark., 2000). HIV yapısında yer alan protein

yapılarına uygun aptamerler sentezlenerek sadece tanı için değil ayrıca terapötik etkisi de incelenmiştir. HIV-1'in konakçı hücrelere girişi, viryon yüzey zarfı (Env) glikoproteinlerinin hedef hücreler üzerindeki spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girmesini gerektirir. Bu nedenle, viral girişin inhibisyonu için Env proteinlerini hedeflemek, büyük bir terapötik potansiyele sahiptir. HIV Gp120, viral girişi etkilemek için CCR5 veya CXCR4 kombinasyonunda birincil reseptörü CD4 ile etkileşime girerek kritik bir rol oynar (Berger ve ark., 1999; Wilen ve ark., 2012). Gag poliproteini, HIV enfeksiyonuna karşı başka bir terapötik hedef görevi görebilir. Birkaç çalışma, Gag proteinine karşı aptamerler üretmiş ve karakterize etmiştir (Lochrie, 1997; Ramalingam ve ark., 2011).

HIV-1'in Rev proteini, eklenmemiş ve kısmen eklenmiş viral RNA'nın dışa aktarımına aracılık etmek için post transkripsiyonel olarak hareket eder ve böylece geç genlerin ekspresyonuna izin verir. HIV Rev, RNA dışa aktarımına aracılık etmek için eklenmemiş ve kısmen eklenmiş viral RNA üzerinde bulunan Rev duyarlı öğeye (RRE) spesifik olarak bağlanır. siRNA veya trans-dominant negatif mutantlar kullanılarak rev ekseninin inhibisyonu, viral replikasyonun önemli ölçüde baskılandığını göstermiştir . Ancak bağlanmanın “yapıya özgü” mü yoksa diziyeye özgü mü olduğu bilinmemektedir. RNA, ribozom ve spliceosomda proteinlerin oligomerizasyonuna izin vermek için genellikle bir yapı iskelesi görevi gören çok sayıda ribonükleoprotein (RNP) kompleksinin zorunlu bir yapısal bileşenini oluşturur. HIV viral replikasyonu, eklenmemiş viral mRNA'ların nükleer ihracatı için temel

bir başlangıç olarak Rev proteini ve RRE'den oluşan RNP'nin birleştirilmesini gerektirir. Spesifik mekanizma, protein-protein ve protein-RNA etkileşimlerini gerektirir (Daugherty ve ark., 2010).

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan araştırmalarda HIV dünyanın birçok yerinde olduğu gibi Türkiyede devirüs kaynaklı bir pandemi halindedir. Yapılan testlerin yetersizliği veya enfekte kişilerin, enfeksiyondan habersiz şekilde virüs yayılımına ve sayısına etkisi düşünüldüğünde halen kesin bir tedavi ve aşısı olmayan bu türde bir hastalık şu anda olmasa da ilerleyen yıllarda katlanarak artan ağır bir tabloya dönüşebilir. On yıllardır HIV ile mücadelede kaydedilen ilerlemelere rağmen, HIV'e karşı etkili bir tedavi veya etkili bir aşı yoktur ve dünya çapında birçok hastayı etkilemeye devam etmektedir. HIV önleme için sınırlı kaynaklar, zorluklardan biridir ve bu konu, gelişmekte olan ülkeler üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. Mevcut HIV teşhis, tedavi ve önleme yöntemleri ve mali yük göz önüne alındığında, düşük ve orta gelirli ülkelerde alternatif bir ikinci basamak potansiyel tedavi ajanları, yeni formülasyonlar, daha iyi haplar ve basit teşhis araçları istenmektedir (Bala ve ark., 2018).

Hızlı, hassas ve spesifik teşhis testleri, HIV enfeksiyonu evrelerinin belirlenmesinde ve antiretroviral tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır. Bu hedeflere ulaşmak için, biyoreseptörler ve analitler arasındaki spesifik etkileşime dayalı biyosensörler geliştirmek için birçok çaba sarf edilmiştir. DNA hibridizasyonuna veya HIV ile ilgili protein tahliline dayalı olarak

enfeksiyonu saptamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır; bununla birlikte, literatürde virüs partiküllerinin saptanmasına ilişkin daha az sayıda rapor bulunmaktadır. Aslında HIV'in erken teşhisi için çok sayıda indirekt yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında HIV tip 1 veya HIV tip 2 antikorları, viral DNA (RNA), viral P24, p17, HIV ile ilgili enzimler ve CD4 + tayini yer alır. T lenfosit sayımı. Nanoteknolojiye olan ilgi, bu biyoalgılama deneylerini geliştirmede yeni olasılıkları ortaya çıkarmıştır. Nanoyapıların daha yüksek yüzey-hacim oranı, elektriksel ve optik özellikleri, biyosensörlerin hassasiyetini artırır (Farzin ve ark., 2020).

Ayrıca, birden fazla HIV belirtecinin eş zamanlı olarak saptanmasına izin veren biyosensörlerin geliştirilmesi, yanlış pozitifleri azaltırken daha yüksek algılama hassasiyeti sağlayabilir (Farzin ve ark., 2020).

Aptamerler, HIV/AIDS için tanısal ajanlar ve terapötikler olarak muazzam bir potansiyele sahiptir. Şu anda tedavisi veya etkili bir HIV aşısı yok, erken teşhis için HIV'i hedefleyen spesifik moleküler problemlerin keşfedilmesi en yüksek öneme sahip ve aptamer ve SELEX teknolojilerini kullanan terapiler bunda çok önemli bir rol oynayabilir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan aptamer araştırmaları, HIV'i tedavi edebilen ve teşhis edebilen değerli tanısal ve terapötik öncü araçlar olarak ilgi alanı bulmuştur (Minunni ve ark., 2004; Mufhandu ve ark., 2012; J. Zhou ve ark., 2015).

Aptamerler, alternatif anti-HIV terapötikleri olarak maliyet ve güvenlik açısından ART'ye göre belirgin avantajlar sunar. Ayrıca, özellikle farklı HIV proteinlerini hedef alan aptamerler, bu proteinleri nötralize etmeye ve HIV ile yaşayan insanlarda görülen AIDS dışı komorbiditeleri hafifletmeye yardımcı olabilir. CART döneminde vurgu viral kontrol üzerindedir. Bununla birlikte, cART'ın kendi yan etkileri vardır ve HIV hastalarında gözlenen komorbiditelere katkıda bulunabilir. Bu nedenle, erken teşhis ve tedaviler için HIV'i hedefleyen spesifik moleküler problemlerin keşfedilmesi en yüksek öneme sahiptir. Aptamer bazlı biyosensörlerin geliştirilmesi, HIV enfeksiyonuna karışan reseptör proteinlerinin tespiti için aptamerlerin teşhis amaçlı kullanımında derin bir etkiye sahip olabilir (Nair ve ark., 2013; Sagar ve ark., 2014).

HIV enfeksiyonunun erken teşhisi, hastalığın ilerlemesini önlemek, tedaviye erken başlamak ve enfeksiyonun yayılmasını engellemek açısından çok önemlidir. Bu nedenle, HIV virüsünün hızlı, doğru ve hassas bir şekilde tespit edilmesi için düşük maliyetli ve taşınabilir bir test yöntemi gereklidir. Biyosensörler, HIV virüsü tespitinde kullanılan öncü teknolojilerden biridir. Biyosensörler, mikroçipler, nanoteknoloji, biyolojik algılama elemanları ve elektronik sistemlerin bir kombinasyonudur. Bu teknolojiler, HIV virüsü tespitinde kullanılan ve sadece birkaç dakika içinde sonuç veren kendini optimize eden cihazların geliştirilmesine olanak sağlar. Bununla birlikte, biyosensörlerin HIV tespitinde kullanımında bazı zorluklar vardır. HIV virüsü, düşük yoğunluklu konsantrasyonlarda ve biyolojik sıvılarda bulunabilir. Bu nedenle, yüksek doğruluk, hassasiyet ve seçicilik

seviyesi gerektiren bir test yöntemi kullanılmalıdır. Ayrıca, HIV virüsünün bazı varyantları ve mutasyonları da tespit yöntemlerinin doğru sonuçlar vermesi konusunda sorunlara neden olabilir. HIV enfeksiyonunun erken teşhisi, tedavi ve enfeksiyonun yayılmasının önlenmesi açısından son derece önemlidir. Biyosensörler, HIV virüsü tespitinde kullanılan öncü teknolojilerden biridir ve hızlı, doğru ve hassas sonuçlar sağlayabilirler. Ancak, HIV virüsünün bazı zorlukları ve mutasyonları, test yöntemlerinin doğru sonuçlar vermesi konusunda sorunlara neden olabilir. Biyosensörlerin HIV tespitinde kullanımı için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu, HIV enfeksiyonunun erken teşhisi ve kontrol altına alınması için önemli bir adım olacaktır.

KAYNAKLAR

- Bala, J., Chinnapaiyan, S., Dutta, R. K., ve Unwalla, H. (2018). Aptamers in HIV research diagnosis and therapy. *RNA Biology*, *15*(3), 327–337. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1414131>
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., ve Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, N.Y.)*, *220*(4599), 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- Barré-Sinoussi, F., Ross, A. L., ve Delfraissy, J.-F. (2013a). Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(12), 877–883. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3132>
- Barré-Sinoussi, F., Ross, A. L., ve Delfraissy, J.-F. (2013b). Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*, *11*(12), 877–883. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3132>
- Bentsen, C., McLaughlin, L., Mitchell, E., Ferrera, C., Liska, S., Myers, R., Peel, S., Swenson, P., Gadelle, S., ve Shriver, M. K. (2011). Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *Journal of Clinical Virology*, *52*, S57–S61. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.023>
- Berger, E. A., Murphy, P. M., ve Farber, J. M. (1999). Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annual Review of Immunology*, *17*, 657–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.657>
- Branson, B. M. (2010). The Future of HIV Testing. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *55*(Supplement 2), S102–S105. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181fbc44>

- Branson, B. M., ve Mermin, J. (2011a). Establishing the diagnosis of HIV infection: New tests and a new algorithm for the United States. *Journal of Clinical Virology*, 52, S3–S4. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.024>
- Buttò, S., Raimondo, M., Fanales-Belasio, E., ve Suligoì, B. (2010). Suggested strategies for the laboratory diagnosis of HIV infection in Italy. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 46(1), 34–41. https://doi.org/10.4415/ANN_10_01_05
- Centers for Disease Control (CDC). (1981). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 30(21), 250–252.
- Çetinkaya Açar, Ö. (2015). *Pestisit Analizleri Eğitim Notu. T.C. Gıda Tarım Ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı*. 32–32.
- Daugherty, M. D., Booth, D. S., Jayaraman, B., Cheng, Y., ve Frankel, A. D. (2010). HIV Rev response element (RRE) directs assembly of the Rev homooligomer into discrete asymmetric complexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(28), 12481–12486. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007022107>
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., ve Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(October). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
- Drummond, T. G., Hill, M. G., ve Barton, J. K. (2003). Electrochemical DNA sensors. *Nature Biotechnology*, 21(10), 1192–1199.
- Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoì, B., ve Buttò, S. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 46(1), 5–14. https://doi.org/10.4415/ANN_10_01_02
- Farzin, L., Shamsipur, M., Samandari, L., ve Sheibani, S. (2020). HIV biosensors for early diagnosis of infection: The intertwine of nanotechnology with sensing strategies. *Talanta*, 206, 120201. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120201>

- Fatin, M. F., Ruslinda, A. R., Arshad, M. K., Tee, K. K., Ayub, R. M., Hashim, U., Kamarulzaman, A., ve Gopinath, S. C. B. (2016). Biosensors and Bioelectronics HIV-1 Tat biosensor : Current development and trends for early detection strategies. *Biosensors and Bioelectronic*, 78, 358–366. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.11.067>
- Flexner, C. (1998). HIV-Protease Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 338(18), 1281–1293. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381808>
- Giersing, B. K., Vekemans, J., Nava, S., Kaslow, D. C., ve Moorthy, V. (2019). Report from the World Health Organization’s third Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 8–10th June 2016. *Vaccine*, 37(50), 7315–7327. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.090>
- Guarner, J. (2017). Human immunodeficiency virus: Diagnostic approach. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 34(4), 318–324. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.04.008>
- Khoshbin, Z., Verdian, A., Housaindokht, M. R., Izadyar, M., ve Rouhbakhsh, Z. (2018). Aptasensors as the future of antibiotics test kits-a case study of the aptamer application in the chloramphenicol detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 122(September), 263–283. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.060>
- Lifson, M. A., Ozen, M. O., Inci, F., Wang, S., Inan, H., Baday, M., Henrich, T. J., ve Demirci, U. (2016). Advances in biosensing strategies for HIV-1 detection, diagnosis, and therapeutic monitoring. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 103, 90–104. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.018>
- Liu, M., Khan, A., Wang, Z., Liu, Y., Yang, G., Deng, Y., ve He, N. (2019). Aptasensors for pesticide detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 130(January), 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.01.006>
- Lochrie, M. (1997). In vitro selection of RNAs that bind to the human immunodeficiency virus type-1 gag polyprotein. *Nucleic Acids Research*, 25(14), 2902–2910. <https://doi.org/10.1093/nar/25.14.2902>

- Ly, T. N., Park, S., ve Park, S. J. (2016). Detection of HIV-1 antigen by quartz crystal microbalance using gold nanoparticles. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 237, 452–458. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.06.112>
- Minunni, M., Tombelli, S., Gullotto, A., Luzi, E., ve Mascini, M. (2004). Development of biosensors with aptamers as bio-recognition element: the case of HIV-1 Tat protein. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(6), 1149–1156. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2004.03.037>
- Moyo, S., Wilkinson, E., Novitsky, V., Vandormael, A., Gaseitsiwe, S., Essex, M., Engelbrecht, S., ve de Oliveira, T. (2015). Identifying Recent HIV Infections: From Serological Assays to Genomics. *Viruses*, 7(10), 5508–5524. <https://doi.org/10.3390/v7102887>
- Moyo, S., Young, P. W., Gouws, E., Naidoo, I., Wamicwe, J., Mukui, I., Marsh, K., Igumbor, E. U., Kim, A. A., ve Rehle, T. (2018). Equity of antiretroviral treatment use in high HIV burden countries: Analyses of data from nationally-representative surveys in Kenya and South Africa. *PLOS ONE*, 13(8), e0201899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201899>
- Mufhandu, H. T., Gray, E. S., Madiga, M. C., Tumba, N., Alexandre, K. B., Khoza, T., Wibmer, C. K., Moore, P. L., Morris, L., ve Khati, M. (2012). UCLA1, a Synthetic Derivative of a gp120 RNA Aptamer, Inhibits Entry of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype C. *Journal of Virology*, 86(9), 4989–4999. <https://doi.org/10.1128/JVI.06893-11>
- Murphy, G., ve Aitken, C. (2011). HIV testing—The perspective from across the pond. *Journal of Clinical Virology*, 52, S71–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.027>
- Nair, M., Guduru, R., Liang, P., Hong, J., Sagar, V., ve Khizroev, S. (2013). Externally controlled on-demand release of anti-HIV drug using magneto-electric nanoparticles as carriers. *Nature Communications*, 4(1), 1707. <https://doi.org/10.1038/ncomms2717>
- Nickens, D. G., Patterson, J. T., ve Burke, D. H. (2003). Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by RNA aptamers in *Escherichia coli*. *RNA*, 9(9), 1029–1033. <https://doi.org/10.1261/rna.5550103>

- Ramalingam, D., Duclair, S., Datta, S. A. K., Ellington, A., Rein, A., ve Prasad, V. R. (2011). RNA Aptamers Directed to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Gag Polyprotein Bind to the Matrix and Nucleocapsid Domains and Inhibit Virus Production. *Journal of Virology*, 85(1), 305–314. <https://doi.org/10.1128/JVI.02626-09>
- Read, J. S. (2007). Diagnosis of HIV-1 Infection in Children Younger Than 18 Months in the United States. *Pediatrics*, 120(6), e1547–e1562. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2951>
- Rosenberg, E. S., Grey, J. A., Sanchez, T. H., ve Sullivan, P. S. (2016a). Rates of Prevalent HIV Infection, Prevalent Diagnoses, and New Diagnoses Among Men Who Have Sex With Men in US States, Metropolitan Statistical Areas, and Counties, 2012-2013. *JMIR Public Health and Surveillance*, 2(1), e22. <https://doi.org/10.2196/publichealth.5684>
- Rosenberg, E. S., Grey, J. A., Sanchez, T. H., ve Sullivan, P. S. (2016b). Rates of Prevalent HIV Infection, Prevalent Diagnoses, and New Diagnoses Among Men Who Have Sex With Men in US States, Metropolitan Statistical Areas, and Counties, 2012-2013. *JMIR Public Health and Surveillance*, 2(1), e22. <https://doi.org/10.2196/publichealth.5684>
- Rosenberg, N. E., Pilcher, C. D., Busch, M. P., ve Cohen, M. S. (2015). How can we better identify early HIV infections? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 10(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000121>
- Sagar, V., Pilakka-Kanthikeel, S., Pottathil, R., Saxena, S. K., ve Nair, M. (2014). Towards nanomedicines for neuroAIDS. *Reviews in Medical Virology*, 24(2), 103–124. <https://doi.org/10.1002/rmv.1778>
- Scheideman, E. H., Marlatt, S. A., Xie, Y., Hu, Y., Sutton, R. E., ve DiMaio, D. (2012). Transmembrane Protein Aptamers That Inhibit CCR5 Expression and HIV Coreceptor Function. *Journal of Virology*, 86(19), 10281–10292. <https://doi.org/10.1128/JVI.00910-12>

- Schlecht, U., Gronewold, T. M. A., Malave, A., ve Tewes, M. (2007). Detection of Receptor-Ligand Interactions With an GHz Impedance Biosensor System. *IEEE Sensors Journal*, 7(12), 1680–1684. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2007.909230>
- Shaw, G. M., ve Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), 1–24. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>
- Sheikh, S., Blaszykowski, C., ve Thompson, M. (2011). Label-free detection of HIV-2 antibodies in serum with an ultra-high frequency acoustic wave sensor. *Talanta*, 85(1), 816–819. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.04.008>
- Taki, E., Soleimani, F., Asadi, A., Ghahramanpour, H., Namvar, A., ve Heidary, M. (2022). Cabotegravir/Rilpivirine: the last FDA-approved drug to treat HIV. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 20(8), 1135–1147. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2081153>
- Verma, N., ve Bhardwaj, A. (2015). Biosensor Technology for Pesticides—A review. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(6), 3093–3119. <https://doi.org/10.1007/s12010-015-1489-2>
- Skoog, D. A., H. F. J. ve N. T. A. (1998). *Principles of instrumental analysis*, Saunders College Pub.
- Warui, D. M., ve Baranger, A. M. (2012). Identification of Small Molecule Inhibitors of the HIV-1 Nucleocapsid–Stem-Loop 3 RNA Complex. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(9), 4132–4141. <https://doi.org/10.1021/jm2007694>
- Wilens, C. B., Tilton, J. C., ve Doms, R. W. (2012). *Molecular Mechanisms of HIV Entry* (pp. 223–242). https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0980-9_10
- Witteck, M., Stürmer, M., Doerr, H. W., ve Berger, A. (2007). Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 7(3), 237–246. <https://doi.org/10.1586/14737159.7.3.237>

- Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D. E., Haselkorn, T., Kunstman, K., Bunce, M., Muyembe, J.-J., Kabongo, J.-M. M., Kalengayi, R. M., Van Marck, E., Gilbert, M. T. P., ve Wolinsky, S. M. (2008). Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*, 455(7213), 661–664. <https://doi.org/10.1038/nature07390>
- Yamamoto, R., Katahira, M., Nishikawa, S., Baba, T., Taira, K., ve Kumar, P. K. R. (2000). A novel RNA motif that binds efficiently and specifically to the Tat protein of HIV and inhibits the *trans*-activation by Tat of transcription *in vitro* and *in vivo*. *Genes to Cells*, 5(5), 371–388. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2000.00330.x>
- Yamamoto, R., ve Kumar, P. K. R. (2000). Molecular beacon aptamer fluoresces in the presence of Tat protein of HIV-1. *Genes to Cells*, 5(5), 389–396. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2000.00331.x>
- Zhang, P., Zhao, N., Zeng, Z., Chang, C.-C., ve Zu, Y. (2010). Combination of an Aptamer Probe to CD4 and Antibodies for Multicolored Cell Phenotyping. *American Journal of Clinical Pathology*, 134(4), 586–593. <https://doi.org/10.1309/AJCP55KQYW5GZRKC>
- Zheng, L., Jia, L., Li, B., Situ, B., Liu, Q., Wang, Q., ve Gan, N. (2012). A Sandwich HIV p24 Amperometric Immunosensor Based on a Direct Gold Electroplating-Modified Electrode. *Molecules*, 5988–6000. <https://doi.org/10.3390/molecules17055988>
- Zhou, J., Satheesan, S., Li, H., Weinberg, M. S., Morris, K. V., Burnett, J. C., ve Rossi, J. J. (2015). Cell-Specific RNA Aptamer against Human CCR5 Specifically Targets HIV-1 Susceptible Cells and Inhibits HIV-1 Infectivity. *Chemistry ve Biology*, 22(3), 379–390. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.01.005>
- Zhou, W., Gong, X., Xiang, Y., Yuan, R., ve Chai, Y. (2014). Quadratic recycling amplification for label-free and sensitive visual detection of HIV DNA. *Biosensors and Bioelectronics*, 55, 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.12.021>

BÖLÜM 7

TİROİT HASTALARINDA GÜNCEL LABORATUVAR TAKİBİ

Dr. Saadet PİLTEN GÜZEL¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372982>

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye. ORCID No:0000-0002-6637-5206.E-mail: saadetpilten@gmail.com

1. GİRİŞ

Bu çalışmada tiroit hastası olarak bilinen çeşitli hasta gruplarının güncel laboratuvar takipleri dikkate alınarak hastalığın çeşitli durumlardaki seyri araştırılmıştır. Bilindiği gibi tiroit hormonunun, enerji metabolizması, büyüme ve nöro-gelişimde önemli rolü vardır. Spesifik olarak tiroit hormonu, doğum öncesi ve yenidoğan dönemlerinde nöronal farklılaşma, sinaps gelişimi ve miyelinasyon üzerine etki edip, merkezi sinir sistemi gelişimini düzenler. Tiroit hormonları, tirozin amino asidinden türetilir ve ön hipofiz tarafından üretilen tiroit uyarıcı hormon (TSH) tarafından stimülasyona yanıt olarak tiroit bezi tarafından yapılırlar. TSH, hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından düzenlenir. Bu düzenleme yoluna hipotalamik-hipofiz-tiroit (HPT) eksenini denir. İki aktif tiroit hormonu vardır, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) (Bowden ve ark., 2023).

Hem T3 hem de T4, tiroit bezi tarafından salgılanır, ancak dolaşımdaki T3'ün çoğu, T4'ün periferik doku deiyodinasyonundan oluşur. T4'ün T3'e deiyodinasyonu, iyodotironin deiyodinazlar olarak bilinen bir grup enzim tarafından katalizlenir. T4 ve T3, TRH sekresyonunu inhibe ederek hem doğrudan hem de dolaylı olarak TSH sekresyonunu inhibe eder. TSH salınımını engelleyen diğer faktörler glukokortikoidler, somatostatini ve dopamindir. Dolaşımdaki hem T4 hem de T3, T4 tiroit bağlayıcı globulin (TBG) dahil olmak üzere serum proteinlerine sıkıca bağlanır. T4 (% 0,02) ve T3'ün (% 0,3) yalnızca küçük bir kısmı serbest

T4 ve serbest T3 olarak adlandırılır ve biyolojik olarak aktif olanlar serbest olanlardır (Wang ve ark., 2020).

TSH ve T4'ün dolaşımdaki konsantrasyonları birbiriyile ilişkilidir. Her birey de, genetik olarak belirlenen ve çevresel ve epigenetik etkiye tabi olan TSH ve serbest T4 belli bir seviyeye sahiptir. Hipofiz-tiroit eksenin seviye ayar ifadeleri uterusda belli olur, tiroit fonksiyonunun olgunlaşması gebeliğin sonlarına kadar gelişmeye devam eder. Yenidoğan döneminden (TSH ve T4 sekresyonundaki artış olur) çocukluk ve ergenlik dönemine (serbest triiyodotironin düzeyinin yetişkinininkinden daha yüksek olduğu süreç) kadar, tiroit fonksiyon testleri cinsel olarak dimorfik olan karışık, dinamik modeller gösterir. Daha sonraki yaşamda, TSH, serbest T4'te eşlik eden, sağlıklı yaşlı erişkinlerde yaşla birlikte artar, bu da TSH da bir değişikliğe işaret eder. Bunun ışığında ve yaşlı insanlarda hafif subklinik hipotiroitizmin sağlık üzerinde herhangi bir etkisi olmadığına dair kanıtlar vardır, çocuklarda rutin olduğu gibi yetişkinlerde de yaşa bağlı TSH referans aralıklarının ölçümü uygulanması için güçlü bir gerekçe gösterilebilir (Walsh ve ark., 2022).

Tiroit hormonları, metabolizmanın düzenlenmesi ve termojenez dahil olmak üzere fizyolojik etkilere sahiptir. Ayrıca, tiroit hormonları büyüme ve gelişmede kilit rol oynar (Maenhaut ve ark., 2015). Örneğin, 100 yılı aşkın bir süre önce, memeli tiroit ekstraktlarının iribaşlarda metamorfozu indüklediği (Gudernatsch, 1912) oysa tiroitektominin metamorfozu önlediği ve gelişmeyi durdurduğu gösterilmiştir (Allen, 1918). Kısa bir süre sonra tiroitektominin ördeklerde, ötücü kuşlarda ve

koyunlarda üreme mevsimselliğini bozduğu görüldü ve artık tiroit hormonunun mediobazal hipotalamus üzerindeki etkisinin omurgalı türler arasında mevsimsel üreme döngüsü için gerekli olduğu biliniyor (Sharp, 2005, Dardente ve ark., 2014). Doğuştan hipotiroidizm ve tiroit hormon direnci (Peters ve ark., 2018, Bochukova ve ark., 2012) bozukluklarının gösterdiği gibi, tiroit hormonlarının insan büyüme ve gelişmesindeki kilit rolleri de iyi bilinmektedir (Walsh ve ark., 2022).

2. TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN (TFT) YORUMU

Tiroit fonksiyonunu takip eden testlerin yorumları klinisyeni yönlendirmektedir. Bunlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir.

Düşük serbest T4 ve yüksek TSH: Bu sonuçlar birincil hipotiroidizm tanısını gösterir (Bowden ve ark., 2023).

Normal serbest T4 (veya toplam T4) ve yüksek TSH: Bu sonuçlar kompanse veya subklinik hipotiroidizmi tanımlar. Serum TSH'ı 20 mIU/L'nin üzerinde ise levotiroksin tedavisine başlanmalıdır. Serum TSH'si hafifçe yükselirse (örn. 6 ila 20 mIU/L), klinisyenler hastayı klinik olarak gözlemler ve 1 hafta içinde TFT tekrarlanabilir. Çoğu durumda, TSH, tekrarlanan TFT'de normalize edilecektir. Bununla birlikte, serum TSH'si 4 haftalıkken 10 mIU/L'de veya üzerinde kalırsa, bebekler tedavi edilmelidir (Rose ve ark., 2006).

Düşük serbest T4 ve düşük veya normal TSH: Bu sonuçlar, genellikle büyüme hormonu veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği (bebeklerde bu iki hormon eksikliği nedeniyle hipoglisemi

görülebilmir) gibi diğer hipofiz hormonu eksikliklerinin eşlik ettiği merkezi hipotiroitizm olasılığını düşündürür veya diyabette görülür. Kortizol ve/veya büyüme hormonu eksikliği olan neonatal hipogliseminin yanı sıra, merkezi hipotiroitizm için diğer ipuçları nistagmus, mikropenis, yarık dudak/damak gibi orta hat defektidir. Santral hipotiroitizm için levotiroksin tedavisi hemen başlatılmaldır. Bu anormal tiroit fonksiyon testi için diğer olasılıklar arasında gecikmiş TSH yüksekliği (nadir), tiroit dışı hastalık veya prematüre geçici hipotiroksinemi (prematüre bebeklerde) sayılır.

Yenidoğanlarda, düşük T4 nedeni, dopamin veya yüksek doz glukokortikoidlerden kaynaklanabilir. Düşük T4 ve normal TSH, tedavi gerektirmeyen T4 bağlayıcı globülin (TBG) eksikliğinden de kaynaklanabilir (Bowden ve Goldis, 2023).

Ek laboratuvar değerlendirme yapılacak olunursa şu sonuçlar da eklenebilir:

Tiroit otoantikoları: TSH-reseptör bloke edici antikolar, maternal otoimmün tiroit hastalığına bağlı geçici Konjenital hipotiroidili (KH)'li bebeklerde veya geçici Konjenital hipotiroitili (KH) bir kardeşe sahip bebeklerde teşhiste yararlı olabilir (Bowden ve Goldis, 2023).

Serum tiroglobulin: Düşük veya ölçülmeyen tiroglobulin düzeyi, herhangi bir tiroit yapısının olmadığını gösterir ve tiroit agenezisini düşündürür. Ancak orta seviyeler KH'nin nedenini ayırt edemeyebilir (Bowden ve Goldis, 2023).

İdrar iyot konsantrasyonu: KH, iyot fazlalığı veya eksikliğinden kaynaklanabilir (endemik guatr veya iyot eksikliği olan bir bölgede doğan bebeklerde). İdrar iyot ölçümü, fazlalık veya eksiklik durumunu belirleyebilir (Bowden ve Goldis, 2023).

3. HIPOFİZ-TİROİD EKSENİNDEKİ AYAR DEĞERLER

HPT eksen işlevi için ayar noktaları muhtemelen uterusu belirler (Walsh, 2022).

Hipofiz-tiroit ekseni ayar noktaları büyük ölçüde kalıtsal özelliklerdir. Kalıtsallık tahminleri (Hansen ve ark., 2004, Samollow ve ark., 2004, Panicker ve ark., 2008, Alul ve ark., 2013, Nolan ve ark., 2021) TSH, serbest T4 ve serbest T3'ün her biri için %60 ila %70'e kadar değişiklik gösterir.

Son yıllarda, hipofiz-tiroit eksen fonksiyonunun genetik yapısının belirlenmesinde önemli ilerlemeler olmuştur (Kuş ve ark., 2020). DNA metilasyonu, fosforilasyon, asetilasyon ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, DNA nükleotit dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu belirler. Bu, çevresel etkiler, gen ekspresyonu ve tiroit fonksiyonu arasında potansiyel bir bağlantı sağlar (Feil ve Fraga, 2012). Kalıcı olmasa bile, epigenetik değişiklikler sonraki nesillere aktarılabilir ve tiroit fonksiyonunun kalıtsallığının bir kısmından sorumlu olabilir (Trerotola ve ark., 2015). DNA metilasyonu, yaşam süresi boyunca belirgin farklılıklar gösterir (Feil ve Fraga, 2012, Trerotola ve ark., 2015) ve HPT ekseni işlevinin yaşa bağlı farklılıklarla ilgili olması muhtemeldir.

4. UTERUSTA TİROİD FONKSİYONU

Fetal tiroitin olgunlaşmasından önce, maternal T4'ün transplasental geçişi meydana gelir ve fetus beyin gelişiminde önemli bir rol oynar. T4'ün transplasental transferi, fetusun serbest T4 konsantrasyonları, gebeliğin 28. haftasında maternal serbest T4 seviyelerine yaklaşıp yaklaşana kadar devam eder (Walsh, 2022).

5. ERKEN YAŞAM VE ÇOCUKLUKTA TİROİT TESTLERİ

Doğumdan hemen sonra TSH sekresyonunda, doğumdan yaklaşık 30 dakika sonra 60 ila 80 mU/L'ye varan seviyede zirveye ulaşan bir artış görülür. Bunu, daha büyük çocuklara veya yetişkinlere göre iki kat daha yüksek serbest T4 seviyeleri görülüp, yaşamın ilk gününde zirveye ulaşan T4'teki bir artış izler (Williams ve ark., 2004, Walsh, 2022). TSH ve serbest T4 seviyeleri yaşamın ilk ayında düşer, ancak yine de yetişkinlerde görülen seviyelerin üzerinde olabilir (Williams ve ark., 2004 , Legakis ve ark., 2019, Chan ve ark., 2009). Dolaşımdaki T3 konsantrasyonları doğumda düşüktür, yaşamın ilk haftasında artar ve yenidoğanın ilk ayı boyunca yüksek kalır (Walsh, 2022).

Prematüre bebeklerde, yaşamın ilk gününde neonatal TSH artışı zamanında doğan bebeklere kıyasla düşüktür, T4 dalgalanması ayrıca 28 ila 34 haftalık gebeliklerde doğan bebeklerde azdır ve 23 ila 27 haftalık doğan ciddi prematüre bebeklerde yoktur (Williams ve ark., 2004, Murphy ve ark., 2004). Bu, diğer faktörlerle birlikte prematüre bebeklerde hipotiroksinemiye zemin hazırlar (LaFranchi, 2021) ve fetal

hipofiz-tiroit ekseninin gebeliğin sonlarına kadar tam olarak olgunlaşmadığına dair kanıt oluşturur.

Yaşamın ilk ayından sonra, TSH seviyeleri yetişkinlerden biraz daha yüksektir, 6 ila 9 aylıkken kademeli olarak düşer ve düzleşir, ardından çocukluğun geri kalanında büyük ölçüde sabit kalır ve bu dönemde serbest T4 konsantrasyonları da kademeli bir düşüşle birlikte sabit kalır (Legakis ve ark., 2019). 18 aya kadar olan çocuklarda baskın olan TSH izoformları düşük sialilasyona ve N-glikosilasyona sahiptir, bu da yüksek biyoaktiviteye neden olur ve bundan sonra TSH glikobiyolojisi yetişkinlerde görülene benzer hale gelir (Wide ve Eriksson, 2019). Dolaşımdaki T3 seviyeleri 4 ila 5 aylıkken zirve yapar, ardından kademeli olarak düşer. Her yaşta, ortalama TSH seviyeleri erkeklerde kızlardan biraz daha yüksektir.

Çocuklarda TSH, serbest T4 ve serbest T3 için referans aralıkları tipik olarak yetişkinlerden daha geniştir, ancak iyi standardize edilmemiştir. Yakın tarihli bir incelemede, Onsesveren ve ark. (2017) önemli farklılıklar bildirmiştir, örneğin, 7 günden 3 aya kadar olan çocuklar için, TSH için referans aralığı alt limitleri 0,16 ila 1,80 mU/L ve üst limitleri 4,38 ila 12,56 mU/L arasında değişmiştir, 5 ila 10 yaş için alt sınırlar 0,48 ila 1,30 mU/L ve üst sınırlar 3,36 ila 5,66 mU/L idi. Bu varyasyona olası katkıda bulunanlar, analiz yöntemleri ve istatistiksel analizdeki çalışmalar arasındaki farklılıkların yanı sıra iyot durumu, etnik köken ve antropometrik faktörlerdir.

6. GENÇLİKTE TIROİT TESTLERİ

Ergenlik, tiroidin anahtar rol oynadığı önemli bir büyüme ve gelişme dönemidir. Yakın zamanda bir ergen kohortunda tiroit fonksiyonunun ilk ayrıntılı uzunlamasına analizi yayınlandı (Campbell ve ark., 2020). Tiroit fonksiyon testlerinin karmaşık, cinsel açıdan dimorfik paternleri bulundu. TSH, 12 ila 14 yaşları arasında sabit değerlerle erkeklerde kadınlardan daha yüksekti, ardından her iki cinsiyette de 14 yaşından 16'ya yükseldi. Kızlarda serbest T4, 12 yaşından 14 yaşına kadar yükselirken erkeklerde değişmeden kaldı, ardından her iki cinsiyette 14 yaşından 16 yaşına yükseldi. Serbest T3 tüm zaman noktalarında erkeklerde kızlardan daha yüksekti ve belirgin bir cinsiyet farkı gösterdi. Kızlarda serbest T3'te 12 yaşından 14 yaşına kadar minimum değişiklik oldu, ardından 16 yaşına kadar keskin bir düşüş olurken, erkeklerde serbest T3 12 yaşından 14 yaşına kadar arttı ve ardından 16 yaşına kadar azaldı. Diğer uzunlamasına çalışmalar (Antalis ve ark., 2006, Wilken ve ark., 2016) ve kesitsel çalışmalar (Gunapalasingham ve ark., 2019). Bu değişikliklerin fizyolojik temeli tam olarak anlaşılammıştır. Cinsiyet farklılıkları (özellikle serbest T3 için) kısmen kızlarda erkeklerden daha erken ergenlik yaşı ile açıklanır ve serbest T4 ve serbest T3 konsantrasyonlarındaki karşılıklı değişiklikler, bir veya daha fazla iyodotironin deiyodinazın, aktivitesindeki değişikliklerden dolayı olduğunu gösterir. Ergenlik döneminde seks hormonlarının, büyüme hormonu/insülin büyüme faktörü 1'in ve diğer faktörlerin artan salgılanması değişiklik sebebi olarak sayılabilir.

7. YETİŞKİN YAŞAMDA TİROİT FONKSİYONLARI

TSH'deki yaşa bağlı artış, TSH ile serbest T4 arasındaki ilişkinin incelenmesiyle anlaşılır. TSH ve T4 ilişkisinin önemli bir özelliği, dolaşımdaki serbest T4 konsantrasyonlarındaki küçük değişikliklerin TSH'de nispeten büyük değişikliklerle sonuçlanmasıdır. Subklinik tiroit hastalığının toplumdaki yüksek prevalansının sebebini açıklar, TSH sıklıkla normal serbest T4'ün eşlik ettiği aralığın dışındadır ve tiroit hastalığı taramasında "Önce TSH" yaklaşım temelini oluşturur (Baloch ve ark., 2003, Hadlow ve ark., 2013). Önceden, TSH ile serbest T4 arasında basit bir ters log-lineer ilişki olduğu düşünülürdü (Wehmann ve Nisula, 1984, Fish ve ark., 1987, Spencer ve ark., 1990). Ancak artık log TSH ile serbest T4 arasındaki ilişkinin karmaşık ve lineer olmadığı bilinmektedir (Hoermann ve ark., 2010, Clark ve ark., 2012). Bir laboratuvar veri tabanından alınan 120.000'den fazla kişinin analizinde (Hadlow ve ark., 2013) TSH - T4 ilişkisinde yaş grupları arasında farklılık görüldü, öyle ki referans aralığındaki herhangi bir serbest T4 konsantrasyonunda, yaşlı insanların gençlerden daha yüksek TSH konsantrasyonlarına sahip olduğu görüldü.

8. ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN TİROİT HORMONLARINA ETKİSİ

HPT eksen işlevi üzerinde çok sayıda çevresel etken vardır. Popülasyon seviyesinde en önemlisi iyot seviyesidir (Zimmermann ve Boelaert, 2015). Serum TSH ve daha az ölçüde serbest T4 ve serbest T3 de sirkadiyen, mevsimsel ve yıllık farklılık sergileyen fotoperiyot ve

sıcaklıktan etkilenir (Ehrenkranz ve ark., 2015, Wang ve ark., 2018, Yoshihara ve ark., 2018, Ikegami ve ark., 2019, Kuzmenko ve ark., 2021). Bu fizyolojik etkilerin büyüklüğü klinik olarak anlamlı olabilir: örneğin, kış aylarında TSH'deki artış, subklinik hipotiroitizm tanısında mevsimsel değişikliklere neden olabilir (Kim ve ark., 2013). Tütün içimi tiroit fonksiyonunu etkiler (Wiersinga, 2013).

