



ISSN: 2587- 120X

Cilt:2 • Sayı:2 • Yıl: Aralık 2017

# TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ

**Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu**  
**Ankara**

[www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr](http://www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr)

**Sahibi**

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu adına  
Dr. Hakkı GÜRSÖZ

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü**

Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

**Editör**

Prof.Dr. Yalçın ÖZKAN

**Editör Yardımcıları**

Doç.Dr. İsmail Mert VURAL

Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR

**Yayın Kurulu**

Dr. Ahmet DEMİRCAN

Prof.Dr. Eyüp GÜMÜŞ

Dr. Hakkı GÜRSÖZ

Doç.Dr. İsmail Mert VURAL

Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR

Prof.Dr. Yalçın ÖZKAN

Prof.Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN

Prof.Dr. Erhan PALASKA

Prof.Dr. İmran VURAL

Prof.Dr. Bengi USLU

Prof.Dr. Esra AKKOL

Doç.Dr. Emirhan NEMUTLU

Bil.Uzm. Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

Dr. Kim.Müh. Fatma ERDEM

Bil.Uzm. Ecz. Ayşegül DEMİRTAŞ

Dr.Ecz. Begüm EVRANOS AKSÖZ

Bil.Uzm.Ecz. Fatma Esra HASPOLAT

Bil.Uzm.Ecz. Hüseyin Murat BAYRAK

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,  
Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı,  
Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Farmakope Birimi  
Telefon: 0312 465 51 43 • Belgeç: 0312 565 52 57  
Elmek: Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr  
Genel Ağ: <http://www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr>

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1041

TİTCK Yayın No : 5

1. Baskı - ANKARA

Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın.

Yayın Şekli: 6 Aylık - Türkçe.

Kâğıt Türü: Asitsiz.

Kuruluş Tarihi: 04 Mayıs 2016

Yayının İdare Adresi: Söğütözü Mah. 2176. Sok. No:5 06520 Çankaya / ANKARA

Grafik Tasarım/ Basımcı Adı/Adresi: Anıl Reklam Matbaa Ltd. Şti.

Özveren Sokak No:13/A Kızılay / ANKARA • Tel: 0312 229 37 41 - 42

Basım Miktarı: 3000 Adet

**BİLİMSEL KURUL**

Abdullah ONGUN, Prof.Dr.	Hakkı GÜRSÖZ, Dr.
Ayhan SAVAŞER, Prof.Dr.	İffet İrem TATLI ÇANKAYA, Prof.Dr.
Ayşe Gülten KANTARCI, Prof.Dr.	İlkay ERDOĞAN ORHAN, Prof.Dr.
Ayşegül KARATAŞ, Prof.Dr.	İmran VURAL, Prof.Dr.
Belma GÜMÜŞEL, Prof.Dr.	İsmail Mert VURAL, Doç.Dr.
Benay Can EKE, Prof.Dr.	Makbule AŞIKOĞLU, Prof.Dr.
Bengi USLU, Prof.Dr.	Meral TUNÇBİLEK, Prof.Dr.
Berna ÖZBEK ÇELİK, Prof.Dr.	Mesut SANCAR, Prof.Dr.
Bülent GÜMÜŞEL, Prof.Dr.	Nevin ÇELEBİ, Prof.Dr.
Emirhan NEMUTLU, Doç.Dr.	Nuray ARI YILDIZOĞLU, Prof.Dr.
Engin KILIÇ, Yrd.Doç.Dr.	Özcan ÖZKAN, Doç.Dr.
Erdal CEVHER, Prof.Dr.	Özgen ÖZER, Prof.Dr.
Erhan PALASKA, Prof.Dr.	Sema ÇALIŞ, Prof.Dr.
Esra AKKOL, Prof.Dr.	Semra ŞARDAŞ, Prof.Dr.
Evren ALĞIN YAPAR, Doç.Dr.	Sibel Aysıl ÖZKAN, Prof.Dr.
Evren HOMAN GÖKÇE, Doç.Dr.	Sümeyra TUNA YILDIRIM, Yrd.Doç.Dr.
Filiz KOÇ, Dr.Bio.	Türkan ELDEM, Prof.Dr.
Göksel ŞENER, Prof.Dr.	Yalçın ÖZKAN, Prof.Dr.
Gül ÖZHAN, Prof.Dr.	Yıldız ÖZSOY ERGİNER, Prof.Dr.
Gülçin SALTAN İŞCAN, Prof.Dr.	Yılmaz ÇAPAN, Prof.Dr.
Hakan DAL, Prof.Dr.	Yunus YÜCE, Bil.Uzm.Bio.
Hakan EROĞLU, Doç.Dr.	Yücel DENER, Kim.

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanmış ve bastırılmıştır. Her türlü yayın hakkı, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınmaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "Türk Farmakope Dergisi " T.C. Sağlık Bakanlığı, yayın no, basıldığı yer ve yayın tarihi şeklinde olmalıdır. Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

## TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ YAYIM KURALLARI

1. Türk Farmakope Dergisi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yılda en az iki kez yayımlanan bilimsel yayım organıdır.
2. Türk Farmakope Dergisi, Türk Farmakopesi ve Dünya Farmakopeleri'nde yer alan Yöntemler, Etken maddeler, Bitmiş Ürünler, Tıbbi Cihazlar, Kozmetik Ürünler ve Eczacılık alanındaki gelişmeleri konu alan araştırma, derleme, teknik doküman editöre mektup türündeki yazıları yayımlar.
3. Türk Farmakope Dergisi, Dergi Yayın Kurulunun yayım kurallarına uymayan yazıları yayınlamama, düzeltilmek üzere yazarına geri verme veya hakemlere inceletme yetkisi vardır. Yayın Kurulu, yazım kurallarına uygunluk sağlamak amacıyla, yayınlanması için gönderilen yazıların gözden geçirilip düzeltilmesini, kısaltılmasını veya yeniden düzenlenmesini isteyebilir.
4. Yayınlanması amacıyla dergiye gönderilen yazılar, yayına kabul edilmeden önce yayın kurulu ve en az iki hakemin incelemesinden geçer. Yayın Kurulu gerek gördüğünde, bilimsel kurul dışındaki bilim insanlarının danışmanlığından yararlanabilir.
5. Yayımlanmak üzere dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, yayımlanmak üzere eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olması gereklidir. Bilimsel Kongrelerde yapılan sunumlar, bu durum belirtilerek yayımlanabilir.
6. Yazı dili Türkçedir. Yazılar Türk Dil Kurumu tarafından belirlenen dil bilgisi ve yazım kurallarına uygun olmalıdır. Türkçe yazılardaki terimler öz Türkçe veya Latince olmalı, gereksiz, sık ve yerleşik olmayan kısaltmalardan kaçınılmalı, kaynaklarda güncel kaynaklardan

faydalanılmalıdır.

7. Yayımlanması için gönderilen yazılarda tüm yazarların imzalı onayını gösteren "Telif Hakkı Devri" formu doldurularak [Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr](mailto:Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr) adresine çevrimiçi olarak gönderilir.
8. Türk Farmakope Dergisi'nde yayıma kabul edilen ve yayımlanan tüm yazıların içerikleri, yazarların görüşlerini yansıtır, çalışmaların etik kurallara uygunluğu ve bilimsel içeriği yazarların sorumluluğundadır ve hiçbir şekilde Dergi ve Yayın Kurulu sorumlu değildir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
9. Yazılar, kenarlardan 3'er cm boşluk kalacak şekilde ve sayfaya yaslayarak, 11 birim büyüklüğünde, "Arial" karakteri ile 1.5 satır aralıklı olarak "Microsoft Word" programı ile yazılıp [Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr](mailto:Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr) adreslerine çevrimiçi olarak gönderilir. Gönderilen yazılar, yayına kabul edilsin veya edilmesin iade edilmez.
10. Gönderilen yazılar, birinci sayfadan itibaren sağ üst köşede sayfa numarası verilerek, aşağıda belirtilen bölümler halinde hazırlanır.
  - a. Başlık sayfası: Sırasıyla yazının başlığı küçük yazı karakterinde yazılır. Yazarların isimleri (meslek unvanı kullanılmadan) yan yana sıralanarak yazarların soyadından sonra üst simge ile numaralandırma yapılır (1, 2, 3 vb.). Sorumlu yazar, soyadından sonra "\*" simgesi ile belirtilir. Alt satırlarda sıra ile yazarlara ait çalışmanın yürütüldüğü yer (anabilim dalı, kurum, üniversite...vb.), şehir, posta kodu ve ülke adı yer alır. Bunun bitimindeki satıra \* işareti konularak sorumlu yazarın elmek adresi yazılır. Yazı daha önce bir kongrede sunuldu ise kongre ismi, yeri ve tarihi sorumlu yazarın elmek adresinden önceki satırda belirtilir.

b. Türkçe özet ve anahtar kelimeler: Çalışmanın tamamının anlaşılmasını sağlayacak şekilde ve tek paragraf halinde, çalışmanın türü, amacı, gereç ve yöntemi, bulguları, tartışma ve sonuçları, 200 kelimeyi geçmeden ve alt başlıklar kullanılmadan özetlenmelidir. Özet içinde, ölçümler dışında kısaltmalar kullanılmamalıdır. Özeti altındaki paragrafta, fihrist ve bilgisayar programlarına uygun, çalışmanın özü, özeti ile uyumlu ve en fazla beş adet anahtar kelime verilir. Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri arasından (www.bilimterimleri.com) seçilmelidir.

c. İngilizce başlık, özet ve anahtar kelimeler: Türkçe anahtar kelimelerden sonraki alt satıra Türkçe Makale Başlığıyla uyumlu İngilizce başlık verilmelidir. İngilizce özet (Abstract) Türkçe özetten verilen metnin İngilizceye uyumlu şekilde çevrilmesiyle oluşturulmalıdır. Bu özet de 200 kelimeyi geçmemeli ve altındaki satırda "Index Medicus" veri tabanına uygun en fazla beş adet anahtar kelime ( Keywords) içermelidir.

d. Yazılarda alt başlıklar kalın, siyah ve koyu olarak ve sola hizalayarak yazılır, bu alt başlıklar ile bir önceki paragraf arasında bir satır boşluk olur, alt başlıkların altındaki paragraf ile arasında boş satır konmamalıdır.

e. Teşekkür: Yazının hazırlanmasında dolaylı katkıları olanların katkılarını açıklayan ve onlara teşekkür ifade eden sade cümleler kullanılır.

f. Kaynaklar: Kişisel görüşmeler veya yayınlanmamış veriler, kaynak olarak gösterilemez. Çok gerekli ise, metin içinde bahsedilebilir. Dergilerin isimleri, Index Medicus'da belirtilen şekilde kısaltılır. Metin içindeki kaynak göstermelerde numaralandırma sistemi geçerlidir. Kaynak numaraları ile ilgili cümle sonuna köşeli parantez konularak [1], [3], [5] vb. rakamlarla numaralandırma yapılır ve metin sonunda "Kaynaklar" kısmında metin içerisinden kullanılma sırasına uygun olarak

numaralandırılır. Metin içinde gönderme yapılan her kaynağa "Kaynaklar"da yer verilir, "Kaynaklar"da yer verilen her kaynağa da metin içinde gönderme yapılır.

Kaynakların yazımı için örnekler:

Makale için:

Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in nearterm and term newborns. Pediatrics 2004; 113: 775-780.

Kitaptan bir bölüm için:

Kissane JM. Development of the kidney and congenital malformations. In: Hepstinstall RH (ed). Pathology of the Kidney. 2nd ed. Vol 1. Boston: Little and Brown Co, 1974: 69-109.

Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. In: Özkan Ş, Akar S (eds). Diabetik Retinopati. 2nci baskı. İstanbul: Dilek Ofset, 2000: 1-9.

Tek yazarlı bir kitaptan alınan bölüm için:

Praat RTC. The Genetics of Neurological Disorders. London: Oxford University Press, 1967: 173-174.

Kongre bildirileri için:

Sarıcı SÜ, Dabak O, Erdinç K, Okutan V, Lenk MK. İntravenöz ibuprofenin bildirilmemiş bir komplikasyonu: gastrointestinal kanama. 18. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 21-24 Nisan 2010, Bodrum. Kongre Özet Kitabı, 329-330.

Basılmış tez için:

Kurt, M., Eczacılık fakültelerinde farmakoekonomi eğitimi ve öğrencilerin farmakoekonomi ile ilgili bilgi düzeyleri, Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2012.

Genel Ağ adresleri için:

Webber, S. (2008, 10 Ekim). Information literacy in work place contexts. 22 Ekim 2008 tarihinde <http://information-literacy.blogspot.com/> adresinden erişildi.

11. Tablolar: Makale içinde geçiş sırasına göre Arabik rakamlar ile numaralanmalı, tabloların her biri ayrı bir sayfaya ve başlıkları tablo üzerinde olacak şekilde yazılır. Tablo açıklamalarının yazımında da “blok” sistemi korunmalı; açıklamaların bir satırdan daha uzun olması halinde, ikinci ve diğer satırlar, açıklamanın satır başı hizasından başlamalıdır. Tablo başlıklarında “Tablo 1.” kısmı kalın olarak, diğer kısımları normal tonda, sola dayalı ve küçük harflerle yazılır. Metin içinde tabloların geçtiği yer, en uygun yerde parantez içinde belirtilir. Bir sayfadan daha büyük olan tablolar, metin içinde bulunmak zorunda ise bir sayfa boyutlarında (uygun bir yerden) bölünür. Tablonun devamı bir sonraki sayfada aynı tablo numarası ile ve aynı başlıkla verilir ancak tablo numarasından sonra parantez içinde “Devam” ibaresi yazılır.

12. Şekiller, resimler ve fotoğraflar: Makale içinde geçiş sırasına göre, Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı, şekil ve resimlerin yerleri, metin içinde en uygun yerde parantez içinde belirtilir. Şekil başlıklarında “Şekil 1.” kısmı kalın olarak, diğer kısımlar normal tonda ve küçük harflerle sola dayalı yazılır. Şekil, resim ve fotoğraflar en az 600 dpi grafik çözünürlükte olmalı ve jpg, tiff, gif vb. formatta bulunmalıdır.

13. Eşitlik yazımı: Metin içerisindeki eşitlikler Eş.1, Eş.2 şeklinde verilmelidir. Eşitlik numaralandırmaları eşitliğin devamı satır sonunda parantez içerisinde sıralı olarak verilmelidir.

# İÇİNDEKİLER

Cilt:2 Sayı:2 Aralık 2017

**Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı**  
Hakkı GÜRSÖZ

9

## **Derleme Makaleleri:**

**Bitkisel Ürünlerdeki Pestisit Kalıntılarının Toksikolojik Önemi**  
(The Toxicological Importance Of Pesticide Residues in Herbal Products)  
İlker ATEŞ, Ahmet Oğuz ADA, Benay Can EKE

10-18

**Yeni Sentetik Psikoaktif Maddeler ve Bonzai Gerçeği**  
(The New Synthetic Psychoactive Compounds and the Bonzai Fact)  
Erhan PALASKA, Fügen ÖZKANLI

19-43

**Venomlarda Ölümcül Dozun Belirlenmesi**  
(Determination of Median Lethal Dose in Venoms)  
Yunus YÜCE, Özcan ÖZKAN

44-51

**Biyolojik ve Biyobenzer İlaçlarda Güvenlilik Değerlendirmesi**  
(Safety Evaluation of Biologic and Biosimilar Drugs)  
Deniz DURSUN, Feyza KELLEÇİ, Ahmet AYDIN

52-72

**Uyarı İmlekleri- 1. Sağlık ve Güvenlik Uyarı İmlekleri**  
(Warning Signs-1. Health and Safety Warning Signs)  
Yalçın ÖZKAN

73-82

**Transdermal Sistemlere Yeni bir Yaklaşım: Mikroİğneler ile İlaç Uygulamaları**  
(A New Approach To Transdermal Systems: Drug Delivery with Microneedles)  
Çetin TAŞ

83-92

**Eczacılıkta Temel Hesaplamalar**  
(Basic Pharmaceutical Calculations)  
Cansel KÖSE ÖZKAN, Ayhan SAVAŞER, Yalçın ÖZKAN

93-100

**Protein Yapıdaki Biyoteknolojik Ürünlerde, Kalite Kontrol ve Yapı Analiz Çalışmaları**  
(Quality Control And Structure Analysis Studies in Protein-Based Biotechnological Products)  
Alper ARSLAN, Ayhan SAVAŞER, Yalçın ÖZKAN

101-107

**İlaç ve Eczacılıkta Latince Sayılar**  
(Latin Numbers in Medicine and Pharmacy)  
H. Murat BAYRAK, Fatma ERDEM

108-114

**Laurus nobilis L. (Defne)**

(Laurus nobilis L. (Laurel))

Helin KAYA, Fatma Zerrin SALTAN

115-134

**Arastırma Makalesi:**

**Türk Farmakopesi Yeni Monografları-1: Gilaburu Meyvesi (Viburni Fructus)**

(Turkish Pharmacopoeia New Monographs-1: Gilaburu Fruit (Viburni Fructus))

Gülçin SALTAN İŞCAN, Ayşegül KÖROĞLU, Esra AKKOL, Özlem BAHADIR ACIKARA,  
Alper GÖKBULUT, Serkan ÖZBİLGİN, Burçin ERGENE ÖZ, Gülin RENDA, Mesud HÜRKUL,  
Burak BIYIK

135-145

**Yararlı Bilgi ve Dokümanlar**

Türk Farmakopesi Terimleri

146-150

**Bilgilendirmeler**

Türk Farmakopesi Çalışma Grup Toplantıları Eylül 2017

Türk Farmakopesi Standart Terimleri ile Kısaltma ve Simgeleri

8. Dünya Farmakopesi Toplantısı Brezilya

158. Avrupa Farmakopesi Komisyon Toplantısı

Ulusal Farmakopeler (NPA) Toplantısı

EDQM Çalışma Grup Toplantıları

Türk Farmakopesi Çalıştay II Afyon Sandıklı

151-152



## TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

Dr. Hakkı GÜRSÖZ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı, Söğütözü-Ankara

elmek: hakkı.gursoz@titck.gov.tr

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ikinci sayısı Temmuz ayında yayınlanan Türk Farmakope Dergisinin çalışmalarına hızla devam edilmektedir. Yayımlanan sayılar endüstri, üniversiteler, ilgili kurum ve kuruluşlar ile sendika ve derneklere ulaştırılarak tüm paydaşlar ile bilgi alışverişinde bulunmakta ve gelişmeler değerlendirilmektedir.

Dergimizin bilimsel ve akademik olarak gelişimi devam ederken ulusal ve uluslararası dizin sistemleri incelemeye alınarak planlama çalışmaları gerçekleştirilmiş ve ilk adım olarak dizin çalışmaları kapsamında dergimizin yılda üç kez yayınlanması için hazırlıklar başlatılmıştır.

Dergimizin bu sayısında yine yararlı olacağı düşünülen farklı konulara değinilmiştir. Protein yapılı biyoteknolojik ürünler, biyolojik ve biyobenzer ilaçlar, mikroorganizmalar ile ilaç uygulamaları, bitkisel ürünlerdeki pestisit kalıntıları, eczacılıkta temel hesaplamalar, uyarı imlekleri, gibi konu başlıkları incelenerek yeni sentetik psikoaktif maddeler ve bonzai gerçeği isimli yazı ile son dönemlerde ülke gündemimizde yer alan bonzai hakkında bilgiler sunulmuştur. Ayrıca dergimiz bu sayısında Türk Farmakopesinde yayımlanacak olan monograf çalışması Türk Farmakopesi Yeni Monografı-1: Gilaburu Meyvesi (Viburni Fructus) başlıklı yazı siz değerli okurlarımıza sunulmuştur.

Dergimizin yeni sayısının alana faydalı olmasını diliyorum.

## BİTKİSEL ÜRÜNLERDEKİ PESTİSİT KALINTILARININ TOKSİKOLOJİK ÖNEMİ

İlker ATEŞ, Ahmet Oğuz ADA, Benay CAN EKE\*

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan/Ankara

**Sorumlu Yazar:** Benay CAN EKE  
Emniyet Mahallesi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak., 06560 Yenimahalle/Ankara  
elmek: eke@pharmacy.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 19.04.2017 / Kabul tarihi 24.09.2017

### ÖZET

Günümüzde hızla artan dünya nüfusunun en önemli problemlerinden biri beslenmedir. Hızlı nüfus artışına rağmen günümüzde tarım topraklarının kısıtlı olması sonucunda, birim alandan en yüksek verimin alınması önem kazanmaktadır. Öte yandan Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre mevcut dünya nüfusunun %40'ı yeterli seviyede beslenememekte ve bunun sonucunda da açlık nedeniyle her yıl binlerce kişi ölmektedir. Bugün pestisitlerin kullanılmaması durumunda, bazı ürünlerde ortalama %65 civarında kayıpların meydana gelebileceği tahmin edilmektedir. Kayıplar hasat, kurutma, depolama, öğütme, pişirme dahil hemen her aşamada söz konusu olmaktadır. Gıda amaçlı kullanılan bitkiler haricinde günümüzde tıbbi kullanımlar için yetiştirilen bitkiler de mevcuttur. Dolayısı ile pestisitler, bu ürünlerin yetiştirilme aşamalarında da gıda amaçlı tarım ürünlerine benzer şekilde kullanılmaktadır. Tarım faaliyetleri, toprak ekimi ve ürünlerin depolanması esnasında pestisitlerin kullanımı sonrası bitkisel ürünlerde kalıntı bulunabilir. Dolayısıyla pestisitler ve metabolitleri bitkisel ürünler için önemli bir kontaminasyon kaynağıdır. Bu derlemede pestisit kalıntılarının bitkisel ürünlerdeki toksikolojik önemi vurgulanacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Pestisitler, Toksikite, Bitkisel ürünler, Kalıntı limitleri

### THE TOXICOLOGICAL IMPORTANCE OF PESTICIDE RESIDUES IN HERBAL PRODUCTS

#### ABSTRACT

Nowadays, one of the most important problems of the rapidly increasing world population is nutrition. Despite this high-speed increase due to the limited agricultural areas, getting the maximum efficiency from per unit area becomes more important today. At the same time according to the Food and Agriculture Organization (FAO) data approximately 40% present of the world population is not

nourished adequately and as a result thousands of people are deceasing every year. It is estimated that just about 65% loss of some products may occur if pesticides are not used today. This loss can appear in every stage such as harvest, drying, storage, grinding, cooking. Also there are plants grown for medical purposes today except the ones used for food. Therefore, pesticides are used in the growing stages of these crops in a manner similar to the food oriented agricultural products. During agricultural activities, seeding and storage of the products, some residues can be found in herbal products following the pesticide usage. Therefore, the pesticides and their metabolites are crucial contamination sources for herbal products. In this review, the toxicological importance of pesticide residues in herbal products will be emphasized.

**Key words:** Pesticides, Toxicity, Herbal products, Residue limits

## TIBBİ BİTKİLER VE ÖNEMLERİ

Tıbbi amaçla kullanılan bitkilerin dünya genelinde çok eski zamanlara dayanan bir tarihçesi vardır. Bitkisel ürünlerin tedavide kullanılması ile ilgili ilk yazılı belgeler Sümer ve Asur uygarlıklarına aittir (M.Ö. 3000). M.Ö. 2500 yıllarında Çin ve Hint tıplarına ait eserlerde 1000 kadar şifalı bitkiden bahsedilmiştir. Bitkisel ilaçlar, günümüzde de geleneksel tıbbın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bile bu ilaçlara büyük bir ilgi gösterilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bitkisel ürünlerin dünya nüfusunun yaklaşık %65-80'i tarafından kullanıldığını belirtmektedir. Bitkisel ürünler, dünya genelinde binlerce yıldır geleneksel olarak kullanılan ve kolay ulaşılabilmelerinden dolayı tercih edilmektedir [1]. Toplumun kullandığı geleneksel ilaçların %80'i bitkisel kaynaklıdır [2]. Bu bitkilerin tıbbi değerleri Essien ve arkadaşlarının [3] belirttiği gibi genellikle fitokimyasal içeriğin varlığına bağlı olup bu fitokimyasalların en önemlileri alkaloidler, tanenler, flavanoidler ve fenolik bileşiklerdir.

Tıbbi bitkiler veya ekstraktları kalp hastalıkları, enflamatuar hastalıklar, artrit, diyabet ve bunun gibi kronik hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadırlar [4]. Terapötik amaçla kullanılan bitkilere Tablo 1' de örnekler verilmiştir.

**Tablo 1.** Tıbbi bitkiler ve terapötik kullanımlarına örnekler

Tıbbi Bitkiler	Terapötik Kullanımları
Sarımsak ( <i>Allium sativum</i> L.)	Antiviral, antifungal, ekspektoran, antiseptik, antihistaminik [5]
Artemisia ( <i>Artemisia herba-alba</i> )	Antihelmintik; ve antimalaryal [6]
Zencefil ( <i>Zingiber officinale</i> )	Analjezik, antienflamatuar ve hipoglisemik [7]
Ginkgo ( <i>Ginkgo biloba</i> L.)	Antitüssif [8]
Guava ( <i>Psidium guajava</i> )	Potent antidiyareik, antihipertansif, karaciğer koruyucu, hipoglisemik ve antimutajenik aktivite [9]
Ökalyptüs ( <i>Eucalyptus camaldulensis</i> )	Antibakteriyel, antifungal, analjezik, antienflamatuar ve antioksidan aktivite [10]
Kekik ( <i>Thymus vulgaris</i> )	Antispazmodik, antioksidan, antihelmintik, kanser önleyici [11]

## TIBBİ BİTKİSEL ÜRÜNLERDEKİ TOKSİK KİMYASALLARIN KAYNAKLARI

Bitkisel ürünlerde ortaya çıkan toksik kimyasalların önemli bir kaynağı da kontaminasyondur. Çeşitli faktörler sonrası ortaya çıkan bu kontaminasyon ürünleri bitkisel ürün şeklinde doğrudan insanlar üzerine toksik etkilerini oluşturlar [12].

Kontaminasyona sebep olabilecek etkenler;

- Pestisitler
- Mantarlar
- Ağır metaller
- Toksinler
- Polenler olarak ifade edilebilir.

Tıbbi bitkiler; toprak, su ve havadan çeşitli kirlilikleri absorbe ederek kolaylıkla kontamine olabilirler [13].

Bitkilerdeki bu kirlilikler insan vücudunda merkezi sinir sistemi, karaciğer, akciğerler, kalp, böbrek ve beyin gibi çeşitli sistemlerin fonksiyonlarını bozarak hipertansiyon, karın ağrısı, deri döküntüleri, bağırsak ülseri ve kanser gibi oluşumlara neden olabilirler [14].

Pestisit terimi, bitkisel ürünlerin üretimi, işlenmesi, depolanması, taşınması veya pazarlanması aşamalarında onlara karışan veya zarar veren herhangi bir pest, istenmeyen bitki veya hayvan türünün kontrolü, önlenmesi veya yok edilmesi amacıyla kullanılan madde veya maddelerin karışımı anlamındadır. Bunlar, bitkisel ürünlere gerek hasattan önce gerekse de hasattan sonra uygulanan, depolama ve taşıma sırasında ticari ürünü bozulmaktan korumak amacıyla kullanılan maddelerdir.

Pestisitler; farklı özelliklerine göre çeşitli sınıflandırmalara tabi tutulurlar. Genel olarak etkiledikleri canlı türlerine ve kullanım alanlarına göre insektisitler, herbisitler, rodentisitler, fungusitler gibi alt sınıflara ayrılarak değerlendirilirler.

Pestisit olarak kullanılan ilk maddeler arsenik ve kükürt ve bunu takiben 16. yy da kullanılmaya başlanan nikotin sayılabilir. 19. yy'da Çin'de kasımpatı bitkisinden elde edilen piretrum ve ABD de patates böceğine karşı bakır arsenik bileşikleri kullanılmıştır. Daha sonra büyük oranda bakır, kurşun ve civa tuzları ve kükürt fungusit olarak kullanılırken, böceklere karşı ise arsenik, siyanür gibi kimyasallardan yararlanılmıştır.

1939 yılında İsviçreli kimyacı Paul Mueller'in, diklorodifenil trikloroetanın (DDT) pestisit özelliğini keşfinden sonra 1942 yılında kullanıma girmiştir. 1940 yılında benzen heksaklorür İngiltere'de ve Fransa'da insektisit olarak kabul edilmiştir.

İkinci Dünya Savaşında yeni bir sinir gazı üzerinde çalışan alman bilim adamlarının bulduğu organik fosforlu bir insektisit olan parathion 1943 yılında ticari kullanıma sunulmuştur. Klorofenoksi bileşikleri olan 2,4-D, ve 2,4,5-T herbisitlerinin kullanımı 1940'lı yılların başlangıcında devreye girmiştir. II. Dünya savaşında organik kaynaklı pestisitlerin ülkeye girişi güçleştğinde ABD ve diğer ülkelerde sentetik kaynaklı pestisitlerin kullanımı artmıştır [15].

İlk pestisit yasası ABD'de 1947 yılında çıkartılmış ve Çevre Koruma Kurumu (EPA) 1970'de kurulmuştur.

Pestisitlerden özellikle DDT'nin çevresel olumsuz etkileri ilk defa biyolog Rachel Carson'un 1962 yılında yayımladığı "Silent Spring-Sessiz İlbahar" kitabıyla ortaya konmuş, DDT ve klorlu hidrokarbonların çevredeki dayanıklılığı, insan ve hayvanların yağ dokularında birikimi, hedef olmayan veya olmaması gereken türler üzerindeki toksik etkisi ile ekolojik ve insan sağlığıyla ilgili yıkıcı etkileri dile getirilmiştir. Carson tarafından yazılan bu kitapta; sınırsız pestisit kullanımının riskleri ilk kez tüm boyutlarıyla ortaya konulurken özellikle DDT, dieldrin ve aldrinin etkileri vurgulanmıştır [16].

Ülkemizde de gıdalardaki pestisit kalıntıları nedeniyle meydana gelmiş çok sayıda zehirlenme olmuştur. Bunlardan en çarpıcı olanı 1955-1959 yılları arasında Güneydoğu Anadolu bölgemizde buğdaydaki pestisit kalıntısı nedeniyle yaşanan bir faciadır. Fungusit olarak heksaklorobenzen (HCB) ile ilaçlanmış tohumluk buğdayın un ve ekme yapımında kullanılması nedeniyle çok sayıda yetişkin ve çocukta ölümle sonuçlanan porfiria kuten tarda vakasına rastlanmıştır. Bunun üzerine HCB kullanımı 1959 yılında ülkemizde yasaklanmıştır.

1960'lı yıllarda başlayan diğer bilimsel araştırmalarda DDT'nin farelerde kanserojen olduğu belirlenmiş, 1971 yılında ABD de yasaklanmıştır. 1974-1984 yılları arasında İngiltere'de gönüllü olarak terk edilmesi yoluna gidilmiş, ülkemizde de 1985 yılında kullanımı yasaklanmıştır. DDT' nin günümüzde çok sayıda ülkede kullanımı yasaktır. Bu örnekler, pestisit kalıntılarının kontrolünün önemini ortaya koymaktadır.

### PESTİSİTLERİN FAYDALARI

Pestisitler; kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok ederken, bu hayvanlarla taşınan sıtma, veba, sarıhumma, tifüs, Kırım Kongo kanamalı ateşi gibi vektör hastalıklara karşı koruyucu etkileri de mevcuttur.

Tarımda kullanılmaları ile gittikçe artan nüfusa karşı zaten yetersiz olan tarım ürünlerini pestlerden korumaktadırlar. Böylece açlığa karşı savaşta kullanılmakta, ayrıca büyük ekonomik yarar sağlamaktadırlar.

Tarım dışında pestisitler kırsal alanlarda, karayollarında yabancı otlara karşı resmi kuruluşlar tarafından kullanılmaktadır. Pestisitler ayrıca kişisel olarak evlerde ve bahçe işlerinde de geniş ölçüde uygulanmaktadır.

### PESTİSİTLERİN ZARARLARI

Pestisit kullanımı bir taraftan tarımsal üretimi artırırken diğer taraftan bilinçsiz ve hatalı kullanım sonucu doğrudan ya da dolaylı yollardan insan ve çevre sağlığı problemlerini de beraberinde getirir. Pestisitler tavsiye edilen miktarların üzerinde kullanıldıklarında, gereğinden fazla sayıda ilaçlama yapıldığında, gerekmediği halde birden fazla ilaç karıştırılarak kullanıldığında veya son ilaçlama ile hasat dönemi arasında bırakılması gereken süreye uyulmadığı durumlarda çevrede/gıda maddelerinde/bitkisel ürünlerde fazla miktarda kalıntı bırakabilirler. Pestisit kalıntıları, akut veya kronik zehirlenmelere neden olabildikleri gibi, hoş koku ve kalite değişimleri de meydana getirebilirler [17].

Pestisitler uygulandıkları yerlerde toprağı ve suyu kirletmelerinin yanında buldukları yerlerden çok uzak bölgelere kadar taşınabilirler. Özellikle klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler gibi biyolojik parçalanma hızları yavaş olanlar ve yağda çözünenler biyoekosistemlerde birikerek tüm canlılar için zararlı olmaktadır. Dayanıklı olanlar toprakta birikerek difüzyon ve yıkanma sonucunda toprağın alt katmanlarına doğru taşınabilirler. Özellikle killi ve organik yükü fazla olan topraklarda pestisitlerin adsorbsiyonları artar ve toprağın asit yapısı, demir oksit içeriğı ve güneş ışınlarına bağlı olarak kimyasal değişikliğe uğrayabilirler. Ayrıca topraktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanabilir veya bitkilerin yapısına girebilirler. Bu değişimler sonucunda bazı pestisitler zararsız hale dönüşürken bazıları ise toprak ve su kaynaklarında birikmeye devam ederler.

Bilinçsiz ve gereksiz pestisit tüketiminin neden olduğu sorunlardan biri de zararlı organizmalarda

görülen duyarlılık azalışı ve takiben dayanıklılık (direnç) sorunudur. Bir pestisite karşı organizmaların duyarlılığı azaldıkça, o pestisitinin etkinliği de düşmektedir.

Bitkisel üründe pestisit kalıntılarına bağlı olarak görülen ağız yoluyla maruziyet genellikle ve kronik etkileri nedeni ile önemli olabilmektedir.

Tüm bu nedenlerle, bitkisel ürünlerde pestisit kalıntı analizlerinin yapılması insan sağlığı açısından önemlidir. Kaldı ki bitkisel destek ürünlerinin temel kullanım amacı insan sağlığını iyileştirmek içindir. İşte bu yüzden 25 Ağustos 2014 tarihli ve 29099 mükerrer sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Türk Gıda Kodeksi Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Yönetmeliği’nde bitkisel ve hayvansal gıdalarda bulunmasına izin verilen maksimum pestisit kalıntı limitleri belirtilmiş iken Avrupa Farmakopesi’nde de 07/2008:20813 bölümünde bitkisel ürünlerde pestisit kalıntılarının analizleri için yöntem ve kalıntı limitleri belirtilmiştir. Tablo 2’de Avrupa Farmakopesi’nde analizi yapılan bazı pestisitler ve bu pestisitlerin bitkisel ürünlerde kabul edilebilen kalıntı limitleri verilmiştir.

**Tablo 2.** Avrupa Farmakopesi’nde analizi yapılan bazı pestisitler ve bu pestisitlerin bitkisel ürünlerde kabul edilebilen kalıntı limitleri [18]

Kimyasal Grup	Madde	Limit (mg/kg)
Organik fosforlar	Asefat	0,1
	Azinfos-etil	0,1
	Azinfos-metil	1
	Bromofos-etil	0,05
	Bromofos-metil	0,05
	Klorfenvinfos	0,5
	Klorpirifos-etil	0,2
	Klorpirifos-metil	0,1
	Diazinon	0,5
	Diklorvos	1
	Dimetoat ve ometoat (toplam)	0,1
	Etion	2
	Etrimfos	0,05
	Fenklorfos (fenklorfos ve fenklorfos okson)	0,1
	Fenitroton	0,5
	Fensülfotion (toplam fensülfotion, fensülfotion-okson, fensülfotion-okson-sülfon ve fensülfotion-sülfon)	0,05
	Fention (toplam fention, fention-okson, fention-okson-sülfon, fention-okson-sülfoksit, fention-sülfon ve fention-sülfoksit)	0,05
	Fonofos	0,05
	Malation ve malaokson (toplam)	1
	Mekarbam	0,05
	Metakrifos	0,05
	Metamidofos	0,05
	Metidation	0,2
	Monocrotofos	0,1
	Paration-etil ve Paraokson-etil (toplam)	0,5
	Paration-metil ve Paraokson-metil (toplam)	0,2
	Fosalon	0,1
	Fosmet	0,05
	Pirimifos-etil	0,05
	Pirimifos-metil (toplam pirimifos-metil ve N-desetil-pirimifos-metil)	4
	Profenofos	0,1
	Protiofos	0,05
Quinalfos	0,05	

**Tablo 2.** (devam) Avrupa Farmakopesi'nde analizi yapılan bazı pestisitler ve bu pestisitlerin bitkisel ürünlerde kabul edilebilir kalıntı limitleri

Kimyasal Grup	Madde	Limit (mg/kg)
Organik klorlular	Aldrin ve dieldrin (toplam)	0,05
	Klordane (toplam <i>cis</i> -, <i>trans</i> - ve oksiklordan)	0,05
	DDT (toplam <i>o,p'</i> -DDE, <i>p,p'</i> -DDE, <i>o,p'</i> -DDT, <i>p,p'</i> -DDT, <i>o,p'</i> -TDE ve <i>p,p'</i> -TDE)	1
	Dikofol	0,5
	Endosülfan (izomerler ve endosülfan sülfat toplamı)	3
	Endrin	0,05
	Heptaklor (toplam heptaklor, <i>cis</i> heptaklorepoksit ve <i>trans</i> heptaklorepoksit)	0,05
	Hekzaklorbenzen	0,1
	Hekzaklorosikloheksan (toplam izomerler $\alpha$ -, $\beta$ -, $\delta$ - ve $\epsilon$ )	0,3
	Lindan ( $\gamma$ -heksaklorosikloheksane)	0,6
	Metoksiklor	0,05
Mireks	0,01	
<b>Karbamat grubu</b>	Ditiyokarbamat grubu (CS <sub>2</sub> olarak ifade edilenler)	2
Piretroid grubu	Siflutrin (toplam)	0,1
	$\lambda$ -Sihalotrin	1
	Sipermetrin ve izomerleri (toplam)	1
	Deltametrin	0,5
	Fenpropatrin	0,03
	Fenvalerat	1,5
	Flusitrinat	0,05
	$\tau$ -Fluvalinat	0,05
	Permetrin ve izomerleri (toplam)	1
	Piretrum (toplam cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, piretrin I ve piretrin II)	3
Diğerleri	Alaklor	0,05
	Brompropilat	3
	Diklofluanid	0,1
	Pendimetalin	0,1
	Piperonil bütoksit	3
	Prosimidon	0,1
	Quintozen (toplam quintozen, pentakloranilin ve metil pentaklorfenil sülfid)	1
	Teknazen	0,05
	Tetradifon	0,3
	Vinklozolin	0,4

### Organik Fosforlu Pestisitler

Organik fosforlular; genel olarak triester yapısında olup fosforik asit türevleridirler, etken maddelerinin yapısında fosfor atomu bulunur. Klorpirifos, kumafos, diazinon, diklorvos, malation, triklorfon, paration, mevinfos bu gruba örnek verilebilir. Bu grup içerisinde yüzden fazla sayıda etken madde vardır. Triester yapıda olduklarından, ester gruplarının özelliklerine göre bu gruba dahil olan pestisitlerin kimyasal yapıları oldukça farklılıklar gösterebilmektedir. Yapılarına bağlı olarak gaz kromatografisi ya da sıvı kromatografisi ile analiz edilebilirler. Bu grup insektisitler, böceklerde ergin, larva ve nimf dönemlerini kontrol ederler. Asetilkolinesteraz inhibitörüdürler.

### Organik Klorlu Pestisitler

Organik klorlular; yapılarında, karbon, hidrojen ve klor atomları ihtiva eden bir gruptur. DDT, aldrin, dieldrin, heptaklor, endosülfan, lindan, endrin bu gruba örnek verilebilir. Genel olarak gaz kromatografisi

ile analiz edilirler. Deri ve solunum yolu ile etkilidirler. Çevreye verdikleri zararlar nedeniyle bu gruptaki pestisitlerin kullanımı yasaklanmıştır.

### **Karbamat Grubu Pestisitler**

Karbamat grubu pestisitler; karbamik asit esterleridirler. Aldikarb, karbaril, karbofuran, metiyokarb, metomil, oksamil, pirimikarb bu gruba örnek verilebilir. Asetilkolinesteraz inhibitörüdürler. Yapısal özelliklerinden dolayı gaz kromatografisi ile analizleri zordur, genel olarak sıvı kromatografisi ile analiz edilirler.

### **Piretroid Grubu Pestisitler**

Piretroidler; krizantem çiçeklerinden elde edilen doğal bileşikler olan piretrinlerin sentetik türevleridir. Piretrinlere oranla ışığa karşı duyarlılıkları oldukça azaltılmış, dayanıklılıkları artırılmış bileşiklerdir. Tip I ve Tip II piretroidler, genellikle sinerjik etki yaratmak üzere birlikte kullanılırlar. Alpha-sipermetrin, siflutrin, bifentrin, lamda-sihalotrin, deltametrin, permetrin, fenvalerat piretroidlere örnek verilebilir. Sinir hücrelerini bloke ederek zehirlilik etkisini gösterirler. Deri ve mide üzerine toksiktirler. Sıcakkanlılara karşı toksik etkisi çok düşüktür. Memeli vücudunda birikmeden dışarı atılır. Doğada kolayca parçalanabilirler. Hem sıvı hem gaz kromatografisi ile analiz edilebilmekle birlikte, analizlerinde yaygın olarak gaz kromatografisi kullanılır.

### **Pestisitlerin Sağlık Üzerine Akut Etkileri**

Pestisitlerin akut etkileri irritasyondan, dermatite, sistemik emilime bağlı olarak ölüme kadar değişmektedir. Belirtiler nonspesifik olup gastroenterit, soğuk algınlığı, nezle vb. hastalıklarla karıştırılabilir. Mesleki nedenli ölümlerin büyük çoğunluğu ise toksisitesi çok yüksek olan parathion ve methamidophos'a bağlıdır. Tarımsal kesimde çalışan işçiler diğer endüstriyel sektörlerde çalışanlara göre daha yüksek risk altındadır. Solunum ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar pestisit maruziyetine daha duyarlıdır. Astımı veya şiddetli alerjisi olanlar da büyük bir risk altındadırlar [15].

### **Pestisitlerin Sağlık Üzerine Kronik Etkileri**

Kronik etkiler daha önceden meydana gelen herhangi bir sağlık etkisi söz konusu olmaksızın meydana gelebilir. Birçok pestisit işçisi hayat boyu sürekli düşük doza maruz kalma sonucu kronik etkilenebilirler. Kronik etkiler kanser, doğum defektleri, nörotoksisite, nörodavranışsal bozukluklar, nörofizyolojik değişiklikler, üreme ve fertilité üzerine etkiler olarak sıralanabilir.

- **Kanser:** Son epidemiyolojik çalışmalar mesleki ve çevresel olarak pestisit maruziyeti sonucu kanser riskinde artış olduğunu göstermektedir. Non-Hodgkin lenfoma, lösemi, multipl miyelom, karaciğer kanseri, testis kanseri, kısırlık, beyin kanseri, akciğer kanseri riskinde istatistiksel olarak önemli risk artışının söz konusu olduğu belirlenmiştir.
- **Doğum defektleri:** Pestisitlerle birinci trimesterde (gebeliğin ilk üç ayı) mesleki maruziyet sorunun büyümesine neden olur. Bunun nedeni pestisitlerin embriyotoksitesisi veya fötotoksitesisi olabilir.
- **Nörotoksisite:** Bazı organofosfat grubu pestisitler uzun ve geniş çaplı lifleri tutan gecikmiş nöropatiye neden olabilir. Demiyelinizasyona bağlı olarak kas zayıflığı, üst ekstremitelere göre daha şiddetli olarak etkilenen alt ekstremitelere felciyle sonuçlanabilir. Başlangıç genellikle akut maruziyetten 2-4 hafta sonra olmaktadır.



- **Nörodavranışsal bozukluklar:** Yapılan son çalışmalar, organofosforlu pestisitlerin ağır mental ve psikolojik değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Mental hastalar üzerinde yapılan bir deneyde çok küçük miktarda pestisit verilmesi psikoz semptomlarında ağır alevlenmelere neden olmuştur. Bununla ilgili olarak pestisit uygulayıcıları ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda ağır psikolojik bozuklukların görüldüğü saptanmıştır. Zehirlenen kişilerde bellek, psikolojik durum ve düşünme yeteneğinde önemli azalmaların olduğu görülmüştür.

## SONUÇ

İnsan sağlığının iyileştirilmesi amacıyla bitkisel ürünlerin kullanımı her geçen gün artmaktadır. Bu ürünlere gerek hasattan önce gerekse de hasattan sonra uygulanan, depolama ve taşıma sırasında ticari ürünü bozulmaktan korumak amacıyla pestisitler uygulanmaktadır. Pestisit kullanımı bir taraftan tarımsal üretimi artırırken ve verimli hale getirirken diğer taraftan hatalı kullanım sonucu doğrudan ya da dolaylı yollardan insan ve çevre sağlığı problemlerini de beraberinde getirir. Kontrolsüz ve bilinçsiz kullanıldıklarında, çevrede, gıdalarda ve bitkisel ürünlerde fazla miktarda kalıntı bırakabilirler. Pestisit kalıntıları, akut veya kronik toksik etkilere neden olabildikleri gibi, aroma ve kalite değişimleri de meydana getirebilirler. Bu nedenlerden dolayı bitkisel ürünlerde pestisit kalıntı limitlerinin kontrolü amacıyla analizlerinin yapılması insan sağlığını iyileştirmek amacıyla kullanılan bitkisel ürünlerin insan sağlığına zarar vermemesi açısından çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

- [1] Padmavathi M. Drug delivery system in nano greens, Int. J. Herbal Med 2013;1:56-60.
- [2] Arunkumar S, Muthuselvam M. Analysis of phytochemical constituents and antimicrobial activities of *Aloe vera L.* against clinical pathogens, World J. Agric. Sci. 2009; 5: 572-576.
- [3] Essien EB, Onyeike EN, Ugbeyide DE, Eneke IC. Effect of aqueous extract of *Occimum basilicum* leaves on some haematological and biochemical parameters of Wistar albino rats, Can J Sci Ind Res 2012; 3: 256-264.
- [4] Juhas S, Bujnakova D, Rehak P, Cikos S, Czikkova S, Vesela J, Ilkova G., Koppel J. Anti-inflammatory effects of thyme essential oil in mice, Acta Vet 2008; 77: 327-334.
- [5] Hannan A, Ikramullah M, Usman M, Hussain S, Muhammad AM, Javed K. Antimicrobial activity of garlic (*Allium sativum*) against multi-drug resistance and mycobacterium tuberculosis, Pak J Pharm Sci 2011;24: 81-85.
- [6] Mohamed A, El-Sayed M, Hegazy M, Helaly S, Esmail A, Mohamed N. Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herba-alba*, Rec Nat Prod 2010; 1-25.
- [7] Ojewole JA. Analgesic, anti-inflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats, Phytoter Res 2006; 20: 764-772.
- [8] Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Gingko biloba L.* chemistry, efficacy, safety and uses, J Food Sci 2008; 73: 14-19.
- [9] Nwinyi OC, Chinedu NS, Ajani OO. Evaluation of antibacterial activity of *Psidium guajava* and *Gangronema latifolium*, J Med Plants Res 2008; 2: 189-192.

- [10] Cheng S, Huang C, Chen Y, Yu J, Chen W, Chang S. Chemical compositions and larvicidal activities of leaf essential oils from two eucalyptus species, *Bioresour Technol* 2009; 100: 452-456.
- [11] Monira A, El KA, Naima Z. Evaluation of protective and antioxidant capacity of thyme (*Thymus vulgaris*) extract on paracetamol-induced toxicity in rats, *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 2012; 6: 467-474.
- [12] Sabuncuoğlu S, Girgin G, Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B. Bitkisel ürünlerdeki mikotoksin bulaşması: Dünya ve ülkemiz için önemli bir tehdit, *Türk Farmakope Dergisi* 2017; 2: 31-51.
- [13] Maobe MAG, Gatebe E, Gitu L, Rotich H. Profile of heavy metals in selected medicinal plants used for the treatment of diabetes, malaria and pneumonia in Kisii region, Southwest Kenya, *Global J. Pharmacol.* 2012; 6: 245-251.
- [14] Khan SA, Khan L, Hussain I, Marwat KB, Ashtray N. Profile of heavy metals in selected medicinal plants, *Pak J. Weed Sci. Res.* 2008; 14: 101-110.
- [15] Gülen Ç, Çobanoğlu Z. Bölüm 1: Giriş, In: *Pestisitler, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No:52*, 1997: Ankara.
- [16] Carson R. *The Silent Spring, Harmadworths, Penguin*, 1985.
- [17] Karakaya M, Boyraz N, Gıda kirlenmesinde pestisitler ve korunma yolları, *Çevre Dergisi*, 11-15.
- [18] *Pesticide Residues in European Pharmacopeia 8.2, Section 2.8.13 (07/2014:20813)*.

## YENİ SENTETİK PSİKOAKTİF MADDELER VE BONZAI GERÇEĞİ

Erhan PALASKA\*, Fügen ÖZKANLI

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100 Ankara

**Sorumlu Yazar:** Erhan PALASKA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 06100 Sıhhiye - Ankara  
E-posta: epalaska@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi: 22.10.2017 / Kabul tarihi 03.11.2017

### ÖZET

Uyuşturucu madde bağımlılığı ve oluşan sosyal sorunlar en önemli toplumsal yaralardan biri haline gelmiştir. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı Merkezi (EMCDDA) 2016 yılı raporuna göre, takip edilen psikoaktif madde sayısı 620'nin üzerine çıkmıştır. Bu maddelerden 66'sı ile son bir yıl içinde ilk kez karşılaşmıştır. Ortak özellikleri sentetik olarak elde edilen bu bileşiklerden 14'ü katinon, 11'i sentetik kannabinoid, 6'sı feniletilamin, 6'sı arilsikloheksilamin, 6'sı benzodiazepin, 3'ü arilalkilamin, 1'i piperidin/pirolidin türevidir. Aynı yıl içinde sentetik kannabinoidler ile ilişkili 28, fentanil türevleri ile ilişkili 65 ölüm vakası tespit edilmiştir. Bu makalede, sağlık çalışanlarının konu üzerine dikkatlerinin çekilmesi ve bilgilerinin artırılması amacıyla yeni sentetik psikoaktif maddeler ele alınarak sınıflandırılması, kimyasal yapıları, farmakolojik aktivite ve etki mekanizmaları yanısıra yapı-etki ilişkileri üzerinde durulmuş, sokak isimleri ve yasa dışı kullanım şekilleri ile ilgili bilgiler verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Psikoaktif madde, Sentetik kannabinoidler, Katinonlar, Amfetamin türevleri, Jenerik sınıflama

### THE NEW SYNTHETIC PSYCHOACTIVE COMPOUNDS AND THE BONZAI FACT

#### ABSTRACT

Drug addiction and related social problems have become one of the most important social injuries. According to the 2016 European Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) report, the number of psychoactive substances monitored has exceeded 620. In the recent year 66 of these items were encountered for the first time. Among these synthetically derived compounds were fourteen cathinone, eleven synthetic cannabinoid, six phenylethylamine, six arylcyclohexylamine, six benzodiazepine, three arylalkylamine, one piperidine/pyrrolidine derivatives. In the same year, 28 deaths associated

with synthetic cannabinoids and 65 deaths associated with fentanyl derivatives have been detected. This article focuses on classification, chemical structures, pharmacological activity and mechanisms of action, including the use of new synthetic psychoactive substances and give information about their street names and illicit uses, in order to draw the attention of health professionals to the subject and enhance their knowledge.

**Keywords:** Psychoactive substance, Synthetic cannabinoids, Cathinones, Amphetamine derivatives, Generic classification

## GİRİŞ

Uyarıcı/uyuşturucu madde kullanımı insanlık tarihi kadar eski olup keyif verici etkisi nedeniyle kullanımı çok yaygındır [1]. 1964'te  $\Delta^9$ -tetrahidrokannabinolün ( $\Delta^9$ -THC) izolasyonu [2] ve kannabinoid reseptörlerinin ( $CB_1$  ve  $CB_2$ ) keşfedilmesinin ardından, kannabis dünyada en çok üretilen ve tüketilen yasadışı madde haline gelmiştir [3]. Avrupa Birliği'ndeki uyarıcı pazarının perakende değerinin 6,3 milyar EUR ile 10,2 milyar EUR arasında olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa Birliği'nde 93 milyonun üzerinde yetişkinin veya 15-64 yaş aralığındaki kişilerin dörtte birinden fazlasının yaşamlarının bir noktasında yasa dışı uyuşturucuları denediği tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı kadınlara nazaran (36,8 milyon) erkekler (56,8 milyon) tarafından daha sık raporlanmıştır. En sık denenen uyuşturucular esrar türleri, kokain, metilendioksümetamfetamin (MDMA, ecstasy, ekstasi) (9,3 milyon erkek ve 4,7 milyon kadın) ve amfetaminlerdir (8,4 milyon erkek ve 4,2 milyon kadın). Bu bileşiklerden amfetamin kuzey ve orta Avrupa'da, metamfetamin Çek Cumhuriyeti, Letonya, Litvanya ve Slovakya'da, MDMA Hırvatistan, Romanya ve Türkiye'de en sık yakalanan sentetik psikoaktif maddelerdir [4-6].

Yeni psikoaktif madde tanımı, 1961 Birleşmiş Milletler Uyuşturucu Maddeler Tek Sözleşmesi veya 1971 Birleşmiş Milletler Psicotrop Maddeler Sözleşmesi tarafından kontrol edilmeyen ama halk sağlığı için bu sözleşmelerde listelenen maddelerin yol açtığına benzer bir tehdit oluşturabilecek, saf halde veya imalat aşamasında bulunan yeni bir narkotik veya psicotrop uyuşturucu maddedir (2005/387/ JHA sayılı Konsey Kararı) [7] şeklinde yapılmaktadır.

Son yıllarda "yasal uyarıcı/uyuşturucu maddeler" (legal highs), "tasarım maddeler" (designer drugs), "bitkisel uyarıcı/uyuşturucu maddeler" (herbal highs), "araştırma kimyasalları" (research chemicals) olarak da bilinen yeni psikoaktif maddelerde büyük bir artış meydana gelmiştir. Yasal düzenlemeler bu maddelerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını sınırlasa da yeni sentetik psikoaktif maddeler ortaya çıktıkça hukuki karmaşa devam etmekte yasal düzenlemeleri atlatmak için üreticiler tarafından sürekli olarak küçük yapısal değişiklikler yapılarak piyasaya sürekli olarak yeni analoglar sunulmaktadır [8, 9].

2016 yılı sonu itibarıyla Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) Avrupa uyuşturucu pazarında görülen 628 psikoaktif maddeyi izlemektedir. Şu an izlenmekte olan maddelerin sayısı 2005 yılında 80 civarında iken, 2013'te 380, 2014'te 461, 2015'te 562 olmuştur. Bu maddeler sadece geleneksel ve doğal kaynaklı bileşiklerden oluşmamakta, büyük oranda sentetik karakterli kannabinoidlerden, amfetamin benzeri uyarıcılara, piperazin türevi opiyatlardan benzodiadepinlere kadar geniş bir dağılım göstermektedir. Takip edilen maddelerden 66'sı ile son

bir yıl içinde ilk kez karşılaşılmıştır. Ortak özellikleri sentetik olarak elde edilen bu bileşiklerden 14'ü katinon, 11'i sentetik kannabinoid, 6'sı feniletilamin, 6'sı arilsikloheksilamin, 6'sı benzodiazepin, 3'ü arilalkilamin, 1'i piperidin/pirolidin yapısındadır. Aynı yıl içinde sentetik kannabinoidlerle ilişkili 28, fentanil türevleri ile ilişkili 65 ölüm vakası tespit edilmiştir. Bu sayılar mevcut durumun ne kadar ciddi olduğunu göstermektedir. Sentetik olarak elde edilen bu bileşiklerden henüz uyuşturucu ve uyarıcı maddeler listesine alınmamış olan bir kısmı, şu an yasaklı kabul edilen yasa dışı uyuşturucuların yerini almakta ve 'yasal' maddeler olarak pazarlanmaktadır [4-6].