9. YAŞA BAĞLI TSH ARTIŞI ETKİLERİ

Serbest T4'te bir düşüş olmadan meydana gelen TSH'deki yaşa bağlı artışın önemli klinik sonuçları vardır. TSH referans aralığı limitlerinin mutlak değerleri, preanalitik ve analitik faktörlerin yanı sıra metodolojik farklılıklara (Örneğin hastaliksız grupların tanımı, tiroit antikor ölçümlerinin mevcudiyeti) yansıtıldığında, çalışmalar arasında farklılıklar görüldü. Bunlar arasında, çevresel faktörler (özellikle iyot durumu ve sigara içme ve daha az ölçüde cinsiyet, mevsim ve sıcaklık), etnik kökenin TSH referans aralıklarını etkilediği bilinmektedir (Boucai ve Ark., 2011), bu yüzden TSH tahlilleri, yüksek normal TSH konsantrasyonlarında 1 mU/L'ye kadar tahliller arası farklarla zayıf bir şekilde uyumlaştırılmıştır (Kahapola-Arachchige ve ark., 2012, Vesper ve ark., 2021). Bu nedenle ideal olarak, TSH referans aralıkları laboratuvarlar tarafından mümkünse yerel nüfusa dayalı verilerden oluşturulmalıdır.

Yaşlı insanlardaki TSH yükselmelerinin doğal seyri olumlu görüldüğü için bu istenen bir durumdur. TSH, tiroit dışı sistemik hastalık, geçici tiroitit veya basitçe biyolojik varyasyonun bir sonucu olarak artabilir ve

sıklıkla tekrar testinde referans aralığına geri döndüğü görülür (Meyerovitch ve ark., 2007). Bu nedenle, levotiroksin tedavisine başlanmadan önce subklinik hipotiroitizmin tekrar test edilerek doğrulanması önerilir, ancak klinik uygulamada, hastalar sıklıkla tek bir TSH ölçümünden sonra tedaviye başlanır (Taylor ve ark., 2014) ve birçoğu tedaviye ömür boyu devam eder, halbuki bu tedavi gereksiz verilmiştir (Livadas ve ark., 2018) ve yeterince izlenmezse potansiyel olarak zarar verir (Flynn ve ark., 2010, Thayakaran ve ark., 2019). Subklinik hipotiroitizmin orta yaştan 65 veya 70 yaşına kadar bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu, ancak yaşlı insanlarda olmadığı, oysa çok yaşlılarda (85 yaş üstü) ilişkili olabileceği yönünde birkaç yıl önce ileri sürülen bir hipotezi desteklemektedir ve uzun süreli hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir (Razvi ve ark., 2008, Biondi ve Cooper, 2008). Bunun ışığında, şimdi birkaç klinik kılavuz, hafif subklinik hipotiroitizmi olan yaşlı kişilerde rutin levotiroksin tedavisini önermemektedir (Garber ve ark., 2012, Pearce ve ark., 2013, Biondi ve ark., 2019). Yakın tarihli bir çalışmada, Cappola (2019) 80 yaşın üzerindeki kişiler için TSH referans aralığının üst sınırının 7 mU/L'ye uzatılmasını önerdi. Bu muhtemelen yaşlı insanlar için gereksiz levotiroksin reçetelenmesini azaltacaktır (Walsh, 2022).

Bu incelemede, yaşam süresi boyunca HPT ekseni işlevinde fizyolojik olarak meydana gelen önemli değişiklikleri vurgulanmaktadır (Walsh, 2022). Tiroit işlevi için ayar noktaları büyük ölçüde kalıtsaldır ve muhtemelen *anne karnında belirlenir.*, ancak altta yatan genetik yapının çoğu tanımlanmamış durumda ve epigenetik etkilerin

anlaşılması yeni yeni ortaya çıkmaya başlıyor. Çocukluk ve ergenlik döneminde ve ayrıca yetişkinlikte TFT de karmaşık, dinamik değişiklikler vardır, öyle ki yaşlı insanlarda TSH, serbest T4'te eşlik eden bir düşüş olmadan yaşlanmayla birlikte artar. TFT için yaşa bağlı referans aralıkları, çocuklar ve ergenlerde rutin olarak kullanılmalıdır. Yaşlı insanlarda subklinik hipotiroitizmin uygunsuz teşhisini önlemek ve gereksiz yere levotiroksin reçetelenmesini caydırmak için, yetişkinlerde yaşa bağlı TSH referans aralıklarının uygulanmasına yönelik güçlü bir durum söz konusudur (Walsh, 2022).

KAYNAKLAR

- Allen B.M., (1918). The results of thyroid removal in the larvae of *Rana pipiens*. *J Exp Zool.* 24: 499–451.
- Alul, F.Y., Cook, D.E., Shchelochkov, O.A., Fleener, L.G., Berberich, S.L., Murray, J.C., et al. (2013). The heritability of metabolic profiles in newborn twins. *Heredity (Edinb)*, 110: 253–258.
- Antalis, C.J., Stevens, L.J., Campbell, M., Pazdro, R., Ericson, K., Burgess, J.R., (2006). Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 75: 299–308.
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L.M., FeldtRasmussen, U., Henry, J.F., et al., (2003). Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 13: 3–126.
- Biondi, B., Cappola, A.R., Cooper, D.S., (2019). Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA.* 322: 153–160.
- Biondi, B., Cooper, D.S., (2008); The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 29:76–131.
- Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Rajanayagam, O., Keogh, J.M., et al., (2012). A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med.* 366: 243–249.
- Boucai, L., Hollowell, J.G., Surks, M.I., (2011). An approach for development of age, gender, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid.* 21: 5–11.
- Bowden, S.A., Goldis, M., (2023). *Congenital Hypothyroidism*. StatPearls Publishing; PMID: 32644339.
- Campbell, P.J., Brown, S.J., Kendrew, P., Lewer, M., Lim, E.M., Joseph, J., et al., (2020). Changes in thyroid function across adolescence: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 105: dgz331.
- Cappola, A.R., (2019). The thyrotropin reference range should be changed in older patients. *JAMA.* 322: 1961–1962.

- Chan, M.K., Seiden-Long, I., AYTEKİN, M., QUINN, F., Ravalico, T., Ambruster, D., et al., (2009). Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, *Clin Biochem.* 42: 885–891.
- Clark, P.M., Holder, R.L., Haque, S.M., Hobbs, F.D., Roberts, L.M., Franklyn, J.A., (2012). The relationship between serum TSH and free T4 in older people. *J Clin Pathol.* 65: 463–465.
- Dardente, H., Hazlerigg, D.G., Ebling, F.J., (2014) Thyroid hormone and seasonal rhythmicity. *Front Endocrinol* 5: 1-9.
- Ehrenkranz, J., Bach, P.R., Snow, G.L., Schneider, A., Lee, J.L., Ilstrup, S., et al., (2015). Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid.* 25: 954–961.
- Feil, R., Fraga, M.F. (2012). Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet.* 13(2): 97-109.
- Fish, L.H., Schwartz H.L., Cavanaugh, J., Steffes, M.W., Bantle, J.P., Oppenheimer, J.H., (1987). Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 316: 764–770.
- Flynn, R.W., Bonellie, S.R., Jung, R.T., MacDonald, T.M., Morris, A.D., Leese, G.P., (2010). Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 186–193.
- Garber, J.R., Cobin, R.H., Gharib, H., Hennessey, J.V., Klein, I., Mechanick, J.I., et al., (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults, *Thyroid.* 22: 1200–1235.
- Gasparoni, P., Rubello, D., Persani, L., Beck-Peccoz, P., (1998). Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 8: 181–183.
- Gudernatsch, J.F., (1912). Feeding experiments on tadpoles. 1. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation: a contribution to

the knowledge of organs with internal secretion. *Arch Entwicklgsmechn Organ.* 35: 457–484.

- Gunapalasingham, G., Frithioff-Bojsoe, C., Lund, M.A., Hedley, P.L., Fonvig, C.E., Dahl, M., et al., (2019). Reference values for fasting serum concentrations of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in healthy Danish/North-European white children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest.* 79: 129–135.
- Hadlow, N.C., Rothacker, K.M., Wardrop, R., Brown, S.J., Lim, E.M., Walsh, J.P., (2013). The relationship between TSH and free T4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 2936–2943.
- Hansen, P.S., Brix, T.H., Sorensen, T.I., Kyvik, K.O., Hegedus, L., (2004). Major genetic influence on the regulation of the pituitarythyroid axis: a study of healthy Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 1181–1187.
- Hoermann, R., Eckl, W., Hoermann, C., Larisch, R., (2010). Complex relationship between free thyroxine and TSH in the regulation of thyroid function. *Eur J Endocrinol.* 162: 1123–1129.
- Ikegami, K., Refetoff, S., Van, Cauter, E., Yoshimura, T., (2019). Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 15: 590–600.
- Kahapola-Arachchige, K.M., Hadlow, N., Wardrop, R., Lim, E.M., Walsh, J.P., (2012). Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinology*, 77: 773–779.
- Kim, T.H., Kim, K.W., Ahn, H.Y., Choi, H.S., Won, H., Choi, Y., et al., (2013). Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.* 98: 3420–3429.
- Kuś, A., Chaker, L., Teumer, A., Peeters, R.P., Medici, M., (2020). The Genetic Basis of Thyroid Function: Novel Findings and New Approaches. *J Clin Endocrinol Metab.*;105(6): dgz225.

- Kuzmenko, N.V., Tsyrlin, V.A., Pliss, M.G., Galagudza, M.M., (2021). Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis. *Chronobiol Int.* 38: 301–317.
- LaFranchi, S.H., (2021). Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. *Front Endocrinol* 12: 666207.
- Legakis, I., Adamopoulos, D., Stamatiou, I., Gryparis, A., Chrousos, G.P., (2019). Divergent patterns of thyrotropin and other thyroidal parameters in relationship with the sex of healthy neonates and infants less than two years old: a longitudinal study. *Thyroid.* 29: 920–927.
- Livadas, S., Bothou, C., Androulakis, I., Boniakos, A., Angelopoulos, N., Duntas, L., (2018). Levothyroxine replacement therapy and overuse: a timely diagnostic approach. *Thyroid.* 28:1580–1586.
- Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart G., Dumont J., Roger, P.P Opitz, R., Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A. et al., (2015). Chapter: Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. In: *Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.*
- Meyerovitch, J., Rotman-Pikielny, P., Sherf, M., Battat, E., Levy, Y., Surks, M.I., (2007). Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 167:1533–1538.
- Murphy, N., Hume, R., van Toor, H., Matthews, T.G., Ogston, S.A., Wu, S.Y., et al., (2004). The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 2824–2831.
- Nolan, J., Campbell, P.J., Brown, S.J., Zhu, G., Gordon, S., Lim, E.M., et al., (2021). Genome-wide analysis of thyroid function in Australian adolescents highlights SERPINA7 and NCOA3. *Eur J Endocrinol.* 185: 743–753.
- Onsesveren, I., Barjaktarovic, M., Chaker, L., de Rijke, Y.B., Jaddoe, V.W., van Santen, H.M., et al., (2017). Childhood thyroid function reference ranges and

- determinants: a literature overview and a prospective cohort study. *Thyroid*. 27: 1360–1369.
- Panicker, V., Wilson, S.G., Spector, T.D., Brown, S.J., Falchi, M., Richards, J.B., et al., (2008). Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. *Clin Endocrinol* 68: 652–659.
- Pearce, S.H., Brabant, G., Duntas, L.H., Monzani, F., Peeters, R.P., Razvi, S., et al., (2013). ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2:215–228.
- Peters, C., van Trotsenburg, A.S., Schoenmakers, N., (2018). Diagnosis of endocrine disease: congenital hypothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 179: 297–317.
- Razvi, S., Shakoor, A., Vanderpump, M., Weaver, J.U., Pearce, S.H., (2008). The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 2998–3007.
- Rose, S.R., Brown, R.S.; Foley, T., Kaplowitz, P.B., Kaye, C.I., Sundararajan, S., Varma, S.K., (2006). Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 117(6): 2290-2303.
- Samollow, P.B., Perez, G., Kammerer, C.M., Finegold, D., Zwartjes, P.W., Havill, L.M., et al., (2004). Genetic and environmental influences on thyroid hormone variation in Mexican Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 3276–3284.
- Sharp, P.J., (2004). Photoperiodic regulation of seasonal breeding in birds. *Ann N Y Acad Sci*. 1040:189–199.
- Spencer, C.A., LoPresti, J.S., Patel, A., Guttler, R.B., Eigen, A., Shen, D., et al., (1990). Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*. 70: 453–760.
- Taylor, P.N., Iqbal, A., Minassian, C., Sayers, A., Draman, M.S., Greenwood, R., et al., (2014). Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin

levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 174: 32–39.

- Thayakaran, R., Adderley, N.J., Sainsbury, C., Torlinska, B., Boelaert, K., Sumilo, D., et al., (2019). Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 366: 14892.
- Trerotola, M., Relli, V., Simeone, P., Alberti, S., (2015). Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics.* 9:17.
- Vesper, H.W., Van Uytvanghe, K., Hishinuma, A., Raverot, V., Patru, M.M., Danilenko, U., et al., (2021). Implementing reference systems for thyroid function tests: a collaborative effort. *Clin Chim Acta.* 519: 183–186.
- Walsh, J.P., (2022). Thyroid function across the lifespan: do age-related changes matter? *Endocrinol Metab.*, 37(2): 208-219.
- Wang, D., Cheng, X., Yu, S., Qiu, L., Lian, X., Guo, X., et al., (2018). Data mining: seasonal and temperature fluctuations in thyroidstimulating hormone. *Clin Biochem.* 60: 59–63.
- Wang, F., Jing, P., Zhan, P., Zhang, H., (2020). Thyroid Hormone in the Pathogenesis of Congenital Intestinal Dysganglionosis. *Pediatr Dev Pathol.* 23(4): 285-295.
- Wehmann, R.E., Nisula, B.C., (1984). Radioimmunoassay of human thyrotropin: analytical and clinical developments. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 20: 243–283.
- Wide, L., Eriksson, K., (2019). Unique pattern of N-glycosylation, sialylation, and sulfonation on TSH molecules in serum of children up to 18 months. *J Clin Endocrinol Metab.* 104: 4651–4659.
- Wiersinga, W.M., (2013). Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol.*, 79: 145–151.
- Wilken, J.A., Greenspan, L.C., Kushi, L.H., Voss, R.W., Windham, G.C., (2016). Thyroid hormones and timing of pubertal onset in a longitudinal cohort of females, Northern California, 2006-11. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 30: 285–293.
- Williams, F.L., Simpson, J., Delahunty, C., Ogston, S.A., Bongers-Schokking, J.J., Murphy, N., et al. (2004). Developmental trends in cord and postpartum

serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 5314–5320.

Yoshihara, A., Noh, J.Y., Watanabe, N., Iwaku, K., Kunii, Y., Ohye, H., et al., (2018).

Seasonal changes in serum thyrotropin concentrations observed from big data obtained during six consecutive years from 2010 to 2015 at a single hospital in Japan. *Thyroid.* 28: 429–436.

Zimmermann, M.B., Boelaert, K., (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 286–295.

BÖLÜM 8

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372997>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-3215-590X>, nesrincaglayanduman@odu.edu.tr

1. GİRİŞ

İlaçlar, hastanın sağlığının korunmasında, sürdürülmesinde, iyileştirilmesinde ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastanın sağlığına olan yararlarına rağmen, ilaç tedavisi ile ilgili problemler de bulunmaktadır. İlaç tedavisi sürecinde oluşabilecek durumlardan biri ilaç - ilaç etkileşimleridir. İlaçlar arasındaki etkileşimleri önlemek veya farkında olmak hasta güvenliği açısından önemlidir (Gonzaga de Andrade Santos et al., 2020).

İlaçlar arasındaki etkileşimler, klinisyenler için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Piyasada her geçen gün daha fazla ilacın mevcut olması ve çoklu ilaç tedavilerini öneren kılavuzların sayısının artması ile ilaçların etkileşme potansiyeli artmaktadır. Pek çok teorik ilaç-ilac etkileşmesi, klinik açıdan önemli bir olumsuz sonuçla sonuçlanmadığından klinik olarak anlamlı değildir. Potansiyel ilaç - ilaç eşleşmeleri sayısı, klinik uygulamada neden oldukları advers reaksiyonların sayısından çok daha fazladır (Kennedy et al., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü advers ilaç reaksiyonlarının % 60'a varan oranda önlenabilir olduğunu belirtmiştir (Anonim, n.d.). Advers ilaç reaksiyonlarından ilaç etkileşmeleri de sıklıkla çeşitli bilgi kaynakları sayesinde tahmin edilebilir ve önlenabilir reaksiyonlardandır (Lau et al., 2003).

Bu bölümde ilaçlar arasındaki etkileşmeler ile ilgili genel bilgiler ve etkileşmelerin kliniğe yansımada aracı olan sistemler ele alınmıştır.

Klinikte etkileşmeler ile nasıl karşılaştığı ve etkileşmelerin nasıl yönetilebileceğine dair olgu örnekleri verilmiştir.

Ek bilgi: İlaçlar hastalıklar, besinler ve diğer ilaçlar ile etkileşebilirler. Bu bölümde ‘ilaç etkileşmesi’ sözcük öbeği sadece ilaçlar arasındaki etkileşmeleri anlatmak amacıyla kullanılmıştır.

2. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

2.1. İlaçlar arasındaki etkileşmeler

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini değiştiriyorsa bu durum ilaçlar arasında etkileşme olarak tanımlanır (Kayaalp, 2012). Bu tanım Türkiye’deki kılavuzlarda eşzamanlı kullanım olarak yer almıştır (Anonim, 2007). Bu demektirki birden fazla ilaç alan her hasta ilaç etkileşimi açısından risk altındadır. Tablo 1’de örneklendirildiği üzere ilaç etkileşimlerinin olası olumsuz etkileri ilaç etkisini azaltması veya ilacın toksisitesini arttırması gibi bir çok sebepten dolayı olabilir. İlaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi tedavinin uygunluğu ve istenmeyen sonuçlara yol açmaması açısından önemlidir.

Eşlik eden ilaç (concomitant drug), iki veya daha fazla ilaç birlikte kullanıldığında her ilaca veya temel ilaç tedavisine eklenen ilaç olarak tanımlanmıştır. Etkileşen ilaç (interacting drug) ise farmakolojik ilaç etkileşimlerinde, birlikte uygulandığında diğer ilaçların kinetiğini etkileyen ilaç olarak tanımlanmıştır. Örneğin, metabolizma durumunda, etkileşen ilaç; ilacı metabolize eden enzimleri inhibe edebilir veya indükleyebilir (Maeda et al., 2021a).

İlaç etkileşimlerinin ana nedenlerinden biri olan polifarmasi, çoklu ilaç kullanımı olarak tanımlanır. Bir kişi ne kadar çok ilaç alırsa, ilaç etkileşimi riski o kadar artar. Polifarmaside ilaç etkileşimi açısından tedavi düzenlemesi yapar iken sadece ilaç sayısını azaltmak yerine; uygun olmayan ilaç kullanımını azaltıp uygun polifarmasiyi sağlamak amaçlanmalıdır (Çağlayan Duman, 2022).

Artan yaşla birlikte kullanılan ilaç sayısında da artış olduğu bilinmektedir (López-Centeno et al., 2020). Türkiye’de de yaşla birlikte reçete edilen ilaç kullanan birey sayısının arttığı bilinmektedir. EUROSTAT 2019 verilerine göre; Türkiye’de reçete edilen ilaç kullanan birey sayısının 65-74 yaşda %69.3 ve 75 yaş ve üzerinde %80.7 olarak belirtilmiştir. Raporda belirtilen diğer Avrupa ülkelerinde de oranın yaşla birlikte arttığı gözlenmektedir (Eurostat, 2019). Yaş artışı, kullanılan ilaç sayısını arttırması nedeniyle ilaç etkileşimi açısından önemsenmesi gereken bir unsurdur.

İlaç - ilaç etkileşimleri değerlendirmeleri, ilaç geliştirme sırasında sağlıklı yetişkin gönüllülerde rutin olarak gerçekleştirilmesine rağmen, bir çok zorluk (etik, lojistik ve metodolojik) nedeniyle pediatrik hastalarda nadiren yapılır. Pediatrik yaş grubu için ilaç - ilaç etkileşimi bilinmeyen ajanların etkileşimleri genellikle yetişkin ilaç etkileşimi verileri kullanılarak tahmin edilir. Bununla birlikte, pediatrik hastalardaki ilaç etkileşiminin etkisinin büyüklüğü, ilaca ilişkin durumu veya yanıtı etkileyebilen yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve ilaca (örn. doz, formülasyon) ve hasta popülasyonuna ilişkin diğer faktörler nedeniyle yetişkinlerden farklı olabilir. Yetişkinlerde tahmin edilen bir ilaç - ilaç etkileşiminin etkisinin

büyükliğünün pediatrik hastalara doğrudan uygulanamayabileceği görüşü vardır (Gonzalez & Sinha, 2021).

2.2. İlaç etkileşimlerinin tarihçesi ve önemi

İlaç etkileşimlerini anlamada büyük ilerleme sitokrom P450 enzim ailesinin keşfi ve bunun ilaçların metabolizmasındaki öneminin anlaşılmasıyla başlamıştır. 1970'li yıllardan önce, ilaç onay sürecinin bir parçası olarak ilaç etkileşimi çalışmaları için özel öneriler yoktur. 1970'lerin sonlarına doğru ilaç kutuları, ilaçların metabolik profillerinin yanı sıra ortak metabolik yollardan dolayı meydana gelebilecek potansiyel ilaç etkileşimlerini de içermeye başlamıştır. Bununla birlikte, ilaç etkileşim çalışmaları, o zamanlar ilaç onay sürecinin ana odak alanı değildir (Sjöqvist & Böttiger, 2010).

Örneğin, 1978'de Leahey ve arkadaşları; digoksin ile kinidini birlikte kullanan hastalarda digoksin seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (Leahey, 1978). 1981'de Kapetanović ve Kupferberg fenobarbital ve valproik asiti birlikte kullanan epilepsi hastalarında gözlenen artmış fenobarbital düzeylerinden sorumlu mekanizmayı bulmuşlardır (Kapetanović et al., 1981).

Antihistaminiklerden terfenadin ve astemizol, gastrointestinal sistem ilacı sisaprid ve kardiyovasküler sistem ilacı serivastatin ve mibefradil piyasaya çıktıktan sonra ortaya çıkan potansiyel yaşamı tehdit edici advers reaksiyonlara yol açan ciddi etkileşim sorunlarının ortaya çıkması üzerine piyasadan çekilmişlerdir (Zineh, 2017).

Varfarin ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar, bu ilaçların farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkileyen diğer ilaçları birlikte kullanan hastalarda hayatı tehdit edici ilaç etkileşimleri oluşturabilir. Örneğin, varfarin kullanan bir hastada CYP3A4'ü inhibe eden eritromisin gibi makrolid antibiyotiklerin başlatılması veya durdurulması, bu antibiyotiklere başlarken kanama veya bunları durdururken tromboz riski taşımaktadır (Day et al., 2017).

Günümüzde ise hayatı tehdit edici klinik durumlara yol açabilen ilaç etkileşimleri için çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2020 yılında yayınladığı, bir araştırma ilacının ilaç - ilaç etkileşimi potansiyeline dair klinik çalışmaların zamanlaması ve tasarımı; çalışma sonuçlarının yorumlanmasına ve hastalarda ilaç etkileşimlerinin yönetme seçeneklerine ve farmakokinetik etkileşimlerin değerlendirilmesine yönelik hususların bulunduğu kılavuz buna bir örnektir (Anonim, 2020).

2.3. İlaç etkileşimlerinin sıklığı

Olası ciddi ilaç etkileşim sayısının 1995'te % 5.8'den 2010'da % 13.1'e yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 15 yılda; 5 ve üstü ilaç kullanan yetişkinlerin sayısı iki katına, 10 ve üstü ilaç kullanan yetişkinlerin sayısı üç katına ulaşmıştır (Guthrie et al., 2015). Acil servise başvuran hastalarda advers ilaç olaylarının sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada advers ilaç olaylarının içinde ilaç etkileşimi oranı %3,8 olarak bulunmuştur (Raschetti et al., 1999).

Haziran 2019'dan önce yayınlanan makalelerin değerlendirildiği bir derlemede; literatürde bildirilen potansiyel ilaç etkileşimlerinin önemli yaygınlığına rağmen, on hastadan birinden daha azının klinik olarak ortaya çıkan bir ilaç etkileşimine maruz kaldığı gösterilmiştir (Gonzaga de Andrade Santos et al., 2020).

2.4. Türkiye’de ilaç etkileşimi

Türkiye’de Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz’da ilaç etkileşimlerine yer verilmiştir. Klinik olarak önemli etkileşimler ile ilgili olarak eş zamanlı kullanımın kontrendikasyonları, önerilmeyen eşzamanlı kullanım ve doz ayarlaması da dahil olmak üzere önlemler ile ayrıca bu önlemlerin gerekli olabileceği spesifik durumların kısa ürün bilgisinde yer alması gerektiği belirtilmiştir (Anonim, 2007).

Türkiye’de hastane bilgi yönetim sistemlerinde ilaç etkileşme durumlarını bildiren yazılımlar bulunmaktadır. Ayrıca konunun bütün sağlık personeli rehberlik etmesi açısından klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin hastane formüllerinde bulundurulması gerekmektedir (Anonim, 2015).

3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

İlaçlar arasındaki etkileşimler mekanizmalarına göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Mekanizmalarına göre ilaç etkileşimlerini Oğuz Kayaalp ve ark. farmakodinamik, farmakokinetik ve farmasötik olarak 3 ana gruba ayırmış iken Snyder ve ark. 4 grupta sınıflandırmışlardır (Kayaalp, 2012; Snyder et al., 2012).

3.1. İlaç etkileşimlerinin mekanizmaya göre sınıflandırılması

3.1.1. Davranışsal ilaç etkileşimleri

Bir ilacın hastanın davranışını başka bir ilaca uyumu değiştirmek için değiştirmesiyle ortaya çıkar. Örneğin, antidepresan alan depresif bir hasta semptomlar düzeldikçe ilaca daha uyumlu hale gelebilir (Snyder et al., 2012).

3.1.2. Farmasötik ilaç etkileşimleri

Bir ilacın formülasyonu uygulanmadan önce başka bir ilaç tarafından değiştirildiğinde ortaya çıkan etkileşimdir (Snyder et al., 2012). Yaygın değildir. Örneğin, fenitoin; dekstroz veya dekstroz içeren solüsyonlar ile karıştırılırsa çökebilir (Vem İlaç, n.d.).

3.1.3. Farmakokinetik ilaç etkileşimleri

En sık karşılaşılan ilaçlar arası etkileşim sınıfıdır. Bir ilaç diğerrinin emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya atılımını etkilediğinde ortaya çıkmaktadır. Farmakokinetik etkileşimler bir ilaca maruz kalmanın artması veya azalmasıyla sonuçlanmaktadır (Kennedy et al., 2020). Yani; bir ilaç başka bir ilacın sistemik konsantrasyonunu değiştirdiğinde, etki bölgesinde "ne kadar" ve "ne kadar süreyle" bulunduğunu değiştirdiğinde ortaya çıkmaktadır (Snyder et al., 2012).

İki ilaç birlikte uygulandığında birbirlerinin biyoyararlanımını (emilim veya ilk geçiş metabolizması), klerensini (aktif ilacın metabolizması veya atılımı) ve dağılımını (hücre zarından taşınması) etkilenebilir (Snyder et al.,

2012). Tablo 1’de klinik olarak önemli farmakokinetik ilaç etkileşim mekanizması ve ilaç çifti örnekleri olası advers olayları ile sunulmuştur (Malone et al., 2004).

Yaşlanma, obezite ve gebelikteki fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerin farmakokinetik ilaç etkileşimleri üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin etkisinin büyüklüğünün değişmediği; obez ve gebe bireylerde ise değiştiği gösterilmiştir (Bettonte et al., 2022).

Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlar ile diğer ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşmelerin olması aritmi gibi ciddi advers ilaç reaksiyonlarına yol açabileceği için dikkat edilmesi ve takip edilmesi gereken bir durumdur (Mar et al., 2022).

Tablo 1: Farmakokinetik ilaç etkileşim mekanizmaları

| Farmakokinetik Mekanizma | İlaç Kombinasyonu | Olası Advers Olay |
|---------------------------------|----------------------------------|---|
| Absorbsiyon | Kalsiyum karbonat - Levotiroksin | Levotiroksinin absorpsiyonunun azalması sonucu konsantrasyonunun azalması |
| Dağılım | Aspirin - Flurbiprofen | Aspirinin flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanmasını engellemesi |
| Metabolizma | Karbamazepin - Diazepam | Güçlü CYP3A4 indükleyicisi karbamazepinin diazepamın serum konsantrasyonunu azaltması |
| Atılım | Aspirin - Metotreksat | Renal tübül sekresyon için aspirin ve metotreksatın yarışması sonucu metotreksat konsantrasyonunun yükselmesi |

3.1.4. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Etkileşen ilaçların sinerjistik etkileri olduğunda veya antagonistik etkiler olduğunda ortaya çıkar. İki ilaç birlikte uygulandığında biri diğerinin etki mekanizmasını (moleküler sinyal (örn. reseptör) veya etki durumunu (fizyolojik etki) değiştirebilir (Snyder et al., 2012).

Örneğin; beta blokör metoprolol hipoglisemik etki yapan bir ilaç olup, insülinin kan şekerini düşürücü etkisini artırabilir. Yani hipoglisemi belirginleşebilir.

4. İLAÇ ETKİLEŞMESİ SİSTEMLERİ

Bilgi kaynaklarındaki önemli etkileşimleri açıklamak için farklı sistemler vardır. Her modern elektronik tıbbi kayıt ve eczane yazılımı sisteminin bir parçası olan ilaç etkileşimi uyarıları ilaç tedavisinin güvenliğini artırma girişimi olarak görülmektedir (Wang et al., 2021). Klinik karar desteği niteliğindeki bu sistemlerin hastane bilgi sistemleriyle birlikte kullanılması önlenabilir advers ilaç olaylarının oluşumunu azaltmaktadır (Leung et al., 2012; Nuckols et al., 2014).

4.1. İlaç etkileşim sistemleri ve kategorizasyonu

Piyasada mevcut ilaçların birlikte kullanılması planlandığında (örn. reçete yazım aşamasında, hastanede yatan hastalarda eczaneden ilaç istemi yapılırken) veya kullanıldıklarında (örn. birden çok hastalık nedeniyle farklı uzmanlık dallarında eşzamanlı reçete edilen ilaçların etkileşmesi sonucu advers etki düşünüldüğünde) ilaç etkileşmesi sistemleri kullanılmaktadır.

2015 yılında yayınlanan çalışmada, yayınlarda kullanılma sıklığına göre sırasıyla Drug-Reax Micromedex®, Drug Interactions Facts®, Lexi-Interact®, Pharmavista®, EpocratesRx®, MediQ® ve Drug interaction checker® (www.drugs.com) yazılım sistemlerinin kullanıldığı belirtilmiştir (Roblek et al., 2015). HIV, HCV gibi bazı özel durumlara yönelik ilaç etkileşimi için de farklı web siteleri bulunmaktadır (University of Liverpool, n.d.; University of Toronto, n.d.).

Hayatı tehdit edici durumlara yol açabilen semptomlara yönelik özelleştirilmiş veri kaynakları da bulunmaktadır. Birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı QT uzamasına yol açan ilaçların ilaç etkileşmelerine dair CredibleMeds.org® veri tabanı bu duruma örnektir (Woosley et al., n.d.).

Bu sistemlerde ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti farklı şekillerde kategorize edilmiştir. Micromedex Drug-Reax Sistemi, bir etkileşimin ciddiyetini büyük (major), orta (moderate) ve küçük (minor) olarak üç kategoriye ayırır (Vitry, 2007). Liverpool Üniversitesi'nin ilaç kategorizasyonu ise kırmızı, turuncu, sarı ve yeşil bayraklandırılması şeklinde kullanmıştır (University of Liverpool, n.d.).

Sık kullanılan ilaç etkileşim bilgi kaynaklarından Drug interaction checker® (www.drugs.com) ilaç kategorileri açıklamalarıyla birlikte tablo 2'de verilmiştir. İlaçlar arası etkileşmelerin yanında; ilaçlar ile besin ve hastalık etkileşmeleri kategorileri de bulunmaktadır. Hem sağlık profesyonellerine hem de hastalara yönelik açıklamaların bulunduğu bu etkileşim sistemi ücretsiz olarak ulaşılabilen bir kaynaktır. UpToDate.com

web tabanlı bilgi kaynağından ulaşılan Lexi-Interact® etkileşim sistemi A, B, C, D ve E şeklinde harfler ile kategorize edilen bir kaynaktır. Bu etkileşim sistemi açıklamalarıyla tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 2. Drug interaction checker® ilaç etkileşme kategorileri

| Kategori | Açıklama |
|---------------------|---|
| Kontraendike | İki ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. |
| Major | Etkileşme hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir ve/veya ciddi advers etkileri önlemek için tedavi modifikasyonuna ihtiyaç duyulabilir. |
| Moderate | Etkileşme hastanın klinik durumunun şiddetlenmesine yol açabilir ve/veya tedavide değişikliğe ihtiyaç duyulabilir. |
| Minör | Etkileşme minör düzeyde klinik etkiye yol açabilir. |

Tablo 3. Lexi-Interact® ilaç etkileşim kategorileri

| Kategori | Açıklama | Bilgi |
|----------|-------------------------------|--|
| X | Kombinasyondan kaçının. | Bu iki ajanın birlikte kullanılması kontrendikedir, ciddi etkileşmeler görülebilir. Olası zarar yarardan fazladır. |
| D | Tedavi değişikliğini düşünün. | Etkileşim klinik açıdan önemlidir. Tedavi sırasında hastanın yakından izlenmesi ya da tedavi ajanlarının değiştirilmesi gerekir. |
| C | Tedaviyi izleyin. | Klinik olarak önemli bir etkileşime sebep olabilir. Tedavi sırasında dikkatli olunması gerekir. Hastaların bir kısmında doz ayarlamasına gerek olabilir. |
| B | Eylem gerekmez. | Eşzamanlı kullanımlarından kaynaklanan klinik endişeye dair çok az kanıt vardır veya hiç yoktur. |
| A | Bilinen etkileşim yok. | Bu iki ajanın birlikte kullanımına dair farmakokinetik ve farmakodinamik veri gösterilmemiştir. |

Sistemlerin etkileşimleri kategorize etmesinin yanında; ilaçlar ile hastaya sunulan ilaç bilgilendirme broşürlerinde ya da Türkiye’deki adıyla kullanma talimatlarında kategorizasyonlarda farklı isimlendirmeler

kullanılabilmektedir. Örneğin; Japonya'da ilaç paketlerinin içinde bulunan bilgi broşüründe, ilaç etkileşimleri ile ilgili klinik uyarılar "birlikte uygulama için kontrendikasyon (birlikte uygulamayın)" veya "birlikte uygulama için önlem (birlikte kullanım konusunda dikkatli olun)" olarak isimlendirilmiştir (Maeda et al., 2021).

Elektronik ilaç etkileşim programları, potansiyel ilaç etkileşimlerini kontrol etmek için değerli bir araç olsa da, çoğu potansiyel ilaç etkileşiminin klinik öneminin anlaşılması yalnızca bireysel hasta değerlendirmesiyle olabilmektedir (Straubhaar et al., 2006). İlaç bilgisi içeren kitap gibi çeşitli kaynaklarda ilaç etkileşimlerine dair bilgiler arasında tutarsızlık olduğu tespit edilmiştir (Chao & Maibach, 2005). İlaç etkileşim sistemlerinin birbiriyle tutarlılığına dair yapılan bir çalışmada, üç bilgi kaynağında bulunan birbirinden farklı 8,6 milyon ilaç çifti etkileşmesinin sadece %5'inin aynı etkileşme çifti olarak yer aldığı tespit edilmiştir (Fung et al., 2017).

Potansiyel olarak ciddi etkileşimlerin çok sayıda olması, klinisyenlerin multimorbiditesi olan hastaların ilaç seçimi hakkında uygun kararlar vermesine olanak tanıyan kılavuzların oluşturulmasına yönelik yeni yaklaşımlar gerektirmektedir (Dumbreck et al., 2015).

4.2. İlaç etkileşim sistemlerinin kullanıcılar üzerindeki etkisi

Hastane bilgi yönetim sistemlerinde bulunan ilaç etkileşimi uyarı sistemlerinin derlendiği bir çalışmada etkileşim uyarılarının klinisyenin davranışı üzerine etkisi iki çalışmada olumlu olarak değerlendirilirken, dört çalışmada etki göstermediği şeklinde değerlendirilmiştir (Page et al., 2017). İlaç etkileşimi uyarı sistemlerindeki ekranlar veya açılır pencerelerin

istenen mesajı net bir şekilde iletmekte başarısız olması gibi bir çok faktör ilaç etkileşimi uyarısına olumsuz yönde katkıda bulunur. Klinisyenleri, yeterince bilgi içeren uygun yanıtlara ulaştıran ilaç etkileşim sistemleri oluşturulmalıdır (Kuperman et al., 2007).

Ayrıca sağlık çalışanlarında 'uyarı yorgunluğu' sergilemesi ve sağlık çalışanlarının uyarıları göz ardı etmeye çalıştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Levy & Ragueneau-Majlessi, 2019). Bu yüzden klinik olarak önemli ve anlamlı ilaç etkileşimlerini öne çıkartan ilaç etkileşim sistemleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Phansalkar et al., 2012; Teramura-Grönblad et al., 2016).

5. KLİNİK UYGULAMADA İSTENMEYEN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN ÖNLENMESİ

Hastanın kullandığı ilaçlar arasında etkileşim(ler) çoktan meydana gelmiş olabilmektedir. İlaç etkileşimleri ayırıcı tanının bir parçası olarak düşünülmelidir. İlaçların farmakolojik etkileri ve hastanın fizyopatolojisi ile ilgili bilgi sahibi olmak olası farmakodinamik ilaç etkileşimlerinin tanınmasına olanak vermektedir. Dar terapötik aralıklı ilaçların farmakokinetik ilaç etkileşimlerinde oluşabilecek konsantrasyon değişikliklerine karşı duyarlı olunması önerilmektedir. İlaç etkileşimine neden olabilecek bir ilaca başlamanın ya da bir ilacı kesmenin tedavi sürecinin bir parçası olduğu akılda tutulmalıdır (Snyder et al., 2012).

Olgularla ilaç etkileşimi değerlendirilmesi ‘Olgu 1’ ve ‘Olgu 2’ olmak üzere iki olgu üzerinde örnek olarak yapılmıştır.

Olgu 1

Psikiyatri kliniğinden ilaç danışma polikliniğine gelen konsültasyon cevabı örneği

Konsültasyon isteği: Tarafımca depresyon tanısı ile takip edilen 15 yaşındaki kız hasta 3 yıl önce aldığı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı nedeniyle kolşisin 1,5mg/gün kullanmaktadır. Depresyon tanısı nedeniyle sertralin tedavisi planlanan hastada olası ilaç etkileşimi açısından bilgi almak istiyorum.

Cevap: İlaç etkileşimi yönünden kolşisin ve sertralin değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede kolşisin ve sertralin arasında herhangi bir ilaç etkileşimine rastlanmamıştır.

Bu rapor hekimlere yönelik olarak hazırlanmıştır. Raporda sunulan öneriler doğrultusunda tedavide değişiklik yapmak hastanın hastalığının tedavisinden sorumlu hekimin kişisel kararıdır.

Kaynak: UpToDate.com (Erişim tarihi: 30.05.2023) (Bakınız tablo 3)

Olgu 2

İlaç danışma polikliniği ayaktan hasta başvurusu rapor örneği

Polikliniğine kronik obstrüktif akciğer hastalığı, prostat hiperplazisi, diabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyonu olan 67 yaşındaki erkek hasta başvurmuştur. Hasta 4 sene önce anjioplasti geçirdiğini belirtmiştir. Hasta ilaçlarının çok olduğunu ve ilaçları hakkında bilgi almak için ilaç danışma polikliniğine geldiğini belirtmiştir. Hastanın

kullanmakta olduğunu belirttiği ilaçlar; asetilsalisilik asit, nebivolol, trimetazidin, flutikazon, tiotropium, salmeterol + flutikazon, ipratropiyum + salbutamol, doksazosin, linagliptin, empagliflozin, insülin aspart, insülin glargin, metformin, alfa lipoik asit, amlodipin, valsartan+hidroklorotiyazid.

Yukarıda belirtilen ilaçlar, ilaç etkileşimleri açısından değerlendirildiğinde; İpratropiyum+salbutamol (antikolinergik ajan), tiotropiyumun antikolinergik etkilerini artırabilir. Bu iki ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (X kategori). Sodyum – glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörü empagliflozin ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü linagliptin insülinin hipoglisemik etkilerini artırabilir (D kategori). Bir SGLT2 inhibitörü ile tedaviye başlarken insülin dozu ayarlanmalı ve hasta hipoglisemi açısından izlenmelidir.

Sonuç olarak hastanın kullanmakta olduğunu belirttiği ilaçların etken madde sayısının 19 adet olduğu tespit edilmiştir. Kombinasyondan kaçınılması gereken X kategori ilaçlar ve tedavi düzenlemesi gerektiren D kategori ilaçlar değerlendirmede belirtilmiştir. Bu major ilaç etkileşimleri dışında da etkileşimler (B ve C kategori) bulunmaktadır. Bu rapor hekimlere yönelik olarak hazırlanmıştır. Raporda sunulan öneriler doğrultusunda tedavide değişiklik yapmak hastanın hastalığının tedavisinden sorumlu hekimin kişisel kararıdır.

Kaynak: UpToDate.com (Erişim tarihi: 30.05.2023) (Bakınız tablo 3)

6. SONUÇ

Multimorbidite yaygın bir durumdur. Buna rağmen mevcut kılavuzların tedavi önerileri kısmının çeşitli hastalıkları olan kişiler için çoklu ilaç kullanımının etkisi hakkında bilgilendirme içermediği görülmektedir. Önerilen tedaviler ile yaygın olarak reçete edilen diğer ilaçlar arasındaki yüksek riskli etkileşimlerin belirlenmesi ve kılavuzlarda yer alması önemli

bir husustur (Hughes et al., 2013). İlaçlar hakkında kılavuzların oluşturulmasına katkıda bulunanların, multimorbiditesi olan kişilerde ilaç etkileşimlerini daha açık bir şekilde açıklamaları; ayrıca etkileşimlerin sıklığını ve ciddiyetini belirtmek için uygun kanıtları sunmaları (epidemiolojik çalışmalar gibi) gerekmektedir (Dumbreck et al., 2015).

Birçok olası ilaç etkileşimi, klinik farmakoloji ve iyi klinik bakım ilkeleri uygulanarak tespit edilebilmektedir. Klinisyenlerin bu konu hakkındaki farkındalıklarının artışı, istenmeyen ilaç etkileşimlerinin belirgin zarara neden olmadan farkedilme şansını artırmaktadır (Snyder et al., 2012). Ayrıca kitaplara veya elektronik veritabanlarına henüz girmemiş yeni vaka bildirimlerinin veya çok merkezli klinik araştırma sonuçları ile elde edilen yeni bulguların var olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak ilaçların birlikte kullanılmasından kaynaklanan istenmeyen ilaç etkileşimlerinin önlenmesi için yeterli bilgi ve donanıma sahip sistemlerin bulunması ve bu sistemlere ulaşabilen hekim, eczacı gibi kullanıcıların bu sistemleri hastaya fayda sağlayacak şekilde kullanmayı bilmesi önemli bir husustur.

KAYNAKLAR

- Anonim. (n.d.). *Safety of medicines – adverse drug reactions*. World Health Organization. Retrieved May 31, 2023, from www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40_2
- Anonim. (2007). *Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz*. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://titck.gov.tr/storage/Arhive/2019/contentFile/KuB-k%C4%B1lavuz_ad333c45-5eec-423d-b239-32814e02814a.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Arhive/2019/contentFile/KuB-k%C4%B1lavuz_ad333c45-5eec-423d-b239-32814e02814a.pdf)
- Anonim. (2015). İlaç Güvenliği Rehberi. In *Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı*. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/3482/0/ilacguvenligirehberi24072015.pdf.pdf>
- Anonim. (2020). Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. In *Center for Drug Evaluation and Research*. Food and Drug Administration (FDA).
- Bettonte, S., Berton, M., & Marzolini, C. (2022). Magnitude of Drug–Drug Interactions in Special Populations. *Pharmaceutics*, 14(4), 789. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040789>
- Çağlayan Duman, N. (2022). Hastanede İlaç Yönetimi ve İlaç Güvenliği. In Y. Uzun, A. Dalar, & A. Battal (Eds.), *Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler I*. İksad Publications.
- Chao, S. D., & Maibach, H. I. (2005). Lack of Drug Interaction Conformity in Commonly Used Drug Compendia for Selected At-Risk Dermatologic Drugs. *American Journal of Clinical Dermatology*, 6(2), 105–111. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506020-00005>
- Day, R. O., Snowden, L., & McLachlan, A. J. (2017). Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Internal Medicine Journal*, 47(5), 501–512. <https://doi.org/10.1111/imj.13404>

- Dumbreck, S., Flynn, A., Nairn, M., Wilson, M., Treweek, S., Mercer, S. W., Alderson, P., Thompson, A., Payne, K., & Guthrie, B. (2015). Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*, *350*(mar11 2), h949–h949. <https://doi.org/10.1136/bmj.h949>
- Eurostat. (2019). *Medicine use statistics*. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines,_by_age,_2019_\(%25\)_HLTH2022.png#filelinks](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines,_by_age,_2019_(%25)_HLTH2022.png#filelinks)
- Fung, K. W., Kapusnik-Uner, J., Cunningham, J., Higby-Baker, S., & Bodenreider, O. (2017). Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *Journal of the American Medical Informatics Association*, *24*(4), 806–812. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx010>
- Gonzaga de Andrade Santos, T. N., Mendonça da Cruz Macieira, G., Cardoso Sodré Alves, B. M., Onozato, T., Cunha Cardoso, G., Ferreira Nascimento, M. T., Saquete Martins-Filho, P. R., Pereira de Lyra, D., & Oliveira Filho, A. D. de. (2020). Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *15*(7), e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
- Gonzalez, D., & Sinha, J. (2021). Pediatric Drug-Drug Interaction Evaluation: Drug, Patient Population, and Methodological Considerations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(S1). <https://doi.org/10.1002/jcph.1881>
- Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine*, *13*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
- Hughes, L. D., McMurdo, M. E. T., & Guthrie, B. (2013). Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age and Ageing*, *42*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs100>

- Kapetanović, I. M., Kupferberg, H. J., Porter, R. J., Theodore, W., Schulman, E., & Penry, J. K. (1981). Mechanism of valproate-phenobarbital interaction in epileptic patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 29(4), 480–486. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.66>
- Kayaalp, O. (2012). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (O. Kayaalp, Ed.; 13th ed.). Pelikan Yayınevi.
- Kennedy, C., Brewer, L., & Williams, D. (2020). Drug interactions. *Medicine*, 48(7), 450–455. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.04.001>
- Kuperman, G. J., Bobb, A., Payne, T. H., Avery, A. J., Gandhi, T. K., Burns, G., Classen, D. C., & Bates, D. W. (2007). Medication-related Clinical Decision Support in Computerized Provider Order Entry Systems: A Review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 14(1), 29–40. <https://doi.org/10.1197/jamia.M2170>
- Lau, P. M., Stewart, K., & Dooley, M. J. (2003). Comment: Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(2), 303–304. <https://doi.org/10.1177/106002800303700229>
- Leahey, E. B. (1978). Interaction Between Quinidine and Digoxin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 240(6), 533. <https://doi.org/10.1001/jama.1978.03290060035008>
- Leung, A. A., Keohane, C., Amato, M., Simon, S. R., Coffey, M., Kaufman, N., Cadet, B., Schiff, G., Zimlichman, E., Seger, D. L., Yoon, C., Song, P., & Bates, D. W. (2012). Impact of Vendor Computerized Physician Order Entry in Community Hospitals. *Journal of General Internal Medicine*, 27(7), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-1987-7>
- Levy, R. H., & Ragueneau-Majlessi, I. (2019). Past, Present, and Future of Drug–Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1286–1288. <https://doi.org/10.1002/cpt.1349>

- López-Centeno, B., Badenes-Olmedo, C., Mataix-Sanjuan, Á., McAllister, K., Bellón, J. M., Gibbons, S., Balsalobre, P., Pérez-Latorre, L., Benedí, J., Marzolini, C., Aranguren-Oyarzábal, A., Khoo, S., Calvo-Alcántara, M. J., & Berenguer, J. (2020). Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(2), 353–362. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz811>
- Maeda, K., Hisaka, A., Ito, K., Ohno, Y., Ishiguro, A., Sato, R., & Nagai, N. (2021a). Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41, 100414. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>
- Maeda, K., Hisaka, A., Ito, K., Ohno, Y., Ishiguro, A., Sato, R., & Nagai, N. (2021b). Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41, 100414. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>
- Malone, D. C., Armstrong, E. P., Abarca, J., Grizzle, A. J., Hansten, P. D., Van Bergen, R. C., Duncan-Edgar, B. S., Solomon, S. L., & Lipton, R. B. (2004). Identification of Serious Drug–Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug–Drug Interactions. *Journal of the American Pharmacists Association*, 44(2), 142–151. <https://doi.org/10.1331/154434504773062591>
- Mar, P. L., Horbal, P., Chung, M. K., Dukes, J. W., Ezekowitz, M., Lakkireddy, D., Lip, G. Y. H., Miletello, M., Noseworthy, P. A., Reiffel, J. A., Tisdale, J. E., Olshansky, B., & Gopinathannair, R. (2022). Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 15(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007955>
- Nuckols, T. K., Smith-Spangler, C., Morton, S. C., Asch, S. M., Patel, V. M., Anderson, L. J., Deichsel, E. L., & Shekelle, P. G. (2014). The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 3(1), 56. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-56>

- Page, N., Baysari, M. T., & Westbrook, J. I. (2017). A systematic review of the effectiveness of interruptive medication prescribing alerts in hospital CPOE systems to change prescriber behavior and improve patient safety. *International Journal of Medical Informatics*, 105, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.05.011>
- Phansalkar, S., Desai, A. A., Bell, D., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., Middleton, B., & Bates, D. W. (2012). High-priority drug–drug interactions for use in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 735–743. <https://doi.org/10.1136/amiainjnl-2011-000612>
- Raschetti, R., Morgutti, M., Menniti-Ippolito, F., Belisari, A., Rossignoli, A., Longhini, P., & La Guidara, C. (1999). Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(12), 959–963. <https://doi.org/10.1007/s002280050582>
- Roblek, T., Vaupotic, T., Mrhar, A., & Lainscak, M. (2015). Drug–drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 131–142. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1786-7>
- Sjöqvist, F., & Böttiger, Y. (2010). Historical perspectives: drug interactions - it all began with cheese. *Journal of Internal Medicine*, 268(6), 512–515. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02300.x>
- Snyder, B., Polasek, T. M., & Doogue, M. P. (2012). Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber*, 35(3), 85–88. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.037>
- Straubhaar, B., Kr??henb??hl, S., & Schlienger, R. G. (2006). The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge. *Drug Safety*, 29(1), 79–90. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629010-00006>
- Teramura-Grönblad, M., Raivio, M., Savikko, N., Muurinen, S., Soini, H., Suominen, M., & Pitkälä, K. (2016). Potentially severe drug–drug interactions among older people and associations in assisted living facilities in Finland: a cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 34(3), 250–257. <https://doi.org/10.1080/02813432.2016.1207142>

- University of Liverpool. (n.d.). *HIV drug interactions*. Retrieved May 10, 2023, from <https://hiv-druginteractions.org/>
- University of Toronto. (n.d.). *Toronto General Hospital Immunodeficiency Clinic*. Retrieved May 24, 2023, from <https://hivclinic.ca/drug-information/drug-interaction-tables/>
- Vem İlaç. (n.d.). EPİTOİN 250 mg/5 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul . In 2021. Retrieved May 10, 2023, from https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/EPTON250mg5mlI.M.I.V.EnjeksiyonlukzeltierenAmpulKB_79fa2423-051d-4288-8197-f907aefae49a.pdf
- Vitry, A. I. (2007). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x>
- Wang, M., Zeraatkar, D., Obeda, M., Lee, M., Garcia, C., Nguyen, L., Agarwal, A., Al-Shalabi, F., Benipal, H., Ahmad, A., Abbas, M., Vidug, K., & Holbrook, A. (2021). Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(11), 4051–4100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
- Wosley, R., Heise, C., Gallo, T., Wosley, D., & Romero, K. (n.d.). *QTdrugs List*. AZCERT, Inc. . Retrieved May 24, 2023, from <https://crediblemeds.org/index.php/healthcare-providers/common-drug-interactions>
- Zineh, I. (2017). *CDER conversation: Evaluating the risk of drug-drug interactions*. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-conversation-evaluating-risk-drug-drug-interactions>

BÖLÜM 9

TIBBİ ÇAYLARIN TEDAVİDEKİ ÖNEMİ

Doç. Dr. Mert İLHAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373008>

¹Düzce Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-5042-3915>, mertilhan@duzce.edu.tr

1. GİRİŞ

Bitki çayı, çeşitli bitkilerin yapraklarından, tohumlarından ve/veya köklerinden yapılan bitkisel bir karışımdır (Ravikumar, 2014). Pek çok kişiye göre bitki çayı, geleneksel olarak içtiğimiz çay gibi görünür ve bu çay gibi demlenir, ancak gerçekte böyle değildir. Bunun nedeni, tüm çayların yapıldığı bitki olan *Camellia sinensis* (L.) Kuntze bitkisinden gelmemeleridir (Kumar ve ark., 2005). Diğer çay türlerinin aksine, bitki çayları kafein içermez. Ayrıca tadı güzel ve içmesi kolaydır. Bitki çaylarının çoğu, diğer şeylerin yanı sıra, rahatlama, gençleşme, belirli bir durumdan kurtulma gibi belirli bir amacı gerçekleştirmeyi amaçlayan bir ana bitki bileşeninden veya bitkisel bileşenlerin bir karışımından oluşabilir (Aoshima ve ark., 2007).

Bitkilerin hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılabilmesi için etkin, güvenilir ve kaliteli olması gerekir. Ayrıca kontaminasyondan korunması ve içeriğinde bulunan herhangi bir madde üzerinden standardize edilmesi gerekir (Üstü ve Uğurlu, 2018). Avrupa ülkelerinde, bitkisel ürünlerde standardize edilmiş ekstreler kullanılmaktadır. Standardize ekstreleri içeren bitkisel ürünler marketlerde ve eczanelerde kişilerin kullanımına sunulmaktadır. Standardize ekstrelerin spesifikasyonları Komisyon E, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) gibi kuruluşların oluşturduğu monograflar tarafından belirlenmektedir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

2. TIBBİ ÇAY HAZIRLAMA TEKNİKLERİ

İnfüzyon, maserasyon ve dekoksiyon yaygın kullanılan çay hazırlama teknikleri arasında yer almaktadır.

2.1. İnfüzyon

Bir diğer adı da demleme yöntemidir. Çayı hazırlanacak bitki organının üzerine kaynar su dökülmesi ile hazırlanır. Daha çok bitkilerin çiçek ve yaprak gibi kısımlarının çayını hazırlamak için tercih edilir. Ayrıca uçucu yağ içeren bitkilerin çayını hazırlamak için de tercih edilir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

2.2. Dekoksiyon

Bir diğer adı da kaynatma yöntemidir. Çayı hazırlanacak bitki organının üzerine soğuk su ilave edildikten sonra kaynatılarak hazırlanır. Daha çok bitkilerin kök, kabuk, tohum gibi sert kısımlarının çayının hazırlanmasında kullanılır. Mikrobiyal üremenin önüne geçmek için taze hazırlanması gerekir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

2.3. Maserasyon

Bir diğer adı da bekletme yöntemidir. Bitki organları küçük parçalara bölündükten sonra üzerine su eklenir ve oda sıcaklığında karanlık bir ortamda 6-8 saat bekletilir. Genellikle hatmi, keten tohumu gibi müsilajca zengin bitkilerin ekstraksiyonunda tercih edilir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

3. ETKİLERİNE GÖRE TIBBİ ÇAYLAR

Etkilerine göre tıbbi bitkiler üç kısma ayrılır.

3.1. Kuvvetli etkili bitkiler

Kuvvetli etkiye sahip bitkilerin çaylarının hazırlanıp tüketilmesi çok tehlikelidir. Örneğin yüksük otu adıyla bilinen *Digitalis purpurea* L. yüksek oranda dijitoksin içermektedir. Bu bileşik kardiyotonik etkiye sahiptir. Fakat dijitoksinin terapötik indeksi dar olduğu için çay olarak tüketilmesi tehlikelidir ve ölümcül sonuçlara sebep olabilir. Bu tip bileşiklerin bitkiden izole edilip ilaç haline getirildikten sonra doktor kontrolünde kullanılması gerekir (Yeşilada, 2011).

3.2. Orta etkili bitkiler

Gerekli oranda kullanıldığında zararlı etki göstermeyen, fakat uzun süreli ve gereken orandan daha fazla kullanıldığında çeşitli istenmeyen etkilere sebep olan bitkilerdir (Yeşilada, 2011).

3.3. Zayıf etkili bitkiler

Bileşiminde kuvvetli etkili bitki bulundurmayan gereken miktarlarda kullanıldığında ve uzun süre tüketilmesiyle herhangi bir istenmeyen etki ortaya çıkarmayan bitkilerdir. Bu grupta bulunan bitkilerin etkileri çok kuvvetli olmadığı için vücuttaki etkileri aşamalı olarak artar. Bu tip bitkilere ıhlamur, tıbbi nane ve papatya örnek olarak verilebilir (Yeşilada, 2011).

4. ÇAYIN KALİTESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hazırlanan tıbbi çaydan beklenen etkinin görülebilmesi için doğru bitki kullanılmasının yanında bu bitkinin kaliteli olması gerekir. Bitkilerin kalitesini etkileyen faktörleri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz (Yeşilada, 2011).

1. Coğrafi faktörler
2. Tarımsal faktörler
3. Çevresel faktörler
4. İşlenme şekli
5. Saklama şartları

5. GÜNLÜK RAHATSIZLIKLARDA KULLANILAN BAZI TIBBİ ÇAYLAR

5.1. Mide rahatsızlıklarında kullanılan çaylar

5.1.1. Meyan kökü

Çayın hazırlanmasında *Liquiritiae radix* (kök) droğu kullanılır. Hazırlanacak çay yaklaşık %2 oranında olacak şekilde bitki içermelidir. Daha çok ülser problemi olan kişilerde tüketilmesi tavsiye edilir. Dekoksasyon yöntemi ile hazırlanması daha uygun olacaktır. Günde 3 defa bir bardak içilebilir. Hipopotasemi ve hipertansiyon riski sebebi ile uzun süreli kullanımı tavsiye edilmemektedir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

5.1.2. Anason

Çayın hazırlanmasında *Anisi fructus* (meyve) droğu kullanılır. İnfüzyon yöntemi ile hazırlanması gerekir. Drog çay hazırlanmadan

hemen önce ezilmesi gerekmektedir. Dispeptik şikayetlerde kullanılır (Üstü ve Uğurlu, 2018).

5.1.3. Rezene

Çayın hazırlanmasında *Foeniculi fructus* (meyve) droğu kullanılır. İnfüzyon yöntemi ile hazırlanması gerekir. Drog çay hazırlanmadan hemen önce ezilmesi gerekmektedir. Dispeptik şikayetlerde kullanılır (Üstü ve Uğurlu, 2018).

5.1.4. Karanfil

Çayın hazırlanmasında *Caryophylli flos* (çiçek tomurcukları) droğu kullanılır. Uçucu yağ içerdiği için çayının infüzyon yöntemi ile hazırlanması gerekir. Karanfil tomurcukları gaz giderici ve mide bulantılarına karşı kullanılmaktadır. Gargara olarak kullanılması da diş çürüklerini engellemektedir (Yeşilada, 2011).

5.1.5. Kışniş

Çay hazırlanmasında *Coriandri fructus* (meyve) droğu kullanılır. Drog uçucu yağ içermesi sebebi ile çay hazırlanırken infüzyon yöntemi tercih edilir. Mide asidinin salgısının arttırarak sindirimi kolaylaştırır (Yeşilada, 2011).

5.1.6. Tıbbi nane

Çayın hazırlanmasında *Menthae folium* (yapraklar) droğu kullanılır. Drog yüksek oranda uçucu yağ içermekte ve fenolik asitler ve flavonoidler bakımından zengindir. İnfüzyon şeklinde hazırlanarak

tüketilir. Mide ve bağırsak problemlerinde kullanılır. Reflüsü ve safra taşı olan kişilerin dikkatli kullanması gerekir (Yeşilada, 2011).

5.2. Karaciğer koruyucu etkiye sahip olan çaylar

5.2.1. Meryemana dikeni

Çay hazırlanmasında *Silybi mariani fructus* (meyve) droğu kullanılır. Dekoksiyon yöntemi ile hazırlanır. Meyvelerin kullanılmadan hemen önce toz edilmesi gerekir (Üstü ve Uğurlu, 2018).

5.2.2. Civanperçemi

Çayın hazırlanmasında *Millefolii herba/flos* (toprak üstü kısım/çiçek) droğu kullanılır. İçerdiği seskiterpenlerden dolayı safra akışında artışa sebep olarak hazmı kolaylaştırır. Flavonoitlerinden dolayı da spazm giderici olarak kullanılmaktadır. Fazla miktarda tüketilmesi kan pıhtılaşmasını geciktirici etkilere sebep olabilir (Yeşilada, 2011).

5.3. Merkezi sinir sistemini uyarmak için kullanılan çaylar

5.3.1. Siyah çay/yeşil çay

Çayın hazırlanmasında *Theae folium* (yaprak) droğu kullanılır. İçerdiği kafein gibi pürin alkaloitleri sayesinde santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir. Droğun aşırı tüketilmesi tansiyonun yükselmesine ve uykusuzluk gibi problemlere yol açabilir (Yeşilada, 2011).

5.4. Rahatlatıcı ve sakinleştirici amaçla kullanılan çaylar

5.4.1. Lavanta

Çayın hazırlanmasında *Lavandulae flos* (çiçek) droğu kullanılır. Droğ uçucu yağ bakımından zengin olduğu için genel olarak infüzyon yöntemi ile hazırlanmaktadır. Rahatlamak için banyo şeklinde kullanımı da tercih edilmektedir. Bu droğ için dikkat edilmesi gereken nokta sadece *Lavandula angustifolia* Miller için bahsedilen etkiler geçerlidir. Ülkemizde yetişen türler farklı biyolojik etkilere sahiptir (Yeşilada, 2011).

5.4.2. Oğul otu

Çayın hazırlanmasında *Melissae folium* (yaprak) droğu kullanılır. Droğ uçucu yağ, flavonoidler ve kafeik asit türevleri bakımından zengindir. Uçucu yağ içeriğinden dolayı infüzyon yöntemi ile hazırlanması uygundur. Yatıştırıcı etkiye sahiptir. Limon otu, yalancı melisa otu gibi melisa otuna benzeyen fakat uçucu yağ bileşimi farklı olan bitkiler de bulunmaktadır. Bu bitkilerin yatıştırıcı etkileri melisa otuna göre daha zayıftır (Yeşilada, 2011).

5.4.3. Sarı kantaron (Binbirdelik otu)

Çayın hazırlanmasında *Hyperici herba* (çiçekli toprak üstü kısımları) droğu kullanılır. Tanen, uçucu yağ, flavonoidler, naftodiantronlar (hiperisin) ve antrasen türevleri içermektedir. İnfüzyon yöntemi ile hazırlanarak hafif ve orta derece depresyonlarda etki göstermektedir. Sarı kantaronu kullanırken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta

hastanın kullandığı diğer ilaçlar ile birlikte etkilerinin artmasına yol açabilmektedir (Baytop, 2021; Yeşilada, 2011).

5.4.4. Papatya

Çayın hazırlanmasında *Matricariae chamomillae flos* (çiçek) droğu kullanılır. İnfüzyon, gargara, buğu şeklinde kullanılabilir. Papatya çiçeklerinin yatıştırıcı etkisi içeriğinde bulunan apigenin türevi flavonoidlerden ileri gelmektedir (Viola ve ark., 1995; Yeşilada, 2011). Papatya kullanan kişilerin dikkat etmesi gereken nokta polen alerjisi olan kişilerde ciddi yan etkilere sebep olabilmesidir.

5.4.5. Kediotu kökü

Çayın hazırlanmasında *Valerianae radix* (kök) droğu kullanılır. Drogda iridoitler (valepotriatlar), nişasta, tanen ve uçucu yağ bulunmaktadır. Drogdaki etkili bileşikler ısıya hassastır. Bu nedenle çay hazırlanırken kaynatılmış ve 50-60°C' ye getirilmiş suyun içine kökler koyulur ve bir gece bekletildikten sonra tüketilir. Eski çağlardan beri sinir sistemi yatıştırıcısı ve spazm giderici olarak kullanılmaktadır. Droğun depresyon ilaçları ve alkol ile birlikte tüketilmemesi gerekmektedir (Baytop, 2021; Yeşilada, 2011).

5.5. Solunum sistemi rahatsızlıklarında kullanılan çaylar

5.5.1. Ökalyptus

Çayın hazırlanmasında *Eucalypti folium* (olgun yapraklar) droğu kullanılır. Uçucu yağ yönünden zengin olduğu için infüzyon yöntemi ile çayı hazırlanmaktadır. Uçucu yağın yanında flavonoidler, tanen, acı

madde ve rezin taşır. Uçucu yağı %60-90 oranında ökaliptol taşır. Ökaliptol taşıyan formülasyonlar üst solunum yolu enfeksiyonlarında antibakteriyel ve antiseptik olarak kullanılmaktadır (Baytop, 2021; Yeşilada, 2011).

5.5.2. Hatmi

Çayın hazırlanmasında *Althaeae flos* (çiçek) droğu kullanılır. Drog müsilaj, uçucu yağ ve sabit yağ bakımından zengindir. Uzun yıllardan beri göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır. Bitkinin kökü de çiçeği gibi müsilajca zengindir. Kökü dekoksasyonu hazırlanarak tüketilir. Öksürükten dolayı meydana gelen solunum yolu tahrişlerinde kullanılmaktadır (Baytop, 2021).

5.5.3. Ebegümece

Çayın hazırlanmasında *Malvae folium* (yaprak) droğu kullanılır. İnfüzyon veya dekoksyon şeklinde hazırlanarak kullanılabilir. Müsilaj, glukoz ve pektin bakımından zengindir. Müsilajdan dolayı yumuşatıcı etkiye sahiptir (Baytop, 2021).

5.5.4. Adaçayı

Çayın hazırlanmasında *Salviae folium* (yaprak) droğu kullanılır. İnfüzyon yöntemi ile çayı hazırlandıktan sonra tüketilir. Uçucu yağ, kafeik asit türevleri, flavonoidler bakımından zengindir. Uçucu yağdaki tuyon oranı yüksektir. Ağız ve boğaz enfeksiyonlarında gargara şeklinde de kullanılabilir (Baytop, 2021; Yeşilada, 2011).

5.5.5. İhlamur

Çayın hazırlanmasında Tiliae flos (çiçek) droğu kullanılır. Uçucu yağ, kafeik asit türevleri ve flavonoit bakımından zengindir. Çayı hazırlanırken infüzyon yöntemi tercih edilir. İçinde bulunan müsilaj sayesinde boğazda öksürük kaynaklı meydana gelen tahrişleri önlemektedir (Baytop, 2021; Yeşilada, 2011).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitki çayları, hastalıktan korunmak için ve hastalıkların tedavisi amacı ile ilk tercih edilen tedavi araçlarından bir tanesidir. Bitki çaylarının bu şekilde yararlarının yanında yan etkileri de ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden bitkilerden mucize beklemek yanlış olur. Bitki çaylarını hazırlarken en çok dikkat etmemiz gereken nokta doğru bitkiyi kullanmaktır. Bunun yanında kullanılan bitkinin kalitesi de beklenen etkinin görülebilmesi için önemli faktörlerden bir tanesidir. Ayrıca kullanılan bitkiden beklenen etkiyi sağlayabilmemiz için içerdiği bileşikler ve oranları çok önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Aoshima, H., Hirata, S., Ayabe, S. (2007). Antioxidative and anti-hydrogen peroxide activities of various herbal teas. *Food Chemistry*, 103 (2): 617-622.
- Baytop, T. (2021). Türkiye'de bitkiler ile tedavi: Geçmişte ve bugün (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Kumar, A., Nair, A. G. C., Reddy, A. V. R., Garg, A. N. (2005). Analysis of essential elements in Pragma-peya—A herbal drink and its constituents by neutron activation. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 37 (4): 631-638.
- Ravikumar, C. (2014). Review on herbal teas. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (5): 236-238.
- Üstü, Y., Uğurlu, M. (2018). Fitoterapide bitkisel çaylar. *Ankara Medical Journal*, 18 (1): 137-140.
- Viola, H., Wasowski, C., Levi de Stein, M., Wolfman, C., Silveira, R., Dajas, F., Medina, J. H., Paladini, A. C. (1995). Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Medica*, 61 (3): 213-216.
- Yeşilada, E. (2011). Doğadan Gelen Sağlık: Bitki Çayları. Era Yayıncılık, İstanbul.

BÖLÜM 10

ÇINAR (*Platanus orientalis* L.) BİTKİSİNİN KULLANIM ALANLARI VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN¹

Dr. Öğr. Üyesi Abdulhamit BATTAL²

Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373014>

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5438-8560>, abduhaddogan@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-6098-3908>, abdulhamitbattal@yyu.edu.tr

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-3958-1028>, fatihdonmez@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

1.1. Çınar bitkisinin botanik özellikleri

Çınar (*Platanus orientalis* L.), Platanaceae familyasında yer alan odunsu, yaprak döken ve çok yıllık bir bitkidir. Çınar Güneydoğu Avrupa'dan Türkiye ve İran da dahil olmak üzere Hindistan'a kadar uzanan geniş bir yayılışa sahiptir (Sert ve ark., 2008). Çınar bitkisi 55-60 m yüksekliğe ulaşabilen, sulak ve nehir kenarlarında doğal olarak yetişen, park ve cadde kenarlarında peyzaj amaçlı yararlanılan uzun ömürlü önemli ağaçlardan biridir (Haider ve ark., 2012). Çınar yaprakları gençken tüylü ve hissedilebilirken, zamanla bu tüyler azalır (Zencirkiran ve Erken, 2012). Yaprakları, açık yeşil renkli, 10-20 cm genişliğinde, 3-7 cm uzunluğunda, 5-7 loblu ve dip tarafı huni gibi genişleyerek tomurcuğu iç bölümünde saklayan bir sapı vardır. Meyve çapı yaklaşık 2 cm ve küreseldir. Yuvarlak, çapak benzeri çiçekler ve meyveler bir sap üzerinde 2 ile 6'lı kümeler halinde bulunur (Haider ve ark., 2012; Thai ve ark., 2016).

1.2. Çınar bitkisinin kullanım alanları

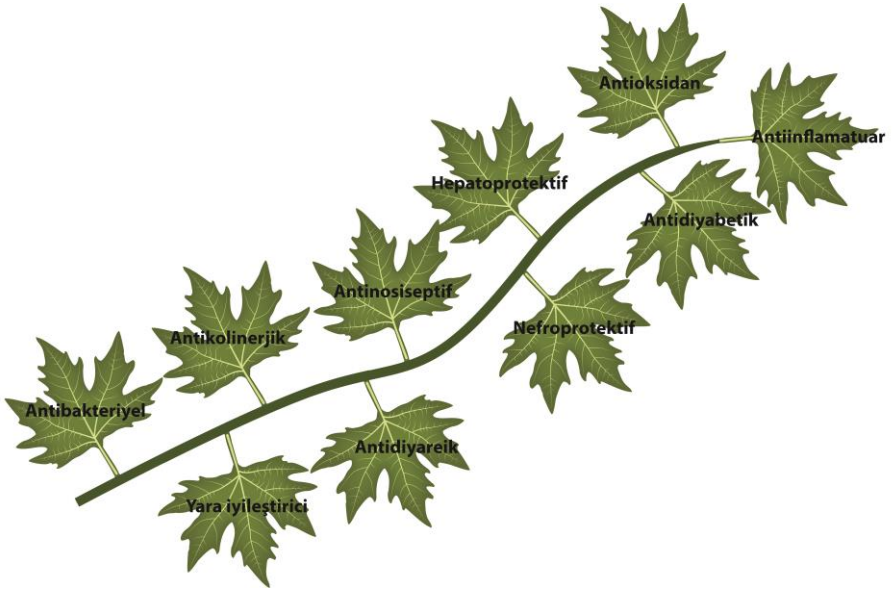
Çınar bitkisinin farklı kısımları çeşitli sanayi kollarında farklı amaçlar için yararlanılmaktadır. İnşaat sektöründe kereste ve mobilya alanında, peyzaj alanında park, bahçe, gölgelik ve süs amaçlı kullanılır. Ayrıca yol kenarlarında araba egzozlarında salınan zararlı gazların ve ağır metallerin azaltılmasında, karbon emisyonunun azaltılmasında ve nanopartiküllerin yeşil sentez yoluyla üretilmelerinde yararlanılmaktadır. Kentsel bölgelerdeki artmış süperoksit dismutaz,

katalaz ve askorbat peroksidaz enzim aktiviteleri ve Cd (kadmiyum), Pb (kurşun), Ni (nikel) ve Cr (krom) ağır metal konsantrasyonları bitkinin çevre kirliliğine karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Khosropour ve ark., 2019). Ayrıca çınar bitkisinden kozmetik ve ilaç endüstrilerinde tıbbi amaçlı yararlanılmaktadır.

2. ÇINAR BİTKİSİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Çınar bitkisi pek çok farmakolojik etkiye sahiptir. Şekil 1’de görüldüğü gibi çınar bitkisinin farmakolojik etkileri arasında antibakteriyel, antikolinerjik, antinosiseptif, antidiyabetik, antioksidan, antienflamatuvar, antidiyareik, nefroprotektif, hepatoprotektif ve yara iyileştirici gibi etkiler bulunmaktadır.

Çınar yaprağından hazırlanan farklı ekstre türlerinin pek çok *in vitro* parametre üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu Tablo 1’de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarla çınar yaprağının antioksidan, serbest radikalleri süpürücü, antibakteriyel, antidiyabetik ve nöropotektif etkileri belirlenmiştir.



Şekil 1. Çınar bitkisinin farmakolojik etkileri

Tablo 1: Çınar yaprağı ekstratların *in vitro* etkileri

| Kullanılan kısım | Ekstre tipi | Farmakolojik Etkisi | Referans |
|------------------|---------------|---|--------------------|
| Yaprak | Metanol Su | Yüksek DPPH ve ABTS radikal giderme kapasitesi ve demir şelatlama ve ferrik iyon indirgeyici aktiviteleri göstererek antioksidan aktivite göstermiştir. | Ucar ve ark., 2018 |
| Yaprak | Metanol Su | AChE ve BChE enzim inhibisyonları göstererek antikolinergik etki, α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibisyonları göstererek antidiyabetik etki göstermiştir. | Ucar ve ark., 2018 |
| Yaprak | Metanol | <i>S. aureus</i> ve <i>P. aeruginosa</i> bakterileri üzerinde orta derecede antibakteriyel aktivite göstermiştir. | Ucar ve ark., 2018 |

Çınar bitkisine ait farklı kısımlarından hazırlanan ekstre türlerinin pek çok *in vivo* etkileri bulunmaktadır (Tablo 2). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda çınar yaprağının antinosiseptif, antienflamatuvar, antidiyabetik, antikolinerjik, antioksidan, antialerjik, antidiyareik ve yara iyileştirici etkileri belirlenmiştir.

Tablo 2: Çınar bitkisine ait farklı kısımlarının *in vivo* etkileri

| Kullanılan kısım | Ekstre tipi | Farmakolojik Etkisi | Referans |
|------------------|--|---|--|
| Yaprak | Etanol:Su Polifenolik ekstre | Farelerde asetik asit testini etanolik ve polifenolik ekstreler sırasıyla %42 ve %54 oranında inhibe ederek orta derecede antinosiseptif etki göstermiştir. | Hajhashemi ve ar., 2011 |
| Yaprak | Etanolik ekstre nin kloroform fraksiyonu | Karragen ile indüklenen pençe ödemli ratlarda %68.33 inhibisyon göstererek antienflamatuvar aktivite göstermiştir. | Haider ve ark., 2012 |
| Yaprak | Su | Etanol ile toksisite oluşturulmuş ratlarda beyin AChE ve BChE aktivitelerini inhibe ederek antikolinerjik etki göstermiştir. | Doğan ve ark., 2020 |
| Yaprak | Su | Etanol ile toksisite oluşturulmuş ratlarda SOD, GPx ve CAT enzim seviyelerini artırarak ve GST enzim seviyesini düşürerek antioksidan etki göstermiştir. Ayrıca aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, alkalen fosfataz ve γ - glutamil transferaz aktiviteleri üre, ürik asit, kreatinin, total bilirubin, trigliserit, kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri üzerinde iyileştirici etki göstererek hepatoprotektif ve nefroprotektif etki göstermiştir. | Dogan ve Anuk, 2019; Doğan ve ark., 2020 |
| Yaprak | Metanol:Su | Hint yağı ile ishal oluşturulan farelerde %79,20 koruma göstererek antidiyareik etki göstermiştir. | Bashir ve ark., 2023 |

| | | | |
|--------------------|-----------|---|-----------------------|
| Yaprak ve tomurcuk | n-heksan | Ovalbumin ile indüklenen alerjik rinitli farelerde ekstreinin histopatolojik bulguları alerjik rinite karşı etkili olduğunu göstermiştir. | Alyasin ve ark., 2020 |
| Yaprak | Etanol:Su | Eksizyon ile yara oluşturulan ratlarda yaranın kapanması, epitelizasyon ve histopatolojik bulgular yara iyileştirici etkisini göstermektedir. | Niknam ve ark., 2021 |

Çınar bitkisinin fitokimyasal içerik bakımından fenolik asitler ve yağ asitleri bakımından zengin olduğu belirtilmiştir (Tablo 3). Çınar yaprağının sahip olduğu fitokimyasal bileşikler yukarıda bahsedilen farklı farmakolojik etkilere sahip olmasını desteklemektedir.