Avrupa Birliği Ülkeleri yanısıra EMCDDA'e üye diğer ülkeler ve Europol koordinasyonu ile oluşturulmuş Erken Uyarı Sistemi (EWS) tarafından alınan ölümcül olmayan zehirlenme ve ölüm raporlarının artışından Avrupa'da yüksek aktiviteye sahip sentetik psikoaktif bileşiklerle ilişkili sorunların büyüdüğü görülmektedir. Örneğin, 1990'lı yıllarda kannabinoid reseptör aktivite araştırmaları amacıyla Huffman ve arkadaşları [10] tarafından sentezlenen naftoilindol, naftoilpirol yapısındaki "JWH maddeleri" takip eden yıllar içinde illegal amaçla sentezlenen çok sayıda yeni psikoaktif madde için örnek oluşturmuş, 2004'ten bu yana sentetik kannabinoidler piyasada kolaylıkla bulunabilir duruma gelerek yasal uyarıcı/ uyuşturucu madde arayanlar arasında öne çıkmıştır [11].

Sentetik olarak elde edilen bu yeni maddelerin büyük bir kısmı Çin'deki kimyasal madde ve ilaç etken maddesi sentezleyen tesislerde büyük miktarlarda üretilmektedir. Yasa dışı laboratuvarların açığa çıkarılması, atılan sentetik uyuşturucu atıklarının ve yakalanan ara kimyasalların analizi gibi çeşitli bulgular, Avrupa'da son yıllarda bu maddelerin üretiminde artış olduğunu göstermektedir. Dozaj ve içerik açısından yapıları tam olarak bilinmeyen bu maddelerin yaygın kullanımı ve bu maddelere özgü düzenlemelerin bulunmaması nedeniyle kötüye kullanılan tasarım maddelerin artan tüketimi, kamu sağlığını korumakla yükümlü kurumlar için ciddi bir problem haline gelmektedir [12, 13]. Bu nedenle, adli laboratuvarlar hem kayıt altına alınmış hem de henüz tanımlanmamış sentetik psikoaktif bileşikleri içeren çok sayıda numunenin analizi ile uğraşmaktadır. Bu maddelerin hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, hem madde kullanımını teyit etmek hem de bu maddelerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile ilgili ileri testlerin yapılması için gereklidir [12].

Aşağıda bazı sentetik psikoaktif maddelerin piyasa isimleri örnek olarak sunulmaktadır (Tablo 1.).

**Tablo 1.** Bazı sentetik psikoaktif maddeler, grupları ve değişik ülkelerdeki sokak isimleri

Grup	Bileşik adı	Sokak adı
Kannabinoid Türevleri	Genel	Spice gold, Spice silver, Spice diamond, Yucatan fire, Sence, Chill X, Smoke, Genie, Algerian blend, Bonzai
Fensiklidin ve Benzeri Bileşikler	Fensiklidin (PCP)	Crystal, Cadillac, Angel dust, PeaCe Pill, Whack
Triptamin Türevleri	4-HO-Met, Metilsibin, Metosin	Colour
	Dipropiltriptamin (DPT)	The light
	5-Metoksidiizopropil triptamin (5-Meo-DIPT)	Foxy, Foxy methoxy

Ergolinler ve Liserjamlar	LSD, LSD-25	Acid, Blotter, Dots, Tabs, Tickets, Trips
<b>Tablo 1.</b> (devam) Bazı sentetik psikoaktif maddeler, grupları ve değişik ülkelerdeki sokak isimleri		
Grup	Bileşik adı	Sokak adı
Fenilalkilamin Türevleri	Amfetamin	Speed, Base, Whizz
	Metamfetamin	Speed, Crank, Meth, Crystal meth, Pervitin, Yaba, Shabu
	p-Metoksiamfetamin (PMA)	Dr. Death
	2,5-Dimetoksi-4-metil amfetamin (DOM, STP)	Serenity, Tranquility, Peace
	Metilendioksimetamfetamin (MDMA)	Ecstasy, Adam, XTC, Mitsubishi, Love doves
	UG6981	Banshee dust, Mitsubishi, Legal Madam, Legal E, B2
	Fentanil	Apache, China white, Tango and Cash, Jackpot, Lollipop
Katinon Türevleri	Mefedron	M-Cat, Meph, Drone, Miaow, Meow meow, Subco-1, Bubbles, White magic
	Metilon	Top Cat
	Dibütilon	Beauty
	a-PVP	Flakka, Gravel
Benzodiazepin Türevleri	Genel	Benzos, Blues/blueys, Tranx, Mother's little helpers, V's
	Fenazepam	Bonzai, Bonzai supersleep, Soviet benzo
	Flunitrazepam	Roofies, Roche's
	Temazepam	Duck eggs
Piperazin Türevleri	Benzilpiperazin (BZP)	A2, Legal X, Pep X, Party pills, Herbal ecstasy, Charge, Frenzy, Bliss

## YENİ SENTETİK PSİKOAKTİF MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

Sentetik psikoaktif bileşikler yapıları ve etki mekanizmaları açısından değerlendirildiğinde farklı gruplar altında toplanmaktadır. Yapılan sınıflandırmaya göre; sentetik kannabinoidler (indol/indazol metanonlar, indol/indazol karboksamitler, indol/indazol karboksilatlar, azaindol bileşikleri vb.), sikloheksil fenoller, katinonlar, fenetilaminler, triptaminler, benzodiazepinler, piperazinler, ketamin analogları ve diğerleri [6, 14, 15].

Aşağıda bu gruplardan kısaca bahsedilmektedir.

### Sentetik Kannabinoidler

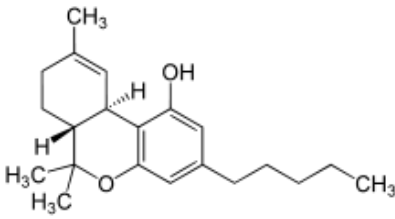
Hint keneviri bitkisinden (Cannabis Sativa) elde edilen kannabis ilk olarak Hindistan'da kullanılmaya başlamış, Hindistan'dan Asya'nın diğer bölgelerine, Orta Doğu'ya ve daha sonra Afrika ve Güney Amerika'ya yayılmıştır. Afrika ülkelerinde, yılan ısırmasında, doğumu kolaylaştırma amaçlı olarak, malarya, ateş, şarbon, astım ve dizanteri tedavisinde kullanılmıştır [1].

Doğal kannabisin ( $\Delta^9$ -THC, tetrahidrokanabinol) akut etkileri öfori, gevşeme, zaman algısında

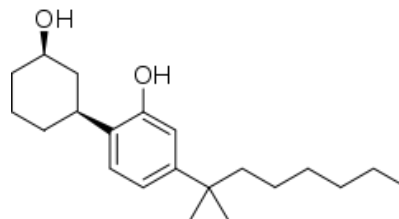
yavaşlama, analjezi, bellek ve problem çözmede zorluklar, ataksi, taşikardi, sistolik hipertansiyon, postural hipotansiyon, iştah artışı, anksiyete, paranoid düşünceler ve depresyondur, bağımlılık ve yoksunluğa neden olabilir [16, 17].

Kannabis bitkisinin tıbbi ve bilimsel kullanımının temelini kannabinoidler oluşturur. Kannabinoidler, fitokannabinoidler, endokannabinoidler ve sentetik kannabinoidler ve analogları olarak gruplanabilir [13, 16].

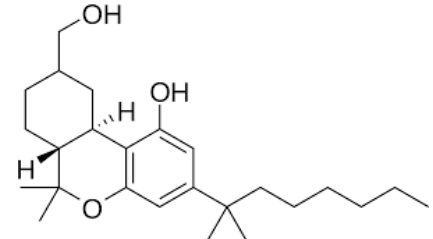
Bitkisel kannabinoidlere (tetrahidrokannabinol analogu) benzer sentetik moleküller ilk olarak 1941 yılında, Amerikalı Organik Kimya Profesörü Roger Adams'ın liderliğinde bir grup araştırmacı tarafından sentezlenmiştir [18]. Bu bileşiklere 1970'lerde Pfizer tarafından, "CP" kodlu ve sikloheksilfenoller olarak bilinen  $\Delta^9$ -THC analogları (Örn: CP 47,497) eklenmiştir [19]. Ardından bu çalışmalara İsrail Hebrew Üniversitesi Medisinal Kimya Profesörü Raphael Mechoulam ve ekibi tarafından devam edilmiş ve 1988 yılında HU-210 adlı madde sentezlenmiştir. Bu maddenin THC'den 100 ila 800 kat daha fazla etkili olduğu iddia edilmiş ve HU-210 ilk olarak 2009 yılında ABD gümrüğünde ele geçirilen "Spice Gold" adlı ürünün içinde bulunmuştur [20].



Tetrahidrokannabinol



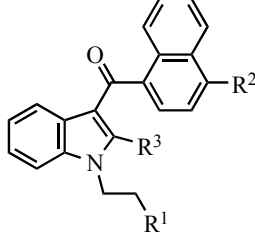
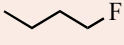
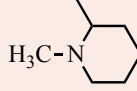
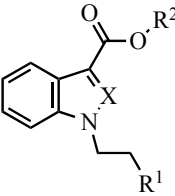

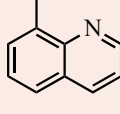
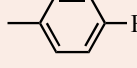
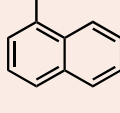
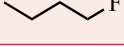
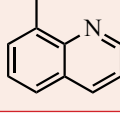
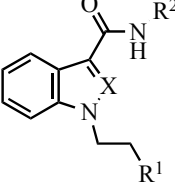
CP 47,497




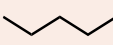
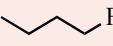
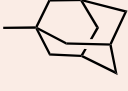
HU-210

Çok sayıda sentetik kannabinoid sentezleyen bir başka bilim adamı John William Huffman adlı emekli bir organik kimya profesörüdür. Huffman ve araştırma grubu 1984 yılından başlayarak multiple skleroz, HIV/AIDS ve kemoterapi araştırmalarına katkı sağlayacak kannabinoidleri geliştirmeye başlamışlar ve yirmi yıl içinde yaklaşık 450 adet sentetik kannabinoid türevi sentezlemişlerdir. Huffman'ın geliştirdiği 2 bileşik 2000'li yılların sonunda Almanya'da marihuana alternatifi olarak satılmaya başlanmıştır. Huffman ve ekibi tarafından geliştirilen JWH serisi bileşikler, sentetik kannabinoidler içinde tartışmasız en çok öne çıkan grubu oluşturmuştur (Tablo 2). Sentetik kannabinoidler üzerinde araştırmalar yapan bir diğer araştırmacı Prof.Dr. Alexandros Makriyannis, Northeastern Üniversitesi Medisinal Kimya Bölümü'deki çalışma grubu ile birlikte JWH grup bileşiklere benzer yapıda ve aktivitedeki AM kodlu çok sayıda bileşiği sentezlemişlerdir [21].

**Tablo 2.** Bazı İndol/İndazol Türevi Sentetik Kannabinoidler

			
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>JWH-018 (AM-678)</b> Naftalen-1-il(1-pentilindol-3-il)metanon	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-H
<b>JWH-081</b> 4-Metoksinaftalen-1-il(1-pentilindol-3-il)metanon	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H
<b>JWH-015</b> (2-Metil-1-propil-1H-indol-3-il)-1-naftalenilmetanon	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
<b>AM-2201</b> 1-(5-Fluoropentil)-1H-indol-3-il-(naftalen-1-il)metanon		-H	-H
<b>AM-1220</b> 1-(1-Metilpiperidin-2-il)metil)-1H-indol-3-il(naftalen-1-il)metanon		-H	-H
			
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
<b>QUCHIC</b> Kinolin-8-il-1-(Sikloheksilmetil)-1H-indol-3-karboksilat			C
<b>FDU-PB-22</b> 1-Naftil-1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-3-karboksilat			C
<b>5F-PB-22 İndazol analogu</b> Kinolin-8-il-1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-karboksilat			N
			



Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
<b>AMB-CHMICA</b> Metil 2-[(1-(sikloheksilmetil)-1H-indol-3-il)formamido]-3-metilbütanoat		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{COOCH}_3$	C
<b>AB-PINACA</b> N-1-[(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-pentil-1H-indazol-3-karboksamit		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$	N
<b>5F-AKB48 İndazol analogu</b> N-(adamantil-1-il)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-karboksamit			N

1998'den itibaren THC'nin psikotrop etkilerini belirli nöronların membranı üzerinde yerleşmiş özgül yüksek afiniteli bir reseptör aracılığı ile yaptığı kanıtlanmış ve bu reseptöre kannabinoid (CB) reseptörü adı verilmiştir [22]. Daha sonra beyinde ve periferde en az iki farklı CB reseptörü olduğu kanıtlanmış ve bu reseptörler CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> olarak isimlendirilmiştir [23].

CB<sub>1</sub> reseptörleri G proteini aracılığı ile adenilat siklazı inhibe eder [24, 25]. Kannabinoidlerin duygudurum yükselmesi, anksiyete ve panik reaksiyonları gibi psikoaktif etkilerinden sorumludurlar ve analjeziye, motor fonksiyonda azalmaya, bellekte ve zaman algısında bozulmaya neden olurlar, görsel ve işitsel algıyı etkilerler [23]. CB<sub>2</sub> reseptörler de hücresele düzeyde CB<sub>1</sub> ile aynı fonksiyonel karakteristikleri gösterirler. İmmün sistemin düzenlenmesinde katkılarının olduğu sanılmaktadır [26, 27].

Madde kullanımını belirlemek için idrar, serum, kan, tükürük ve saç örnekleri kullanılmaktadır. Saç ve tükürükte ana madde analiz edilirken, idrarda metabolitler saptanmaktadır [28]. Ancak madde sayısındaki hızlı artış idrar analizi yöntemlerinin adaptasyonunu zorlaştırmaktadır. Karışımlar üzerinde yapılan araştırmalar, aktif içeriği maskeleyen psikoaktif olmayan maddelerin varlığını göstermiştir ki bu da sentetik kannabinoidlerin belirlenmesi ile ilgili diğer bir sorundur.

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) raporlarına göre internet üzerinden ve bazı özel dükkanlarda pazarlanan bu ürünlerin 2006 yılından itibaren tespit edildiği ifade edilmektedir (EMCDDA Yıllık Raporu 2009). Bu bitki karışımları 2008 yılının ikinci yarısından itibaren legal esrar adı altında öncelikle Almanya'da olmak üzere internet ve "smart shop"lar aracılığı ile yoğun olarak pazarlanmaya başlamıştır. EMCDDA 2008 yılı raporunda [29] sentetik kannabinoidleri yeni bir psikoaktif madde sınıfı olarak tanımlanmış ve JWH-018 ilk klasik olmayan kannabinoid olarak listede yer almıştır. JWH-018'in naftoilindol halkası taşıyan kimyasal yapısı kannabis ürünlerinin temel aktif maddesi olan tetrahidrokannabinol (THC) yapısından önemli oranda farklıdır. Ancak deney hayvanlarında THC ile aynı etkileri gösteren bileşiğin aktivitesinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Avrupa'da sikloheksilfenol yapısındaki sentetik kannabinoidlerden CP 47,497 ve türevi olan üç bileşiğin ilk kez 2009'un başlarında saptandığı bildirilmiştir [30].

Türkiye'de *Bonzai* ve *Jamaica*, Avrupa'da *Spice*, Amerika Birleşik Devletleri'nde *K2* yanısıra *Gold*, *Spice Silver*, *Spice Diamond*, *Chill X*, *Smoke* ve daha birçok farklı sokak adlarıyla piyasada satışı yapılan sentetik kannabinoid içeren karışımlar, sigara şeklinde tüketildiğinde esrara benzer etkiler

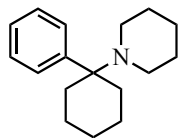
oluştururlar. Satıcılar tarafından “Legal esrar” adı altında pazarlanmış bu maddelerin yakalanması durumunda cezai yaptırımın olmayacağına söylenmesi, bu bileşiklerin kullanıcı bazında etkili olmalarını sağlamış, özellikle uyuşturucu madde kullanımı nedeniyle evvelce yasal işlem gören bireyler tarafından tercih edilmesine neden olmuştur. Ayrıca, bu karışımların “baharat karışımı” adı altında pazarlanması, zararlı etkilerinin olmadığı algısı yaratmıştır. Oysa bu karışımların içerisinde JWH-O18, JWH-073, CP 47,497 (C6, C7, C8, C9 homolog) ve HU-210 gibi sentetik kannabinoidler olduğu tesbit edilmiştir [30].

O tarihten sonra EMCDDA, her yıl ortaya çıkan yeni bileşik sayısı açısından, sentetik kannabinoidleri hızlı büyüme oranına sahip madde sınıflarından biri olarak tanımlamaktadır. (EMCDDA 2009 Raporu: 9 madde; EMCDDA 2010 Raporu: 11 madde) [30, 31]. 2011’de yeni saptanan maddelerin 2/3’ünü sentetik kannabinoidler ve sentetik katinonlar oluşturmuştur. Ayrıca bu iki grup, 2005’ten beri erken uyarı sistemi tarafından bildirilen yeni maddelerin de 2/3’ünü oluşturmaktadır [11]. 2011’de Uyuşturucu ile Mücadele Dairesi (Drug Enforcement Administration) bu maddelerin yapımında kullanılan bazı özel kimyasalları belirlemiştir. Ancak, yasadışı psikoaktif madde üretenler tarafından yasal kısıtlamaların bir adım ötesinde olmak için maddelerde kimyasal değişiklikler yapılmaya devam edilmiştir.

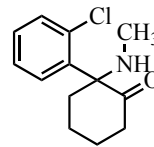
Uyuşturucu piyasasında en sık kullanımına rastlanan sentetik kannabinoidlerin JWH-018, JWH-073, HU-210 ve CP 47,497 olduğu bildirilmiştir. Söz konusu maddelerin tamamı veya bir kısmı Danimarka, Almanya, Estonya, Fransa, İrlanda, İtalya, Litvanya, Letonya, Lüksemburg, Avusturya, Polonya, Romanya, İsveç ve İngiltere gibi bazı Avrupa Birliği ülkelerinde, ayrıca Brezilya, Şili, Arjantin, Belarus ve Güney Kore’de yasaklanmıştır. Ülkemizde de 13.02.2011 tarih, 27845 sayılı resmi gazetede yayınlanan 07.01.2011 tarih, 1310 sayılı Bakanlar Kurulu kararı ile uyuşturucu ve uyarıcı maddeler listesine alınmıştır [30].

### Fensiklidin (PCP) ve Benzeri Bileşikler

1-(1-Fenilsikloheksil)piperidin yapısındaki fensiklidin (PCP) 1950’lerin sonunda anestezi olarak geliştirilmiş bir bileşiktir. Bileşik üzerinde yapılan klinik çalışmalarda fensiklidinin özellikle anestezinin ayılma sürecinde şizofreni-benzeri psikomimetik etkiler görülmesine neden olduğunun anlaşılması ile çalışmalar durdurulmuş, ancak çalışmalar ketamin gibi yeni bileşiklerin geliştirilmesi için kullanılmıştır. PCP’nin şizofreni araştırmalarında kullanılması etki mekanizması çalışmalarının yapılmasına neden olmuştur. PCP inhalasyon, enjeksiyon, ağızdan veya dumanı çekilerek kullanılmaktadır. Bileşiğin N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonisti olarak etki gösterdiğinin tespit edilmesiyle, PCP ve diğer arilsikloalkilaminler antiepileptik ve nöroprotektik bileşikler olarak gösterilmişlerdir.



Fensiklidin (PCP)



Ketamin

PCP ve benzeri bileşikler dopaminerjik sistem üzerine direk ve indirek etkileri nedeniyle amfetamin benzeri uyarıcılara benzer etkiler oluşturur. PCP’nin insan üzerinde yönelim bozukluğu, sersemlik, inkoordinasyon, bilinç ve algıda kayıp, bozulmuş hafıza ve öfori gibi etkiler oluşturduğu, kişiyi

agresifleştirdiği ve şiddet içeren davranışlara yönelttiği bilinmektedir. Yüksek dozlarda ölümle sonuçlanabilecek yan etkiler oluşturur. Çoğunlukla diğer bileşiklerle beraber kullanıldığında, ilaç etkileşmelerine bağlı olarak nasıl bir etki oluşturacağı çoğu zaman kestirilememektedir [32, 33].

### **Triptaminler (İndolalkilaminler, N-Alkiltriptaminler)**

Bu gruptan pek çok bileşik, Orta ve Güney Amerika yerlileri tarafından çeşitli dinsel törenlerde kullanılmıştır. 5-Hidroksitriptamin, dimetiltriptamin, 5-metoksi-N-metiltriptamin, N-metiltriptamin ve b-karbolin yapısındaki bu bileşiklerin dietil ve dipropil analogları dimetil türevlerine göre daha az kullanılmakla beraber yine de sokakta kullanılan bileşikler arasında yer almaktadır. İndol türevi halüsinojenler kendi içinde, basit indol, harmin ve polisiklik türevler (yohimbin, liserjik asit) olmak üzere sınıflandırılırlar. Basit indol yapısındaki çoğu bileşik triptofan, serotonin ve norepinefrin gibi fizyolojik bileşiklerin olası metabolitleridir. İndol türevi halüsinojenik bileşikler üç numaralı konumlarında 2-aminoetil sübstitüenti taşırlar [34].

N-Alkiltriptamin grubunun prototipi ve üzerinde en fazla çalışılan bileşiği N,N-dimetiltriptamindir (DMT) [34]. Aslında doğal olarak oluşan bir bileşik olan DMT laboratuvarında sentetik olarak da elde edilebilir. Etkisi 5 dakika gibi kısa bir sürede görülen bileşiğin etki süresi yaklaşık 30 dakikadır. Grubun diğer üyeleri gibi oral olarak etkili değildir ve inhalasyon veya sigara gibi içilerek (dumanla) kullanılır. Az bilinmesine rağmen enjeksiyonu halinde de kullanılabilir. Bazı indolalkilaminler mide asidine karşı hassastır.

Bileşiğin tersiyer amin yapısında sahip türevleri olan N-etil-N-metiltriptamin ve N,N-dietiltriptamin (DET) ve N,N-di-n-propiltriptamin (DPT) halüsinojenik özelliğe sahip olmasına karşın, sekonder amin yapısındaki N-monometiltriptamin türevleri, primer amin triptamin türevleri kan-beyin bariyerini geçecek yağda çözünürlüğe sahip olmadığından ve kan-beyin bariyerini geçen az miktardaki bileşiğin de monoamin oksidaz (MAO) enzimi ile hızla metabolize edildiğinden psikoaktif olarak inaktiftirler. Eğer N-alkil veya N,N-dialkil sübstitüentleri büyük ve lipofilik yapıya sahiplerse bu bileşikler oral olarak aktiftir [34].

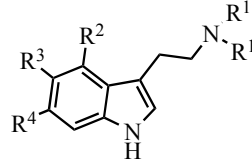
İndol halkasının 2 numaralı konumunda (pirol halkası kısmı) metil sübstitüsüyonu ile elde edilen bileşiklerde aktivite görülmektedir. Bu konumda yapılabilecek sübstitüsyonlar hakkında elde edilen bilgiler yetersizdir. Buna karşılık indol halkası 4, 5, 6 ve 7 numaralı konumunda (benzen halkası kısmı) çok sayıda değişiklik yapılmış, düşük veya yüksek aktiviteye sahip çok sayıda bileşik elde edilmiştir [34] (Tablo 3).

5-Hidroksitriptamin (serotonin) halüsinojenik etkisi olmayan ve sistemik kullanıldığında kan-beyin bariyerini geçemeyen bir bileşiktir. N,N-Dimetilserotonin (bufotenin, 5-OH DMT) zayıf halüsinojen olarak bilinen ancak insan üzerindeki etkisi tartışmalı bir bileşiktir. Geniş doz aralığında kan-beyin engelini tam olarak geçemez ve bu nedenle yüzde kızarıklığa neden olur ve kardiyovasküler etkilere sahiptir [34]. Bufotenin *Leguminosae* türlerinden ve zehirli mantarlardan izole edilirken, psilosin meksika mantarlarından, dimetiltriptamin *Prastonia amazonica* yapraklarından izole edilmiştir. Bu grup bileşikler sentetik olarak da elde edilebilir. Psilosin, 4-hidroksi DMT yapısına sahiptir ve polar hidroksi grubuna sahip olmasına rağmen halüsinojenik özelliğe sahiptir. 4-Hidroksi grubunun tersiyer amin ile hidrojen bağı yaparak molekülün polaritesini düşürdüğü ve böylece kan-beyin engelini aştığı düşünülmektedir. Psilosin'in fosfat esteri olan Psilosibin'in de belli mantar türlerinden elde edilmesi

sihirli mantarlar teriminin kullanılmasına neden olmuştur.

**Tablo 3.** Bazı triptamin (N-alkiltriptamin) türevi halüsinojenik bileşikler [35].

Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>Bufotenin</b>				
3-[2-(Dimetilamino)etil]-1H-indol-5-ol	-CH <sub>3</sub>	-H	-OH	-H
<b>Psilosin</b>				
3-[2-(Dimetilamino)etil]-1H-indol-4-ol	-CH <sub>3</sub>	-OH	-H	-H
<b>6-Hidroksitriptamin</b>				
3-[2-(Dietilamino)etil]-1H-indol-6-ol	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-OH
<b>Dimetiltriptamin (DMT)</b>				
3-[2-(Dimetilamino)etil]-1H-indol	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H
<b>5-Metoksidimetiltriptamin</b>				
3-[2-(Dimetilamino)etil]-5-metoksi-1H-indol	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H
<b>5-Metoksidiizopropiltriptamin (5-Meo-DİPT)</b>				
3-[2-(Diizopropilamino)etil]-5-metoksi-1H-indol	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H
<b>4-Hidroksimetiletaltriptamin (4-HO-MET)</b>				
3-[2-(N-Etil-N-metilamino)etil]-4-hidroksi-1H-indol	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , -CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OH



a-Alkiltriptaminler yapıya a-konumda metil veya etil gruplarının girmesi sonucu yağda çözünürlüğün artmasına ve metabolizma reaksiyonlarında molekülü reaksiyona karşı korumasına bağlı olarak güçlü halüsinojenik aktivite gösterirler. Örneğin a-metiltriptamin DMT ile karşılaştırıldığında iki kat daha yüksek aktiviteye sahiptir. Benzer yapı-etki ilişkisi diğer DMT analogları için de geçerlidir. a-Metil grubu molekülde asimetrik bir merkezin oluşmasına neden olur. S-(+)-izomerler, R-(-)-izomerlerden çok daha etkilidir [34, 36, 37].

### Ergolinler ve Liserjamlar

LSD doğal kaynaklı veya sentetik olarak elde edilebilir. *Rivea corymbosa*, *Ipomea sidaefolia* ve *Convolvulus* türleri ergo alkaloidlerini yüksek oranda içerir. Buğday v.b. tahıllarda görülen bir mantar olan *Claviceps purpurea* ana kaynaktır. Ergo alkaloidlerini yüksek oranda içeren ekmeklerin yenmesi gangrenli veya konvülsif ergotizme neden olmaktadır. 10. ve 12. yüzyıllarda 40 bini aşkın kişi ergo alkaloidleri ile kontamine olmuş tahıllardan zehirlenerek ölmüştür.

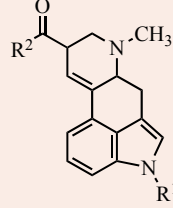
Liserjik asit, 5 ve 8 numaralı konumlarından iki asimetrik merkez taşımaları nedeniyle dört diastereomere sahiptir (d-liserjik asit, l-liserjik asit, d-izoliserjik asit, l-izoliserjik asit). Bu izomerlerden sadece d-liserjik asit ((+)-LSD) ve türevleri halüsinojenik aktivite gösterir (Tablo 4). N-asetilliserjik asit

türevleri, ana bileşiklere hidroliz olduktan sonra aktivite gösterirlerken LSD'nin hidrojenlenmesi ile elde edilen 2,3-dihidro ve 9,10-dihidro türevlerinde aktivite düşmektedir.

LSD, psikotik reaksiyonları 0.5-1 µg/kg dozda göstermektedir. Meskalinden 3000 kat daha aktif bir bileşiktir. Genellikle zaman algılamasında azalma, ses ve görme halüsinasyonları oluştururlar. Buna zıt olarak şizofrenik hastalarda ruhsal durum oldukça öforiktir, ancak bazen disfori de meydana gelebilir. Etkileri 6-8 saat devam eder ve görülen etkiler nöroleptikler ile geri çevrilebilir.

**Tablo 4.** Liserjik asit türevi halüsinojenik bileşikler

Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Göreceli etki (LSD : 100)
d-Liserjik asit dietilamit (LSD)	-H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	100
dl-Metilliserjik asit dietilamit	-CH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	40
dl-Asetilliserjik asit dietilamit	-COCH <sub>3</sub>	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	100
d-Liserjik asit amit	-H	-NH <sub>2</sub>	10
d-Liserjik asit etilamit	-H	-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5



Pentasilik indol türevlerinden olan yohimbin ve ibogain, diğer etkilerinin yanısıra halüsinojenik etkileri de olan, santral sinir sistemi stimülanı bileşiklerdir. Şizofreniklerde latent psikozları aktive edebilmekte, normal kişilerde anksiyete meydana getirmektedirler [35, 38, 39].

Liserjik asit dietilamit (Liserjit, LSD)	Yohimbin: (16a,17a)-17-hidroksiyohimban-16-karboksilik asit metil esteri	İbogain: 12-Metoksiibogamin

### Feniletilamin / Fenilalkilamin (Amfetamin) Türevleri

Feniletamin yapısına sahip bileşiklere değişik sübstitüentler getirilerek elde edilen bileşiklerle güçlü uyarıcı etkiye sahip çok sayıda bileşik elde edilmiştir (Tablo 5). Örneğin, dopamin nörotransmitterlerin yüksek seviyede saliverilmesine neden olarak etki gösteren amfetamin, güçlü uyarıcı etkisiyle düşük dozlarda bile uykusuzluğu ve fiziksel aktiviteyi artırır, iştahı azaltır. Ağızdan ya da burundan çekilerek alındığında etkisi 12 saat kadar sürmektedir. Amfetamin alımını takiben şizofreni benzeri psikotik bir tablo gelişebilir. Amfetamin myokard enfarktüsüne, beyin damar hastalıklarına, şiddetli

hipertansiyona ve iskemik kolite neden olur. Alınan doz miktarına bağlı olarak titreme, epileptik nöbet, koma görülebilir, ölüme neden olabilir. Uzun süreli kullanımında bağımlılık gelişir. Kronik karakterli bağımlılık sonucu bağımlıda kompulsif bir şekilde maddeyi arama davranışına neden olur. Madde, beyinde fonksiyonel ve moleküler değişiklikler yaratır. Kişinin şiddet içeren davranışlar sergilemesine, anksiyete, konfüzyon ve uykusuzluk gibi rahatsızlıklar yaşamasına neden olur [34, 40].

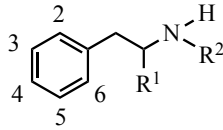
Amfetaminin N-metil türevi olan rasemik metamfetamin, dekstrometmafetamin ve levometamfetamin olmak üzere iki enansiyomere sahiptir. Dekstro formu daha yüksek santral sinir sistemi uyarıcı etkiye sahip olan bileşiğin levo formu nazal dekonjestan etkiye sahiptir. Düşük dozlarda uyanıklık, motivasyon ve kısa dönem beyin aktivitesini artırıcı ve iştah kesici etkilere sahipken, yüksek dozlarda psikozlara, öngörülemez ruh hali değişikliklerine, epileptik nöbetlere ve beyin kanamasına neden olabilir. Kalp ve damar sisteminde hızlı ve düzensiz kalp artışı, kan basıncının artışına neden olur, beyin damarlarına zarar vererek felçe neden olabilir. Kompulsif bağımlılık yapma olasılığı yüksektir.

Amfetamin ve metamfetaminin ikisi de Avrupa'da yaygın kullanılan uyarıcılar arasındadır (Özellikle Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Norveç). EMCDDA-Europol raporları son bir yıl içinde 1,3 milyon (%1,1) genç yetişkinin (15-34 yaş arası) amfetamin kullandığını göstermektedir Her iki uyuşturucu da oral yoldan veya burundan alınabilir, yüksek riskli kullanıcılar arasında enjeksiyon yaygındır [4].



3,4-Metilendioksimetamfetamin (MDMA, ecstasy, ekstasi) çoğu ülkede yasaklanana kadar yaygın olarak kullanılmıştır ve bazı ülkelerde halen kullanılmaktadır. MDMA genellikle tablet formunda oral yolla alınarak veya kristal ve amorf toz formunda oral yol yanısıra sürülerek veya burundan çekilerek de kullanılabilir. EMCDDA-Europol raporlarına göre Avrupalı 15-64 yaş arasındaki yetişkin nüfusun % 4,2'si yaşamlarının bir döneminde MDMA denediği bildirilmiştir. Kullanım yaygınlığı 2000'li yılların başlarında zirve seviyesine ulaştıktan sonra düşüş göstermiş, son yıllarda kullanım trendi yeniden yükselişe geçmiştir [4].

Fenilettilamin yapısındaki bileşiklerde, azot atomu piperidin halkası içine alındığında opioid aktivite devam etmektedir. Bu grubun en bilinen üyesi gruba adını veren bileşik olan fentanildir. Fentanil türevleri sentez ilkel maddelerinin ucuz ve kolay bulunabilmesi, sentez yönteminin kolay olması nedeniyle kaçak üretimi yapılan sentetik psikoaktif bileşiklerin başında gelir ve çoğu zaman eroin veya oksikodon gibi reçeteli bileşikler kisvesi altında satılmaktadır.

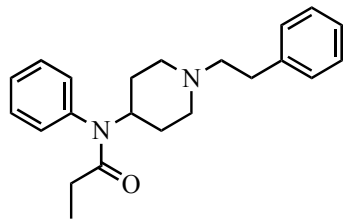
**Tablo 5.** Bazı fenilettilamin / fenilalkilamin türevi sentetik psikoaktif bileşikler

Bileşik							R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aktivite (MU)
	2	3	4	5	6				
<b>Amfetamin</b> 1-Fenilpropan-2-amin	-H	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H		
<b>Metamfetamin</b> N-Metil-1-fenilpropan-2-amin	-H	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		

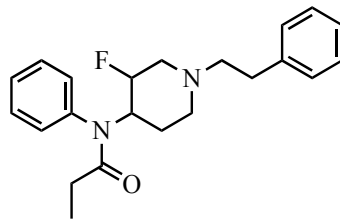
**Tablo 5.** (devam) Bazı feniletilamin / fenilalkilamin türevi sentetik psikoaktif bileşikler

Bileşik	2	3	4	5	6	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Aktivite (MU)
<b>Meskalin</b> 3,4,5-Trimetoksifeniletilamin	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	1
<b>TMA</b> 3,4,5-Trimetoksiamfetamin	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	22
<b>TMA-2</b> 2,4,5-Trimetoksiamfetamin	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	17
<b>MDA</b> 3,4-Metilendioksiamfetamin	-OCH <sub>3</sub>			-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	3
<b>DOM</b> 2,5-Dimetoksi-4-metilamfetamin	-OCH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	80
<b>MDMA</b> 3,4-Metilendioksümetamfetamin	-OCH <sub>3</sub>			-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	3

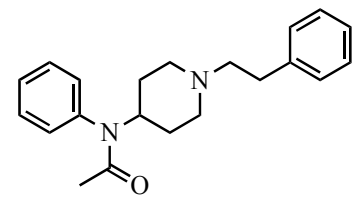
Fentanil 1959 yılında ilk kez sentezlenmiştir. 1964 yılında uluslararası kontrole tabi bileşikler listesine alınmıştır. Takip eden yıllarda ilaç olarak kullanılan bazı fentanil türevleri de bu listelere eklenmiştir (sufentanil 1980, alfentanil 1984, remifentanil 1999). Son beş yıl içerisinde bir düzineden fazla fentanil analogunun yasadışı opiyat olarak piyasaya sokulduğu görülmektedir. Bu bileşiklerden bazıları daha önce araştırma amaçlı (tedavi amaçlı değil) geliştirilen bileşiklerdir. Akrilfentanil, p-fluoroizobütirfentanil gibi analoglar ise daha önce geliştirilmiş türevlerde yapılan küçük modifikasyonlarla uyuşturucu kaçakçıları tarafından kanun dışı yollarla elde edilmiş bileşiklerdir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi tarafından 2012-2016 yılları arasında 17 fentanil analogunun yakalandığı bildirilmiştir. 2017 başında, EMCDDA, akrilolifentanil, furanilfentanil ve bu kategorideki bir dizi başka uyuşturucu üzerinde risk değerlendirme çalışmaları başlatmıştır. Bu maddelerin Avrupa seviyesinde kontrolü düşünülmektedir.



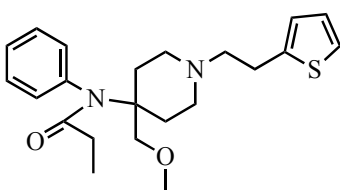
Fentanil



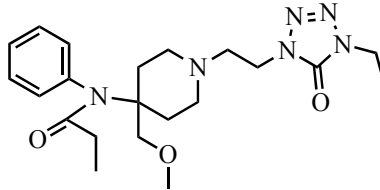
3-Fluorofentanil



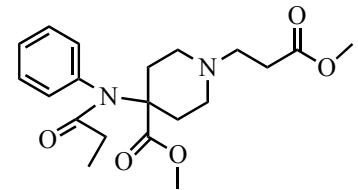
Asetilfentanil



Sulfentanil



Alfentanil

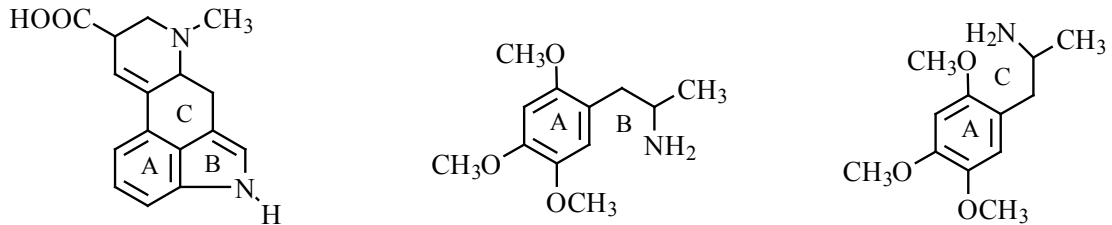


Remifentanil

Fentanil insanda tıbbi amaçla kullanılan en kuvvetli opioid bileşiktir. Bu etki morfinin yaklaşık 100 katı kadardır.  $\mu$ -opiyat reseptör agonist etkisi nedeniyle güçlü aktivite gösterir. Yüksek analjezik ve sedatif etkisi olan bileşik, değişik ağrıların giderilmesinde ve anesteziye kullanılabilir. Farmasötik amaçla sulfentanil, alfentanil ve remifentanil isimli üç bileşik kullanılmaktadır. Bu bileşikler etkisi hızlı başlayan, kısa etki süreli ve medikal kullanımları intravenöz anestezi ile sınırlı bileşiklerdir. Tıbbi kullanımı olmayan, ancak veteriner hekimlikte kullanılan karfentanilin etkisi morfinin 10.000 katıdır. Fentanil türevlerine tolerans ve bağımlılık çok hızlı gelişir. Bu nedenle yüksek dozlara hızla çıkıldığı görülmektedir. Yüksek doza bağımlı yan etkilerin başında ölümlere neden olan solunum depresyonu gelmektedir [41, 42].

Allilbenzen ve propenilbenzen yapısındaki bileşikler, bitkiler aleminin pekçok üyesinde yer almaktadır ve anason japonicum, citronella, sassafras, calamus ve karanfil yağının aromatik fraksiyonunda bulunmaktadır. Küçük hindistan cevizinin ve tatlı kalomelin yenmesi ile oluşan mental etkiler metoksi ve metilendioksisübstitüepropropil benzen türevleri üzerinde araştırmalara neden olmuş, diğer taraftan fenilizopropil amin yapısındaki 2,5-dimetoksi-3,4-metilendioksifenilizopropilaminin meskalinden 12 kez daha aktif olduğu saptanmıştır.

Monometoksisübstitüe feniletilamin türevlerinde halüsinojenik aktivite gözlenmezken, 3,4-dimetoksifeniletilamin, 3,4,5-trimetoksifeniletilamin (Örn: meskalin) ve 2,3,4,5-tetrametoksifeniletilamin türevlerinde kuvvetli halüsinojenik aktivite gözlenmektedir. Meskalin ünitesi (MU) bu grup bileşiklerin aktivitelerini karşılaştırmak için kullanılmaktadır. Pentasübstitüe bileşikler 7 MU aktivite gösterirken, 3,4-metilendioksi 0.2 MU, 3-metoksi-4,5-metilendioksi 1 MU, 2-metoksi-3,4-metilendioksifeniletilamin 5 MU aktiviteye sahiptir. Optimal aktivite için 4-metoksi veya 4-allil grupları olması gerekirken, 2-metoksi sübstitüenti aktiviteyi artırmaktadır [35].



Meskalin analogu bileşikler, liserjik asidin A/B veya A/C halkalarına yapısal olarak benzemektedir. Teorik ve spektroskopik çalışmalar bu bileşiklerin trans formunu yeğlediklerini göstermiştir [35].

### Kationon Türevleri

Kationonlar, feniletilaminlerin b-keto türevleridir (b-keto amfetamin)(Tablo 6). Bu grup bileşikler arasında amfepramon (diethylpropion) ve pirovaleron gibi ilaç etken maddeleri yer alır. Keyif verici madde piyasasına giren ilk kationon türevi metkatinondur (bk-metamfetamin, efedron, N-metil kationon). 2000'li yılların ortalarından itibaren özellikle aromatik halka üzerinde değişik grupların getirilmesi ile elde edilen mefedron ve metilon (bk-MDMA) gibi bazı kationon türevlerinin keyif verici maddeler piyasasına girdiği görülmektedir [44].

Erken uyarı sistemi tarafından rapor edilen kationon türevleri arasında metilonun yanısıra MDPV (3,4-metilendioksi pirovaleron), methedron (bk-PMMA) ve PPP (a-pirolidinopropiyofenon) yer






almaktadır. Feniletilamin türevleri gibi kationon türevleri de optikçe aktif merkez taşırlar ve bu merkezden iki izomerik form oluşur. Stereoizomerik formların farklı aktivitede olduğu bilinmektedir. Doğal kaynaklı khat S-enansiyomer yapıdadır. Aromatik halka sübstitüsyonu ile elde edilen çoğu bileşiğin rasemik karışım olarak kullanıldığı görülmektedir.

Kationon türevlerinin taşıdığı amino grubunun N-alkilasyonu veya pirolidin gibi bir heterosiklik halkanın parçası olduğu türevlerin ( $\alpha$ -pirolidinopropiyofenon (PPP),  $\alpha$ -pirolidinopentiyofenon ( $\alpha$ -PVP) ve 3,4-metilendioksirovaleron (MDPV)) tasarım bileşikler arasında yer aldığı söylenebilir. Sentetik kationonlar genellikle beyazdan kahverengiye kadar değişen renkte amorf toz veya kristalize bileşiklerdir. Bazen kapsül veya tableti halinde yasadışı olarak satılmaktadır.

Feniletilamin yapısındaki bileşiklerde olduğu gibi kationonlar da merkezi sinir sistemi stimülanı etki gösterirler. Etkileri feniletilamin analoglarına göre daha düşüktür. Aktivitenin düşmesi b-keto grubun molekülü daha polar bir hale getirerek kan-beyin engelini aşmayı zorlaştırmasıyla açıklanabilir. Metkationon metabolizması üzerinde yapılan çalışmalarda N-demetilasyon keton grubunun alkole indirgenmesi ve aromatik halka sübstitüentlerinin oksidasyonu ile oluşan metabolitler bildirilmiştir. Halka sübstitüsyonunun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler üzerine etkisi konusunda çok çalışma olmamakla beraber, kationon türevlerinin amfetamin türevlerine benzer sempatomimetik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Mefedron kullanımına bağlı toksisite sonucu gerçekleşen ilk ölüm vakası 2008 yılında İsveç'de görülmüştür.

**Tablo 6.** Bazı kationon türevi sentetik psikoaktif bileşikler

Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	3	4
<b>Kationon</b>						
2-Amino-1-fenilpropan-1-on	-H	-H	-H	-H	-H	-H
<b>Metkationon (efedron)</b>						
2-(Metilamino)-1-fenilpropan-1-on	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-H
<b>Bufedron (MABP)</b>						
2-(Metilamino)-1-fenilbütan-1-on	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
<b>Amfepramon (Dietilpropion)</b>						
2-(Dietilamino)-1-fenilpropan-1-on	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	-H
<b>Mefedron (4-MMC, M-CAT)</b>						
2-Metilamino-1-(4-metilfenil)propan-1-on	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>
<b>Metilon (bk-MDMA)</b>						
2-Metilamino-1-(3,4-metilendioksifenil)propan-1-on	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H		

Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	3	4
<b>Etilon (bk-MDEA)</b> 2-Etilamino-1-(3,4-metilendioksifenil)propan-1-on	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H		
<b>Butilon (bk-MBDB)</b> 2-Metilamino-1-(3,4-metilendioksifenil)bütan-1-on	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>		
<b>Methodron (bk-PMMA)</b> 1-(4-Metoksifenil)-2-(metilamino)-1-propanon	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>
<b>Pirovaleron (Valerofenon)</b> 1-(4-Metilfenil)-2-(1-pirolidinil)-1-pentanon			-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
<b>3,4-Metilendioksipirovaleron (MDPV)</b> 1-(3,4-Metilendioksifenil)-2-(1-pirolidinil)-1-pentanon			-H	-CH <sub>3</sub>		
<b>a-Pirolidinopentiyofenon (a-PVP)</b> 1-Fenil-2-(1-pirolidinil)-1-pentanon			-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H

Mefedron genellikle inhalasyon yoluyla kullanılsa da, kationların büyük çoğunluğu ağızdan alınmaktadır. Suda çözünür bileşiklerin elde edilmesini takiben enjeksiyon yoluyla kullanılması mümkün olmuştur. Dayanaksız olmaları nedeniyle, baz formdaki bileşiklerin sigara şeklinde alınması uygun değildir. Kullanım dozunun 100-250 mg olduğunu bildirmektedir [45]. Etkisi kısa süreli olduğundan kullanıcıların tekrarlayan şekilde 1 g'a kadar madde kullandıkları tespit edilmiştir. Tersiyer amino grubunun pirolidin ile değiştirildiği türevler (pirovaleron, MDPV vb.) bileşiğin daha lipofilik olması nedeniyle daha kuvvetli etkiye sahiptir, 5-10 mg dozda kullanılmaktadır.

Kation ve metkation Birleşmiş Milletler 1971 Psicotrop Maddeler Sözleşmesi 1 nolu Tablo'da, amfepramon ve pirovaleron 4 nolu Tablo'da yer almaktadır. Diğer kation türevlerinin ülkeler tarafından oluşturulan listelerde yer aldığı görülmektedir.

### Benzodiazepin Türevleri

Benzodiazepinler, merkezi sinir sistemi etkili, temel olarak endişe ve kaygı halini ortadan kaldıran (anksiyolitik), uykusuzluğa karşı (sedatif ve hipnotik) ve diğer psikolojik rahatsızlıklarda (örn. panik ataklar ve panik bozukluklar) kullanılan bileşikler arasında yer alır (Tablo 7). Anksiyolitikler ve hipnotikler arasında kesin bir ayırım yoktur çünkü çoğu anksiyolitik ilaç geceleri alınırsa uykuya girmeyi kolaylaştırırken, gün boyunca alındığında sedatif etki gösterir. Diğer psikoaktif maddelerle kıyaslandığında, ölümcül merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olma eğilimlerinin düşük olması nedeniyle tercih edilirler.

Avrupa yaygınlık çalışmaları, benzodiazepinlerin, alkol dışında, esrar ile birlikte en yaygın kullanılan psikoaktif maddeler olduğunu göstermektedir. Deneysel araştırmalar, bu ilaçların sürüş yeteneğini

bozduğunu ve alkol ile kullanıldığında, trafik kazası yapma riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir [46].

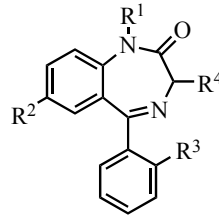
GABA reseptörlerinde inhibitör nörotransmitter GABA'nın bağlanmasını kolaylaştırarak hareket ederler. Benzodiazepinler, farmakolojik olarak aktif formlara metabolize olma hızlarına ve özellikle yarılanma ömürlerine göre sınıflandırılırlar. Triazolam, temazepam, oksazepam gibi kısa etki süreli ilaçların yarılanma ömrü 12 saatten daha kısadır. Orta etki süreli oksazepam, lorazepam, flunitrazepam gibi ara etkili bileşikler 12 saatten daha uzun yarılanma ömrüne, nitrazepam, flurazepam, diazepam, ketazolam, klonazepam klordiazepoksit gibi uzun etkili bileşikler 24 saatten daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir [47].

Özellikle alkolle birlikte kullanıldığında görülen benzodiazepin zehirlenmesi, düşmanca veya agresif davranışa neden olabilir, her iki bileşik de merkezi sinir sistemi depresanı olduğundan ölümcül aşırı doz riski artar. Benzer bir ölümcül etkileşim, çoklu uyuşturucu kullanımının bir parçası olarak opiyatların benzodiazepinler ile birlikte alınması durumunda da ortaya çıkabilir. Uyuşturucu bağımlıların önemli bir kısmı, opiyatların etkilerini arttırmak veya psikostimülanların istenmeyen etkilerini en aza indirmek amacıyla benzodiazepinleri yüksek dozlarda enjekte etmektedirler. Bu kullanıcılarda ölümcül aşırı doz riskinin yanı sıra, enjeksiyon işlemine bağlı doku hasarı ve kangren oluşma riskinin yanısıra, HIV ve Hepatit C bulaşması da görülebilir.

Benzodiazepinlere tolerans ve bağımlılık sadece birkaç hafta sonra ortaya çıkabileceğinden benzodiazepinler sadece şiddetli anksiyete veya uykusuzluğun kısa süreli tedavisinde kullanılır. Yan etkiler kaygı, uykusuzluk ve kabuslardan oluşan minör semptomlardan ve algısal bozukluklar, psikoz, hiperpireksi ve hayatı tehdit eden konvülsiyonları içeren majör semptomlardan oluşur.

**Tablo 7.** Bazı benzodiazepin türevi sentetik psikoaktif maddeler

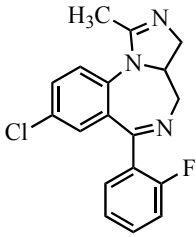
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>Diazepam</b> 5-Fenil-1-metil-7-kloro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	-H
<b>Klonazepam</b> 5-(2-Klorofenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-H	-NO <sub>2</sub>	-Cl	-H
<b>Flunitrazepam</b> 5-(2-Fluorofenil)-7-nitro-1-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-CH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>	-F	-H
<b>Nitrazepam</b> 7-Nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-H	-NO <sub>2</sub>	-H	-H



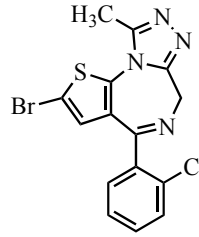
**Tablo 7.** (devam) Bazı benzodiazepin türevi sentetik psikoaktif maddeler

Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>Fenazepam</b> 7-Bromo-5-(2-klorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-H	-Br	-Cl	-H
<b>Oksazepam</b> 7-Kloro-5-fenil-1,3-dihidro-3-hidroksi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	-H	-Cl	-H	-OH

1984 yılında, 33 benzodiazepin türevi 1971 Birleşmiş Milletler Psikotropik Maddeler Sözleşmesinin IV nolu çizelgesine dahil edilmiştir. Çizelgeye daha sonra midazolam (1990) ve brotizolam (1995) eklenmiştir. 1995 yılında Uluslararası Narkotik Kontrol Kurulu (INCB), en çok kullanılan benzodiazepinlerden biri olduğu ve yasadışı pazarda sıklıkla karşılaşılması nedeniyle flunitrazepamı Tablo 4'ten Tablo 3'e aktarmıştır.



Midazolam

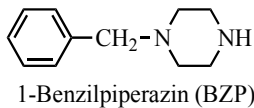


Brotizolam

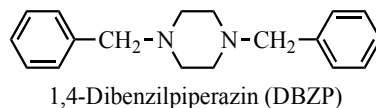
Benzodiazepin pazarın son yıllarda büyümesi endişe oluşturmaktadır. Şu anda 20 civarında benzodiazepin türevi EMCDDA tarafından izlenmektedir. Bu bileşiklerden 6'sı Avrupa'da ilk kez 2016 yılında tespit edilmiştir. 2015 yılında klonazolam, diklazepam, etizolam ve flubromazolam gibi benzodiazepinleri içeren 300.000'den fazla tablet yakalanmıştır. Bazı yeni benzodiazepinlerin ise diazepam ve alprazolam gibi anksiyete tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların sahtelerini üretirken kullanıldıkları bildirilmiştir [5].

### Benzilpiperazinler ve Diğer Piperazin Türevleri

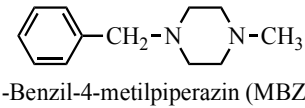
Bu grup bileşikler, santral sinir sistemi stimulan etkisi d-amfetaminin yaklaşık % 10'u kadar olan 1-benzilpiperazin (BZP) ve nispeten az sayıdaki benzil sübstitüe piperazinler ile daha büyük bir grup olan fenilpiperazinlerden oluşur (Tablo 8) [48]. Bu bileşikleri tablet ve kapsül formunda satanlar, bitkisel ürün olduklarını iddia etseler de, piperazin ve türevleri doğal olarak oluşmayan sentetik maddelerdir. Bazı piperazin türevlerinin yanlış kullanımı (çoğunlukla 'parti hapları' olarak bilinir) Yeni Zelanda'da başlamış, Avrupa'da 2004'ten sonra yaygınlaşmıştır.



1-Benzilpiperazin (BZP)



1,4-Dibenzilpiperazin (DBZP)



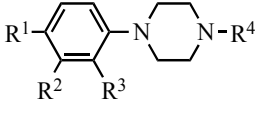
1-Benzil-4-metilpiperazin (MBZP)

BZP veya hiçbir piperazin türevi Birleşmiş Milletler 1971 Psikotropik Maddeler Sözleşmesinde listelenen maddeler arasında yer almamıştır. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi'nin 2007 yılındaki bir risk değerlendirmesini takiben, 2008 yılında alınan Konsey Kararı ile BZP Avrupa Birliği'nde kontrol altına alınmıştır. Pekçok piperazin türevinin ilaç etken maddesi

üretiminde ilkel madde olarak kullanılması (örn: mCPP trazodon sentezinde) risk değerlendirmesinde zorluk oluşturmaktadır.

Bir fenilpiperazin türevi olan 1-(3-klorofenil)piperazin (mCPP) BZP'den daha da yaygın suistimal edilmiştir. 2006'da, yasadışı MDMA pazarının bir parçası olarak AB'de satılan yasadışı tabletlerin yaklaşık % 10'unda mCPP bulunduğu tahmin edilmektedir. 2009 yılının başında bu oran bazı üye devletlerde % 50'ye kadar yükselmiştir.

**Tablo 8.** Fenilpiperazin türevleri

				
Bileşik	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>mCPCPP</b>				
1-(3-Klorofenil)-4-(3-kloropropil)piperazin	-H	-Cl	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl
<b>mCPP</b>				
1-(3-Klorofenil)piperazin	-H	-Cl	-H	-H
<b>pCPP</b>				
1-(4-Klorofenil)piperazin	-Cl	-H	-H	-H
<b>oMeOPP</b>				
1-(2-Metoksifenil)piperazin	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H
<b>pMeOPP</b>				
1-(4-Metoksifenil)piperazin	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H
<b>mMPP</b>				
1-(3-Metilfenil)piperazin	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H

BZP ve diğer piperazin türevleri çoğunlukla oral kullanılmaktadır. Bazen enjeksiyonu halinde veya içe çekilerek (solunarak) de kullanılır. Bu nedenle piperazin türevlerinin yer aldığı yasadışı dozaj formları genellikle tabletler veya kapsüllerdir. Bazen toz olarak da bulunabilir. Tabletler genellikle 'ecstasy' tabletlerinde görülen logoları taşır.

Deneysel çalışmalarda, BZP'nin dopamin ve serotonin salınımını artırarak etki gösterdiği bildirilmektedir [49]. BZP, sitokrom P450 ve katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimleri tarafından metabolize edilir. Etkisi oral alımı takiben 1-2 saatte başlar ve 4-8 saat sürer. Ana metabolitler, 4-hidroksi-BZP, 3-hidroksi-BZP, 4-hidroksi-3-metoksi-BZP, piperazin, benzilamin ve N-benziletildiamindir. Hidroksi metabolitleri de idrarda glukuronik ve / veya sülfürik asit konjugatları olarak atılır.