Tablo 3. Çınar bitkisinin farklı kısımlarına ait fitokimyasal içeriği

| Kullanılan kısım | Ekstre tipi | Yöntem | Fitokimyasal bileşik | Referans |
|------------------|-------------|--------|--|-----------------------|
| Yaprak | n-hekzan | GC-MS | Asetofenon Benzalaseton Benzaldehit Feniletıl alkol Benzıl alkol α -metıl-benzıl alkol (S)-Benzen propanoık asıt 2,3-Dıhıdrobenzofuran Benzoık asıt α -Bısabolol L-Borneol 3-fenıl-2-Bütanon Kafur Karvakrol (-)-Karvon Ökalıptol β -Sıtronellol Sıtral Klovandıol Kumarın 4-İzopropılbenzoık asıt β -Sıklosıtral cis-Sıklodeken | Heıdarı ve ark., 2020 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | 1,2-Sikloheksandiol Dihidro-aktinidiolid Dihidro-aktinolid cis-Dihidrokarvon trans- Dihidrokarvon Dihidrokarveol Dihidrodehidro- β -ionone Dillapiol Elemisin Estragol α -Eudesmol β -Eudesmol Öjenol Farnesilaseton 2-Furanmetanol Furfural Geranil aseton β -Gurjunene (E,E)-2,4-Heptadienal 6-Metil-3,5-heptadien-2-on Heptanal (Z)-4-Heptenal Hekzadekanoik asit Hekzahidrofarnesil aseton Hekzanoik asit 1-Hekzanol (E)-2-Hekzenal 2-Hekzen-1-ol (Z)-3-hekzenol 3-Hekzenil-benzoat cis-3-Hekzenil benzoat 2-hidroksisikloheksanon 4-Vinilfenol (E)- β -Ionen 3-Metilkateşol Metiletilmaleimid Miristisin trans,trans,trans-Nona-2,4,6- trienal 3,7-dimetil-1-okten 4-Metil-2-pentenolid Dibütil ftalat Piperitenon Fenol trans-Fitol Pulegon | |
|--|--|---|--|

| | | | | |
|--------|-----------|-------|---|-----------------------|
| | | | Safranal α -Terpinen α -Terpineol Terpinen-4-ol α -Terpinolen Timol 2-Metoksi-4-vinilfenol | |
| Yaprak | Kloroform | GC-MS | 1,3-dimetil-benzen Etilbenzen Etil sikloheksan cis-1,2-Dimetilsikloheksan Propilsiklopentan Dekan 3,8-Dimetildekan Dokozan Dodekan Eikozan 4-Etiloktan Heksadekan 3-Metilnonan 5-Metilnonan 5-Metilundekan Nonadekan Oktadekan Tridekan Tetradekan Undekan | Heidari ve ark., 2020 |
| | Su | GC-MS | 2-Hidroksi-2-siklopenten-1-on 4-Kloro-3-metilbüt-2-en-1-ol 2,3-Dihidro-3,5-dihidroksi-6-Metil-4H-piran-4-on Kateşol 1,4:3,6-Dianhidro- α -D-glukopiranoz 1-(3,6,6-Trimetil-1,6,7,7a-tetrahidrosiklopenta[c]piran-1-il)etanon | Ucar ve ark., 2018 |
| | Metanol | GC-MS | Hidroksi-asetik asit, metil ester Metil glikolat 1,4:3,6-Dianhidro- α -D-glukopiranoz | Ucar ve ark., 2018 |

| | | | | |
|--------|----|-------|--|----------------------|
| | | | <p>1-(3,6,6-Trimetil-1,6,7,7a-tetrahidrosiklopenta[c]piran-1-il)etanon 1-Etil-3,5-Dimetilbenzen 2-Etil-1,3-dimetilbenzen 1-dodekanol 2,4-bis(1,1-dimeteil)- Fenol 2-Propenoik asit, n-tridesil ester (-)-loliolid Hekzadekanoik asit, metil ester Hekzadekanoik asit, Seselin 1-Metoksi-1,3-sikloheksadien (Z,Z,Z)-9,12,15-Oktadekatrienoik asit, metil ester Neofitadien Oktadekanoik asit, metil ester Etil linoleolat 2H-1-Benzopiran-2-on, 7-metoksi-6-(3-metil-2-bütenil) Bravelin 1-(P-florofenil)-2,3-dimetil naftalin 3-Keto-isosteviol Kaur-16-en-18-oik asit, 13-hidroksi, metil ester, (4.alfa)-(+/-) 1-nafto[2,1-b]furan-2-il-2-naftol Vitamin E</p> | |
| Yaprak | Su | GC-MS | <p>Oktadekanoik asit, (2-fenil-1,3-dioksolan-4-il)metil ester, cis- 2-Miristinoil pantethein Strychane, 1-asetil-20α-hidroksi-16-metilen 2,6,10-trimetil-dodekan 3-etil-5-(2-etilbütül)-oktadekan</p> | Shende ve ark., 2018 |

| | | | | |
|--------|-----------|-----|---|-----------------------|
| | | | <p>2,6,10-trimetil-tetradekan 2-Miristinoil pantethein cis-13-Eikozenoik asit Dodekan 3,7,11-trimetil-1-Dodekanol Geranilizoalerat 2-(oktadesiloksi)-etanol 5,8-dietil-dodekan Tetradekan 2,6,10,15-tetrametil-heptadekan 3-metil-pentadekan Hekzadekan Heptakozan Oktadekan (Z)-2-(9-oktadeseniloksi)-etanol (3β,5α)-2-metilen-kolestan-3-ol n-Hekzadekanoik asit Estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol Fitol (Z,Z,Z)-9,12,15-Oktadekatrienoik asit Ursolik aldehit β-Sitosterol Betulin 1,2,3,3a,4,5,6,6a,7,8,11,12-dodekahidro-3-(1-metiletil)-12-hidroksi-siklopenta[d]antrazen-8,11-dion (3β,15α,16α,21β,22α)-Olean-12-en-3,15,16,21,22,28-hekzol Retinoil-β-glukuronid 6',3'-lakton</p> | |
| Yaprak | Etanol:Su | NMR | <p>5,7,4'-Trihidroksi-3,6-dimetoksiflavon-3'-O-β-D-ksilopiranosit Kemferol Kersetin Platanozit Tilirosit Afzelin Kersitrin</p> | El-Alfy ve ark., 2008 |

| | | | | |
|--------|------------------|-------|--|-------------------------------|
| | | | Hiperozit Nikotiflorin Rutin p-kumarik asit Kriptoklorojenik asit | |
| Yaprak | Uçucu bileşen | GC-MS | 1,3-Pentadien 1,4- Pentadien 2,2-Metil propenal Asetik Asit 2-bütanon 2,3-Metil pentanon 2-Metil furan 3-Metil-2-büten-1-ol 3-Hekzin-2,5-diol 2-Bütenal 1-Penten-3-on Pentanal 2-Etil-furan 2,5-dimetil furan 3-penten-2-on 2-Pentenal 2-Penten-1-ol 3-metil-2-Bütenal Hekzenal Hekza-metil-siklotrisiloksan 2-Hekzenal 3-Hekzen-1-ol Etil-Benzen 2-Hekzen-1-ol 1,2-dimetil Benzen Hekzanol 1-kloro-heptan 1,4-dimetil benzen 4-Heptenal Heptanal 2,4-Hekzadienal Nonan 5,5-dimetil-furanon 2-Heptenal Benzaldehit 6-metil-5-hepten-2-on Fenkon 2-pentil-furan Trans-2,2-pentenilfuran 2,4-Heptadienal Oktanal | Kaytanlıoğlu ve ark., 2022 |

| | | | | |
|----------|---------|---------------------|---|--------------------------|
| | | | 1,2-diklorobenzen α -Terpinen Metil-Benzen 1-metil-4-Benzen 3,4-dimetil-5-Furandion 1-P-mentha-1,8-dien Benzil alkol cis-Osimen α -Pinen δ 3-Karen 1-fenil-Etanon 3,5-Oktadien-2-on Nonanal Dekanal 4-fenil-2-Bütanon Hezadekan | |
| Yaprak | Su | GC-MS, LC-DAD-MS/MS | Benzaldehit Palmitik asit 2,4-ditert-bütilfenol Stearik asit Oktadekanoik asit Linoleik asit Linolenik asit Kemferol | Dogan ve Anuk, 2019 |
| Tomurcuk | Metanol | NMR | Kemferol 3-O- α -L-(2"-E-p-kumaroil)-ramnopiranosit Tilirozit Kemferol 3-O- α -L-(2",3"-di-E-p-kumaroil)-ramnopiranosit Kafeik asit | Mitrokotsa ve ark., 1993 |

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmaların daha çok çınar yaprağına odaklandığı ve zengin fitokimyasal içeriğinin farmakolojik etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat, yapılan bu çalışmalar hala sınırlı seviyededir. Çınar yaprağının yanında bitkinin değişik kısımlarının da farmakolojik etkilerinin araştırılması oldukça önemlidir. Bununla birlikte, çınar yaprağındaki biyoaktif maddelerin

daha ileri yöntemler ile araştırılması, tanımlanması, doğrulanması ve izole edilerek karakterizasyonları gerekmektedir. Çınar bitkisi ilaç ve kozmetik endüstrileri için hala keşfedilmeyi bekleyen bir potansiyele sahiptir.

KAYNAKLAR

- Alyasin, S., Maneshian, B., Tanideh, N., Miri, R., Hosseynzadeh, M., Amin, R., ve ark. (2020). The effect of *Platanus orientalis* L. distillate on mouse model of allergic rhinitis. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science* 44: 21-26.
- Bashir, D., Khan, T., Ahmad, T., Shah, A.J. (2023). Antidiarrheal, antisecretory and intestinal smooth muscle relaxant effects of *Platanus orientalis* in mice. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 36 (1): 17-22.
- Dogan, A., Anuk, O.O. (2019). Investigation of the phytochemical composition and antioxidant properties of chinar (*Platanus orientalis* L.) leaf infusion against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Molecular Biology Reports* 46: 3049-3061.
- Doğan, A., Donmez, F., Battal, A., Aslan, A., Anuk, O.O. (2020). Investigation of neurotoxic and immunotoxic effects of the chinar (*Platanus orientalis* L.) tree leaf infusion against ethanol toxicity in rats. *Journal of the Institute of Science and Technology* 10 (2): 778-787.
- Doğan, A., Dönmez, F., Anuk, Ö. O. (2020). Evaluation of the erythrocyte fragility, haematological parameters and antioxidant properties of *Platanus orientalis* leaf infusion against ethanol toxicity in rats. *Alinteri Journal of Agriculture Science* 35 (1): 22-28.
- El-Alfy, T.S., El-Gohary, H.M., Sokkar, N.M., Sleem, A.A., Al-Mahdy, D.A. (2008). Phenolic constituents of *Platanus orientalis* L. leaves. *Natural Product Communications* 3 (2): 199-203
- Haider, S., Nazreen, S., Alam, M.M., Hamid, H., Alam, M.S. (2012). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Platanus orientalis* Linn. and its ulcerogenic risk evaluation. *Journal of Ethnopharmacology* 143 (1): 236-240.
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., Mousavi, S. (2011). Antinociceptive study of extracts of *Platanus orientalis* leaves in mice. *Research in Pharmaceutical Sciences* 6 (2): 123-128.

- Heidari, R., Raeisi, A., Pasdaran, A., Hamed, A. (2020). Investigation of chemical composition of oriental plane (*Platanus orientalis* L.) hydrosol and its effects on tissue damage markers and plasma enzymes in short-term consumption. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 6 (4): 243-254.
- Kaytanlıoğlu, E.H.T., Fakir, H., Dönmez, İ.E. (2022). Doğu çınarı (*Platanus orientalis* L.) yapraklarının uçucu bileşenleri. *Turkish Journal of Forestry* 23(2): 141-145.
- Khosropour, E., Attarod, P., Shirvany, A., Pypker, T.G., Bayramzadeh, V., Hakimi, L., ve ark. (2019). Response of *Platanus orientalis* leaves to urban pollution by heavy metals. *Journal of Forestry Research* 30: 1437-1445.
- Mitrokotsa, D., Mitaku, S., Demetzos, C., Harvala, C., Mentis, A., Perez, S., ve ark. (1993). Bioactive compounds from the buds of *Platanus orientalis* and isolation of a new kaempferol glycoside. *Planta Medica* 59 (6): 517-520.
- Niknam, S., Rastegari, A., Bozorgi, M., Vahedi-Mazdabadi, Y., Saeedi, M., Akbarzadeh, T. (2021). *In vivo* evaluation of wound healing properties of *Platanus orientalis* L. *Pharmaceutical Sciences* 28 (2): 275-284.
- Sert, Ş., Kütahyalı, C., İnan, S., Talip, Z., Çetinkaya, B., Eral, M. (2008). Biosorption of lanthanum and cerium from aqueous solutions by *Platanus orientalis* leaf powder. *Hydrometallurgy* 90 (1): 13-18.
- Shende, S., Joshi, K.A., Kulkarni, A.S., Charolkar, C., Shinde, V.S., Parihar, V.S., ve ark. (2018). *Platanus orientalis* leaf mediated rapid synthesis of catalytic gold and silver nanoparticles. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology* 9 (2): 1-7.
- Thai, Q.D., Tchountchoua, J., Makropoulou, M., Boulaka, A., Meligova, A.K., Mitsiou, D.J., ve ark. (2016). Phytochemical study and biological evaluation of chemical constituents of *Platanus orientalis* and *Platanus × acerifolia* buds. *Phytochemistry* 130: 170-181.

- Ucar, E., Eruygur, N., Atas, M., Ergul, M., Ergul, M., Sozmen, F. (2018). Determination of inhibitory activities of enzymes, related to Alzheimer's disease and diabetes mellitus of plane tree (*Platanus orientalis* L.) extracts and their antioxidant, antimicrobial and anticancer activities. *Cellular and Molecular Biology* 64 (11): 13-19.
- Zencirkiran, M., Erken, K. (2012). The effect of different times collecting cutting and auxin treatments of the rooting in *Platanus orientalis* L. (Oriental Plane Tree-Cinar). *Journal of Animal and Plant Sciences* 22 (3): 764-767.

BÖLÜM 11

DOĞU ANADOLU BÖLGESİ'NDE TEDAVİ AMAÇLI KULLANILAN BAZI *ALLIUM* TÜRLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE FİTOKİMYASAL KOMPOZİSYONU

Doç. Dr. Aydın Şükrü BENGÜ¹

Doç. Dr. Abdullah DALAR²

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE³

Prof. Dr. Yusuf UZUN⁴

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373018>

¹Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Bingöl, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-7635-4855>, abengu@bingol.edu.tr

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0080-2519>, dalar.abdullah@gmail.com

³ Hakkari Üniversitesi, Yüksekova Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, <https://orcid.org/0000-0001-6154-6603>, mukemre.muzaffer@gmail.com

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Bölümü, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0537-4517>, y.uzun@yyu.edu.tr

Bu araştırma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TSA-2017-5562 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

1. GİRİŞ

Bitkisel kökenli doğal ürünler zengin bir biyoçeşitlilik, lokal flora ve faunaya sahip olan Doğu Anadolu Bölgesi'nde kanser, karın ağrısı, diyabet vb. hastalıkların tedavisi ve/veya önlenmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Dalar ve Mukemre, 2018). Bu bitkisel hammadde kaynakları içerisinde, yaygın vejetasyon ağı ve gıda amaçlı yoğun kullanımı sayesinde *Allium* türleri nicelik açısından yüksek seviyelerde geleneksel tıbbi tedavide kullanılmaktadır (Fırat, 2015; Ekşi ve ark., 2020). *Allium* türleri ile ilgili etnobotanik bilgiler etnofarmakolojik olarak incelenmiş ve terapötik-nötrasötik potansiyelleri kısmen doğrulanmıştır (Rahman, 2007; Corto-Martinez ve ark., 2007; Santhosha ve ark., 2013).

Bilimsel literatür yabancı olarak yetişen 600 adet *Allium* türünü kayıt altına almış ve bunlardan sadece soğan (*Allium cepa*) ve sarımsak (*Allium sativum*) türlerinin dünya genelinde çeşitli etnik topluluklar tarafından kültüre alındığını bildirmektedir (Putnik ve ark., 2019; Ekşi ve ark., 2020). Soğan ve sarımsak türleri ile ilgili kromatografik ve biyoaktivite çalışmaları bu doğal kaynakların kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli metabolik hastalıkların tedavisinde etkili biyoaktif bileşenler içerdiklerini ortaya çıkarmışlardır (Lanzotti, 2006; Schmidt ve ark., 2014).

Yaylacılık ve yarı konar-göçer kültürünün uzun dönemler boyunca etkili olması Doğu Anadolu Bölgesi'nde soğan ve sarımsak haricindeki çeşitli yabancı *Allium* türlerinin yöresel gıda kültürü (otlu peynir, turşu vb.) ve diyabet başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde etkin

ve yoğun kullanımını sağlamıştır. Bu yabancı *Allium* türleri içerisinde en yaygın kullanım *A. kharputense*, *A. affine*, *A. shirnakiense* ve *A. akaka* türlerinde tespit edilmiştir (Fırat, 2015) ve bilimsel literatürde bu bitki türlerinin kromatografi ve biyoaktiviteleri ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada *A. kharputense*, *A. affine*, *A. shirnakiense* ve *A. akaka* türlerinin toprak altı (soğan) örneklerinden elde edilen infüzyon ve etanol-bazlı liyofilize ekstraktların diyabet ilintili alfa-glukozidaz, alfa-amilaz ve pankreatik lipaz enzimlerini baskılama potansiyelleri, antioksidan kapasiteleri ve fitokimyasal kompozisyonları test edilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Bitki materyallerinin Toplanması, Kurutulması ve Ekstraksiyon Ön Hazırlık İşlemleri

Bu çalışmada kullanılan bitki materyalleri vejetasyon dönemi ve yöre halkının tıbbi amaçlar için bitki topladığı aylar dikkate alınarak on 12 Mayıs 2017 tarihinde (GPS coordinates 37° 51' 255" N 043° 09' 857" E) bitkinin doğru teşhisi ve çalışmaların aksamadan yürütülebilmesi için yeterli miktarda toplandı. Araziden toplanarak bez torbalar içerisinde, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Van Pharmacautical Herbarium (VPH)'una getirilen bitki örnekleri teşhis edildi ve daha sonra, farklı bitki türleri ile karışmasını önlemek amacıyla tek tek ayıklandı. Bitki örnekleri toz, kir, zararlılar ve

kontaminasyonlardan etkin madde kaybını minimize edecek şekilde arındırıldı. Herbaryum hazırlık odasında serilen kurutma kağıtları üzerine yerleştirilen bitki materyalleri (soğan örnekleri), yöre halkının bitkisel ilaç elde etmek için kullandığı gölgede havayla kurutma yöntemi ile kurutuldu. Bitkilerin kurutulmasında kullanılan kurutma kağıtları gün aşırı değiştirildi ve 21 gün boyunca gölgede kurutulan bitki materyalleri kauçuk eldiven kullanılarak küçük parçalara ayrıştırıldı. Bitkisel materyalin çözücü ile daha iyi bir şekilde etkileşmesini sağlayan geniş ekstraksiyon alanı elde etmek amacı için bitki parçacıkları, öğütücü yardımı ile toz materyal haline getirildi ve elde edilen toz bitki materyalleri plastik kaplara konulup, kapak parafilm ile kapatıldı. Bitki materyalleri analiz işlemlerine başlanana kadar, +4 °C’de saklandı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Ekstraksiyon

2.2.1.1. Liyofilize Etanol Ekstrelerinin Hazırlanması

Bitki türlerinden elde edilen etanol ekstreleri Dalar ve Konczak (2013)’ın metodunun modifiye edilmiş şekline göre hazırlanmıştır. Özetle, öğütülmüş soğan numunesinden 100 gr tartılarak, bir cam behere konuldu ve 1 lt etanol (80%) ile ekstre edilerek, beherin üzeri alüminyum folyo ile kapatıldı. +4 °C’de, 2 saat süreyle çalkalayıcıda homojenize edilen karışım, daha sonra santrifüj cihazına yerleştirildi. Homojenize karışım 20 dk. boyunca, 10 000 rpm’de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 µm’lik hidrofilik filtreden geçirilerek evaporatör yardımıyla +37 °C’de çözücünden

arındırıldı. Elde edilen yoğunlaştırılmış fraksiyonlar, $-51\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilizatör cihazında 5 gün süreyle bekletildi. Elde edilen liyofilize etanol ekstreleri, analiz işlemlerine başlanana kadar, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

2.2.1.2. Liyofilize İnfüzyon Ekstrelerinin Hazırlanması

Öğütülmüş soğan örneklerinden 100 gr alınarak 1000 ml kaynatılmış saf su eklenerek homojenize edilerek, 5-6 dk inkübe edildi. Homojenize karışım daha sonra santrifüj cihazına yerleştirildi. Homojenize karışım 20 dk. boyunca, 10 000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 'lik hidrofilik filtreden geçirilecek evaporatör yardımıyla $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de çözücüden arındırıldı. Elde edilen yoğunlaştırılmış ham infüzyon fraksiyonları, $-51\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilizatör cihazında 3 gün süreyle bekletildi. Elde edilen liyofilize infüzyon ekstreleri analiz işlemlerine başlanana kadar, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

2.2.2. Total Fenolik İçerik

Bitki ekstrelerinin total fenolik içerikleri Folin-Ciocalteu indirgeme metodununa (Dalar ve Konczak 2013) göre belirlendi. Saf su ile seyreltilmiş bitki ekstrelerinden $25\text{ }\mu\text{l}$, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra, üzerine daha önceden saf su ile seyreltilmiş (1:10 h/h) Folin-Ciocalteu reaktif solüsyonundan $125\text{ }\mu\text{l}$ eklendi ve 3 dakika süreyle çalkalayıcıda bekletildi. Bunu müteakip, askorbik asit tashihi/düzeltilmesi (ekstredeki askorbik asit değerinin, total indirgeme değerinden düşülmesi) için, spektrofotometre kullanılarak 600 nm 'de

absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Daha sonra, mikrotablaya 125 µl Na₂CO₃ eklendi ve 12 dakika süreyle çalkalayıcıda bekletildi. 600 nm’de absorbans ölçümü yapıldıktan sonra, Gallik asit standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, bitki ekstrelerindeki Folin-Ciocalteu indirgeme (FCR) gücü, mg Gallik asit eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.3. Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

2.2.3.1. Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü (FRAP) Metodu

Bitki ekstrelerinin ferrik indirgeme kapasitelerinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013) metoduna göre yürütüldü. Öncelikli olarak; 300 mmol/l’lik asetat tamponundan 10 ml, 20 mmol/l’lik FeCl₃’ten 10 ml ve 10 mmol/l’lik TPTZ solüsyonundan 1 ml içeren FRAP reaktif solüsyonu hazırlandı. Saf su kullanılarak seyreltilen bitki ekstrelerinden 10 µl, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra üzerine 200 µl FRAP reaktif solüsyonu eklendi ve 15-20 saniye kadar çalkalayıcıda bekletildi. 8 dakika bekletilme işleminden sonra, spektrofotometre kullanılarak 600 nm’de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Bitki ekstrelerinin total indirgeme kapasitesi, Fe²⁺’nin standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, µmol Fe²⁺/g kuru ağırlık olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.3.2. Oksijen Radikali Absorbans Kapasitesi (ORAC) Metodu

Oksijen radikali süpürme kapasitesinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013) metoduna göre gerçekleştirildi. İlk olarak; fosfat tamponu (75 mM, pH:7.0) kullanılarak, floresin (120 nM) ve AAPH [(2,2-azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorid] (360 mM) hazırlandı. 96 havuzlu mikrotablaya, kontrol ve fosfat tamponu ile seyreltilmiş bitki ekstraksiyonlarından 20 µl eklendi ve +37 °C'ye ayarlanmış bir floresens spektrofotometreye yerleştirildi. Daha sonra, 120 µl floresin mikrotablaya eklendi. Bunu müteakip, 20 µl AAPH mikrotablaya eklendi ve floresens ölçümleri başlatıldı. Floresens sıfırlanincaya ve kinetik eğri oluşturuluncaya kadar dakikada bir floresens (eksitasyon dalga boyu 495 nm ve emisyon dalga boyu 515 nm) ölçümleri kaydedildi. Kinetik eğrinin altındaki bölge hesaplandı ve kontrol örneği kullanılarak standardize edildi. Tüm ölçümler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Bitki ekstralarının oksijen radikal absorbans kapasiteleri Troloks'un standart eğrisi kullanılarak, µmol Troloks eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak belirlendi.

2.2.4. Diyabet İlihtili Enzimlerin İnhibisyon Seviyelerinin Belirlenmesi

2.2.4.1. α-Amilaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Ekstrelerin α-amilaz enzimini inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi işlemi Dalar ve Konczak (2013)'e göre gerçekleştirildi. Deney Tip 1-A: DFP ile muamele edilmiş porsin pankreasından elde edilmiş α-amilaz enzimi ve Wako Amilaz-Test kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Deneyin yürütülebilmesi için fosfat tamponu hazırlandı. Bunun için; 20

mM NaH₂PO₄ ve 6.7 mM NaCl ayrı ayrı birer litre saf suda çözüldükten sonra karıştırıldı ve pH'ı 6.9' a ayarlandı. Ekstreler 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edildi ve enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirildi. Deney, 200 µl nişasta örneği (0.4 mg/ml) ve fosfat tamponu kullanılarak, çözünmüş 100 µl ekstre oda sıcaklığında kuartz küvete yerleştirilmesi ile başlatıldı. Daha sonra, fosfat tamponu ve 50 µl α-amilaz enzimi (1ünite/ml) küvete yerleştirilerek, toplam hacim 500 µl'ye tamamlandı. Karışım homojenize edilerek ve enzimatik tepkimenin gerçekleşmesi için oda sıcaklığında 3 dakika bekletildi. Tepkime, karışıma %0.1'lik HCl'den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Daha sonra, iyodin reaktif solüsyonundan (Wako amilaz kiti) 200 µl eklendi ve karışım homojenize edildi. Nişasta konsantrasyonunda, α-amilaz enziminin aktivitesinden dolayı meydana gelen düşüş, spektrofotometre kullanılarak 660 nm'de absorbans ölçümü yapılarak tespit edildi. Bitki ekstrelerinin α-amilaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi.

İnhibisyon (%) = $[(ACB-AC) - (ASB-AS)] / (ACB - AC) \times 100$. (ACB : Enzim eklenmemiş kontrol, AC : Kontrol, ASB : Enzim eklenmemiş örnek, AS: Enzim eklenmiş örnek). Ekstrelerin inhibisyon etkisi IC₅₀ (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α-amilaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.2. α -Glukozidaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki örneklerinin α -glukozidaz enzimini inhibe etkisinin belirlenmesi işlemi, sakaroz hidrolizi sonucu açığa çıkan glukozun miktarının ölçülmesi esasına dayanarak (Dalar ve Konczak, 2013) yürütülmüştür. Öncelikle; α -glukozidaz enzimi kaynağı olarak, sıçan bağırsaklarından elde edilen aseton ekstresinden ham enzim hazırlandı. Bunun için aseton ekstresinden 100 mg tartıldı ve üzerine 0.1 M maleik asit (pH: 6.0) tamponundan 1 ml eklendi. Enzim karışımı daha sonra ultrasonikatör yardımı ile 6 dakika süreyle homojenize edildi. Homojenize edilen enzim karışımı, 30 dakika süreyle, 3 bin rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant çökeltiden ayrılarak ve maleik asit tamponu ile %50 seyreltilerek deney için hazır hale getirildi. Maleik asit tamponu içinde çözünen liyofilize bitki numuneleri 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edildi ve enjektör yardımı ile 0.45 μ m'lik hidrofilik filtreden geçirilerek filtre edildi. Deney eşit miktardaki bitki ekstraları, enzim solüsyonu ve %2'lik sakaroz şekerinin karıştırılması ile başlatıldı. Su banyosunda 1 saat süreyle +37 °C'de bekletilen karışım, daha sonra 10 dakika süreyle 100 °C'de kaynatıldı. Bu karışımdan 20 μ l alındı ve renklendirici reaktif solüsyona (Glukoz C2 Test kiti) eklendi. Daha sonra bu karışım 5 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edildi ve spektrofotometre yardımı ile 505 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Bitki ekstralarının α -glukozidaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[(A_{CB}-A_C) - (A_{SB}-A_S)] / (A_{CB} - A_C) \times 100$. (A_{CB} :

Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol, A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S : Enzim eklenmiş örnek). Bitki örneklerinin inhibisyon etkisi IC_{50} (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α -glukozidaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.3. Pankreatik Lipaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki örneklerinin pankreatik lipaz enzimini inhibe etme aktivitesinin belirlenmesi Dalar ve Konczak (2013)'a göre yapıldı. İlk olarak porsinden elde edilmiş pankreatik lipaz enziminden, 0.085 g alındı ve 1 ml McIlvaine tamponu (0.1 M Sitrik asit + 0.2 M Disodyum fosfat, pH: 7.4) içinde çözdürüldü. 10 000 rpm hızında, 10 dakika süreyle santrifüj edilen enzim solüsyonundan supernatant alındı ve deneyde kullanılmak üzere saklandı. Deney 50 μ l bitki ekstresi ve 0.1 mmol 4-MUO (4-methylumbelliferyl oleate)'dan 100 μ l'nin kuartz küvete alınması ile başlatıldı. Karışıma 50 μ l enzim solüsyonu eklendi ve tüp karıştırıcı yardımı ile homojenize edildi. Daha sonra bu karışım 20 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edildi. Tepkime, 0.1 N HCl'den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Karışımın pH'sı, 0.1 M Sodyum sitrat'tan 2 ml eklenmesi ile 4.3'e ayarlandı. Daha sonra bu karışımda, pankreatik lipaz enziminin açığa çıkardığı 4-metilumbelliferonun miktarı, floresens spektrometre yardımı ile florometrik olarak ölçüldü. Bitki ekstrelerinin pankreatik lipaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[1 - (F_S - F_{SB}) / (F_C - F_{CB})] \times 100$. (F_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, F_C : Kontrol, F_{SB} : 4-MUO eklenmemiş örnek, F_S

:Enzim eklenmiş örnek). Bitki örneklerinin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören pankreatik lipaz inhibitörlerinden Orlistat kullanıldı.

2.2.5. Fitokimyasal İçeriğin Belirlenmesi

2.2.5.1. Hidrofilik Bileşiklerin Analizi

2.2.5.1.1. Hidrofilik Bileşiklerin HPLC-DAD ile Analizi

Liyofilize ekstrelerde bulunan hidrofilik bileşiklerin tanımlanması ve konsantrasyonlarının belirlenmesi işlemleri Dalar ve Konczak (2013)'a göre, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Analitik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi +30 °C'de yürütüldü ve örnekler 250 nm, 280 nm, 326 nm, 370 nm ve 520 nm dalga boylarında kontrol edildi. Çalışmada HPLC'ye özgü fenolik bileşik standartları kullanıldı. Analiz işlemi için HPLC'ye yüklenen tüm bitki ekstreleri ve standartlar enjektör yardımı ile 0.22 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilerek filtre edildi. Hidrofilik bileşiklerin tanımlanması işlemi, ko-kromatografi, fenolik bileşik standartlarının spektral karakteristikleri ve geliş zamanları ile mukayese edilmesi sonucu gerçekleştirildi. Kuantitatif analizler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.5.1.2. Hidrofilik Bileşiklerin LC-PDA-MS/MS ile Analizi

Sıvı kromatografisi kütle spektrometresi analizleri Dalar ve Konczak (2013)'a göre; dört parçalı çözücü iletim sistemi, kolon fırını ve çoklu fotodiyod dedektör (PDA) ile donanımlı, Quantum triple stage

quadrupole (TSQ) kütle spektrometresi (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, ABD) ile yürütüldü. Çoklu fotodiyod dedektörü, 190-520 nm aralığında bulunan verileri elde etmede kullanıldı. Kütle spektrometresi analizleri; tam tarama ve hedef reaksiyon görüntüleme (SRM) modları kullanılarak yürütüldü. Çalışmada incelenen ekstre 1 mg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Kütle spektrumu için gerekli olan iyonlar elektrosprey kaynağı kullanılarak elde edildi. Analiz işlemleri için pozitif ve negatif modlar kullanıldı. Pozitif mod optimizasyonu için kuersetin-3-glikozit ve negatif mod optimizasyonu için klorojenik asit kullanıldı.

2.2.6. İstatiksel Analiz

Çalışma sonuçları en az 3 tekrarlı ve birbirinden bağımsız deneyler ve ilgili standart sapmalar sonucunda elde edildi. Verilerin anlamlandırılması işlemi, $p < 0.05$ düzeyinde, tek yönlü varyant analizi ve Bonferroni

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

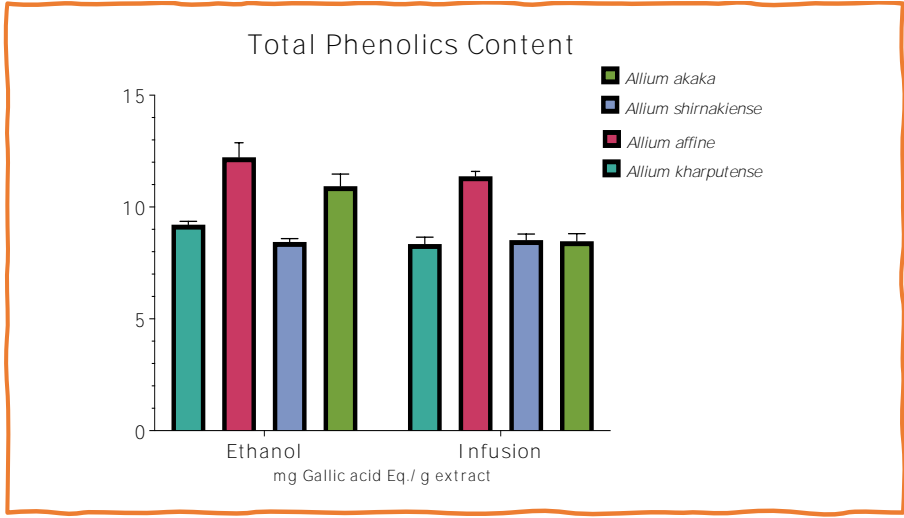
Çalışmada materyal olarak kullanılan *Allium* türlerine ait temel bilgiler ve etnobotanik açıdan kullanımı Tablo 1' de sunulmuştur. Geleneksel tıbbi tedavide infüzyon şeklinde hazırlanan soğan örnekleri özellikle diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Bundan dolayı bu çalışmada hem geleneksel kullanım yöntemi hem de bilimsel literatürde yaygın bir kullanım alanına sahip olan organik çözügen bazlı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 1. Çalışmada materyal olarak kullanılan *Allium* türlerine ait temel ve etnobotanik bilgiler

| | <i>Allium kharputense</i> Freynt & Sint. | <i>Allium affine</i> Ledeb. | <i>Allium shirnakiense</i> L.Behçet & Rüstemoğlu | <i>Allium akaka</i> S.G.Gmel. |
|------------------|---|---|--|---|
| Ömür | Çok yıllık | Çok yıllık | Çok yıllık | Çok yıllık |
| Yapı | Otsu | Otsu | Otsu | Otsu |
| Habitat | Tarla | Yamaçlar | Kayalık yamaç | Kayalık |
| Yükseklik | 1000-2200 m | 500-3200 m | 1700-2200 m | 1650-3400 m |
| Endemik | Endemik değil | Endemik değil | Endemik | Endemik değil |
| Element | İran-Turan | İran-Turan | İran-Turan | İran-Turan |
| Türkiye dağılımı | Doğu Anadolu | Doğu Anadolu | Hakkari ve Van | Doğu Anadolu |
| Genel Dağılımı | Kuzeybatı İran ve Kuzey Irak | Lübnan, Suriye, ve Kafkasya | Türkiye | Ermenistan, Azerbaycan ve Kuzeybatı İran |
| Lokalitesi | C9 Van: Çatak, Konalga köyüne bağlı Tanrıverdi mezrasının kuzeyi (Zeviçal), step. | C9 Van: Çatak, Konalga köyüne bağlı Tanrıverdi mezrasının kuzeyi (Zeviçal), step. | C9 Van, Çatak, Konalga köyüne bağlı Dereiçi mezrası | C9 Van: Çatak, Konalga köyünün Koltutan mezrası |
| Vejetasyon | Mayıs-Temmuz | Mayıs-Temmuz | Mayıs-Haziran | Mayıs-Haziran |
| Yöresel | Soğan, soryaz | Soğan, pıvaza se | Guhbizin | Guhbizin |
| Toplanma | Mayıs-Temmuz | Mayıs-Temmuz | Mayıs-Haziran | Mayıs-Haziran |
| Kullanılan kısım | Soğan | Soğan | Soğan | Soğan |
| Kullanım amacı | Diyabet | Diyabet | Diyabet | Diyabet |
| Kullanım şekli | Çiğ şekilde veya infüzyon | Çiğ şekilde veya infüzyon | Çiğ şekilde veya infüzyon | Çiğ şekilde veya infüzyon |

3.1. Ekstrelerin Total Fenolik ve Antioksidan Kapasiteleri

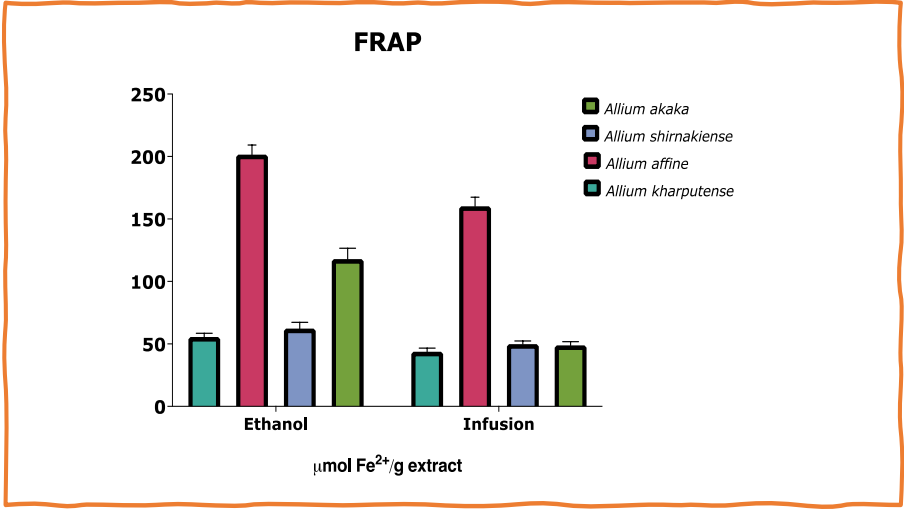
Ekstrelere ait total fenolik içerik ve antioksidan kapasiteleri Şekil 1-3'te sunulmuştur.



Şekil 1. Total Fenolik İçerik

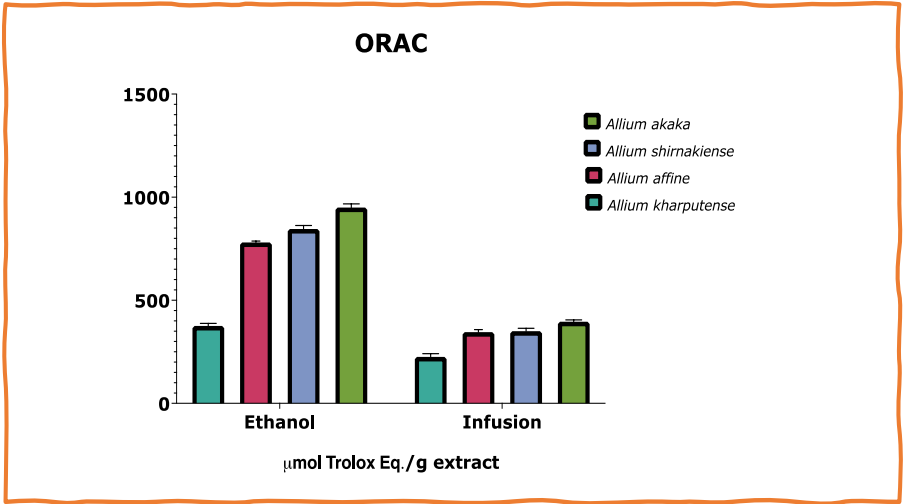
Total fenolik içerik bakımından etanol ve infüzyon ekstraları istatistiksel açıdan benzer değerler tespit edilmiştir. En yüksek içerik *A. affine* etanol ve infüzyon ekstralarında tespit edilmiş olup, diğer soğan örneklerinde benzer içerik değerleri belirlenmiştir (Şekil 1).