## SONUÇ

Avrupa'da 2015 yılında, çoğu önceki yıllarda da görülen 423 farklı psikoaktif bileşik tespit edilmiştir. Önceki yıllara paralel olarak sentetik kanabinoidler ve sentetik katinonlar Avrupa'da en çok ele geçirilen yeni psikoaktif bileşiklerdir. Sentetik kannabinoidler içeriği belirtilmeyen bitkisel karışımlar şeklinde,

“head shop” ve “smart shop” denilen yerlerde satılabilmektedir. İnternette “dark net” olarak bilinen internet üzerindeki gizli pazarda yapılan uyuşturucu ticareti son yıllarda artmaktadır. Bu durum, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uyuşturucuya erişimi kolaylaştırarak yeni kullanıcıları cezbedebileceği düşüncesiyle endişe uyandırmaktadır. Esrarın yüzde 25’i sentetik psikoaktif maddelerin yüzde 40’ı, hallüsinojen maddelerin (LSD vb.) yüzde 30’u internet ortamında satıldığı bildirilmektedir. Yasaklı maddelerin kolay temin edilebilir hale gelmeleri, uluslararası pazara yayılmalarını sağlamıştır ve ne yazık ki bu maddelerin ticaretini önlemek amacıyla uygulanacak yasal mevzuat çoğu zaman kaynağın ülkesine ve dağıtım noktasına göre değişiklik göstermektedir (Evren et al., 2013).

Türkiye’de, yeni psikoaktif maddeler ile mücadele amacıyla Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) koordinasyonunda çalışan Erken Uyarı Sistemi (EWS-Early Warning System), bazı sentetik psikoaktif maddelerin bildirimini yapmış ve bu maddeler 2011’den bu yana Uyuşturucu Maddelerin Denetlenmesi Hakkında Kanun’a tâbi hale gelmişlerdir.

Psikoaktif maddeler ile mücadelede adımların doğru atılması, bu maddeyi özendirici olabilecek bilgi aktarımından kaçınılması gerekmektedir. Bu konuda ilgili kurumlarla birlikte hareket edilerek toplum doğru bilgilendirilmelidir. Bu bağlamda medyada *Bonzai* isminin kullanılması da uygun değildir. *Bonzai* adı bitkisel madde çağrışımı yapmaktadır. Bu nedenle bu maddelerin sentetik olduğunun vurgulanması amacıyla sentetik psikoaktif bileşik, sentetik uyuşturucu veya sentetik kannabinoid vb. isimlerle konu edilmesisi daha doğrudur (EMCDDA, 2009).

EWS suistimal edildiği düşünülen yeni maddelerin Avrupa Birliği ülkeleri içerisinde izlenmesine, elde edilecek verilerin ivedilikle paylaşılmasına, söz konusu maddeler ile ilgili risklerin değerlendirilmesine ve kısa sürede önleyici tedbirlerin alınabilmesine olanak sağlayan bir sistemdir. EWS’nin en önemli özelliği ülkeler arasındaki yoğun bilgi alışverişinin yapılması ve bu bilgilerin yardımı ile ülkelerin uyuşturucu piyasasının yakından takip edilebilmesidir (EMCDDA, 2009).

Avrupa’da her geçen gün daha da büyüyen uyuşturucu sorununa karşı 1993 yılında kurulan EMCDDA (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) 1995 yılında Portekiz’in Lizbon kentinde faaliyetlerine aktif olarak başlamıştır. Temel görevi, Avrupa’daki uyuşturucuları, uyuşturucu bağımlılığını ve bunun sonuçları konusunda nesnel, güvenilir ve karşılaştırılabilir bilgileri sağlamak olan merkez sağlanan bilgiler sayesinde yaygınlaşan mevcut uyuşturucular veya ileride yaygınlaşması beklenen uyuşturucular hakkında EMCDDA’ya üye ülkeleri haberdar etmekte ve bu uyuşturucu maddelerin taşıdığı risklerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

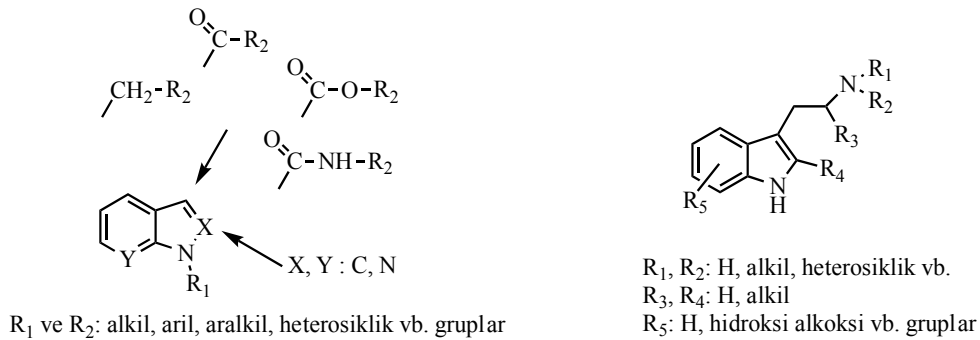
EMCDDA, birçok uluslararası kurum ve kuruluşların yanısıra AB üyesi olmayan Norveç ve Türkiye ile de işbirliği içinde bulunmakta ve bu ülkelerle yeni psikoaktif maddeler hakkında bilgi alışverişini yapmaktadır. Türkiye 2000 yılında EMCDDA’ya katılım için AB komisyonuna başvuruda bulunmuş ve EMCDDA tarafından ilk temas noktası olarak Aile Araştırma Kurumu belirlenmiştir. Ancak idari, teknik ve insan kaynakları açısından daha fonksiyonel olan Emniyet Genel Müdürlüğü’nün Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı bünyesinde yer alan TADOC (Türkiye Uluslararası Uyuşturucu ve Organize Suçlarla Mücadele Akademisi) 2002 yılında Başbakanlık Makamının yetkilendirmesi ile ulusal temas noktası olarak belirlenmiştir. Halen bu görevi Emniyet Genel Müdürlüğü Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı’na (UMDB) bağlı Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu

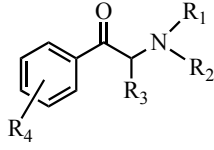
Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) yürütmektedir. TUBİM hem ulusal hem de uluslararası görevleri olan bir merkezdir. TUBİM'in ulusal görevleri genel olarak kurumlar arası koordinasyonu sağlamak; ülke adına uyuşturucu konusunda ulusal rapor hazırlamak; ulusal uyuşturucu stratejisi ve eylem planını hazırlamak ve değerlendirmek; uyuşturucu alanındaki bilimsel gelişmeleri takip etmektir. Uluslararası görevleri ise EMCDDA'nın ulusal temas noktası görevini yürütmek ve her yıl düzenli olarak toplanan verilerin EMCDDA ve Birleşmiş Milletler ile paylaşılmasını sağlamaktır.

Çoğu Avrupa ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de yeni psikoaktif maddelerin proaktif kontrolü için önemli çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla uluslararası genel kabul gören Ceza Hukukunda ki "Kanunilik İlkesi" gereği kontrol edilen psikoaktif maddelerin net bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Bunun ardında yatan ve Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi ile bazı ulusal anayasalarda da kabul edilen ilke, hiç kimsenin söz konusu zamanda suç oluşturmayan bir cürümden suçlu bulunmamasını sağlamaktır. Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi buna dayanarak ceza hukukunun suç olarak sınıflandırdığı hususlarda net olması gerektiğine hükmetmiştir. Bu da uyuşturucu kanununda listelenmeyen maddelerin bu kanun tarafından kontrol edilmediği anlamına gelir.

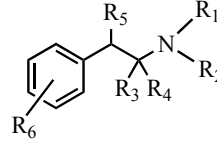
Yasal düzenlemeler bu maddelerin üretimini, ticaretini ve bulundurulmasını sınırlasa da bu yasaları aşmak için piyasaya sürekli olarak yeni sentetik psikoaktif madde analogları sunulmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de, bilinen ve yasa kapsamında kontrol altına alınmış psikoaktif maddelerin dışında bu maddelere benzer etkiler gösteren ancak herhangi bir yasal kısıtlılığı olmayan yeni maddelerin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yeni psikoaktif maddeler ile daha etkin mücadele edebilmek için İrlanda, Macaristan, Litvanya, Rusya ve İngiltere ve Türkiye gibi ülkelerde kontrol edilen maddelerin kimyasal ailelerine ilişkin genel tanımlar kullanılmaktadır. Jenerik sınıflandırma da bunlardan biridir (Jenerik sınıflandırma; bileşikler kimyasal yapılarına göre gruplayıp, temel molekül üzerinde olası değişikliklerin öngörüldüğü düzenlemedir). Kontrol edilen uyuşturucuların analogları veya türevleri benzer yapı veya etkilere sahip uyuşturucular anlamına gelebileceğinden, genel bir tanımdan daha çeşitli ve çok sayıda maddeyi kapsayabilir (EMCDDA, 2009).

EWS Ulusal Çalışma Grubunda, ülkemizde de hızla yayılan yeni nesil uyuşturucular ile daha etkin mücadele edebilmek için yeni bir düzenlemeye ihtiyaç olduğuna karar verilmiş ve bu kapsamda; Jenerik Sınıflandırma çalışmasına ilişkin metin 6 Şubat 2015 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan 26 Ocak 2015 tarihli Bakanlar Kurulu Kararı ile 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanununun 19. Maddesi hükümlerine dahil edilmiştir.





R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: H, alkil, heterosiklik vb.  
 R<sub>3</sub>: H, alkil  
 R<sub>4</sub>: H, alkil, alkoksi, halojen vb. gruplar



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: H, alkil, arilalkil vb.  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: H, alkil  
 R<sub>5</sub>: H, hidroksi, metoksi  
 R<sub>6</sub>: alkil, alkoksi, halojen vb. gruplar

Bu sınıflamada temel olarak indol türevi sentetik kannabinoid, triptamin, katinon ve amfetamin (feniletilamin) temel yapıları üzerinde olası değişiklikler sonucu elde edilebilecek analoglar tanımlanmıştır. 2015 tarihinden sonra yakalaması yapılan çok sayıda yeni psikoaktif bileşiğin jenerik sınıflama kapsamına girdiği tespit edilmiştir. Yakalanan bu bileşikler için daha önce Uyuşturucu Maddelerin Denetlenmesi Hakkında Kanun kapsamı altına alınmış yasaklı maddeler ile aynı cezanın verilmesi piyasaya çıkan yeni madde sayısındaki artışı yavaşlatmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Drummer O, Odell M. The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse, 1st edition, CRC Press; London. 2001.
- [2] Gaoni Y, Mechoulam, R. Isolation, Structure and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. J. Am. Chem. Soc., 1964; 86: 1646-1647.
- [3] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol. Reviews, 2002; 54: 161-202.
- [4] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017), EMCDDA–Europol 2016 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Implementation reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- [5] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017), European Drug Report 2017: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- [6] Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi (2017), Avrupa Uyuşturucu Raporu 2017: Trendler ve Gelişmeler, Avrupa Toplulukları Resmi Yayınlar Bürosu, Lüksemburg.
- [7] Aşıcıoğlu F. Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler, Yeni Nesil Psiko-Aktif Maddeler Sempozyumu, 26 Kasım 2013, İstanbul. Sempozyum Özet Kitabı, 3-5.
- [8] Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids), Drug Alcohol Depend, 2012; 120: 238-241.
- [9] Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids, Progress in Neuro-psychopharmacol Biological Psychiatry, 2012; 39: 234-243.
- [10] Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton, DR. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles, Bioorg. Med. Chem. Letters, 1994; 4: 563-566.



- [11] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2011), EMCDDA–Europol 2011 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Implementation reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- [12] Merola G, Aturki Z, D’Orazio G, Gottardo R, Macchiaa T, Tagliaro F, Fanali S. Analysis of Synthetic Cannabinoids in Herbal Blends by Means of nano-liquid Chromatography, *Journal of Pharmaceut. and Biomed. Analysis*, 2012; 71: 45-53.
- [13] Evren C, Bozkurt M. Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi, *Düşünen Adam J. of Psychiatry and Neurological Sciences*, 2013; 26: 1-11.
- [14] Artuç S, Doğan KH, Demirci Ş. Uyuşturucu Maddelerde Yeni Trend: Sentetik Kannabinoidler, *Adli Tıp Bülteni*, 2014; 19(3): 198-203.
- [15] King LA. Legal Classification of Novel Psychoactive Substances: An International Comparison, *Novel Psychoactive Substances., Classification, Pharmacology and Toxicology*, Dargan PI, Wood DM (eds.), Academic Press, London. 2013; 3-27.
- [16] Kayaalp SO, Uzbay İT. Santral Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar ve Anesteziyolojide Kullanılan Diğer Bazı İlaçlar. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. Baskı, Ankara. Pelikan Yayıncılık, 2012.
- [17] Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”, *Dtsch Arztebl Int*, 2009; 106: 464-467.
- [18] Adams R, Chen KH, Loewe S. Tetrahydrocannabinol Homologs with a s-Alkyl Group in the 3-Position. XVI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945; 67 (9): 1534–1537.
- [19] Weissman A, Milne GM, Melvin LS Jr. (1982). Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1982; 223(2): 516-23.
- [20] Mechoulam R, Lander N, Breuer A, Zahalka J. Synthesis of the Individual, Pharmacologically Distinct, Enantiomers of a Tetrahydrocannabinol Derivative, *Tetrahedron Asymmetry*, 1990; 1(5): 315-318.
- [21] Lan R, Lu Q, Fan P, Gatley J, Volkow ND, Fernando SR, Pertwee R, Makriyannis A. Design and synthesis of the CB1 selective cannabinoid antagonist AM281: A potential human SPECT ligand, *AAPS PharmSci*. 1999; 1(2): 39-45.
- [22] Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain, *Mol. Pharmacol*. 1988; 34(5): 605-613.
- [23] Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands, *Current Medicinal Chemistry*, 1999; 6: 635-664.
- [24] Hajos N, Freund TF. Distinct cannabinoid sensitive receptors regulate hippocampal excitation and inhibition, *Chemistry and Physics Lipids*, 2002; 121: 73-82.
- [25] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. Baskı, Ankara. Hacettepe-Taş

Kitapçılık, Feryal Matbaası, 2005.

- [26] Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain, *Progress Neurobiology*, 1999; 58: 315-348.
- [27] Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression, *Immunobiology*, 2010; 215: 598-605.
- [28] Hutter M, Broecker S, Kneise S, Auwarter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques, *Journal Mass Spectrom*, 2012; 47: 54-65.
- [29] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2008), EMCDDA-Europol 2008 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA. Implementation reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- [30] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2009, Understanding the 'Spice' phenomenon, Cais do Sodré, 1249-289 Lisbon, Portugal.
- [31] EMCDDA 2010, Work programmes and strategies, [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/558/wp2010\\_203808.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/558/wp2010_203808.pdf), erişim tarihi: 08.03.2017.
- [32] Bey T, Patel A, Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects: A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug, *The California Journal of Emergency Medicine*, 2007; 7: 9-14.
- [33] Li Q, Chan WM, Rudd JA, Wang CM, Lam PYH, Wai MSM, Wood DM, Dargan PI, Yew DT. Ketamine, Novel Psychoactive Substances., Classification, Pharmacology and Toxicology, Dargan PI, Wood DM (eds.), Academic Press, London. 2013; 285-316.
- [34] Glennon RA, Hallucinogens, Stimulants, and Related Drugs of Abuse and Their Therapeutic Potential, Lemke TL, Williams DA. (eds.) Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Seventh Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. 2013: 632-657.
- [35] Palaska E. Psikomimetik İlaçlar. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erol DD, Erdoğan H, Ertan M, Kelekçi NG, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, Tozkoparan B, (eds.) *Farmasötik Kimya Cilt I, Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Ankara. 2016; 373-379.
- [36] Riga MS, Bortolozzi A, Campa L, Artigas F, Celada P. The serotonergic hallucinogen 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine disrupts cortical activity in a regionally-selective manner via 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors, *Neuropharmacology*, 2016; 101: 370-378.
- [37] Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Romolo FS, Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines, *Current Neuropharmacology*, 2015; 13: 26-46.
- [38] Yu AM. Indolealkylamines: Biotransformations and Potential Drug-Drug Interactions, *The AAPS Journal*, 2008; 10 (2): 242-253.
- [39] Greene SL, Tryptamines, Novel Psychoactive Substances., Classification, Pharmacology and Toxicology, Dargan PI, Wood DM (eds.), Academic Press, London. 2013; 363-381.
- [40] Lapoint J, Dargan PI, Hoffman RS, Synthetic Amphetamine Derivatives, Novel Psychoactive

Substances., Classification, Pharmacology and Toxicology, Dargan PI, Wood DM (eds.), Academic Press, London. 2013; 161-178.

- [41] Fentanyl and its analogues - 50 years on, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Global SMART Update Volume 17, March 2017.
- [42] Vardanyan RS, Hruby VJ, Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem.* 2014; 6(4): 385-412.
- [43] Al-Motarreb A, Baker K, Broadley KL, Khat: Pharmacological and Medical Aspects and its Social Use in Yemen, *Phytother. Res.* 2002; 16: 403-413.
- [44] Advisory Council on the Misuse of Drugs (2010). Consideration of the cathinones, 31 March. Advisory Council on the Misuse of Drugs, Home Office, London.
- [45] Sumnall H, Wooding O. Mephedrone: An update on current knowledge, Centre for Public Health, Liverpool John Moores University; 2010.
- [46] Bramness JG, Morland J, Clinical impairment of benzodiazepines/relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers, *Drug and Alcohol Dependence*, 2002; 68: 131-141.
- [47] Palaska E. Trankilizan İlaçlar. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erol DD, Erdoğan H, Ertan M, Kelekçi NG, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, Tozkoparan B, (eds.) *Farmasötik Kimya Cilt I, Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Ankara. 2016; 260-280.
- [48] deBoer D, Bosman IJ, Hidvegi E, Manzonio C, Benkö AA, dos Reys JJAL, Maes RAA. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market, *Forensic Science International*, 2001; 121: 47-56.
- [49] Baumann MH, Clark RD, Budzynski AG, Partilla JS, Blough BE, Rothman RB, N-Substituted Piperazines Abused by Humans Mimic the Molecular Mechanism of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy'), *Neuropsychopharmacology* (2005) 30, 550–560.

## VENOMLARDA ÖLÜMCÜL DOZUN BELİRLENMESİ

Yunus YÜCE<sup>1</sup>, Özcan ÖZKAN<sup>2</sup>

1. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye
2. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Özcan ÖZKAN

Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Böl., Uluyazı Kampüsü, Merkez / ÇANKIRI  
E-posta: ozcanozkan@karatekin.edu.tr

Geliş tarihi: 24.08.2017 / Kabul tarihi 21.09.2017

### ÖZET

İnsan ve hayvan zehirlenmeleri büyük bir halk sağlığı sorunudur. Toksikoloji de median öldürücü doz memeliler için toksikolojik bir göstergedir. Bu derlemede venomlarda yaygın olarak kullanılan öldürücü doz yöntemleri hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Venom, Medyan letal doz, Yöntem

### DETERMINATION OF MEDIAN LETHAL DOSE IN VENOMS

#### ABSTRACT

Human and animal envenomation is a major public health problem in worldwide. In toxicology, median lethal dose (LD<sub>50</sub>) is a toxicological indication for mammals. In this review, information has been given about lethal dose methods commonly used in venom.

**Key words:** Venom, Median lethal dose, Method

### GİRİŞ

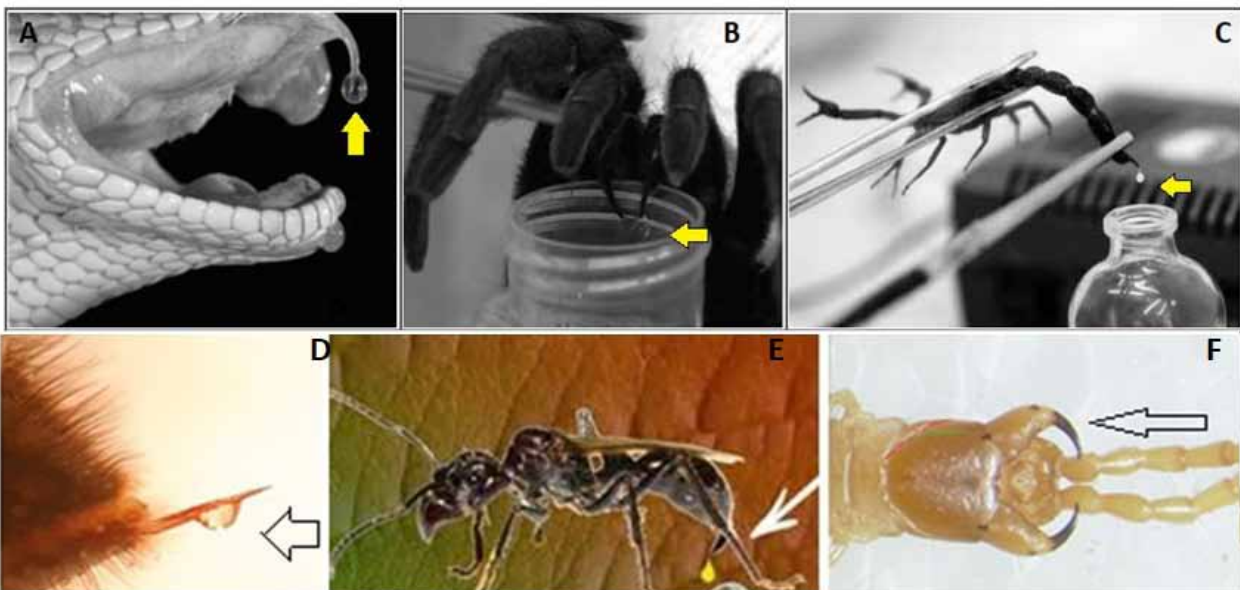
Toksikoloji hakkında en eski yazılı kaynaklarından Mısır papirüsleri (M.Ö. 1552) incelendiğinde tedavi amaçlı ve zehirli birçok maddeden bahsettiği görülmüştür. Toksikoloji sözcüğü *toksin* (zehir) ve *loji* (bilim) sözcüklerinin birleşmesiyle zehir bilimini tanımlamaktadır. Zehir bilimi; zehirlenmenin mekanizmasını, zehirin vücuda giriş şekillerini, dağılımlarını ve atılımını inceleyen bir disiplindir. Zehir, canlı organizmaya girdiğinde zararlı etki gösteren herhangi bir madde (kimyasal, sentetik madde,

bakteri, hayvan, bitki) olarak tanımlanmaktadır. Her bir maddenin organizmaya giriş şekilleri farklı olmakla birlikte gösterecekleri zararlı etki (zehirlenme) kapasiteleri de (toksisiteleri) farklı olmaktadır [1].

Türkiye’de çeşitli illere bağlı hastane acil servislerine gelen akut zehirlenme olguları birçok çalışma ile rapor edilmiştir. Bu çalışmalar incelendiğinde bildirilen akut zehirlenmelerin en sık nedeni olarak; ilaçlar, gıda, pestisitler, karbonmonoksit, korozif maddeler, mantar ve hayvan ısırması ve sokmasına bağlı gelişen zehirlenme olguları bildirilmiştir [2-9]. Sağlık Bakanlığı tarafından Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri incelendiğinde de yapılan araştırmaları destekleyen sonuçlar yayımlanmıştır. Bu bağlamda, Türkiye’de en sık görülen akut zehirlenme etkenleri şu şekilde sıralanmıştır [10].

- İlaçlar (analjezik, antidepresan, antihistaminik, antihipertansif, antiepileptik),
- Tarım ilaçları ve böcek öldürücüler (organofosfatlı, karbamatlı, piretroid grubu),
- Ev içi kimyasallar (çamaşır suyu, lavabo açıcı, kireç çözücüler, deterjanlar, naftalin),
- Zehirli gazlar (karbonmonoksit, boğucu gazlar), diğer kimyasallar,
- Bitki ve gıdalar (mantarlar, salon bitkileri, balık, delibal, kayısı çekirdeği)
- Zehirli hayvan ısırma ve sokmaları (akrep, yılan, örümcek, arı)’dır.

Akrep, arı, ateş karıncası, çıyan, örümcek ve yılan gibi hayvanların beslenme ve savunma amaçlı ürettikleri zehir salgısı “venom” olarak tanımlanmıştır (Şekil 1). Venom; birçok protein, peptit ve biyolojik yönden etkin bileşiklerden oluşan etkili bir salgıdır. İçeriğindeki etken maddelerin çeşitliliği nedeniyle fizyolojik ve farmakolojik çalışmalarda, araştırma materyali olarak sıkça kullanılmaktadır. Buna karşın zehirli hayvanlar, çoğu zaman kendilerini korumak amacıyla, insan ve hayvanları sokarak veya ısırarak zehirlenmeye neden olurlar [9, 11-13].



**Şekil 1.** Hayvanlarda venom salgıları (oklar) A. Yılan, B. Örümcek, C. Akrep, D. Bal arısı, E. Ateş karıncası F. Çıyan [14-17].

Özellikle İmmunserum üretiminde hayvanların immünizasyonunda, immunserum üretici kalite kontrol laboratuvarları ve Ulusal kontrol laboratuvarı tarafından referans standart olarak kullanılan venomun kalitesi oldukça önemli ve kritik bir noktadır. Tek bir tür içinde bile venom bileşimindeki büyük farklılıklardan dolayı, tüm tür içi değişkenliği kapsayan ulusal referans venomların hazırlanması ve kullanılması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilmektedir. Venomun elde edilmesinde hayvanların; ismi, türü, coğrafi (toplama alanı) kökeni, sayısı ve venomun toplanma tarihine ek olarak biyokimyasal ve biyolojik bilgileri olmalıdır. Sağılan venomların uzun süreli saklanması ve etkinliklerini koruyabilmeleri için dondurularak kurutma işlemine tabii tutulmaları ve soğuk zincire uygun olarak muhafaza edilmesi gerekir. Bu anlamda venomun toksikolojik özelliğinin karakterize edilmesinde medyan ölümcül doz ( $LD_{50}$ ) yöntemleri kullanılmaktadır [2, 11-13, 18-23].

Bu makalede özellikle insan sağlığını tehdit ederek önemli bir halk sağlığı sorunu olan zehirlenmelerden, zehirli hayvan ısırma ve sokmasına bağlı olarak gelişen zehirlenmelerin memeliler üzerindeki etkisi ve öldürücü dozun belirlenmesine yönelik kullanılan yaygın yöntemler hakkında bilgi verilmesi ve ulusal kontrol otoritesi tarafından ulusal standartlar geliştirilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

### ÖLÜMCÜL DOZ YÖNTEMLERİ

Venomun memeliler üzerine akut toksisitesinin belirlenmesinde yaygın olarak laboratuvar hayvanlarından fare ve sıçan model olarak kullanılmaktadır. Bura da laboratuvar hayvanlarında tek dozla alınacak cevap ilişkisi değerlendirilmektedir. Bu da  $LD_{50}$  ya da öldürücü derişim ( $LC_{50}$ ) testleriyle yapılmaktadır. İlk defa Trevan (1927) tarafından ortaya konulan medyan ölümcül doz, laboratuvar hayvanlarında belirli koşullarda ve doğrudan toksik maddenin uygulanmasıyla, model popülasyonun %50'sini öldüren doza denilmektedir.  $LD_{50}$  ve  $LC_{50}$  değerlerinde grafikler kullanılarak "ya hep ya hiç" ilkesine göre doza karşı cevap yüzdesi ve normal dağılımdaki kümülatif etki değerlendirilmesi yapılmaktadır [1].

Bilimsel çalışmalarda öncelikle laboratuvar hayvanı kullanmaktan sakınmalı ancak laboratuvar hayvanları kullanımı çok gerekli ise yapılan uygulamalarda rehber kurallar (3R kuralı) dikkate alınmalıdır. 3R kuralında en az hayvan kullanılmalı, hayvanların en az acı çekmeleri sağlanmalı ve mümkün olduğunda deney hayvanı yerine başka kaynakların kullanımı sağlanmalıdır [3,24].

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) laboratuvar hayvanlarının akut toksisite testlerinde kullanımını bir takım kurallara bağlanmıştır.  $LD_{50}$  değerine deney hayvanının türü, soyu, yaşı, cinsiyeti, diyeti, aç olması, barındırma koşulları, mevsimsel faktörler, deney işlemleri gibi birçok faktör tarafından etkilendiği bildirilmektedir. Bu yüzden  $LD_{50}$  biyolojik olarak sabit kabul edilmemektedir [21].

**Traven Yöntemi;** Bu yöntem de her grupta ölen hayvanların % ölüm oranı hesaplanır. Kullanılan dozlar ve ölüm yüzdeleri grafikte gösterilir. Karşılıklı noktalar birleştirilir ve sigmoid bir eğri elde edilir. Eğride % 50 ölüme karşılık bulunan doz  $LD_{50}$  değeridir [1].

**Karber-Behrens Yöntemi;**  $LD_{50}$  çalışmalarında en çok kullanılan Karber-Behrens yöntemine ait formül ve örnek hesaplama Tablo 1 'de verilmiştir [11-13, 22, 23].

**Tablo 1.** Karber-Behrens yöntemine yönelik örnek hesaplama tablosu.

Gruplar	n	Dozlar	Ölüm Oranı	a	b	a.b
A	10	0.5	0	0.75-0.5=0.25	0+1/2=0.5	0.125
B	10	0.75	1	0.25	3	0.75
C	10	1	5	0.25	7	1.75
Ç	10	1.25	9	0.25	9.5	2.375
D	10	1.50	10			
<b>Karber-Behrens Formülü: <math>LD_{50} = LD_{100} - (ab)/n</math></b>						
<b>n</b>	Her grupta kullanılan hayvan sayısı					
<b>a</b>	Birbirini takip eden iki doz arasındaki fark					
<b>b</b>	Birbirini takip eden iki dozdan ileri gelen ölümlerin aritmetik ortalamasıdır					
$LD_{50} = 1.5 - (0.125 + 0.75 + 1.75 + 2.375) / 10$ $LD_{50} = 1.5 - 5 / 10$ $LD_{50} = 1.5 - 0,5$ $LD_{50} = 1.00 \text{ mL}$ $LD_0 = 0,50 \text{ mL} \quad LD_{50} = 1,00 \text{ ml} \quad LD_{100} = 1,50 \text{ mL hesaplanmıştır.}$						

Tablo incelendiğinde A grubundaki 10 fareye (n) 0,5 mL enjekte edilmiş ve hiç bir ölüm olmamış, B grubundaki 10 fareye (n) aynı şekilde 0,75 mL enjekte edilmiş ve 1 ölüm meydana gelmiştir.

Burada B'deki doz ile (0,75) A'daki dozun (0,5) farkı bize a değerini vermektedir (0,25).

b değeri ise B grubundaki ölü sayısı ile (1) A grubundaki ölü sayısının (0) toplanıp 2'ye bölünmesi ile 0,5 değeri bulunur.

a değeri ile b değerinin çarpımı bize A grubunun hesaplama değerini verecektir (0.125). Böylece 5 grup için 4 değer elde edilecek ve bu değerlerin toplamının her gruptaki fare sayısına (10) bölünmesi ve tüm fareleri öldüren dozdan ( $LD_{100}$ ) çıkartılması ile bulunmaktadır.

**Spearman – Karber Yöntemi:** Bu yöntem de  $\log_{10}$  baz alınarak yapılan sulandırmalarda kullanılmakla birlikte ölümcül dozu belirlenecek venomun sulandırma katsayısı ikinin altında olanlar için kullanılması daha anlamlıdır. Her sulandırma için dört laboratuvar hayvanı kullanılarak ve ideali 5 sulandırma olmakla birlikte en az 3 sulandırma dozu ile test yapılır. Bu hesaplama metodunu kullanabilmek için sulandırmalar  $LD_0$  ve  $LD_{100}$  değerlerini içermelidir [22, 23].

**Tablo 2.** Spearman – Karber yöntemi hesaplama örneği.

Venom Miktarı (µl)	Seyreltme Faktörü	Sekiz Fare İçin Gerekli Venom (µL)	Eklenen Serum Fizyolojik Hacmi (µL)	Enjeksiyon Hacmi (µL)	Fare Sayısı	Ölen Fare Sayısı	Canlı Fare Sayısı
8,33	1,2	66,64	1933,4	250	4	0	4
10		1920				4	
12		1904				1	
14,4		1884,8				1	
17,28l		1861,76				0	
138,24						3	
	80				0		
	96				3		
	115,2				3		
	138,24				4		
<b>M = X100 ± d / n (Σr – n / 2 )</b>			<b>M = LogLD50</b>				
<b>r</b>	Ölen fare sayısı						
<b>ε</b>	x100 ile X0 değerleri arasında ölen toplam fare sayısı						
<b>d</b>	Seyreltme katsayısı Log değeri						
<b>X100</b>	% 100 ölüm olan dilüsyon değerinin log değeri						
<b>n</b>	Her bir sulandırma için kullanılan fare sayı						
<b>ÖRNEK</b>	Hesaplama İşlemi: Spearman – Karber Metodu $M = X100 \pm d / n (\Sigma r - n / 2)$ $= 1,2375 \pm 0,07918 / 4 [\Sigma (0+0+3+3+4) - 4/2]$ $= 1,2375 \pm 0,0198x (10-2)$ $= 1,2375 \pm 0,0198x8$ $= 1,2375 \pm 0,1584$						
<b>(+ ) Değeri</b>				<b>(-) Değeri</b>			
LD <sub>50</sub> = 1, 2375 + 0,1584				LD <sub>50</sub> = 1,2375 - 0,1584			
LD <sub>50</sub> = 1,3959				LD <sub>50</sub> = 1,0791			
Anti log (LD <sub>50</sub> ) = 10 <sup>1,3959</sup>				Anti log (LD <sub>50</sub> ) = 10 <sup>1,0791</sup>			
LD <sub>100</sub> =1861,76 µL olduğu için LD <sub>50</sub> hesaplamasındaki (+) Değer dikkate alınmaz LD <sub>50</sub> için (-) değeri dikkate alınır ve bu değer LD <sub>50</sub> = 11,997 µL							

**Reed and Muench Yöntemi:** Her sulandırma için önerilen 10 hayvan olmakla beraber en az 6 hayvan olmalıdır. Sulandırma sayısı en az üç olmalı ve bu sulandırmalar % 50'nin altında ve % 50'nin üstünde ölüm görülmelidir. Hayvan refahından dolayı sulandırma katsayısı iki ve ikiden fazla ise kullanılır [25].



**Tablo 3.** Reed ve Muench yöntemi hesaplama örneği

Doz		Fare Sayısı	Yaşayan fare Sayısı	Ölen Fare Sayısı	Yaşayan Fare Toplamı	Ölen Fare Toplamı	Kümülatif Ölüm Oranları	%
Sulandırma	Sulandırma kat sayısı log							
1/10	10 <sup>1</sup>	10					/	
1/100	10 <sup>2</sup>	10					/	
1/1000	10 <sup>3</sup>	10					/	

LD<sub>50</sub>: (Kümülatif ölüm % 50 üstü sulandırma log) + (Kümülatif ölüm % 50 üstü % oranı) - 50 / (Kümülatif ölüm % 50 üstü % oranı) - (Kümülatif ölüm % 50 altı % oranı)

LD<sub>50</sub> : (Kümülatif ölüm % 50 üstü sulandırma log) + ... -50 / ....-0

LD<sub>50</sub> : (Kümülatif ölüm % 50 üstü sulandırma log) + ... / ...

LD<sub>50</sub> : (Kümülatif ölüm % 50 üstü sulandırma log) + 0,....

LD<sub>50</sub> : Bulunan sonucun Anti logu

## SONUÇ

Özellikle insan ve hayvan zehirlenmelerinde tek tedavi seçeneği olarak kullanılan antivenom ürününe uygulanan kalite kontrol testleri, ulusal ve uluslararası standartlarla belirlenmiştir. Bu amaçla yüksek kalitede, ucuz, standardize edilmiş antivenom ulusal kontrol otoritesi tarafından kontrol edilmelidir. Halk sağlığına sunulan antivenomun ulusal ve uluslararası düzeyde iyi üretim uygulamaları (İUU-GMP) ilkeleri gerekleri yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) teknik raporları, Amerikan Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesindeki öneriler de dikkate alınarak LD<sub>50</sub> değerleri belirlenmiş venoma karşı etkinlik (potens) testleri yapılmalı ve ulusal standartlar geliştirilmelidir [11-13, 18-20, 22, 23, 26].

Hayvan orjinli venomun memeliler üzerindeki toksikolojik etkisinin belirlenmesinde kullanılan Median öldürücü doz yöntemlerin değerlendirilmesinde; her bir sulandırmada kullanılan hayvan sayısının az olmasıyla etik kurallara (3R) uygun olması ve DSÖ teknik raporlarında da önerilen bir yöntem olarak Spearman – Karber yöntemi öne çıkmaktadır.

## KAYNAKÇA

- [1] Alagözlü H, Sezer H, Candan F, Tabak E, Elaldı N. A Survey of Patients with Acute Poisoning in the Sivas Region, Turkey, between 1994 and 1998. Turk J. Med. Sci 2002; 32:39-42.
- [2] Altuğ T. Hayvan Deneyleri Etiği. Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık, 2009.
- [3] Baydın A, Yardan T, Aygun D, Doğanay Z., Nargis C. İncealtın O. Retrospective Evaluation of Emergency Service Patients With Poisoning: A 3-Year Study. Advances in Therapy.
- [4] Dal O, Kavak H, Akay S, Ünlüer EE, Aksay E. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük İncelemesi. Çağdaş Tıp Dergisi 2013;3(1):22-27.
- [5] Demircan C, Kahveci F, Engindeniz Z, Kıyıcı M, Kelebek-Girgin N, Ercan İ, Tekçe H, Özdemir F, Özyurt G. Analysis of Acute Adult Poisoning Cases Among Patients Admitted to The Emergency Department in Bursa, Turkey. Gazi Tıp Dergisi 2009;20(4):157-162.

- [6] Demirtaş, A. Türk Farmakopesi Biyolojik Testleri. Türk Farmakope Dergisi 2016, 1(1):78-82.
- [7] Ergun B, Cevik AA, Ilgın S, Atılı O, Saracoglu A, Acar N, Uzuncakara D. Acute Drug Poisonings in Eskisehir, Turkey: A Retrospective Study. Turk J. Pharm Sci 2013;10(2):303-312.
- [8] European Pharmacopoeia. Viper venom, antiserum, European 1997. 0145, 1712-1713.
- [9] European Pharmacopoeia. Immunsera for Human Use. Part 2. European Treaty Series No. 50. 1981, 4.
- [10] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. Note for Guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. CPMP/BWP/3354/99. London, 2002, 14.
- [11] OECD guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. 423 Adopted: 17th December 2001. [https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd\\_gl423.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_gl423.pdf) adresinden erişildi.
- [12] Snake venom/Scorpion Venom/Spider venom. <http://snake-venom.net/snake-venom-for-sale.htm> adresinden erişildi.
- [13] Beautiful Nightmares <https://phrynus.wordpress.com/tag/myriapod/>. Adresinden erişildi.
- [14] Honey bee venom. <http://keepingbee.org/honey-bee-venom/>. Adresinden erişildi.
- [15] Karabulut, N., Çelik, Z., Atalay, C., Artvin Devlet Hastanesine Başvuran Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi. The Eurasian Journal of Medicine 2007;39: 198-201.
- [16] Kurt, İ., Erpek, A., Kurt, M.N., Gürel, A., Adnan Menderes Üniversitesinde İzlenen Zehirlenme Olguları, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5(3): 37–40.
- [17] Özkan Ö. Akrep antivenom üretimi. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2008; 65 (2): 97–08.
- [18] Özkan Ö. A. Filazi. *Androctonus crassicauda* (Oliver 1807) türü akreplerden değişik yöntemlerle elde edilen venomların farelerde akut LD50 miktarlarının belirlenmesi. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2004, 28(1): 50–3.
- [19] Saganuwan SA. A modified arithmetical method of Reed and Muench for determination of a relatively ideal median lethal dose (LD50). African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011, 5(12): 1543-1546.
- [20] Sukprasert S, Uawonggul N, Jamjanya T, Thammasirirak S, Daduang J, Daduang S. Characterization of the allergen Sol gem 2 from the fire ant venom, *Solenopsis geminate*. J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis. 2012; 18(3): 325-334.
- [21] T.C. Sağlık Bakanlığı, Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007;143-155.
- [22] Theakston RD, Warrell DA, Griffiths E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. Toxicon 2003; 41, 541-557.

- [23] Vural, N. Toksikoloji Kitabı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 73 610-622.
- [24] World Health Organization. Progress in the characterization of venoms and standardization of antivenoms. Geneva: WHO; 1981. WHO Offset Publications No. 58. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO\\_OFFSET\\_58.pdf](http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_58.pdf).
- [25] World Health Organization (WHO) 2010. WHO Guidelines for the production, control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. Erişim tarihi 2017. [http://www.who.int/bloodproducts/snake\\_antivenoms/snakeantivenomguide/en/](http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguide/en/)
- [26] Yılmaz Y, İnal Ferda, Toptaş M, Gürel B, Erşan İdris. Sivas Numune Hastanesine Başvuran İntoksikasyon Olgularının Geriye Dönük Değerlendirilmesi, Haseki.1247

## BİYOLOJİK VE BİYOBENZER İLAÇLARDA GÜVENLİLİK DEĞERLENDİRMESİ

Deniz DURSUN, Feyza KELLEÇİ, Ahmet AYDIN\*

Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** Ahmet AYDIN

İnönü Mah. Kayışdağı Cad. 326A 26 Ağustos Yerleşimi 34755 Ataşehir - İstanbul  
E-posta: ahmet.aydin@yeditepe.edu.tr

Geliş tarihi: 20.08.2017 / Kabul tarihi 17.10.2017

### ÖZET

Gelişen biyoteknoloji ile beraber ilaç üretimine yeni yaklaşımlar getirilmektedir. Bu gelişmeler sayesinde daha önce sentezlenmemiş karmaşık yapıları biyolojik ürünler canlı hücreler kullanılarak sentezlenebilmiştir. Bu gelişme klasik kimyasal ilaçların tercih edilme oranlarının düşmesine sebep olmuştur. Biyobenzer ilaç olarak adlandırılan ürünler kalite ve etkinlik bakımından hâlihazırda onaylanmış bir referans biyolojik ürünle karşılaştırılabilen yeni bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Bu yeni ilaç sınıfı yardımcı proteinler, hormonlar, monoklonal antikorlar (mAb), antikor fragmanları, pegile proteinler ve DNA aşılı gibi çok çeşitli molekülleri kapsamaktadır. Yeni bir yaklaşım olmasından dolayı kullanımı ile ilgili çeşitli ülkelerde yeni düzenlemeler ve yasalar uygulanmaya başlanmıştır. Bu bilgiler ışığında biyobenzer ürünlere ilişkin düzenlemelerin ülkemizde ve diğer ülkelerdeki karşılaştırmalı durumun incelenmesi amacıyla bu derleme hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik ilaçlar, biyobenzer ürünler, ilgili yasal düzenlemeler, güvenlilik

### SAFETY EVALUATION OF BIOLOGIC AND BIOSIMILAR DRUGS

#### ABSTRACT

Along with developing of biotechnology, new approaches to drug production are being introduced. Through these developments, complex biological molecules could be synthesized by using living cells. This development has caused to decrease the preference rates of conventional chemical drugs. Biosimilar products form a new class of drugs that are comparable in quality and efficacy to an approved reference biological product. This new class of drugs includes a wide variety of molecules such as adjunct proteins, hormones, monoclonal antibodies (mAbs), antibody fragments, pegylated proteins and DNA vaccines. As a new approach, new regulations and legislation have begun to be

implemented in various countries in relation to their use. In light of this informations, this review was prepared in order to examine the comparative status of regulations for biosimilar products in our country and in other countries.

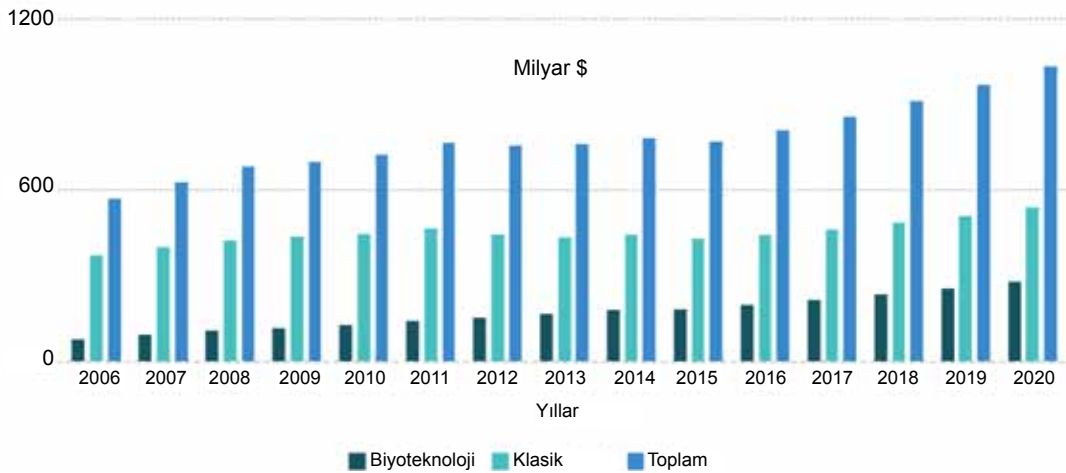
**Key words:** Biological drugs, biosimilar products, relevant legislation, safety

## GİRİŞ

### 1. BİYOTEKNOLOJİ VE BİYOLOJİK İLAÇLARIN DOĞUŞU

Kasım 1974'te Stanley Cohen ve Herbert Boyer rekombinant DNA teknolojisinin patentine başvurduğunda, biyoteknoloji gelecek vaat eden bir sektör haline gelmiştir [1]. Bu teknoloji sadece ilaç üretimine yeni yaklaşımlar getirmekle kalmamış, aynı zamanda tıpta da devrim yaratmıştır. Biyoteknolojideki gelişmeler sayesinde, daha önce sentezlenmemiş karmaşık yapılar mikroorganizmalar ya da memeli hücreler kullanılarak sentezlenebilmiştir. Sonuç olarak, kanser, malign hastalıklar, multipl skleroz ya da artrit gibi hayatı tehdit eden ve yaşam kalitesini düşüren hastalıklar için yeni tedaviler ortaya çıkmıştır.

1982'de bir firma tarafından ilk biyolojik ürün olan insan insülini tanıtılmıştır. Bu tarihten günümüze 180'den fazla biyolojik ilaç piyasaya sunulmuş [2] ve 2016 yılındaki küresel satışlarda biyolojik ürünler 199 milyar dolarlık bir satış hasılatına ulaşmıştır [3] (Şekil 1).



**Şekil 1:** İlaçların küresel satışları [3]

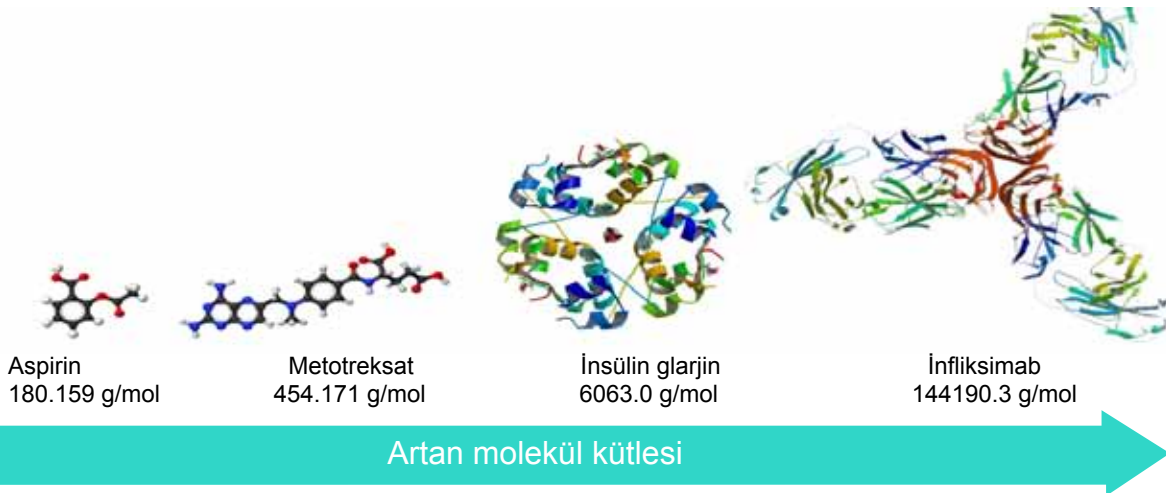
Buna ek olarak klasik kimyasal ilaçlar olarak nitelendirdiğimiz küçük moleküllü ilaçların tercih edilme oranları giderek düşmektedir. Biyolojik ilaçlarla ilgili tanımlar ve biyolojik ilaç olarak kabul edilen yardımcı proteinler, hormonlar, monoklonal antikorlar (mAb), antikor fragmanları, pegile proteinler ve DNA aşılı gibi çok çeşitli moleküller kapsamaktadır [4, 5] (Tablo 1).

**Tablo 1.** Biyolojik ilaçlarla ilgili tanımlar [1,2]

Terimler	Eş anlamlısı	Tanım
Biyolojik	Biyoteknolojik ilaçlar Biyolojik ilaçlar Biyofarmasötikler	Virüs, terapötik serum, toksin, antitoksin, aşı, kan kan bileşenleri, alerjenik ürünler, protein yada analogları Koruma, tedavi ve mevcut hastalık durumunu iyileştirme amaçlı kullanılan ürünlerdir.
Orijinatör	Referans Yenilikçi Karşılaştırmacı	Patenti alınmış yeni biyolojik ilaç
Biyobenzer	Biyolojiyi takip eden Biyolojinin biyoeşdeğeri Sonraki biyolojik girdi Biyokarşılaştırılır	Biyolojik ürün, inaktif bileşenlerde küçük farklılıkları olmasına rağmen referans ürüne oldukça benzerlik gösterir. Ürünün güvenlilik, saflık ve potensi açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.
Biobetler	Orijinal olmayan Biyolojik	Biyolojik, yapısal ve / veya işlevsel olarak iyileştirilmiş veya farklı klinik performans elde etmek üzere değiştirilmiştir.

Yapıları kimyasal ilaçlara oranla daha karmaşıktır. Örneğin, kimerik insan-fare IgG1 mAb'ı olan infliksimabın molekül ağırlığı 144190,3 dalton olmasına karşılık aspirinin moleküler ağırlığı 180.159 daltondur [1-4] (Şekil 2).

Yapılarındaki bu farklılık, sentezlerinin de farklı olmasına sebep olmaktadır. Biyolojik ilaçlar, biyoteknolojik yöntemlerle, bazen birden çok aşama ile canlı mikroorganizmalardan sentezlenebilmektedir [6].

**Şekil 2.** Küçük moleküllü ilaçlar ile biyolojiklerin karşılaştırılması [1-4]

Bu da ürün çeşitliliği ve verimi önemli ölçüde etkilemektedir. Kimyasal ilaçlar ise sabit bir validasyona sahip üretim teknikleri ile verimin ve çeşitliliğin daha kontrol altında tutulduğu ortamlarda sentezlenmektedirler. Ayrıca, biyolojik ilaçlar daha kararsız yapıdadırlar. Bu ilaç gruplarının karşılaştırılmasına ilişkin bir özet, Tablo 2'de gösterilmiştir [7].

Araştırma ve geliştirme maliyeti biyolojik ürünler için çok yüksek olduğundan piyasa fiyatları ve tedavileri de çok pahalıdır. Bu durum hem hastalar hem de sağlık otoriteleri için ciddi bir maddi

yük oluşturmaktadır. Örneğin, adalimumab içeren ilaçla tedavi gören bir romatoid artrit hastası yılda 50.000 Amerikan Doları harcamaktadır. Aynı şekilde meme kanseri olan bir hastanın trastuzumab içeren ilaçla tedavisi 37.000 Amerikan Dolarıdır [8, 9].

**Tablo 2.** Biyolojiklerin ve küçük molekülü ilaçlarının karşılaştırılması [7]

Özellikler	Biyolojikler	Küçük molekülü ilaçlar
Moleküler ağırlık	Yüksek	Düşük
Sentez	Biyoteknolojik sentez	Kimyasal sentez
Fizikokimyasal karakter	Kompleks, heterojen ve değişken yapı, iyi tanımlanmamış	İyi tanımlanmış, kararlı yapı
Kararlılık	Genelde stabil değil	Stabil
Biyolojik safsızlıklar	Viral, bakteriyel, fungal	Çok nadir
Immunojenisite	İmmunojenik	Çok nadir
Uygulama yolu	Genellikle parenteral	Genellikle oral
Seçicilik	Yüksek	Düşük
Hücre içine ve SSS' ne geçiş	Düşük	Yüksek
Üretim maliyeti	Yüksek	Düşük
Tedavi maliyeti	Yüksek	Düşük

## 2. BİYOBENZER İLAÇLARA GENEL BAKIŞ

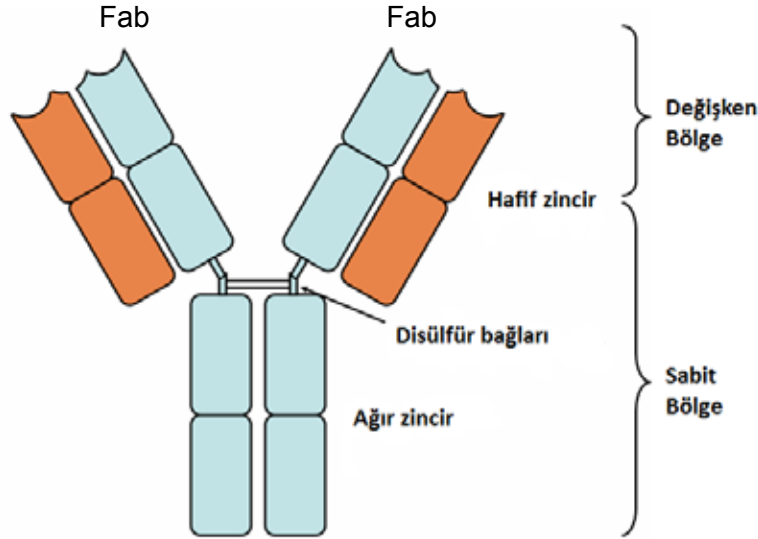
Biyobenzer ilaçlar güvenlilik, kalite ve etkinlik bakımından hâlihazırda onaylanmış bir referans biyolojik ürünle karşılaştırılabilen, nispeten yeni bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Biyobenzer ilaçların üretimindeki temel amaç, referans ürünü birebir kopyalamak yerine, ulaşılabilen en yüksek benzerlik oranına sahip yapıyı sentezlemektir. Tanım olarak da ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir [4].

## 3. ONAYLANMIŞ BİYOBENZER İLAÇ GRUPLARI

### 3.1. Monoklonal Antikorlar (mAb)






Antikorlar veya İmmünooglobulinler (Ig), bağışıklık sistemi tarafından üretilen ve antijen olarak bilinen yabancı cisimleri tanımlayan, hatırlayan ve etkisiz hale getiren proteinlerdir. Antijenler üzerindeki epitop denilen özel bölgelere yerleşirler. Bir antijen farklı epitoplara sahip olmakla birlikte, bir antikor sadece belirli bir epitopa bağlanabilir. Bu nedenle, antikorlar, hedeflenen proteinlerin tespiti için kullanılan etkin yapılardır.

Antikorlar yapı olarak aynırırlar. İki ağır zincir ve iki hafif zincir ile Y-şeklinde, simetrik bir merkeze sahip, disülfid bağları ile bağlıdırlar. Hafif zincir, "lambda" ( $\lambda$ ) ya da "kappa" ( $\kappa$ ) zincir şeklinde olabilmektedir. Bu ikisi de fonksiyon bakımından aynıdır. Fakat ağır zincir, "alpha" ( $\alpha$ ), "gamma" ( $\gamma$ ), "delta" ( $\delta$ ), "epsilon" ( $\epsilon$ ) ya da "mu" ( $\mu$ ) zincir şeklinde bulunmaktadır. Bu sebeple antikorlardaki değişikliği ağır zincirler belirlemektedir (Şekil 3). Sınıflandırma 5 ana grup şeklinde yapılmaktadır; IgA, IgG, IgD, IgE, and IgM. Her grubun kendine özgü farklı özellikleri bulunmaktadır [10, 11] (Tablo 3).



Şekil 3. Antikor yapısı

Tablo 3. Antikor Sınıflandırması [12]

					
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Ağır zincir	$\mu$ (mü)	g (gama)	a (alfa)	e (epsilon)	d (delta)
Mol.ağırlığı (DA)	900 k	150 k	385 k	200 k	180 k
Serumda toplam antikor %	%6	%80	%13	%0.002	%1
Kompleman fikse etmesi	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Fonksiyonu	Birincil yanıt, komplemanı fikse eder. Monomer B-hücre reseptörü gibi işlev görür.	Başlıca kan antikorunu, toksinleri nötralize eder, opsonizasyon yapar.	Muküs, ter ve tükürüğe salgılanır.	Alerji antikorudur ve anti-parazit aktivitesi vardır.	B hücre reseptörüdür.