Ekstralar ait total indirgeme kapasiteleri incelendiğinde total fenolik içerik analizine benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bununla beraber, *A. akaka* etanol ekstresi infüzyon ekstresine göre yaklaşık olarak 2,5 kat daha fazla aktivite değeri göstermiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Total İndirgeme Kapasitesi

ORAC değerleri göz önüne alındığında, etanol ekstraları istatistiksel açıdan bariz bir şekilde infüzyon ekstralarına göre daha fazla aktivite göstermiştir. Ayrıca en yüksek sonuçlar *A. akaka* ekstralarında tespit edilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Oksijen Radikali İndirgeme Kapasitesi

3.2. Ekstrelerin Enzim İnhibisyonu Aktiviteleri

Ekstrele ait enzim inhibisyonu sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur. Genel olarak sonuçlar değerlendirildiğinde etanol çözügeninin su çözügenine göre daha etkin enzim inhibitörlüğü özelliği gösterdiği göze çarpmaktadır.

Alfa-amilaz enzimi inhibisyonu sonuçlarına göre kayda değer bir aktivite gözlenmemiştir. Pozitif kontrol Akarboza göre ekstreler inaktif olarak tespit edilmiştir. Alfa-glukozidaz enzim inhibisyonu sonuçlarına göre orta seviyede enzim inhibisyonu kapasiteleri belirlenmiştir. En yüksek inhibisyon aktivitesi *Allium akaka* ve *A. affine* ekstrelerinde gözlenmiştir. Pankreatik lipaz inhibisyonu sonuçları alfa-glukozidaz inhibisyonu sonuçları ile paralellik göstermekte olup en yüksek sonuç *Allium akaka* ekstresinde belirlenmiştir.

Tablo 2. Enzim inhibisyonu aktiviteleri

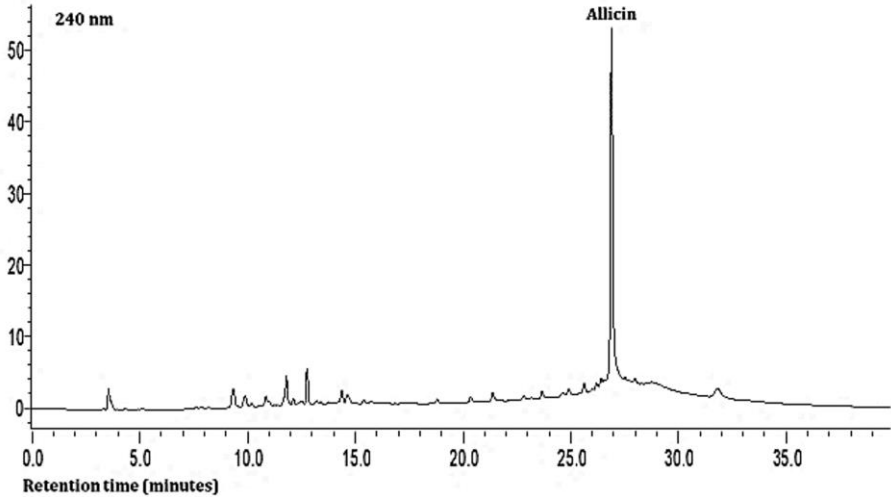
| Alfa-amilaz İnhibisyonu (IC-50; mg/ml) | | | | |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|
| | <i>Allium kharputense</i> | <i>Allium affine</i> | <i>Allium shirnakiense</i> | <i>Allium akaka</i> |
| Etanol | 3.2±0.1a | 3.9±0.2c | 3.0±0.1a | 3.6±0.1b |
| İnfüzyon | 2.9±0.0a | 3.5±0.3b | 2.8±0.1a | 2.9±0.4a |
| Pozitif Kontrol (Akarboz) | 0.22±0.03 | | | |
| Alfa-glukozidaz İnhibisyonu (IC-50; mg/ml) | | | | |
| | <i>Allium kharputense</i> | <i>Allium affine</i> | <i>Allium shirnakiense</i> | <i>Allium akaka</i> |
| Etanol | 2.1±0.2b | 1.8±0.2a | 2.2±0.1b | 1.9±0.2a |
| İnfüzyon | 2.2±0.0c | 1.9±0.1a | 2.4±0.0d | 2.1±0.0b |
| Pozitif Kontrol (Akarboz) | 0.081±0.00 | | | |
| Pankreatik lipaz inhibisyonu (IC-50; µg/ml) | | | | |

| | <i>Allium kharputense</i> | <i>Allium affine</i> | <i>Allium shirnakiense</i> | <i>Allium akaka</i> |
|----------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|
| Etanol | 683.1±58.9b | 617.2±14.6a | 714.6±21.8c | 612.4±34.8a |
| İnfüzyon | 725.2±25.4b | 645.0±11.7a | 789.1±17.2c | 700.0±13.2b |
| Pozitif Kontrol (Orlistat) | 76±1.4 | | | |

Aynı satırdaki farklı harfler ($p < 0.05$) seviyesinde, önemli ölçüdeki farklılığı ifade etmektedir.

3.3. Ekstrelerin Fitokimyasal Kompozisyonu

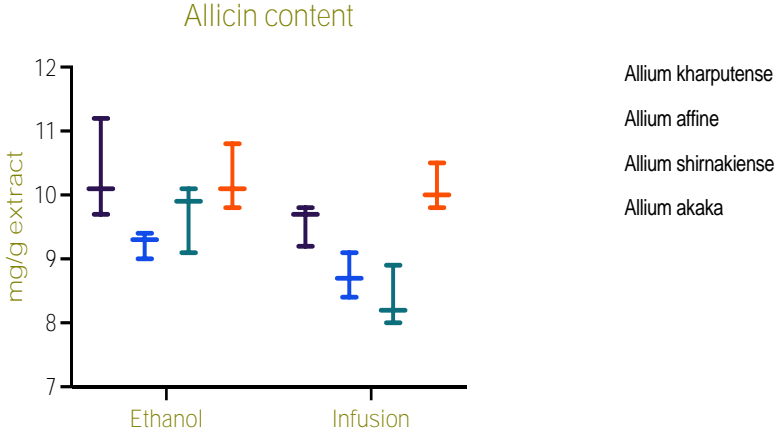
Kromatografik analizler soğan ekstralarında Allicin bileşiğinin baskın kimyasal bileşen olduğunu göstermiştir (Şekil 4). Ekstrelerde ayrıca eser miktarlarda klorocenik asit, rutin, izokersetin ve kersetin fenolik bileşenleri tespit edilmiştir.



Şekil 4. HPLC profili

Allicin içeriği sonuçları değerlendirildiğinde en yüksek değerlerin *A. akaka* ve *A. kharputense* etanol ve infüzyon ekstralarında bulunduğu belirlenmiştir. Bununla beraber, istatistiksel açıdan ekstradaki allicin

içerikleri benzer seviye aralıklarında oldukları tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Ekstrelerin Allicin İçerikleri

Ekstraksiyon prosedüründeki çözügen seçimi bitki matriksinden elde edilecek olan fitokimyasal bileşiklerin nicel ve nitel miktarlarını belirleyen en temel faktörlerden birisidir. Ekstrelerde etanol bileşiğinin hem aktivite sonuçlarında hem de allicin içeriği bakımından infüzyon ekstrelerine göre daha yüksek sonuçlar elde edilmesi bu hususu doğrulamaktadır. Ayrıca ısıtma işleminin aktivite sonuçlarında istatistiksel açıdan bir katkısı olmadığı görülmektedir. Kim ve ark (2010) sonuçlarımıza paralel bir şekilde soğan ekstrelerinde etanol çözügeninin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Fitokimyasal açıdan soğan örnekleri bilimsel literatürde incelendiklerinde allicin bileşiğinin bu çalışmada elde edilen sonuçlara paralel olarak 33 farklı *Allium* türlerinin soğan örneklerinde taksonomik anahtar bileşik olduğu bildirilmiştir (Singh ve ark., 2020). Ekstrelerin düşük anti-amilaz ve

orta seviye anti-glukozidaz özellik göstermeleri sindirim sisteminde oluşabilecek çeşitli yan etkilerin minimize edilmesi (Exteberria ve ark., 2012) açısından önemli bir nokta olarak göze çarpmaktadır. Benzer sonuçlar (Nickavar ve Yousefian, 2009; Schmidt ve ark., 2014) diğer *Allium* türleri ile ilgili yürütülen enzim inhibisyonu raporlarında da belirlenmiştir. Ekstrelerin baskın biyoaktif bileşeni olan allicin bileşiği *Allium* türlerinin başlıca temsil bileşeni olarak kabul edilmekte (Tasci ve ark., 2016) ve yan etkileri төlere edilebilecek seviyelerde etkili enzim inhibitörleri olarak düşünülmektedir (Singh ve ark., 2020).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Doğu Anadolu Bölgesi'nde yabani olarak yetişen ve günlük yaşamda yöre halkı tarafından hem gıda hem de tedavi amaçlı olarak kullanılan *A.akaka*, *A.affine*, *A.kharputense*, and *A.shirmakiense* türlerinin soğan örneklerinden elde edilen geleneksel hazırlanma biçimi (infüzyon) ve organik çözücü bazlı etanol ekstralarının biyolojik aktiviteleri ve fitokimyasal içerikleri ile ilgili ilk bilimsel rapordur. Kromatografik analizler allicin bileşiğinin soğan ekstralarının baskın biyoaktif bileşeni olduğunu göstermiştir. Ekstreler hem hidrojen atom transferi hem de tekli elektron transferi mekanizmaları aracılığıyla yüksek antioksidan aktivite göstermişlerdir. Enzim inhibisyonu bakımından ekstralarda yüksek antilipaz, orta seviye anti-glukozidaz ve düşük anti-amilaz aktiviteleri gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, soğan ekstraları içerisinde özellikle *A. akaka* ve *A. kharputense* ekstralarının fonksiyonel gıda ve biyoterapötik geliştirme çalışmalarında potansiyel kaynaklar olabileceklerine işaret etmektedir.

KAYNAKÇA

- Corzo-Martínez, M., Corzo, N., Villamiel, M. (2007). Biological properties of onions and garlic. *Trends in Food Science and Technology* 18: 609-625.
- Dalar, A., Konczak, I. (2013). Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products* 44: 383-390.
- Dalar, A., Mukemre, M., Unal, M., Ozgokce, F. (2018). Traditional medicinal plants of Ağrı Province, Turkey. *Journal of Ethnopharmacology* 226: 56-72.
- Ekşi, G., Özkan, A.M., Koyuncu, M. (2020). Garlic and onions: An eastern tale. *Journal of Ethnopharmacology* 112675.
- Exteberria, U., Garza, A.L., Campión, J., Martínez, J.A., Milagro, F.I. (2012). Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbohydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 16 (3): 269-297.
- Firat, M. (2015). The Ethnobotanical Usage of Some East Anatolian (Turkey) Allium L. Species. *Manas Journal of Agricultural Veterinary and Life Sciences* 5(1): 80-86.
- Kim, M., Jo, S., Jang, H., Lee, M., Kwon, Y. (2010). Antioxidant activity and α -glucosidase inhibitory potential of onion (*Allium cepa* L.) extracts. *Food Science and Biotechnology* 19: 159-164.
- Lanzotti, V. (2006). The analysis of onion and garlic. *Journal of Chromatography A* 1112 (1-2): 3-22.
- Nickavar, B., Yousefian, N. (2009). Inhibitory Effects of Six Allium Species on α -Amylase Enzyme Activity. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 8: 53-57.
- Putnik, P., Gabrić, D., Roohinejad, S., Barba, F., Granato, D., Mallikarjunan, K., Lorenzo, J., Kovačević, D.B. (2019). An overview of organosulfur compounds from Allium spp.: From processing and preservation to evaluation of their bioavailability, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. *Food Chemistry* 276: 680-691.

- Rahman, M.S. (2007). Allicin and Other Functional Active Components in Garlic: Health Benefits and Bioavailability. *International Journal of Food Properties* 10: 245- 268.
- Santhosha, S.G., Jamuna, P., Prabhavathi, S. (2013). Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: A review. *Food Bioscience* 3: 59-74.
- Schmidt, J.S., Nyberg, N., Staerk, D. (2014). Assessment of constituents in *Allium* by multivariate data analysis, high-resolution α -glucosidase inhibition assay and HPLC-SPE-NMR. *Food Chemistry* 161: 192-198.
- Singh, P., Mahajan, V., Shabeer, T.P., Banerjee, K., Jadhav, M., Kumar, P., Gopal, J. (2020). Comparative evaluation of different *Allium* accessions for allicin and other allyl thiosulphinates. *Industrial Crops and Products* 147: 112215.
- Taşci, B., Kutuk, H., Koca, I. (2016). Determination of alliin and allicin in the plant of *Allium scorodoprasum* L. subsp. *rotundum* by using the infrared spectroscopy technique. *Acta Horticulturae* 1143: 133-138.

BÖLÜM 12

BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN BİYOFARMASÖTİK ÜRÜNLERİN SAĞLIK ALANINDAKİ UYGULAMALARI

Prof. Dr. Mucip GENİŞEL¹

Ecz. Mustafa BOZBOĞA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373077>

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-9339-9334>, mgenisel@agri.edu.tr

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ağrı, Türkiye, mustafabozboga2019@gmail.com

1.GİRİŞ

Yüzyıllardır hastalıkların profilaksisi ve tedavisinde, bitkilerden ya da bitkisel ürünlerden yararlanılmaktadır. Dünyada kullanılan mevcut farmasötiklerin çeyreğinden fazlasının etken maddesini bitki sekonder metabolitleri oluşturmaktadır (Raskin *et al.* 2002; Ma *et al.* 2005). Bununla birlikte son zamanlarda biyoteknolojik yöntemlerle terapötik değere sahip proteinleri arzu edilen miktarda elde etmek için bitkiler, rekombinant mikroorganizmalar, böcekler ve transforme edilmiş memeli hücreleri gibi gen aktarımı yapılan ve bu genlerin amino asit veya proteine dönüştürülebildiği ekspresyon sistemleri kullanılmaktadır (Ma *et al.* 2003, 2005).

Mevcut biyofarmasötiklerin maliyetlerinin yüksek olmasının sebebi; büyük ölçekli üretim, mayalanma, arıtma sistemleri, soğuk hava zincirleri, nakiller ve steril bir şekilde teslimatla ilgili masraflar dahil olmak üzere komplike üretim ve dağıtım şekilleri gibi durumlardan kaynaklanmaktadır. Biyofarmasötiklerin üretim maliyetinin yüksek olması, farklı ve daha avantajlı ekspresyon (ifade) sistemlerinin kullanılması ihtiyacını doğurmuştur. Üretimlerde sahip olduğu yüksek ürün potansiyeli ve kolay yetiştirilebilmeleri gibi avantajlarından dolayı, yeni bir platform olarak bitkiler seçilmiş ve bitki rekombinant ekspresyon sistemlerine yönelim artmıştır. Bu çalışmalar sayesinde transgenik bitkilerden alt birim aşularının geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir (Daniel *et al.* 2001).

Oral yoldan verilen proteinlerin etki yerlerine ulaşmasının önündeki engellerden biri, proteinlerin sindirim kanalında erken parçalanmasıdır. Bilim insanları, protein yapılı ilaçlar için oral dağıtım yöntemlerini geliştirmek amacıyla birçok girişimde bulunmuştur (Park *et al.* 2011; Gupta *et al.* 2013; Pinto Reis *et al.*, 2013; Shaaltiel *et al.* 2015). Bitkilerin sindirimi zor olan hücre çeperi içermesi, bitki hücrelerinin vücut içerisine ilaç dağıtımında ajan olarak kullanılabilmesi fikrini ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla bitki hücrelerinde eksprese edilen biyofarmasötik ürünler, mide ve bağırsaklardaki asit ve enzimlerden korunur. Bitki hücre duvarları ancak bağırsakta sindirildikten sonra dolaşım sistemine geçebilir (Kwon *et al.* 2013; Shaaltiel *et al.* 2015). Bu hücre duvarları, midenin sert koşullarına karşı hücre içeriği için doğal koruma sağlayabilir. Çeşitli araştırmalar, sindirim sistemi yoluyla rekombinant farmasötik proteinler sunmak için bitkilerin bir araç olarak kullanılmasının mümkün olduğunu göstermiştir (Choi *et al.* 2014; Sherman *et al.* 2014; Shaaltiel *et al.* 2015).

Bitki bazlı ekspresyon sistemlerinin diğer ekspresyon sistemleri ile karşılaştırılması yapıldığında; güvenlik, pratiklik ve ekonomik bakımından uygun olması gibi büyük avantajlar sağladığı görülmektedir (Hood *et al.* 1997; Twyman *et al.* 2003). Bununla birlikte bitkilerin biyoreaktör olarak kullanılmasının önünde bazı engeller bulunur; Son ürün kalitesinin heterojenite göstermesi, bitki kaynaklı farmasötik makro moleküllerin iyi üretim uygulamaları şartları altında işleme zorluğu ve biyogüvenlikle ilgili endişeler, bu sınırlamalar arasında sayılabilir. Bilim temelli ayrıntılı çalışmalar ile bu kısıtlamalar

ortadan kaldırılırsa, bitkisel moleküler tarım alanında insanlığın faydalanması için büyük potansiyeller ortaya çıkabilir (Twyman *et al.* 2003).

Bitki kaynaklı rekombinant protein ürünleri arasında aşular, kan faktörleri, hormonlar, büyümeyi düzenleyicileri sayılabilir. Bu tür ürünler için bitkisel sistemler, mikrobiyal hücreler, transgenik hayvan hücreleri, geleneksel sistemler ile karşılaştırıldığında; bitkisel sistemlerin ve dolayısıyla onlardan elde edilen ürünlerin üretim maliyetinin daha düşük olması, uygulama kolaylığı ve güvenlik bakımından avantajlı olduğu değerlendirilmektedir. Ayrıca bitki ekspresyon sistemleri kullanılarak yeni ürünlerin geliştirilmesiyle birlikte, bitkilerle moleküler tarıma ciddi yönelmeler olmuştur (Twyman *et al.* 2003).

1.1. Bitki ekspresyon sistemlerinin avantajları

Rekombinant protein üretiminde bitkilerin diğer ekspresyon sistemlerine göre pek çok avantajı bulunmaktadır. Bunlar;

Prokaryotik ekspresyon sistemleri kullanılarak üretilen protein bazlı ürünlerde post translasyonel modifikasyonlar gerçekleşmediğinden, üretim sonrası ekstra bir maliyet ve iş yükü ortaya çıkarken, bitkiler ökaryotik canlı oldukları için transgenik bitkilerin ekspresyon sistemi olarak kullanılması durumunda bu işlemler doğal olarak bitki bünyesinde meydana gelmektedir.

Transgenik bitkiler ile büyük ölçekli üretimlerde üretim maliyetinin düşük olması, molekül tarım uygulamaları için büyük bir avantajdır.

Bitki bazlı üretim sistemlerinde az sayıda nitelikli personel çalıştırılmasına gerek olduğu için sermaye ve maliyet düşüktür.

Bitki sistemlerinde yapılan çalışmalardaki maliyetin, mikrobik sistemlerin maliyetinin %2-10'u ve memeli hücre kültürleri kullanılarak yapılan çalışmaların maliyetinin %0.1'i kadar olduğu tahmin edilmektedir (Giddings 2001; Twyman et al 2003).

Çok az bitki örneği kullanılarak büyük miktarlarda ürün elde edilebilir. Örneğin; avidin-biotin etkileşimi, doğadaki en güçlü kovalent olmayan etkileşimlerden biridir. Bu nedenle, Avidin ve analogları, biyokimyasal analizler, tanı, afinite saflaştırması ve ilaç sunumunda çok çeşitli uygulamalar için problemler ve afinite matrisleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Jain and Cheng 2018). Bu proteinin doğal kaynağı tavuk yumurtasıdır. Ancak hem maliyet hem de ağırlık bakımından çok fazla tavuk yumurtası kullanılmasının yerine az bir miktar mısır tohumundan aynı miktarlarda avidin elde edilebilmesi, yüksek verimlerde bir protein üretmek için bitki sistemleri ile çalışmanın daha uygun olduğunu ortaya koymaktadır (Hood 1997; Twyman et al 2003).

Üretim alanının artırılması veya azaltılmasının hızı da ifade sistemleri için ticari bakımdan önemli bir avantajdır. Transgenik bir bitki tarlası üretkenliğe bağlı olarak tek bir kuşakta bin kattan daha fazla bitki topluluğu elde edilebilirken, doğal üreme döngüleri kullanılması

sonucu transgenik bir koyun sürüsünün on kat artışını sağlamak yıllar sürebilir. Ayrıca bitkilerde gerekli durumlarda üretim ölçeği kolaylıkla küçültülebilir (Schillberg 2002; Twyman et al 2003).

Bir rekombinant proteinin maliyeti, büyük ölçüde proteinin saflığına bağlıdır. Elde edilmek istenen rekombinant proteinin üretim sonrası saflaştırma ve iyi üretim uygulamalarına harcanan maliyeti, toplam maliyetinin yüzde 85'inden fazladır. Bitkilerden elde edilen aşı ve proteinler çiğ veya az işlenmiş şekilde sebze ve meyve şeklinde alınabildiğinden, bitki ekspresyon yöntemleri maliyet bakımından oldukça avantajlıdır (Mason *et al.* 2002; Twyman et al 2003).

Bitki hücre süspansiyon kültürlerinin ürün geliştirme ve test programları transgenik bitkilere göre daha kısa olduğu için, bu hücre kültürleri ile transgenik bitkilere oranla daha kısa sürede rekombinant proteinler üretilebilir (Fischer *et al.* 1999; Twyman *et al.* 2003).

1.2. Yenilebilir aşular ve terapötik proteinler

Çeşitli hastalıkların kontrol altına alınmasında aşuların önemli rolü vardır. Aşuların geliştirilmesiyle kanser ve otoimmün bozukluklar gibi hastalıkların önlenmesinde umut verici sonuçlar gözlenmiştir. Konvensiyonel aşılarda büyük ölçekli üretim ve etkinlik olmasına rağmen fazla maliyet, fazla zaman alması ve salgınların yeniden ortaya çıkması muhtemeldir (Hilleman, 2002; Sohrab *et al.* 2017). Bu durum, çeşitli hastalıklarla mücadele etmek amacıyla rekombinant aşular ve aşılanmış antijenler için yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Mevcut yöntemlerle üretilen konvensiyonel aşuların daha fazla

maliyet gerektirmesinin yanında zaman, ölçeklenebilirlik bakımından önemli faydalar sağlayabilir (Yusibov *et al.* 2008; Sohrab *et al.* 2017).

Bitki bazlı aşı teknolojisinin amacı, oral yoldan verildikten sonra, spesifik immün yanıt sistemini indükleyerek birçok hastalığa karşı koruma sağlayan yenilebilir aşular üretmektir (Ma *et al.* 2003; Sohrab *et al.* 2017). Günümüzde bitkiler; biyofarmasötik, birçok önemli protein ve enzimlerin üretimi için yeşil fabrika gibi kullanılmaktadır. 1986 yılında transgenik tütün bitkisinden ilk kez insan büyüme hormonu üretilmiştir (Barta *et al.* 1986; Sohrab *et al.* 2017). Bu gelişmeyi, 1989 yılında başka bir araştırma grubunun kompleks fonksiyonel proteinleri uygun bir şekilde birleştiren ve bir antikor ifade eden transgenik bir tütün bitkisini geliştirmeleri takip etmiştir (Hiatt *et al.* 1989; Sohrab *et al.* 2017). Mason ve arkadaşları tarafından 1992’de tütün bitkisinden hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijeni’nin (HBsAg) eksprese edilmesi ile rekombinant proteinlerin, yani virüslerin yapısal proteinlerinin bitkilerden elde edilebileceğini kanıtlamıştır (Mason *et al.* 1992; Sohrab *et al.* 2017). Günümüzde *Arabidopsis* (fare kulağı teresi), marul, yonca muz, yer fıstığı, ıspanak, domates, tütün, bakla, mısır, pirinç, papaya, kanola, havuç, gibi birçok bitki türü yenilebilir aşı çalışmalarında kullanılmaktadır (Yusibov *et al.* 2011; Sohrab *et al.* 2017).

Tablo: Bitkisel biyofarmasötik ürün üretimi çalışmaları (Sohrab *et al.* 2017).

| Bitki | Biyofarmasötik ürün (aşı/antijen/protein) | Referans |
|--------------------|---|---|
| Tütün | Monoklonal antikor - Ebola GPI proteini | (Fulton <i>et al.</i> 2016) |
| | Hepatit C (HPC) kapsid proteini | (Mohammadzadeh <i>et al.</i> 2014) |
| | H7N9 virüsü | (Pillet <i>et al.</i> 2015) |
| | Sıtma aşısı | (Voepel <i>et al.</i> 2014) |
| | Kuduz virüsü-monoklonal antikor E559 | (van Dolleweerd <i>et al.</i> 2014) |
| | Hepatit B virüsü yüzey antijeni (IgA) ve (IgM) | (Valdés <i>et al.</i> 2003) (Vasilev <i>et al.</i> 2016) |
| | <i>Plazmodyum yoelii merozoite</i> yüzey proteini | (Wang <i>et al.</i> 2008) |
| | Rekombinant Norwalk Virüsü proteini | (Santi <i>et al.</i> 2008) |
| | Kızamık virüsü aşısı | (Webster <i>et al.</i> 2005) |
| | Japon ensefalit proteini zarf proteini | (Appaiahgari <i>et al.</i> 2009) |
| | Kuduz virüsü glikoproteini | (Roy <i>et al.</i> 2010) |
| | İshalli hastalıklara karşı bitki bazlı aşılar | (Tacket 2007) |
| | Kanser immünoterapisi için monoklonal antikor | (Moussavou <i>et al.</i> 2015) |
| | HIV antijeni | (Daniell <i>et al.</i> 2001) |
| | Kuş gribi (H5N1) antijeni | (Landry <i>et al.</i> 2010) |
| | Kolon Kanseri antijeni | (Verch <i>et al.</i> 1998) |
| | DTP (Difteri/Tetanos/Boğmaca) alt ünite aşısı | (Brodzik <i>et al.</i> 2009) |
| | Serum albumini | (Sun <i>et al.</i> 2011) |
| | İnsan somatotropini (büyüme hormonu) | (Staub <i>et al.</i> 2000) |
| | Tet C (Tetanoz aşısı antijeni) | (Tregoning <i>et al.</i> 2005) |
| Pirinç | Japon ensefalit virüsü zarf proteini | (Takagi <i>et al.</i> 2005) |
| | Japon sedir polen peptidi | (Takagi <i>et al.</i> 2005) |
| | İnsan - α 1-antitripsini | (McDonald <i>et al.</i> 2005) |
| | İnsan insülini benzeri büyüme faktörü 1 (hIGF-1) | (Xie <i>et al.</i> 2008) |
| Mısır | Antiviral lektin griffithsin (GRFT)- HIV için | (Vamvaka <i>et al.</i> 2016) |
| | Gastroenterit virüsü aşısı | (Tuboly <i>et al.</i> 2000) |
| Patates | Avidin proteini | (Hood 2002) |
| | Tripsin | (Woodard <i>et al.</i> 2003) |
| | İnsan Laktoferini | (Daniell <i>et al.</i> 2001) |
| Domates | Newcastle hastalığı virüsü (NDV) monoklonal antikor | (Gómez <i>et al.</i> 2008) |
| | Rotavirus VP7 füzyon proteinini | (Choi <i>et al.</i> 2005) |
| | Kuduz virüsü glikoproteini | (McGarvey <i>et al.</i> 1995) |
| Havuç | Yersinia Pestis (Veba) alt ünite aşısı | (Alvarez <i>et al.</i> 2006) |
| | Norwalk virüsü kapsid proteini | (Zhang <i>et al.</i> 2006) |
| | DTP (Difteri/Tetanos/Boğmaca) alt ünite aşısı | (Brodzik <i>et al.</i> 2009) |
| Yonca | Helicobacter pylori'ye karşı üreB (üreaz) proteini | (Zhang <i>et al.</i> 2010) |
| | HIV-1 alt tipi Cp24 proteini | (Lindh <i>et al.</i> 2009) |
| | Lökotoksin GFP-füzyon proteini (Lkt50-GFP) | (Raymond <i>et al.</i> 2003) |
| Fare kulağı teresi | <i>Mannheimia hemolitik</i> GS60 antijeni | (Lee <i>et al.</i> 2008) |
| | α -amilaz | (Austin <i>et al.</i> 1995) |
| İspanak | HIV-1 alt tipi Cp24 proteini | (Lindh <i>et al.</i> 2009) |
| | Gastroenterit virüsü | (Gómez <i>et al.</i> 1998) |
| Şalgam | Kuduz antijeni | (Modelska <i>et al.</i> 1998) |
| | HIV-1 Tat proteini | (Karasev <i>et al.</i> 2005) |
| Papaya | Human IFN α D | (De Zoeten <i>et al.</i> 1989) |
| | Anti-sistiserkozis aşısı | (Hernández <i>et al.</i> 2007) |
| Panax ginseng | Sığır viral ishal aşısı | (Gao <i>et al.</i> 2015) |
| Muz | Hepatit B yüzey antijeni- (HBsAg) | (Kumar <i>et al.</i> 2005) |
| Kiraz domates | Hepatit B Yüzey antijeni- (HBsAg) | (Guan <i>et al.</i> 2012) |
| Elma | Solunum sinsityal virüsü (RSV) -F | (Lau <i>et al.</i> 2010) |
| Bakla | İnsan sitomegalovirüs (HCMV) | (Yan <i>et al.</i> 2010) |

1.3. Yenilebilir aşıların konvensiyonel aşılarla göre avantajları

Yenilebilir aşıların diğer konvensiyonel aşılarla göre pekçok üstünlükleri vardır. Bunlar;

Yenilebilir aşılar tohumlarda ve bitki yağlarıyla geliştirilebilir. Tohumlar kurutulabilir ve sulu yağ ekstraktları herhangi bir soğutma olmadan saklanabilir. Teslimat için tıbbi eğitimli kişilere daha az gerek duyulur (Pascual 2007; Yusibov *et al.* 2008; Sohrab *et al.* 2017).

Oral yoldan alınabildiği için uygulama için enjeksiyon gerektirmezler. Böylece enjeksiyon kaynaklı hastalıkların yayılması riskini ortadan kaldırırlar (Streatfield, S. J. 2006; Sohrab *et al.* 2017),

Geleneksel aşılar ile karşılaştırıldığında mukozal bağışıklık sağlarlar (Pascual, 2007; Sohrab *et al.* 2017).

Ayrıca yenilebilir aşılar, zayıflatılmış patojen içermediği için patojen enfeksiyonu riski de bulunmamaktadır,

Yenilebilir aşılar üreten transgenik bitkiler toprakta yetiştirilebilir ve pahalı ekipmanlar gerektirmezler. Düşük maliyet ve daha az işlem süresi ile toplu üretime olanak sağlamaktadırlar. Tarımsal alanlarda yerel olarak üretilebilirler (Charmi *et al.* 2011; Sohrab *et al.* 2017).

Ayrıca bitki temelli yenilebilir aşılar, vejetaryan beslenen kişiler içinde uygun aşı formları olabilir.

1.4. Yenilebilir aşuların konvensiyonel aşulara göre dezavantajları

Yenilebilir aşuların konvensiyonel aşulara göre üstünlüklerinin yanısıra bazı istenmeyen özellikleri de bulunmaktadır. Bunlar;

Fasulye, patates, pirinç ve ıspanakta üretilen yenilebilir aşular ham olarak kullanılamazlar ve pişirme sırasında, antijenik özelliklerini kaybedebilirler.

Muz bazlı yenilebilir aşular üretmek için olgun meyvelerin elde edilmesi, yaklaşık 2-3 yıl gibi bir zaman gerektirir. Olgunlaşmadan sonra meyvelerde hızla bozulmalar meydana gelir. Bunun sonucunda dozaj değişkenlikler görülebilir (Akhilesh, T. 2014; Sohrab *et al.* 2017).

1.5. Bitki kökenli FDA onayı almış ilaç örneği: elelyso

Bu ilaç Gaucher hastalığının (GD) tedavisinde kullanılmak üzere 2012 yılı mayıs ayında FDA onayı almayı başaran ilk bitki temelli rekombinant ilaçtır (Hollak 2012; Bennet *et al.* 2013; Shaaltiel *et al.* 2015). Gaucher hastalığı, lizozomal enzim glukoserebrosidaz (GCD) eksikliğinden kaynaklanan en yaygın lizozomal depo bozukluğudur (Bennett *et al.* 2013; Rosenbloom and Weinreb, 2013; Grabowski *et al.* 2014;). GCD, glikolit glukoserebrositin glikoz ve seramite hidrolizini katalize eden bir lizozomal glikozid hidrolaz enzimidir. Makrofajların lizozomal bölümlerinde aşırı glukoserebrosidlerin birikmesi, hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeninin yanı sıra kemik ağrısı ve kırıklarına neden olur. GCD ile yapılan enzim replasman tedavisi, GD'nin klinik tedavisi için yirmi yıldır başarıyla kullanılmaktadır

(Zimran, 2011; Shaaltiel *et al.* 2015). Bitki rekombinant glukoserebrosidaz enzimi, ProCellEx adı verilen sistemler kullanılarak havuç süspansiyon kültürlerinde eksprese edilir (Tekoah *et al.* 2013).

2. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya üzerinde her yıl çeşitlik hastalıklar nedeniyle milyonlarca insan hayatını kaybetmektedir. Bu oranın büyük kısmını, salgın hastalıklar nedeniyle gerçekleşen ölümler oluşturmaktadır. Farmasötik ürünlerin yeteri kadar üretimi, doğru zamanda steril koşullarda sunulması, uygulama kolaylığı, etkinliği ve saklama koşulları iyileştirilerek, bu ölüm oranları düşürülebilir. Bu koşulları sağlamak için yüksek maliyete ihtiyaç duyulması, farmasötik ürünlerin üretilmesi için biyoteknolojik yöntemler kullanılarak bitki ekspresyon sistemleriyle çalışmaya yön vermiştir. Bitki hücrelerine uygun teknikler ile gen aktararak uygun şartlar altında bu hücrelerden transgenik bitkilerin elde edilmesinin mümkündür ve bu sayede bitkilerin doğal olarak üretmediği ürünleri, uygun maliyet ile yeteri miktarlarda elde edilebilir. Bitki kaynaklı ekspresyon sistemleri ile terapötik etkileri olan biyofarmasötik ürünlerin üretilmesinin sağlık ve ekonomik alanlarındabirçok yönden büyük avantajlar sağlayabilirler ve bu ürünler konvensiyonel yollarla üretilmiş olan tıbbi ürünlere oranla birçok yönden üstünlüğü mevcuttur.

Bitkilerle biyofarmasötik ürün üretimine yönelik çalışmaların arttırılması daha etkili, düşük maliyetli, arzu edilen miktarda, yan etkisi az, selektif tedavi potansiyeline sahip biyoteknolojik farmasötiklerin üretilmesine olanak sağlayabilmesi açısından önemli rol üstlenebilir.

Ayrıca bu sayede ülkelerin kalkınmasına katkı sağlanabilir. Dahası veterinerlik alanında ilgili çalışmalar yapılarak kullanılan hayvansal yemlerden transgenik bitki elde edilmesi araştırılabilir. Olumlu sonuçlar elde edilir ise, hayvan hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi için transgenik yem bitkileri üretilebilir.

KAYNAKLAR

- Akhilesh, T., Anjali K. (2014). Edible vaccines: Let thy food be thy medicine. *International Journal of Pharmacological Screening Methods* 4(2), 105-108
- Alvarez, M.L., Pinyerd, H.L., Crisantes, J.D., Rigano, M.M., Pinkhasov, J., Walmsley, A.M., Mason, H.S., Cardineau, G. A. (2006). Plant-made subunit vaccine against pneumonic and bubonic plague is orally immunogenic in mice *Vaccine* 24(14), 2477-2490
- Appaiahgari, M. B., Abdin, M. Z., Bansal, K. C., Vrati, S. (2009). Expression of Japanese encephalitis virus envelope protein in transgenic tobacco plants *J. Virol. Methods.* 162(1-2), 22-29
- Austin, S., Bingham, E.T., Mathews, D. E., Shahan, M.N., Will, J., Burgess, R.R. (1995). Production and field performance of transgenic alfalfa (*Medicago sativa* L.) expressing alpha-amylase and manganese-dependent lignin peroxidase *Euphytica* 85(1-3), 381-393.
- Barta, A., Sommergruber, K., Thompson, D., Hartmuth, K., Matzke, M.A., Matzke, A.J. (1986). The expression of a nopaline synthase- human growth hormone chimaeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue. *Plant. Mol. Biol.* 6(5), 347-357.
- Bennet, L.L., PharmD, PhD, Mohan, D. (2013). Gaucher Disease and Its Treatment Options. *Annals of Pharmacotherapy* 47(9), 1182-1193
- Brodzik, R., Spitsin, S., Pogrebnyak, N., Bandurska, K., Portocarrero, C., Andryszak, K., Koprowski, H., Golovkin, M. (2009). Generation of plant-derived recombinant DTP subunit vaccine. *Vaccine.*, 27(28), 3730-3734
- Charmi PS, M.N., Urmila D.V., Vishwash J.J. (2011). Edible vaccine: a better way for immunization. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 3(1), 53-56
- Choi, J., Diao, H., Feng, Z.C., Lau, A., Wang, R., Jevnikar, A.M., Ma, S. (2014). A fusion protein derived from plants holds promising potential as a new oral therapy for type 2 diabetes. *Plant Biotechnol. J.* 12, 425-435

- Choi, N.-W., Estes, M.K., Langridge, W.H.R. 2005. Synthesis and assembly of a cholera toxin B subunit-rotavirus VP7 fusion protein in transgenic potato. *Mol. Biotechnol.* 31(3), 193-202
- Daniell, H., Streatfield, S.J., Wycoff, K. (2001). Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends. Plant. Sci.* 6(5), 219-226
- De Zoeten, G.A., Penswick, J.R., Horisberger, M. A., Ahl, P., Schultze, M., Hohn, T. (1989). The expression, localization, and effect of a human interferon in plants. *Virology.* 172(1), 213-222
- Fischer, R., Emans, N., Schuster, F., Hellwig, S., Drossard, J. (1999). Towards molecular farming in the future: using plant-cell-suspension cultures as bioreactors. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30, 109-112
- Fulton, A., Lai, H., Chen, Q., Zhang, C. (2016). Corrigendum to "Purification of monoclonal antibody against Ebola GP1 protein expressed in *Nicotiana benthamiana*" *J. Chromatogr. A.* 1448, 127
- Gao, Y., Zhao, X., Sun, C., Zang, P., Yang, H., Li, R., Zhang, L. (2015). A transgenic ginseng vaccine for bovine viral diarrhea. *Virol. J.* 12, 73
- Giddings, G. (2001). Transgenic plants as protein factories. *Curr. Opin. Biotechnol.* 12, 450-454
- Gómez, E., Chimeno Zoth, S., Carrillo, E., Estela Roux, M., Berinstein, A. (2008). Mucosal immunity induced by orally administered transgenic plants. *Immunobiology,* 213(8), 671-675
- Gómez, N., Carrillo, C., Salinas, J., Parra, F., Borca, M.V., Escibano, J. M. (1998). Expression of immunogenic glycoprotein S polypeptides from transmissible gastroenteritis coronavirus in transgenic plants. *Virology.* 249(2), 352-358
- Grabowski, G.A., Golembo, M. and Shaaltiel, Y. (2014). Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. *Mol. Genet. Metab.* 112, 1-8
- Guan, Z.J., Guo, B., Hao, H.Y., Huo, Y.L., Dai, J.K., Wei, Y.H. (2012). Expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) gene in transgenic cherry tomato. *African. Journal. of. Biotechnology.* 11(28), 7186-7192

- Gupta, S., Jain, A., Chakraborty, M., Sahni, J.K., Ali, J., Dang, S. (2013). Oral delivery of therapeutic proteins and peptides: a review on recent developments. *Drug Deliv.* 20, 237-246
- Hernández, M., Cabrera-Ponce, J.L., Fragoso, G., López-Casillas, F., Guevara-García, A., Rosas, G., León-Ramírez, C., Juárez, P., Sánchez-García, G., Cervantes, J., Acero, G., Toledo, A., Cruz, C., Bojalil, R., Herrera-Estrella, L., Sciutto, E. (2007). A new highly effective anticysticercosis vaccine expressed in transgenic papaya. *Vaccine* 25(21), 4252-4260
- Hiatt, A., Cafferkey, R., Bowdish, K. (1989). Production of antibodies in transgenic plants. *Nature* 342(6245), 76-78
- Hilleman, M. R. (2002). Overview of the needs and realities for developing new and improved vaccines in the 21st century. *Intervirology* 45(4-6), 199-211
- Hollak, C.E. (2012). An evidence- based review of the potential benefits of taliglucerase alfa in the treatment of patients with Gaucher disease. *Core Evid* 7, 15-20
- Hood, E. E. (2002). From green plants to industrial enzymes. *Enzyme and Microbial Technology* 30(3), 279-283
- Hood, E.E., Witcher, D.R., Maddock, S., Meyer, T., Baszczynski, C., Bailey, M., Flynn, P., Register, J., Marshall, L., Bond, D., Kulisek, E., Kusnadi, A.R., Evangelista, R., Nikolov, Z., Wooge, C., Mehig, R.J., Hernan, R., Kappel, W.K., Ritland, D., Li, C.P., Howard, J.A. (1997). Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant, production, processing, extraction and purification. *Mol. Breed.* 3, 291-306
- Jain, A. and Cheng K. (2018). The Principles and Applications of Avidin-Based Nanoparticles in Drug Delivery and Diagnosis. *J Control Release* 10(245), 27-40
- Karasev, A.V., Foulke, S., Wellens, C., Rich, A., Shon, K.J., Zwierzynski, I., Hone, D., Koprowski, H., Reitz, M. (2005). Plant based HIV-1 vaccine candidate: Tat protein produced in spinach. *Vaccine* 23(15), 1875-1880

- Kumar, G. B. S., Ganapathi, T.R., Revathi, C.J., Srinivas, L., Bapat, V.A. (2005). Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic banana plants. *Planta* 222(3), 484-493
- Kwon, K.C., Nityanandam, R., New, JS., Daniell, H. (2013). Oral delivery of bioencapsulated exendin-4 expressed in chloroplasts lowers blood glucose level in mice and stimulates insulin secretion in beta-TC6 cells. *Plant Biotechnol. J.* 11, 77-86
- Landry, N., Ward, B.J., Trépanier, S., Montomoli, E., Dargis, M., Lapini, G., Vézina, L.-P. (2010). Preclinical and clinical development of plant-made virus-like particle vaccine against avian H5N1 influenza. *PLoS One* 5(12), 15559
- Lau, J. M., Korban, S. S. (2010). Transgenic apple expressing an antigenic protein of the human respiratory syncytial virus. *J. Plant Physiol.* 167(11), 920-927
- Lee, R.W.H., Cornelisse, M., Ziauddin, A., Slack, P.J., Hodgins, D.C., Strommer, J.N., Shewen, P. E., Lo, R.Y.C. (2008). Expression of a modified Mannheimia haemolytica GS60 outer membrane lipoprotein in transgenic alfalfa for the development of an edible vaccine against bovine pneumonic pasteurellosis. *J. Biotechnol.* 135(2), 224-231
- Lindh, I., Wallin, A., Kalbina, I., Sävenstrand, H., Engström, P., Andersson, S., Strid, A. (2009). Production of the p24 capsid protein from HIV-1 subtype C in *Arabidopsis thaliana* and *Daucus carota* using an endoplasmic reticulum-directing SEKDEL sequence in protein expression constructs. *Protein Expr. Purif.* 66(1), 46-51
- Ma, J. K-C., Chikwamba, R., Sparrow, P., Fischer, R., Mahoney, R., Twyman R. M. (2005). Plant-derived pharmaceuticals – the road forward. *TRENDS in Plant Science* 10(12), 590-594
- Ma, J.K-C., Drake, P.M.W., Christou, P. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nat. Rev. Genet.* 4, 794-805
- Mason, H.S., Lam, D.M., Arntzen, C.J. (1992). Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(24), 11745-11749

- Mason, H.S., Warzacha, H., Mor, T., Arntzen, C.J. (2002). Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine. *Trends Mol. Med.* 8, 324-329
- McDonald, K.A., Hong, L.M., Trombly, D.M., Xie, Q., Jackman, A.P. (2005). Production of human alpha-1-antitrypsin from transgenic rice cell culture in a membrane bioreactor. *Biotechnol. Prog.* 21, 728-734
- McGarvey, P. B., Hammond, J., Dienelt, M.M., Hooper, D.C., Fu, Z.F., Dietzschold, B., Koprowski, H., Michaels, F. H. (1995). Expression of the rabies virus glycoprotein in transgenic tomatoes. *Biotechnology* 13(13), 1484-7
- Modelska, A., Dietzschold, B., Sleysh, N., Fu, Z.F., Steplewski, K., Hooper, D.C., Koprowski, H., Yusibov, V. (1998). Immunization against rabies with plant-derived antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95(5), 2481-2485
- Mohammadzadeh, S., Khabiri, A., Roohvand, F., Memarnejadian, A., Salmanian, A. H., Ajdary, S., Ehsani, P. (2014). Enhanced-Transient Expression of Hepatitis C Virus Core Protein in *Nicotiana tabacum*, a Protein With Potential Clinical Applications. *Hepat. Mon.* 14(11), 20524
- Moussavou, G., Ko, K., Lee, J.-H., Choo, Y.-K. (2015). Production of monoclonal antibodies in plants for cancer immunotherapy. *Biomed. Res. Int.* 30, 61-64
- Nochi, T., Takagi, H., Yuki, Y., Yang, L., Masumura, T., Mejima, M., Nakanishi, U., Matsumura, A., Uozumi, A., Hiroi, T., Morita, S., Tanaka, K., Takaiwa, F., Kiyono, H. (2007). Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104(26), 10986-10991
- Park, K., Kwon, I.C., Park, K. (2011). Oral protein delivery: current status and future prospect. *React. Funct. Polym.* 71, 280-287
- Pascual, D. W. 2007. Vaccines are for dinner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104(26), 10757-10758
- Pillet, S., Racine, T., Nfon, C., Di Lenardo, T.Z., Babiuk, S., Ward, B.J., Kobinger, G.P., Landry, N. (2015). Plant-derived H7 VLP vaccine elicits protective immune response against H7N9 influenza virus in mice and ferrets. *Vaccine* 33(46), 6282-6289

- Pinto Reis, C., Silva, C., Martinho, N., Rosado, C. (2013). Drug carriers for oral delivery of peptides and proteins: accomplishments and future perspectives. *Ther. Deliv.* 4, 251-265
- Raskin, I., Ribnicky, D.M., Komarnytsky, S., İliç. N., Pouley, A., Borisjuk, N., Brinker, A., Morena, D.A., Ripoll, C., Yakoby, N., O'neal, J.M., Cornwell, T., Pastor, I., Fridlender, B. 2002. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol.* 20, 522-531
- Raymond, W.H., Lee, Amanda, N. Pool., Asma, Z., Reggie, Y.C., Lo, Patricia, E. S., Judith, N.S. (2003). Edible vaccine development: stability of *Mannheimia haemolytica* A1 leukotoxin 50 during postharvest processing and storage of field-grown transgenic white clover. *Molecular. Breeding.* 11, 259-266
- Rosenbloom, B.E. and Weinreb, N.J. (2013). Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit. Rev. Oncog.* 18, 163-175
- Roy, S., Tyagi, A., Tiwari, S., Singh, A., Sawant, S.V., Singh, P.K., Tuli, R. (2010). Rabies glycoprotein fused with B subunit of cholera toxin expressed in tobacco plants folds into biologically active pentameric protein. *Protein. Expr. Purif.* 70(2), 184-190
- Santi, L., Batchelor, L., Huang, Z., Hjelm, B., Kilbourne, J., Arntzen, C. J., Chen, Q., Mason, H. S. 2008. An efficient plant viral expression system generating orally immunogenic Norwalk viruslike particles. *Vaccine* 26(15), 1846-1854
- Schillberg, S., Emans, N., Fischer, R. (2002). Antibody molecular farming in plants and plant cells. *Phytochem. Rev.* 1, 45-54
- Shaaltiel, Y., Gingis-Velitski, S., Tzaban, S., Fiks, N., Tekoah, Y., Aviezerb, D. (2015). Plant-based oral delivery of b-glucocerebrosidase as an enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Plant Biotechnology Journal* 13, 1033-1040
- Sherman, A., Su, J., Lin, S., Wang, X., Herzog, R.W., Daniell, H. (2014). Suppression of inhibitor formation against factor VIII in hemophilia A mice by oral delivery of antigens bioencapsulated in plant cells. *Blood* 124, 1659-1668
- Sohrab, S. S., Suhail, M., Kamal, M. A., Husen, A., & Azhar, E. I. (2017). Edible vaccine: current status and future perspectives. *Curr Drug Metab.* 1-1

- Staub, J. M., Garcia, B., Graves, J., Hajdukiewicz, P. T., Hunter, P., Nehra, N., Paradkar, V., Schlittler, M., Carroll, J. A., Spatola, L., Ward, D., Ye, G., Russell, D. A. (2000). High-yield production of a human therapeutic protein in tobacco chloroplasts. *Nat. Biotechnol.* 18(3), 333-338
- Streatfield, S. J. (2006). Mucosal immunization using recombinant plantbased oral vaccines. *Methods.* 38(2), 150-157
- Sun, Q.-Y., Ding, L.-W., Lomonosoff, G. P., Sun, Y.-B., Luo, M., Li, C.-Q., Jiang, L., Xu, Z.-F. (2011). Improved expression and purification of recombinant human serum albumin from transgenic tobacco suspension culture. *J. Biotechnol.* 155(2), 164-172
- Tacket, C. O. (2007). Plant-based vaccines against diarrheal diseases. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 118, 79-87
- Takagi, H., Hiroi, T., Yang, L., Tada, Y., Yuki, Y., Takamura, K., Ishimitsu, R., Kawauchi, H., Kiyono, H., Takaiwa, F. (2005). A rice-based edible vaccine expressing multiple T cell epitopes induces oral tolerance for inhibition of Th2-mediated IgE responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102(48), 17525-17530
- Tekoah, Y., Tzaban, S., Kizhner, T., Hainrichson, M., Gantman, A., Golembo, M., Aviezer, D. and Shaaltiel, Y. (2013). Glycosylation and functionality of recombinant b Glucocerebrosidase from various production systems. *Biosci. Rep.* 33, 771-781
- Tregoning, J. S., Clare, S., Bowe, F., Edwards, L., Fairweather, N., Qazi, O., ... & Hussell, T. (2005). Protection against tetanus toxin using a plant-based vaccine. *European journal of immunology* 35(4), 1320-1326
- Tuboly, T., Yu, W., Bailey, A., Degrandis, S., Du, S., Erickson, L., Nagy, E. 2000, Immunogenicity of porcine transmissible gastroenteritis virus spike protein expressed in plants. *Vaccine* 18(19), 2023-2028
- Twyman, R. M., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., Fischer, R. (2003). Molecular farming in plants: host systems and expression technology. *TRENDS in Biotechnology* 21(12), 570-576

- Valdés, R., Gómez, L., Padilla, S., Brito, J., Reyes, B., Alvarez, T., Mendoza, O., Herrera, O., Ferro, W., Pujol, M., Leal, V., Linares, M., Hevia, Y., García, C., Milá, L., García, O., Sánchez, R., Acosta, A., Geada, D., Paez, R., Luis Vega, J., Borroto, C. (2003). Largescale purification of an antibody directed against hepatitis B surface antigen from transgenic tobacco plants. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 308(1), 94-100
- Vamvaka, E., Arcalis, E., Ramessar, K., Evans, A., O'Keefe, B. R., Shattock, R. J., Medina, V., Stöger, E., Christou, P., Capell, T. (2016). Rice endosperm is cost-effective for the production of recombinant griffithsin with potent activity against HIV. *Plant. Biotechnol. J.* 14(6), 1427-1437
- van Dolleweerd, C. J., Teh, A.Y.H., Banyard, A.C., Both, L., Lotter-Stark, H.C.T., Tsekoa, T., Phahladira, B., Shumba, W., Chakauya, E., Sabeta, C.T., Gruber, C., Fooks, A.R., Chikwamba, R.K., Ma, J.K.C. (2014). Engineering, expression in transgenic plants and characterisation of E559, a rabies virus-neutralising monoclonal antibody. *J. Infect. Dis.* 210(2), 200-208
- Vasilev, N., Smales, C. M., Schillberg, S., Fischer, R., Schiermeyer, A. (2016). Developments in the production of mucosal antibodies in plants. *Biotechnol. Adv.* 34(2), 77-87
- Verch, T., Yusibov, V., Koprowski, H. (1998). Expression and assembly of a full-length monoclonal antibody in plants using a plant virus vector. *J. Immunol. Methods.* 220(1-2), 69-75
- Voepel, N., Boes, A., Edgue, G., Beiss, V., Kapelski, S., Reimann, A., Schillberg, S., Pradel, G., Fendel, R., Scheuermayer, M., Spiegel, H., Fischer, R. (2014). Malaria vaccine candidate antigen targeting the pre-erythrocytic stage of *Plasmodium falciparum* produced at high level in plants. *Biotechnol. J.* 9(11), 1435-1445
- Wang, L., Webster, D. E., Campbell, A. E., Dry, I. B., Wesselingh, S. L., Coppel, R. L. (2008). Immunogenicity of *Plasmodium yoelii* merozoite surface protein 4/5 produced in transgenic plants. *Int. J. Parasitol.* 38(1), 103-110

- Webster, D. E., Thomas, M. C., Huang, Z., Wesselingh, S. L. (2005). The development of a plant-based vaccine for measles. *Vaccine*. 23(15), 1859-1865
- Woodard, S.L., Mayor, J.M., Bailey, M.R., Barker, D.K., Love, R.T., Lane, J.R., Delaney, D.E., McComas-Wagner, J.M., Mallubhotla, H.D., Hood, E.E., Dangott, L.J., Tichy, S.E., Howard, J.A. (2003). Maize (*Zea mays*)-derived bovine trypsin: characterization of the first large scale, commercial protein product from transgenic plants. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 38(2), 123-130
- Xie, T., Qiu, Q., Zhang, W., Ning, T., Yang, W., Zheng, C., Wang, C., Zhu, Y., Yang, D. (2008). A biologically active rhIGF-1 fusion accumulated in transgenic rice seeds can reduce blood glucose in diabetic mice via oral delivery. *Peptides* 29(11), 1862-1870
- Yan, H., Yan, H., Li, G., Gong, W., Jiao, H., Chen, H., Ji, M. (2010). Expression of human cytomegalovirus pp150 gene in transgenic *Vicia faba* L. and immunogenicity of pp150 protein in mice. *Biologicals*. 38(2), 265-272
- Yusibov, V. (2008). Rabindran, S. Recent progress in the development of plant derived vaccines. *Expert. Rev. Vaccines*. 7(8), 1173- 1183
- Zhang, H., Liu, M., Li, Y., Zhao, Y., He, H., Yang, G., Zheng, C. (2010). Oral immunogenicity and protective efficacy in mice of a carrot-derived vaccine candidate expressing UreB subunit against *Helicobacter pylori*. *Protein. Expr. Purif.* 69(2), 127-131
- Zhang, X., Buehner, N.A., Hutson, A.M., Estes, M.S., Mason, H.S. (2006). Tomato is a highly effective vehicle for expression and oral immunization with Norwalk virus capsid protein. *Plant. Biotechnol. J.* 4(4), 419-432
- Zimran, A. 2011. How I treat Gaucher disease. *Blood* 118, 1463-1471.

BÖLÜM 13

NAR MEYVE KABUĞUNUN FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN¹

Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373092>

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5438-8560>, abdulahaddogan@yyu.edu.tr

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-3958-1028>, fatihdonmez@yyu.edu.tr

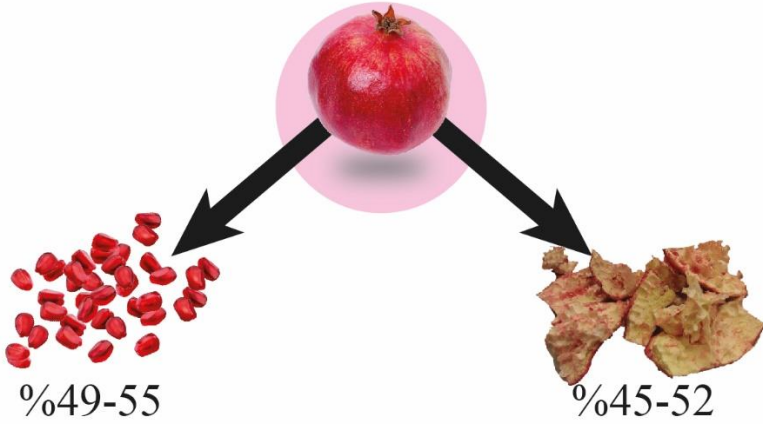
1. GİRİŞ

Nar, eski çağlardan beri tarım ürünü olarak ekilen meyvelerden bir tanesidir. İran ve komşu ülkelerine özgü olan tür, Orta Asya bölgelerinden Himalaya, Anadolu, Orta Doğu ve Akdeniz bölgelerinde yayılış göstermektedir. Günümüzde İran, Türkiye, İspanya, İtalya, Afganistan, Amerika, Hindistan, Çin, Rusya, Özbekistan, Fas ve Yunanistan başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde nar yetiştirilmektedir (Miguel ve ark., 2010; Shaygannia ve ark., 2016).

Nar (*Punica granatum* L.), Lythraceae familyasında yer alan *Punica* cinsinin 2 türünden biridir (Guerrero-Solano ve ark., 2020). Nar ağacı, boyu 6-10 m boyunda, uzun ömürlü bir çalı olarak kabul edilmektedir. 1-10 cm uzunluğundaki kısa saplı yapraklardan 5-6 tanesi salkım şeklinde dallar üzerine konumlanmışlardır. Her dalda 2-7 adet bulunan 3 cm genişliğindeki çiçekler 5-8 parlak turuncu çanak yapraktan oluşmaktadır. Altıgen şekilli meyve 6-12 cm genişliğinde ve yaklaşık 200 g ağırlığındadır. Deriye benzer meyvenin kabuğu kırmızı ve sert yapılıdır. Bu kabuk altında yer alan meyveler yaklaşık 600 taneden (tohumlar için kılıf) oluşmaktadır. Olgunlaşmış kırmızı meyveler zarlı duvar ve süngerimsi dokular ile ayrılmış birkaç demet halinde bulunur (Coronado-Reyes ve ark., 2020; Hussain ve ark., 2021).

Bütün meyvenin yaklaşık %50'sini oluşturan nar kabuğu, meyve tüketiminden sonra atılan bir yan üründür (Şekil 1) (Mansour ve ark., 2013). Aksine, nar kabukları çeşitli kültürlerin halk hekimliğinde tedavi amaçlı kullanılmıştır. Bunlar arasında aft, ishal, paraziter enfeksiyonlar, ülser, stomatit ve öksürük gibi şikayetler yer alır (Chopra, 1956;

Dell'Agli ve ark., 2009; Ismail ve ark., 2012; Farag ve ark., 2014). Zengin biyoaktif içeriğe sahip nar kabuklarının günümüzde de kozmetik, tentür, yemek tarifleri ve terapötik formüllerin hazırlanmasında kullanımı mevcuttur (Yasoubi ve ark., 2007). Bu bölümde nar kabuğunun fitokimyasal içerikleri, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardaki etkileri incelenecektir.



Şekil 1. Nar meyvesinin % kısımları (Magangana ve ark., 2020).

2. NAR KABUĞUNUN FİTOKİMYASAL İÇERİĞİ

Bitkilerde bulunan kimyasallar primer ve sekonder metabolitler olmak üzere iki ana kategoride incelenir. Tüm bitkilerde (karbonhidrat, protein, yağ, vitamin gibi) büyüme, metabolizma ve üreme gibi yaşamsal faaliyetlerde rol alan kimyasallar primer metabolitleri oluşturur (Ülger ve Ayhan, 2020). Primer metabolitlerin aksine sekonder metabolitler (Terpenoitler, fenolikler, azot içeren bileşikler), bu yaşamsal faaliyetlerin süreçlerinde özelleşmiş hücreler tarafından üretilir ve her bitki familya, cins ve türlerinde karakteristik bir kimyasal

kategoridir (Chinou, 2008). Birçok etkiden sorumlu olduğu düşünülen sekonder metabolitler özellikle nar meyvesinin kabuk kısmında yoğun olarak bulunmaktadır (Akhtar ve ark., 2015). Bu metabolitlerin miktarları narın cinsine ve meyvenin büyüklüğüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Nar kabuğunun yapısında bulunan başlıca primer ve sekonder metabolitler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Nar kabuğunun yapısında bulunan başlıca metabolitler

| Metabolit adı | Referans |
|------------------------|---------------------------|
| Glukoz | Dafny-Yalin ve ark., 2010 |
| Fruktoz | |
| Sükroz | |
| Maltoz | |
| Mannitol | |
| Sitrik asit | |
| Malik asit | |
| Süksinik asit | |
| Okzalik asit | |
| Askorbik asit | Pande ve Akoh, 2009 |
| Kafeik asit | |
| p-kumarik asit | |
| Ferulik asit | |
| Kateşin | |
| Epikateşin | |
| Kersetin | |
| Gallotanenler | |
| Elajik asit türevleri | |
| Galagil tanenleri | |
| Punikalin | |
| Klorojenik asit | Altarawneh ve ark., 2022 |
| Siringik asit | |
| Sinapik asit | |
| Vanilik asit | |
| Elajik asit | |
| Gallik asit | |
| Sinnamik asit | |
| p-hidroksibenzoik asit | |
| Apigenin | |
| Pelargonidin | |
| Siyanidin | |
| Antosiyantinler | |
| Korilagin | |

| | |
|--|----------------------------|
| Pomegranatin A | Ruan ve ark., 2022 |
| Pomegranatin B | |
| Pomegranatin C | |
| Kemferol-O-rutinozid | Gosset-Erard ve ark., 2021 |
| Punikalin türevi | |
| Valoneik asit-dilakton | |
| Pedunkalagin I | |
| Punikalagin türevi | |
| Punikalagin α | |
| Digalloil-gallagil-hekzozit türevi | |
| Pedunkalagin III | |
| Digalloil-gallagil-hekzozit | |
| Punikalagin β | |
| Pedunkalagin II | |
| Elajik asit türevi | |
| Elajik asit-O-hekzozit | |
| Elajik asit-O-pentozit | |
| Granatin B | |
| Galloil-hekzahidroksi-difenoil-hekzozit | |
| Eschweilenol C | |
| Punicaone | Jiang ve ark., 2012 |
| Oleanik asit | |
| 1 β -hidroksi-3-keto-olean-12-en-28-oik asit | |
| Lantanolik asit | |
| Lantik asit | |
| 3 β ,24-dihidroksiurs12-en-28-oik asit | |
| Lupeol | |
| Betulinik asit | |
| Betulin | |
| Friedelin | |
| Sesamin | |
| 4-Hidroksi Sesamin | |
| 8-(3,5-Dihidroksifenil)-1-Propiloktil | 2,4- |
| Dihidroksi-6-Undesilbenzoat | |
| β -Sitosteril Asetat | |
| Borneol | |
| Flavogallonik Asit | |
| Furfural | Ara ve Raofie, 2016 |
| 2-Hekzenal | |
| Cis-3-Hekzen-1-ol | |
| 1-Hekzanol | |
| 1-(2-furanil)-etanon | |
| α -Pinen | |
| Kamfen | |
| 5-Metil-furfural | |
| β -Pinen | |

1-Okten-3-ol
6-Metil-5-hepten-2-on
2-Pentil-furan
2,3-benzofuran
 δ -3-Karen
 β -Simen
p-Simen
 α -Limonen
1,8-sineol
Butilbenzen
o-Guaiacol
Linalol
2-Metilbenzofuran
Kafur
Trans-karveol
(-)-Borneol
4-terpineol
Kripton
 α -terpineol
4,7-dimetilbenzofuran
Trans-(+)-Karveol
Bornil asetat
Kuminal
 δ -Karvon
Hekzilbenzen
2-Metoksifenetil alkol
Anetol
 α -bornil asetat
Kuminol
Heptilbenzen
Serulignol
Tetradekan
 β -Karyofillen
Cis- α -Bergamoten
3,3,5,7-Tetrametil-1-indanon
trans-Geranil aseton
Feniloktan
Pentadekan
Kadinen
 β -Karyofilen oksit
Laurik asit
Nonilbenzen
Hekzadekan
 α -Cadinol
Desilbenzen
Siklotetradekan

Heptadekan
 Miristik asit
 Oktadekan
 1,2-benzendikarboksilik asit, bis(2-
 metilpropil) ester
 Palmitonitril
 Nonadekan
 Ftalik asit, bütil 8-metilnonil ester
 Pentadekanoik asit, 14-metil-, metil ester
 Dibütil ftalat
 Palmitik asit
 Eikozan
 Heneikosan
 Oleik asit
 Sterik asit
 Dokoza
 Trikoza
 Oktakoza
 Nonakoza
 Triakontan

3. NAR KABUĞUNUN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

3.1. *İn vitro* çalışmalar

Nar kabuğu ile hazırlanan farklı ekstre türlerinin *in vitro* farmakolojik etkileri Tablo 2’de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman nar kabuğunun antioksidan, serbest radikalleri süpürücü, antibakteriyel, antifungal, antidiyabetik, antikanser, antiproliferatif ve antianjiyojenik etkileri belirlenmiştir.

Tablo 2: Nar kabuğunun *in vitro* etkileri

| Ekstre Tipi | Farmakolojik Etkisi | Referans |
|-------------|---|------------------------|
| Etil asetat | DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC, | Zahin ve ark., 2010 |
| Aseton | ORAC testleri ile nar kabuğunun çeşitli | Ardekani ve ark., 2011 |
| Etanol | ekstrelerinin antioksidan, antiradikal ve | Hayouni ve ark., 2011 |
| Metanol | metal şelatlama aktivitesi gösterdiği | El-Aguel ve ark., 2022 |
| Su | çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. | |
| Metanol:Su | | |

| | | |
|--|--|---|
| Etanol:Su | Nar kabuğunu hidroalkolik ekstresinin α -amilaz, α -glukozidaz ve α -lipaz enzimlerini inhibe ederek antidiyabetik etki göstermiştir. | Demir ve ark., 2019 |
| Metanol | Disk difüzyon yöntemiyle nar kabuğunun metanolik ekstresinin <i>Helicobacter pylori</i> üzerinde önemli bir inhibisyon göstererek mide inflamasyonlarına karşı etkisi <i>in vitro</i> olarak ortaya konulmuştur. | Hajimahmoodi ve ark., 2011 |
| Etanol Aseton Petrol eteri Etil asetat n-Bütanol Kloroform Metanol | Agar well difüzyon ve disk difüzyon yöntemleriyle nar kabuğunun çeşitli ekstreleri hem bazı gram negatif hem de bazı gram pozitif bakterilere karşı <i>in vitro</i> antibakteriyel etki göstermiştir. | Hemani ve ark., 2018 Debib ve ark., 2022 |
| Metanol Su | Farklı solventlerle hazırlanmış nar kabuğu ekstreleri çeşitli mantar türlerinin üremesini inhibe ederek antifungal aktivite göstermiştir. | Abdollahzadeh ve ark., 2011 Glazer ve ark., 2012 |
| Etanol:Su | Nar kabuğu hidroalkolik ekstresinin MCF7, HCT116, HTB177 kanser hücre hatları üzerinde seçici bir antikanser etkisi olduğu gösterilmiştir. | Keta ve ark., 2020 |
| Etanol:Su | Nar kabuğu hidroalkolik ekstresinin melanom hücre proliferasyonu ve anjiyogenezin inhibisyonu ile potansiyel VEGF üzerinden antiproliferatif ve antianjiyojenik etki göstermiştir. | Dana ve ark., 2015 |

3.2. *In vivo* çalışmalar

Nar kabuğu ile hazırlanan farklı ekstre türlerinin *in vivo* farmakolojik etkileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu çalışmalara bakıldığı zaman ise nar kabuğunun antioksidan, antikoksidyal, antidiyabetik, antidiyareik, yara iyileştirici, nöroprotektif, antiülser, antihiperlipidemik, hepatoprotektif, antinosiseptif ve antienflamatuvar etkileri belirlenmiştir.

Tablo 3: Nar kabuğunun *in vivo* etkileri

| Ekstre Tipi | Farmakolojik Etkisi | Referans |
|--------------------|---|---------------------------------|
| Metanol | CCl4 ile oksidatif stres oluşturulan ratlarda nar kabuğu metanolik ekstresi bozulmuş antioksidan savunma sistemini düzenleyerek antioksidan etki göstermiştir. | Chidambara Murthy ve ark., 2002 |
| Metanol | Tavuklarda deneysel olarak indüklenen koksidiyal enfeksiyonuna karşı nar kabuğu metanolik ekstresinin etkisi araştırılmıştır. Çalışmada nar kabuklarının doza bağımlı olarak (100-400 mg/kg vücut ağırlığı) <i>Eimeria tenella</i> üzerinde etkinlik göstererek antikoksidiyal aktivite göstermiştir. | Ahad ve ark., 2018 |
| Metanol:Su | Etanol ile mide ülseri oluşturulan ratlarda 3 farklı nar kabuğu çeşidinin %80 metanolik ekstresinin mide ülseri lezyonlarına karşı koruyucu aktivite göstermiştir. | Moghaddam ve ark., 2014 |
| Metanol | Streptozotosin ile diyabet oluşturulan kobaylarda nar kabuğu metanolik ekstresi (500 mg/kg) bozulmuş açlık kan şekerini düzenleyerek anti diyabetik etki göstermiştir. | Hasona ve ark., 2017 |
| Su | Hint yağı ile ishal oluşturulmuş ratlarda nar kabuklarının sulu ekstresi doza bağımlı olarak bağırsak motilitesini ve sıvı birikimini azaltarak antidiyareik etki göstermiştir. | Qnais ve ark., 2007 |
| Etanol:Su | Derin ikinci derece yanık oluşturulan ratlarda nar kabuğu hidroalkolik ekstresi granülasyon ve epitelizasyonu arttırarak yara iyileştirici etki göstermiştir. | Ma ve ark., 2015 |
| Etanol:Su | Eksizyonel yara oluşturulan diyabetik ve non-diyabetik ratlarda CMC ile formülize edilmiş nar kabuğu hidroalkolik ekstresi yaralarda anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu ve granülasyon dokusunun olgunlaşmasını sağlayarak yara iyileştirici etki göstermiştir. | Zekavat ve ark., 2016 |
| Etanol:Su | β -amiloit ile nörodejenerasyonun indüksiyonu yapılan farelerde nar kabuğu hidroalkolik ekstresi | Morzelle ve ark., 2016 |

| | | |
|-----------|--|---------------------------|
| | asetilkolinesteraz enzim aktivitesini ve TNF- α 'nın ekspresyonunu azaltarak nöroprotektif etki göstermiştir. | |
| Su | Alloksan ile diyabet oluşturulmuş ratlarda nar kabuğu sulu ekstresi kan insülin ve glukoz seviyelerini yükselterek antidiyabetik etki göstermiştir. | Khalil, 2004 |
| Etanol | CCl4 ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda nar kabuğu etanolik ekstresi artmış serum ALT, AST ve ALP düşürerek hepatoprotektif etki göstermiştir. | Khan ve ark., 2017 |
| Etanol:Su | Lipit diyeti ile hiperlipidemi oluşturulan ratlarda nar kabuğu hidroalkolik ekstresi HDL seviyesini arttırırken, serum trigliseritleri, kolesterol ve LDL seviyelerini düşürerek antihiperlipidemik etki göstermiştir. | Sadeghipour ve ark., 2014 |
| Metanol | Nar kabuğu metanolik ekstresi ratlarla yapılan kuyruk daldırma testinde antinosiseptif etki gösterirken, farelerde oluşturulan pençe ödemi önemli ölçüde azaltarak antienflamatuvar etki göstermiştir. | Ouachrif ve ark., 2012 |

3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nar kabuğu meyvenin yaklaşık %50'sini oluşturan biyolojik atıktır. Bunun yanında az da olsa endüstriyel ve terapötik açıdan kullanılmaktadır. Fitokimyasal analizler nar meyve kabuğu ekstrelerinin diğer kısımlara kıyasla daha fazla bileşene sahip olduğu ortaya konulmuştur (Debib ve ark., 2022; Mehdi ve ark., 2022). Yapılan çalışmalarda çeşitli nar kabuğu ekstrelerinin *in vitro* ve *in vivo* etkileri belirlenmiştir. Bu etkilerin nar kabuğunda bulunan biyoaktif maddelerin veya bunların sinerjik etkileşiminin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte

tanımlanmış veya tanımlanmayı bekleyen biyoaktif maddelerin daha ileri yöntemler ile araştırılması, tanımlanması, doğrulanması, izole edilerek karakterize edilmesi ve farmakolojik etkilerinin ortaya konulması gerekmektedir. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda *Punica granatum* meyve kabukları veya izole edilmiş bileşiklerin biyotıp ve ilaç veya kozmetik endüstrisi gibi çeşitli uygulama alanlarında kullanılma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- Abdollahzadeh, S.H., Mashouf, R.Y., Mortazavi, H., Moghaddam, M.H., Roozbahani, N., Vahedi, M. (2011). Antibacterial and antifungal activities of *Punica granatum* peel extracts against oral pathogens. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)* 8 (1): 1-6.
- Ahad, S., Tanveer, S., Malik, T.A., Nawchoo, I.A. (2018). Anticoccidial activity of fruit peel of *Punica granatum* L. *Microbial Pathogenesis* 116: 78-83.
- Akhtar, S., Ismail, T., Fraternali, D., Sestili, P. (2015). Pomegranate peel and peel extracts: Chemistry and food features. *Food Chemistry* 174: 417-425.
- Altarawneh, R.M., Al-Jaafreh, A.M., Qaralleh, H., Al-Qaralleh, O.S. (2022). Chemical profiling of *Punica granatum* peels from Jordan using LC-MS/MS and study on their biological activities. *International Journal of Food Science and Technology* 57 (8): 5256-5267.
- Ara, K.M., Raofie, F. (2016). Application of response surface methodology for the optimization of supercritical fluid extraction of essential oil from pomegranate (*Punica granatum* L.) peel. *Journal of Food Science and Technology* 53: 3113-3121.
- Ardekani, M.R.S., Hajimahmoodi, M., Oveisi, M.R., Sadeghi, N., Jannat, B., Ranjbar, A.M., ve ark. (2011). Comparative antioxidant activity and total flavonoid content of Persian pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 10 (3): 519-524.
- Chidambara Murthy, K.N., Jayaprakasha, G.K., Singh, R.P. (2002). Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using in vivo models. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50 (17): 4791-4795.
- Chinou, I. (2008). Primary and secondary metabolites and their biological activity. *Chromatographic Science Series* 99: 59-76.
- Chopra, R.N. (1956). Glossary of Indian Medicinal Plants. Council of Scientific and Industrial Research, New Delhi.

- Coronado-Reyes, J.A., Tinoco-Salazar, J., Gusa-Morales, M.L., Cortés-Penagos, C. D.J., González-Hernández, J.C. (2020). Morphology about the varieties mexican pomegranate fruit (*Punica granatum*) and its ripening stage. *Food Science and Technology* 41: 993-999.
- Dafny-Yalin, M., Glazer, I., Bar-Ilan, I., Kerem, Z., Holland, D., Amir, R. (2010). Color, sugars and organic acids composition in aril juices and peel homogenates prepared from different pomegranate accessions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (7): 4342-4352.
- Dana, N., Javanmard, S.H., Rafiee, L. (2015). Antiangiogenic and antiproliferative effects of black pomegranate peel extract on melanoma cell line. *Research in Pharmaceutical Sciences* 10(2): 117-124.
- Debib, A., Menadi, S., Sahnouni, F., Boukhatem, M.N., Ouahchia, C., Kaced, A. (2022). Bacterial inhibitory effect of Algerian Pomegranate (*Punica granatum* L.) extracts (peel, juice, and seed) against multidrug resistant bacteria. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences* 11 (4): e4622-e4622.
- Dell'Agli, M., Galli, G.V., Corbett, Y., Taramelli, D., Lucantoni, L., Habluetzel, A., ve ark. (2009). Antiplasmodial activity of *Punica granatum* L. fruit rind. *Journal of Ethnopharmacology* 125 (2): 279-285.
- Demir, T., Akpınar, Ö., Kara, H., Güngör, H. (2019). Nar (*Punica granatum* L.) kabuğunun *in vitro* antidiyabetik, antienflamatuar, sitotoksik, antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi. *Akademik Gıda* 17 (1): 61-71.
- El-Aguel, A., Pennisi, R., Smeriglio, A., Kallel, I., Tamburello, M.P., D'Arrigo, M., ve ark. (2022). *Punica granatum* peel and leaf extracts as promising strategies for HSV-1 treatment. *Viruses* 14 (12): 2639.
- Farag, R.S., Abdel-Latif, M.S., Emam, S.S., Tawfeek, L.S. (2014). Phytochemical screening and polyphenol constituents of pomegranate peels and leave juices. *Agriculture and Soil Sciences* 1 (6): 86-93.
- Glazer, I., Masaphy, S., Marciano, P., Bar-Ilan, I., Holland, D., Kerem, Z., ve ark. (2012). Partial identification of antifungal compounds from *Punica*

- granatum* peel extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (19): 4841-4848.
- Gosset-Erard, C., Zhao, M., Lordel-Madeleine, S., Ennahar, S. (2021). Identification of punicalagin as the bioactive compound behind the antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) peels. *Food Chemistry* 352: 129396.
- Guerrero-Solano, J.A., Jaramillo-Morales, O.A., Jiménez-Cabrera, T., Urrutia-Hernández, T.A., Chehue-Romero, A., Olvera-Hernández, E.G., ve ark. (2020). *Punica protopunica* Balf., the forgotten sister of the common pomegranate (*Punica granatum* L.): Features and medicinal properties-A review. *Plants* 9(9): 1214.
- Hajimahmoodi, M., Shams-Ardakani, M., Saniee, P., Siavoshi, F., Mehrabani, M., Hosseinzadeh, H., ve ark. (2011). *In vitro* antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against *Helicobacter pylori*. *Natural Product Research* 25 (11): 1059-1066.
- Hasona, N.A.S.A., Qumani, M.A., Alghassab, T.A., Alghassab, M.A., Alghabban, A.A. (2017). Ameliorative properties of Iranian *Trigonella foenum-graecum* L. seeds and *Punica granatum* L. peel extracts in streptozotocin-induced experimental diabetic guinea pigs. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7 (3): 234-239.
- Hayouni, E.A., Miled, K., Boubaker, S., Bellasfar, Z., Abedrabba, M., Iwaski, H., ve ark. (2011). Hydroalcoholic extract based-ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced *in vivo* healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine* 18 (11): 976-984.
- Hemani, K., Gheena, S. (2018). Evaluation of antimicrobial property of extract of *Punica granatum* (L.) on oral pathogens. *International Journal of Life Science and Pharma Research* 8 (3): 35-40.
- Hussain, S.Z., Naseer, B., Qadri, T., Fatima, T., Bhat, T.A. (2021). Pomegranate (*Punica granatum*) morphology, taxonomy, composition and health benefits. S.Z. Hussain, B. Naseer, T. Qadri, T. Fatima, T.A. Bhat (Editors), In: *Fruits grown in highland regions of the Himalayas: nutritional and health benefits* (pp. 131-144). Cham: Springer International Publishing.