Antikorlar, aynı zamanda, antijen epitoplarına olan ilgilerine göre de sınıflandırılmaktadırlar. Poliklonal antikorlar, birçok antikor türünün karışımlarıdır ve aynı antijende birçok epitopa bağlanabilirler. Bununla birlikte, mAb'lar bir türe ait klonlardır ve aynı antijende spesifik bir epitopu bağlayabilirler. Bu moleküller çok etkili olsalar da üretimleri çok zordur. Hibridoma teknolojisi esas olarak bu amaçla kullanılmaktadır. Bu teknoloji, miyelom hücrelerini kullanarak antikor üretilmesini sağlamaktadır [12].

Monoklonal antikorlar, tıpta çok çeşitli uygulama alanlarına sahiptirler. Çeşitli tedavilerde, görüntüleme, hedefe özel uygulamalarda ve organ nakillerinde baskılama amacıyla kullanılmaktadırlar. İntravenöz, subkutan veya intramüsküler yollarla uygulandığında biyoyararlanımlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir. MAb'ler aynı zamanda kan beyin bariyerini geçemezler. Karaciğer ya da böbrek metabolizmasına uğramazlar. Bu antikorlar iki yol ile elimine edilmektedirler: antijen spesifik hedef aracılı eliminasyon ve retikuloendotel sisteminin fagositik ve endotel hücreleri vasıtasıyla nonspesifik



eliminasyon [13]. Avrupada onaylanmış adalimumab etken maddesinin içeren biyobenzerler ile infliksimab etken maddesini içeren biyobenzerler bulunmaktadır [14].

### 3.2. İnsülinler

İnsülin pankreasdaki Langerhans adacıklarındaki B-hücreleri tarafından salgılanan hayati bir hormondur. Kan şekerini düşürüp glukagon ile antagonist olarak çalışmaktadır. Glisemik aralığın düzenlenmesi, kan şekerinin kontrol altına alınmasında etkin rol oynamaktadır. Ayrıca, diyabetik ketoasidoz, gestasyonel diyabet, hiperkalemi, hiperozmolar hiperglisemik durum, neonatal diabetes mellitus ve beslenme takviyesi için de kullanılmaktadır. Piyasada farklı türleri mevcuttur. Hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili insülinler olarak sınıflandırılırlar [15,16]. Bu alanda Avrupada insülin glargine içeren onaylanmış biyobenzerler bulunmaktadır [14].

### 3.3. Somatropin

Somatropin, diğer bir deyişle, büyüme hormonu, hipofiz bezinin ürettiği endojen bir hormondur. Kondrosit çoğalması ve farklılaşması, lipoliz, protein sentezi ve hepatik glikoz çıktısını uyararak kemik, iskelet kası ve organların büyümesine yardımcı olmaktadır. Kırmızı kan hücresi kütlesini arttıran eritropoietini uyarır. Hem insülin benzeri hem de diyabetojenik etkiler göstermektedir. Ayrıca suyun, elektrolitlerin ve besinlerin transmukozal naklini arttırmaktadır [17]. AIDS ile kaynaklı tükenmişilik sendromu, kaşeksi, büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği, Noonan sendromu, Prader-Willi sendromu, kısa bağırsak sendromu ve Turner sendromunda kullanılmaktadır [18]. Avrupada onaylanmış somatropin etken maddesi içeren biyobenzer preparatlar bulunmaktadır [14].

### 3.4. Epoetin alfa

Epoetin, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir hormondur. Kırmızı kan hücrelerinin üretimini düzenleyen insan eritropoietine oldukça benzerdir. Özellikle kronik böbrek hastalığı ile ilişkili anemi bulunan hastalar tarafından tercih edilmektedir. Ayrıca anemi, prematüre anemisi, nörojenik ortostatik hipotansiyon hastalarında da kullanılmaktadır [19]. Avrupa'da onaylanmış epoetin alfa etken maddesini içeren biyobenzerler bulunmaktadır [14].

### 3.5. Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparinler (LMWHs)

LMWHs, kan koagülasyonunu engelleyen antikoagülanlardır. LMWH olarak adlandırılmasının nedeni, molekül ağırlığının fraksiyone edilmemiş heparinlerin yarısından az olmasıdır. Ortalama 6000 dalton civarında bir ağırlığa sahiptirler. Venöz tromboz ve pulmoner emboli profilaksisi ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bunun yanında arteriyel ve kalp cerrahisinde pıhtılaşmayı önleme amaçlı, periferik arteriyel emboli profilaksisi ve tedavisinde, kan naklinde antikoagülan olarak, ekstrakorporeal dolaşım ve diyaliz prosedürlerinde kullanılan tromboembolik komplikasyonların profilaksisi ve tedavisinde kullanılmaktadır [20].

### 3.6. İnterferon alfa (IFN-alfa)

İnterferonlar enfeksiyonlara karşı tepki olarak üretilen proteinlerdir. Aktif bağışıklığı düzenlerler, konakçı savunmalarını artırır ve viral replikasyonu önlemektedirler. Üç ana sınıfa ayrılmaktadırlar: Tip

I IFN, Tip II IFN ve Tip III IFN. Virüsün DNA'sını veya replikasyonunu inhibe eden Tip I IFN, IFN-alfa alt sınıfına sahiptir. Genellikle hepatit B ve C enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kan hastalıkları, lösemi, malign melanom, AIDS'e bağlı kaposi sarkomu, foliküler non-hodgkin lenfoma ve kondiloma aküminası olan hastalarda da kullanılmaktadır. Genellikle parenteral preparatlar tercih edilmektedir [21, 22].

### 3.7. Filgrastim

Filgrastim, granülosit koloni uyarıcı faktörlerdir. Kemik iliğindeki nötrofillerin üretimini uyarmaktadırlar. Kanser hastası olan bir hastada kemoterapi nedeniyle nötrofil seviyesi düşebileceğinden, hasta ciddi enfeksiyonlara açık hale gelebilir. Filgrastim, kan dolaşımındaki nötrofil seviyelerini arttırmak amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek miktarda radyasyona maruz kalmış, kemik iliği nakli olmuş hastalarda ve lökoferez için kan hazırlanmasında da kullanılmaktadır [23,24]. Avrupa'da onaylanmış filgrastim etken maddesini içeren değişik üreticiler tarafından üretilmiş biyobenzer ürünler mevcuttur [14].

Bunlara ek olarak Avrupada onaylanmış biyobenzer olarak pazarlanan diğer ilaç grupları da bulunmaktadır. Bunlara arasında etanersept, follitropin alfa, teriparatid içeren ürünler yer almaktadır.

## 4. FARKLI ÜLKELERDEKİ BİYOBENZER İLAÇLARA İLİŞKİN YÖNETMELİKLERE GENEL BAKIŞ

Biyobenzer ürünlerin piyasaya çıkması aşamasında çeşitli zorluklar yaşanmıştır. Biyolojik ürünler için hazırlanan yönergeler, biyobenzer ürünler için uygulanamaz durumda olması sebebiyle her ülke, kendi yönergesini hazırlamıştır. İlk olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2005 yılında bir yönerge hazırlamıştır. Bunu diğer ülkeler de takip etmişlerdir. Ek yönergeler yayınlanmış ve süreç günden güne iyileştirilmektedir. Daha özelleşmiş ilaç grupları için, daha detaylı rehberler hazırlanmıştır. Farklı ülkelerdeki tanımlar ve düzenleyici bilgiler toplu halde Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Biyobenzer ilaçlarla ilgili farklı ülkelerdeki tanımlar ve düzenleyici bilgiler [25]

	EMA	DSÖ	Kanada	ABD	Japonya	Avustralya
Tanım	Hali hazırda ruhsatlı olan biyolojik ilaca benzer biyolojik tıbbi ürün.	Hali hazırda ruhsatlı bir referans biyolojik terapötik ürüne kalite, güvenlik ve etki açısından benzer biyoterapötik ürün.	Daha önce Kanada'da ruhsatlandırılmış bir versiyonun ardından piyasaya giren ve referans bir ürüne benzerlik gösteren biyolojik ilaç.	Klinik olarak inaktif bileşenlerdeki küçük farklılıklara rağmen referans ürüne oldukça benzer biyolojik ürün.	Farklı bir firma tarafından geliştirilen ve onaylanmış bir biyoteknoloji türevi ürünle karşılaştırılabilir biyoteknolojik ilaç ürünü.	Kapsamlı karşılaştırılabilirlik çalışmalarına dayanan, fiziko-kimyasal, biyolojik ve immünojenik karakteristikleri, etkinliği ve güvenliği belirgin benzerliğe sahip, önceden kayıtlı biyolojik ürünün bir versiyonu.
Pre-klinik veri	Hedefe bağlanma; sinyal iletimi, hücrelerin fonksiyonel aktivite / canlılığı testleri. İn vitro kıyaslanabilirlik yeterli ise, hayvan çalışmaları gerekli olmayabilir.	Reseptör bağlama veya hücre bazlı testler; ilgili biyolojik / PD aktivitesi, toksisite çalışmaları	Reseptör bağlama veya hücre bazlı testler; hayvan PD ve tekrarlanan doz toksisite çalışmaları ve diğer ilgili güvenlik gözlemleri	Yapısal analizler, fonksiyonel analizler; Hayvan toksisite değerlendirmeleri, PK / PD, immünojenite	Toksikolojik ve farmakolojik değerlendirmeler, PK ve lokal tolerans	EMA ile aynı

**Tablo 4.** (devam) Biyobenzer ilaçlarla ilgili farklı ülkelerdeki tanımlar ve düzenleyici bilgiler [25]

Klinik testler	PK ve PD süreçlerinin basamak basamak karşılamalı olarak gösterildiği ve beraberinde klinik etki ve güvenlilik çalışmaları	PK, PD, (doğrulayıcı PK/PD), etki ve güvenlilik	PK, PD, immünojeniteyi içeren klinik etki ve güvenlilik	İmmünojenisite ve PK yada PD içeren değerlendirme çalışmaları	PK, PD, (PD biyomarkeri ile uygun) güvenlilik çalışmaları göz önünde bulundurularak (immünojenisite)	EMA ile aynı
Adlandırma	Ticari isim, görünüş ve ambalaj farklı olmalıdır; INN ilgili biyobenzerler için aynı olmalıdır.	INN'in mevcut politika değişikliği düşünülmektedir.	Belirtilmemiş	Taslak rehber, tüm biyolojik ürünler için INN ardından dört adet harf verilmesini istemektedir.	Referans ürünün kendi adı değil, BS'yi ve imalatçının verdiği kısaltma referans olarak izlenir.	Biyolojiklerin adı belirli bir biyobenzer tanımlayıcı ek olmadan kullanılır.
Farmakovijilans	Farmakovijilans risk yönetimi planı sunulmalıdır; Klinik açıdan güvenliği pazarlama izninden sonra yakından izlenmektedir.	Pazarlama ruhsat başvurusu ile birlikte verilen farmakovijilans planı; planlanan pazarlama sonrası faaliyetlerini tanımlar.	Pazarlama izninden önce verilen risk yönetimi planı; Periyodik güncel güvenlilik raporları. Aadvors ilaç reaksiyonları 15 gün içinde bildirilir.	Referans ürün için herhangi bir risk değerlendirme ve azaltma stratejisi bulunmamaktadır. Pazarlama sonrası çalışmalar veya ek klinik araştırmalar zorunlu olabilmektedir.	Yetkilendirme sonrası güvenlilik çalışmaları devamlı olarak izlenir.	Biyobenzer ilaç başvurusu ile birlikte uygulanacak farmakovijilans prosedürlerini belirleyen risk yönetimi planı uygulanır.

EMA: Avrupa İlaç Ajansı, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, ABD: Amerika Birleşik Devletleri, PK:Farmakokinetik, PD: Farmakodinamik, BS:Biyojenzer

#### 4.1. Avrupa

EMA altında yer alan komitelerden biri olan 'İnsan Kullanımı İçin Tıbbi Ürünler Komitesi' (CHMP), biyobenzerlerin düzenlenmesinden sorumlu birimleri içermektedir.

Yayınlamış oldukları düzenlemeler aşağıda verilmiştir [26]:

- ✓ Genel rehberler
  - ✓ Benzer biyolojik tıbbi ürünler
  - ✓ Biyoteknolojiden türeyen aktif maddeler içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler: klinik olmayan ve klinik konular
  - ✓ Biyoteknolojiden türeyen aktif maddeler içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler: kalite sorunları
- ✓ Ürüne özgü biyobenzer rehberleri
  - ✓ Rekombinant granülosit koloni uyarıcı faktör içeren biyobenzer tıbbi ürünler (Aktif madde olarak biyoteknoloji türevi proteinleri içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler: klinik ve klinik olmayan konulara ilişkin kılavuzun Eki)
  - ✓ Düşük molekül ağırlıklı heparinler içeren benzer biyolojik tıbbi ürünlerin klinik ve klinik olmayan gelişimi

- ✓ Rekombinant insan insülini ve insülin analoglarını içeren benzer biyolojik tıbbi ürünlerin klinik ve klinik olmayan gelişimi
- ✓ İnterferon beta içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler
- ✓ Monoklonal antikörleri içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler: klinik ve klinik olmayan konular
- ✓ Rekombinant eritropoetin içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler
- ✓ Rekombinant follikül uyaran hormonu içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler
- ✓ Benzer somatropin içeren tıbbi ürünler (aktif madde olarak biyoteknoloji türevi proteinleri içeren benzer biyolojik tıbbi ürünler hakkında kılavuzun Eki: klinik ve klinik olmayan konular)
- ✓ Kararlar
  - ✓ Rekombinant interferon alfa veya pegile rekombinant interferon alfa içeren benzer biyolojik tıbbi ürünlerin klinik ve klinik olmayan gelişimi
- ✓ Biyobenzerlerle ilgili diğer rehberler
  - ✓ Biyoteknolojiden türetilen tıbbi ürünlerin imalat sürecinde bir değişiklik sonrasında karşılaştırılabilirliği - klinik ve klinik olmayan konular
  - ✓ ICH Q5E Üretim sürecinde değişikliklere neden olan biyoteknolojik / biyolojik ürünler: biyoteknolojik / biyolojik ürünlerin karşılaştırılabilirliği
  - ✓ Biyoteknoloji kaynaklı terapötik proteinlerin immünojenisite değerlendirilmesi
  - ✓ *In vivo* klinik kullanıma yönelik monoklonal antikörlerin immünojenisite değerlendirilmesi

#### 4.2. Amerika Birleşik Devletleri

2009 Biyolojiklerle İlgili Fiyat Rekabeti ve Yenilik Yasası, Hasta Koruma ve Karşılabilir Bakım Kanununun bir parçası olup Mart 2010'da imzalanmıştır. Bu yasayla biyobenzer ilaçların düzenlenmesi sağlanmıştır. Yasa, referans ürünlerle, biyobenzerlerin kalite, güvenlilik ve etkinliğini gösteren standartları kapsamaktadır. Bunun dışında, FDA düzenlemelerin doğru bir şekilde uygulanmasını sağlamak için üç komite oluşturmuştur. Bu komiteler, Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi, Biyobenzer Uygulama Komitesi ve Biyobenzerler İnceleme Komitesidir. FDA, endüstriye rehberlik yapmak için taslaklar hazırlamıştır [27-34].

Yayınlanmış oldukları düzenlemeler aşağıda verilmiştir:

- ✓ Rehberler ve yasalar :
- ✓ Biyolojiklerle İlgili Fiyat Rekabeti ve Yenilik Yasası 2009 (2010)
- ✓ FDA Biyobenzerler Taslak Kılavuzları29
- ✓ Referans bir Ürüne Biyolojik Benzerlik Göstermede Bilimsel Hususlar (2012)
- ✓ Referans Protein Ürününe Biyolojik Benzerlik Gösterilmesinde Kalite Hususları (2012)

- ✓ Biyobenzerler: Biyolojiklerle İlgili Fiyat Rekabeti ve Yenilik Yasası (2009) Uygulanmasına İlişkin Sorular ve Cevaplar (2012)
- ✓ FDA ve Biyobenzer Biyolojik Ürün Sponsorları veya Başvuru Sahipleri Arasında Resmi Toplantılar (2013)
- ✓ Referans Bir Ürüne Biyolojik Benzerliğin Gösterilmesi İçin Klinik Farmakoloji Verileri (2014)

### 4.3. Japonya

Japonya'daki sağlık otoritesi Sağlık, Çalışma ve Sosyal Refah Bakanlığı' dır. 2009'da EMA yönergeleri ile aynı kavrama dayanan "İzlenen Biyobenzerlerin Kalite, Güvenlilik ve Etkinlik Güvencesi için Kılavuz İlkeler"ni oluşturmuştur. Bu kılavuzda, biyobenzerler kalite, güvenlilik ve etkililik açısından referans ürünlerle karşılaştırılmıştır [35-41].

Yayınlanmış oldukları düzenlemeler aşağıda verilmiştir:

- ✓ İzlenen Biyolojiklerin Kalite, Güvenlilik ve Etkinlik Güvencesi Yönergesi (4 Mart 2009)
- ✓ Takipteki Biyolojiklerin Piyasa isimleri ve markası (4 Mart 2009)
- ✓ Pazarlama Onay Uygulamasının Revizyonu (4 Mart 2009)

### 4.4. Kanada

Kanada'da biyobenzer düzenleyici süreci Avrupa Birliğindeki süreç ile benzerlik göstermektedir. Biyobenzer ürün onayları Gıda ve İlaç Yönetmeliği tarafından düzenlenmiştir. Biyolojik ve Genetik Tedavi Direktörlüğü, Düzenleyici Operasyon ve Bölgeler Şubesi ve Pazardaki Sağlık Ürünleri Müdürlüğü ile birlikte biyobenzer ilaç düzenlemelerini gerçekleştirmektedir. Kanada Sağlık Bakanlığı, Mart 2010'da "Sonradan Sisteme Giren Biyolojikler İçin Gerekli Bilgi ve Sunulması Gereken Özellikler" dokümanını yayımlamıştır. Bu kılavuz, yeni ilaçların referans biyolojik ilaçla birlikte kalite, güvenlilik ve etkililik açısından güvenli olduğunu garanti eden geniş bir bilgi yelpazesini kapsamaktadır [42-46].

Yayınlanmış oldukları düzenlemeler aşağıda verilmiştir:

- ✓ Sonradan Sisteme Giren Biyolojikler İçin Gerekli Bilgi ve Sunulması Gereken Özellikler (5 Mart 2010)
- ✓ Sonradan Sisteme Giren Biyolojikler İçin Gerekli Bilgi ve Sunulması Gereken Özellikler (13 Ağustos 2015)
- ✓ Rehber Doküman Güncellemesinin Yayınlanması: Gıda ve İlaç Mevzuatındaki Veri Koruması (8 Mart 2010)
- ✓ Rehber Doküman Güncellemesinin Yayınlanması: Patentli İlaçlar (Uyum Bildirimi) Yönetmelikleri (8 Mart 2010)
- ✓ Sponsorlara Yönelik Nihai Kılavuza Eşlik Eden Sorular ve Cevaplar: Sonradan Sisteme Giren Biyolojikler İçin Gerekli Bilgi ve Sunulması Gereken Özellikler (27 Mayıs 2010)

#### 4.5. Brezilya, Meksika, Küba, Guatemala, Kosta Rika, Panama, Kolombiya, Venezuela, Peru, Şili

Latin Amerika ülkeleri ile ilgili de bazı düzenlemeler ve rehberler de mevcuttur [47]. Brezilya Sağlık bakanlığına bağlı olan Ulusal Sağlık Gözetim Kurumu, Brezilya'daki ulusal sağlık gözetim kuruluşudur. Biyobenzerler ile ilgili 29 Mayıs 2003 tarihli 133 No'lu genelgeyi yayınlarak düzenlemeleri yapmıştır.

### 5. TÜRKİYE'DE BİYOBENZER İLAÇLARA İLİŞKİN YÖNETMELİKLER

Türkiye'deki ilaç, tıbbi cihaz ve kozmetik ürünlere yönelik düzenleyici, denetleyici, yönlendirici politikalar geliştiren ve uygulayan kurum olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), 2008 yılında "Biyobenzer Tıbbi Ürünlere İlişkin Kılavuz"u yayınlamıştır. Bu kılavuzda biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılmasına yönelik gereklilikler listelenmiştir. Türkiye'de biyobenzer ilaç gruplarına özel ek bildireler bulunmamaktadır [48-52].

Yayınlanmış olan mevzuat:

- ✓ Beşeri Tıbbi Ürünlerin Düzenlenmesi Hakkında Yönetmelik
- ✓ Ruhsatlı veya Ruhsat Başvurusunda Bulunulan Tıbbi Ürünlerdeki Değişikliklere Dair Yönetmelik
- ✓ Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalajlanması ve Etiketlenmesi Hakkında Yönetmelik
- ✓ Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılması Hakkında Yönetmelik
- ✓ Biyoproses Tıbbi Ürün Rehberi
- ✓ Tıp IA ve IB Bildirimleri için Dosya Gereksinimleri Yönergeleri

### 6. BİYOBENZER İLAÇLARIN GÜVENLİLİK PROFİLİ

Biyobenzerlerdeki güvenlilik profili risk ve yarar dengesinden oluşmaktadır. Sağlık otoriteleri bu dengeyi hem ilaç üretimi sırasında hem de sonrasında korumak zorundadırlar.

Güvenliği göstermek için birçok yöntem bulunur. Başlangıç olarak, kimyasal yapının analizleri, klinik ve klinik olmayan çalışmalar yapılmaktadır. Depolama koşulları, stabilite çalışmaları, imalat süreçleri belirlenmektedir. Bu arada, aday ilacın üreticisi bir risk azaltılması ve risk yönetimi planı hazırlamak zorundadır. Bu adımlar sadece biyobenzer ürünlere özgü olmamakla birlikte her ilaç için benzer uygulamalar yapılmaktadır.

Bir ilaç piyasaya çıktığında pazarlama sonrası gözlem süreci başlamaktadır. Bu süreç Farmakovijilans faaliyetlerini içermektedir. Ek izleme, kara kutu uyarıları (ABD), sayın doktor mektupları (ABD), güvenlilikle ilgili pazardan geri çekme, referans ilaç ve biyobenzer arasındaki olumsuz etkilerindeki farklılıklar gibi uygulamalar bir ilacın güvenilirliğini gösteren ek faktörlerdir [53-58].

#### 6.1. Klinik Öncesi Denemeler

Klinik öncesi denemeler, insanlar üzerinde test edilmeden önce laboratuvarlarda *in vivo* ya da *in vitro* olarak gerçekleştirilmektedir. Klinik öncesi denemeler, ilaç güvenliği ile ilgili bazı soruları yanıtlamaktadır. Ayrıca klinik denemeler aday biyobenzer ile referans biyolojik ilaç arasındaki farkları saptayacak

şekilde tasarlanmaktadır. Bu çalışmalarda, aday biyobenzerlerin farmakolojik ve toksikolojik özellikleri vurgulanmaktadır.

Klinik öncesi güvenlilik testlerinde göz önünde bulundurması gereken hususlar:

- ✓ ilgili deney hayvanı türlerinin seçimi;
- ✓ yaş;
- ✓ fizyolojik durum;
- ✓ uygulama dozu, uygulama yolu
- ✓ tedavi dahil olmak üzere doğum şekli
- ✓ diyeti ve
- ✓ kullanım koşulları altında test materyalinin kararlılığı [59].

#### 6.1.1. Klinik Öncesi Çalışma Hedefleri

Biyolojik araştırmalardaki klinik öncesi çalışmaların başlıca hedefleri şu şekildedir:

- ✓ İnsanlarda bir başlangıç dozu ve bunu takip eden doz artışı şemalarını tanımlamak
- ✓ Potansiyel hedef organlarını toksisite için tanımlamak ve bu toksisitenin geri dönüşlü olup olmadığını araştırmak;
- ✓ Klinik izleme için güvenlilik parametrelerini tanımlamak [59].

#### 6.1.2. İmmünojenisite

Biyobenzerlerin canlı hücreler üzerinden elde edilmesi nedeniyle immünojenite ciddi bir sorun olarak düşünülmektedir. Biyolojik ürünlere verilen bağışık yanıtlar, ı) anafilaksi, ıı) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ııı) grip benzeri sendromlar ıv) alerjik tepkilerdir [55]. Buna ek olarak viral enfeksiyonlar da meydana gelebilmektedir [59]. Üretici, aday biyobenzerin özgüllük, afinite, bağlanma kinetiği ve Fc fonksiyonel aktivitesi açısından referans biyolojik ürünle karşılaştırılabilir olduğunu kanıtlaması gerekmektedir [54].

#### 6.1.3. Biyolojik Aktivite

Biyolojik aktivite, *in vitro* deneylerle gözlemlenebilmektedir. Bu amaçla hücre hatları kullanılmaktadır. Bu tür çalışmalar, reseptör doluluk oranını, reseptör yakınlığını, farmakolojik etkilerini tanımlayarak, uygun hayvan türünün seçiminin sağlanması şeklinde tasarlanmaktadır [59]. *In vivo* çalışmalar, aday ilacın farmakolojik etkisine erişmek için tasarlanır. Bu çalışmalarda kullanılan deney hayvanları ilacın, farmakodinamik özelliklerini ve toksikolojik değerlendirmesini göstermek açısından önem arz etmektedir.

#### 6.1.4. Deney Hayvanı Türleri

Biyolojik ilaçlar için güvenlilik çalışmaları, iki ilgili türde deney hayvanı kullanılmasını içerir. İlgili türlerin

bulunması için immünokimyasal veya fonksiyonel testler kullanılmaktadır. Bu ilişki, reseptör-ilaç etkileşimini anlamak için önemlidir. Bazı durumlarda biyolojik özellikler ile ilgili yeterli veri varsa sadece bir tür de kullanılabilir. Ek olarak, kısa süreli toksisite çalışmalarında iki ilgili tür kullanılmaktadır. İdeal olarak, uzun vadeli toksisite çalışmalarında bir tür kullanılmaktadır. İlgili tür yoksa, transgenik hayvanlar veya homolog proteinler de bir seçenek olabilmektedir. İnsana benzeyen (hümanize) reseptörlere sahip transgenik hayvanların deneylerde kullanılması daha uygun farmakokinetik ve farmakodinamik veriler elde etmeyi sağlar. Eğer transgenik hayvanlar veya homolog proteinler mevcut değilse, tek bir türle de toksisitede hakkında bir bilgiye ulaşılabilmektedir [59].

Aday biyobenzer için, ilgili deney hayvanı türünde toksikokinetik ölçümler de dahil olmak üzere en az bir tekrarlı doz toksisite çalışması yapılmaktadır. Antikor ölçümleri, tekrarlanan doz toksisite çalışmasına dahil edilmektedir. Karşılaştırmalı tekrarlı doz toksisite çalışması, beklenmedik reaksiyonları göstermek için de önem taşımaktadır. Klinik olmayan çalışmalar için güvenlilik farmakolojisi, üreme toksikolojisi, genotoksisite ve karsinojenite testleri gerekli görülmemektedir [54, 57, 60].

## 6.2. Klinik Denemeler

Biyobenzerlerin onaylanması için bazı ülkeler klinik araştırmalara ihtiyaç duymasa da (örn. ABD); klinik çalışmalar tıp biliminin omurgasını oluşturmaktadır [61]. Klinik çalışmaların 3 fazı bulunmaktadır. Faz I, 20-100 sağlıklı gönüllü gibi küçük gruplar halinde birkaç ay süre ile gerçekleştirilmektedir. İlacın farmakokinetik özellikleri, özellikle emilim, dağılım, metabolizma ve elimine edilmesi incelenmektedir. En etkili uygulama yolu ve doz aralığı belirlenir. Biyobenzerlerin referans biyolojik ürün ile aynı uygulama yolu ve doz aralığına sahip olması gerektiği için biyobenzerler için bu süreç gerekli görülmemektedir. Faz II, ilacın tedavi edilmesi planlanan bir hastalığa sahip birkaç yüz gönüllü ile birkaç aydan iki yıla kadar süre ile yapılmaktadır. Faz I'de araştırılan verileri desteklemek için etkinlik ve yan etkiler de incelenmektedir. Faz III, 300 ila 3.000 gönüllü ve 3-4 yıl süre ile gerçekleştirilir. Bu aşamada çift kör çalışma yapılmaktadır. Aday biyobenzer, plasebo veya standart tedavi ile test edilmektedir. Bu aşamada daha detaylı ve gelişmiş emniyet verileri elde edilebilmektedir. Hem gönüllü sayısı hem de faz süresi fazla olduğundan, nadir görülen yan etkilerin tespit edilmesi ve uzun süreli kullanım sonuçlarının bulunmasına olanak sağlamaktadır. Bu aşamadan sonra, eğer hükümet ikna edildiyse ve ilacın güvenlilik gereksinimlerini karşılayabileceği düşünülürse ilaç piyasaya sürülmektedir.

## 6.3. Risk Yönetimi ve Risk Azaltma

Biyobenzerler karmaşık yapısından dolayı oldukça duyarlıdır. Bu sebeple üretim aşamalarında risk yönetimi önem arz etmektedir.

İlaç şirketleri risk yönetim planını ve risk azaltma stratejilerini şematize etmelidirler. Risk yönetimi planının aşamaları Tablo 5'de gösterilmektedir [62]. Bu planlara dayanarak, ürün özelliklerinin özeti ve kullanma talimatı düzenlenmektedir.



**Tablo 5.** Risk yönetim basamakları[62]

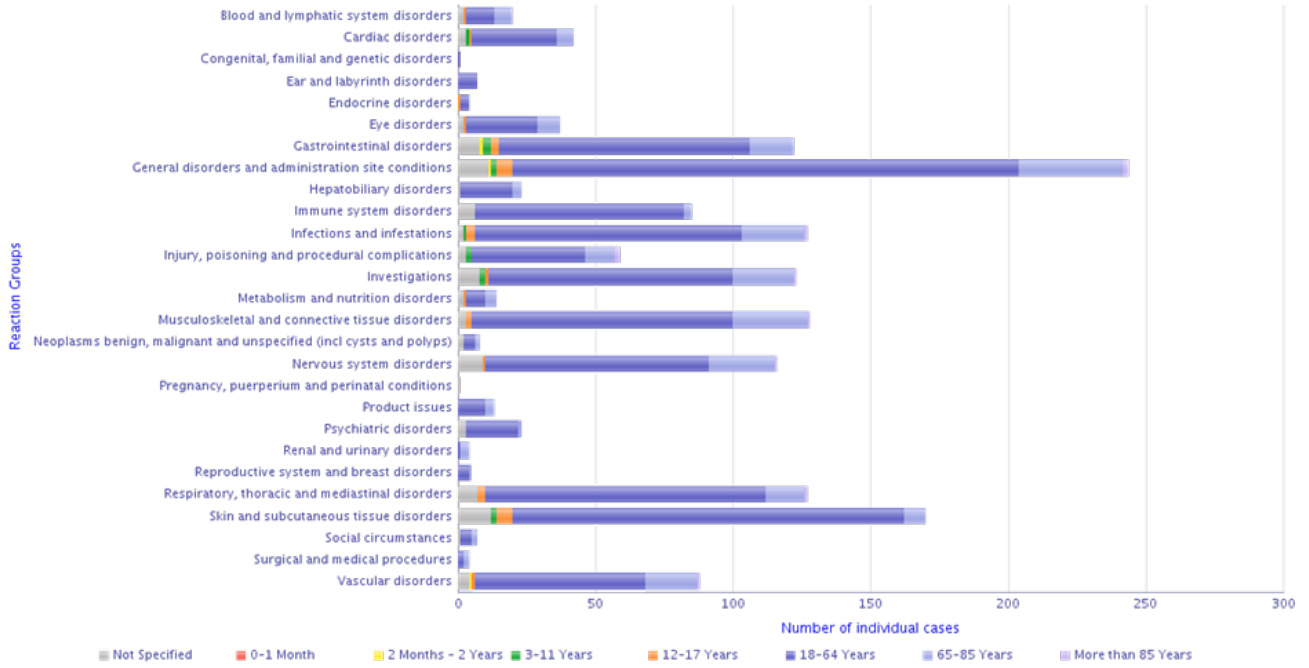
Riskin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi	Riskin belirlenmesi	Prelinik çalışmalar Klinik çalışmalar ve meta analiz Morbitite ve mortalite çalışmaları
	Riskin anlaşılması	Vaka açıklamaları Seri vaka analizleri Etikette açık açıklama
	Riskin izlenmesi	Pazarlama sonrası gözetim Veritabanı analizleri Prospektif kohort çalışmaları ve kayıtlar
Riskin Azaltılması ve Bildirilmesi	Riskin bildirilmesi	Etiket konusunda tavsiye Düzenleyicilerle ortaklık Hekim, hasta, şirket personeli eğitimi
	Riskin azaltılmaya çalışılması	Yayılmalarını engellemek Reçete haklarını sınırlamak Yüksek risk grupları için kontrendikasyonlar, endikasyonlar ve uygulama yolları için tavsiyelerde bulunmak
	Müdahalelerin sonuçlarının ölçülmesi	

#### 6.4. PAZARLAMA SONRASI AŞAMA

İlaç piyasaya çıktıktan sonra pazarlama sonrası aşama olan Faz IV çalışmaları başlamış olur. Faz IV, Farmakovijilans tarafından elde edilen ve ilaç güvenliğini gösteren en önemli kriterlerden birini içermektedir [63, 64]. Farmakovijilans terimi DSÖ tarafından «ilaç kullanımına bağlı istenmeyen etkilerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim olup diğer bilimsel faaliyetleri de kapsar.» şeklinde tanımlanmıştır [65]. Farmakovijilans sayesinde, ilaçların uzun süreli etkisi, etkinliği ve güvenliği gerçek yaşam ortamlarında görülebilmektedir. Dahası, maliyet etkinliği tespit edilebilmektedir. İlaç piyasadaki diğer ilaçlarla karşılaştırılabilmektedir.

##### 6.4.1. Advers İlaç Reaksiyonları ve Farmakovijilans

Genetik faktörler nedeniyle, ilaçlar farklı yan etkilere sebep olabilmektedirler. Advers ilaç reaksiyonu, Uluslararası Uyumuşturma Konferansı (ICH)'na göre “zararlı ve istenmeyen olan ve normalde hastalığın önlenmesi, teşhisi veya tedavisi için veya fizyolojik fonksiyonun modifikasyonu için insanda kullanılan dozlarda ortaya çıkan bir ilaca yanıt” olarak tanımlanmıştır. Tüm bu veriler EudraVigilance sisteminin veri tabanında toplanmaktadır. İnfliksımab etken maddesiyle ilgili rapor edilen advers ilaç reaksiyonları Şekil 4’de gösterilmiştir [66].



**Şekil 4.** Infliksimab'ın advers ilaç reaksiyonları

#### 6.4.2. Ters Siyah Üçgen (▼)

Avrupa Birliği üye ülkelerinde ters çevrilmiş siyah üçgen, ek izleme gerektiren ürünleri izlemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaçların listesi Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC) tarafından düzenli olarak güncellenmektedir [65]. Ek izleme altında olan biyobenzer mleküller insülin glargine, filgrastim, follitropin alfa, etanercept, infliksimab ve teriparatid olarak bildirilmiştir [67].

#### 6.4.3. Kara Kutu Uyarıları

ABD'de, kullanıcıların dikkatini çekmek için ürün ambalajlarında ve kısa ürün bilgilerinde koyu renk ile yazılmış siyah kutu uyarıları kullanılmaktadır. Şu ana kadar FDA tarafından kara kutu uyarısı ile onaylanan biyobenzer ürün bilgileri Tablo 6'da verilmiştir. Kara kutu uyarısı, bu ilaçların kullanılmasının sonucu olabilecek olumsuz etkilerin farkındalığını artırmak için tasarlanmıştır. Araştırmalara dayanarak, bu ilaçlar ciddi yan etkilere hatta ölüme neden olabilir, bu nedenle kara kutu uyarısı temel olarak riski vurgular ve kullanıcıları korumaktadır.

**Tablo 6.** Kara kutulu uyarısı olan biyobenzer listesi [1-6]

Biyobenzer Aktif Bileşen	Uyarılar
Adalimumab	Ciddi enfeksiyon ve malign tümör
İnsülin glargine	-
Etanercept	Ciddi enfeksiyon ve malign tümör
İnfliksimab	Ciddi enfeksiyon ve malign tümör
Filgrastim	-

## 7. VAKA RAPORLARI

Subkütan epoetin alfa kullanan hastalarda saf kırmızı kan hücresi aplazisi görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak, stabilizanlar sebebiyle insan serum albüminin formunun değişmesi düşünülmektedir [68].

- ✓ Somatropin biyobenzer maddesini içeren bazı ilaçlar yetkili otoritenin talebi üzerine piyasadan çekilmiştir.
- ✓ Biyobenzer bir insülin, imalat sürecinin yetersiz validasyonu, hipoglisemi riski, benzer farmakokinetik parametreler gösterip benzer farmakodinamik profil göstermemesi, sınırlı immünojenite verileri ve yeterince duyarlı olmaması gibi sebeplerle piyasadan çekilmiştir [69].
- ✓ Biyobenzer bir filgrastim, referans ilaca yeteri kadar benzer olmaması nedeniyle 2011 yılında piyasadan çekilmiştir [28].
- ✓ Pegfilgrastim adlı biyobenzer ürünün, kan konsantrasyonunun referans ürünle aynı olmaması ve iyi imalat uygulamalarının (GMP) eksik olması sebebiyle Ocak 2017'de piyasadan çekilmesine karar verilmiştir [70].

## SONUÇ

Biyolojik ve biyobenzer ürünler önemli bir kullanım alanı bulmuş olup sağlık için katkıları artarak devam edecektir [71]. Ancak bu ürünlerin güvenlilik durumu her zaman önemli bir konu olacaktır. Bu nedenle resmi otoritenin, firmaların ve araştırma kurum/ kuruluşlarının bu alanda imkan ve kabiliyetlerini geliştirmesi ve güncellemesi dikkate değer bir konu olarak değerlendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Yi D. Who Owns What? Private Ownership and the Public Interest in Recombinant DNA Technology in the 1970s. Isis 2011; 102(3): 446-474.
- [2] Daubenfeld T, Dassow J, Keßler M, et al. Understanding the market dynamics of biosimilars. J Bus Chem 2016; 13(1): 33-46.
- [3] Lindgren, C (Haziran 2014). EvaluatePharma World Preview 2014, Outlook to 2020 1-39. 4 Mayıs 2017 tarihinde <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/EP240614.pdf> adresinden erişildi.
- [4] Krishnan A, Mody R, Malhotra H. Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. Biosimilars 2015; 5: 19-32.
- [5] Urquhart, L. (Haziran 2016) EvaluatePharma World Preview 2016, Outlook to 2022. 1-39. 4 Mayıs 2017 tarihinde <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf> adresinden erişildi.
- [6] Jacoby, R. (2015) Deloitte. Advanced Biopharmaceutical Manufacturing : An Evolution Underway. 4 Mayıs 2017 tarihinde <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-advanced-biopharmaceutical-manufacturing->

white-paper-051515.pdf adresinden erişildi.

- [7] Baldo, BA . (2016). Safety of Biologics Therapy 610-623. 4 Mayıs 2017 tarihinde <https://books.google.com.tr/books?id=053VDAAAQBAJ&pg=PA26&lpg=PA26&dq=Baldo+BA.+Safety+of+Biologics&source=bl&ots=P9WINaga9v&sig=4H5ejbKykcyL2OTWaAr2RFxVvSY&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwiXhdPwk-PVAhWLYVAKHYUvCxsQ6AEIMDAB#v=onepage&q=Baldo%20BA.%20Safety%20of%20Biologics&f=false> adresinden erişildi.
- [8] Date, B. (2012). Learning from History: Making Biosimilars a Reality. 4 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.genengnews.com/media/pdf/529627-slide-deck-complete.pdf> adresinden erişildi.
- [9] Bas TG, Oliu Castillo C. Biosimilars in Developed and Developing East and Southeast Asian Countries: Japan, South Korea, and Malaysia-Overview, Evolution, and Regulations Assessment. Biomed Res Int 2016; 2016: 1-12.
- [10] Antibody Basics - The Proteintech Blog. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://blog.ptglab.com/index.php/antibody-basics/> adresinden erişildi.
- [11] Antibody Basics - The Proteintech Blog. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://blog.ptglab.com/index.php/antibody-basics/>. adresinden erişildi.
- [12] Antibody Structure and Properties. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.prosci-inc.com/resources/antibody-development-guide/antibody-structure-and-properties/> adresinden erişildi.
- [13] Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. Circulation 2013; 127(22): 2222-2230.
- [14] GaBI Online (2017, 7 Haziran) Biosimilars approved in Europe Home. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe> adresinden erişildi.
- [15] Page loading - ClinicalKey. 8 Mayıs 2017 tarihinde [https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-3345](https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3345) adresinden erişildi.
- [16] Blair E. Different Types of Insulin | Joslin Diabetes Center. 8 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.joslin.org/info/insulin\\_a\\_to\\_z\\_a\\_guide\\_on\\_different\\_types\\_of\\_insulin.html](http://www.joslin.org/info/insulin_a_to_z_a_guide_on_different_types_of_insulin.html) adresinden erişildi.
- [17] Somatropin (Professional Patient Advice). 8 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.drugs.com/ppa/somatropin.html> adresinden erişildi.
- [18] Somatropin, rh-GH - ClinicalKey. 8 Mayıs 2017 tarihinde [https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-1564](https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-1564) adresinden erişildi.
- [19] Page loading - ClinicalKey. 8 Mayıs 2017 tarihinde [https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-227](https://www.clinicalkey.com.lproxy.yeditepe.edu.tr/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-227) adresinden erişildi.
- [20] Heparin - FDA prescribing information, side effects and uses. 8 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.drugs.com/pro/heparin.html> adresinden erişildi.

- [21] Tosun S. İnterferonlar. 5 Aralık 2016 tarihinde [www.vhsd.org](http://www.vhsd.org) adresinden erişildi.
- [22] İnterferon alfa - Drug Information - Chemocare. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/interferon-alfa.aspx> adresinden erişildi.
- [23] Filgrastim, Filgrastim-sndz, Tbo-filgrastim Injection: MedlinePlus Drug Information. 13 Şubat 2017 tarihinde <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a692033.html> adresinden erişildi.
- [24] Caselli D, Cesaro S, Arico M. Biosimilars in the management of neutropenia: Focus on filgrastim. *Biol Targets Ther* 2016; 10: 17-22.
- [25] Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int* 2016; 36(5): 613-625.
- [26] (2016) European Medicines Agency. European Medicines Agency - Multidisciplinary -Multidisciplinary: biosimilar. 13 Şubat 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#)
- [27] Bogaert P, Lietzan E, Sim L. Biosimilar regulation : important considerations and global developments. *Life Sci Handb* 2011.
- [28] Banthia V. Note Biosimilar Regulation : Bringing the United States Up To Speed with Other Markets. *Minnesota J Law, Sci Technol* 2015; 16(2): 879-916.
- [29] Christl L. (2016) Overview of the regulatory pathway and FDA's guidance for the development and approval of Biosimilar products in the US. 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM431118.pdf> adresinden erişildi.
- [30] Chance BK. US Biosimilar Guidelines : Summary and Insights. 2012; 351: 1-5.
- [31] Lim S. (2013). Biosimilar Biological Products 2013 Clinical Investigator Course Overview of Presentation Biological products Biosimilar biological products. 8 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.fda.gov/downloads/Training/ClinicalInvestigatorTrainingCourse/UCM378510.pdf> adresinden erişildi.
- [32] FDA. (2015). Information for Healthcare Professionals (Biosimilars). 8 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm241719.htm> adresinden erişildi.
- [33] U.S. Food and Drug Administration. Information on Biosimilars. *Inf Biosimilars*. (2016). 10 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/> adresinden erişildi.
- [34] EMA. (2012, Kasım). Questions and answers on generic medicines. 7 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500012382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf) adresinden erişildi.
- [35] Regulatory E, Task I. (2008).Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan. 4 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf> adresinden erişildi.

- [36] Japan Generic Medicines Association. (2009, 4 Mart) Guideline for the quality, safety and efficacy of follow-on biological medicinal products. 7 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.jga.gr.jp/english/wp-content/uploads/sites/4/2011/03/Interim\\_Translation\\_of\\_Notification\\_0304007Follow-on\\_Biologics1.pdf](http://www.jga.gr.jp/english/wp-content/uploads/sites/4/2011/03/Interim_Translation_of_Notification_0304007Follow-on_Biologics1.pdf) adresinden erişildi.
- [37] Arato T. Japanese regulation of biosimilar products: past experience and current challenges. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(1): 30-40.
- [38] Arato T. (2011). Recent Regulations of Biosimilars in Japan. 7 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.pbwt.com/content/uploads/2016/09/000163979.pdf> adresinden erişildi.
- [39] Brennan BZ. (2016) Regulatory Explainer : Everything You Need to Know About Biosimilars What is a Biosimilar ? Why are Biosimilars Different From Generics ?. 4 Mayıs 2017 tarihinde <http://raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/08/10/25569/Regulatory-Explainer-Everything-You-Need-to-Know-About-Biosimilars/> adresinden erişildi.
- [40] Kishioka Y. Regulatory Framework for Biotherapeutic Products including Similar Biotherapeutic Products. 1st Malaysia-Japan Symposium on Pharmaceutical Regulatory System, March 10-11, 2015, Kuala Lumpur, Malaysia, Congress Summary Book, 1-37.
- [41] Yamaguchi T, Arato T. Quality, safety and efficacy of follow-on biologics in Japan. *Biologicals* 2011; 39(5): 328-332.
- [42] Framework R. Fact Sheet : Biosimilars. 2016:1-5.
- [43] Drugs B. (2016, 14 Aralık) Guidance Document Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. 1 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs.html> adresinden erişildi.
- [44] Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, et al. Health Canada/BIOTECanada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars). *Biologicals* 2012; 40(6): 517-527.
- [45] Home - GaBI Online. (2014). Generics and Biosimilars Initiative. 1 Aralık 2016 tarihinde <http://www.gabionline.net/Guidelines/Canadian-guidelines-for-subsequent-entry-biologics> adresinden erişildi.
- [46] Pandya N. (2014).Regulation of Subsequent Entry Biologics 147-158. 1 Aralık 2016 tarihinde [http://www.raps.org/uploadedFiles/PDF\\_Assets/Canadian%20Fundamentals,%20Ch.%2019.pdf](http://www.raps.org/uploadedFiles/PDF_Assets/Canadian%20Fundamentals,%20Ch.%2019.pdf) adresinden erişildi.
- [47] Caro-moreno J, Enciso-zuluaga M, Anaya J. Similar biotherapeutic products in Latin America . Regulation and opportunities for patients with autoimmune diseases. *Biosimilars* 2013; 3: 1-17.
- [48] İskit, PAB. {2016, 22 Şubat). Biyobenzer kavramı ve Türkiye ' de biyobenzerler Biyolojik tıbbi ürünler Purifikasyon-Kromatografi Purifikasyon-Kromatografi Bioreaktör Biyobenzer Tıbbi Ürün. 1 Aralık 2016 tarihinde <https://www.cocukendokrin diyabet.org/attachments/article/753/>

EK-3%20Alperl%CC%87skitsunum.pdf adresinden erişildi.

- [49] Müdürlüğü İ ve EG. (2008, 07 Ağustos). Biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz. 1 Aralık 2016 tarihinde <http://www.tisd.org.tr/mevzuatDetay.asp?yonid=79> adresinden erişildi.
- [50] Dal, OH, Karadoğan M, Sezer AD. Biyobenzerler: Kavramlar ve Ruhsatlandırma Süreçleri. *Marmara Pharm J* 2015; 19(3): 252-258.
- [51] McDonald, G. (2016, 17 Mart). Dr Reddy's teams with API firm TR-Pharma to launch biosimilars in Turkey. 7 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Dr-Reddy-s-teams-with-API-firm-TR-Pharma-to-launch-biosimilars-in-Turkey> adresinden erişildi.
- [52] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 1 Ocak 2017 tarihinde <http://www.titck.gov.tr/Ilac/BiyolojikBiyoteknolojik#> adresinden erişildi.
- [53] Drug Development Stages | NMT Pharmaceuticals. 13 Şubat 2017 tarihinde <http://nmtpharma.com/en/drug-development-stages/> adresinden erişildi.
- [54] World Health Organization (2009, 23 Ekim). Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 7 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/Biotherapeutics\\_For\\_Web\\_22april2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/Biotherapeutics_For_Web_22april2010.pdf) adresinden erişildi.
- [55] Chow S, Endrenyi L, Lachenbruch P, et al. Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. *Biosimilars* 2011; 1: 13-26.
- [56] FDA. (2013, 17 Haziran) Overview of Biological Products. 7 Mayıs 2017 tarihinde <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/transparency/basics/ucm356666.pdf> adresinden erişildi.
- [57] EMEA. (2007, 19 Temmuz). Guideline on Comparability of Biotechnology-derived Medicinal Products After a Change in the Manufacturing Process. 7 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf) adresinden erişildi.
- [58] Yamaguchi T. (2009, 28 Eylül). Quality , Safety and Efficacy of Follow-on Biologics. 7 Mayıs 2017 tarihinde <http://www.diaglobal.org/productfiles/20586/2.2%20teruhide%20yamaguchi.pdf> adresinden erişildi.
- [59] ICH Expert Working Group. (2011, Haziran). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. 1 Aralık 2016 tarihinde [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S6\\_R1/Step4/S6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf). adresinden erişildi.
- [60] Central Drugs Standard Control Organization, Government of India. Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India. 6 Aralık 2016 tarihinde <http://cdsco.nic.in/writereaddata/Bio%20Similar%20Guideline.pdf> adresinden erişildi.
- [61] Huneycutt BJ, Gillespie E, Woollett GR. Clinical trials in the development of biosimilars: future considerations. *Biosimilars* 2015; 5: 49-63.
- [62] Calvo B, Zúñiga L. Risk Management Plan and Pharmacovigilance System - Biopharmaceuticals : Biosimilars. *Risk Manag Trends* 2009: 251-266.

- [63] FDA. (2016)The Drug Development Process > Step 3: Clinical Research 6 Aralık 2016 tarihinde <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405622.htm> adresinden erişildi.
- [64] Arcangelo VP, Peterson AM. (3013).Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Volume 536. 6 Aralık 2016 tarihinde [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=EaP1yJz4fkEC&oi=fnd&pg=PA27&dq=Pharmacotherapeutics+for+Advanced+Practice:+A+Practical+Approach+Fourth+Edition&ots=3VudEFq9C9&sig=DdBtU2pb3nszyQC6wuamcqliQAK&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Pharmacotherapeutics](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=EaP1yJz4fkEC&oi=fnd&pg=PA27&dq=Pharmacotherapeutics+for+Advanced+Practice:+A+Practical+Approach+Fourth+Edition&ots=3VudEFq9C9&sig=DdBtU2pb3nszyQC6wuamcqliQAK&redir_esc=y#v=onepage&q=Pharmacotherapeutics) adresinden erişildi.
- [65] WHO. (2015). Pharmacovigilance. 6 Mayıs 2017 tarihinde [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/) adresinden erişildi.
- [66] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (1994, 27 Ekim). Harmonised Tripartite Guideline: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2a. Effic Guidel. 6 Şubat 2017 tarihinde [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf) adresinden erişildi.
- [67] European Medicines Agency. (2013, 1 Ocak).Pharmacovigilance.Medicines under additional monitoring. 16 Şubat 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000365.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp) adresinden erişildi.
- [68] Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: Regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs* 2011; 71(12): 1527-1536.
- [69] Jimenez AG, Brake B. (2011, 30-31 Mayıs). Biosimilars in the European Union - regulatory perspectives. 16 Şubat 2017 tarihinde [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/Training/ASEAN\\_Q5C\\_workshop\\_May\\_2011/SESSION\\_IVa\\_Biosimilars.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/ASEAN_Q5C_workshop_May_2011/SESSION_IVa_Biosimilars.pdf) adresinden erişildi.
- [70] Home GaBI Online. (2014). Generics and Biosimilars Initiative. 16 Şubat 2017 tarihinde <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Sandoz-withdraws-biosimilar-pegfilgrastim-application> adresinden erişildi.
- [71] Vural İ. Türk Farmakopesi biyolojik ürünleri. *Türk Farmakopesi Dergisi* 2016; 1(1): 74-77.



## UYARI İMLEKLERİ-1. SAĞLIK ve GÜVENLİK UYARI İMLEKLERİ

Yalçın ÖZKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara.

**Sorumlu Yazar:** Yalçın ÖZKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara 06018 Ankara-Türkiye  
e-mail: yalcin.ozkan@sbu.edu.tr

Geliş tarihi: 20.08.2017, Kabul tarihi 17.10.2017

*Sözün bilmiş, tedbirle görülür dünyanın işi. Karacaoğlan.*

*Bir zincir ancak en zayıf halkası kadar güçlüdür. Yaşanan olaylardan ders alınmalıdır.*

### ÖZET

Sağlıklı ve güvenli bir ortamda çalışabilme hakkı en temel insan haklarından birisi ve en önemlisidir. Sağlıklı ve güvenli bir çalışma ortamının oluşturulması çalışma hayatının öncelikli şartı ve tüm sosyal tarafların ortak sorumluluğunda olan bir kavramdır. Sağlık ve güvenliğin standart bir şekilde uygulanabilmesi ve yasal dokümanlarla etkin şekilde sağlanabilmesi için; amacı, etkinliği veya durumu yönlendiren levha, renk, sesli ve/veya ışıklı uyarı, sözlü iletişim veya el-kol işareti yoluyla bilgi veren, uyarıcı ya da talimat veren sağlık ve güvenlik uyarı imlekleri geliştirilmiştir. Tüm ülkeler ve kurumlar bu kavramları sağlayıcı ve uygulayıcı çalışmalar yürüterek çalışanlarının sağlıklı ve güvenli koşullarda olabilmelerini sağlamayı hedeflemektedirler. Bu çalışmada iş sağlığı ve güvenliği konularında kullanılan uyarı imleklerinin çeşitleri amaçları ve kullanımları hakkında bilgilendirmeler yapılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sağlık, Güvenlik, Uyarı imlekleri.

## WARNING SIGNS-1. HEALTH AND SAFETY WARNING SIGNS

### ABSTRACT

The right to work in a healthy and safe environment is one of the most fundamental human rights and the most important. Establishing a healthy and safe working environment is a prerequisite for working life and a shared responsibility of all social partners. In order for health and safety to be

implemented in a standard way and to be provided effectively with legal documents, health and safety alert notifications have been developed which give information by means of signs, colors, voiced and/or illuminated warning, verbal communication or hand-arm signals, which direct the purpose, activity or the situation. Countries and institutions carry out these concepts and to ensure that their employees are able to be in a healthy and safe environment. In this study, it was aimed to inform about the aims and uses of warning signs used in occupational health and safety issues.

**Key words:** Health, Safety, Warning signs.

## GİRİŞ

Çalışanların iş sağlığı ve güvenliğinin en etkin şekilde sağlanabilmesi için kanun, yönetmelik, yönerge standart gibi birçok yasal doküman oluşturulmuştur [1-9]. Bu yasal dokümanlar kapsamında kurumlar çalışma alanlarında sağlıklı ve güvenli çalışma ortamlarının oluşturulması için gerekli önlemleri almakla yükümlüdürler. Çalışanların sağlıklarını, sosyal, ruhsal, bedensel olarak en üst düzeyde sürdürülebilmesini sağlamak; işin yapılmasıyla ilgili oluşabilecek tehlikelerden, sağlığa zarar verebilecek tüm koşullardan korunabilmek hedeflenmektedir.

## SAĞLIK ve GÜVENLİKTE YASAL DOKÜMANLAR

Türkiye’de iş sağlığı ve güvenliğinin tam olarak uygulanabilmesi için yasal birçok doküman yürürlükte [1-9]. Ayrıca birçok kurum uygulamaları sırasında kullanılmak üzere bazı dokümanlar hazırlayarak sağlık ve güvenliğin üst düzeyde uygulanabilmesini sağlayıcı çalışmalar yapmaktadır. Sağlık ve Güvenlik yasal dokümanları şunlardır:

- 4857 sayılı İş Kanunu (10 Haziran 2003 tarihli ve 25134 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan),
- 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu (30 Haziran 2012 tarihli ve 28339 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan),
- İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetmeliği (09 Aralık 2003 tarihli ve 25311 Resmi Gazetede yayımlanan),
- Sağlık ve Güvenlik İşaretleri Yönetmeliği (11 Eylül 2013 tarihli ve 28762 sayılı Resmi Gazete yayımlanan),
- İş Sağlığı ve Güvenliği ve Güvenliği Kurulları Hakkında Yönetmelik (18 Ocak 2013 tarihli ve 28532 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan),
- Türk Standartları Enstitüsünün 13 Kasım 2014 Kabul Tarihli, TS18001 Numaralı “İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemleri-Şartlar” başlıklı Türk Standardı.
- Türk Standartları Enstitüsünün 25 Haziran 2014 Kabul Tarihli, TS18002 Numaralı “İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemleri-TS 18001 Uygulama Kılavuzu” başlıklı Türk Standardı.
- 24 Haziran 1992 tarihli ve 92/58/EEC sayılı Avrupa Birliği Parlemtosu ve Konsey Direktifi,
- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı’nın 2014 tarihli ve Yayın No: 12 numaralı “Avrupa Birliği’nde İş Sağlığı ve Güvenliği” Dokümanı.