- Ismail, T., Sestili, P., Akhtar, S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *Journal of Ethnopharmacology* 143 (2): 397-405.
- Jiang, H.Z., Ma, Q.Y., Fan, H.J., Liang, W.J., Huang, S.Z., Dai, H.F., ve ark. (2012). Fatty acid synthase inhibitors isolated from *Punica granatum* L. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 23: 889-893.
- Keta, O.D., Deljanin, M., Petković, V., Zdunić, G., Janković, T., Živković, J., ve ark. (2020). Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract: potential cytotoxic agent against different cancer cell lines. *Records of Natural Products* 14 (5): 326-339.
- Khalil, E.A. (2004). Antidiabetic effect of an aqueous extract of Pomegranate (*Punica granatum* L.) peels in normal and alloxan diabetic rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 16 (1): 92-99.
- Khan, B.H., Ahmad, F., Ahmad, J., Yunus, S.M. (2017). Hepatoprotective activity of ethanolic extract of peel of *Punica granatum*. *International Journal of Science and Research* 6 (6): 1118-22.
- Ma, K.I., Du, M., Liao, M., Chen, S., Yin, G., Liu, Q., ve ark. (2015). Evaluation of wound healing effect of *Punica granatum* L. peel extract on deep second-degree burns in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 14 (1): 73-78.
- Magangana, T.P., Makunga, N.P., Fawole, O.A., Opara, U.L. (2020). Processing factors affecting the phytochemical and nutritional properties of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel waste: A review. *Molecules* 25 (20): 4690.
- Mansour, E., Khaled, A.B., Lachiheb, B., Abid, M., Bachar, K., Ferchichi, A. (2018). Phenolic compounds, antioxidant, and antibacterial activities of peel extract from Tunisian pomegranate. *Journal of Agricultural Science and Technology* 15: 1393-1403

- Mehdi, A., Lamiae, B., Samira, B., Ramchoun, M., Abdelouahed, K., Tamas, F., ve ark. (2022). Pomegranate (*Punica granatum* L.) attenuates neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *Foods* 11 (17): 2570.
- Miguel, M.G., Neves, M.A., Antunes, M.D. (2010). Pomegranate (*Punica granatum* L.): A medicinal plant with myriad biological properties-A short review. *Journal of Medicinal Plants Research* 4 (25): 2836-2847.
- Moghaddam, G., Sharifzadeh, M., Hassanzadeh, G., Khanavi, M., Dolatshahi, F., Sadeghi, N., ve ark. (2014). Anti-ulcerative potential of *Punica granatum* L. (Lythraceae) hydroalcohol fruit peel extract. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 13 (7): 1093-1097.
- Morzelle, M.C., Salgado, J.M., Telles, M., Mourelle, D., Bachiega, P., Buck, H.S., ve ark. (2016). Neuroprotective effects of pomegranate peel extract after chronic infusion with amyloid- β peptide in mice. *Plos One* 11 (11): e0166123.
- Ouachrif, A., Khalki, H., Chaib, S., Mountassir, M., Aboufatima, R., Farouk, L., ve ark. (2012). Comparative study of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of two varieties of *Punica granatum*. *Pharmaceutical Biology* 50 (4): 429-438.
- Pande, G., Akoh, C.C. (2009). Antioxidant capacity and lipid characterization of six Georgia-grown pomegranate cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57 (20): 9427-9436.
- Qnais, E.Y., Elokda, A.S., Abu Ghalyun, Y.Y., Abdulla, F.A. (2007). Antidiarrheal activity of the aqueous extract of *Punica granatum* (Pomegranate) peels. *Pharmaceutical Biology* 45 (9): 715-720.
- Ruan, J.H., Li, J., Adili, G., Sun, G.Y., Abuduaini, M., Abdulla, R., ve ark. (2022). Phenolic compounds and bioactivities from Pomegranate (*Punica granatum* L.) peels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 70 (12): 3678-3686.

- Sadeghipour, A., Eidi, M., Ilchizadeh Kavgani, A., Ghahramani, R., Shahabzadeh, S., Anissian, A. (2014). Lipid lowering effect of *Punica granatum* L. peel in high lipid diet fed male rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014: 432650.
- Shaygannia, E., Bahmani, M., Zamanzad, B., Rafieian-Kopaei, M. (2016). A review study on *Punica granatum* L. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 21 (3): 221-227.
- Ülger, T.G., Ayhan, N.Y. (2020). Bitki sekonder metabolitlerinin sağlık üzerine fonksiyonel etkileri. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 11 (3): 384-390
- Yasoubi, P., Barzegar, M., Sahari, M.A., Azizi, M.H. (2007). Total phenolic contents and antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extracts. *Journal of Agricultural Science and Technology* 9: 35-42
- Zahin, M., Aqil, F., Ahmad, I. (2010). Broad spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of *Punica granatum* L. peel extracts. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 703 (2): 99-107.
- Zekavat, O., Amanat, A., Karami, M., Paydar, S., Gramizadeh, B., Zareian-Jahromi, M. (2016). Wound healing studies using *Punica granatum* Peel: an animal experimental study. *Advances in Skin and Wound Care* 29 (5): 217-225.

BÖLÜM 14

PİRAZOL HALKASI İÇEREN DOĞAL BİLEŞİKLER: SENTEZ VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373094>

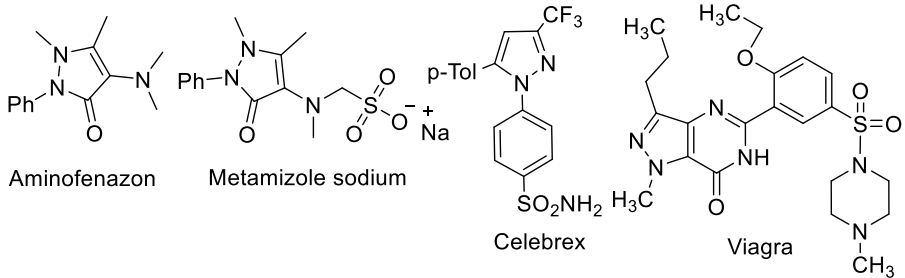
¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0001-8590-3070>, ishakbildirici@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

Pirazol halkası birbirine komşu iki azot atomu ve üç karbon atomundan oluşan, beş üyeli halka yapısına sahip heterohalkalı serinin aromatik halkalı organik bileşikler sınıfındandır (Eicher ve Hauptmann, 2003). Pirazol halka sistemine olan ilgi pirazol türevlerinin antipiretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle başlamış ve bununla birlikte bileşiğin isimlendirilmesindeki antipirin adı günümüzde de kullanılmaya devam etmiştir (Şener ve ark., 2002). Pirazol halkası termal ve hidrolitik açıdan çok kararlıdır. Ligand olarak iki numaralı azot atomu ile metallere bağlanabilme özelliğine sahiptir. Pirazol'un deprotonasyonu ile oluşan pirazolid anyonu ise iki azot atomu ile beraber koordinasyona katılabilirler.

Canlı organizmalar tarafından N-N bağının oluşumunda yaşanan zorluklar nedeniyle doğada nadiren bulunan pirazol bileşikleri (Suri ve ark., 2012; Cetin, 2021; Cetin ve Kurt, 2020), son on yılda yapılan birçok bilimsel çalışmada, sentetik ve tıbbi kimyacıların farklı alanlarda geniş uygulama alanına sahip olmaları nedeniyle ivmeli artan ilgi görmektedirler. Doğal bileşiklerde seyrek bulunmalarına rağmen laboratuvar ortamında sentezlenen pirazollerin teknolojik açıdan güçlü, ısıya dayanıklı ve oldukça etkili insektisit, herbisit olarak da kullanıldıkları bilinmektedir. Farmakolojik ve teknolojik uygulamalarda kullanılan geniş ürün yelpazesinin merkezinde bulunmaları nedeniyle, pirazoller geçmiş son 30 yılda çoğu sentetik çalışmaların odağına oturmuştur (Olivera ve ark., 2000; Gupton ve ark., 2002).

Süstitüe pirazollerin çeşitli farmakolojik ve biyolojik aktiviteler gösterdiği literatürde çokça yer almaktadır (Taslimi ve ark., 2019; Bildirici ve ark., 2018). Hem ilaç hem de tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Son yıllarda, pirazol çekirdeğine sahip birçok bileşik başarılı bir şekilde patentlenmiş ve/veya ticarileştirilmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan fibroblast büyüme faktörü reseptörü (Erdafitinib, Darolutamid ve Encorafenib), anti-inflamatör ve COX-2 inhibitörü Celebrex (Celecoxib), Metamizole sodium (Anador®/Novalgin®) ağrı kesici, spazm giderici ve ateş kesici, Aminofenazon (veya aminopirin, amidopirin, Pyramidon) narkotik olmayan bir analjezik aynı zamanda antiinflamatuvar ve antipiretik, Viagra (Sildenafil) fosfodiesteraz inhibitörü ve erektil disfonksiyon ajanı, Rimonabant kannabinoid reseptörü ve obezite tedavisinde, Ceftolozane 5. nesil antibiotik (Cephalosporin) FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2014'te onaylandı, WAY-VNA-932 oksitosin agonisti gibi birçok ticari marka ve/veya etken madde bu bileşiklere örnek olarak verilebilir (Şekil 1) (Cetin ve ark., 2023a; Cetin ve ark., 2023b).



Şekil 1. Ticarileşmiş pirazol içeren bazı etken maddeler

Bitki zararlılarını öldürücü etkiye sahip Difenzoquat (Martins ve ark., 2003), yiyecekleri renklendirmede yaygın olarak kullanılan limon sarısı boyası Tartazine (Joule ve ark., 2007) yine önemli pirazol türevlerindedir. Ayrıca, bazı süstitüe pirazol-4-karboksilik asitlerin de hipoglisemik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Cottineau ve ark., 2002). Farklı pirazol türevlerinin anti-mikrobiyal (Bildirici ve ark., 2009), anti-bakteriyal (Sridhar ve ark., 2004), anti-tümör (Lin ve ark., 2007), sitotoksite (Budzisz ve ark., 2009), anti-depresan, anti-konvülsan (Abdel-Aziz ve ark., 2009), agonist özelliği (Skinner ve ark., 2009), anti-kanser (Nitulescu ve ark., 2010) gibi aktiflikleri saygın dergilerde yayınlanarak rapor edilmiştir.

2. PİRAZOL HALKASI İÇEREN DOĞAL ÜRÜNLER

Doğal bileşikler, doğada var olan ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olabilen kimyasal maddelerdir. Farmasötik ve zirai alanlarında hedefe da yalı ilaçların tasarımı ve keşfi için belli başlı basamaklarda önemli basamak olarak kullanılmaktadırlar. Bir doğal ürünün ilgi çekici aktivite sergilemesi halinde olduğu şekilde veya total sentezle elde edilebilir. Hali hazırda kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu (~%70) genellikle doğal ürünlerden izole edilen veya doğal ürün bazlı etken maddelerin türevi olan bileşiklerdirler (Kumar ve ark., 2013a). Çeşitli heterosiklik yapılar içeren bu etken maddelerin kaynağı bitki, hayvan, mikrobiyal ve deniz olmak üzere dört ana doğal grup sayılabilir (Watchueng ve ark., 2011; Dhingra ve ark., 1999; Ziegler ve ark., 2009; Kreglewska ve ark., 2011; Gomes ve ark., 2007; Jin, 2003; Osman ve ark., 2011).

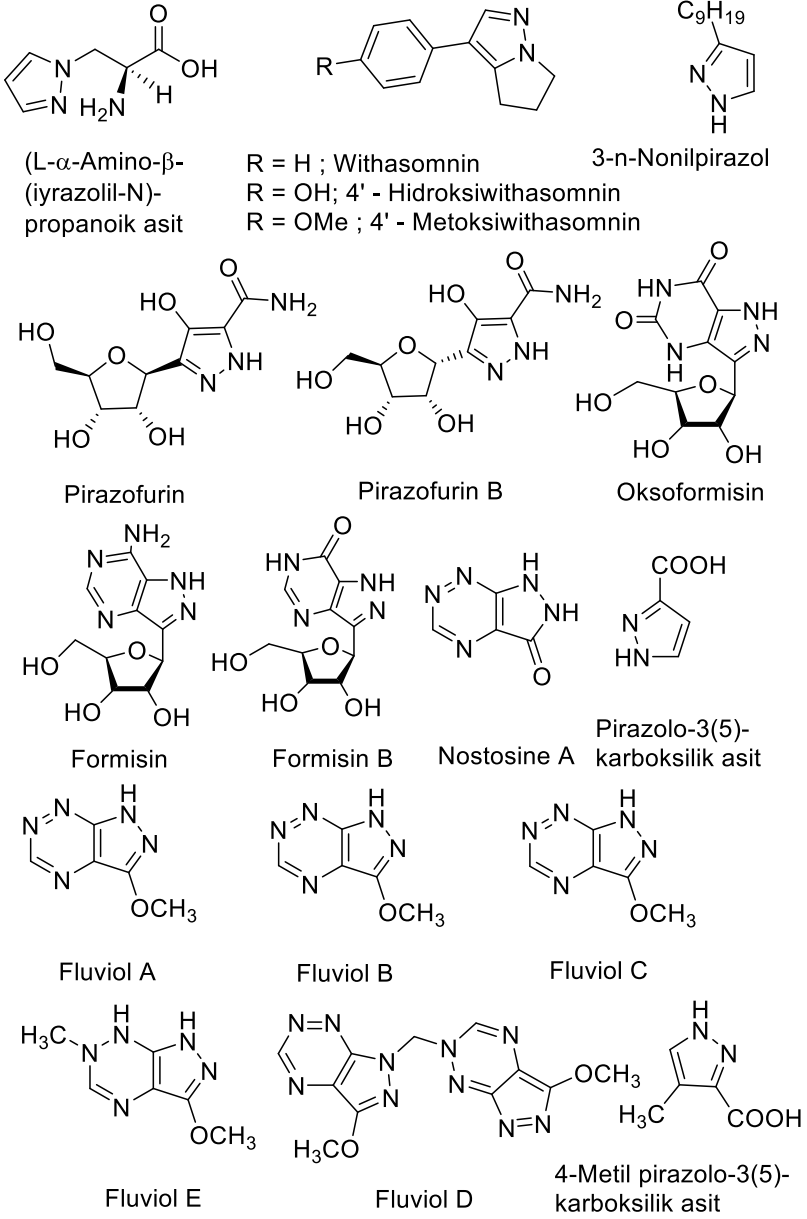


Şekil 2. Pirazol Halkası

Bu doğal kaynaklardan sağlanan ve heterosiklik bileşikler arasında önemli bir yer işgal eden beşli halka sistemine sahip pirazol bileşiği, yukarıda da belirtildiği üzere farmasötik ve tarımsal araştırmalardaki kullanışlılıkları nedeniyle daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır (Şekil 2) (Vijesh ve ark., 2013; Kumar ve ark., 2005; Aggarwal ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2013b; Aggarwal ve ark., 2011).

Bu çalışmayla, farmasötik açıdan pirazol halkasının önemini göz önünde bulundurmak ve bu halkayı içeren doğal ürünleri rapor ederek bazı kimyasal ve farmakolojik özelliklerine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Bu amaçla incelenecek olan pirazol halkalı doğal ürünler aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 3).

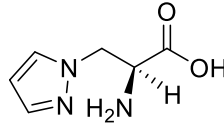
Bunlar; L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit, Formisin (Formisin A), Formisin B, Withasomnine, 4-Hidroksiwithasomnine, 4-Metoksivitasomnine, Fluviol A, Fluviol B, Fluviol C, Fluviol D, Fluviol E, Pirazofurin, Pirazofurin B, Oksformisin B, Nostosin A, Pirazol-3(5)-karboksilik asit, 4-Metil pirazol-3(5)-karboksilik asit ve 3-n-Nonilpirazol.



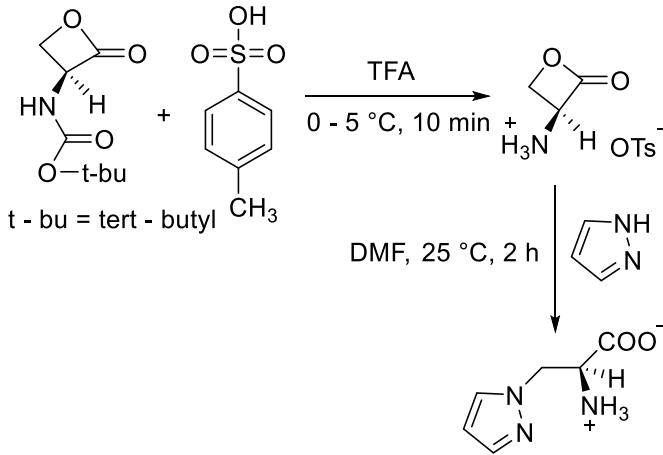
Şekil 3. Pirazol halkası içeren doğal ürünler

2.1. L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit

L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit, (S)- β -pirazolilalanin veya β -pirazol-1-il-L-alanin, histidin izomeri olan bu pirazol türevi amino asit ilk kez 1957 yılında karpuz suyunda Citrullus vulgaristen izole edilmiştir (Brown ve Diffin, 1990; Brown ve ark., 1982; Seeman ve ark., 1972) (Şekil 4). Doğal olarak bulunan bir amino asittir ve anti-diyabetik aktiviteye sahip pirazol içeren doğal ürün örneğidir (Noe ve Fowden, 1959).



Şekil 4. L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit

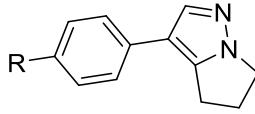


Şekil 5. L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit için örnek sentez metodu

Çeşitli sentez yolları rapor edilen L- α -Amino- β -(pirazolil-N)-propanoik asit Arnold ve arkadaşları tarafından N-(tert-bütoksikarbonil)-L-serin- β -lakton ve anhidroz p-toluen sülfonik asitten çıkarak başarıyla sentezlenmiştir (Şekil 5) (Arnold ve ark., 1988).

2.2. Withasomnin ve türevleri

Withasomnine erime noktası 114-116 °C olan bir pirazol alkaloididir. İlk olarak 1966 yılında Hint tıbbi bitkisi olarak biinen *Withania Somnifera* Dun (Solanaceae)'nın köklerinden izole edilmiştir (Schmidt ve Dregar, 2011; Schroter ve Neumann, 1966) (Şekil 6).



R = H ; Withasomnin

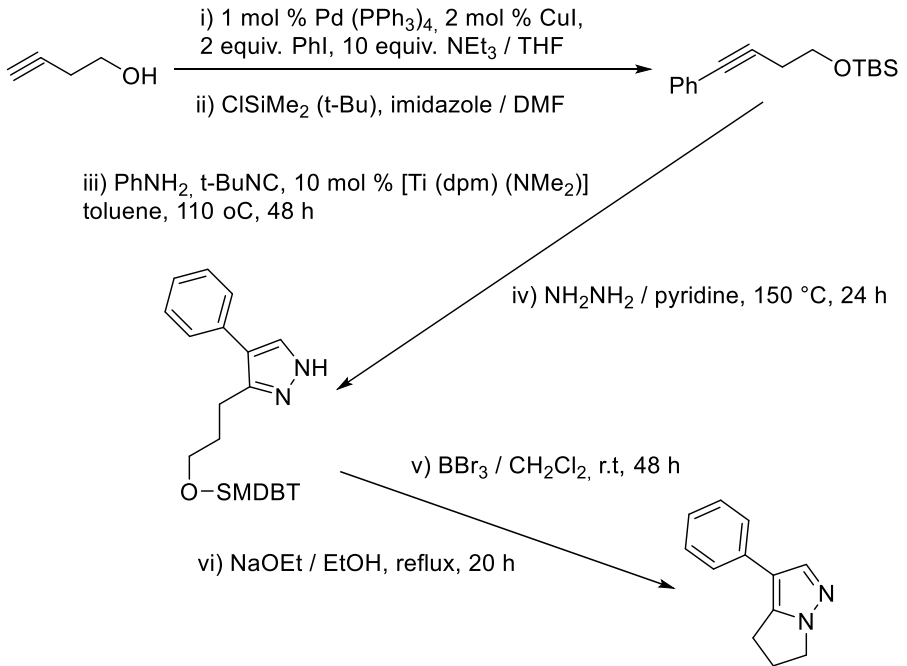
R = OH; 4' - Hidroksiwithasomnin

R = OMe ; 4' - Metoksiwithasomnin

Şekil 6. Withasomnin ve türevleri

Withasomnin hem merkezi sinir sistemi hem de dolaşım sistemi üzerinde baskılayıcı bir etki gösterir (Wube ve ark., 2008). Aynı zamanda hafif analjezik etkiye sahip olup COX-1, COX-2 ve TBL4 enzimlerinin inhibitörü olarak işlev görür (Wube ve ark., 2008). Withasomnine içeren bitki özütleri, çeşitli hastalıkları tedavi ettiği iddia edilen Ayurvedik ilaçlara (hint kökenli doğal şifa sistemi, önleyici veya koruyucu tıp) alternatif olarak kullanılmaktadır (Allin ve ark., 2002). Türevleri olan 4-hidroksiwithasomnine ve 4-metoksiwithasomnine

Newbouldia laevis bitkisinden izole edilmiştir (Aladesanmi ve ark., 1998). Dalak büyümesi, dizanteri, kurt enfeksiyonları, migren, kulak ağrısı, konjonktivit ve çeşitli orşit formları gibi çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır (Pangerl ve ark., 2010).



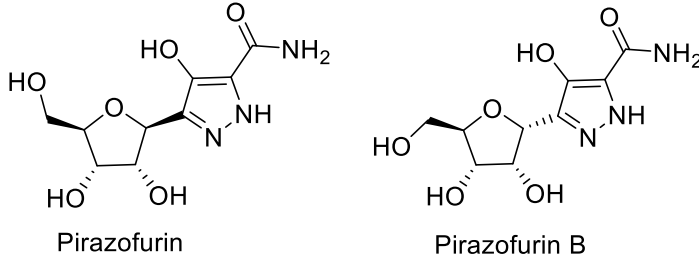
Şekil 7. Withasomnin için bir sentezi prosedürü.

Withasomnine ve türevleri için de çeşitli sentez yöntemleri literatürde yer almıştır (Majumder ve ark., 2009). İyodobenzenin 4-pentin-1-ol ile kenetlenmesi ile başlayan bu yöntem %71 verimle Withasomninin sentezi ile sonuçlanmıştır (Şekil 7).

2.3. Pirazofurin ve pirazofurin B

Pirazofurin (pirazomisin veya 4-hidroksi-3-β-D-ribofuranosilpirazol-5-karboksamid), 1969 yılında *Streptomyces candidus* suşlarının

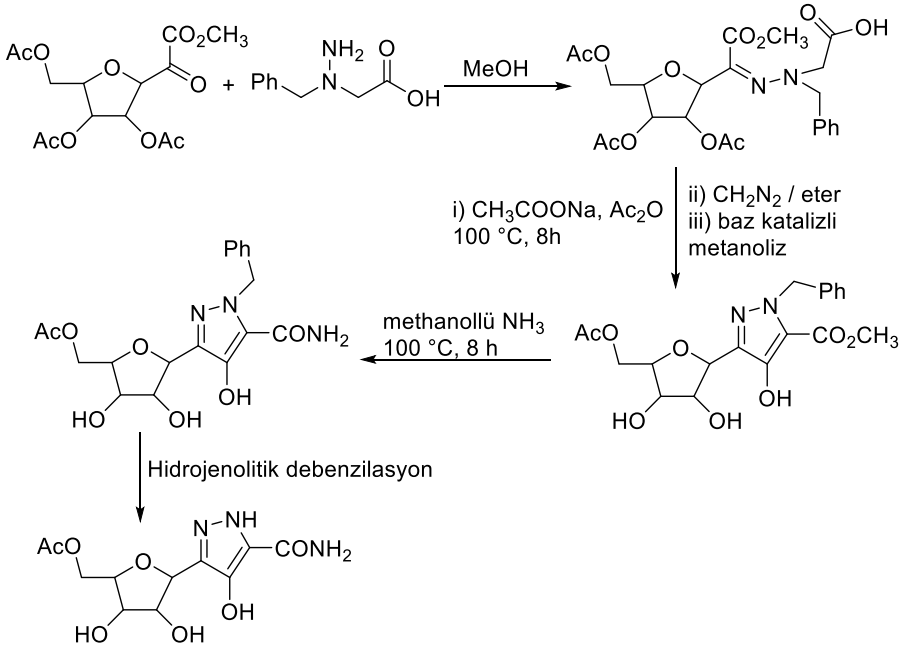
fermantasyon ürünü olarak izole edilen bir C-nükleosit antibiyotiktir (Crain ve ark., 1973). Pirazofurin B (pyrazomisin B veya 4-hidroksi-3- α -D-ribofuranosilpirazol-5-karboksamid), pyrazofurin'in α -anomeri olarak aynı fermentasyon suşundan izole edilmiştir (Gutowski ve ark., 1973).



Şekil 8. Pirazofurin ve pirazofurin B

Pyrazofurin'in *in vitro* çalışmalar neticesinde geniş bir DNA ve RNA virüs yelpazesi karşısında hem antitümör hem de antiviral aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Mizuno ve ark., 1974). Ayrıca rapor edilen birçok antikanser çalışmasında kayda değer sonuçlar elde edilmiştir (Shannon, 1977).

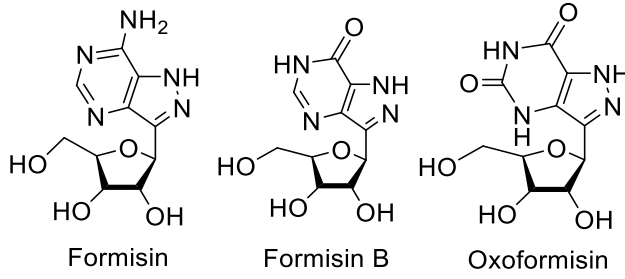
Pyrazofurin'in sentezini ilk kez 1972'de başlangıç maddesi olarak bir α -ketoester'in kullanıldığı bir çalışmada görmekteyiz (Farkas ve ark., 1972) (Şekil 9).



Şekil 9. Pirazofurin için rapor edilmiş bir sentez yöntemi.

2.4. Formisin

Formicin (formicin A veya 7-amino-3-(β-D-ribofuranosil)-pirazolo[4,3-d]-pirimidin) ve Formicin B (3-(β-D-ribofuranosil)pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on) birer C-nükleosit antibiyotığıdır ve *S. candidus* küfünde (Buchanan ve ark., 1980), pirinç küfü *Nocardia interforma* (Ochi ve ark., 1974) ve *Streptomyces lavendulae*'nin (Buchanan ve ark., 1980) kültür süzüntülerinden izole edilmişlerdir (Şekil 10). Prelinik çalışmalarda antitümör ve antiviral özellikler sergiledikleri rapor edilmiştir (Otake ve ark., 1965); Muller ve ark., 1975).

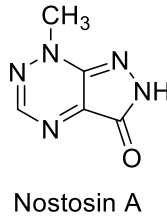


Şekil 10. Formisin, formisin B ve oksoformisinin kimyasal yapısı.

Bu bileşikler sırasıyla C-riboz bağlarına sahip adenozin ve inozin türevidirler (Sawa ve ark., 1968). Oksiformicin B (3-(β -D-ribofuranosil)-5,7-dihidroksi-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-on), formicin ve formicin B'nin bir metabolitidir. İlk kez formicin A veya formicin B enjekte edilen tavşanın idrarında bulunmuştur (Ozha ve ark., 1987).

2.5. Nostosin A

Nostosin A (6-metil-1,3,6,7,8-pentazabisiklo[4,3,0]nonan-1,3,5(7)-trien-9-on), Tayland'daki bir pirinç tarlasından izole edilen ve *Nostoc spongiaeforme* adlı tatlı su siyanobakterisi tarafından üretilen mor renkli bir pigmenttir (Şekil 11) (Wierzchowski ve ark., 1980; Hirata ve ark., 2004).

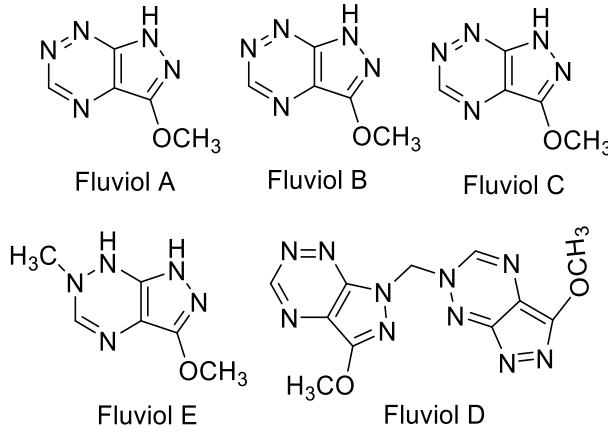


Şekil 11. Nostosin A'nın kimyasal yapısı.

Nostosin A ekstraselüler bir sitotoksik pigmenttir. Radikal oksijenin üretilmesinde başlıca rol aldığı ve bunların etkisiyle üretilen diğer zararlı reaktif oksijen türleri (ROS) nedeniyle sitotoksisiteye sebep olduğu rapor edilmiştir. Bu sebeple herbisidal ve algisidal aktivitelere sahip yeni tarım ilacı olarak kullanılması planlanmaktadır. Ayrıca DNA'ya doğrudan bağlanma yeteneğine sahip olduğu için de DNA replikasyonunu da engellediği bildirilmiştir (Hirata ve ark., 2004; Smirnov ve ark., 1997).

2.6. Fluvioller (A-E)

Fluvioller, *Pseudomonas fluorescens*'den izole edilmiş yapısında çokça azot bulunduran bisiklik yapıda bir antibiyotik grubudur (Smirnov ve ark., 1997). Bunlar Fluviol A, Fluviol B, Fluviol C (Pseudoiodinin), Fluviol D ve Fluviol E olarak sınıflandırılırlar (Şekil 12).



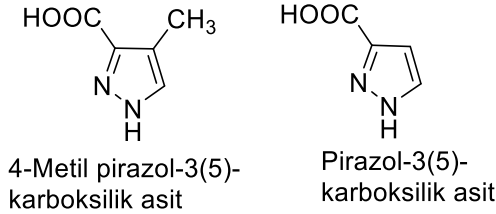
Şekil 12. Fluviollerin (A-E) kimyasal yapısı.

Bu grup arasında Fluviol E, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin büyümesini engellediği ve geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna

sahip olduğu, sınırlı antitümör etki gösterdiği (%40) rapor edilmiştir (Smirnov ve ark., 1997). Fluviol C, Fluviol E'ye kıyasla zayıf antibakteriyel aktivite gösterdiği ama daha az toksisite sergilediği buna karşın antitümör etkisinin (%64) daha anlamlı olduğu da belirtilmiştir.

2.7. Pirazol-3(5)-karboksilik asit ve 4-metil pirazol-3(5)-karboksilik asit

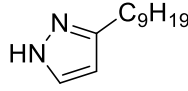
Pirazol-3(5)-karboksilik asit ve 4-metil pirazol-3(5)-karboksilik asit Hindistan'ın Kuzeybatı sahil şeridi boyunca gelgit bölgesinde yaygın olarak bulunan *Tedania anhelans* süngerinin metanol fraksiyonundan izole edilmiştir (Şekil 13) (Parameswaran ve ark., 1997). 4-metilpirazol-3(5)-karboksilik asit ise *Suberites vestigium* deniz süngerinin bütanol fraksiyonundan izole edilmiştir (Mishra ve ark., 1998).



Şekil 13. Pirazol-3(5)-karboksilik asit ve 4-metil pirazol-3(5)-karboksilik asit.

2.8. 3-n-Nonylpirazol

3-n-Nonylpirazol 1954 yılında Japon araştırmacılar tarafından tropikal Asya'da piperaceae ailesine ait bir bitki olan *Houttuynia cordata*'dan izole edilen doğal bir pirazol türevidir (Şekil 14). Bu bileşiğin iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Kosuge ve Okeda, 1954).



3-n-Nonilpirazol

Şekil 14. 3-n-NonylPirazol.

SONUÇ

Pirazol halka sistemine sahip bileşikler çeşitli biyolojik özelliklere sahip önemli bir farmakofor grubu temsil eder. Pirazol türevlerinin güçlü farmakolojik potansiyele sahip olması bunların tasarımının ve sentezinin önemli bir araştırma alanı olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar pirazol halkasının temel yapısındaki yapısal modifikasyonların geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip yeni türevlerin hazırlanmasına izin verdiği literatür verileriyle doğrulanmaktadır.

Bu çalışmayla hem sentez hem de biyolojik aktiflik açısından geniş bir çalışma alanı oluşturmuş bu halka sisteminin doğal olanlarının tespit edilerek farmakolojik yönlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Böylece yeni türev sentezi amaçlayan bilim insanları için farklı bakış açıları sunabilmek mümkün olabilecektir. Sonuç olarak, doğal pirazollerin geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilediği ve kesinlikle etkili kemoterapötik ajanlar olarak kullanılma amacına hizmet edebileceği sonucu ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz M., El-Din A., Abuo-Rahma G., Hassan A.A., 2009, Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities. *Eur J Med Chem* 44, 3480–3487.
- Aggarwal, R., Kumar, V., & Tyagi, P. (2006). Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-3H/methyl-4-phenylpyrazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(5), 1785-1791.
- Aggarwal, R., Kumar, V., Kumar, R., & Singh, S. P. (2011). Approaches towards the synthesis of 5-aminopyrazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 179-197.
- Aladesanmi, A. J., Nia, R., & Nahrstedt, A. (1998). New pyrazole alkaloids from the root bark of *Newbouldia laevis*. *Planta Medica*, 64(1), 90-91.
- Allin, S. M., Barton, W. R. S., Bowman, W. R., & McInally, T. (2002). Radical cyclisation onto pyrazoles: synthesis of withasomnine. *Tetrahedron Letters*, 43(23), 4191-4193.
- Arnold, L. D., May, R. G., & Vederas, J. C. (1988). Synthesis of optically pure α -amino acids via salts of α -amino- β -propiolactone. *Journal of the American Chemical Society*, 110(7), 2237-2241.
- Bildirici, I., Cetin, A., Menges, N., & Alan, Y. (2018). Synthesis and SAR studies of pyrazole-3-carboxamides and-3-carbonyl thioureaides including chiral moiety: Novel candidates as antibacterial agents. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 83(7-8), 795-807.
- Bildirici, İ., Şener, A., Atalan, E., Battal, A.H., Genç, H., 2009, Synthesis and Antibacterial Activity of 4-Benzoyl-1-(4-Carboxy-Phenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid and Derivatives, *Med. Chem. Res.*, 18, 327–340.
- Brown, E. G., & Diffin, F. M. (1990). Biosynthesis and metabolism of pyrazole by *Cucumis sativas*: enzymic cyclization and dehydrogenation of 1,3-diaminopropane. *Phytochemistry*, 29(2), 469-478.

- Brown, E. G., Flayeh, K. A. M., & Gallon, J. R. (1982). The biosynthetic origin of the pyrazole moiety of β -pyrazol-1-yl-L-alanine. *Phytochemistry*, 21(4), 863-867.
- Buchanan, J. G., Edgar, A. R., Hutchison, R. J., Stobie, A., & Wightman, R. H. (1980). A new synthesis of formycin via nitropyrazole derivatives. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (5), 237-238.
- Buchanan, J. G., Stobie, A., & Wightman, R. H. (1980). A new synthesis of pyrazofurin. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (18), 916-917.
- Budzisz E, Miernicka M, Lorenz I, Mayer P, Krajewska U, Rozalski M. *Polyhedron*. 2009; 28:637-45.
- Cetin, A. (2021). Pyrazole Carboxylic Acid and Derivatives: Synthesis and Biological Applications. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 18(1), 93-109.
- Cetin, A., & Kurt, H. (2020). Synthesis, antibacterial activity and molecular docking studies of new pyrazole derivatives. *letters in drug design & discovery*, 17(6), 745-756.
- Cetin, A., Donmez, A., Dalar, A., & Bildirici, I. (2023a). Tetra-substituted pyrazole analogues: synthesis, molecular docking, ADMET prediction, antioxidant and pancreatic lipase inhibitory activities. *Medicinal Chemistry Research*, 32(1), 189-204.
- Cetin, A., Donmez, A., Dalar, A., & Bildirici, I. (2023b). Amino acid and Dicyclohexylurea Linked Pyrazole Analogues: Synthesis, In Silico and In Vitro Studies. *ChemistrySelect*, 8(6), e202204926.
- Cottineau, P., Toto, C., Marot, A., Pipaud, J. C., 2002, Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 2105-2108.
- Crain, P. F., McCloskey, J. A., Lewis, A. F., Schram, K. H., & Townsend, L. B. (1973). Mass spectra of C-nucleosides II. An unusual fragmentation reaction of the heterocyclic. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 10(5), 843-847.
- Dhingra, V., Rao, K. V., & Narasu, M. L. (1999). Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs. *Life Sciences*, 66(3), 279-300.

- Eicher T, Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Wiley-VCH. Weinheim. 2003;p.179.
- Farkas, J., Flegelova, Z., & Sorm, F. (1972). Synthesis of pyrazomycin. *Tetrahedron Letters*, 13(22), 2279-2280.
- Gomes, A., Giri, B., Saha, A., Mishra, R., Dasgupta, S. C., Debnath, A., & Gomes, A. (2007). Bioactive molecules from amphibian skin: their biological activities with reference to therapeutic potentials for possible drug development. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45(7), 579-593.
- Gupton JT, Clough SC, Miller RB, Norwood BK, Hickenboth CR, Chertudi IB et al. The application of vinylogous iminium salt derivatives to the regiocontrolled preparation of heterocyclic appended pyrazoles. *Tetrahedron*. 2002;58(27):5467-74.
- Gutowski, G. E., Chaney, M. O., Jones, R. L., Hamil, R. L., Davis, F. A., & Miller, R. D. (1973). Pyrazomycin B: isolation and characterization of an a-C-nucleoside antibiotic related to pyrazomycin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 51(1), 312-317.
- Hirata, K., Yoshitomi, S., Dwi, S., Iwabe, O., Mahakhant, A., Polchai, J., & Miyamoto, K. (2004). Generation of reactive oxygen species undergoing redox cycle of nostocine A: a cytotoxic violet pigment produced by freshwater cyanobacterium *Nostoc spongiaeforme*. *Journal of Biotechnology*, 110(1), 29-35.
- Jin, Z. (2003). Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. *Journal of Natural Products*, 20(3), 584-605.
- Joule, J. A. ve Mills, K., 2007, *Heterocyclic Chemistry at a Glance*, Blackwell Publishing, Oxford.
- Kosuge, T., & Okeda, H. (1954). Nonylpyrazole, a new antimicrobial substance. *Journal of Biochemistry*, 41(2), 183-186.
- Kreglewski, H. W. (2011). Antimalarial medications from native remedy. *Central European Journal of Immunology*, 36(2), 100-103.

- Kumar, V., Aggarwal, R., & Tyagi, P. (2005). Synthesis and antibacterial activity of some new 1-heteroaryl-5-amino-4-phenyl-3-trifluoromethylpyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9), 922-927.
- Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., & Kumar, S. (2013b). Developments in synthesis of the anti-inflammatory drug, celecoxib: a review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 7(2), 124-134.
- Kumar, V., Kaur, K., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2013a). Pyrazole containing natural products: Synthetic preview and biological significance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 735-753.
- Lin, R., C hui, G., Yu, Y., Connolly, P.J., Li, S., Lu, Y., Adams, M., Fuentes-Pesquera, A.R., Emanuel, S.L., Greenberger, L.M., 2007, Design, synthesis, and evaluation of 3,4-disubstituted pyrazole analogues as anti-tumor CDK inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 4557-4561.
- Majumder, S., Gipson, K. R., Staples, R. J., & Odom, A. L. (2009). Pyrazole synthesis using a titanium-catalyzed multicomponent coupling reaction and synthesis of withasomnine. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351(13), 2013-2023.
- Malawska B. New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem*. 2005;5(1): 69-85.
- Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Beck, P., Machado, P., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G. and Zanatta, N., 2003, Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1H-pyrazoles and 1,2-dimethylpyrazolium chlorides, *Tetrahedron Letters*, 44, 6669-6672.
- Mishra, P. D., Wahidullah, S., & Karnat, S. Y. (1998). A heteroaromatic acid from marine sponge *Suberites vestigium*. *Indian Journal of Chemistry: Section B*, 37(2), 199-200.
- Mizuno, K., Takada, M., Hayashi, M., Atsumi, K., Asano, K., & Matsuda, T. (1974). Studies on bredinin. I. Isolation, characterization and biological properties. *The Journal of Antibiotics*, 27(11), 775-782.
- Muller, W. E. G., Rohde, H. J., Steffen, R., Maidhof, A., Lachmann, M., Zahn, R. K., & Umezawa, H. (1975). Influence of formycin B on polyadenosine

- diphosphoribose synthesis in vitro and in vivo. *Cancer Research*, 35(12), 3673-3681.
- Nitulescu G.M., Draghici, C., Missir, A.V. 2010, Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4914-4919.
- Noe, F. F., Fowden, L. (1959). a-Amino-b-(pyrazolyl-N)propanoic acid: a new amino acid from *Citrullus vulgaris* (watermelon). *Nature*, 184(4689), B.A.69-B.A.70.
- Ochi, K., Iwamoto, S., Hayase, E., Yashima, S., & Okami, Y. (1974). Biosynthesis of formycin: role of amino acids in formycin biosynthesis. *The Journal of Antibiotics*, 27(12), 909-916.
- Olivera R, SanMartin R, Dominguez E. A combination of tandem amine-exchange/heterocyclization and biaryl coupling reactions for the straightforward preparation of phenanthro [9, 10-d] pyrazoles. *J Org Chem*. 2000; 65(21): 7010-19.
- Osman, M. E., Khattab, O. H., Zaghlol, G. M., & Abd El-Hameed, R. M. (2011). Screening for the production of cholesterol lowering drugs (lovastatin) by some Fungi. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(7), 698-703.
- Otake, N., Aizawa, S., Hidhaka, T., Seto, H., & Yonehara, H. (1965). Biological and chemical transformations of formycin to laurusin. *Agricultural and Biological Chemistry*, 29(4), 377-378.
- Ozha, R. P., Roychoudhury, M., & Sanyal, N. K. (1987). Interaction energy studies on pyrazolopyrimidine nucleoside antibiotics-A theoretical study: oxoformycin B. *Journal of Biosciences*, 12(3), 311-320.
- Pangerl, M., Hughes, C. C., & Trauner, D. (2010). Total synthesis of newbouldine via reductive N-N bond formation. *Tetrahedron*, 66(33), 6626-6631.
- Parameswaran, P. S., Naik, C. G., & Hegde, V. R. (1997). Secondary metabolites from the sponge *Tedania anhelans*: isolation and characterization of two novel pyrazole acids and other metabolites. *Journal of Natural Products*, 60(8), 802-803.

- Sawa, T., Fukagawa, Y., Homma, I., Wakashiro, T., Takeuchi, T., & Hori, M. (1968). Metabolic conversion of formycin B to formycin A and to oxoformycin B in *Nocardia interforma*. *The Journal of Antibiotics*, 21(6), 334-339.
- Schmidt, A., & Dregar, A. (2011). Recent advances in the chemistry of pyrazoles: properties, biological activities, and syntheses. *Current Organic Chemistry*, 15(9), 1423-1463.
- Schroter, H. B., Neumann, D. (1966). Withasomnine, a pyrazole alkaloid from *Withania somnifera* dun. *Tetrahedron*, 22(9), 2895-2897.
- Seeman, N. C., McGandy, E. L., & Rosenstein, R. D. (1972). Crystal and molecular structure of beta-(3-pyrazolyl)-L-alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 94(5), 1717-1720.
- Shannon, W. M. (1977). Selective inhibition of RNA tumor virus replication in vitro and evaluation of candidate antiviral agents in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 284(1), 472-507.
- Skinner, P.J., Webb, P.J., Sage, J.R., Dang, H.T., Pride, C.P., Chen, R., Tamura, S.Y., Richman, J.G., Connolly, D.T., Semple, G., 2009, 5-N,N-Disubstituted 5-aminopyrazole-3-carboxylic acids are highly potent agonists of GPR109b, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 4207-4209.
- Smirnov, V. V., Kiprianova, E. A., Garagulya, A. D., Esipov, S. E., & Dovjenko, S. A. (1997). Fluviols, bicyclic nitrogen-rich antibiotics produced by *Pseudomonas fluorescens*. *FEMS Microbiology Letters*, 153(2), 357-361.
- Sridhar, R., Perumal, P.T., Etti, S., Shanmugam, G., Ponnuswamy, M.N., Prabavathy, V.R., Mathivanan, N., 2004, Design, synthesis and anti-microbial activity of 1H-pyrazole carboxylates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 6035-6040.
- Şener A, Kasim Şener M, Bildirici I, Kasimogullari R, Akcamur Y. Studies on the reactions of cyclic oxalyl compounds with hydrazines or hydrazones: Synthesis and reactions of 4-benzoyl-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. *J Heterocycl Chem*. 2002; 39(5): 869-75.

- Taslimi, P., Türkan, F., Cetin, A., Burhan, H., Karaman, M., Bildirici, I., ... & Şen, F. (2019). Pyrazole [3, 4-d] pyridazine derivatives: Molecular docking and explore of acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes inhibitors as anticholinergics potentials. *Bioorganic Chemistry*, 92, 103213.
- Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Shetty, P., Sundershan, S., & Fun, H. K. (2013). New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 410-415.
- Watchueng, J., Kamnaing, P., Gao, J. M., Kiyota, T., Yeboah, F., & Konishi, Y. (2011). Efficient purification of paclitaxel from yews using high-performance displacement chromatography technique. *Journal of Chromatography A*, 1218(18), 2929-2935.
- Wierzchowski, J., Kusmierek, J., Giziewicz, J., Salvi, D., & Shugar, D. (1980). Analogues of formycins A and B: synthesis and some properties of methyl derivatives of 7-amino and 7-keto pyrazolo[4,3-d] pyrimidines. *Acta Biochimica Polonica*, 27(1), 35-56.
- Wube, A. A., Wenzig, E. M., Gibbons, S., Asres, K., Bauer, R., & Bucar, F. (2008). Constituents of the stem bark of *Discopodium penninervium* and their LTB₄ and COX-1 and -2 inhibitory activities. *Phytochemistry*, 69(5), 982-987.
- Ziegler, J., Facchini, P. J., Geibler, R., Schmidt, J., Ammer, C., Kramell, R., ... & Brandt, W. (2009). Evolution of morphine biosynthesis in opium poppy. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1696-1707

BÖLÜM 15

SURUÇ NARI EKSTRELERİNİN ANTIOKSİDAN VE ENZİM İNİHİBSYONU AKTİVİTELERİ

Doç. Dr. Abdullah DALAR¹

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer MÜKEMRE²

Prof. Dr. Yusuf UZUN³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8373099>

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0080-2519>, dalar.abdullah@gmail.com

² Hakkari Üniversitesi, Yüksekova Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, <https://orcid.org/0000-0001-6154-6603>, mukemre.muzaffer@gmail.com

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Van, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-0537-4517>, y.uzun@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

Punicaceae familyasından olan nar (*Punica granatum* L.) meyvesi antik dönemlerden beri insanoğlu tarafından hem gıda hem de tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Mistik özellikleriyle öne çıkan, birçok farklı özelliğe sahip olan nar tarih boyunca çeşitli dinlerde kutsal bir meyve olarak görülmüştür. Subtropik ve tropik iklime sahip Akdeniz önemli meyve türlerinden olan nar, taze olarak tüketilebildiği gibi, çeşitli işlemlerden geçerek meyve suyu ve konsantresine, reçele, şaraba ve liköre işlenebilmekte ve çeşitli gıdalara renk verici ve tatlandırıcı olarak kullanılabilir (Marti ve ark., 2002, Poyrazoğlu ve ark., 2002, Altan ve Maskan 2005, Muradoğlu ve ark., 2006).

Günlük meyve ve sebze tüketimi kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik rahatsızlıklar ve diğer birçok dejeneratif hastalığa yakalanma riskini azaltmaktadır (Miller ve ark. 2017, Calderón-Oliver ve Ponce-Alquicira 2018). Nar suyunda bulunan fenolik bileşikler ve antosiyaninlerin yüksek antioksidan aktivitelerinden dolayı insan sağlığı üzerine olumlu etkilere sahip olduğu literatürde bildirilmiştir (Gil ve ark., 2000; Aviram ve ark., 2000; Aviram ve Dornfeld, 2001, Aviram ve ark., 2004, Seeram ve ark., 2008). Ticari nar suları mekanik ekstraksiyon işleminden dolayı sadece nar tanelerindeki fenolik bileşikler değil, aynı zamanda nar kabuğu, zar ve çekirdekte bulunan çeşitli fenolik bileşikler (punikalajin, punikalın, gallik asit ve elajik asit) de içermektedir ve bundan dolayı taze nar sularına göre daha yüksek antioksidan aktivite göstermektedir (Gil ve ark., 2000, Tzulker

ve ark., 2007, Fischer ve ark., 2011) ve nicel seviyeleri presleme basıncı ile doğru orantılıdır (Tezcan ve ark., 2009).

Nar kabuğu içerdiği antioksidan fenolik bileşikler sayesinde oksidatif değişimleri ve istenmeyen mikrobiyal aktiviteleri kontrol etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, karbonhidratların glukozu parçalamasını farklı derecelerde baskılama özelliği ve antiinflammatuar ve sitotoksik etkileri sayesinde metabolik hastalıkların oluşumunu engelleme ve kontrol etmede kayda değer oranda potansiyeli bulunmaktadır. Bundan dolayı nar meyvesinden elde edilecek olan materyallerin hem gıda hem de ilaç endüstrisi gibi alanlarda ümit verici potansiyellere sahip olduğu düşünülmektedir (Demir ve ark., 2019).

Nar meyvesi ile ilgili yürütülen bilimsel çalışmalarda ticari olarak üretilen çeşitlere öncelik verilmekte ve lokal olarak yetiştirilen çeşitler genelde ihmal edilmektedir. Bundan dolayı bu çalışmada lokal olarak gıda ve tedavi amaçlı olarak tüketilen Suruç narı çeşidinin endokarp, korteks, meyve özütü ve tohum örneklerinden elde edilen ham liyofilize ekstraktlar ilaç ve gıda endüstrisine hammadde oluşturma noktasında katkı sunmak amacıyla antioksidan ve enzim inhibisyonu yönünden değerlendirilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Bitki materyallerinin Toplanması, Kurutulması ve Ekstraksiyon Ön Hazırlık İşlemleri

Bu çalışmada kullanılan nar örnekleri 2019 yılı sonbahar aylarında bitkinin doğru teşhisi ve çalışmaların aksamadan yürütülebilmesi için yeterli miktarda Şanlıurfa ili Suruç ilçe pazarından satın alındı. Bez torbalar içerisinde, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Van Pharmaceutical Herbarium (VPH)'una getirilen nar örnekleri teşhis edildi. Bitki örnekleri toz, kir, zararlılar ve kontaminasyonlardan etkin madde kaybını minimize edecek şekilde arındırıldı. Nar örnekleri endocarp, meyve, korteks ve tohum olmak üzere gruplandırıldı. Bitki materyalleri analiz işlemlerine başlanana kadar, +4 °C'de saklandı.

2.2.Yöntem

2.2.1. Ekstraksiyon

Nar meyve örnekleri mekanik pres yöntemi ile elde edildi ve santrifüj edildikten (20 dk. boyunca, 10 000 rpm) sonra enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilecek evaporatör yardımıyla +37 °C'de çözücüden arındırıldı. Elde edilen ham yoğunlaştırılmış nar meyve özütü, -51 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilizatör cihazında 3 gün süreyle bekletildi ve analiz işlemlerine başlanana kadar, -20 °C'de saklandı.

Endokarp, korteks ve tohum örnekleri ise laboratuvar değirmeni yardımı ile öğütüldü ve her bir örnekten 100 gr alınarak 1000 ml saf su

eklenerek homojenize edildi ve kaynayınca kadar ısıtıldı. Ardından 15 dk oda sıcaklığında inkübe edilen örnekler homojenize edilerek santrifüj cihazına yerleştirildi. Homojenize karışımlar 20 dk. boyunca, 10 000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen supernatantlar enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilecek evaporatör yardımıyla +37 °C'de çözücünden arındırıldı. Elde edilen yoğunlaştırılmış ham fraksiyonlar, -51 °C sıcaklık ve 50 millitor basınç altında liyofilizatör cihazında 3 gün süreyle bekletildi. Elde edilen liyofilize endocarp, korteks ve tohum ekstraları analiz işlemlerine başlanana kadar, -20 °C'de saklandı.

2.2.2. Total Fenolik İçerik

Bitki ekstralarının total fenolik içerikleri Folin-Ciocalteu indirgeme metoduna (Dalar ve Konczak 2013) göre belirlendi. Saf su ile seyreltilmiş bitki ekstralarından 25 µl, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra, üzerine daha önceden saf su ile seyreltilmiş (1:10 h/h) Folin-Ciocalteu reaktif solüsyonundan 125 µl eklendi ve 3 dakika süreyle çalkalayıcıda bekletildi. Bunu müteakip, askorbik asit tashihi/düzeltilmesi (ekstredeki askorbik asit değerinin, total indirgeme değerinden düşülmesi) için, spektrofotometre kullanılarak 600 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Daha sonra, mikrotablaya 125 µl Na₂CO₃ eklendi ve 12 dakika süreyle çalkalayıcıda bekletildi. 600 nm'de absorbans ölçümü yapıldıktan sonra, Gallik asit standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, bitki ekstralarındaki Folin-Ciocalteu indirgeme (FCR) gücü, mg Gallik asit eşdeğeri/g kuru ağırlık

olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.3. Antioksidan Kapasitenin Belirlenmesi

2.2.3.1. Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü (FRAP) Metodu

Bitki ekstralarının ferrik indirgeme kapasitelerinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013) metoduna göre yürütüldü. Öncelikli olarak; 300 mmol/l'lik asetat tamponundan 10 ml, 20 mmol/l'lik FeCl₃'ten 10 ml ve 10 mmol/l'lik TPTZ solüsyonundan 1 ml içeren FRAP reaktif solüsyonu hazırlandı. Saf su kullanılarak seyreltilen bitki ekstralarından 10 µl, 96 havuzlu mikrotabluya eklendikten sonra üzerine 200 µl FRAP reaktif solüsyonu eklendi ve 15-20 saniye kadar çalkalayıcıda bekletildi. 8 dakika bekletilme işleminden sonra, spektrofotometre kullanılarak 600 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Bitki ekstralarının total indirgeme kapasitesi, Fe²⁺'nin standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, µmol Fe²⁺/g kuru ağırlık olarak hesaplandı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

2.2.3.2. Oksijen Radikali Absorbans Kapasitesi (ORAC) Metodu

Oksijen radikali süpürme kapasitesinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013) metoduna göre gerçekleştirildi. İlk olarak; fosfat tamponu (75 mM, pH:7.0) kullanılarak, floresin (120 nM) ve AAPH [(2,2-azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorid) (360 mM) hazırlandı. 96 havuzlu mikrotabluya, kontrol ve fosfat tamponu ile seyreltilmiş bitki ekstraksiyonlarından 20 µl eklendi ve +37 °C'ye ayarlanmış bir

floresens spektrofotometreye yerleştirildi. Daha sonra, 120 µl floresin mikrotablaya eklendi. Bunu müteakip, 20 µl AAPH mikrotablaya eklendi ve floresens ölçümleri başlatıldı. Floresens sıfırlanincaya ve kinetik eğri oluşturuluncaya kadar dakikada bir floresens (eksitasyon dalga boyu 495 nm ve emisyon dalga boyu 515 nm) ölçümleri kaydedildi. Kinetik eğrinin altındaki bölge hesaplandı ve kontrol örneği kullanılarak standardize edildi. Tüm ölçümler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Bitki ekstralarının oksijen radikal absorban kapasiteleri Trolox'un standart eğrisi kullanılarak, µmol Trolox eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak belirlendi.

2.2.3.3. DPPH Radikali İndirgeme Gücü Metodu

DPPH radikali süpürme aktivitesi Konczak vd. (2003) metoduna göre yürütüldü. Özetle, 150 µl 0.1 M 2-morfolinoetanolsülfonik asit (MES) buffer (pH 6.0) içeren mikrotablaya, liyofilize bitki ekstralarından alınan solüsyon (75 µL) eklendikten sonra, 75 µL DPPH solüsyonu ekelenerek total hacim 300 µl'ye tamamlandı. Uygun bir biçimde çalkalanan solüsyon, 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra DPPH radikalinin absorbanındaki düşüş spektrofotometre yardımıyla 520 nm'de ölçüm yapıldı. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Liyofilize ekstraların DPPH radikalini indirgeme kapasiteleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı. DPPH Radikali İnhibisyon Aktivitesi (%) = $[(\text{Kontrol absorban} - \text{Ekstrenin absorbanı}) / \text{Kontrol absorban}] \times 100$. Bitki örneklerinin DPPH inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) (mg/ml) hesaplanarak tespit edildi.

2.2.3.4. Metal Şelatlama Metodu

Metal şelatlama aktiviteleri Dinis vd. (1994) tarafından belirlenen metota göre belirlendi. Bitki örneklerinin değişik konsantrasyonlarındaki ekstralarının her birinden 1'er ml alındı ve 0.05 ml'lik 2mM'lık FeCl₂ solüsyonuna eklendi. Reaksiyon, 5 mM'lık 0.2 ml ferrozine (C₂₀H₁₃N₄NaO₆S₂) eklenmesiyle başlatıldı. Toplam hacim kullanılan çözücü ile 5 ml'ye tamamlandıktan sonra çözelti hızlı bir şekilde karıştırılıp, 10 dk. oda sıcaklığında bekletildi ve daha sonra 562 nm'de absorbans değerleri okundu. Kör için 0.05 ml FeCl₂ üzerine toplam hacim 4 ml olacak kadar çözücü eklendi. Demir şelatlama aktivitesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı. % İnhibisyon = $(AK - A1) / AK \times 100$ (AK : Kontrol Absorbansı, A1 : Numune Absorbansı)

2.2.4. Ekstreleri Enzim İnhibisyon Seviyelerinin Belirlenmesi

2.2.4.1. Asetilkolinesteraz ve Butilkolinesteraz İnhibisyon Aktivitelerinin Belirlenmesi

Asetilkolinesteraz enziminin aktivite ölçümü için Ellman yönteminin, Orhan vd. (2009) tarafından modifiye edilmiş şekli ile yürütüldü. Enzim kaynağı olarak *Electrophorus electricus*'tan elde edilen AChE ve at serumundan elde edilen BChE enzimleri kullanıldı. Substrat olarak asetilkolin iyodid ve butiriltiyokoline kullanıldı. Deney 140 µl sodyum fosfat tamponu (pH:8.0), 20 µl DNTB, 20 µl bileşik çözeltisi ve 20 µl AChE/BChE solüsyonu mikropalakaya yerleştirilerek başlatıldı ve 25 °C'de 15 dk inkübe edildi. Reaksiyon 10 µl asetilkolin iyodid/butiriltiyokolin klorid eklenmesi ile başlatıldı. Daha sonra enzim inhibisyonu, asetilkolin iyodid/butirilkolin kloridin hidrolizi

sonucunda oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi sonucunda belirlendi. AChE/BChE yüzde inhibisyonları ekstrelerin reaksiyon oranlarının, kontrol ile kıyaslanması esasına göre aşağıdaki formül kullanılarak belirlendi. % inhibisyon = $(E-S)/E \times 100$. (E= ekstreli enzim aktivitesi, S= kontrol enzim aktivitesi). Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak galantamin kullanıldı.

2.2.4.2.α-Amilaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Ekstrelerin α-amilaz enzimini inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi işlemi Dalar ve Konczak (2013)'e göre gerçekleştirildi. Deney Tip 1-A: DFP ile muamele edilmiş porsin pankreasından elde edilmiş α-amilaz enzimi ve Wako Amilaz-Test kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Deneyin yürütülebilmesi için fosfat tamponu hazırlandı. Bunun için; 20 mM NaH₂PO₄ ve 6.7 mM NaCl ayrı ayrı birer litre saf suda çözüldükten sonra karıştırıldı ve pH'ı 6.9' a ayarlandı. Ekstreler 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edildi ve enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirildi. Deney, 200 µl nişasta örneği (0.4 mg/ml) ve fosfat tamponu kullanılarak, çözünmüş 100 µl ekstre oda sıcaklığında kuartz küvete yerleştirilmesi ile başlatıldı. Daha sonra, fosfat tamponu ve 50 µl α-amilaz enzimi (1ünite/ml) küvete yerleştirilerek, toplam hacim 500 µl'ye tamamlandı. Karışım homojenize edilerek ve enzimatik tepkimenin gerçekleşmesi için oda sıcaklığında 3 dakika bekletildi. Tepkime, karışıma %0.1'lik HCl'den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Daha sonra, iyodin reaktif solüsyonundan (Wako amilaz kiti) 200 µl eklendi ve karışım

homojenize edildi. Nişasta konsantrasyonunda, α -amilaz enziminin aktivitesinden dolayı meydana gelen düşüş, spektrofotometre kullanılarak 660 nm’de absorbans ölçümü yapılarak tespit edildi. Bitki ekstralarının α -amilaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[(ACB-AC) - (ASB-AS)] / (ACB - AC) \times 100$. (ACB : Enzim eklenmemiş kontrol, AC : Kontrol, ASB : Enzim eklenmemiş örnek, AS: Enzim eklenmiş örnek). Ekstrelerin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50’sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α -amilaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.3. α -Glukozidaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki örneklerinin α -glukozidaz enzimini inhibe etkisinin belirlenmesi işlemi, sakaroz hidrolizi sonucu açığa çıkan glukozun miktarının ölçülmesi esasına dayanarak (Dalar ve Konczak, 2013) yürütülmüştür. Öncelikle; α -glukozidaz enzimi kaynağı olarak, sıçan bağırsaklarından elde edilen aseton ekstresinden ham enzim hazırlandı. Bunun için aseton ekstresinden 100 mg tartıldı ve üzerine 0.1 M maleik asit (pH: 6.0) tamponundan 1 ml eklendi. Enzim karışımı daha sonra ultrasonikatör yardımı ile 6 dakika süreyle homojenize edildi. Homojenize edilen enzim karışımı, 30 dakika süreyle, 3 bin rpm’de santrifüj edildi. Elde edilen supernatant çöktelden ayrılarak ve maleik asit tamponu ile %50 seyreltilerek deney için hazır hale getirildi. Maleik asit tamponu içinde çözünen liyofilize bitki numuneleri 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edildi ve enjektör yardımı ile 0.45 μ m’lik hidrofilik filtreden geçirilerek filtre edildi. Deney eşit

miktardaki bitki ekstraları, enzim solüsyonu ve %2'lik sakaroz şekerinin karıştırılması ile başlatıldı. Su banyosunda 1 saat süreyle +37 °C'de bekletilen karışım, daha sonra 10 dakika süreyle 100 °C'de kaynatıldı. Bu karışımdan 20 µl alındı ve renklendirici reaktif solüsyona (Glukoz C2 Test kiti) eklendi. Daha sonra bu karışım 5 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edildi ve spektrofotometre yardımı ile 505 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Bitki ekstralarının α-glukozidaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = [(A_{CB}-A_C) - (A_{SB}-A_S)] / (A_{CB} - A_C) × 100. (A_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol, A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S: Enzim eklenmiş örnek). Bitki örneklerinin inhibisyon etkisi IC₅₀ (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α-glukozidaz inhibitörlerinden Akarboz kullanıldı.

2.2.4.4. Pankreatik Lipaz Enzimi İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Bitki örneklerinin pankreatik lipaz enzimini inhibe etme aktivitesinin belirlenmesi Dalar ve Konczak (2013)'a göre yapıldı. İlk olarak porsinden elde edilmiş pankreatik lipaz enziminden, 0.085 g alındı ve 1 ml McIlvaine tamponu (0.1 M Sitrik asit + 0.2 M Disodyum fosfat, pH: 7.4) içinde çözdürüldü. 10 000 rpm hızında, 10 dakika süreyle santrifüj edilen enzim solüsyonundan supernatant alındı ve deneyde kullanılmak üzere saklandı. Deney 50 µl bitki ekstresi ve 0.1 mmol 4-MUO (4-methylumbelliferyl oleate)'dan 100 µl'nin kuartz küvete alınması ile başlatıldı. Karışıma 50 µl enzim solüsyonu eklendi ve tüp karıştırıcı

yardımı ile homojenize edildi. Daha sonra bu karışım 20 dakika süreyle +37 °C’de inkübe edildi. Tepkime, 0.1 N HCl’den 1 ml eklenmesi ile sonlandırıldı. Karışımın pH’sı, 0.1 M Sodyum sitrat’tan 2 ml eklenmesi ile 4.3’e ayarlandı. Daha sonra bu karışımda, pankreatik lipaz enziminin açığa çıkardığı 4-metilumbelliferonun miktarı, floresens spektrometre yardımı ile florometrik olarak ölçüldü. Bitki ekstralarının pankreatik lipaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edildi. İnhibisyon (%) = $[1 - (F_S - F_{SB}) / (F_C - F_{CB})] \times 100$. (F_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, F_C : Kontrol, F_{SB} : 4-MUO eklenmemiş örnek, F_S : Enzim eklenmiş örnek). Bitki örneklerinin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50’sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edildi. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören pankreatik lipaz inhibitörlerinden Orlistat kullanıldı.

2.2.5. İstatiksel Analiz

Çalışma sonuçları en az 3 tekrarlı ve birbirinden bağımsız deneyler ve ilgili standart sapmalar sonucunda elde edildi. Verilerin anlamlandırılması işlemi, $p < 0.05$ düzeyinde, tek yönlü varyant analizi ve Bonferroni post hoc analizi ile gerçekleştirildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Ekstrelerin Total Fenolik ve Antioksidan Kapasiteleri

Ekstrelere ait total fenolik içerik ve antioksidan kapasiteleri Tablo 1’de sunulmuştur. En yüksek sonuçlar korteks ekstresinde en düşük sonuçlar ise meyve özütü ekstresinde belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan ticari antioksidan bileşikler ile kıyaslandığında korteks ve

endokarp kısımlarından elde edilen ekstrelerin daha yüksek aktivite sergiledikleri tespit edilmiştir.

Tablo 1. Nar Ekstrelerinin Total Fenolik ve Antioksidan Aktiviteleri

| | | Total Fenolik ¹ | FRAP ² | ORAC ³ | DPPH ⁴ | Metal şelatlama ⁴ |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| Ekstreler | Endokarp | 128±6b | 5919±60b | 8112±441b | 72±4b | 31±3b |
| | Meyve Özütü | 5.5±0d | 171±4e | 670±7e | 879±18d | 892±41d |
| | Korteks | 271±25a | 8560±58a | 19589±691a | 32±2a | 24±1a |
| | Tohum | 10±1c | 203±6d | 1039±62d | 542±13c | 493±25c |
| Pozitif Kontrol | Askorbik asit | - | 5114±19c | - | - | - |
| | Butylated hydroxvanisole | - | - | 6018±82c | - | - |
| | Troloks | - | - | - | 73±5b | - |
| | Ethylenediamine tetraasetik asit | - | - | - | - | 29±2b |

Her kolondaki farklı harfler istatistiksel farklılığı belirtir ($p < 0.05$; $n=3$). ¹ mg Gallik asit Eşdeğeri/g ekstre, ² μ mol Fe ²⁺/g ekstre, ³ μ mol Troloks Eşdeğeri/g ekstre, ⁴ IC₅₀-Yarı maksimal inhibisyonu konsantrasyonu (μ g ekstre/ml).

3.2. Ekstrelerin Enzim İnhibisyonu Aktiviteleri

Ekstrelere ait enzim inhibisyonu sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Enzim inhibisyonu aktiviteleri

| | | Enzim inhibisyonu aktivitesi (IC ₅₀ ; μ g/ml) ¹ | | | | |
|-----------------|-------------|---|---------------------|-------------|-----------------|------------------|
| | | Asetilkolinesteraz | Bütirilkolinesteraz | Alfa-amilaz | Alfa-glukozidaz | Pankreatik lipaz |
| Ekstreler | Endokarp | 18.4±0.5 | 20.1±0.4 | 38±2 | 90±3 | 27±1 |
| | Meyve Özütü | 812±48 | 914±51 | 992±72 | 749±36 | 689±51 |
| | Korteks | 6.1±0.1 | 7.8±0.1 | 19±1 | 34±2 | 8.1±0.0 |
| | Tohum | 513±32 | 622±15 | 624±13 | 578±25 | 475±28 |
| Pozitif Kontrol | Galanthamin | 5.8±0.1 | 8.1±0.1 | - | - | - |
| | Akarboz | - | - | 32.5±2.9 | 83.1±5.2 | - |
| | Orlistat | - | - | - | - | 10.2±0.3 |

Aynı satırdaki farklı harfler ($p < 0.05$) seviyesinde, önemli ölçüdeki farklılığı ifade etmektedir. ¹ IC₅₀-Yarı maksimal inhibisyonu konsantrasyonu (μg ekstre/ml).

Enzim inhibisyonları bulguları antioksidan sonuçları ile paralellik göstermekte ve pozitif kontrol olarak kullanılan ticari enzim inhibitörleri ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek enzim baskılama potansiyelinin korteks ve endokarp ekstrelerinde bulunduğunu göstermektedir.

Bilimsel literatür incelendiğinde nar meyvesinden elde edilen ekstrelerin yüksek tanen içeriğinden dolayı serum trigliseritlerinin seviyelerini önemli derecelerde azalttığı ve intestinal yağ emilimlerini inhibe ettiği, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, vücut ağırlığı ve enerji alımını azalttığı, iştahı ciddi oranda azalttığı, serum lipid peroksit seviyelerini düzenlediği, hücrel antioksidan olan glutatyon seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (Rosenblat ve ark., 2006; Lei ve ark., 2007). Nar ekstrelerinin antioksidan gücü ile ilgili yürütülen bilimsel çalışmalar bu çalışmada elde edilen bulgulara benzer şekilde korteks kısmından elde edilen ekstrelerin en etkili antioksidan kaynakları olduğu bildirilmiştir (Guo ve ark., 2003; Negi ve ark., 2003; Okonogi ve ark., 2007; Tehranifar ve ark., 2011). Başka çalışmalarda nar ekstrelerinin kırmızı üzüm ve yeşil çaydan 2-3 kat daha fazla antioksidan etki gösterdiği belirtilmiş ve hayvan çalışmalarında nar ekstrelerinin serbest oksijen radikallerini uzaklaştırdığı, makrofajlardaki oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azalttığı, yaşlı insanlarda plazma antioksidan kapasitesini artırdığı belirlenmiştir (Gil ve ark., 2000; Seeram ve ark., 2004).

Bilimsel literatür korteks kısmının ellagitannin ve proantosiyanidinler başta olmak üzere çeşitli fenolik bileşikleri, meyve özütünün antosiyanin, çeşitli tanenler ve flavonoidleri ve çekirdek kısmının ise izoflavonollar ve çeşitli yağ asidi bileşiklerini içerdiklerini göstermektedir (Gil ve ark., 2000). Antioksidan etkinin %92' sinden sorumlu elajitaninler meyvenin kabuk ve tanelerinde bol miktarda bulunur, punikalaginler meyvedeki temel elajitanindir ve *in vivo* olarak elajik asit ve diğer küçük moleküllü polifenollere parçalanırlar (Seeram ve ark., 2004). Elajik asit ayrıca biyomarker olarak kabul edilir (Malik ve ark., 2005).

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

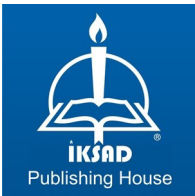
Bu çalışma Suruç ilçesinde yabani olarak yetişen ve günlük yaşamda yöre halkı tarafından hem gıda hem de tedavi amaçlı olarak kullanılan nar örneklerinden elde endokarp, korteks, meyve ve tohum ekstreleri antioksidan aktivite ve enzim inhibisyonu aktivitelerinin belirlenmesini konu edinmiştir. Ekstrelerden korteks ve endokarp örnekleri pozitif kontrol olarak kullanılan ticari standartlardan daha yüksek aktivite göstermişlerdir. Ekstreler hem hidrojen atom transferi hem de tekli elektron transferi mekanizmaları aracılığıyla yüksek antioksidan aktivite göstermişlerdir. Ayrıca ekstreler nörolojik hastalıklar ve metabolik sendrom ilintili enzimlerinin aktivitelerini baskılama noktasında oldukça etkili olarak belirlenmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, Suruç narı ekstrelerinin potansiyel fonksiyonel gıda ve biyoterapötik olarak geliştirilebileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKÇA

- Altan, A., Maskan, M. (2005). Rheological behavior of pomegranate (*Punica granatum L.*) juice and concentrate. *Journal of Texture Studies* 36(1): 68-77.
- Aviram, M., Dornfeld, L. (2001). Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 158(1): 195-198.
- Aviram, M., Dornfeld, L., Rosenblat, M., Volkova, N., Kaplan, M., Coleman, R., Fuhrman, B. (2000). Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *The American Journal of Clinical Nutrition* 71(5): 1062-1076.
- Aviram, M., Rosenblat, M., Gaitini, D., Nitecki, S., Hoffman, A., Dornfeld, L., Hayek, T. (2004). Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clinical Nutrition* 23(3): 423-433.
- Calderón-Oliver, M., Ponce-Alquicira, E. (2018). Fruits: a source of polyphenols and health benefits. In *Natural And Artificial Flavoring Agents And Food Dyes* (pp. 189-228). Academic Press.
- Dalar, A., Konczak, I. (2013). Phenolic contents, antioxidant capacities and inhibitory activities against key metabolic syndrome relevant enzymes of herbal teas from Eastern Anatolia. *Industrial Crops and Products* 44: 383-390.
- Demir, T., Akpınar, Ö., Kara, H., Güngör, H. (2019). Nar (*Punica granatum L.*) Kabuğunun İn Vitro Antidiyabetik, Antiinflamatuvar, Sitotoksik, Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktivitesi. *Academic Food Journal/Akademik GIDA* 17(1).
- Fischer, U. A., Carle, R., Kammerer, D. R. (2011). Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum L.*) peel, mesocarp, aril and differently produced juices by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Food Chemistry* 127(2): 807-821.

- Gil, M.I., Tomas-Barberan, F.A., Hess-Pierce, B., Holcroft, D.M. ve Kader, A.A. (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48: 4581–4589.
- Guo, C., Yang, J., Wei, J., Li, Y., Xu, J., Jiang, Y. (2003). Antioxidant activities of peel, pulp, and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research* 23: 1719–1726.
- Lei, F., Zhang, X.N., Wang, W., Xing, D.M., Xie, W.D., Su, H., Du, L.J. (2007). Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *International Journal of Obesity* 31: 1023–1029.
- Malik, A., Afaq, F., Sarfaraz, S., Adhami, V.M., Syed, D.N., Mukhtar, H. (2005). Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Medica Science* 102(41): 14813-14818.
- Martí, N., Pérez-Vicente, A., García-Viguera, C. (2002). Influence of storage temperature and ascorbic acid addition on pomegranate juice. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 82(2): 217-221.
- Miller, M. G., Thangthaeng, N., Poulouse, S. M., Shukitt-Hale, B. (2017). Role of fruits, nuts, and vegetables in maintaining cognitive health. *Experimental Gerontology* 94: 24-28.
- Muradoglu, F., Fikret Balta, M., Ozrenk, K. (2006). Pomegranate (*Punica granatum* L.) genetic resources from Hakkari, Turkey. *Research Journal of Agricultural and Biological Sciences* 2(6): 520-25.
- Negi, P.S. ve Jayaprakasha, G.K. (2003). Antioxidant and antibacterial activities of *Punica granatum* peel extracts. *Journal of Food Science* 68(4): 1473-1477.
- Okonogi, S., Duangrat, C., Anuchpreeda, S., Tachakittirungrod, S., Chowwanapoonpohn, S. (2007). Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels. *Food Chemistry* 103: 839–846.

- Poyrazoğlu, E., Gökmen, V., Artık, N. (2002). Organic acids and phenolic compounds in pomegranates (*Punica granatum L.*) grown in Turkey. *Journal of Food Composition and Analysis* 15(5): 567-575.
- Rosenblat, M., Hayek, T., Aviram, M. (2006). Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* (187):363-371.
- Seeram NP, Lee R, Heber D. (2004). Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum L.*) juice. *Clinica Chimica Acta* 348: 63-8.
- Seeram, N. P., Aviram, M., Zhang, Y., Henning, S. M., Feng, L., Dreher, M., Heber, D. (2008). Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(4): 1415-1422.
- TehraniFar, A., Selahvarzi, Y., Kharrazi, M., Bakhsh, V. (2011). High potential of agroindustrial by-products of pomegranate (*Punica granatum L.*) as the powerful antifungal and antioxidant substances. *Industrial Crops and Products* 34: 1523–1527.
- Tezcan, F., Gültekin-Özgüven, M., Diken, T., Özçelik, B., Erim, F. B. (2009). Antioxidant activity and total phenolic, organic acid and sugar content in commercial pomegranate juices. *Food Chemistry* 115(3): 873-877.
- Tzulker, R., Glazer, I., Bar-Ilan, I., Holland, D., Aviram, M., Amir, R. (2007). Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55(23): 9559-9570.



ISBN: 978-625-367-282-9