## SAĞLIK ve GÜVENLİĞİN SAĞLANMASININ AMACI

Çalışma alanlarında sağlıklı ve güvenli çalışma ortamlarının oluşturulması için gerekli önlemleri almakla yükümlü olan kurumlar;

Çalışma ortamlarında var olabilecek tehlikeleri azaltmayı,

Riskleri en alt düzeye indirebilmek için çalışanı iş kazaları ve meslekleri gereği olası etkileşimlerden (maruziyet) korumayı,

Çalışma ortamı güvenliğini sağlayarak, zamanın ve kişisel başarımın en üst düzeyde verimlilikte kullanılmasını sağlamayı,

Çalışma ortamlarındaki her türlü araç, gereç ve malzeme ile bina güvenliğini risk altında tutabilecek diğer unsurların güvenlik denetimini yapabilmeyi,

İşyeri çevresinin de sağlıklı ve güvenli alanlar olarak kalmasını sağlayabilecek önlemler almayı amaçlamaktadırlar.

## SAĞLIK ve GÜVENLİĞİN SAĞLANMASININ HEDEFİ

İş Kanunu ile ve İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetmeliğinin ilgili maddeleri kapsamında çalışma ortamlarında sağlıklı ve güvenli çalışma ortamının oluşturulabilmesi hedeflenmelidir. Bu hedef doğrultusunda çalışma ortamlarında gerekli tüm önlemler ve çalışmalar yapılarak çalışanlar yasal hak ve sorumlulukları konusunda bilgilendirilmelidir. Çalışanların karşılaşabilecekleri meslek riskleri ve bunlarla ilgili alınması gerekli önlemler konusunda eğitim programları hazırlanmalıdır. Hazırlanan eğitim programlarının etkin şekilde düzenlenmesi, çalışanların bu programlara katılımlarının sağlanması ve verilecek eğitimler için uygun yer, araç ve gerecin sağlanması sürdürülebilir olmalıdır.



## SAĞLIK ve GÜVENLİK İMLEKLERİ ve ÖNEMİ

İş Kanunu, İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetmeliği ve ilgili diğer tüm yasal dokümanların ilgili maddeleri kapsamında çalışma ortamlarında sağlıklı ve güvenli çalışma ortamının oluşturulabilmesi için bu alanlarda kullanılabilecek sağlık ve güvenlik imleklerinin uygulanması ile ilgili en az düzeyde uygulanması gereken gereklilikleri belirlemek amacıyla Sağlık ve Güvenlik İşaretleri Yönetmeliği yayımlanmıştır [1, 3, 4].

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu ilgili maddeleri gereği çalışma ortamlarında gerçekleştirilen risk değerlendirmeleri sonucu; ortamlardaki risklerin ortadan kaldırılamadığı veya toplu korumaya yönelik önlem, yöntem veya süreçlerle yeterince azaltılamadığı durumlarda, Sağlık ve Güvenlik İşaretleri Yönetmeliğinde yer aldığı şekliyle sağlık ve güvenlik imlekleri bulundurulur ve uygun yerlerde kullanılması sağlanır. Ayrıca bu imlekler konusunda çalışanlar veya temsilcileri bilgilendirilir. İmleklerin anlamları ve gerektirdiği davranış biçimleri hakkında eğitimler verilir [2, 4].

## SAĞLIK ve GÜVENLİK İMLEKLERİNİN ULUSLARARASI DURUMU

İş sağlığı ve güvenliği konusunda tüm ülkeler benzer uygulamalar ve düzenlemelerle çalışma ortamlarında sağlık ve güvenliğin en iyi düzeyde uygulanabilmesi için uyarı imleklerini kullanmaktadırlar [10-11]. Bu ülkelerden bazılarında ait örnek dokümanlar Şekil – 1’de yer almaktadır.







Signification	Forme et couleurs des panneaux	Exemple
Interdiction	Rond à pictogramme noir sur fond blanc, cerclé et banni de rouge à 45° (le rouge doit recouvrir au moins 35 % de la surface du panneau)	 Eau non potable
Avertissement ou indication	Triangle à pictogramme noir sur fond jaune, avec bordure noire (le jaune doit recouvrir au moins 50 % de la surface du panneau)	 Danger général
Obligation	Rond à pictogramme blanc sur fond bleu (le bleu doit recouvrir au moins 50 % de la surface du panneau)	 Protection obligatoire de la vue
Sauvetage et secours	Carré ou rectangle à pictogramme blanc sur fond vert (le vert doit recouvrir au moins 50 % de la surface du panneau)	 Chaire
Matériel ou équipement de lutte contre l'incendie	Rectangle ou carré à pictogramme blanc sur fond rouge (le rouge doit recouvrir au moins 50 % de la surface du panneau)	 Extincteur

Source: INRS



### 例外的に SDS やラベルを提供しなくてもよい製品

※ 以下の該当する製品には SDS やラベルを提供する必要はありません。



Επιλογή ΠΙ	ΜΑΤ	Σημάδι	Κανονιστική Οδηγία	Παρατήρηση
	Προστατευτική ή βαριά εργασία, χρήση από ειδικούς κλιβάνους, σκελετωμένα και παρόμοια		EN 1049-1,2,3 EN 13034,2005-A1,2009 EN ISO 13962-1 EN ISO 13962-2 EN ISO 15239-2001 EN ISO 15239-2006 EN 340-2003 EN 464-2004	Χρήση αποκλειστικά στη βίαιη εργασία. Παρόμοιος κλιβάνος σε σκηνικό με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
	Υπερβάρια εργασία από ειδικούς κλιβάνους με σκελετωμένα ή βαριά φορτία κίνησης		EN 11287-2007 EN ISO 20345-2001 EN 13832-1-2006 EN ISO 20344-2001	Προ σκελετωμένα ή βαριά φορτία, να ακολουθείται το εγχειρίδιο.

F.- Στοιχισμένο μέτρο εκτόξευσης

Μέτρο εκτόξευσης	Κανονιστική Οδηγία	Μέτρο εκτόξευσης	Κανονιστική Οδηγία
	ANSI Z358-1 ISO 3864-1:2002		EN 12 899 ISO 3864-1:2002

Επίπεδο	Γεωμετρικός Φόρος	Χρωματική απόχρωση	Συμβολική σημασία
Προειδοποιητικό σημείο	Κύκλος ή ομοαξονική κωνική	Κίτρινη	Ταπεινωμένη σκελετωμένη κωνική ή αλυσίδα
Προειδοποιητικό σημείο	Τριγωνικό	Κίτρινη	Προειδοποιητικό ή κωνική απόχρωση, Ουδέτερο, Πυρροειδές
Προειδοποιητικό σημείο	Κύκλος	Κίτρινη	Προειδοποιητικό ομοαξονική κωνική ή ομοαξονική απόχρωση
Βασική σκελετωμένη ή ομοαξονική	Καθίστη ή ομοαξονική	Κίτρινη	Ομοαξονική ή ομοαξονική κωνική ή ομοαξονική απόχρωση, ή ομοαξονική
Προειδοποιητικό σημείο ή κωνική ομοαξονική ή ομοαξονική	Καθίστη ή ομοαξονική	Κίτρινη	Ομοαξονική ή ομοαξονική κωνική ή ομοαξονική απόχρωση, ή ομοαξονική
Υποδεικνυτικό σημείο	Καθίστη ή ομοαξονική	Κίτρινη	Ομοαξονική ή ομοαξονική κωνική ή ομοαξονική απόχρωση, ή ομοαξονική

Şekil 1. Uluslararası sağlık ve güvenlik imlek örnekleri.

## SAĞLIK ve GÜVENLİK İMLEKLERİ ve GENEL GEREKLER

Sağlık ve güvenlik imlekleriyle ilgili tüm ayrıntılar ve gerekler Sağlık ve Güvenlik İşaretleri Yönetmeliğinde belirlenmiştir. En alt düzeyde taşınması gereken özellikler ve kullanım yerleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır. İmlek çeşitleri iki ana gruba ayrılır [4].

### 1. Sabit ve Kalıcı İmlekler

Sabit ve kalıcı imlekler; yasaklamalar, uyarılar ve yapılması zorunlu işler ile acil kaçış yollarının ve ilk yardım bölümlerinin yerlerinin belirtilmesi ve tanınması, taşıyıcı ve boruların belirlenmesi, engellere çarpma veya düşme riski olan yerlerin belirtilmesi, trafik yolları güvenlik durumunun belirlenmesi için kullanılırlar.

### 2. Geçici İmlekler

Geçici imlekler; tehlike sinyali vermek, gerekli önlemlerin alınması için ilgili kişinin çağırılması ve çalışanların acil tahliyesi için ışıklı işaretler, sesli sinyaller ve/veya sözlü iletişimin sağlanabilmesi, tehlikeye neden olabilecek ya da tehlikeli manevralar yapan kimseleri yönlendirmek için el işaretleri ve/veya sözlü iletişim sağlanabilmesi için kullanılırlar.

Sağlık ve güvenlik imleklerinin kullanılması sırasında renklerin anlam, amaç, talimat ve bilgileri Tablo-1'de verilmiştir.

## SAĞLIK ve GÜVENLİK İMLEKLERİ LEVHALARININ ÖZELLİKLERİ

Sağlık ve güvenlik imlek levhaları; yalın temel ayrıntıları içermeli, kullanıldıkları ortama uygun, darbeye ve hava koşullarına dayanıklı malzemeden yapılmalı, boyutları ile kolorimetrik ve fotometrik özellikleri, bunların kolayca görülebilir ve anlaşılabilir olmalarını sağlayabilir özelliklerde olmalı, özel bir tehlike olan yerlerin ve tehlikeli cisimlerin hemen yakınına, genel tehlike olan yerlerin girişine, engeller dikkate alınarak, görüş seviyesine uygun yükseklik ve konumda, iyi aydınlatılmış, erişimi kolay ve görünür bir şekilde yerleştirilerek kullanılmalıdır. Sağlık ve Güvenlik İmlek Levhaları üç çeşittir [4].



**Tablo 1.** Sağlık ve güvenlik imleklerinin kullanılması sırasında renklerin anlam, amaç, talimat ve bilgileri.

Renk	Anlamı veya Amacı	Talimat ve Bilgi
<b>Kırmızı</b>	Yasak işareti	Tehlikeli hareket veya davranış
	Tehlike alarmı	Dur, kapat, düzeneği acil durdur, tahliye et
	Yangınla mücadele malzemeleri	Malzemelerin yerinin gösterilmesi ve tanımlanması
<b>Sarı</b>	Uyarı işareti	Dikkatli ol, önlem al, kontrol et
<b>Mavi (1)</b>	Zorunluluk işareti	Özel bir davranış ya da eylem Kişisel koruyucu donanım kullan
<b>Yeşil</b>	Acil çıkış, ilk yardım işareti	Kapılar, çıkış yerleri ve yolları, malzemeler, tesisler
	Tehlike yok	Normale dön
<b>(1) Mavi:</b>	Sadece dairevi bir şekil içinde kullanıldığında emniyet rengi olarak kabul edilir.	
<b>(2) Parlak turuncu:</b>	Emniyet işaretleri dışında sarı yerine kullanılabilir. Özellikle zayıf doğal görüş şartlarında floresan özellikli bu renk çok dikkat çekicidir.	

## 1. Yasaklayıcı İmlekler



















Yasaklayıcı imleler, daire biçiminde, beyaz zemin üzerine siyah şekil, kırmızı çerçeve ve diyagonal çizgi (kırmızı kısımlar işaret alanının en az % 35'ini kapsar) içermektedir. Yasaklayıcı imlek örnekleri Şekil-2'dedir.

		
Sigara İçilmez	Sigara içmek ve açık alev kullanmak yasaktır	Yaya giremez
		
Suyla söndürmek yasaktır	İçilmez	Yetkisiz kimse giremez
		
İş makinası giremez	Dokunma	

**Şekil 2.** Yasaklayıcı imlek örnekleri.

## 2. Uyarı İmlekleri

Uyarı imlekleri, üçgen şeklinde, sarı zemin üzerine siyah şekil, siyah çerçeve (sarı kısımlar işaret alanının en az % 50'sini kapsar) içermektedir. Uyarı imlek örnekleri Şekil-3'ü dendir.

		
Parlayıcı madde veya yüksek ısı	Patlayıcı madde	Toksik (Zehirli) madde
		
Aşındırıcı madde	Radyoaktif madde	Asılı yük
		
İş makinası	Elektrik tehlikesi	Tehlike
		
Lazer ışını	Oksitleyici madde	İyonlaştırıcı olmayan radyasyon
		
Kuvvetli manyetik alan	Engel	Düşme tehlikesi
		
Biyolojik risk	Düşük sıcaklık	Zararlı veya tahriş edici madde

Şekil 3. Uyarı imlek örnekleri.

### 3. Emredici İmlekler

Emredici imlekler, daire biçiminde, mavi zemin üzerine beyaz şekil (mavi kısımlar işaret alanının en az % 50'sini kapsar) içermektedir. Emredici imlek örnekleri Şekil-4'dedir.

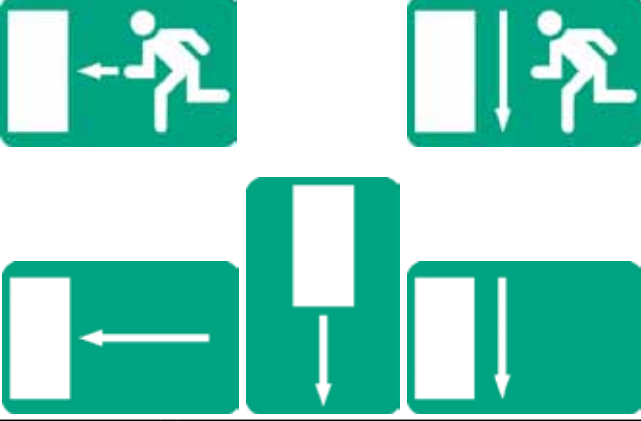






		
Gözlük kullan	Baret tak	Eldiven giy
		
Maske kullan	İş ayakkabısı giy	Yaya yolunu kullan
		
Koruyucu elbise giy	Yüz siperi kullan	Emniyet kemeri kullan
		
Kulak koruyucu tak	Genel emredici işaret (gerek- tiğinde başka işaretle birlikte kullanılacaktır)	

Şekil 4. Emredici imlek örnekleri.

### 4. Acil Çıkış ve İlk Yardım İmlekleri

Acil çıkış ve ilkyardım imlekleri, dikdörtgen veya kare biçiminde, yeşil zemin üzerine beyaz şekil (yeşil kısımlar işaret alanının en az % 50'sini kapsar) içermektedir. Acil çıkış ve ilkyardım imlek örnekleri Şekil-5' dir.



		
Acil çıkış ve kaçış yolu		
		
Yönler (Yardımcı bilgi imleği)		
		
İlk Yardım	Sedye	Güvenlik duşu
		
Göz duşu	Acil yardım ve ilk yardım telefonu	

Şekil 5. Acil çıkış ve ilkyardım imlek örnekleri.

### 5. Yangınla Mücadele İmlekleri

Yangınla mücadele imlekleri, dikdörtgen veya kare biçiminde, kırmızı zemin üzerine beyaz şekil (kırmızı kısımlar işaret alanının en az % 50'sini kapsar) içermektedir. Yangınla mücadele imlek örnekleri Şekil-6' dadır.

			
Yangın Hortumu	Yangın Merdiveni	Yangın Söndürme Cihazı	Acil Yangın Telefonu
			
Yönler (Yardımcı bilgi imleği)			

Şekil 6. Yangınla mücadele imlek örnekleri.

## SONUÇ

Sağlık ve Güvenlik imlekleri kullanıldıkça önemi artan önemi arttıkça kullanımı etkinleşen kavramdır. Tüm çalışma alanlarında özellikle sağlık alanında yer alan çalışanlar, çalışma ortamlarında sağlık ve güvenlik imleklerinin kullanımına özen göstermeli, kullanımlarının daha bilinçli olması için eğitimler ve bilgilendirme etkinlikleri düzenlemelidir. Sağlık ve güvenlik imleklerinin etkin ve bilinçli kullanımıyla daha sağlıklı ve güvenli çalışma ortamlarının oluşturulabileceği değerlendirilmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] 4857 sayılı İş Kanunu (10 Haziran 2003 tarihli ve 25134 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan).
- [2] 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu (30 Haziran 2012 tarihli ve 28339 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan).
- [3] İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetmeliği (09 Aralık 2003 tarihli ve 25311 Resmi Gazetede yayımlanan).
- [4] Sağlık ve Güvenlik İşaretleri Yönetmeliği (11 Eylül 2013 tarihli ve 28762 sayılı Resmi Gazete yayımlanan).
- [5] İş Sağlığı ve Güvenliği ve Güvenliği Kurulları Hakkında Yönetmelik (18 Ocak 2013 tarihli ve 28532 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan).
- [6] Türk Standartları Enstitüsünün 13 Kasım 2014 Kabul Tarihi, TS18001 Numaralı "İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemleri-Şartlar" başlıklı Türk Standardı.
- [7] Türk Standartları Enstitüsünün 25 Haziran 2014 Kabul Tarihi, TS18002 Numaralı "İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemleri-TS 18001 Uygulama Kılavuzu" başlıklı Türk Standardı.
- [8] 24 Haziran 1992 tarihli ve 92/58/EEC sayılı Avrupa Birliği Parlamentosu ve Konsey Direktifi.
- [9] T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'nın 2014 tarihli ve Yayın No: 12 numaralı "Avrupa Birliği'nde İş Sağlığı ve Güvenliği" Dokümanı.
- [10] 02.10.2017 tarihinde [https://www.durostick.gr/Content/Files/PDSFS/MSDS-GR/MSDS\\_DUROFIX\\_GR.pdf](https://www.durostick.gr/Content/Files/PDSFS/MSDS-GR/MSDS_DUROFIX_GR.pdf) adresinden erişildi.
- [11] 02.10.2017 tarihinde [http://www.sante-securite-paca.org/risques\\_prevention/organisation\\_du\\_travail/pdf/affichage\\_signalisation\\_en\\_entreprise.pdf](http://www.sante-securite-paca.org/risques_prevention/organisation_du_travail/pdf/affichage_signalisation_en_entreprise.pdf) adresinden erişildi.

## TRANSDERMAL SİSTEMLERE FARKLI BİR YAKLAŞIM: MİKROİĞNELER İLE İLAÇ UYGULAMALARI

Çetin TAŞ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etlik-Ankara

**Sorumlu Yazar:** Çetin TAŞ  
General Dr.Tevfik Sağlam Cd. 06010 Etlik / Ankara  
elmek: cetintas14@gmail.com

Geliş tarihi: 04.08.2017 / Kabul tarihi 25.10.2017

### ÖZET

Transdermal ilaç uygulamaları getirdiği birçok üstünlüğe rağmen uygulamalarında görülen bazı dezavantajlarından dolayı üzerinde en çok araştırma yapılan sahalardan bir tanesidir. Mikroİğneler ile ilaç uygulamaları son yıllarda bu alanda yapılan araştırmaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Mikron yapısındaki bu taşıyıcı sistemler katı, etken madde ile kaplanmış katı mikroİğneler, çözünen mikroİğneler ve içi boş mikroİğneler olarak gruplandırılabilir. Bireylerin mikroİğneleri, en az ağrı ve deneyimli bir personele ihtiyaç duymadan kendilerine uygulayabilmeleri en önemli avantajlarını oluşturmaktadır. Ayrıca çözünen mikroİğnelerin uygulama sonrası vücutta çözünmesi ve geride tıbbi bir atık bırakmaması, toplu ilaç uygulamalarında (aşı vb.) tıbbi atık kontrolünü ortadan kaldırması açısından son derece önemlidir. Mikroİğnelerin üretim sonrası kalite kontrol testlerinin standardizasyonunun sağlanamaması durumu ve laboratuvar boyutlarında yapılan üretimlerinin ölçek büyütülerek endüstriyel boyuta aktarılmasında yaşanacak sorunlar aşılması gereken önemli noktalardır. Hızla gelişen teknolojinin beraberinde getirdiği yenilikler ile adı geçen problem sahaları aşılabilecek ve yakın bir gelecekte mikroİğneler ile ilaç ve aşı uygulamaları ticari ürünler olarak piyasalardaki yerini alacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mikroİğneler, Katı mikroİğneler, Etken madde kaplanmış katı mikroİğneler, Çözünen mikroİğneler, İçi boş mikroİğneler

### A DIFFERENT APPROACH TO TRANSDERMAL SYSTEMS: DRUG DELIVERY WITH MICRONEEDLES

#### ABSTRACT

Transdermal drug usage has many advantages but due to its some drawbacks there are many studies

on this field. Drug application with microneedles has constituted a significant part in transdermal applications recent years. Microneedles are micron scale devices and can be categorized as solid, solid coated, dissolving and hollow microneedles. The most important advantages of these microneedles are self and painless administration by the patients. On the otherhand dissolving microneedles leave no biohazardous waste after application and this is an another important advantage especially for mass vaccination of large populations. The lack of standardized test methods for quality controls of these micron scale devices and scale up problems from laboratory production to industrialized size are the main drawbacks. But the developing technology will bring solutions to these issues, and drug or vaccine loaded microneedles will be available as commercialized marketed products in the future.

**Key Words:** Microneedles, Solid microneedles, Solid coated microneedles, Dissolving microneedles, Hollow microneedles

## GİRİŞ

Transdermal ilaç uygulamaları getirdiği birçok uygulama avantajına rağmen, her molekül için formüle edilememesi, hızlı farmakolojik cevabın alınmasındaki yetersizlikler gibi dezavantajlarından dolayı üzerinde çalışılma yapılması gereken araştırma sahalarından bir tanesidir[1]. İlk kuşak transdermal ilaç uygulamaları küçük molekül ağırlıklı, lipofilik ve düşük dozlu etken maddeler ile sınırlı kalmıştır. İkinci kuşak olarak geliştirilen uygulamalarda kimyasal penetrasyon artırıcılar kullanılmış, deri üzerinde gözenekler oluşturmayan ultrasonik ses dalgalarının kullanımı ve iyontofrez uygulamaları klinik ürünlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. İyontofrez ile ilaç verilmiş hızının kontrol edilebilmesi önemli bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Üçüncü kuşak uygulamalarda amaç derinin katmanlarına ilaçların hedeflenmesidir. Bu amaçla ısı ile soyma, mikrodermabrazyon, elektroporasyon, ultrasonik ses dalgalarının kullanımı ile gözenek oluşturma ve mikroİğneler sayılabilir [2].

## MİKROİĞNELER

Çocuklardan yetişkinlere kadar birçok kişide iğne ve onun uygulanması esnasında oluşturduğu ağrıya karşı bir korku vardır. Bu korkudan kurtulmak için birçok sistem ve uygulama şekli üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı da mikroİğneler ile ilaç uygulamaları üzerine yoğunlaşmıştır [3].

Mikroİğne kavramı ilk olarak 1970 yılında ortaya atılmış ve ilk patent 1976 yılında alınmasına rağmen 1998 yılına kadar bu sistemler üzerinde bilimsel çalışmalar yapılamamıştır. Bunun sebebi de mikron boyutlarındaki bu sistemlerin mikrofabrikasyonu ile ilgili problemlerin teknolojik yetersizlikler sebebi ile aşılabilmesidir. Mikroİğneler üzerinde yapılan çalışmalar ilk makalenin yayınlandığı 1998 yılından günümüze kadar her geçen yıl artarak devam etmektedir [4].

Mikroİğneler adından da anlaşılacağı gibi mikron boyutlarında olan iğne yapıları sistemlerdir. Uzunlukları birkaç yüz mikrondan 1 mm'ye kadar çıkabilir. Uç kısımları 1-50 µm kadar olup, taban kısımları 50-300 µm'dir [5]. Tek bir mikroİğne olarak üretilebilecekleri gibi birçok mikroİğnenin bir arada bulunduğu dizilim şeklinde de tasarımları yapılabilir [6]. Mikroİğneler silikon, cam, metal ve polimerler gibi çok çeşitli malzemeler kullanılarak üretilebilir [7].

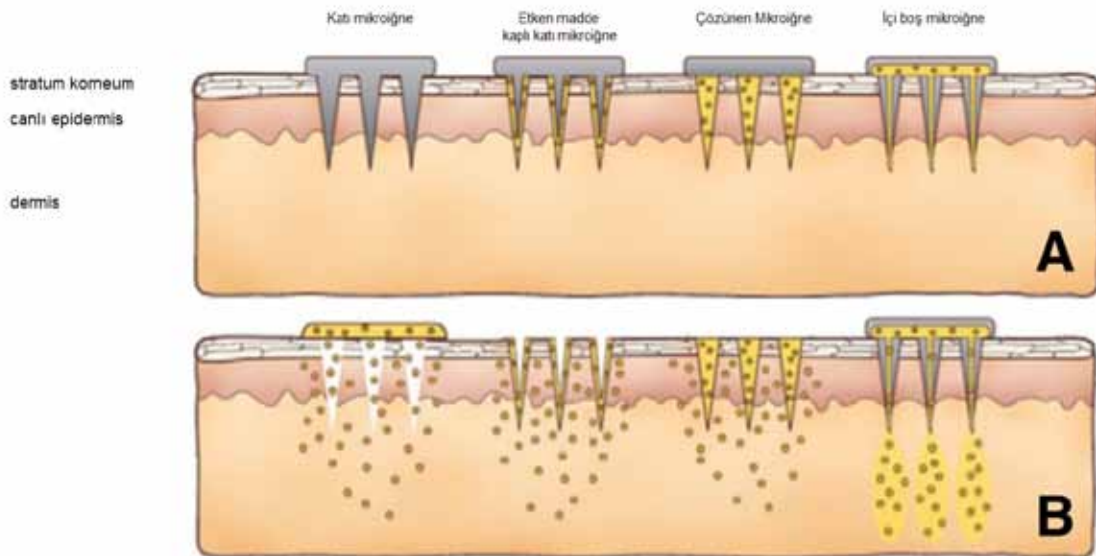
Mikroİğneler ile ilaç uygulamalarının avantajları şunlardır [6]:

- a) Hidrofilik ve büyük molekül ağırlıklı etken maddeler ile uygulanabilir,
- b) Kolay ve iğne korkusu olmadan ağrısız uygulama,
- c) İlk geçiş etkisi yoktur,
- d) Enjeksiyon bölgesi hipodermik iğneler ile yapılan uygulamalara göre daha çabuk iyileşir,
- e) Hipodermik iğnelere kıyasla düşük enfeksiyon riski,
- f) Etken madde salımının denetim altına alınabilmesi,
- g) Uzun süreli uygulamalarda ödem ve eritem olmaksızın uygulanması mümkündür.

Bu avantajların yanı sıra karşımıza çıkan dezavantajlar da şu şekilde sıralanabilir [8].

- a) Uygulanan deri katmanlarının kalınlığı bireyden bireye değişeceği için ilacın uygulandığı deri tabakasının yüzeyden olan uzaklığı değişebilir,
- b) Etken madde kaplı katı mikroïğneler uygulama sonrası deriden geri çıkarılırken iğneler kırılabilir ve kırılan parçalar deri içerisinde kalabilir,
- c) Deriye ait bazı faktörler (derinin hidrasyonu vb) etken maddenin salımını etkileyebilir
- d) Doz doğruluğunun sağlanması hipodermik iğnelere göre daha zordur
- e) Potent moleküller dışındaki etken maddelerin uygulanması mümkün değildir.
- f) Deri katmanlarının içi boş mikroïğnelere yaptığı basınç çözelti tipi formülasyonlarının uygulanmasını zorlaştırabilir

Mikroïğneler katı mikroïğneler, etken madde kaplanmış katı mikroïğneler, çözünen mikroïğneler ve içi boş mikroïğneler olmak üzere 4 gruba ayrılırlar (Şekil 1) [9].



Şekil 1. Mikroïğne çeşitleri ve ilaç uygulamasının şematik gösterimi [9].

## 1. KATI MİKROİǒNELER

Katı mikroıǒneler genellikle paslanmaz çelik, titanyum, nikel ve demirden üretilirler. Bunların mekanik mukavemetlerinin iyi olmasının yanısıra maliyetleri de düşüktür. Bazen silikon da üretimlerinde kullanılabilir ancak uygulanmaları sonrasında kırılıp deri içinde kalma ihtimalleri vardır. Uzunlukları 750 – 1000 µm arasında değişebilir. Katı mikroıǒneler ile deri üzerinde geçici olarak gözenekler oluşturulduktan sonra, ilaç taşıyıcı sistem uygulanır ve oluşturulan gözeneklerden ilaç moleküllerinin difüzyonu sağlanır (Şekil 2). Katı mikroıǒneler ile oluşan gözeneklere hücreler arası boşluktaki sıvı dolar dolayısı ile bu gözeneklerden suda çözünen moleküller kolaylıkla geçiş sağlarlar [10, 11].

Mikroıǒnelerin oluşturduğu gözeneklerin kapanma kinetiği, oluşumundan sonra üzerinin kapatılıp kapatılmaması ile yakından ilgilidir [12].

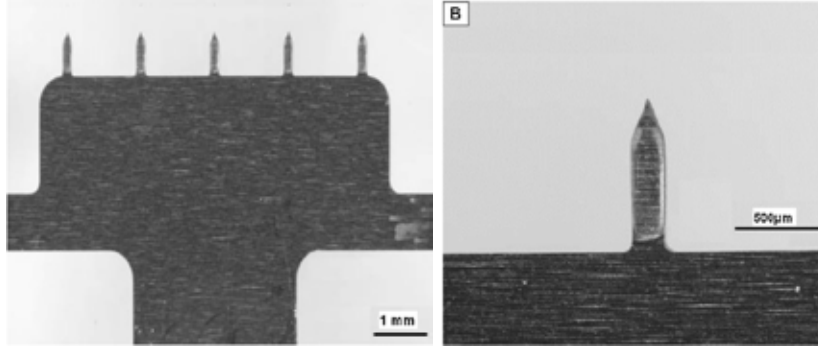


**Şekil 2.** Paslanmaz çelik yapısında mikroıǒnelerden (192 adet ve 500 µm uzunluğunda) oluşan cilt silindiri [13].

## 2. ETKİN MADDE KAPLI KATI MİKROİǒNELER

Katı mikroıǒneler etken madde içeren çözelti formülasyonuna batırılarak yüzeyleri etken madde molekülleri ile kaplanır (Şekil 3) [14]. Bunun için tam otomatik kaplama istasyonları kullanılacağı gibi, bu işlem manuel olarak da yapılabilir. Tam otomatik ve manuel olarak yapılan işlemlerin ortak cihazı mikroskoptur. Formülasyon bileşiminde genellikle viskozite artırıcı (Karboksimetil selüloz sodyum tuzu), kaplama esnasında yüzey gerilimini düşüren ve böylece tekdüze bir kaplama sağlayan ve de genellikle iyonik olmayan yüzey etken madde (Poloksamer) ve özellikle peptid ve protein yapısındaki ilaçların kaplanma sonrası stabilitesinin artırılması için şeker türevi bir molekül (trehaloz) bulunabilir [14]. İlaç molekülleri katı mikroıǒneler üzerine kaplanırken dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan birisi de etken madde moleküllerinin mikroıǒnelerin dip kısımlarına kadar kaplanmaması gerekir. Çünkü uygulama esnasında bu kısımların deri içine girmeme ihtimalinden dolayı çözünüp deri katmanlarından emilememe riski vardır. Etken madde kaplı katı mikroıǒnelerin en büyük avantajı mekanik mukavemetlerinden dolayı uygulama esnasında kolaylıkla deri tabakasını delebilmeleridir. Bunun yanında en büyük dezavantajları ise etken madde yükleme kapasitelerinin düşük olmasıdır (tek bir mikroıǒne başına ~300 ng). Ayrıca etken madde salımının kontrol altına alınması zordur. Mikroıǒneler uygulanmasının ardından yüzeylerine kaplanmış olan etken madde kısa sürede hücreler

arası sıvıda çözünerek kan dolaşımına karışır. Salmon kalsitonin kaplı katı mikroİğneler tüysüz sıçanlara uygulandıktan sonra etken maddenin 5 dk da kan dolaşımında maksimum konsantrasyonuna ulaştığı tespit edilmiştir [14]. Cormier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada desmopressin kaplı mikroİğnelele uygulanması sonrası mutlak biyoyararlanımın % 85 dolaylarında olduğu bulunmuştur [15]. Özellikle aşı kaplı mikroİğneler kullanılarak yapılan çalışmalar, klinik uygulamaların yapılabilmesine imkan vermiştir [16, 17].

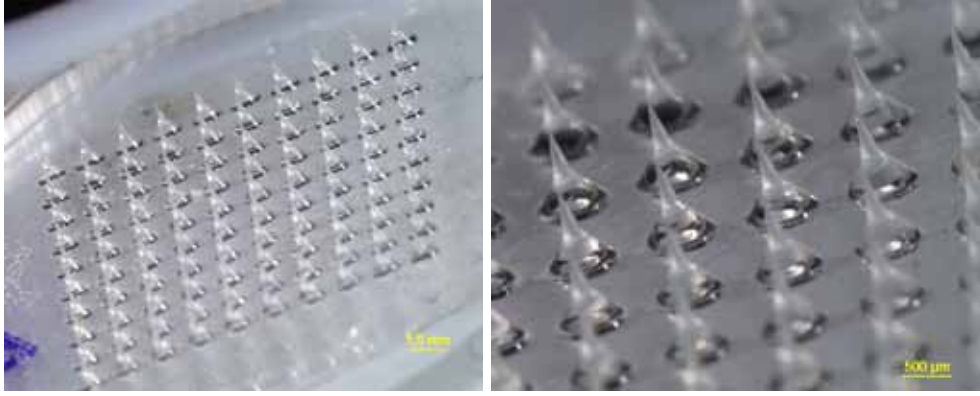


**Şekil 3.** Salmon kalsitonin molekülü kaplanmış katı mikroİğneler A) 5 adet mikroİğnenin bir dizilimdeki görüntüsü B) Bir mikroİğnenin görüntüsü (her bir mikroİğne üzerinde yaklaşık 300 ng salmon kalsitonin kaplanmıştır) [14].

### 3. ÇÖZÜNEN MİKROİĞNELER

Son yıllarda mikroİğneler üzerinde yapılan çalışmalar çözünen mikroİğneler üzerinde yoğunlaşmıştır. Çözünen mikroİğnelerin en büyük avantajı uygulama sonrası çözünerek etken maddeyi de salması ve geride tıbbi atık bırakmamasıdır. Özellikle gelişmemiş ülkelerde binlerce insana yapılacak aşı yüklü çözünen mikroİğnelerin uygulama sonrası tıbbi atık bırakmaması, tıbbi atık kontrolünün ortadan kalkması açısından önemlidir. Çözünen mikroİğnelerin bir diğer avantajı kullanılan yardımcı maddelere göre etken madde salımının denetim altına alınabilmesidir [18]. Uygulama sonrası mikroİğnelerin hemen çözünmesi isteniyorsa maltoz [19], polivinil pirolidon (MW 10 kDa) [20], fibroin [21], sodyum hyaluronat [22] ve kondroidin sülfat [23] gibi suda iyi çözünen yardımcı maddeler formül bileşeninde yer alabilir. Mikroİğnelere etken maddenin kontrollü bir şekilde salımının gerçekleşmesi ve farmakolojik etkinin uzun sürmesi isteniyorsa poli (laktik asit-ko-glikolik asit) / polilaktik asit (PLGA/ PLA) kombinasyonu kullanılmaktadır [24].

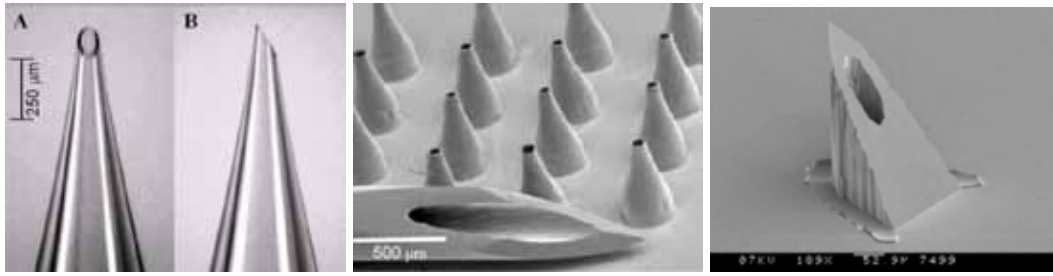
Çözünen mikroİğnelerin üretiminde mikro kalıp yöntemi kullanılmaktadır. Mikro kalıpların tasarımı ve üretimi mühendislik bilgisi gerektirmektedir. Erkek mikro kalıp tasarımı ve üretimi yapıldıktan sonra, polidimetilsiloksan (PDMS) kullanılarak bir tek erkek mikro kalıptan yüzlerce dişi mikro kalıp üretimi yapılabilmektedir. Etken madde çözeltisinin mikro kalıplar içine yayılması için vakum veya santrifüj kuvvetinin uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Mikro kalıplara etken madde ve yardımcı maddeler içeren çözelti ilk önce uygulanmakta ve daha sonra etken madde içermeyen ve katı madde oranı yüksek ve daha viskoz ikinci çözelti mikro kalıplara uygulanmaktadır. Desikatörde kurumaya bırakılan mikro kalıplardan (1-2 gün sonra) çözünen mikroİğneler çıkarılmaktadır (Şekil 4). Çözünen mikroİğnelerin tutunduğu destek kısmı sert veya bükülebilir malzemelerden yapılabilmektedir. Sert plastik materyalden (polimetilmetakrilat) yapılmış destek kısmının çözünen mikroİğnelere daha iyi bir mukavemet verdiği değerlendirilmektedir [25].



**Şekil 4.** PVP (MW 10 kDa) kullanılarak hazırlanmış dihidroergotamin mesilat yüklü çözünen mikroığneler. Destek kısmı polimetilmetakrilat yapısında sert materyaldir. Herbir yama yaklaşık 50 µg dihidroergotamin mesilat içermektedir [25].

#### 4. İÇİ BOŞ MİKROİĞNELER (HOLLOW MICRONEEDLES)

İçi boş mikroığneler cam, silikon veya nikel gibi metal kullanılarak yapılabilmektedir (Şekil 5)[26, 27, 28].



**Şekil 5.** İçi boş mikroığne örnekleri (Soldan sağa sırası ile cam, nikel ve silikon yapısında [26, 27, 28].

Bu tip mikroığnelerin lümen çapı ortalama 30 µm olup uzunlukları 250 - 950 µm arasında olabilmektedir. İçi boş mikroığneler ile çözelti tipi formülasyonlar uygulanabilmekle birlikte genellikle vücuttan kan gibi biyolojik örnek toplamak için de kullanılabilirler. İlaç uygulamalarında 2 mL'ye kadar çözelti tipi formülasyonlar uygulanabilirken, uygulama süresi 30 saniyeden 10 dakikaya kadar değişebilmektedir [26, 29].

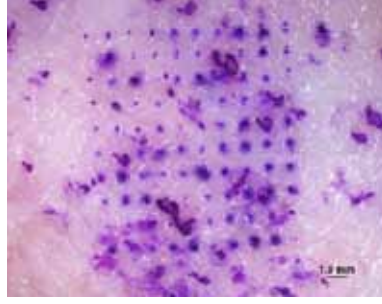
#### MİKROİĞNELER ÜZERİNDE YAPILAN KALİTE KONTROL TESTLERİ

a) Mikroskop muayenesi: Optik mikroskop kullanılarak mikroığnelerin şekilleri, etken maddenin kaplandığı kısımlar ve özellikle çözünen mikroığnelerde iğne uçlarının yeterince sivri olup olmadığı değerlendirilebilir,

b) İçerik tek düzeligi,

c) Mekanik mukavemet: Genellikle deri (sıçan, domuz vb) kullanılarak mikroığnelerin deriyi perfore edip etmediği incelenir (Şekil 6). Mukavemet testi cihazlarının (Texture analyzer) kullanımı tekrarlanabilir sonuçlar alınmadığı için sınırlıdır.





**Şekil 6.** Domuz derisine başarılı bir şekilde uygulanan çözünen mikroığnelerin deri üzerinde oluşturdukları gözeneklerin boyar madde ile boyanabilmesi, mikroığnelerin deri yüzeyini delerek geçebilecek derecede mekanik mukavemete sahip olduklarını göstermektedir [25].

d) Çözünme hızı çalışmaları: Mikroığneler uygun bir reseptör ortama batırılarak belirli zaman aralıklarında numune alınır ve etken maddenin çözünme profili alınır.

e) Etkin madde salım çalışmaları. Deri üzerine uygulanan mikroığneler belirli zaman aralıklarında deriden çıkartılarak deri içine uygulanan etken maddenin zamana karşı salım profili elde edilebilir.

f) İn vivo biyoyararlanım çalışmaları: Etkin madde yüklü mikroığneler uygun bir hayvan modelinde (genellikle sıçanlar) kullanılarak yapılır [25].

### **MİKROİĞNELERİN KALİTE KONTROLLERİ İLE İLGİLİ DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN KONULAR**

Mikroığneler ile ilgili günümüze kadar yapılan yüzlerce çalışma vardır. Ancak henüz piyasalarda ticari bir ürün bulunmamaktadır. Dolayısıyla mikroığneler üzerinde yapılan kalite kontrol testleri henüz standardize edilememiştir. Etkin madde miktar tayinleri uygun bir analitik cihaz kullanılarak yapılmakta ancak doz aralığının hangi sınırlar arasında olması gerektiğini belirten bir komisyon kararı yoktur.

Çözünme hızı deneyleri belirli zaman aralıklarında mikroığnelerin reseptör ortamda bırakılması ve ortamdaki numunelerin analizi ile yapılabilmektedir (Şekil 7) [30].



**Şekil 7.** Mikroığnelerin çözünme hızı çalışmalarında kullanılan rotator RT-50 (Taitec, Saitama, Japonya) cihazı [30].

Ancak bu tür bir çözünme hızı deneyi ile in vivo uygulamalar sonucu elde edilebilecek verileri tahmin edebilmek ve korelasyon kurmak güçtür. Çünkü in vivo deneylerde mikroïğnelerin deriye uygulanmasından sonra etken maddenin ve yardımcı maddelerin çözüneceği ortamdaki sıvı miktarı çok kısıtlıdır. Bunun için çözünme hızı çalışmalarından çok canlı dışındaki koşullarda deri içine ne kadar ilaç uygulanabildiği testleri yapılmaktadır. Bu çalışmalarda etken madde yüklü mikroïğneler deriye (domuz, sıçan vb) belirli zaman aralıklarında uygulanıp, deriden geri çekilirler. Deri yüzeyinde kalan etken madde yapışkan bantlar ile (Şekil 8) birkaç defa uygulanarak ekstre edilebilir.



**Şekil 8.** Ex vivo olarak mikroïğnelerden ilaç salımında deri üzerinde kalan etken maddenin ekstre edilmesinde kullanılan plastik bant (3M Transpore - Plastic Bant [25]).

Sonuçta deri içine uygulanan etken madde miktarı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilir.

Deri içine uygulanan etken madde ( $\mu\text{g}$ ) = Mikroïğnelere yüklü etken madde ( $\mu\text{g}$ ) – Uygulama sonrası deri yüzeyinde kalan etken madde ( $\mu\text{g}$ )

Bu deney sonucunda elde edilen deri içine uygulanan etken madde miktarı verileri değerlendirilirken, deri içindeki etken maddenin çözünmemiş durumda olabileceği ihtimali gözden kaçmamalıdır. Etken maddenin dermal kapiller ağ aracılığı ile sistemik dolaşıma geçmeden önce mutlaka çözünmesi gereklidir. Ling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nişasta ve jelatin yardımcı maddeleri kullanılarak insülinin çözünen mikroïğneleri hazırlanmıştır. Ex vivo çalışmalarda domuz derisi kullanılmış ve mikroïğnelere yüklenen etken maddenin yaklaşık olarak tamamının 4 dakika içerisinde deri içine uygulanabildiği gözlemlenmiştir. İn vivo çalışmalarda elde edilen veriler ise insülinin maksimum kan konsantrasyonuna ulaşması için gereken süre 2 saat olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bu veriler ışığında deri içine 4 dakika kadar kısa bir sürede uygulanan insülinin yardımcı maddelerden kaynaklanan viskoz bir ortamda hapsedildiği ve bu ortamdan yavaş bir şekilde salımının gerçekleşmesi ile sistemik dolaşıma geçtiği değerlendirilebilir [31].

## MİKROİĞNELER İLE İLAÇ UYGULAMALARININ GELECEĞİ

Özellikle son on yıla baktığımızda mikroïğneler kullanılarak yapılan ilaç uygulamalarında çok büyük bir artış vardır ve çalışmaların büyük çoğunluğu çözünen mikroïğneler üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak yapılan çalışmalar sonucu henüz ticarileşmiş bir ürün bulunmamaktadır. Mikroïğneler ile ilaç uygulamaları tasarım ve konsept olarak mükemmel bir uygulama şekli olarak ele alınsa da, doz tek düzelikliğin sağlanması, laboratuvar şartlarında yapılan küçük ölçekli üretimin ölçek büyütülerek sanayi boyutuna uyarlanması getirdiği zorluklar, üretilen mikroïğneler için yapılması gereken

testlerin standardizasyonunun olmaması temel problem alanlarıdır. Bununla birlikte zolmitriptan ve grip aşısı için faz I klinik çalışmaları ve paratiroid hormon için faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Gelişen üretim teknolojileri ile mikroıǧnelerin üretim ve kalite kontrolleri ile ilgili problemler aşılacak ve mikroıǧneler ile ilaç uygulamaları sağlık hizmetlerindeki yerini ticarileşmiş ürünler olarak alabileceği değerlendirilmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today* 2004; 9 (16): 697-703.
- [2] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology* 2008; 26: 1261-1268.
- [3] Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int.J.Pharm.* 2008; 364, 227-236.
- [4] Prausnitz MR, Gill HS, Park J-H. Microneedles for Drug Delivery. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME (eds). *Modified Release Drug Delivery*. 2nd ed. New York: Informa Press, 2010: 295-310.
- [5] Uppuluri C, Shaik AS, Han T, Nayak A, Whiteside BR, Nalluri BN, Das DB. Effect of Microneedle Type on Transdermal Permeation of Rizatriptan. *AAPS PharmSciTech.* 2017; 18(5): 1495-1506.
- [6] Van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *Journal of Controlled Release* 2012; 161: 645–655.
- [7] Garland MJ, Caffarel–Salvador E, Migalska K, Woolfson AD, Donnelly RF. Dissolving polymeric microneedle arrays for electrically assisted transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2012; 159: 52–59.
- [8] Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OM. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *J.Pharm.Pharmacol.* 2012; 64(1): 11-29.
- [9] Kim Y-C, Park J-H, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery (2012) *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012; 64: 1547–1568.
- [10] Li QY, Zhang JN, Chen BZ, Wang QL, Guo XD. A solid polymer microneedle patch pretreatment enhances the permeation of drug molecules into the skin. *RSC Adv.* 2017; 7: 15408 – 15415.
- [11] Nguyen J, Ita KB, Morra MJ, Popova IE. The influence of solid microneedles on the transdermal delivery of selected antiepileptic drugs. *Pharmaceutics.* 2016; 8 (33): 1-13.
- [12] Kalluri H, Banga AK. Formation and closure of microchannels in skin following microporation. *Pharm.Res.* 2011; 28: 82-94.
- [13] Hoang MT, Ita KB, Bair DA. Solid Microneedles for transdermal delivery of amantadine hydrochloride and pramipexole dihydrochloride. *Pharmaceutics.* 2015; Dec; 7(4): 379–396
- [14] Tas C, Mansoor S, Kalluri H, Zarnitsyn VG, Choi S-O, Banga AK, Prausnitz MR. Delivery of salmon calcitonin using a microneedle patch. *Int.J.Pharm.* 2012; 423 (2): 257-263.
- [15] Cormier M, Johnson B, Ameri M, Nyam K, Libiran L, Zhang DD, Daddona P. Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system. *J.Control.Release* 2004; 97(3): 503-511.
- [16] Hiraishi Y, Nandakumar S, Choi SO, Lee JW, Kim YC, Posey JE, Sable SB, Prausnitz MR. Bacillus Calmette-Guérin vaccination using a microneedle patch. *Vaccine* 2011; 29: 2626–2636
- [17] Prow TW, Chen X, Prow NA, Fernando GJ, Tan CS, Raphael AP, Chang D, Ruutu MP, Jenkins DW, Pyke A, Crichton ML, Raphaelli K, Goh LY, Frazer IH, Roberts MS, Gardner J, Khromykh AA,

- Suhrbier A, Hall RA, Kendall MA. Nanopatch-targeted skin vaccination against West Nile Virus and Chikungunya virus in mice. *Small* 2010; 6: 1776–1784.
- [18] Hong X, Wei L, Wu F, Wu Z, Chen L, Liu Z, Yuan W. Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine. *Drug Des Devel. Ther.* 2013; 7: 945-952.
- [19] Lee K, Lee CY, Jung H. Dissolving microneedles for transdermal drug administration prepared by stepwise controlled drawing of maltose. *Biomaterials* 2011; 32: 3134-3140.
- [20] Sullivan SP, Murthy N, Prausnitz MR. Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv. Mater.* 2008; 20: 933-938.
- [21] You X, Chang J-H, Ju B-K, Pak JJ. Rapidly dissolving fibroin microneedles for transdermal drug delivery. *Mater. Sci. Eng. C* 2011; 31(8): 1632-1636.
- [22] Zhu Z, Luo H, Lu W, Luan H, Wu Y, Luo J, Wang Y, Pi J, Lim CY, Wang H. Rapidly dissolvable microneedle patches for transdermal delivery of exenatide. *Pharm. Res.* 2014; 12: 3348-3360.
- [23] Ito Y, Ohta J, Imada K, Akamatsu S, Tsuchida N, Inoue G, Inoue N, Takada K. Dissolving microneedles to obtain rapid local anesthetic effect of lidocaine at skin tissue, *J. Drug Target.* 2013; 21: 770-775.
- [24] Park J-H, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer microneedles for controlled-release drug delivery. *Pharm.Res.* 2006; 23: 1008-1019.
- [25] Tas C, Joyce JC., Nguyen HX, Eangoor P., Knaack JS., Banga AK., Prausnitz MR. Dihydroergotamine mesylate-loaded dissolving microneedle patch made of polyvinylpyrrolidone for management of acute migraine therapy. *J.Control.Rel.* In Press.
- [26] Martanto W, Moore JS, Kashlan O, Kamath R, Wang PM, O'Neal JM, Prausnitz MR. Microinfusion using hollow microneedles. *Pharm. Res.* 2006; 23: 104-113.
- [27] Davis SP, Martanto W, Allen MG, Prausnitz MR. Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 2005; 52 (5): 909-1015.
- [28] Gardeniers H, Lutge R, Berenschot E, de Boer M, Yeshurun S, Hefetz M, van't Oever R, van den Berg A. Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport. *IEEE ASME J. Microelectromech. Syst.* 2003; 12(6): 855-862.
- [29] Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—Potential and challenges. *Pharmaceutics.* 2015; 7: 90-105.
- [30] Ito Y, Murano H, Hamasaki N, Fukushima K, Takada K. Incidence of low bioavailability of leuprolide acetate after percutaneous administration to rats by dissolving microneedles. *Int.J.Pharm.* 2011; 407: 126-131.
- [31] Ling MH, Chen MC. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats. *Acta Biomater.* 2013; 9: 8952-8961.

## DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (2):93-100

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

### ECZACILIKTA TEMEL HESAPLAMALAR

Cansel KÖSE ÖZKAN\*, Ayhan SAVAŞER, Yalçın ÖZKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara

**Sorumlu Yazar:** Cansel KÖSE ÖZKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara 06018 Türkiye  
elmek: canselkose@gmail.com

Geliş tarihi: 13.09.2017 / Kabul tarihi 18.10.2017

### ÖZET

Eczacılık bilimleri için özel konulardan biri olan “Temel Hesaplamalar” ayrı bir öneme sahiptir. Hesaplama tekniğinin ve kurallarının bilinmesi esastır. Hesaplamalardan kaynaklanacak bir hatanın insan hayatına mal olabileceğinin bilinmesi gerekir. Farmasötik hesaplamalar, farmasötiklerin hazırlanması ve güvenli kullanımı için matematiğin temel ilkelerini uygulayan çalışma alanıdır. Bu makalede ilaç ve eczacılık çalışmalarının temelini teşkil eden hesaplamalar ile ilgili tanımlar açıklanacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Farmasötik hesaplamalar, İlaç doz hesaplamaları, Ağırlıklar ve ölçümler

### BASIC PHARMACEUTICAL CALCULATIONS

### ABSTRACT

One of the special topics for pharmacy sciences, “Basic Calculations” has a separate prescription. It is essential that the calculation technique and its rules be known. It must be known that a mistake that arises from calculations may cost human life. Pharmaceutical calculations are the workplace that applies the basic principles of mathematics for the preparation and safe use of pharmaceuticals. Definitions of the calculations that form the basis of pharmaceutical and pharmacy work will be explained in this article.

**Key words:** Pharmaceutical calculations, Drug dosage calculations, Weights and measurements

## GİRİŞ

Farmasötik hesaplamalar, farmasötiklerin hazırlanması ve güvenli kullanımı için matematiğin temel ilkelerini uygulayan çalışma alanıdır.

Hesaplamaların eczacılıkta kullanımları çok çeşitli ve yaygındır. Hesaplamalar geleneksel uygulamaların yanı sıra sanayi, akademi ve resmi kurumlar dahil tüm alanlarda kullanılmaktadır.

Geniş açıdan bakacak olursak eczacılıkta hesaplamalar, ilaç etken maddelerinin ve farmasötik bileşenlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri, biyofarmasötik, farmakokinetik, klinik ilaç çalışmaları, ilaç formülasyonları, majistral ilaç hazırlama ve reçete kontrolleri gibi pek çok alanda kullanılır.

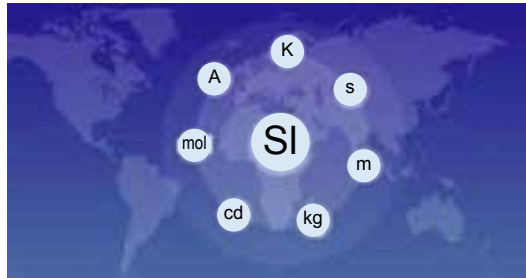
## ECZACILIKTA KULLANILAN ULUSLARARASI TEMEL BİRİMLER

Uluslararası birimler sistemi (Système International d'Unités) ismi ve tüm dillerde geçerli olmak üzere SI kısaltması, 11. Uluslararası Ağırlıklar ve Ölçüler Genel Konferansında (CGPM) kabul edilmiştir. SI sistemi CGPM tarafından alınan kararlar sonucu zaman içinde oluşmuş olup bilimsel ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak dinamik bir şekilde değişmektedir.

Bugün için SI; seçilen yedi adet temel birim ve bu birimlerden türetilen çok sayıda birimden oluşmaktadır. İyi tanımlanmış bu temel birimler birbirinden karşılıklı olarak bağımsız kabul edilen niceliklerin birimleridir. SI Temel birimler Tablo 1'de birim, sembol ve boyutu ile gösterilmiştir [1].

**Tablo 1.** SI Temel Birimleri

Temel Büyüklük	Temel birim	Sembolü	Boyutu
Uzunluk	Metre	m	L
Kütle	Kilogram	kg	M
Zaman	Saniye	s	T
Elektrik Akımı	Amper	A	I
Termodinamik Sıcaklık	Kelvin	K	°
Madde Miktarı	Mol	Mol	N
Işık Şiddeti	Kandela	Cd	$I_v$



## Ağırlık

Bir cismin değişmeyen madde miktarına kütle denir. Kütle maddelerin ortak özelliklerinden biridir. Maddeler hangi fiziksel hâle sahip olursa olsun mutlaka bir kütleyle sahiptir. Kütle ölçümü için kilogram kütle birimi kullanılmaktadır. Kilogram kısaca "kg" ile gösterilmektedir. 1 kilogram, 1 atmosfer basınçta

+4°C'de 1 dm<sup>3</sup> saf suyun kütlesi olarak tanımlanmaktadır. Kimyasal analizlerde kilogram yerine gram kullanılmaktadır. Kütle ile ağırlık farklı büyüklükler olmasına rağmen sık sık birbirinin yerine kullanılmaktadır. Kütle cisimdeki madde miktarıdır, ağırlık ise cismin üzerine etki eden yer çekimi ivmesidir. Kütle ölçü birimi SI birim sisteminde kilogramdır. Fakat laboratuvar çalışmalarında kullanım kolaylığı açısından genellikle gram kullanılmaktadır. Sistemin gram olarak eşdeğerleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Ağırlık ölçüleri ve eşdeğerleri

Kısaltılmış İfadesi	Birimi	Gram Eşdeğeri
kg (kilo)	bir kilogram	= 1000.0 gram
hg	bir hektogram	= 100.0 gram
dkg	bir dekagram	= 10.0 gram
g		= 1.0 gram
dg	bir desigram	= 0.1 gram
cg	bir santigram	= 0.01 gram
mg	bir miligram	= 0.001 gram
µg (mcg)	bir mikrogram	= 0.000001 gram

### Sıcaklık

Sıcaklık deyimini tanımlamak için verilen değerler termometre denilen aygıtlarla ölçülmektedir. Derecelerin ifadelendirilmesinde, Santigrat=Celsius (°C), Fahrenheit (°F) ve Kelvin (°K) ölçekleri kullanılmaktadır. Uygulamalarda en çok kullanılan ölçek sistemi santigrat derecesidir. Bu durumda suyun donma noktası 0°C, kaynama noktası 100°C ile işaretlenmiş olup iki sıcaklık arası 100 eşit üniteye bölünmüştür. Fahrenheit dereceye göre, buzun erime derecesi 32°F (= 0°C) ve suyun kaynama derecesi 212°F (= 100°C) olarak kabul edilmiş ve iki değer arası 180 üniteye bölünmüştür. Kelvin derecesinde suyun donma noktası 273°K ve kaynama noktası 373°K olarak alınmıştır. Birbirine çevrilmelerinde çeşitli eşitliklerden faydalanılır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Sıcaklık birimleri ve birbirine dönüştürülmesi

Sıcaklık Birimleri	Sıcaklık Birimlerinin Eşdeğerleri		
	°C	°K	°F
°C	°C	°C + 273.15	1.8°C + 32
°K	°K - 273.15	°K	1.8 °K - 459.4
°F	0.556 °F - 17.8	0.556 °F + 255.3	°F

### Hacim

Cismin evrende kapladığı yere hacim denir. Herhangi bir cisim için hacim, ortamın sıcaklığına ve basıncına göre değişebilir. Katı maddelerin belirli bir şekli ve hacmi vardır. Sıvıların belirli bir şekli yoktur konuldukları kabın şeklini alırlar. Gazların ise belirli bir şekli ve hacmi yoktur. Bu nedenle gazlar konuldukları kabın şeklini almakta hacimleri ise kabın hacmine eşit olmaktadır.

SI birim sisteminde hacim ölçü birimi m<sup>3</sup> tür. Maddelerin hacmini ölçmek için m<sup>3</sup> ün alt ve üst katları kullanılır. Sıvıların hacim ölçümünde genel olarak "litre" kullanılmakta olup kısaca "l" ile gösterilir. Hacmi 1 dm<sup>3</sup> olan sıvının hacmi 1 litre olarak ifade edilir.

Bazı sıvı preparatlarda (şurup) pratik olarak kaşık ölçü birimi kullanılmaktadır. Teorik olarak 1 çay kaşığı 5 ml, tatlı kaşığı 10 ml, çorba kaşığı ise 15 ml kabul edilir.

## Derişim

İki ya da daha fazla kimyasal maddenin herhangi bir oranda bir araya gelerek oluşturduğu homojen karışıma çözelti denir. Birim hacimdeki mol veya eşdeğer ağırlık sayısı ya da çözünenin çözüldüğü ortamdaki ağırlık ya da hacim yüzdesine derişim (konsantrasyon) denilir. Derişim, çok genel bir ifade olduğundan tek başına fazla bir anlam ifade etmemektedir. Genel bir ifade olan derişim yerine, çözücü ve çözünenin değişen birimlerdeki miktarlarına (kütle, mol sayısı, eş değer gram sayısı) bağlı olarak yüzde derişim, mol kesri, molarite, normalite, molalite, ppt (binde bir), ppm (milyonda bir), ppb (milyarda bir) gibi farklı büyüklüklerde ifade edilir. Bir başka deyişle çözelti hazırlanırken çözücü ve çözünen maddelerden ne kadar alınması gerektiği net olarak bilinen ifadelerdir.

Yüzde derişim (% ), Molarite (M), Molalite (m), Normalite (N) eczacılık pratiğinde kullanılan çözelti derişimlerini anlatmak için kullanılan ifadelerdir [2].

Yüzde derişim 100 ml çözücü yani eriten içerisinde eriyen maddenin gram veya ml olarak miktarını gösterir ve analiz sonuçlarında bu tip çözeltiler g/ml, ml/ml, şeklinde belirtilir. Çözünen madde eğer katı ise ve gram olarak tartılarak çözelti hazırlanmışsa bu çözeltiler % g (g/MI) olarak ifade edilir.

Molarite, 1 L çözeltildeki çözünen maddenin mol sayısıdır. Molaritenin ölçüm birimi mol/litre ve sembolü M'dir. 1 M çözelti deyince çözeltilin 1 litresinde 1 mol çözünen bulunduğu anlaşılır.

Molalite pratik kullanımda Molarite yerine kullanılsada 1 molal çözelti deyince 1000 g (1 kg) çözücüde 1 mol çözünen çözüldüğü anlaşılır. Ağırlık/ağırlık ölçümüdür.

Normalite, 1 L çözeltildeki ekivalan ağırlık sayısıdır. Normalitenin ölçüm birimi Eq/litre ve sembolü N'dir. 1 N çözelti deyince çözeltilin 1 litresinde 1 Eq (1000 mEq) çözünen bulunduğu anlaşılır.

İnfüzyon çözeltilerin derişimini ifadede, ekivalan ağırlık çok büyük bir birim olduğundan gram yerine miligram kullanılarak mili-ekivalan (mEq/L) biriminin kullanılması daha yaygındır [3]. Maddelerin ekivalan ağırlığı 1 atom-gram hidrojenin yerini alan atom veya radikalın ağırlığıdır. Miliekiyalan olarak bir elektrolitin litredeki derişimi Eş.1 ile hesaplanır.

$$mEq/L = \frac{mg/L \times Atom \text{ Tesir Değeri}}{Molekül \text{ Ağırlığı (MA)}} \quad (1)$$

Vücut sıvılarında bulunan iyonların derişimleri, infüzyon çözeltilerinde bulunan iyon sayılarını karşılaştırabilmek için gerçek ağırlık veya yüzde olarak değil ekivalan olarak verilir. Pratikte daha uygun bir kullanım amacıyla genelde elektrolit çözeltilerde miliekiyalan; elektrolit olmayan çözeltilerde ise miliosmol daha fazla kullanılır [4].



Aynı osmotik basınca sahip olan çözeltilere izoosmotik çözeltiler denir. Elektrolit derişimi bakımından ozmotik basınç için Osmol birimi ile ve genellikle hesaplamalarda miliosmol (mOs/L) kullanılır.

Miliosmol olarak bir elektrolitin litredeki derişimi aşağıdaki Eş.2. eşitlikle hesaplanır:

$$mOs/L = \frac{(Madde)mg / L \times Molekülün Ayrıştığı Atom Sayısı}{Molekül Ağırlığı (MA)} \quad (2)$$

### Seyreltme

Konsantre veya stok haldeki maddenin çözeltinin toplam son hacmine oranını gösterir. Seyreltmelerde derişim birimi değişmeden kalır. Stok çözeltinin, toplam çözelti hacmine oranına dilüsyon faktörü adı verilir. Seyreltme faktörü ile derişim arasında ters bir ilişki vardır. Seyreltme faktörü arttıkça derişim azalır. Seyreltme faktörünü hesaplamak için; ihtiyaç duyulan çözelti derişimini stok çözeltinin derişimine bölmek yeterlidir.



### Alkol Seyreltilmesi

Alkol seyreltilmesi için hesaplamalar, ağırlık esasına göre veya hacim üzerinden formüller aracılığı ile yapılır. Hacim esasına göre alkol seyreltmek için aşağıdaki formülden yararlanılır [5]. Alkol seyreltmelerini hazırlarken alkol ve suyun karıştırılması işlemi sırasında meydana gelebilecek ısınma ve hacim küçülmelerini önlemek maksadı ile mezürdeki ilavenin yavaş yavaş yapılmasına dikkat edilmelidir.

$$V_1 \times d_1 = V_2 \times d_2 \quad (3)$$

$V_1$ : Hazırlanılacak alkolün mL miktarı

$d_1$ : Hazırlanılacak alkolün yüzdesi (%h/h) veya derecesi

$V_2$ : Eldeki alkolden alınması gereken mL miktarı

$d_2$ : Eldeki alkolün yüzdesi (%h/h) veya derecesi

Örnek:

96° (% 96) alkolden hareketle 100 mL 70° (%70) alkol hazırlayınız.

Eş.3 kullanarak hesaplama yaparız.

$$100 \text{ mL} \times 70 = V_2 \times 96$$

$$V_2 = (100 \times 70) / 96 = 72.9 \text{ mL}$$

72.9 mL %96 h/h alkolden alınır, arıtılmış su ile mezürde 100 mL'ye tamamlanır.

### Ölçüm

Bir cismin (sıvı, gaz) hacmini tam olarak saptama işlemine ölçüm denir. Farmasötik çözeltilerin hazırlanması (ölçme) sırasında sıcaklık ve basıncın özellikle gazlar ve sıvılar üzerinde belirgin etkiler gösterdiği bilindiği için hacim ölçümleri sırasında bu faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Büyük hacimli sıvılar mezür ile ölçülür, küçük hacimleri ölçmek için dereceli pipet ve damlalık kullanılır [6].

Standart bir damlalık ile damlatılan 20 damla su ortalama 1 g'dır. Eldeki damlalığın kontrolü için darası alınmış saat camına damlalık dik tutularak 1 g su damlatılır, kaç damla geldiği sayılır ve standart damlalık ile karşılaştırılır. Buna göre standart damlalık için verilmiş miktarların eldeki damlalık yardımı ile ilave edilebilmesi için kaç damla alınması gerektiği orantı yolu ile hesaplanır.

### Örnek:

Kullandığımız damlalık 1 g suyu 22 damla olarak damlatıyorsa, standart damlalıkla 10 damla alınması istendiğinde kullandığımız damlalıkla kaç damla alınmalıdır?

$(10 \times 22) / 20 = 11$  damla aldığımızda, standart damlalıkla 10 damla alınmasına karşılık gelen ölçüm değeri hesaplanmış olur.

### Doz Hesaplaması

Reçetelerde en yüksek oranda hata oluşturabilecek konuların başında hazırlanacak formülün doz hesaplama aşamasıdır. Hesaplama sırasında oluşabilecek en ufak bir hata bile sonradan düzeltilmesi mümkün olmayan sonuçlar doğurabilmektedir. Bu tür hesaplamalar sırasında özellikle çözünürlük ifadelerine dikkat edilmesi ve doz kontrolüne önem verilmesi gerekmektedir. Reçetelerde yer alan kısım, hacim, ağırlık gibi ifadeler ve ölçü birimlerine dikkat edilmelidir.

Reçetelerde yazılan maddelerden birinin ya da birden fazlasının tedavi sınırları üstünde olması, yani terapötik dozun "bir defalık veya bir günlük uygulanabilecek en yüksek dozun" aşılması durumunda mutlaka ilgili doktorla irtibat kurulmalı ve koordinasyon sonucunda ya normal dozda hazırlanarak bu durum reçetenin bir kenarına belirtilip imzalanmalı ya da doz aşımı olan maddenin altı doktor tarafından el yazısı ile işaretlenip imzalanması şartıyla reçetede yazdığı şekliyle hazırlanmalıdır.

Çocuk hastalar için düzenlenen reçeteler ve kontrollü maddeleri içeren formüllerin yer aldığı reçetelerde maddelerin dozlarında özellikle çok dikkatli olunması gerekmektedir [7]. Pediatrik ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında belirgin farklılıklar vardır. Yenidoğan, bebek ve çocuklarda dozun hesaplanması yaşa göre, vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanına göre yapılabilir. Eğer doz için yaş esas alınır, aynı yaş grubundaki çocukların ağırlıklarındaki değişikliklerden dolayı hatalar oluşabilir. Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar için sakıncalıdır. Çocuk dozunun vücut ağırlığına göre hesaplanması daha fazla tercih edilen bir yöntemdir. Vücut ağırlığına göre doz hesaplanması için Eş.4 Clark Formülü kullanılır [8].

Clark Formülü:

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{\text{Çocuğun Ağırlığı (kg)}}{72} \times \text{erişkin dozu} \quad (4)$$

Bir diğer çocuk dozunun hesabında en az hataya yol açan ve en tercih edilen yöntem vücut yüzey alanının m<sup>2</sup>'si başına yaklaşımıyla Eş.5 ile hesaplanan dozdur. Solunum metabolizması, kan hacmi, ekstraselüler sıvı miktarı, glomerüler filtrasyon hızı ve renal kan akımı gibi birçok fizyolojik parametre vücut yüzey alanı ile yakından korelasyon gösterir. Bu fonksiyonların birçoğu ilaç eliminasyonunda doğrudan öneme sahiptir.

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{\text{Vücut Yüzey Alanı (m}^2\text{)}}{1.8} \times \text{erişkin dozu} \quad (5)$$

Çocuk dozu hesabı için yaş esas alınır aynı yaş grubundaki çocukların ağırlıklarındaki değişikliklerden dolayı hatalar oluşabilir. Bununla birlikte gerekli durumlarda Cowling formülü, Fried formülü ve Young formüllerinin hesaplamalarda pratiklik sağlamaları nedeni ile kullanımları mevcuttur Eş 6-8.

Young Formülü:

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{\text{Çocuğun Yaşı (yıl olarak)}}{[\text{Çocuğun Yaşı (yıl olarak)}+12]} \times \text{Yetişkin Dozu} \quad (6)$$

Cowling Formülü:

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{\text{Çocuğun Yaşı} + 1}{24} \times \text{Yetişkin Dozu} \quad (7)$$

Dilling Formülü:

$$\text{Çocuk Dozu} = [(\text{Çocuğun Yaşı})/20] \times \text{Yetişkin Dozu} \quad (8)$$

### Biyolojik Maddelerde Doz Birimi

Bazı etken maddelerin aktivitesi, biyolojik bir miktar tayini metodu ile standartı ile tespit edilir. Aktivite değeri ünite olarak verilir. Bu ölçüm, laboratuvaradaki deney hayvanlarına madde verildikten sonra elde edilen organik yanıt incelenerek elde edilir. Bu doz belirlemesi çeşitli maddelerin miktarlarının fiziksel araçlarla daha kesin biçimde yapılmasının olanaksız olduğu durumlarda kullanılır. Bu yöntemle ölçülen maddeler arasında bazı hormonlar, vitaminler, antibiyotikler ve bütünüyle saf halde elde edilemeyen çeşitli ilaçlar sayılabilir. İnternasyonal ünite (I.U) biyolojik miktar tayini metodu ile standardize edilen maddelerin çoğunda kullanılmaktadır.

### SONUÇ

Eczacılar, ilaç formülasyonlarının hazırlanmasından, hastaya verilen eczacılık hizmetlerine kadar pek çok alanda belirli türde hesaplamalar yapmakla yükümlüdürler. Başarılı bir eczacılık hesaplama işlemi için temel işlem formüllerine tamamen hakim olunmalı, hesaplamada yapılabilecek bir hatanın hastaya zarar verebileceğini sürekli göz önünde bulundurulmalıdır. Sağlıklı bir hesaplama işlemi için

izlenmesi gereken işlem basamakları sırasıyla problemin ve hedefin anlaşılması, istenen hedefe ulaşmada kullanılacak matematiksel işlemlerin doğru seçilmesi ve uygulanması olmalıdır. Sonuçların doğrulanması olası hatayı engelleyeceği için ayrıca çok büyük önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] McLeod Donald C. SI units in drug therapeutics 1988; 990-993.
- [2] Özkan Y, Savaser, A, Taş, C, Özkan CK, Erdem O. Büyük Hacimli Parenteral Çözeltiler Uygulama Rehberi. GATA Basımevi, 2012.
- [3] Ansel HC. Pharmaceutical Calculations. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [4] Hegener MA, Buring SM. & Papas E. Impact of a required pharmaceutical calculations course on mathematics ability and knowledge retention. American Journal of Pharmaceutical Education, 2013: 77(6), 124.
- [5] Özkan CK, Savaser A, Özkan Y, Majistral Reçetelerde Kullanılan Teknikler ve Hesaplamalar, Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi, 2015.
- [6] Allen LV Jr. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 5th ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Press, 2016.
- [7] World Health Organization. (2007). Promoting safety of medicines for children. World Health Organization.
- [8] Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. Journal of Applied Oral Science, 2005; 13(2), 114-119.

## PROTEİN YAPIDAKİ BİYOTEKNOLOJİK ÜRÜNLERDE, KALİTE KONTROL VE YAPI ANALİZ ÇALIŞMALARI

Alper ARSLAN \*, Ayhan SAVAŞER, Yalçın ÖZKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara

**Sorumlu Yazar:** Alper ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Külliyesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji AD., Etilik-Ankara 06018 Türkiye  
emek: alper.arслан@sbu.edu.tr

Geliş tarihi: 11.09.2017 / Kabul tarihi 22.10.2017

### ÖZET

Geleneksel yöntemlerle hazırlanan ilaçlara kıyasla biyoteknolojik yöntemler kullanılarak geliştirilen, özellikle protein yapılı ürünler günümüzde büyük önem kazanmaktadır. Semptomatik tedavinin ötesinde, problemin temeline inme, sorunun kaynağını tespit etme, ihtiyaç duyulan ana eksikliği tamamlama gibi daha etkin bir rol üstlenilen bu yaklaşımlar yeni bir eczacılık anlayışının temelini oluşturmuştur. Ham maddenin temininden hastanın ilacı kullanımına kadar geçen süre tecrübeli personel gerektirmektedir. Proteinlerin yapısının aydınlatılması ile ilgili N ve C terminal amino asitlerin belirlenmesinde kullanılan yöntemler ile X-ışını kristalografisi hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Protein, Biyoteknolojik ürün, Yapı analiz.

## QUALITY CONTROL AND STRUCTURE ANALYSIS STUDIES in PROTEIN-BASED BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS

### ABSTRACT

Compared to medicines that are prepared within traditional methods, especially protein-based products that have been developed using biotechnological methods are of great importance nowadays. Beyond the symptomatic treatment, these approaches, which have a more effective role to play in determining the source of the problem, identifying the source of the problem and completing the major deficiencies needed, are the basis of a new pharmacy approach. The time from procurement of raw materials to the use of the patient's medication requires an experienced personnel. We will try to give information about the methods which were used to determine the N and C terminal amino acids and

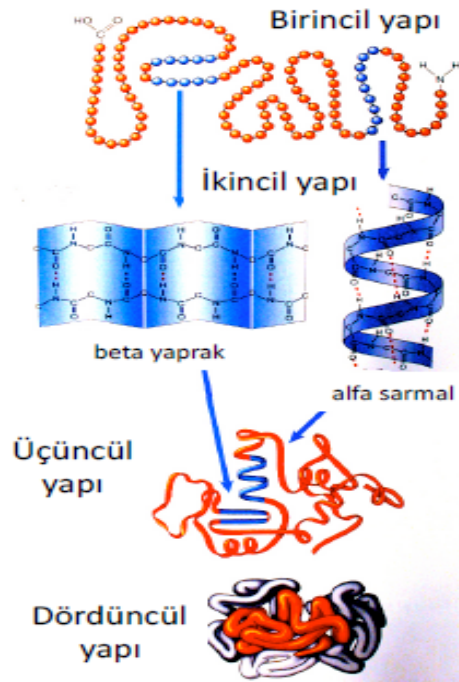
X-ray crystallography for illuminating the structure of proteins.

**Keywords:** Protein, Biotechnological product, Structure analysis.

## GİRİŞ

Genetik bilginin aktarılmasını sağlayan DNA üzerindeki genler tarafından kodlanan peptid ve proteinler, biyolojik işlevleri bakımından çok çeşitlilik gösteren, farmasötik açıdan büyük önem taşıyan yapılardır. Amino asitlerin farklı sayı, sıra ve çeşitte bağlanması ile kimyasal olarak sentezlenen bu dizinin birbiri üzerinde kıvrımlar oluşturup, katlanarak birbirinden farklı 3 boyutlu bir yapı sergilemesi sonucu sonsuz farklı yapıda oluşabilecek protein olasılığına karşılık günümüzde yapısı belirlenebilmiş elli binden fazla protein olduğu bilinmektedir [1]. Doğada 20 çeşit temel amino asit bulunmaktadır. 40 aminoasitten oluşan küçük yapılar peptid olarak isimlendirilirken 100 amino asit ve üzeri büyük moleküller ise protein olarak adlandırılmaktadır. Proteinlerin tanımlanmaları 4 temel yapı üzerinden ifade edilir. Bunlar birincil (primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer) ve dördüncül (kuaterner) yapılarıdır. Bir proteinin birincil yapısı aminoasit diziliminin ne olduğu hakkında bilgi verir. Alfa sarmal ve beta yaprak yapılarını ihtiva eden lineer aminoasit dizisinin kıvrılmasıyla ve bu kıvrımların tekrarlanmasıyla ikincil yapı meydana gelir. Hidrojen bağları ile bu ikincil yapının stabilitesi sağlanır. Hidrofobik etkileşimler sonucu yapının düzenli biçimde katlanması proteinin molekülerinin üç boyutlu hali olan üçüncül yapıyı oluşturmaktadır. Stabilizasyon hidrojen bağları disülfid bağları, van der waals etkileşimleri iyonik etkileşimler ve tuz köprüleri ile sağlanmaktadır. Çevrilme sonrası modifikasyonlar (hidroksilasyon, amidasyon, glikozilasyon, asetilasyon gibi proteinlere işlev ve çeşitlilik kazandırılması) bu aşamada görülür. Dördüncül yapı ise birkaç proteinin bir araya gelmesiyle oluşan kompleks yapının tanımlanmasıdır [2].

Şekil 1'de proteinlerin birincil, ikincil, üçüncül ve dördüncül yapıları gösterilmektedir.



**Şekil 1.** Protein birincil ikincil üçüncül ve dördüncül yapılarının şematik gösterimi [2]

İpliksi veya globüler halde bulunabilen proteinler (bu durum özellikle çözünürlüklerini doğrudan etkilemektedir), biyolojik açıdan canlıda savunma, transport, katalizör olarak görev yapma, destek ve yapı elemanı olarak kullanılabilme, ışık enerjisinin taşınmasında rol oynama, mekanik fonksiyonların yerine getirilmesi, hormonal faaliyetlerin düzenlenmesi gibi çok hayati işlevlerin yerine getirilmesinde neredeyse baş aktör konumundadır.

## BİYOTEKNOLOJİ ÜRÜNÜ PROTEİNLER

Geleneksel yöntemlerle üretilen ilaçlarla kıyaslandığında ham maddenin temin edilmesinden bitmiş ürünün taşınmasına kadar daha fazla hassasiyet gösterilmesi gereken biyoteknoloji ürünü bu proteinlerle ilgili yapılan çalışmalar 2002 yılında insan genom haritasının yayınlanmasıyla daha büyük bir ivme kazanmıştır. Geçtiğimiz yüzyıldan itibaren daha çok biyolojik kaynaklardan elde edilen ürünün saflandırılması prensibi, yerini endüstriyel anlamda üretime olanak sağlayan DNA diziliminin istenilen protein ve peptid ürüne göre yeniden tasarlanması üzerinde yoğunlaşmıştır. Rekombinant DNA teknolojisinin sonucu olarak aşı, ilaç ve gen tedavisi gibi alanlarda 400'den fazla biyoteknolojik ürün olduğu bilinmektedir. Tablo 1'de biyoteknolojik yöntemlerle üretilen protein yapıdaki pazar payı en yüksek ilaçlar ve gösterilmektedir [3].

**Tablo 1.** Biyoteknolojik yöntemlerle üretilen pazar payı en yüksek protein yapıdaki ilaçlar

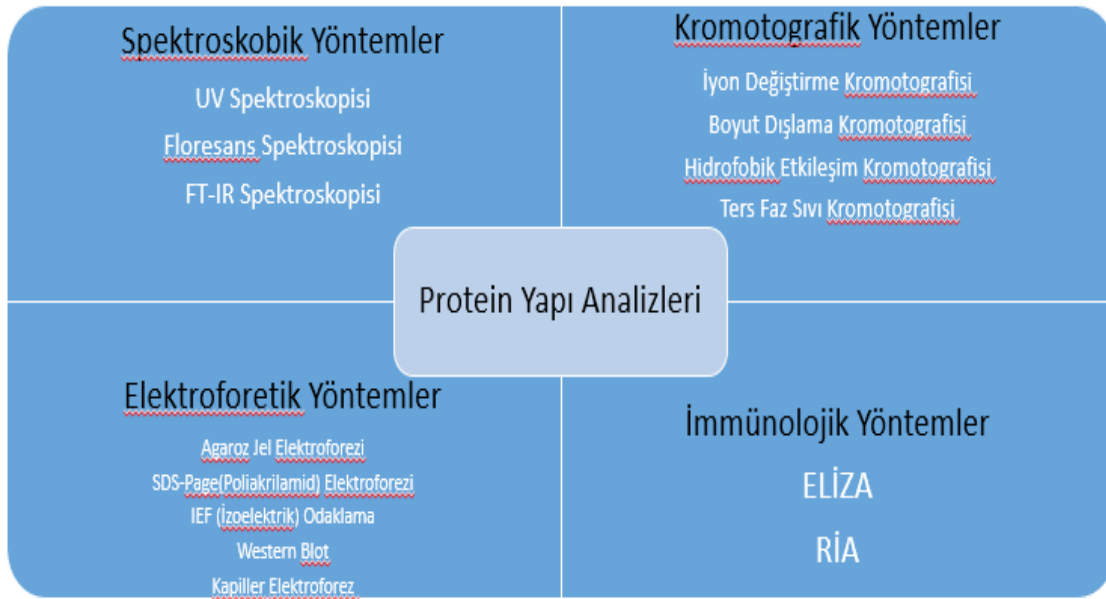
İlacın Adı	Üreten Firma	Geliştiren Firma	Endikasyon
Epogen	Amgen	Amgen	Anemi
Procit	Amgen	Ortho Biotech	Anemi
Neupogen	Amgen	Amgen	Nötröpeni
Humulin	Genentech	Eli Lilly	Diyabet
Engerix-B	Genentech	SmithKline Beecham	Hepatit B
Intron A	Biogen	Shering-Plough	Bazı Lösemi ve Sarkomlar, Hepatit C
Kogenate	Bayer Biological	Bayer-Biological	Hemofili A
Genotropin	Genentech	Pharmacia	Büyüme Bozukluğu
Avonex	Biogen	Biogen	Multiple Skleroz
Betaseron	Chiron/Berlex	Berlex/Schering AG	Multiple Skleroz
ReoPro	Centocor	Eli Lilly, Centocor	Kalp iskemik komplikasyonları
Ceredase/Cerezyme	Genzyme	Genzyme	Gaucher's hastalığı

DNA restriksiyon enzimi yardımı ile kesilip elde edilen parçası, DNA ligazlar aracılığı ile genellikle bir plazmit ile birleştirilir ve böylece rekombinasyon süreci tamamlanır. Ardından klonlama işlemine geçilir. İlgili genin çoğaltılması sonrası üretilen proteinin ayırma ve saflaştırılması ve bu işleme dair yapılan analitik yöntemler üretimin ana basamaklarıdır. Protein olan ve olmayan bileşikleri birbirinden ayırıp konakçıdan gelebilecek, kontaminasyon riski oluşturabilecek her türlü etken ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Bunun için ayırma tekniği olarak sıklıkla kromatografik yöntemler, membran filtrasyon teknikleri, santrifüj, çöktürme ve ekstraksiyon kullanılmaktadır. Proteinlerin gösterdiği etkinlik üç boyutlu yapının korunması ile doğrudan ilişkilidir. Yapıda meydana gelen her türlü bozulmaya denatürasyon

denir. Denatüre proteinlerde genellikle çökme gözlenir. Geleneksel ilaçlara kıyasla protein yapılı bu ürünlerin dayanıklılığını artırmak için her birinin ayrı ayrı değerlendirilerek prospektüslerinde dikkat edilmesi gereken noktalara önem gösterilmelidir. Bunun için eczacı, ilgili sağlık çalışanı ve hastanın bilgi sahibi olması gerekmektedir.

## YAPI ANALİZLERİ

Biyoteknolojik yöntemlerle oluşturulan farmasötik proteinlerin karakterizasyonu için çok sayıda farklı yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler bize proteinin molekül ağırlığı, amino asit içeriği, sekans analizleri, disülfid bağları, glikozillenme yeri, peptid haritalama gibi konularda bilgi sahibi olmamızı sağlar. Protein analizinde sıklıkla kullanılan yöntemler Şekil 2'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.** Protein yapı analizlerinin şematik gösterimi

Proteinlerdeki amino asit dizilimi DNA üzerindeki genler tarafından kodlanır. Sonrasında yazılım bilgisinden bağımsız olarak bir takım enzimatik yollarla çeşitli modifikasyonlara (glikozilasyon, amidasyon gibi) uğrarlar. Eğer proteinde bu şekilde çevrilme sonrası modifikasyonlar mevcut ise proteinin üretilmesinden sorumlu gen dizisinin bilinmesi, proteinin birincil yapısının aydınlatılmasında yeterli bilgiyi sağlamayacaktır. Amino asit dizisinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle saf hale getirilen protein bir proteolitik enzim yardımıyla daha küçük yapılar olan peptidlere parçalanır, ardından peptid zincirinin uçlarındaki amino grubu veya karboksil gruplarından faydalanılarak amino asit dizisi belirlenir.

### 1. N-terminal Amino Asitlerin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

**a. Sanger Yöntemi:** Peptidin N-terminal amino asidinin amino grubunun 1-fluoro 2,4-dinitrobenzen ile alkali bir ortamda reaksiyona sokulur. Reaksiyon sonrasında dinitro fenil kalıntısı N-terminal bölgedeki serbest amin grubu ile güçlü bir bağ oluşturur. Asit ile hidrolizi yapılan peptid sonrasında N-terminaslindeki amino asitin tanısı yapılır. İşlemin tekrarlanması ile N-terminaldeki aminoasitler teker teker çıkartılmış olur ve peptidin primer yapısı aydınlatılır.



**b. Dansil Klorür Yöntemi:** Peptid veya proteinin yüksek pH'da floresans özellikte bir madde olan dansil klorür ile reaksiyona sokulması ile gerçekleştirilen yöntemdir. Böylece dansil klorür ile işaretlenen amino asitin florometrik olarak düşük miktarlarda bile ölçümü yapılmış olur.

**c. Edman Yöntemi:** Edman ve Beggs tarafından geliştirilen bu yöntem amino asit diziliminin tespit edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Fenilizotiyosiyanatın pH 8-9'da peptidin N-terminal amino grubu ile reaksiyona sokulmasıyla N-terminal amino asidin fenilizotiyosiyanat türevi oluşur. Bu amino asit türevleri gaz kromatografisi veya elektroforez kullanılarak karakterize edilebilir.

## 2. C-terminal Amino Asitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

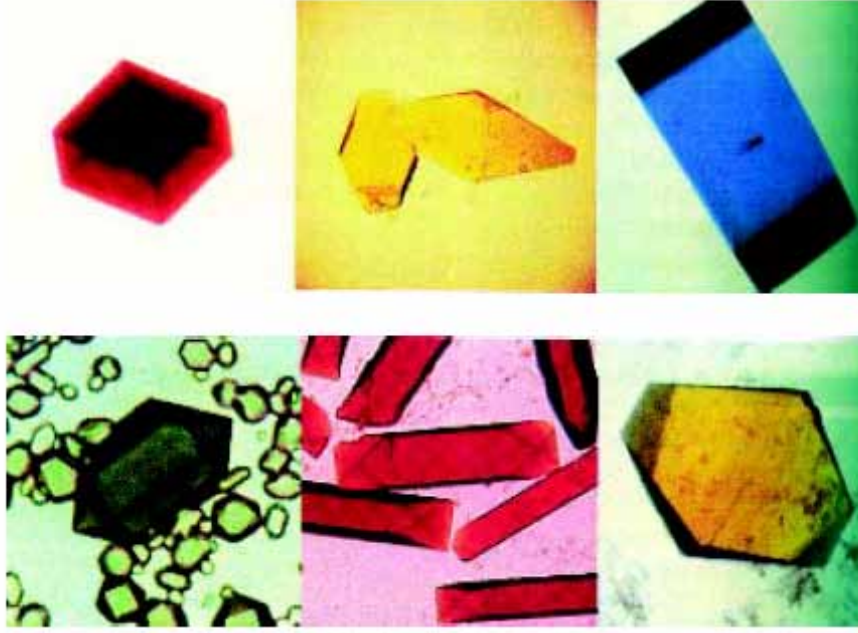
**a. Karboksipeptidaz:** Protein parçalayıcı bir enzim olan karboksipeptidaz bir proteinin C-terminal ucundaki peptid bağına etki ederek amino asidinin koparılmasını sağlar proteoliz yöntemidir. Bu işleme tekrar edilerek her defasında yeni bir amino asit belirlenebilir.

**b. Hidrazin:** Hidrazin kullanılarak C-terminal uçtaki amino asitlerin ayrılması işlemidir. Serbestleştirilen amino asitler kromatografik yöntemlerle karakterize edilirler.

Proteinlerin üç boyutlu yapılarının analiz edilmesi amino asit sıralamasının bilinmesinden daha karmaşık analiz yöntemleri gerektirmesine rağmen işlevinin ortaya konması açısından çok önemlidir. Bu yöntemlerin başında X-ışını kristalografisi gelmektedir. Üç boyutlu yapının aydınlatılması için kullanılan diğer yöntemler ise şöyledir [4];

- Elektromanyetik Radyasyon Tekniği
- Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
- Kriyoelektron Mikroskopisi
- Nötron Kırınımı (Elastik Nötron Saçılımı) Tekniği
- Optik Spektroskopik Teknikler
- Raman Spektroskopisi
- Elektron Spin Rezonans Spektroskopisi
- Elektron-Nükleer Çift Rezonans Spektroskopisi

**X-ışını kristalografisi;** X-ışınları yüksek enerjili elektronların yavaşlatılması veya atomların iç yörüngelerindeki elektron geçişleri ile meydana gelen dalga boyları 0.01 -10 nm arasında değişkenlik gösteren elektromanyetik dalgalardır. X ışınları kullanılarak uygulanan bu teknik, proteinlerin ileri yapılarının belirlenmesinde kullanılan en seçkin yöntemlerden biridir. Bir kristalin moleküler yapısı üzerine gönderilen X ışını demetinin kırınımına uğraması esasına dayanır. Kırınımına uğrayan bu ışın demetinin açılarının ölçülmesi ile kristal yapısındaki elektronların yoğunluğu tespit edilerek üç boyutlu görüntü elde edilmiş olur (Şekil 3). Proteinlerin büyük bir kısmının yapı ve işlevi bu yöntem sayesinde açığa kavuşturulmuştur [4,5].



**Şekil 3.** Protein kristallerinin üç boyutlu yapılarına ait örnekler [4]

Biyoteknolojik yöntemler sonrası üretilen farklı hücre ve dokularda üretilen proteinin analiz edilmesine geçilmeden önce, hücre bütünlüğünün bozularak proteinlerin açığa çıkması gerekmektedir. Bunun için osmotik şok, ultrasonik ses dalgaları, bıçaklı homojenizatör uygun homojenisasyon tekniklerindedir. Homojenisasyon işlemine geçmeden önce protein yapısına uygun bir tampon çözelti seçilmeli ve işlem 4 °C' de bozunmayı önlemek amacıyla gerçekleştirilmelidir. Hücrelerin parçalanması sonrası açığa çıkacak çeşitli enzimlerden proteinleri korumak amacıyla da tampon çözeltiye aprotinin, pepstatin A, EDTA, NaF gibi bazı proteaz inhibitörleri ilave edilmelidir. Ardından merkez kaç kuvvetinden yararlanıp çöktürme işlemi yapabilmek için santrifüj aşamasına geçilebilir. Elektroforez aşamasına geçmeden önce elde edilen homojenattaki toplam protein miktarı belirlenmelidir. Bunun için sıklıkla kullanılan yöntemler Bradford, Bisinkonik asit, Lowry yöntemleridir. İçerdikleri amino asitlere bağlı olarak pozitif veya negatif yüklü halde bulunan proteinlerin elektrik akımına tabi tutularak jelden sürüklenmesi yöntemiyle proteinlerin molekül ağırlıklarına göre ayrılması, elektroforetik yöntemlerin temelini oluşturur ve bu yöntem sıklıkla kullanılan standart bir yöntemdir. Doku ve hücrelerdeki özgün bir proteinin analizi, proteine bağlanabilen bir antikor yardımı ile yapılması durumunda western blot tekniği kullanılmış olur [6].

Sıvı protein çözeltilerinin tirozin, fenilalanin gibi yapıları bulundurmaları nedeniyle maksimum absorpsiyon gösterdikleri 280 nm dalga boyunda Lambert- Beer yasası kullanılarak miktar tayini analizleri yapılabilmektedir. Bazı floresan özellik gösteren aminoasitleri ihtiva eden protein analizleri içinse floresans spektroskopisi kullanılmaktadır. Kromatografik yöntemlerde proteinler bazı enzimatik reaksiyonlarla peptidlerine ayrıldıktan sonra analizleri gerçekleştirilir. Jel filtrasyon yönteminin kullanıldığı analizlerde ise protein agregatlarının veya ürünle ilgili safsızlıkların tayin edilmesi validasyon parametrelerine uygun olarak gerçekleştirilir [7,8]. Kimyasal bir reaksiyon olan antijen-antikor etkileşmesi ise immünolojik yöntemlerin esasını teşkil etmektedir. Antikoron enzimle işaretleme yöntemi olan ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testi reaktiflerinin daha uzun süre kullanılabilmesi ve atık maddelerinin radyasyon problemi olmaması nedeniyle RİA (Radioimmunoassay) yöntemine göre daha avantajlıdır.

## SONUÇ

Proteinler aminoasitlerden meydana gelen çeşitli işlevlere sahip makro moleküllerdir. Canlının yaşam döngüsünde ihtiva ettiği yer hiç kuşkusuz çok önemlidir. Proteinlerin amino asit diziliminin belirlenmesinde Edman yöntemi sıklıkla kullanılmakla beraber üç boyutlu yapının analizinde X-ışını kristalografisi tercih edilen seçkin bir yöntemdir. Biyoteknolojik yaklaşımlarla teşhis ve tedavi anlamında protein kaynaklı ürünlerin geliştirilmesi bunların kalite ve kontrol analizlerinin gerçekleştirilmesinde ise değişik alternatifler mevcuttur. Spektroskopik, kromotografik, elektroforetik ve immünolojik olmak üzere dört ana yöntem bulunmaktadır. Proteinin yapısına göre uygun yöntemin seçilmesiyle elde edilecek sonuçlar mevcut ürünlerin geliştirilmesine ve yeni ürünlerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] Küçükkural A. Novel Techniques For Protein Structure Characterization Using Graph Representation Of Proteins, The Degree Of Doctorate of Philosophy, Sabancı University, Graduate School of Engineering and Natural Sciences, İstanbul, 2008.
- [2] Çelebier M. Ht29 Ve K562 Kanser Hücrelerinde Protein Ve Metabolitlerin Analizi İçin Çeşitli Analitik Yöntemlerin Geliştirilmesi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2013.
- [3] Ho R.J.Y, Gibaldi M. Biotechnology and biopharmaceuticals: Transforming Proteins and Genes into Drugs, Jhon Wiley& Sons, New York, 2003.
- [4] Witford D. Proteins: Structure and Function, Wiley, England, 2005.
- [5] Uyanık C. X Işınları Kristalografisi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 2011
- [6] Ark M. Hücre Kültürü ve Temel Moleküler Biyoloji Protokolleri, Ankara, 2017, 45-56.
- [7] Wang Y C., Pearlman R. Formulation, Characterization, and Stability of Protein Drugs, Case Histories, Vol-9. California 1996,141-150.
- [8]. Engin B., Gümüştas M., Oktar M., Kurbanoğlu S., Özkan S. A., Analitik Yöntem Geçerliliği, Türk Farmakope Dergisi 2.Cilt 1.Sayı 2017, 74-96.

### İLAÇ VE ECZACILIKTA LATİNCE SAYILAR

Hüseyin Murat BAYRAK\*, Fatma ERDEM

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kalite Kontrol Laboratuvarları Farmakope Birimi, Sıhhiye-Ankara.

**Sorumlu Yazar:** Hüseyin Murat BAYRAK

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi, Farmakope Birimi, Sağlık Mah. A. Adnan Saygun 2 Cad. No:55 06100 Sıhhiye-Ankara  
elmek: huseyin.bayrak@titck.gov.tr

Geliş tarihi: 11.10.2017 / 09.11.2016

### ÖZET

Günümüzde Hukuk, Tıp, Diş hekimliği, Veterinerlik, Eczacılık, Botanik, Zooloji, Jeoloji ve diğer birçok meslek ve bilim alanında, özellikle Terminoloji konusunda Latince büyük önem taşımaktadır. Eczacılık eğitim-öğretiminde yer alan Anatomi, Botanik, Kimya, Farmasötik Teknoloji, Farmakoloji ve Farmakognozi bilim alanlarında önemli ve yardımcı bir dildir. Eczacılık alanındaki birçok terim "Latince" veya "Eski Yunanca (Grekçe)" dillerinden yararlanarak oluşturulmuştur.

Bu çalışmada bilimsel alanda kullanılan Latince de yer alan sayıların çeşitleri, kullanıldığı yerlere göre çekimleri ve sınıflandırılması derlenmiştir. Tablolar halinde sık kullanılan ve kullanımı, yazılımı farklı olan latince sayılar gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sayılar, Latince, Ön ekler.

### GİRİŞ

Dil, değişimler geçirir, diğer dillerden etkilenir ve dağarcığına sürekli yeni sözcükler katar. Toplumların sosyo-ekonomik gelişimi ile eşzamanlı olarak yaygınlaşır, bozulur veya unutulur. Yeryüzünde bugün için konuşulmayan veya yazım dilinde kullanılmayan çeşitli antik dillerin bulunduğu bilinmektedir. Bu diller, yazıtları aracılığı ile artık büyük ölçüde eski kültürlerin anlaşılmasına ve tarih biliminin gelişimine katkı sağlamaktadır [1].

Lâtince, eski çağlarda orta İtalya'nın Latium bölgesinde konuşulan bir dildir. Bu dil yavaş yavaş, gelişmiş, Roma ve civarından sonra İtalya'ya ve daha sonra Roma imparatorluğunun hakim olduğu ülkelere

yayılmıştır. Avrupa dillerine etki yapmış ve onlara yeni şekiller vermiştir. Lâtinçe, eski Yunanca'dan kelimeler almakla beraber, Yunanca'nın etkisi altında kalmamış, aldığı kelimeleri lâtinleştirmiştir. Roma imparatorluğunun hüküm sürdüğü topraklarda Lâtinçe, Yunanca ile birlikte kullanılmış ve bu durum yüzyıllarca devam etmiştir. Rönesans, Avrupada Lâtin ve Yunan dil ve kültürlerinin incelenmesiyle gelişmiş, bilimsel incelemelerde de bu gelişmeye eşzamanlı olarak Avrupa dillerine yakınlığı dolayısı ile Lâtinçe ve Yunanca deyim ve terimler kullanılmıştır. Yüzyıllar boyunca da bilginler eserlerini lâtinçe yazmaya devam etmişlerdir. Bilimsel alanda bir terim, olay veya konunun anlatılmasında kendi dilimizin kullanımına ek olarak Latin alfabesi ve kelimelerinin de kullanılmasıyla Latince ortak bilim dili olmuş ve Mesleki Latince ortaya çıkmıştır. 21374E sayılı resmi gazetede Eczaneler ve Eczane Hizmetleri Hakkında Yönetmelik'te latince sayılara yer verilmiştir.

Latin dili açısından farmakopeler incelendiğinde Avrupa, Fransız, İngiliz ve Amerikan farmakopelerinde bazı terimlerde ve monograf isimlerinde Latince'nin ikincil olarak kullanıldığı görülmektedir. Tablo 1'de Avrupa Farmakopesinde bulunan bazı monograflar ve farklı dillerdeki başlıkları verilmiştir.

**Tablo 1.** Avrupa Farmakopesinde bulunan bazı monograflar ve farklı dillerdeki başlıkları

Monograf Adı (Türkçe)	Monograf Adı (İngilizce)	Monograf Adı (Latince)	Numarası
Difteri Aşısı (Adsorbe Edilmiş)	Diphtheria Vaccine (Adsorbed)	Vaccinum Diphtheriae Adsorbatum	EP-01/2008:0443
İnsan Kullanımı İçin Tetanoz Antitoksini	Tetanus Antitoxin For Human Use	Immunoserum Tetanicum Ad Usum Humanum	EP-01/2008:0091
Alergen Ürünler İçin Hymenoptera Zehirleri	Hymenoptera Venoms For Allergen Products	Hymenopteri Venena Ad Producta Allergenica	
Farmasötik Kullanım İçin Maddeler	Substances For Pharmaceutical Use	Corpora Ad Usum Pharmaceuticum	EP-07/2016:2034

Mesleki latince kullanımı sayılarda da aynı şekildedir. Latin sayıları sıklıkla kimyasal bileşiklerin adlandırılmasında ön ek olarak (mono, di, tri vd) kullanıldığı gibi, farmakognozi alanında da bazı temel grupların (monoterpenler, diterpenler vd.) adlandırılmasın da latin sayılarından faydalanılmaktadır.

## LATİNCEDE SAYILAR

### 1) Asıl Sayılar (Sayma sayı sıfatları) (Bir, İki, on, yüz vd.)

Kaç sorusuna cevap verir; ūnus (bir), duo (iki) gibi. Sayılar, onluk dizilerdeki son iki sayı (8, 9) hariç, Türkçe'deki gibi yapılır (örn. 25 = viginti quinque, 36 = triginta sex).

Onluk dizilerin son iki sayısı ise kendisinden sonra gelen diziden 2 veya 1 çıkartmak suretiyle yapılır (örn. 38 = duodequadraginta, 59 — undesexaginta).

Asıl sayılar reçetelerde iki şekilde kullanılır:

#### a. Adet göstermede:

capsula I = capsula (N. sg.) una

capsulac III = capsulae (N. pl.) tres

b. Ölçmede (ağırlık, uzunluk, miktar tayininde):

aquac litra II (aquac G. sg., litra N. pl. n., II = duo N. pl.)

unguenti gr. C (unguenti grammata centum)

foliorum lauri gr. XX (foliorum G. pl., lauri G. sg., XX = viginti)

## 2) Sayı Sıfatları

**a) Sıra sayı sıfatları:** (Birinci, İkinci vd.)

Kaçıncı sorusuna cevap verir; Primum (birinci), secundus (ikinci) gibi.

Sıra sayıları reçetelerde en çok ilâcın alınacağı saati belirtmek için kullanılır.

Saat 1 - 11 a.m. = ante<sup>2</sup> meridiem = öğleden evvel

Saat 13 - 23 p.m. = post<sup>2</sup> meridiem = öğleden sonra

gece saat 3'de [üçüncü saatte öğleden evvel ]

hora III. (=tertia) a.m.

akşam saat 7'de [yedinci saatte öğleden sonra]

hora VII. (= septima) p.m.

Not: meridie «öğleyin», media nocte «gece yarısı» demektir.

**b) Üleştirme Sıfatları:** (Birer, ikişer vd.)

Quotēnī (kaçar?) kaçar sorusuna cevap verir ve çekimli sıfatlarla ifade edilir. Genellikle çoğuldur.

## 3) Sayı Zarfları

Sıklık Zarfları: kaç kez sorusuna cevap verir ve zarflarla ifade edilir, dolayısıyla çekimsizdir. İlk dördü için sırasıyla semel (bir kez), bis (iki kez), ter (üç kez), quater(dört kez) zarfları, diğerleri içinse genellikle sayma sayı sıfatlarının gövdesine -iē(n)s bitiminin eklenmesiyle elde edilen zarflar kullanılır; ör: quinqiēs (beş kez), septiēs (yedi kez).

Latince bulunan sayı çeşitleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Latince bulunan sayı çeşitleri

Arap Rakamı	Roma Rakamı	Asıl Sayılar (Sayma Sayı Sıfatları) (cardinālia)	Sıra Sayı Sıfatları (ordinālia)	Üleştirme Sıfatları (distribūtiva)	Sıklık Zarfları (adverbia numerālia)
1	I	ūn/us, -a, -um "bir"	prīm/us, -a, -um "birinci"	singul/ī, -ae, -a* "bire"	semel "bir kez"
2	II	duo, duae, duo "iki" (ambo, ambae, ambo)*	secund/us, -a, -um "ikinci" (alter, altera, alterum)	bīn/ī, -ae, -a "ikişer"	bis "iki kez"
3	III	trēs, tria "üç"	terti/us, -a, -um "üçüncü"	tern/ī, -ae, -a "üçer"	ter "üç kez"
4	IIII(IV)	quattuor "dört"	quart/us, -a, -um "dördüncü"	quatern/ī, -ae, -a "dörder"	quater "dört kez"
5	V	quīnque "beş" vs.	quint/us, -a, -um "beşinci" vs.	quīn/ī, -ae, -a "beşer" vs.	quinqiēs "beş kez" vs.
6	VI	sex	sext/us, -a, -um	sēn/ī, -ae, -a	sexiēs
7	VII	septem	septim/us, -a, -um	septēn/ī, -ae, -a	septiēs
8	VIII	octō	octāv/us, -a, -um	octōn/ī, -ae, -a	octiēs
9	VIIII(IX)	novem	nōn/us, -a, -um	novēn/ī, -ae, -a	nōniēs
10	X	decem	decim/us, -a, -um	dēn/ī, -ae, -a	deciēs
11	XI	ūndecim	ūndecim/us, -a, -um	ūndēn/ī, -ae, -a	ūndeciēs
12	XII	duodecim	duodecim/us, -a, -um	duodēn/ī, -ae, -a	duodeciēs
13	XIII	tredecim	tertius decim/us, -a, -um	ternī dēn/ī, -ae, -a	tredeciēs
14	XIIII(XIV)	quattuordecim	quartus decim/us, -a, -um	quaternī dēn/ī, -ae, -a	quattuordeciēs
15	XV	quīndecim	quintus decim/us, -a, -um	quīnī dēn/ī, -ae, -a	quindeciēs
16	XVI	sēdecim	sextus decim/us, -a, -um	sēnī dēn/ī, -ae, -a	sēdeciēs
17	XVII	septendecim	septimus decim/us, -a, -um	septēnī dēn/ī, -ae, -a	septies deciēs
18	XVIII	duodēvīgintī	duodēvīcēsīm/us, -a, -um	duodēvīcēn/ī, -ae, -a	duodēvīciēs
19	XVIIII(XIX)	undēvīgintī	undēvīcēsīm/us, -a, -um	ūndēvīcēn/ī, -ae, -a	ūndēvīciēs
20	XX	vīgintī	vīcēsīm/us, -a, -um	vīcēn/ī, -ae, -a	vīciēs
21	XXI	vīgintī ūn/us, -a, -um (ūnus et vīgintī)	vīcēsīm/us, -a, -um prīm/us, -a, -um (prīmus** et vīcēsīm/us)	vīcēn/ī, -ae, -a singul/ī, -ae, -a (singulī et vīcēnī)	semel et vīciēs
22	XXII	vīgintī du/o, -ae, -o (duo et vīgintī)	vīcēsīm/us, -a, -um secund/us, -a, -um (secundus*** et vīcēsīm/us)	vīcēn/ī, -ae, -a bin/ī, -ae, -a (bīnī et vīcēnī)	bis et vīciēs
23	XXIII	vīgintī tr/ēs, -ia (trēs et vīgintī)	vīcēsīm/us, -a, -um tertī/us, -a, -um (tertius et vīcēsīm/us)	vīcēn/ī, -ae, -a tern/ī, -ae, -a (ternī et vīcēnī)	ter et vīciēs
28	XXVIII	duodētrīgintā	duodētrīcēsīm/us, -a, -um	duodētrīcēn/ī, -ae, -a	duodētrīciēs
29	XXVIIII(XXIX)	undētrīgintā	ūndētrīcēsīm/us, -a, -um	ūndētrīcēn/ī, -ae, -a	ūndētrīciēs
30	XXX	trīgintā	trīcēsīm/us, -a, -um	trīcēn/ī, -ae, -a	trīciēs
40	XXXX(XL)	quadrāgintā	quadrāgēsīm/us, -a, -um	quadrāgēn/ī, -ae, -a	quadrāgiēs
50	L	quīnquāgintā	quīnquāgēsīm/us, -a, -um	quīnquāgēn/ī, -ae, -a	quīnquāgiēs
60	LX	sexāgintā	sexāgēsīm/us, -a, -um	sexāgēn/ī, -ae, -a	sexāgiēs
70	LXX	septuāgintā	septuāgēsīm/us, -a, -um	septuāgēn/ī, -ae, -a	septuāgiēs
100	C	centum	centēsīm/us, -a, -um	centēn/ī, -ae, -a	centiēs
200	CC	ducent/ī, -ae, -a****	ducentēsīm/us, -a, -um	ducēn/ī, -ae, -a	ducentiēs

**Tablo 2** (devam). Latince'de bulunan sayı çeşitleri

Arap Rakamı	Roma Rakamı	Asıl Sayılar (Sayma Sayı Sıfatları) (cardinālia)	Sıra Sayı Sıfatları (ordinālia)	Üleştirme Sıfatları (distribūtiva)	Sıklık Zarfları (adverbia numerālia)
300	CCC	trecentū, -ae, -a	trecentēsim/us, -a, -um	trecēnī, -ae, -a	trecentiēs
500	D ( I C )	quīngentū, -ae, -a	quīngentēsim/us, -a, -um	quīngēnī, -ae, -a	quīngentiēs
600	D C	sēscētū, -ae, -a	sēscētēsim/us, -a, -um	sēscēnī, -ae, -a	sescentiēs
700	D C C	septigentū, -ae, -a	septigentēsim/us, -a, -um	septingēnī, -ae, -a	septingentiēs
1000	M ( C I C )	mīlle; mīlia	millēsim/us, -a, -um	mīllēnī (singula mīlia)	mīlliēs

\* “Her ikisi de” anlamına gelen bu arkaik sayma sayı sıfatı duo gibi çekilir.

\*\*Et bağlacıyla oluşturulan bu tür bileşik sayılarda (21, 31, 41 vs.) prīmus yerine ūnus sıfatıda da kullanılır: ūnus et vīcēsīmus(21).

\*\*\*Özellikle et bağlacıyla oluşturulan bu tür bileşik sayılarda (22, 32, 42 vs.) secundus yerine alter sıfatıda da kullanılır: alter et quadrāgēsīmus(42).

\*\*\*Yüzün katlarını gösteren 200'den 900'e kadarki sayma sayı sıfatlarının çekimi 1. gruptan bon/us, -a, -um sıfatınıninki gibidir ancak genētīvus plūrālis hālleri -ōrum ya da -ārum ile değil her üç cinstede -um ile biter.

### SAYI BELİRTEN ÖNEKLER

Klâsik Latince'den gelen bazı sözcük gövdeleriyle eski Grekçeden gelen sözcük gövdelerinde kullanılan ve sayı belirten önekler birbirinden farklıdır, örneğin Lat. biflorus,-a,-um, Gr. dianthus,-a,-um “iki çiçekli”. Sayı belirten ön ekler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** Sayı belirten ön ekler [4]

Arap Rakamlarıyla Değerleri	Yunanca Ön Ekler	Latince Ön Ekler
1/2	Hemi-	Semi-
1	Mono-, mon-	Uni-
1 1/2		Seski- (sesqui-)
2	Di-	Bi-
3	Tri-	Tri-, ter-
4	Tetra, tetr-	Katri-, katr-, kater- (quadri-, quadr-, quarter -)
5	Penta-, pent-	Kink- (quinque -, quinqu -)
6	Heksa-, heks- (hexa-, hex-)	Seksi-, seks- (sexi-, sex-)
7	Hepta-, hept-	Septi-, sept-
8	Okta-, okt-, okti- (octa-, oct-, octi-)	
9	Ennea-, enne-	Nona-, non-, novi-
10	Deka-, des-, desi (deca-, dec-, deci-)	Undeka-, (undeca-)
11		Undeka- (undeca -)



## SI BİRİMLERİ, STANDART ÖN KATLARI

SI ön ekleri, SI birimlerinin ondalık sisteminde alt ve üst katları oluşturmak için kullanılır. Önekler çok büyük veya çok küçük sayısal değerleri önlemek amacıyla kullanılmalıdır. Önek, kullanılan birime doğrudan ilintili hale getirilir ve sembolü birimin sembolü ile ilişkilendirilir [5].

**Tablo 4.** SI ön ekleri

Önekler		Üs katlar	
Eksa	E	$10^{18}$	1 000 000 000 000 000 000
Peta	P	$10^{15}$	1 000 000 000 000 000
Tetra	T	$10^{12}$	1 000 000 000 000
Giga	G	$10^9$	1 000 000 000
Mega	M	$10^6$	1 000 000
Kilo	k	$10^3$	1 000
Hekto	h	$10^2$	1 00
Deka	da	$10^1$	1 0
Önekler		Alt katlar	
Desi	d	$10^{-1}$	0.1
Santi	c	$10^{-2}$	0.01
Mili	m	$10^{-3}$	0.001
Mikro	$\mu$	$10^{-6}$	0.000 001
Nano	n	$10^{-9}$	0.000 000 001
Piko	p	$10^{-12}$	0.000 000 000 001
Femto	f	$10^{-15}$	0.000 000 000 000 001
Atto	a	$10^{-18}$	0.000 000 000 000 000 001
Zepto	z	$10^{-21}$	0.000 000 000 000 000 000 001
Yokto	y	$10^{-24}$	0.000 000 000 000 000 000 000 001

## ROMEN RAKAMLARININ İFADE VE ANLAMLARI

Tarih incelendiğinde kültürden kültüre rakamlar farklılık göstermektedir. Çok eski çağlarda Romalılar rakamları tasarlarken Mısırlılar'da olduğu gibi bazı sembol ve şekilleri tekrarlamışlardır. Başlangıçta sembol ve harfleri kullanmışlardır. Bu rakamları ilk olarak Romalılar kullandıkları için aritmetikte Roma Rakamları ya da Romen Rakamları olarak adlandırılmaktadır. Romalılara ait kaynaklarda, Roma Rakamları oluşturulurken bir elin parmaklarından esinlendiği belirtilmektedir. Roma Rakamları günümüzde dünyanın birçok ülkesinde kullanılan rakam grubudur. Evrensel oluşu ve birçok yerde kullanılması insanların büyük bir çoğunluğu tarafından bilinmesini sağlamaktadır. Romen rakamları büyük sayılar söz konusu olduğunda yetersiz kalmaktadır. Yani dört işlem yaparken bu rakamlar kullanılmamaktadır. Roma Rakamlarının kullanıldığı yerler; bazı kitap sayfalarının ilk 10 sayfasını numaralandırılmasında, madde işaretleri, saatlerde, yüzyılları ifade ederken, tarihi olaylarda, aynı isime sahip padişahların ve kralların ayrılması gibi alanlarda kullanılmaktadır.

Romen rakamlarının ifade ve tanımları Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Romen rakamları

Romen Rakamları	Rakamlar	Romen Rakamları	Rakamlar
I, i	1	II, ii	2
III, iii	3	IV, iv	4
V, v	5	VI, vi	6
VII, vii	7	VIII, viii	8
IX, ix	9	X, x	10
XI, xi	11	XII, xii	12
XIII, xiii	13	XIV, xiv	14
XV, xv	15	XVI, xvi	16
XVII, xvii	17	XVIII, xviii	18
XIX, xix	19	XX, xx	20
XXX, xxx	30	XL, xl	40
L, l	50	LX, lx	60
LXX, lxx	70	LXXX, lxxx	80
XC, xc	90	C, c	100
CC, cc	200	CCC, ccc	300
CD, cd	400	D, d	500
DC, dc	600	DCC, dcc	700
CM, cm	900	M, m	1000

## SONUÇ

Tarih boyunca tüm kültürler iç içe yaşayarak günlük hayatta sayıları yaygın olarak kullanmışlardır. Sayılar olaylar arasında neden sonuç ilişkisinin kurulmasında ve tarihin kronolojik sıralamasında büyük önem taşırlar. Bu çalışmada eczacılıkta oldukça önem taşıyan sayıların çeşitleri incelenerek örneklendirilmeye çalışılmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Öztürk Y. Terminolojiye Giriş Ve Temel Latince Bilgileri. 4 Ekim 2017 tarihinde <http://yozturk.home.anadolu.edu.tr/terminoloji/latince.pdf> adresinden erişildi.
- [2] Brunner H, Tanker N. Eczacılık, Botanik ve Tıp Öğreniminde Yardımcı Mesleki Latince Kitabı. 2. Baskı, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: Ankara,1988: 51-55.
- [3] Öyken E. 15 Kasım Sayılar Sunumu, 4 Ekim 2017 tarihinde <http://aves.istanbul.edu.tr/eoyken/dokumanlar> adresinden erişildi.
- [4] Bilgin AA, Tozkoparan B. Organik Kimya Nomenklatürü. 1. Baskı. Şafak Matbaası. Ankara. 1995.
- [5] SI Birimlerinin ön ekleri. 4 Ekim tarihinde <http://www.ume.tubitak.gov.tr/tr/icerik/si-birimlerinin-onekleri> adresinden erişildi.

## DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2017, 2 (2):115-134

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2017

### **LAURUS NOBILIS L. (DEFNE)**

Helin KAYA<sup>1</sup>, Fatma Zerrin SALTAN<sup>2\*</sup>

1. Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Tepebaşı-Eskişehir

2. Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Tepebaşı-Eskişehir

**Sorumlu Yazar:** Fatma Zerrin SALTAN

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir -Türkiye  
elmeK: zersal66@gmail.com

Geliş tarihi: 14.11.2017 / Kabul tarihi 21.11.2017

### **ÖZET**

*Laurus nobilis* L. (Lauraceae fam.) ülkemizde “defne” adıyla bilinen önemli bir ihraç ürünü olup sahil kesimlerinde sıklıkla yetişen bir Akdeniz elementidir. Özellikle yaprakları uçucu yağ eldesinde, baharat veya likör sanayiinde koku verici olarak kullanılmakla birlikte meyvaları yağ ve sabun yapımında tercih edilir. Halk arasında cilt hastalıklarında ya da ağrı dindirici, güve kovucu ve kolesterol düşürücü olmak üzere birçok amaçla defneden yararlanılmaktadır. Defne ile ilgili güncel ve bilimsel çalışmaların paylaşılması amacı ile yapılan bu derlemede PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar ve ScienceDirect başta olmak üzere birçok ulusal ve uluslararası veri tabanlarından, çeşitli tez ve kitaplardan yararlanılarak 115 adet kaynak kullanılmıştır. Bu kaynak taraması sırasında defnenin bileşiminde uçucu yağ, seskiterpen laktonlar, flavon bileşikler ve yağ asitlerinin varlığı dikkati çekmiştir. Antifungal, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antiproliferatif, antikonvülzan, antiviral, antimitojenik ve antihepatotoksik etkiler başta olmak üzere birçok biyolojik etki çalışmaları ile defnenin farmakognozitik önemi daha da artmıştır. Bu derleme sonunda; klinik araştırmaların ve etki mekanizmalarının açığa çıkarılması ile defne ve bileşiminin terapötik ve ekonomik açıdan değerinin gelecekte daha iyi anlaşılacağı ortaya konmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Aromatik bitki, Uçucu yağ, Defne, *Laurus nobilis*.

### **LAURUS NOBILIS L. (LAUREL)**

#### **ABSTRACT**

*Laurus nobilis* L. is a Mediterranean element grown frequently in coastal areas and also an important export product known as “defne” in our country. Especially its leaves are used for obtaining essential

oil as an odorant in spice or liquor industry, besides its fruits are preferred to make for oil and soap. It has been used for many purposes such as skin diseases or painkiller, moth repellent and cholesterol lowering in public. In this review made with the aim of sharing the current and scientific studies related to laurel; 115 literatures have been used with many national and international databases and various thesis and books particularly PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar and ScinceDirect. It has been drawn attention to the presence of volatile oil, sesquiterpenes and flavonoids and fatty acids in the composition of laurel. The pharmacognosic importance of laurel has been further enhanced by several biological effects studies, mainly antifungal, antiinflammatory, antimicrobial, antiproliferative, anticonvulsant, antiviral, antimutagenic and antihepatotoxic effects. At the end of this review; it has been revealed that the value of laurel and its composition of therapeutic and economic values will be better understood in the future.

**Keywords:** Aromatic plant, Essential oil, Laurel, *Laurus nobilis*.

## GİRİŞ

*Laurus nobilis* L. bitkisi Lauraceae familyasında yer alan tek tür olan bir Akdeniz elementi olup özellikle Güney Marmara, Karadeniz ve Akdeniz bölgelerinin özellikle sahil kesimlerinde ve Güneydoğu Anadolu bölgesinin Orta Fırat bölümünde dağılım göstermektedir. Genellikle ülkemizde “Defne” adıyla tanınan *Laurus nobilis* bazı yörelerde “Har, Tehnel, Teynel” gibi isimlerle de bilinmektedir [1-2]. İtalya’dan Yunanistan’a, Güney Afrika sahillerinden İsrail’e kadar uzanan bölgelerde bulunan defne kışın yağışlı ve ılıman, yazın sıcak ve kurak geçen Akdeniz’e özgü maki ikliminde yetişmekte olup park ve bahçelerde sıklıkla bulunmaktadır. Ülkemizde 600-800 m yükseklikte ve gölgelik yerlerde, az ya da orta taşlı topraklarda, nemli dere yataklarında yayılış göstermektedir ve generatif (tohumla) olarak yetiştirilmektedir. Defne yaprağı Türkiye’nin toplam Odun Dışı Orman Ürünlerinin ihracatında % 85’e yakın bir paya sahiptir. 2015 yılında yaklaşık 12950 tona yakın kuru defne yaprağı ihracatı gerçekleştirilmiştir. Mersin, Tarsus, Sinop ve İzmir gibi çeşitli illerde ise Orman İşletme Müdürlüğü’ne bağlı olarak defne yaprağı üretimi yapılmakta ve TSE standartlarına göre standardizasyonu belirlenerek ekonomiye katkı sağlamaktadır [3-11]. Ayrıca ülkemizde Hatay iline bağlı bir ilçenin adı “Defne” olup Sosyal Destek Programı kapsamında defneden sabun yapımı konulu özel projeler hayata geçirilmektedir [12]. Meyvasından elde edilen sabit yağın fazla köpük oluşturması ve sabunlaşma sayısı- iyot sayısı değerlerinin yüksek olması defnenin sanayide sabun yapımında tercih edilme sebebidir. [13,14] Parfümeri, ilaç ve kimya endüstrisinde de ihracatı yapılan defne yaprağı ülkemizde ızgaralarda, et ve balık yemeklerinde, incir ve üzüm gibi ihraç ürünlerinin ambalajlarında, şampuan ve diğer kozmetik ürünlerin terkinde kullanılmaktadır. Havanın nemini alabilme yeteneğine sahip olan defne yaprakları özellikle narenciye bahçelerinin etrafını saran bir çit bitkisi olarak tercih edilmekte veya dolap içlerine yerleştirilerek güve kovucu etkisinden faydalanılmaktadır. Veteriner hekimlikte olgun meyvalardan hazırlanan defne yağının iç yağ ile karıştırılması ile elde edilen merhem haricen ağrı kesici ve hayvanları sineklerden korumada kullanılmaktadır. Toz edilmiş haldeki meyvalar ise inek ya da kısıraklara ağız yoluyla verilerek doğumu kolaylaştırmada tercih edilmektedir. *Laurus nobilis* L.’nin olgun meyvasından elde edilen sabit yağ ise “Oleum Lauri expressum” olarak literatürde kayıtlıdır ve sabun ve likör sanayiinde yararlanılmaktadır. Yaprakları içerdiği aromatik ve hoş kokulu uçucu yağındaki 1,8-sineolden dolayı haricen rubefiyon ve allerjen etki göstermekte iken bitkinin aynı kısmından hazırlanan çayın ise migren, nezle, halsizlik veya gripte içilmekte olduğu belirtilmektedir.

Tohumlarından hazırlanan çay ve ballı macunun ise iltihaplı romatizmada yararlanımı bulunmaktadır [7, 14-19]. Ayrıca defnenin ekonomiye kazandırılması için kurutulmuş yaprak veya meyvasından biodizel üretimi üzerinde çalışılmıştır. Ülkemizde bu amaçla yapılan bir çalışmada; Soxhlet apareyinde hazırlanan hekzanlı ekstreden kimyasal yöntemlerle elde edilen sabunlaşabilen kısımdaki defne yağ asitleri metil esterlerine dönüştürülmüştür yada katalizör kullanılmaksızın süperkritik metanol ile transesterifikasyon işlemi sonunda biyodizel eldesi gerçekleştirilmiştir [20]. Defne çekirdeğinden ise yenilebilir enerji kaynağı olarak pilot ölçekte sıvı yakıt üretimi yapılmıştır [21]. Defnenin uçucu yağ başta olmak üzere yapraklarında daha çok seskiterpen laktonlar (dehidrokostuslakton, kostunolit, laurenbiyolit, eremalin gibi), flavon bileşikleri bulunmakta iken meyvası palmitik, laurik, linoleik, linolenik ve oleik asit gibi yağ asitlerini ve antosiyanidinleri (siyanidin 3-O-rutinozit gibi) yapısında taşımaktadır [17, 22-25]. Defnenin başta yaprak ve meyva olmak üzere çeşitli organlarından hazırlanan ekstre veya elde edilen etken maddeler antimikrobiyal, antienflamatuvar, analjezik, molussidal, antioksidan, antimutajenik, nöroprotektif, antibiyotik veya antiülserojenik etki gibi önemli biyolojik aktivitelere sahiptir [23, 26-28]. Bu çalışmada ise; *Laurus nobilis* L.(defne)'in botanik özellikleri, kimyasal bileşimi, etki ve kullanılışı ve biyoaktivite çalışmalarını kapsayan ve farmakognozok açıdan önemini belirten bilimsel çalışmalar derlenmiştir.

### LAURUS NOBILIS'İN BOTANİK ÖZELLİKLERİ

Defne kışın yaprak dökmeyen, 2-15 m boyunda dioik bir ağaç veya ağaççıktır. Yaprakları 3-10 (-11) × 2-4 (-5) cm boyutlarında tam, dar oblong-lanseolat veya geniş oval şekilde, kenarları girintili olup uçları sivridir ve parçalandığında kuvvetli bir özel koku yaymaktadır. Petal sayısı 4 olan çiçekleri sarı renkte olup topluluklar halinde yaprağın koltuğunda bulunmaktadır. Dişi çiçekler 4 staminodyumlu, erkek çiçeklerde ise yaklaşık 8-12 stamen vardır. Bitkinin çiçeklenme zamanı Mart-Mayıs ayları arasındadır. 10-12 (-20) mm büyüklüğündeki meyvalar olgunlaşmadan önce yeşil renktedir. Eylül sonu veya Ekim ayında olgunlaşarak parlak siyahımsı renk alır, küremsi veya eliptik şekillidir. Yapraklar ise Kuzey Anadolu'da dar ve uzun iken Güney Anadolu'da ise eliptiktir. Şekil 1'de defnenin yaprak ve çiçek tomurcuklarına ait genel görünüşü verilmektedir [7, 29-31].



Şekil 1. *Laurus nobilis*'e ait yaprak ve çiçek tomurcuklarının genel görünüşü

## Halk Arasında Kullanımı

Defnenin ülkemizde en çok yaprakları etnik olarak tercih edilmektedir ve bundan hazırlanan infüzyon dahilen soğuk algınlığında ve astım tedavisi için Muğla yöresinde kullanılmaktadır. Ayrıca ağızda çiğnenince ağız kokusunu gideren yaprakları suda kaynatılarak romatizma ve siyatik ağrılarda, dekoksasyon şeklinde hazırlanarak da dahilen kan şekerini düşürücü olarak yararlanılır [32-33]. Çatalca bölgesinde infüzyon şeklinde defne yaprakları yanında çiçeklerinin de kardiyovasküler hastalıklarda kullanıldığı ve sedatif etkili olduğu belirlenmiştir. Rize'de ise yaprakları sirkeyle kaynatılıp gargara halinde diş ağrılarında, yaprak ve veya tohumundan da kolesterol düşürücü olarak yararlanılır [34,35].

Defnenin yurt dışındaki etnik kullanımları ise; İran'da epilepsi, nöralji, kas kasılması ve Parkinson tedavisinde, Ürdün'ün Kuzey Badia bölgesinde yaprak sulu ekstraları kanser ve cilt hastalıklarında, Rusya ve Orta Asya'da tohum uçucu yağları ve Hindistan'da bulunan Assam bölgesinde ise yine yaprakları lapa halinde deri döküntüsü, egzama gibi cilt hastalıklarını tedavide tercih edilmeleri şeklindedir [36-39]. Ayrıca, halk arasında iştah açıcı, gaz giderici, idrar artırıcı, adet söktürücü, narkotik, yatıştırıcı, sindirime yardımcı ve terletici özellikleri nedeniyle de yaygın bir kullanıma sahiptir [19,40].

Defnenin meyvası da ülkemizde birçok etnik amaca hizmet etmektedir; Örneğin: Isparta'nın Eğirdir ilçesinde taze olarak suda kaynatıldıktan sonra elde edilen yağ haricen boğaz ve adale ağrılarını gidermede ve aynı şekilde Muğla'nın Bodrum ilçesinde soğuk algınlığında yararlanılmaktadır. İstanbul'un Şile ilçesi ve çevresinde meyva dövülüp bal ile karıştırılarak dahilen ülser tedavisinde etkin olarak kullanılmakta olup Manisa'da ise bitkinin aynı kısmı egzema ve mantar hastalıklarında dahilen kullanıma sahiptir. Defne meyvasından hazırlanan yağ ise haricen uyuz ve çıban tedavisinde etnik olarak tercih edilmekle birlikte, prina yağ ile karıştırılarak Antakya'da sarı renkli defne sabunu üretilmektedir. Bu sabun cilt hastalıkları (mantar vs.) ve saç dökülmesine karşı etkilidir. Defnenin körpe dal kabukları soyulduktan sonra doğranarak su ile karıştırılıp dahilen İstanbul ve çevresinde yılan, akrep veya arı sokmalarına karşı çiğnenerek tüketilmekte veya yağı güneş yağı olarak aktarda satılmaktadır. Balıkesir'in Gönen çevresinde ise çiçek tomurcuklarından hazırlanan dekoksasyonun dahilen mide ağrısını gidermede tercih edildiği bilinmektedir [14, 32-33, 41]. Kök kabuklarının kaynatılmasıyla hazırlanan sıvıdan diüretik etkisi nedeniyle böbrek ve mesane taşlarını düşürücü ve adet söktürücü olarak yararlanıldığı belirlenmiştir [42].

## Kimyasal Bileşimi

Yapılan çalışmalarda defne yaprağının uçucu yağ, seskiterpen laktonlar, flavon bileşikler, tanen reçine, müsilaj, acı madde ve kalsiyum, potasyum, magnezyum ve demir gibi mineralleri içerdiği belirtilmiştir. Defne yaprağından su distilasyonu ile elde edilen % 1-3 verimdeki uçucu yağ çalışmalarında genellikle ana bileşen 1,8-sineol (yaklaşık % 37-% 67) olmakla birlikte  $\alpha$ -terpinil asetat, terpinen-4-ol,  $\alpha$ -pinen,  $\alpha$ -terpineol,  $\alpha$ -fellandren,  $\beta$ -pinen, sabinen, metilöjenol, *p*-simen, mirtenal, limonen, karvon, dihidrokarvil asetat, kuminalkol gibi 40'a yakın bileşenin varlığı GC ve GC/MS analizleriyle tanımlanmıştır [17, 42-44]. Defnenin yaprak, meyva ve diğer organlarından (çiçek vs.) elde edilen uçucu yağlarla ilgili bazı deneysel çalışmalar ve sonuçları ise Tablo-1'de özetlenmektedir [7, 10, 27, 37, 43-58].

**Tablo 1.** *Laurus nobilis*'den elde edilen uçucu yağın bileşenlerine ait bazı çalışmalar

Kullanılan kısım/Toplanılan yer	Uçucu yağ verimi (% ,h/a)	Ana bileşen/bileşenler (%)	Uçucu Yağ elde yöntemi	Kaynak
Kuru yaprak/Ege, Akdeniz, Karadeniz ve Marmara Bölgelerinden 100 farklı nokta)	0,4-4,5	36,93-66,90 (1,8-sineol); 4,09-22,22 ( $\alpha$ -terpinil asetat)	Su distilasyonu	[44]
Taze yaprak/Silifke	2,6	62,64 (1,8-sineol) ve 5,57 ( $\alpha$ -terpineol + $\alpha$ -terpinil asetat)	Su distilasyonu	[43]
	2,8	58,54(1,8-sineol) ve 6,40 ( $\alpha$ -terpineol + $\alpha$ -terpinil asetat)	Buhar dist.	
Taze yaprak (Ege Bölgesi-5 il)	0,88-2,51	42,96-54,79 (1,8-sineol)	Su distilasyonu	[7]
Kuru yaprak (Urla, Dilek Yarımadası ve Karaburun)	1,94-2,37	55,55-57,70 (1,8-sineol)	Su distilasyonu	[10]
Kuru yaprak/İzmir	*	44,97 (1,8-sineol)	Su distilasyonu	[45]
Kuru yaprak/Tunus	*	42,3 (1,8-sineol) 11,2 ( $\alpha$ -terpinil asetat)	Buhar dist.	[46]
Taze yaprak/Tunus	*	56,0 (1,8-sineol)	Su dist.	[47]
Kuru yaprak Tunus/Cezayir/Fas	0,58-0,65	24,55/34,62/38,86 (1,8-sineol) 17,67/12,57/7/9,45 (linalool)	Su dist.	[48]
Kuru yaprak/Portekiz	*	27,2 (ökaliptol) 10,2 ( $\alpha$ -terpinil asetat)	Su dist.	[49]
Ticari kuru yaprak/Kuşadası	2,52/2,00	45,05-53,47/47,93 (1,8-sineol)	Su distilasyonu (Laboratuvar ölçek/pilot ölçek)	[7]
	2,19	43,59 (1,8-sineol)	Su-buhar dist.	
	1,36	21,02 (1,8-sineol)	Buhar dist.	
Kuru yaprak/İtalya	0,57	31,90 (1,8-sineol)	Su dist.	[50]
Ticari kuru yaprak/Sicilya	2,00	46,5 (1,8-sineol) 11,8 ( $\alpha$ -terpinil asetat)	Su dist.	[51]
Kuru yaprak/Antakya, Yayladağı ve Samandağı	*	59,94-47,63 (1,8-sineol)	Su dist.	[52]
Kuru yaprak/Sardinya adası	0,90	23,51 (1,8-sineol)	Su dist.	[53]
	0,02-0,82	2,05-30,98 (1,8-sineol)	Süperkritik CO <sub>2</sub> ekstraksiyonu	
Kuru yaprak/çiçek/İran	1,8/1,2	25,7 /18,69 (1,8-sineol) 8,87 (çiçek, $\beta$ -elemen) 8,7 /7,93 (sabinen)	Su dist.	[37]
Taze yaprak/Kuzey Kıbrıs		58,59 ((1,8-sineol) 8,82 ( $\alpha$ -terpinil asetat)	Su dist."	[54]
Taze yaprak (Hatay)	1,8-3,9	57,8 (1,8-sineol) 8,3 ( $\alpha$ -terpinil asetat/terpineol/borneol)	Buhar dist.	[55]
Kuru yaprak/Cezayir	1,06	35,31(1,8-sineol), 22,52 ( $\beta$ -linalool)	Likens Nickerson	[56]

**Tablo 1** (Devam ). Laurus nobilis'den elde edilen uçucu yağın bileşenlerine ait bazı çalışmalar

Kullanılan kısım/Toplanan yer	Uçucu yağ verimi (% ,h/a)	Ana bileşen/bileşenler (%)	Uçucu Yağ elde yöntemi	Kaynak
Kuru meyva/Antakya, Yayladağı ve Samandağı	*	17,37-20,45 (1,8-sineol) (α-terpinil asetat)	Su dist	[52]
Taze meyva/Silifke	0,33	41,70 (1,8-sineol); 7,89 (terpinen-4-ol)	Su dist.	[43]
Taze çiçek/yaprak/gövde kabuğu/gövde odunu/Fransa	0,18/0,57/0,68/0,07	12,0 (viridifloren)/ 39,1 (1,8-sineol)/73,0 (1,8-sineol)/18,6 (α-terpinil asetat)	Su dist.	[27]
Kuru topraküstü/İran	0,6-1,1	31,4-35,7 (1,8-sineol),6,8-9,4 (metilöjenol)	Su dist.	[57]
Taze çiçekli tomurcuk/Tunus	*	28,43 (α-terpinil asetat), 19,57 (metilöjenol)	Su dist.	[58]
Kuru yaprak/Sardinya adası	0,90 0,02-0,82	23,51 (1,8-sineol) 2,05-30,98 (1,8-sineol)	Su dist. Süperkritik CO <sub>2</sub> ekstraksiyonu	[53]
Kuru yaprak/çiçek/İran	1,8/1,2	25,7 /18,69 (1,8-sineol) 8,87 (çiçek,β-elemen) 8,7 /7,93 (sabinen)	Su dist.	[37]
Taze yaprak/Kuzey Kıbrıs		58,59 ((1,8-sineol) 8,82 (α-terpinil asetat)	Su dist.”	[54]
Taze yaprak (Hatay)	1,8-3,9	57,8 (1,8-sineol) 8,3 (α-terpinil asetat/terpineol/borneol)	Buhar dist.	[55]
Kuru yaprak/Cezayir	1,06	35,31(1,8-sineol), 22,52 ( β-linalool)	Likens Nickerson	[56]
Kuru meyva/Antakya, Yayladağı ve Samandağı	*	17,37-20,45 (1,8-sineol) (α-terpinil asetat)	Su dist	[52]
Taze meyva/Silifke	0,33	41,70 (1,8-sineol); 7,89 (terpinen-4-ol)	Su dist.	[43]
Taze çiçek/yaprak/gövde kabuğu/gövde odunu/Fransa	0,18/0,57/0,68/0,07	12,0 (viridifloren)/ 39,1 (1,8-sineol)/73,0 (1,8-sineol)/18,6 (α-terpinil asetat)	Su dist.	[27]
Kuru topraküstü/İran	0,6-1,1	31,4-35,7 (1,8-sineol),6,8-9,4 (metilöjenol)	Su dist.	[57]
Taze çiçekli tomurcuk/Tunus	*	28,43 (α-terpinil asetat), 19,57 (metilöjenol)	Su dist.	[58]

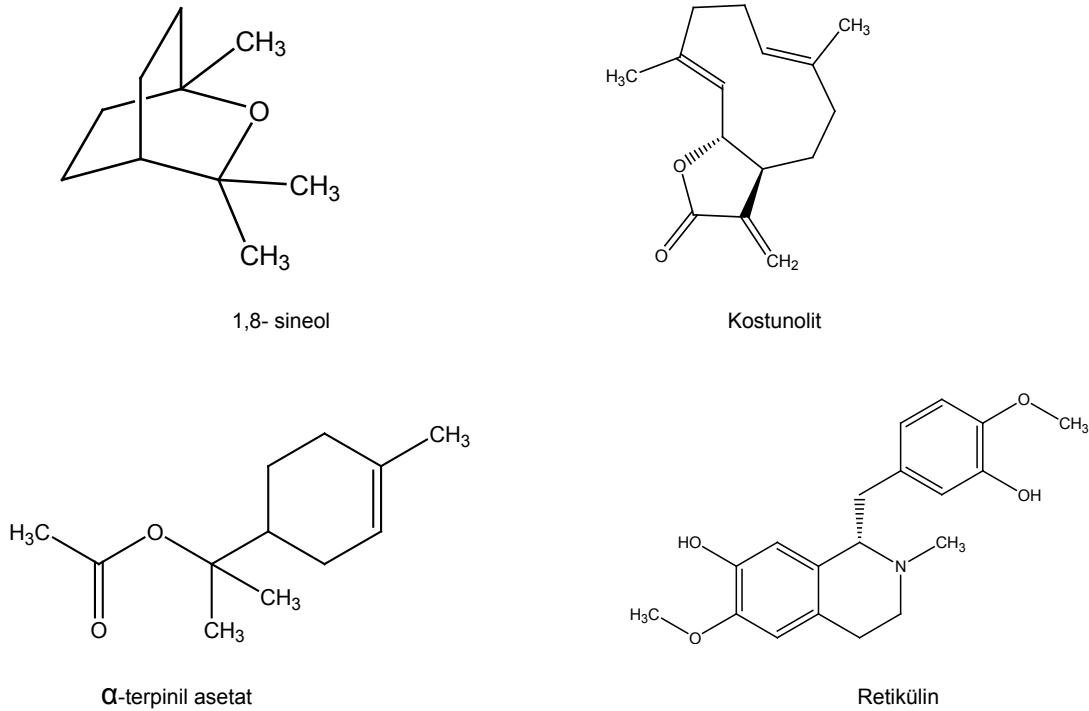
\*Belirtilmemiş

Bu tabloda verilen bilgilere ek olarak distilasyon yöntemi yanında ekstraksiyon yöntemi ile de uçucu yağ eldesine yönelik birçok optimizasyon çalışması da yapılmıştır. Örneğin; Çözücüsüz Mikrodalga Ekstraksiyonu ya da Ultrason-destekli ekstraksiyon yöntemlerinde farklı parametreler uygulanarak defne yaprak uçucu yağlarının minimum uçucu bileşik kaybıyla, en az sürede ve yüksek oranda oksijenli bileşiklerin eldesi sağlanmıştır [59-61]. 2014 yılında El ve arkadaşlarının [62] yaptığı bir uçucu yağ çalışmasında ise; İzmir'deki KÜTAŞ tarım ürünlerinden sağlanan kurutulmuş defne yapraklarından Çözücüsüz Mikrodalga Ekstraksiyonu yöntemi ile su distilasyonuna göre daha kısa sürede ama benzer verimde (yaklaşık % 2) ve yine ana bileşen 1,8-sineol olmak üzere uçucu yağ eldesi gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir pilot ölçek çalışmasında ise; distilasyon yöntemiyle

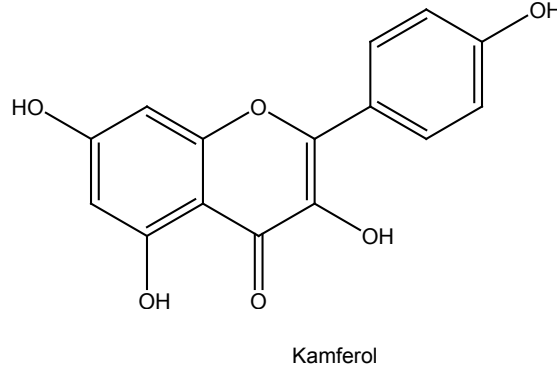


elde edilen defne yaprak uçucu yağının % 80'inin ilk iki saat içerisinde alınmasının ekonomik açıdan önemi vurgulanmıştır [55]. Taze defne yapraklarından elde edilen en yüksek uçucu yağ miktarının ülkemizde genellikle Temmuz-Ağustos'ta en yüksek seviyede iken Eylül ayında en düşük seviyede olduğu, sıcaklığın artması ile bu uçucu yağ veriminin arttığı belirtilmekte iken Pakistan'da da taze defne yapraklarıyla yapılan bir uçucu yağ çalışmasında Mart ayında en düşük verim elde edilirken Eylül ayında en yüksek seviyede olduğu rapor edilmiştir. Ancak aynı çalışmanın yapıldığı ikinci yılda bu miktarlarda farklılıklar olduğu ortaya konmuştur [7, 10, 63]. Yaprakların kurutulmasında kullanılan yöntemlerin de uçucu yağ verimi açısından önem taşımakta olduğu kaydedilmiştir. Nitekim, Mersin ve çevresinde 2004 yılında yürütülen çalışmalarda; gölgede kurutma ile defne yapraklarının uçucu yağında Ekim ayında % 2,89 verim elde edilirken Ağustos'ta bu değer % 2,30'a düştüğü ve güneşte kurutma ile de verimin % 1,77'ye kadar indiği ve kurutma yöntemlerindeki farklılıkların da bu değerlerin değişmesinde rol aldığı açıklanmıştır [8, 42].

EMEA (Avrupa İlaç Kurumunun) 2005 yılında yayınladığı raporda da tatlandırıcı olarak kullanılan metilöjenolün yine defnenin uçucu yağından elde edildiği belirtilmiştir [64]. Defneden hazırlanan çeşitli ekstraktlardan flavon bileşikler izokersitrin, kersetin ve kamferol veya bunların glikozitleri, (+)-kateşin, (-)-epikateşin, (+)-gallokateşin ve (+)-epigallokateşin tip tanenler, seskiterpen laktonlar (kök ve yapraklarda sırasıyla deasetil laurenobiolit veya kostunolit, gazaniolit, spirafolit gibi) ve prosiyanidinler (B2, B4, B5 ve B7) elde edilmiştir. Yaprak yanında gövde kabuğu veya köklerinden "aktinodafnin" başta olmak üzere non-aporfin ve aporfin alkaloidleri ve meyvaları yanında yapraklarından benzilzokinolin alkaloidi (retikülin) izole edilmiştir [24, 28, 65-69]. Sabit yağca zengin olan defnenin meyvası dışında kabuğundan ayrılan çekirdekten ya da yapraklarından elde edilen çeşitli ekstraktlarda; farklı miktarlarda laurik, palmitik, oleik ve linoleik gibi yağ asitlerinin, 10-hidroksioktakosnil tetradekanoat gibi yağ asidi esterlerinin veya 11-hidroksitriakontan-9-on gibi hidroksi ketonların varlığı belirlenmiştir [13, 22, 40, 70-71]. Şekil-1'de defneden elde edilen bazı sekonder metabolitlerin formülleri yer almaktadır.



**Şekil 1.** Defne'den izole edilen bazı sekonder metabolitler



**Şekil 1.** (devam) Defne'den İzole edilen bazı sekonder metabolitler

## Biyolojik çalışmalar

### **Antifungal etki**

Disk difüzyon yöntemi ile *Candida albicans* (ATCC 60192)'a karşı elde edilen antifungal etkinin oğul otu ve nane gibi bitkilerin etanollü ekstrelere oranla defnenin yaprak ve tomurcuklarından hazırlanan etanollü ekstrelere daha yüksek olduğu saptanmıştır [72]. *Laurus nobilis*'in topraküstü kısımlarından hazırlanan uçucu yağın çeşitli mantar türleri arasında *Penicillium expansum*'a karşı hem MIC ve hem de MFC değeri 20 µL/mL olmak üzere nane ve kekik uçucu yağlarına göre daha zayıf antifungal etki gösterdiği, sadece yapraklarından elde edilen uçucu yağın ise 0,4 µL gibi düşük konsantrasyonda 8 mm inhibisyon çapı ile *P. expansum* karşı etkin olduğu belirtilmiştir [50, 73].

### **Antinosiseptif ve antiinflamatuvar etki**

Sayyah ve arkadaşlarının [74] yaptığı çalışmada; *Laurus nobilis*' in yaprak uçucu yağı fareler ve sıçanlarda antinosiseptif ve antiinflamatuvar aktiviteler için değerlendirilmiştir. Kuyruk-oyunatma ve formalin testlerinde sırasıyla 0,03 mg/kg ve 0,25 mL/kg dozlarda bir analjezik etki elde edilmiştir. Aynı uçucu yağın pençe ödemi testi ile 5 saat sonunda 0,2 mL/kg dozda piroksikam'a eşdeğer bir antiinflamatuvar etki gösterdiği gözlemlenmiştir. *Laurus nobilis*'in uçucu yağında ana bileşen olan 1,8-sineolün farelerde yapılan *in vivo* testlerde antiinflamatuvar aktiviteden sorumlu olduğu da belirtilmektedir [75]. Farelerde karragen ile indüklenen pençe ödemi yöntemi ile defne tohumunun etanollü ekstresi 500 mg/kg dozda % 29-37 arasında antiinflamatuvar etki göstermiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan indometazin (10 mg/kg) için bu değer % 34-40 arasında bulunmuştur. Aynı çalışmada antinosiseptif etki farelerde *p*-benzokinin ile oluşturulmuş kıvrınma testiyle gerçekleştirilmiş ve aspirinin (ASA) 100 mg/kg ve 200 mg/kg'de inhibisyon değeri % 48-53 iken defne tohumunun etanollü ekstresinde 500 mg/kg doz için % 34 olarak belirlenmiştir [76].

### **Antimikrobiyal ve Antibakteriyel etki**

Luna-Herrera ve arkadaşlarının [77] çalışmasında, *Laurus nobilis* bitkisinden elde edilen kostunolit ve dehidrokostuslakton adlı seskiterpen laktonların sırasıyla 6,25 mg/L ve 12,5 mg/L minimum inhibisyon konsantrasyonunda *Mycobacterium tuberculosis* H37RV (ATCC 27294)'e karşı birlikte sinerjik etki sergileyerek antimikrobiyal etkiden sorumlu olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir diğer bilimsel çalışmada ise Fas'tan toplanan *L. nobilis* yapraklarından elde edilen uçucu yağlar bazı *Staphylococcus*

türleri ve *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603) suşları üzerinde test edilmiştir. Dimetil sülfoksit ile uçucu yağların 0,01-1 mg/mL'lik konsantrasyon aralığındaki miktarları üzerinde minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC) belirtilen mikroorganizmalar için sırasıyla 0,35 mg/mL, 0,56 mg/mL, 0,70 mg/mL olarak bulunmuştur. *L. nobilis* için en güçlü suş olan *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) üzerinde yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve uçucu yağın yapısındaki 1,8-sineolün de çalışılan *Staphylococcus aureus* ve *S. intermedius* üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur [78].

*Laurus nobilis* tohum uçucu yağının disk agar difüzyon yöntemi kullanılarak gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) yanında *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212)'ye karşı da etkili olduğu ortaya konmuştur [79]. Cassava nişastası/pektin içeren bir kompozit film, ticari olarak alınan *Laurus nobilis* uçucu yağı, çörek otu yağı ve oleik asit içeren bir karışım hazırlanarak *Escherichia coli* (DSM-498), *Salmonella enteritidis* (DSM-11320), *Staphylococcus aureus* (DSM-346) ve *Pseudomonas aeruginosa* (DSM-1117) adlı patojen bakterilere karşı etkili yenebilir bir film tabakası elde edilmiştir. Bu çalışmada *L. nobilis*'in oleik asitten daha yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Uçucu yağda bulunan 1,8-sineol, linalool ve metilöjenol gibi önemli biyoaktif bileşiklerin antibakteriyel etkiden sorumlu olabileceği ve ağız sağlığında önemli bir rol oynayacağı vurgulanmıştır [80, 81].

### **Antimutajenik etki**

*Laurus nobilis* yapraklarından hazırlanan etil asetatlı fraksiyondan 3-kamferil *p*-kumarat adlı sekonder metabolit izole edilerek kanserojen olan 3-amino-l-metil-5H-pirido [4,3-b] indol (Trp-P-2)'ün 20 ng'na karşı  $IC_{50}=1,9 \mu g$  değeriyle antimutajenik etki gösterdiği ve bileşiğe ait kamferil kısmının bu etkide rol oynadığı açıklanmıştır [82].

### **Antihiperlipidemik etki**

Yapılan bir araştırmada *Laurus nobilis*'in rekombinant insan lanosterol sentezine karşı inhibitör etkinliğine ait testte % 95'lik etanollü ekstrede % 55 oranında bir aktivite belirlenmiştir. Hazırlanan metanollü ekstreten izole edilen bileşiklerden eremantin adlı seskiterpenin 500  $\mu M$  konsantrasyonunda en güçlü inhibisyonu (% 70) gösterdiği ortaya konmuştur [83].

### **Antiproliferatif ve antikanser etki**

Ürdün'de yetişen defnenin taze yapraklarının etanollü ekstresi ve uçucu yağının Sülforodamin B deneyinde insan meme kanseri hücrelerine (MCF-7) karşı antiproliferatif etkisi ortaya konmuştur [84]. Defne tohum ve yaprak uçucu yağlarının ise K562 insan kronik myeloid lösemi hücrelerine karşı (sırasıyla  $IC_{50}$  değerleri 75  $\mu g/mL$  ve 95  $\mu g/mL$ ) ve meyvadan hazırlanan farklı ekstrelerin ise MCF-7 ve T47D göğüs kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösterdiği rapor edilmiştir [85, 86]. Defne meyvalarının metanollü ekstresi ise insanlarda mevcut olan yumurtalık kanseri hücresi (A2780) ve promyelositik lösemi hücresine (HL60) karşı sitotoksik etki göstermiştir. Ekstrelerden izole edilen seskiterpen laktonlardan olan kostunolit ve dehidrokostuslakton'un kombinasyonu ile antikanser etkinin daha da arttığı mekanizmalarının aydınlatılması ile ortaya konmuştur [87, 88].

### **Antiviral etki**

*Laurus nobilis*'in de meyvalarından hazırlanan uçucu yağın *in vitro* olarak SARS-CoV (Şiddetli akut solunum sendromu)'na ve HSV-1 (Herpes simplex virüsü-1)'e karşı sırasıyla  $IC_{50}$  120  $\mu g/mL$  ve 60  $\mu g/mL$

mL değerleriyle antiviral etki gösterdiği belirtilmiştir [89]. Ayrıca Hepatit B veya C'yi tedavi etmede içerisinde defne yağının da bulunduğu uçucu yağ karışımlarıyla hastalarda olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür [90].

### **Antikonvülzan etki**

*Laurus nobilis*'in yaprak uçucu yağının maksimum elektroşok ve özellikle pentilentetrazol ile uyarılan tonik konvülsiyonlara karşı fareyi koruyarak antikonvülzan etki oluşturduğu ortaya çıkarılmış ve bu etkinin sineol, öjenol ve metilöjenolden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca İran'da defne yağının antiepileptik kullanımı da bulunmaktadır [91].

### **Antiülserojenik etki**

*Laurus nobilis* tohumlarına ait sulu ve yağlı fraksiyonların sıçanlarda deneysel olarak etanol ile oluşturulan gastrik ülseri doza bağlı olarak azalttığı ve defnenin meyvasından hazırlanan sulu ve metanollü ekstraktların ise etanol tarafından indüklenen mide ülserine karşı sıçanda koruyucu etki gösterdiği farklı iki çalışmada açıklanmıştır. Meyvadan hazırlanan ekstraktlarla yapılan antiülserojenik çalışmada; referans bileşik olarak seçilen famotin için 20 mg/kg dozda ülser endeksi  $118,7 \pm 14,3$  iken sulu ve metanollü ekstraktlarda bu değer sırasıyla 350 mg/kg ve 1610 mg/kg dozlar için  $18,5 \pm 16,4$  ve  $0,00 \pm 0,00$  olarak bulunmuştur [92, 93].

### **Antidiyabetik etki**

Defne yaprağından su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın ve ana bileşeni olan 1,8-sineolün  $\alpha$ -glukozidaz enzimini inhibe ettiği (sırasıyla  $IC_{50}$  1,75  $\mu$ L/mL ve 1,12  $\mu$ L/mL) belirlenmekle birlikte diğer bir çalışma da Tip-2 diyabet hastaları üzerinde yapılmıştır. Defne yaprağı içeren kapsüller verilen 40 kişilik 4 farklı hasta grubunda serum glikoz, toplam kolesterol, LDL ve trigliserit değerlerinde % 20-40 arasında değişen değerlerde azalma gözlenmiştir [94,95].

### **Böcek kovucu etki**

*Laurus nobilis*'in tohum uçucu yağının *Culex pipiens*'in yetişkin dişilerine karşı kovucu etkisinin 5  $\mu$ L ve 10  $\mu$ L dozlar için 15-315 saniye aralığında konsantrasyona bağlı olarak zamanla arttığı (% 41-82) belirlenmiştir [96]. Başka bir çalışmada ise Tunus, Cezayir ve Fas'tan toplanan *Laurus nobilis* yaprak uçucu yağlarının *Rhyzopertha dominica* ve *Tribolium castaneum* üzerindeki kovucu ve toksik etkileri karşılaştırılmıştır. Filtre kağıdı testiyle yapılan böcek kovucu etki çalışmasında; Fas'a ait defne uçucu yağının *R. dominica* ve *T.castaneum* için  $RD_{50}$  değerleri sırasıyla 0,013  $\mu$ L/cm<sup>2</sup> ve 0,045  $\mu$ L/cm<sup>2</sup> iken Tunus ve Cezayir'deki uçucu yağlarda *R. dominica* ve *T.castaneum* için  $RD_{50}$  değerleri sırasıyla 0,036  $\mu$ L/cm<sup>2</sup>, 0,139  $\mu$ L/cm<sup>2</sup> ve 0,033  $\mu$ L/cm<sup>2</sup>, 0,096  $\mu$ L/cm<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir [97].

### **Nöroprotektif etki**

Yapılan klinik bir çalışmada *Laurus nobilis*'in kloroformlu fraksiyonunun (LNCF) serebral iskemi nöronal hasarına karşı koruma sağlayıp sağlamadığını araştırılmıştır. İnsan neuroblastoma (SH-SY5Y) hücreleri ve sıçanlardan alınan beyin kesitleri oksijen ve glukoz yoksunluğuna (OGD) tabi tutulmuştur. Kloroformlu ve kloroformsuz fraksiyonlardaki oksijenasyon değerleri kaydedilmiştir. SH-SY5Y hücrelerinin ve beyin kesitlerinin canlılığı, glukoz yoksunluğuna maruz bırakılan grupta

oksijenasyon değerleri %  $58,5 \pm 4,9$  ve %  $79,7 \pm 5,9$  olup kloroformlu fraksiyonun 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'sinde %  $80,4 \pm 0,4$  ve %  $97,2 \pm 1,9$  olarak bulunmuştur. Kloroformlu fraksiyonun ayrıca ölümle ilişkili protein kinaz defosforilasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği ve serebral iskemi nöronal hasarına karşı önemli etkiye sahip olabileceği vurgulanmıştır [98].

### **Kriptorşidizm üzerine etki**

*Laurus nobilis*'in antioksidan açıdan zengin kuru yaprağının sulu ekstresiyle fareler üzerinde yapılan deney sonucunda eşzamanlı tedavi ile kriptorşidizimli farelerin zararlı ve dejeneratif değişikliklerinin hafiflediği ve önemli ölçüde sperm geliştirdiği bildirilmiştir [99].

### **Antispazmodik etki**

Antispazmodik etki çalışmasında; defne bitkisinin buhar distilasyonu ile elde edilen yaprak uçucu yağının ve meyvalarından Clevenger aпараты ile elde edilen uçucu yağın merkezi sinir sistemi, uterus ve ileum üzerindeki etkileri albino fareler üzerinde *in vitro* deneyler ile araştırılmış ve  $\text{LD}_{50}$  değerleri hesaplanmıştır. Her iki uçucu yağın merkezi sinir sistemi üzerinde inhibe edici olduğu ve farelerde sedasyon yaptığı gözlemlenmiş ve farelerdeki uterus ve ileum spazmlarını inhibe ettiği ve kolinerjik ajan olan karbamil kolinin yaptığı kontraksiyonları azalttığı belirlenmiştir. Bu uçucu yağların her ikisine ait  $\text{LD}_{50}$  değerlerinin 3,5 mL/kg olduğu ve yüksek dozlarda ölüme neden olabileceği bulunmuştur [100].

### **Antihepatotoksik etki**

Yapılan bir klinik çalışmada  $\text{CCl}_4$ 'ün toksik hasarına bağlı sıçan karaciğerinin biyokimyasal parametreleri ve histomorfolojisi üzerine *Laurus nobilis* yaprak etanol ekstresinin etkisi araştırılmıştır. Hayvanlara  $\text{CCl}_4$  verildikten sonra 36 saat içinde ölümleri gerçekleşmektedir. Hepatosit hasar derecesini belirlemek için De-ritis indeksi kullanılmıştır. Ölümcül bir  $\text{CCl}_4$  dozunun intraperitoneal enjeksiyonunun, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfat,  $\gamma$ -glutamiltransferaz, bilirubin, üre, albümin, glikoz, kolesterol ve trigliserit gibi anahtar belirteçlerdeki hepatosit hasarını aktive ettiği bildirilmiştir. *Laurus nobilis* ekstresinin  $\text{CCl}_4$  ile eşzamanlı olarak tek bir enjeksiyonu hayvanların % 100 ölümünü engellediği, karaciğer hasarını ve De-ritis indeksini normalleştirerek etki gösterdiği saptanmıştır [101].

### **Antioksidan etki**

İstanbul-Acıbadem ilçesinden toplanılan defne yapraklarından hazırlanan uçucu yağın hidroksil, süperoksit, hidrojen peroksit ve DPPH radikallerini süpürücü etkisi  $\text{IC}_{50}$  olarak  $0,398 \pm 0,028 \mu\text{L}/\text{mL}$ ,  $0,141 \pm 0,004 \mu\text{L}/\text{mL}$ ,  $2,421 \pm 0,136 \times 10^4 \mu\text{L}/\text{mL}$  ve  $0,575 \pm 0,060 \mu\text{L}/\text{mL}$  olarak belirlenmiştir [102]. Başka bir çalışmada ise defnenin çiçekli tomurcuklarından hazırlanan uçucu yağın 20 ve 200 ppm'deki antioksidan etkilerinin sentetik bir antioksidan olan Bütil Hidroksi Toluen (BHT)'nin 200 ppm'de gösterdiği etkiden daha fazla olduğu belirlenmiştir [58]. Ayrıca su ve etanollü defne yaprağı ekstrelerinin ise linoleik asit emülsiyonu içindeki lipit peroksidasyonu inhibisyonunun 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ve 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  için % 85-98 arasında değerlere sahip olduğu ve bu değerlerin 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'deki standart BHA, BHT veya  $\alpha$ -tokoferole ait % inhibisyon değerlerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir [103]. Yapılan başka bir çalışmada ise Portekiz'den toplanılan *Laurus nobilis*'in yapraklarından hazırlanan uçucu yağ ve etanollü ekstrenin DPPH (1,1-difenil-2-pikrildihidrazil)'e karşı serbest radikal süpürücü

etkisinin sırasıyla % 53 ve % 67 olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada etanollü ekstrenin 1 mg/mL dozda % 64 oranında AChE inhibitör kapasitesine sahip olduğu vurgulanmıştır. Benzer bir antioksidan etki çalışmasında ise, defnenin sulu ekstresinin sumak, kırmızı biber, rezene ve karabiberden daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur [104, 105].

### Toksosite

1999 yılında yayınlanan EMEA raporuna göre defne uçucu yağı için oral LD<sub>50</sub> değeri sıçanlarda 3,95 g/kg, fareler için 3,31 mL uçucu yağ/kg'dır. Dermal LD<sub>50</sub> değeri ise tavşanlarda 5g/kg'dan yüksektir. Ayrıca yaprak uçucu yağında bulunan metilöjenolün LD<sub>50</sub> değerinin sıçan ve farelerde sırasıyla 850-1560 mg/kg ve 540 mg/kg olduğu rapor edilmiştir. FDA'ya göre kullanımının güvenilir ve toksisitesinin önemsiz olduğu bildirilmektedir [19, 64].

Bu derlemede belirtilen etnik kullanımlar ve bunların biyolojik etki çalışmaları ile örtüşen ortak özellikleri ise Tablo-2'de özet halinde verilmektedir.

**Tablo 2.** Defnenin etnik kullanımları ile biyolojik etkilerinin karşılaştırılması

Etnik Kullanım	Biyolojik etkiler	Kaynak
(Yaprak, İran) Epilepsi tedavisi	(Yaprak uçucu yağı) Antikonvülzan etkili; antiepileptik etki	[32, 91]
(Yaprak, Muğla, dekoksasyon) Siyatik ağrı	(Yaprak uçucu yağı) Antinosiseptif etki	[32, 40, 81]
(Yaprak, Muğla, infüzyon) Astım tedavisi	(Yaprak uçucu yağı) Antienflamatuvar etki	[32, 74]
(Tohum uçucu yağı, Rusya ve Orta Asya) Cilt hastalıkları	(Yaprak uçucu yağı) Antienflamatuvar etki	[32, 36]
(Yaprak sulu ekstresi, Ürdün) Kanser tedavisinde	(Yaprak etanollü ekstresi) Antiproliferatif etki	[36, 84, 87]
(Yaprak, Muğla dekoksasyon) Şeker hastalığı	(Yaprak) Antidiyabetik etkili	[32, 95]
(Yaprak) Güve kovucu	(Yaprak uçucu yağı) Böcek kovucu etki	[15, 97]
(Yaprak ve tohum, Rize) Kolesterol düşürücü	(Etanollü ekstresi) Antihiperlipidemik etki	[35, 83]
(Yaprak, gargara, Rize) Diş ağrıları	(Yaprak uçucu yağı) Antinosiseptif etki	[35, 40, 81]
(Meyva, dövülerek) Ülser tedavisi	(Tohum sulu ekstresi) Antiülserojenik etki	[32, 92]
(Meyva, Manisa) Mantar tedavisi	(Uçucu yağı) Antifungal etkili	[32, 106]
(Tohum, çay) İltihaplı romatizma	(Yaprak uçucu yağı) Antienflamatuvar etki	[15, 91]
(Yaprak, çay) Doğumu kolaylaştırma	(Meyva, toz) Hayvanlarda doğumu kolaylaştırıcı	[15, 19]

### Yan etkileri

Defnenin yapraklarından hazırlanan uçucu yağın allerjik kontakt dermatite yol açtığı konusunda makale veya vaka raporları literatürde bildirilmiştir [107, 108]. Allerjen bir bitki olan *Frullania Raddi*'nin defne ile çapraz-duyarlılık gösterdiği ve *Tanacetum parthenium* L.'nin ise defne ile çapraz etki oluşturduğu

ortaya konmuştur [109, 110]. Defnenin ilaç veya besinlerle etkileşimi konusunda literatürde herhangi bir kayda rastlanmamıştır [111-114].

### Eczanelerde Satılan Preparatları

RxMediaPharma2017'de defne tohumu yağının patlatılabilen yumuşak kapsüller halinde olan preparatları ZadeVital® olarak kayıtlıdır [115].

### SONUÇ

Bu derlemede; *Laurus nobilis* L. (defne)'nin botanik özellikleri, kimyasal bileşimi ve biyolojik etkileri üzerine yapılan bilimsel çalışmalar özetlenmiştir. Defne uçucu yağında veya çeşitli ekstraktları üzerinde yapılan biyoaktivite çalışmaları bu bitkinin önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ülkemizde ve dünyada üzerinde birçok bilimsel çalışma yapılan defne sabun dışındaki ürünlerin terkibine girerek ekonomiye kazandırılmalıdır ve bu doğrultuda farmakognozik ve klinik çalışmaların hızlandırılması gerekmektedir. Bu şekilde defne ve yapısındaki sekonder metabolitler üzerinde terapötik etki mekanizmalarının da aydınlatılması kaçınılmaz olacaktır. Böylelikle eksik olan bilimsel çalışmaların tamamlanması ile defnenin Türk Farmakopesine kaydı da gerçekleştirilecektir.

### KAYNAKLAR

- [1] Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler), *İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını*, 2012: 603.
- [2] Tuzlacı E. Türkiye Bitkileri Sözlüğü. İstanbul: Alfa Yayınları, 2011: 1027.
- [3] Acar Mİ, Göker Y. Orman yan ürünlerinden Akdeniz defnesi. İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi 1983; 33: 124-140.
- [4] Arslan N. Yetiştirilen Bitkiler, In: Güner A (ed). Resimli Türkiye Florası, Cilt 1. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, Flora Dizisi 2, 2014: 295-318.
- [5] Ege İhracatçı Birlikleri, 2015-2016 Dönemi Çalışma Raporu ve Faaliyet Planı. 10 Temmuz 2017 tarihinde <http://upload.eib.org.tr/20150512/00000000001311.pdf> adresinden erişildi.
- [6] Kurt R, Karayılmazlar S., İmren E, et al. Türkiye ormancılık sektöründe odun dışı orman ürünleri: İhracat analizi. Journal of Bartın Faculty of Forestry 2016; 18: 158-167.
- [7] Acar İ. Defne (*Laurus nobilis* L.) yaprağı ve yaprak eterik yağının üretilmesi ve değerlendirilmesi. Ormancılık Araştırma Enstitüsü Yayınları, Teknik Bülten Serisi No: 186, 1987, İzmir. s.1-89.
- [8] 10 Temmuz 2017 tarihinde [http://www.efri.gov.tr/yayinlar/Son\\_defne\\_elkitabi.pdf](http://www.efri.gov.tr/yayinlar/Son_defne_elkitabi.pdf) adresinden ulaşıldı.
- [9] Polat S, Gülbaba G, Tüfekçi S, et al. Defne (*Laurus nobilis* L.) alanlarında en uygun yaprak işletme şekli ve maliyetlerinin belirlenmesi (Tarsus Örneği). Tarsus: Çevre ve Orman Bakanlığı Yayın No: 391, DOA Yayın No: 56, 2009: 1-55.
- [10] Boza A. Karaburun, Urla (Çeşme Yarımadası) ve Dilek yarımadasında bulunan doğal defne (*Laurus nobilis* L.) popülasyonlarında fenolojik gözlemler ve yağ analizleri. İzmir: Ege Ormancılık Araştırma Müdürlüğü, Müdürlük Yayın No: 72, 2013: 1-83.

- [11] Bilgin F, Parlak S, Kaymakçı E. Yaprak üretimi amacıyla defnelik (*Laurus nobilis* L.) tesisi "İzmir-Urla örneği". İzmir: Ege Ormancılık Araştırma Müdürlüğü, Bakanlık Yayın No: 301, Müdürlük Yayın No: 44, 2007: 1-33.
- [12] T.C. Hatay Valiliği, İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Brifing Dosyası, Ocak 2016. 10 Temmuz 2017 tarihinde <https://hatay.tarim.gov.tr/Belgeler/Sol%20Men%C3%BC/HATAY%20%C4%B0L%20GIDA%20TARIM%20VE%20HAYVANCILIK%20M%C3%9CD%C3%9CRL%C3%9C%C4%9E%C3%9C%202015%20YILI%20BR%C4%B0F%C4%B0NG.pdf/> adresinden erişildi.
- [13] Tanrıverdi H. Defne meyvesi sabit yağının ekstraksiyonu ve kalitesinin belirlenmesi konusunda analitik çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 1989.
- [14] Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 194-195.
- [15] Korkmaz M, Karakurt E. Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2014; 18: 60-80.
- [16] Durgun M, Şahin Y, Serin H. Defne yaprağı toplayıcılarının çalışma koşulları ve iş kazaları. 2. Ulusal Akdeniz Orman ve Çevre Konferansı, 22-24 Ekim 2014, Isparta. Bildiriler Kitabı, 619-623.
- [17] Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines, Fourth Edition, Montvale, NJ: Thomson Medicinal Economics, 2000: 459-460.
- [18] Saltan FZ. Kozmetik Amaçla Kullanılan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler ve İçerikleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 102.
- [19] EMEA 1999. Committee for veterinary medicinal products Lauri folii aetheroleum. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Summary Report, EMEA/MRL/564/99-FINAL. 26 Temmuz 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014602.pdf) adresinden ulaşıldı.
- [20] Demirbaş A, Biodiesel from bay laurel oil via compressed methanol transesterification. Energy Sources, Part A 2010; 32: 1185-1194.
- [21] Düzenli, D., Yenilebilir enerji kaynağı olarak defne (*Laurus nobilis* L.) çekirdeğinden sıvı yakıt üretimi, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2002.
- [22] Baykan Erel Ş. *Laurus nobilis* (Defne). In: Demirezer LÖ (ed). FFD Monografı, Tedavide Kullanılan Bitkiler, Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, 2011: 337-342.
- [23] Patrakar R. Mansuriya M, Patil P. Phytochemical and pharmacological review on *Laurus nobilis*. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences 2012; 1: 595-602.
- [24] Pech B, Bruneton J, Alcaloïdes du laurier noble, *Laurus nobilis*. Journal of Natural Products 1982; 45: 560-564.
- [25] Çelik S, Yılmaz Ö. Defne (*Laurus nobilis* L.) yaprak ve meyvesinin yağ asitleri bileşimi. Gıda 1996; 21: 165-167.



- [26] Ré, L., Kawano, T., Effects of *Laurus nobilis* (Lauraceae) on *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). *Memorias do. Instituto. Oswaldo Cruz* 1987; 32: 315-320.
- [27] Fiorini C, Fouraste I, David B, et al. Composition of the flower, leaf and stem essential oils from *Laurus nobilis* L. *Flavour and Fragrance Journal* 1997; 12: 91-93.
- [28] Kaurinovic B, Popovic M, Vlaisavljevic S. *In vitro* and *in vivo* effects of *Laurus nobilis* L. leaf extracts. *Molecules* 2010; 15: 3378-3390.
- [29] Davis PH. *Flora of Turkey and the Aegean Islands*, Vol. 7. Edinburgh: Edinburgh University Press, 1982: 534-535.
- [30] Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik*. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları, 1998: 235.
- [31] Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik*. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları, 2014: 1-424.
- [32] Tuzlacı E. Şifa Niyetine. *Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları*. İstanbul: Alfa Yayınları, 2006: 171.
- [33] Melikoğlu G, Kurtoğlu S, Kültür Ş. Türkiye'de astım tedavisinde geleneksel olarak kullanılan bitkiler. *Marmara Pharmaceutical J* 2015; 19: 1-11.
- [34] Genç GE, Özhatay N. An ethnobotanical study in Çatalca (European part of İstanbul) II. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 3: 73-89.
- [35] Saraç DU, Özkan ZC, Akbulut S. Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. *Biological Diversity and Conservation* 2013; 6: 57-66.
- [36] Alzweiri M, Al Sarhan A, Mansi K, et al. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 137: 27-35.
- [37] Moghtader M, Salari H. Comparative survey on the essential oil composition from the leaves and flowers of *Laurus nobilis* L. from Kerman province. *Journal of Ecology and the Natural Environment* 2012; 4: 150-153.
- [38] Mamedov N, Gardner Z, Craker LE. Medicinal plants used in Russia and Central Asia for the treatment of selected skin conditions. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 2004; 11: 191-222.
- [39] Saikia AP, Ryakala VK, Sharma P, et al. Ethnobotany of medicinal plants used by Assamese people for various skin ailments and cosmetics. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 106: 149-157.
- [40] Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. Florida: CRC Press, 2002: 271-272.
- [41] Başer KHC, Honda G, Miki W. *Herb Drugs and Herbalists in Turkey*. Tokyo: *Studia Culturae Islamicae* No.27. 1986: 43-45.
- [42] Erden Ü. Akdeniz defnesi (*Laurus nobilis* L.) 'nde mevsimsel varyabilite ve optimal kurutma yöntemlerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2005.
- [43] Tanrıverdi H, Özek T, Beis SH, Başer, KHC. *Laurus nobilis* L. yaprak ve meyve uçucu yağlarının

- bileşimi. 9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 16-19 Mayıs 1991, Eskişehir. Bildiriler, 253-257.
- [44] Karık Ü, Çiçek F, Oğur E, et al. Türkiye Defne (*Laurus nobilis* L.) Popülasyonlarının Uçucu Yağ Bileşenleri. Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi 2015; 25: 1-16.
- [45] Ekren S, Yerlikaya O, Tokul HE, et al. Chemical composition, antimicrobial activity and antioxidant capacity of some medicinal and aromatic plant extracts. African Journal of Microbiology Research 2013; 7: 383-388.
- [46] Bouzouita N, Nafti A, Chaabouni MM, et al. Chemical composition of *Laurus nobilis* oil from Tunisia. Journal of Essential Oil of Research 2001; 13: 116-117.
- [47] Snuossi M, Trabelsi N, Ben Taleb S, et al. *Laurus nobilis*, *Zingiber officinale* and *Anethum graveolens* essential oils: Composition, antioxidant and antibacterial activities against bacteria isolated from fish and shellfish. Molecules 2016; 21: 1-20.
- [48] Ben Jamaa JM, Tersim N, Todert KT, et al. Insecticidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria and Morocco and, comparative chemical composition. Journal of Stored Products Research 2012; 48: 97-104.
- [49] Ramos C, Teixeira B, Batista I, et al. Antioxidant and antibacterial activity of essential oil and extracts of bay laurel *Laurus nobilis* Linnaeus (Lauraceae) from Portugal. Natural Product Research 2012; 26: 518-529.
- [50] Caputo L, Lazzaro F, Souza LC, et al. *Laurus nobilis*: Composition of essential oil and its biological activities. Molecules 2017; 22: 1-11.
- [51] Tiziana Baratta M, Damien Dorman HJ, Deans SG, et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laurel, sage, rosemary, oregano and coriander essential oil. Journal of Essential Oil of Research 1998; 10, 618-627.
- [52] Sangun MK, Aydın E, Timur M, et al. Comparison of chemical composition of the essential oil of *Laurus nobilis* L. leaves and fruits from different regions of Hatay, Turkey. Journal of Environmental Biology 2007; 28: 731-733.
- [53] Caredda A, Marongiu B, Porcedda S, and Soro C, Supercritical carbon dioxide extraction and characterization of *Laurus nobilis* essential oil. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2002; 50: 1492-1496.
- [54] Yalçın H, Akın M, Şanda MA, et al. Gas chromatography/mass spectrometry analysis of *Laurus nobilis* essential oil composition of Northern Cyprus. Journal of Medicinal Food 2007; 10: 715-719.
- [55] Özek T. Distillation parameters for pilot plant production of *Laurus nobilis* essential oil. Records of Natural Products 2012; 6: 135-143.
- [56] Bennadja S, Kaki YTA, Djahoudi A, et al. Antibiotic activity of the essential oil of laurel (*Laurus nobilis* L.) on eight bacterial strains. Journal of Life Sciences 2013; 7: 814-819.
- [57] Verdian-rizi M, Hadjiakhoondi A. Essential oil composition of *Laurus nobilis* L. different growth stages growing in Iran. Zeitschrift für Naturforschung 2008; 63c: 785-788.

- [58] Bouzouita, N, El Omri, A, Kachouri, F, Wathelet, JP et al. Chemical composition and antioxidant activity of *Laurus nobilis* floral buds essential oil. Journal of Essential Oil Bearing-Plants 2009; 12: 694-702.
- [59] Uysal B, Sözmen F, Büyüktaş BS. Solvent-free microwave extraction of essential oils from *Laurus nobilis* and *Melissa officinalis*: Comparison with conventional hydro-distillation and ultrasound extraction. Natural Product Communications, 2010; 5: 111-114.
- [60] Koşar M, Tunalier Z, Özek T, et al. A simple method to obtain essential oils from *Salvia triloba* L. and *Laurus nobilis* L. by using microwave-assisted hydrodistillation. Zeitschrift für Naturforschung C 2005; 60: 501-504.
- [61] Flamini G, Tebano M, Cioni PL, et al. Comparison between the conventional method of extraction of essential oil of *Laurus nobilis* L. and a novel method which uses microwaves applied in situ, without resorting to an oven. Journal of Chromatography A 2007; 1143: 36-40.
- [62] El SN, Karagozlu N, Karakaya S, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oils extracted from *Laurus nobilis* L. leaves by using solvent-free microwave and hydrodistillation. Food and Nutrition Sciences 2014; 5: 97-106.
- [63] Riaz M, Ashraf CM, Chaudhary FM. Studies on the essential oil of Pakistani *Laurus nobilis* Linn. in different seasons. Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research 1989; 32: 33-35.
- [64] EMEA 2005. Public statement on the use of herbal medicinal products containing methyleugenol. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. EMEA/HMPC/138363/2005. 26 Temmuz 2017 tarihinde [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/04/WC500089961.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089961.pdf). adresinden erişildi.
- [65] Fiorini C, David B, Fourasté I, et al. Acylated kaempferol glycosides from *Laurus nobilis* leaves. Phytochemistry 1998; 47: 821-824.
- [66] Kang HW, Yu KW, Jun WJ et al. Isolation and characterization of alkyl peroxy radical scavenging compound from leaves of *Laurus nobilis*. Biol. Pharm.Bull. 2002; 25: 102-108.
- [67] Simic' M, Kundakovic' T, Kovačević' N. Preliminary assay on the antioxidative activity of *Laurus nobilis* extracts. Fitoterapia 2003; 74: 613-616.
- [68] Fukuyama N, Ino C, Suzki Y, et al. Antimicrobial sesquiterpenoids from *Laurus nobilis* L. Natural Product Research 2011; 25: 1295-1303.
- [69] Fang F, Sang S, Chen KY, et al. Isolation and identification of cytotoxic compounds from bay leaf (*Laurus nobilis*). Food Chemistry 2005; 93: 497-501.
- [70] Kurtoğlu S. Mitolojiden günümüze bir Anadolu bitkisi: Defne. Fitomed, 2010; 34-39.
- [71] Beis SH, Defne çekirdek yağının çözücü ekstraksiyonu ve karakterizasyonu, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 1994.
- [72] Ertürk Ö. Antibacterial and antifungal activity of ethanolic extracts from eleven spice plants. Biologia, Bratislava 2006; 61. 275-278.
- [73] Houicher A, Hechachna H, Teldji H, et al. *In vitro* study of the antifungal activity of essential oils

- obtained from *Mentha spicata*, *Thymus vulgaris* and *Laurus nobilis*. Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture 2016; 8: 99-106.
- [74] Sayyah M, Saroukhani G, Peirovi A et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn. Phytotherapy Research 2003; 17: 733-736.
- [75] Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. Phytotherapy Research 2000; 14: 240-244.
- [76] Küpeli E, Orhan I, Yeşilada E, Evaluation of some plants used in Turkish folk medicine for thie anti-inflammatory and antinociceptive activities. Pharmaceutical Biology 2007; 45: 547-555.
- [77] Luna-Herrera J, Costa MC, Gonzalez HG, et al. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Laurus* spp. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 59: 548-552.
- [78] Derwich E, Benziane Z, Boukir A, Chemical composition and antibacterial activity of leaves essential oil of *Laurus nobilis* from Morocco. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2009; 3: 3818-3824.
- [79] Marzouki H, Medini H, Khaldi A, et al. Fatty acid composition, essential oil and antibacterial activity of berries of *Laurus nobilis* L. Journal of Essential Oil Bearing-Plants (JEOBP) 2009; 12: 422-434.
- [80] Taqi A, Askar KA, Mutihac L, et al. Effect of *Laurus nobilis* L. oil, *Nigella sativa* L. oil and oleic acid on the antimicrobial and physical properties of subsistence agriculture: the case of cassava/ pectin based edible films. Food and Agricultural Immunology 2013; 24: 241-254.
- [81] Merghni A, Marzouki H, Hentati H, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of *Laurus nobilis* L. essential oil against *Staphylococcus aureus* strains associated with oral infections. Pathologie Biologie 2016; 64: 29-34.
- [82] Samejima K, Kanazawa K, Ashida H, et al. Bay laurel contains antimutagenic kaempferyl coumarate acting against the dietary carcinogen 3-amino-1-methyl-5 H-pyrido [4, 3-b] indole (Trp-P-2). Journal of Agricultural and Food Chemistry 1998; 46: 4864-4868.
- [83] Tanaka R, Sakano Y, Shimizu K, et al. Constituents of *Laurus nobilis* L. inhibit recombinant human lanosterol synthase. Journal of Natural Medicines 2006; 60: 78-81.
- [84] Al-Kalaldehy JZ, Abu-Dahab R, Afifi FU. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. Nutrition Research 2010; 30: 271-278.
- [85] Saab AM, Tundis R, Loizzo MR et al. Antioxidant and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukemia cells. Natural Product Research 2012; 26: 1741-1745.
- [86] Abu-Dahab R, Kasabri V, Afifi FU, Evaluation of the volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) on breast cancer cell line models. Records on Natural Products 2014; 8: 136-147.
- [87] Barla A, Topçu G, Öksüz S, et al. Identification of cytotoxic sesquiterpenes from *Laurus nobilis*

- L. Food Chemistry 2007; 104: 1478-1484.
- [88] Lin X, Peng Z, Su C. Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International Journal of Molecular Sciences 2015; 16: 10888-10906.
- [89] Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, et al. Phytochemical analysis and *in vitro* antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. Chemistry & Biodiversity 2008; 5: 461-470.
- [90] Giraud-Robert AM, The advantages of aromatherapy in the treatment of viral hepatitis. Phytotherapie 2005; 3: 235-247.
- [91] Sayyah M, Valizadeh J, Kamalinejad M, Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole-and maximal electroshock-induced seizures. Phytomedicine 2002; 9: 212-216.
- [92] Afifi FU, Khalil E, Tamimi SO, et al. Evaluation of the gastroprotective effect of *Laurus nobilis* seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. Journal of Ethnopharmacology 1997; 58: 9-14.
- [93] Gürbüz I, Üstün O, Yeşilada E, et al. *In vivo* gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol- induced lesions. Journal of Ethnopharmacology 2002; 83: 241-244.
- [94] Şahin Başak S, Candan F. Effect of *Laurus nobilis* L. essential oil and its main components on  $\alpha$ -glucosidase and reactive oxygen species scavenging activity. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2013; 12: 367-379.
- [95] Khan A, Zaman G, Anderson RA. Bay leaves improve glucose and lipid profile of people with type 2 diabetes. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 2009; 44: 52-56.
- [96] Erler F, Ulug I, Yalcinkaya B, Repellent activity of five essential oils against *Culex pipiens*. Fitoterapia 2006; 77: 491-494.
- [97] Jemâa JMB, Tersim N, Toudert KT, et al. Insecticidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria and Morocco, and comparative chemical composition. Journal of Stored Products Research 2012; 48: 97-104.
- [98] Cho EY, Lee SJ, Nam KW et al. Amelioration of oxygen and glucose deprivation-induced neuronal death by chloroform fraction of bay leaves (*Laurus nobilis*). Bioscience Biotechnology and Biochemistry 2010; 74: 2029-2035.
- [99] Akunna GG, Ogunmodede OS, Saalu CL, et al. *Laurus nobilis* extract preserves testicular functions in cryptorchid rat. World J Life Science and Medical Research 2012; 2: 91-96.
- [100] Kırimer N, Cingi Mİ, Erol K, Ulak G, Tanrıverdi H, Başer, KHC, *Laurus nobilis* L. yaprak ve meyve yağlarının antispazmodik etki yönünden araştırılması. 9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, 16-19 Mayıs 1991, Eskişehir. Bildiriler, 264-268.
- [101] Gasparyan G, Tiratsuyan S, Kazaryan Sh, et al. Effect of *Laurus nobilis* extract on the functioning of liver against CCl4 induced toxicity. Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences 2015; 3: 174-183.
- [102] Şahin Başak S., Okaliptus (*Eucalyptus camaldulensis* Dehnh.), defne (*Laurus nobilis* L.) ve mersin (*Myrtus communis* L.)'den elde edilen uçucu yağların  $\alpha$ -amilaz ile  $\alpha$ -glikozidaza etkisi

ve antioksidan özellikleri, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sivas, 2008.

- [103] Elmastaş E, Gülçin İ, Işıldak, Ö, et al, Radical scavenging activity and antioxidant capacity of bay leaf extracts. Journal of the Iranian Chemical Society 2006; 3: 258-266.
- [104] Ferreira A, Proença C, Serralheiro MLM, et al. The *in vitro* screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. Journal of Ethnopharmacology 2006; 108: 31-37.
- [105] Aliakbarlu J, Mohammadi S, Khalili SA study on antioxidant potency and antibacterial activity of water extracts of some spices widely consumed in Iranian diet. Journal of Food Biochemistry 2014; 38: 159-166.
- [106] Peixoto LR, Rosalen PL, Ferreira GLS, et al. Antifungal activity, mode of action and anti-biofilm effects of *Laurus nobilis* Linnaeus essential oil against *Candida* spp. Archives of Oral Biology 2017; 73: 179-185.
- [107] Özden MG, Öztaş P, Öztaş MO, et al. Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* (laurel) oil. Contact Dermatitis 2001; 45: 178.
- [108] Adışen E, Önder M. Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* oil induced by massage. Contact Dermatitis 2007; 56: 360-361.
- [109] Foussereau J, Muller JC, Benezra C. Contact allergy to *Frullania* and *Laurus nobilis*: Cross-sensitization and chemical structure of the allergens. Contact Dermatitis 1975; 14: 223-230.
- [110] EMEA 2010. Assessment report on *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip., herba. European Medicines Agency. Science Medicines Health. 26 Temmuz 2017 tarihinde EMA/HMPC/587579/2009.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/06/WC500107719.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2011/06/WC500107719.pdf) adresinden erişildi.
- [111] Colalto C. Herbal Interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. Pharmacological Research 2010; 62: 207-227.
- [112] Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. British Journal of Clinical Pharmacology 2001; 52: 587-595.
- [113] Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI, Evidence-based drug-herbal interactions. Life Sciences 2006; 78: 2146-2157.
- [114] Saltan İşcan G, Türk farmakopesinde bitkisel drog ve ürünler. Türk Farmakope Dergisi 2016, 1: 67-73.
- [115] Üstünes L. RxMediaPharma®. 2017. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.

## TÜRK FARMAKOPESİ YENİ MONOGRAFLARI-1: GİLABURU MEYVESİ (VIBURNI FRUCTUS)

Gülçin SALTAN İŞCAN<sup>1\*</sup>, Ayşegül KÖROĞLU<sup>2</sup>, Esra AKKOL<sup>3</sup>, Özlem BAHADIR ACIKARA<sup>1</sup>, Alper GÖKBULUT<sup>1</sup>, Serkan ÖZBİLGİN<sup>1</sup>, Burçin ERGENE ÖZ<sup>1</sup>, Gülin RENDA<sup>4</sup>, Mesud HÜRKUL<sup>2</sup>, Burak BIYIK<sup>2</sup>

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, 06100, Türkiye
2. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Ankara, 06100, Türkiye
3. Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, 06100, Türkiye
4. Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, 06100, Türkiye

**Sorumlu Yazar:** H. Gülçin SALTAN İŞCAN

Emniyet Mahallesi, Ankara Üniv. Eczacılık Fak., 06560 Yenimahalle/Ankara  
emek: gulcin.saltan@pharmacy.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 25.10.2017 / Kabul tarihi 10.11.2017

## TÜRK FARMAKOPESİ YENİ MONOGRAFLARI-1: GİLABURU MEYVESİ (VIBURNI FRUCTUS)

### ÖZET

Farmakope, bir ülke veya bölgede kullanılan ilaçlar için standartlar ve kalite özelliklerini içeren, ulusal veya bölgesel bir otorite tarafından hazırlanan, yasal olarak bağlayıcı bir kaynaktır. Farmakope ayrıca, toplum sağlığı açısından artan riskle mücadelede uluslararası işbirliğine olanak tanıyan ve standartların uyumlaştırmasını amaçlayan çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Türkiye’de halk arasında tedavi amacıyla geleneksel olarak kullanılan bitkilere ait standartların geliştirilip bu bitkilere ait monografların Türk Farmakopesi’nde yer alması halk sağlığının korunmasına yönelik olduğu kadar, ülkemizde kullanılan bitkisel ürünlerin kalitesi açısından da önemlidir. Bu amaçla gilaburu (*Viburnum opulus*) bitkisinin meyvelerine ait monograf, bitki üzerinde daha önce yapılan bilimsel çalışmaların ışığında ve tarafımızdan yapılan standardizasyon çalışmaları sonucunda oluşturulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Türk Farmakopesi, Monograf, Standardizasyon, Gilaburu, *Viburnum opulus*

## TURKISH PHARMACOPOEIA NEW MONOGRAPHS-1: GILABURU FRUIT (*VIBURNI FRUCTUS*)

### ABSTRACT

Pharmacopoeia is a legally-binding source which includes standards and quality parameters for drugs being used in a country or a region and is elaborated by a national or regional competent authority. Pharmacopoeia also underlies the studies, which provide the opportunity of international cooperation against the incremental risk in community health care and aim for the harmonisation of the standards. The development of the standards for the plants, which are traditionally used as folk remedies in Turkey, and the involvement of the monographs of these plants in Turkish Pharmacopoeia is important in terms of the community health and the quality of herbal products which are being used in our country. Hence, the monograph for the fruits of Gilaburu (*Viburnum opulus*) is elaborated in the light of former scientific studies about the plant and as the result of the standardisation studies which were conducted by us.

**Keywords:** Turkish Pharmacopoeia, Monograph, Standardisation, Gilaburu, *Viburnum opulus*

### GİRİŞ

Farmakope, bir ülke veya bölgede kullanılan ilaçlar için standartlar ve kalite özelliklerini içeren, ulusal veya bölgesel bir otorite tarafından hazırlanan, yasal olarak bağlayıcı bir kaynaktır. Farmakope ayrıca, toplum sağlığı açısından artan riskle mücadelede uluslararası işbirliğine olanak tanıyan, standartların uyumlaştırmasını amaçlayan çalışmalar açısından da gereklidir [1]. Ancak, son yıllarda bitkisel ilaç ve ürünlere artan ilgi beraberinde standart olmayan şartlarda üretilen ve uluslararası standartlara uymayan pek çok ürünün piyasaya çıkmasını beraberinde getirmiştir. Bitkilerdeki biyolojik olarak aktif bileşikler ile toksik etki yapma potansiyelindeki bileşikler uluslararası standartlara uygun olmalıdır. Bununla beraber, bitkilerdeki genetik varyasyonların da biyolojik etkide farklılaşmaya yol açması gerçeğinden yola çıkılarak, bitkisel ürünlere standardizasyon son derece önemlidir [2]. Bu nedenle günümüzde insan sağlığında kullanılan bitkilerin dünya çapında standardını sağlamak üzere resmi otorite kurulması zorunlu hale gelmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde yaklaşık 300 bitki ve bitkisel ilaç preparatı yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünyada 4000 bitkinin yaygın kullanımı bulunmakta [3], bitki örtüsü olarak yaklaşık 12.000 taksonu içeren Türkiye'de ise 500 civarında bitki tedavi amacıyla geleneksel olarak kullanılmaktadır [4]. Türkiye'de halk arasında tedavi amacıyla geleneksel olarak kullanılan bitkilerin standartlarını oluşturmak amacıyla, bu bitkilere ait monografılara Türk Farmakopesi'nde yer verilmesi ülkemizde kullanılan bitkisel ürünlerin kalite standartları açısından son derece gereklidir. Bu monografların Avrupa Farmakopesi başta olmak üzere diğer farmakopelere de katkı sağlama potansiyeli vardır. Ayrıca, monograf oluşturma çalışmaları ile halk sağlığının garanti altına alınması kadar, yeni ürün geliştirilmesi hususunda da ilaç sanayiine olumlu katkılar sağlanacaktır.

Gilaburu (*Viburnum opulus* L.: Adoxaceae) bitkisinin meyvelerinin monografı, bitki üzerinde daha önce yapılan bilimsel çalışmaların ışığında ve tarafımızdan yapılan standardizasyon çalışmaları sonucunda oluşturulmuştur.

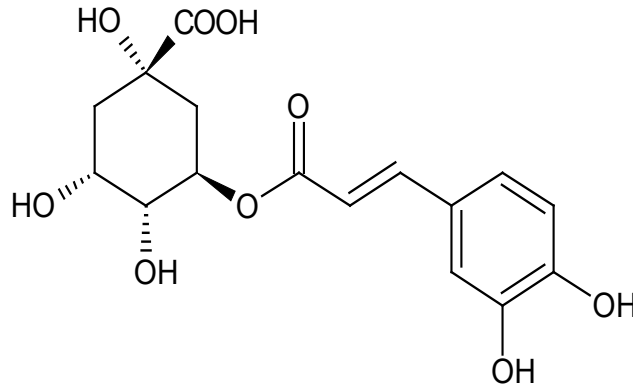
*Viburnum opulus* L. bitkisinin meyvelerinin 'salamura' edilmesini takiben sıkılmasıyla elde edilen "özsü" halk arasında; özellikle böbrekte oluşan taşları düşürmek amacıyla, anti-diyabetik olarak, tansiyon



düşürücü olarak, öksürük ve soğuk algınlığı ile uterus ve mide kramplarında kullanılmaktadır [5].

*Viburnum opulus* L. ve Türkiye’de yetişen diğer *Viburnum* türleri (*V. lantana* L., *V. tinus* L. ve *V. orientale* Pall.) üzerinde bitkinin kimyasını ve biyolojik etkisini aydınlatmak amacıyla birçok fitokimyasal ve biyolojik aktivite temelli çalışma yapılmış ve bu çalışmalar çeşitli dergilerde yayımlanmıştır. Tarafımızdan yapılan çalışmalarda ise bitkinin antioksidan etki potansiyeli, analjezik ve antienflamatuvar etkisi ile hepatoprotektif ve hipoglisemik etkisi *in vitro* ve *in vivo* deney modelleri ile ispatlanmıştır [6-9].

Fitokimyasal çalışmalarda bitkiden hazırlanan farklı polaritelerdeki ekstraların kimyasal yapısını aydınlatmak amacıyla, Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC)’den yararlanılmıştır. Bu amaçla, bitkinin meyvalarından elde edilen ekstre, temel bileşen olan klorojenik asit üzerinden standardize edilmiştir [10].



Klorojenik asit

Halk arasında böbrekte oluşan taşları düşürmek amacıyla kullanılan *Viburnum opulus* (gilaburu) meyvelerinden elde edilen ve tarafımızdan standardizasyonu sağlanan ekstrenin biyolojik etkinliği ise, sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan “sodyum oksalat nedenli ürolithiyazis” modeli ile kanıtlanmış olup, bu çalışma sonucunda sodyum oksalat nedenli böbrek taşı oluşturulmuş sıçanlarda gözlenip, biyokimyasal ve histopatolojik olarak kanıtlanan böbrek taşı düşürücü etkinin nedeninin; meyve suyunun diüretik etkisinin yanı sıra, oksalat ve serbest radikal üretimini inhibe edici etkisinden ileri gelebileceği sonucuna varılmıştır [9].

**Tablo 1.** Test numunelerinin idrar değişkenleri [11] üzerindeki etkisi

Group	Kontrol	NaOx	Hekzan ekstresi	EtOAc ekstresi	MeOH ekstresi	LJVO	Cystone
Kreatinin (mg/dL)	2.27 ±0.09	4.25 ±0.17	4.16±0.09	3.97±0.09	3.45±0.27	2.95±0.24	1.39±0.10
Üre azotu(mg/dL)	18.42±1.75	25.75±0.98	28.59±1.53	18.98±1.43	21.14±0.96	14.32±1.17	11.17±0.84
Ürik asit (mg/dL)	0.37±0.83	2.97±0.56	2.95±0.97	2.55±1.16	2.06±1.03	1.96±0.95	1.63±0.75
Sodyum (mEq/L)	108.25±3.76	128.51±2.59	111.67±2.09	100.25±3.27	125.75±2.19	107.12±3.22	73.85±2.05
Potasyum (mEq/L)	72.54±2.12	106.1±2.76	126.3±1.86	89.96±2.36	97.71±3.51	92.55±3.02	68.41±1.92
Klorür (mEq/L)	85.79±2.66	149.15±2.77	99.63±2.81	116.25±3.59	108.55±3.27	96.43±2.54	82.45±1.60
Kalsiyum (mg/dL)	4.88±0.36	10.20±0.21	8.61±0.48	5.65±0.55	5.82±0.59	4.92±0.29	4.56±0.18
Mikroalbümin (mg/L)	2.41±0.08	7.54±0.07	2.55±0.15	6.10±0.36	4.99±0.84	1.37±0.23	0.78±0.18
Okzalit (mg/dL)	1.54±0.11	2.15±0.74	1.99±0.25	1.77±0.21	1.02±0.18	0.69±0.10	0.59±0.03
Magnezyum (mg/L)	0.16±0.05	0.09±0.02	0.08±0.06	0.11±0.08	0.15±0.10	0.10±0.04	0.15±0.02
İdrar hacmi (ml)	7.66±1.15	11.75±1.21	12.00±1.85	8.00±1.56	18.00±1.44	25.21±0.19	19.56±1.53
İdrar pH'sı	7.93±0.14	9.00±0.35	9.00±0.31	8.75±0.39	9.00±0.27	7.92±0.42	7.25±0.35
Böbrek ağırlığı (g)	1.22±0.09	2.20±0.05	1.92±0.10	1.93±0.08	1.95±0.09	1.91±0.06	1.87±0.08

**Tablo 2.** Test numunelerinin serum değişkenlerine etkisi

Group	Kontrol	NaOx	Hekzan ekstresi	EtOAc ekstresi	MeOH ekstresi	LJVO	Group
Lökosit	15	70	15	70	15	15	15
Nitrit	0.7	-	-	-	-	-	-
Ürobilinojen	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Protein	1	2	2.6	2	1.5	1	-
pH	7	9	9	8	9	7	7
Kan	5-10	50	5-10	1	5-10	1	-
Spesifik ağırlık	1005	1030	1010	1005	1000	1000	1000
Keton	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	-	-	-	1	-	-	-
Glukoz	-	-	-	-	-	-	-

**Tablo 3.** Böbreklerde TBARS, GSH ve TSH seviyeleri

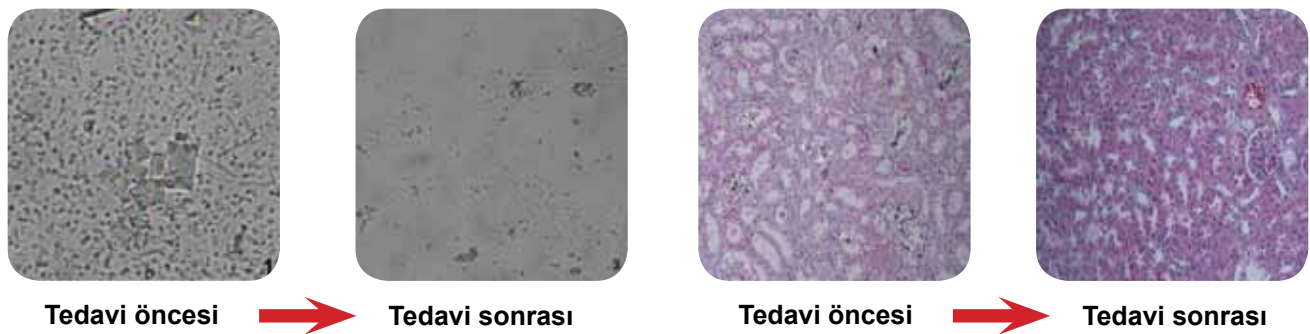
Materyal	İstatistiksel Ortalama ± SD		
	TBARS (nmol/g)	GSH (µmol/g)	TSH (µmol/g)
Taşıyıcı control grubu	266.2 ± 11.8	17.6 ± 1.4	7.7 ± 1.1
NaOx	258.8 ± 9.9	15.3 ± 0.9	7.1 ± 0.9
Hexan ekstresi	207.3 ± 10.7	16.9 ± 1.2	5.4 ± 0.7
EtOAc ekstresi	195.4 ± 10.4	15.9 ± 1.0	8.4 ± 1.3
MeOH ekstresi	186.2 ± 8.4	19.9 ± 1.5	10.7 ± 1.2
LJVO	134.5 ± 6.5***	21.7 ± 1.2**	15.5 ± 1.7***
Cystone	125.5 ± 6.3***	25.2 ± 1.3***	17.4 ± 2.1***

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001

**Tablo 4.** Histopatolojik sonuçlar

Materyal	Cf	Cdt	D	I	H	O	F	C	Hc
NaOx	+++	+ / ++	++	+	-	- / +	+	+ / ++	-
LJVO	+ / ++	++	++	+ / ++	+	+	+	+++	-
Cystone	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Cf: kristal parçaları; Cdt: tübüllerin kistik dilatasyonu; D: dejenerasyon; I: enflamasyon; H: hemoraji; O: ödem; F: fibrozis; C: kapsülit; Hc: hiyalin silindirleri, LJVO: Liyofilize *V. opulus* ekstresi, NaOx: Sodyum okzalat



Bitkiler ve bitkisel ürünlerde kalite güvencesi, klinik çalışmaların ön koşuludur. Bu nedenle bitkisel ürünlerde anatomik ve morfolojik teşhis, kalitatif analiz, su miktarı, kül miktarı ve aktif metabolitlerin kimyasal tayini önemli olup, bu değerlerin uluslararası standartlara uygun olması gereklidir. Bu çalışmada da sözü edilen analizleri gilaburu meyveleri üzerinde yapılmış ve elde edilen sonuçlarla doğruluğu kanıtlanmış deneysel verilerin ışığında aşağıdaki monograf oluşturulmuştur.

## GİLABURU MEYVESİ

Guelder-rose fruit / *Viburni fructus*

### TANIM

*Viburnum opulus* L. (gilaburu; Adoxaceae)'nin taze, eriksi (drupa) meyvelerinin, çekirdeklerinden (endokarp ve tohum kısımlarından) ayrılmış, etli ve sulu (ekzokarp ve mezokarp) kısımlarından elde edilen drog.

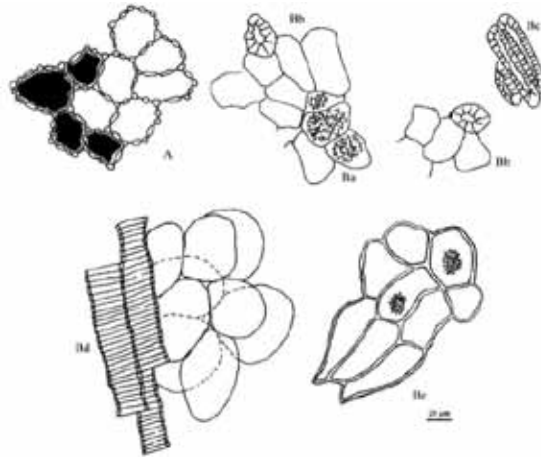
İçerik: klorojenik asit ( $C_{16}H_{18}O_9$ ; *bMA* 354,31) en az % 0.6 (kuru drog).

### ÖZELLİKLER

Ekşi ve hafif büzücü tatta, kendine has ekşimsi kokulu, parlak kırmızı-turuncu renkli.

### TANIMA

- A. Taze meyve, parlak kırmızı renkli, pürüzsüz yüzeyli, şeffaf görünümlü, 8-9 mm çapında, küremsi, 0.5 mm stigma kalıntısı taşıyan eriksi (drupa) meyve. Dış kısmı derimsi, iç kısmı etli ve sulu, tek tohumlu. Çekirdek, tek tohumlu, pembemsi krem renkli, eliptik ovat veya ovat, disk şeklinde, boy= 6-7 mm; en= 5-7 mm; kalınlık= 1.5-2 mm, yüzeyi belirgin kabarcıklı (pustikulat).
- B. Mikroskopik İnceleme (2.8.23). Toz turuncu. Mikroskopta *Sartur R* kullanılarak incelenir. Tozda aşağıda belirtilen ayırıcı özellikler görülür (Şekil 1): üstten görünüşte geçitli çeperli, boncuk gibi dizilişli, içinde pigment taşıyan ekzokarp hücreleri [A]; druz [Ba], tek [Bb] veya grup halinde taş hücreleri [Bc], iletim demetleri [Bd] taşıyan ince ve kalın çeperli [Be] parenkima hücrelerinden oluşan mezokarp [B].



Şekil 1. Gilaburu meyvesinden elde edilen bitkisel toz droğun test B'deki tanınması için mikroskopik özelliklerinin çizimi.

### C. İnce tabaka kromatografisi (2.2.27).

*Test çözeltisi.* 2.0 g toz drog (335) (2.9.12) üzerine 25 mL *metanol R* ilave edilir. 50°C 'lik ultrasonik banyoda 10 dk ekstre edilir. Soğutulup süzülür.

Şahit çözelti: 0.2 mg *klorojenik asit CRS* 5 mL *metanol R*'de çözülür.

Plak: İTK Silika jel plak R.

Hareketli faz: *etil asetat R, glasiyal asetik asit R, formik asit R, su R* (100:11:10:24 h/h/h/h).

Uygulama: 20 µL, bant halinde.

Sürükleme: 10 cm üzerinde bir ilerleme.

Kurutma: havada ve 100-120 °C'de 5 dakika ısıtarak.

Tespit: UV 366 nm'de incelenir.

Sonuçlar: Şahit çözelti ve test çözeltisi ile elde edilen kromatogramdaki ardışık lekeler aşağıda görüldüğü gibi sıralanmıştır. Bunların yanı sıra, test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda başka lekeler de bulunabilir.

Plağın üstü	
Klorojenik asit: Mavi bir leke	Açık mavi leke
	Mavi bir leke (klorojenik asit)
Şahit çözelti	Mor leke
	Test çözeltisi

### C. Yüksek başarımlı ince tabaka kromatografisi (2.8.25).

Test çözeltisi: (a) 1.011 g toz drog (335) (2.9.12) üzerine 10 mL *metanol R* eklenir. Ultrasonik banyoda 5 dk ekstre edilir ve süzülür.

Test çözeltisi: (b) 1.025 g toz drog (335) (2.9.12) üzerine 10 mL *etanol R* eklenir. Ultrasonik banyoda 5 dk ekstre edilir ve süzülür.

Şahit çözelti: 10 mg *klorojenik asit CRS* 10 mL *metanol R*'de çözülür.

Plak: YBİTK Silika jel 60 F<sub>254</sub> plak R

Hareketli faz: *etil asetat R, glasiyal asetik asit R, formik asit R, su R* (100:11:10:24 h/h/h/h).

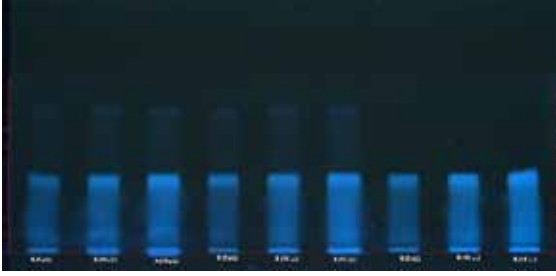
Uygulama: 5 µL, 10 µL ve 15 µL test ve şahit çözeltisi, bantlar halinde.

Sürükleme: Doyurulmuş tank, sürüklenme mesafesi plak altından 70 mm.

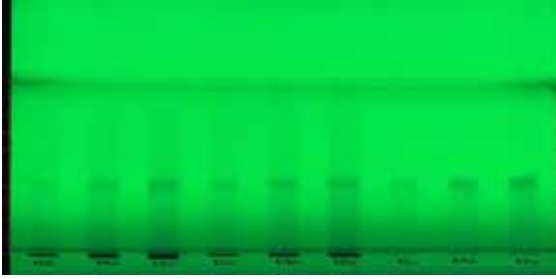
Kurutma: Havada.

**Tespit:** UV 254 nm ve UV 366 nm'de incelenir.

**Sonuçlar:** Test çözeltisi ve şahit çözelti ile elde edilen kromatogramdaki lekeler aşağıda görüldüğü gibi sıralanmıştır. Bunların yanı sıra, test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda başka lekeler de bulunabilir.



**Şekil 2.** 366 nm, metanol ekstresi (A), etanol ekstresi (B), klorojenik asit (R)



**Şekil 3.** 254 nm, metanol ekstresi (A), etanol ekstresi (B), klorojenik asit (R)

## TESTLER

**Yabancı madde (2.8.2):** Bitkisel drogda küf, böcek ve diğer hayvan artıkları bulunmaz, en fazla %2. Yabancı organlar (drog elde edilen bitkiden gelen fakat drog olarak tanımlanmayan kısım) bulunmaz.

**Kurutmada kayıp (2.2.32):** 0.5 g toz drog (335) (2.9.12), 105 °C fırında 3 saat kurutulularak tayin edildiğinde en fazla %10.0.

**Toplam kül (2.4.16):** en fazla %10.0.

## TAYİN

Sıvı kromatografisi (2.2.29)

**Test çözeltisi:** 1.0 g toz drog (335) (2.9.12) tartılıp, 100 mL *metanol R* ile ultrasonik işlem uygulanır. 100 mL'lik balon joje içine süzülür, balon *metanol R* ile çalkalanır, süzülür ve balon joje aynı çözelti ile 100.0 mL'ye tamamlanır.

**Şahit çözelti (a).** 1.0 mg *klorojenik asit CRS*, *metanol R*'de çözülür ve aynı çözücü ile balon joje'de 10.0 mL'ye tamamlanır.

**Şahit çözelti (b).** 1.0 mg *klorojenik asit CRS* ve 1.0 mg *kafeik asit CRS*, *metanol R*'de çözülür ve aynı çözücü ile balon joje'de 10.0 mL'ye tamamlanır.

**Kolon:**

-boyut: uzunluk=0.25 m, çap= 4.6 mm;

-sabit faz: oktadesilsilil silika jel kromatografi için R (5 µm);

-sıcaklık: 25 °C.

**Hareketli faz:** % 0.2 h/h fosforik asit R çözeltisi (A) ve asetonitril R (B) (h/h).

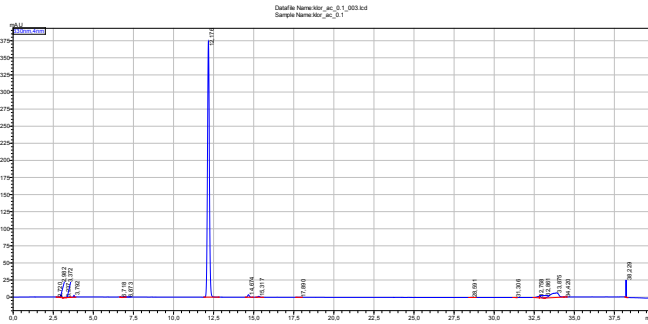
Zaman (dk)	Hareketli Faz A (% h/h)	Hareketli Faz B (% h/h)	Akış Hızı (mL/dk)
0	94	6	1
25	70	30	1
30	70	30	1
30,01	0	100	1
35	0	100	1
35,01	94	6	1
40	94	6	1

**Akış hızı:** 1.0 mL/dk.

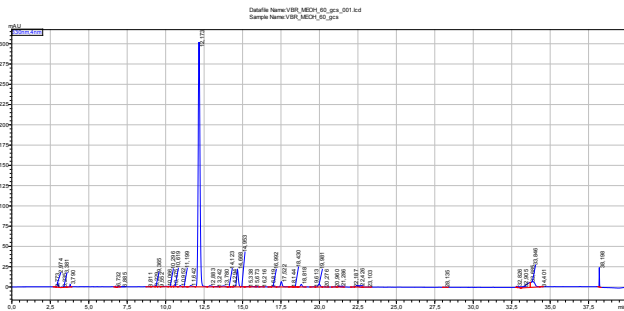
**Tespit:** spektrofotometrede 330 nm'de.

**Uygulama:** 10 µL.

**Analiz süresi:** klorojenik asit'in alıkonma zamanının ( $R_t$  12,1) 3.3 katı.



**Şekil 4.** Klorojenik asidin tayini için kromatogram



**Şekil 5.** Gilaburu meyve ekstresinin tayini için kromatogram

*Sistem uygunluğu:* şahit çözelti (b):

-ayırım gücü: klorojenik asit CRS ( $R_t$  12,1) ve kafeik asit CRS ( $R_t$  12,4) pikleri arasında en az 1.5.

*Elüsyon sırası:* klorojenik asit, kafeik asit

Klorojenik asit'in yüzde içeriği aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır:

$$\frac{A \times m_2 \times p \times 100}{A_2 \times m_1}$$

$A_1$  = test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda klorojenik asit pik alanı;

$A_2$  = şahit çözeltisi (a) ile elde edilen kromatogramda klorojenik asit pik alanı;

$m_1$  = test çözeltisi hazırlamada kullanılan bitkisel droğun gram olarak ağırlığı;

$m_2$  = şahit çözelti (a) hazırlamada kullanılan *klorojenik asit CRS*'nin gram olarak ağırlığı;

$p$  = *klorojenik asit CRS*'deki klorojenik asit'in yüzde içeriği.

## SONUÇ

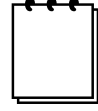
Sonuç olarak; bilimsel platformda elde edilen bilgi ve yöntemlerin ışığında halk arasında geleneksel kullanımı olan *Viburnum opulus* bitkisinin meyvelerinin biyolojik etkinliği tarafımızdan kanıtlanmış ve bilimsel temellere dayanarak kalite standartları Farmakope monografı olarak hazırlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Karacaoğlu M, Saltan İşcan, G., Çalış S. Dünya Farmakopeleri, Türk Farmakope Dergisi 2017; 2 (1): 25-30.
- [2] Sabuncuoğlu S, Girgin G, Erkekoğlu P, Koçer Gümüşel B. Bitkisel ürünlerdeki mikotoksin bulaşması: Dünya ve ülkemiz için önemli bir tehdit, Türk Farmakope Dergisi 2017; 2 (1): 31-51.
- [3] Review Of World Pharmacopoeias. Working document QAS/12.512 /Rev.1 2013.
- [4] Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. Geçmişte ve Bugün, İlaveli 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999.
- [5] Altun ML (2011). Demirezer Ö (ed). FFD Monografıları Tedavide Kullanılan Bitkiler, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi.
- [6] Altun ML, Saltan Çitoğlu G, Sever Yılmaz B, Çoban T. Antioxidant properties of *Viburnum opulus* and *Viburnum lantana* growing in Turkey. International Journal of Food Science and Nutrition, 2008; 59(3): 175-180.
- [7] Altun ML, Saltan Çitoğlu G, Sever Yılmaz B, Özbek H. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Viburnum opulus*. Pharmaceutical Biology, 2009; 47(7): 653-658.
- [8] Altun ML, Özbek H, Saltan Çitoğlu G, Sever Yılmaz B, Bayram İ, Cengiz N. Hepatoprotective and hypoglycemic activities of *Viburnum opulus* L. Turkish Journal of Pharmaceutical. Sciences, 2010; 7(1): 35-48.



- [9] İlhan M, Ergene B, Süntar İ, Özbilgin S, Saltan Çitoğlu G, Demirel MA, Keleş H, Küpeli Akkol E. Preclinical evaluation of antiurolithiatic activity of *Viburnum opulus* L. on sodium oxalate-induced urolithiasis rat model. Journal of Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 2014; Article ID 578103, 10 pages.
- [10] Altun ML, Sever Yılmaz B. HPLC Method for the Analysis of Salicin and Chlorogenic acid from *Viburnum opulus* and *Viburnum lanata*. Chemistry of Natural Compounds. 2007; 43 (2): 205-207.
- [11] TDK. Güncel Türkçe Sözlük. 23 Ekim 2017 tarihinde <http://www.tdk.gov.tr/> adresinden erişildi.



## YARARLI BİLGİ VE DOKÜMANLAR

### Türk Farmakopesi Terimleri

Türk Farmakopesi 2017 farklı çalışma gruplarınca hazırlandığından terim birlikteliğinin sağlanması önem taşımaktadır. Türk Farmakopesi bünyesinde yer alacak yabancı dillerdeki terimlerin Türkçe karşılıklarının kullanılması amacıyla “Türk Farmakopesi Terimleri” çalışmaları başlatılmış ve yaklaşık 2000 terimin değerlendirilmesi yapılmıştır. Türk Farmakopesi Terimleri Sözlüğü’nün “D-E” harfleri ile başlayan terim grubu Tablo 1’de sunulmuştur. İleriki sayılarda yayımlanmaya devam edilecektir.

**Tablo 1.** Türk Farmakopesi Terimleri “D-E” harfleri ile başlayan terim grubu

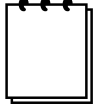
TÜRK FARMAKOPESİ TERİMLERİ	
TERİM	KARŞILIK
damp precision wipe	nemli hassas bez
darkening	koyulaşma, kararma
decant	aktarma
decante	aktarmak
decay	bozunma, çürüme
decimal algorithm	ondalık algoritma
decolourises	renksizleşme
decomposition	bozunma
deep	koyu, yoğun, derin
deeper bluish	daha koyu mavi, lacivert
deficient	yoksun
defined	tanımlı
definition	tanım
defoaming activity	köpük giderici aktivite
degassed	gazsızlaştırılmış
degradation	bozunma, parçalanma
degree of substitution	yer değiştirme derecesi
delayed release dosage form	geciktirilmiş salım sağlayan dozaj şekli
deliquescent	sıvılaştıran
delivered dose	verilen doz
denaturation	denatürasyon
dense	yoğun

density	yoğunluk
dental cement	diş dolgu maddesi
dental emulsion	diş emülsiyonu
dental gel	diş jeli
dental insert	diş insörtü, diş sokutu
dental paste	diş patı
dental powder	diş tozu
dental solution	diş çözeltisi
dental stick	diş çubuğu
dental suspension	diş süspansiyonu
dentate	dişli
denture lacquer	diş cilası
depressed	çökük, basık, baskılanmış
derivatisation solution	türevlendirme çözeltisi
desicator	kurututar, nemsizleştirme kabı
design	tasarım
design space	tasarım alanı
desorption	yüzeiden salım
destroy	yıkmaq
destruction	yıkım
detectable impurity	saptanabilir safsızlık
detection	saptama, tespit
detector	algıç, saptayıcı
deteriorated	bozulmuş
determined	belirlenen, saptanan
detoksifikasyon	zehirsizleştirme
develop (ıtk)	geliştirmek, sürüklemek
development	gelişme, sürüklenme
development:over 2/3 of the plate	sürüklenme: plağın 2/3'ünün üzerinde bir ilerleme
development:over a path of 15 cm.	sürüklenme: 15 cm üzerinde bir ilerleme
development:over half of the plate	sürüklenme: plağın yarısından fazla
device	aygıt, cihaz, düzenek
dextrorotatory	sağa çeviren
diagnostic	belirleyici, tanılayıcı
diagnostic characters	belirleyici özellikler
die	kalıp
differential refractometer	ayrimsal kırınımölçer
diffusion	sızınım
digestion	sindirim
digestion bomb	basıncılı yıkılama kabı
dilue	seyreltik
diluent	seyreltici
dip concentrates	daldırma derişikleri
dip emulsion	daldırma emülsiyonu
dip solution	daldırma çözeltisi
dip suspension	daldırma süspansiyon
disc	disk
disc flowers	tüpsü çiçekler

discharge ionization	atım iyonizasyon
disintegrate	dağılma
disperse	dağılan
dispersible	dağılabilir
dispersible tablet	dağılabilir tablet
dispersible tablets for dose dispenser	doz dağıtımlı dağılabilir tablet
dispersion	dağılım
dispersion for concentrate for dispersion for infusion	infüzyonluk dispersiyon için derişik dispersiyon
dispersion for infusion	infüzyonluk dispersiyon
dispersion for injection	enjeksiyonluk dispersiyon
dispersion for injection/infusion	infüzyonluk/enjeksiyonluk dispersiyon
displacement	yerini alma, yerine geçme
disregard	yok sayma
disregard any spot at the starting point.	uygulama noktasındaki lekeler yok sayılır
disregard any spots remaining at the points of application	başlama noktasında kalan lekeler yok sayılır
disruptive	parçalayıcı
dissociation	ayırışma
dissolution	çözünme
distal	uç
distilled	damıtık
distillation	damıtma
diverge	birbirinden uzaklaşmak, dışa doğru yönelmek
documentation	belgeleme
donor	verici
dorsal	sırt
dorsiventral	sırt karın yönlü
doubling of the peak	ikileşen doruk
down-stream processing	aşağı akış işlemi
dried substance	kuru madde
drop point	damlama noktası
droplets	damlacıklar
drug substance	etken madde
drupa	eriksi
drying	kurutma
dull redness	donuk kızarıklık
dummy scans	kısa taramalar
dust proof	toz geçirmeyen
dynamic viscosity	dinamik akmaçlık
ear cream	kulak kremi
ear drops, emulsion	kulak damlası, emülsiyon
ear drops, powder for suspension	kulak damlası, süspansiyonluk toz
ear drops, solution	kulak damlası, çözelti
ear drops, suspension	kulak damlası, süspansiyon
ear gel	kulak jeli

ear ointment	kulak merhemi
ear powder	kulak tozu
ear spray, emulsion	kulağa püskürtücü, emülsiyon
ear spray, solution	kulağa püskürtücü, çözelti
ear spray, suspension	kulağa püskürtücü, süspansiyon
ear stick	kulak çubuğu
ear tag	kulak küpesi
ear tampon	kulak tamponu
ear wash, emulsion	kulak yıkama, emülsiyon
ear wash, solution	kulak yıkama, çözelti
ear/eye drops, solution	kulak / göz damlası, çözelti
ear/eye drops, suspension	kulak/göz damlası, süspansiyon
ear/eye ointment	kulak / göz merhemi
ear/eye/nasal drops, solution	kulak/göz/burun damlası, çözelti
ear/eye/nose drops, solution	kulak / göz / burun damlası, çözelti
ear/nasal drops, suspension	kulak/burun damlası, süspansiyon
effervescent buccal tablet	fişirdayan yanakiçi tablet
effervescent granules	fişirdayan granül
effervescent granules for oral suspension	oral süspansiyon için efervesan granül
effervescent powder	efervesan toz
effervescent tablet	efervesan tablet
effervescent vaginal tablet	efervesan vajinal tablet
efflorescence	tozlaşma, toz, çiçeklenme, çiçeklenmiş
efflorescent	çiçekleşme, tozlaşma
effluent	akış, geçiş
elongated	uzatılmış
eluate	elüat, yıkantı
elute	ayırıştırmak
elution	ayırım, sağım
elution order	ayırım sırası, sağım sırası
emission	yayım
empirical	deneysel
emulsifying agent	yüzey etken madde
emulsion and lyophilisate for suspension for injection	enjeksiyonluk süspansiyon için dondurkurut ve emülsiyon
emulsion for emulsion for injection	enjeksiyonluk emülsiyon için emülsiyon
emulsion for infusion	infüzyonluk emülsiyon
emulsion for infusion in administration system	uygulama sisteminde infüzyonluk emülsiyon
emulsion for injection	enjeksiyonluk emülsiyon için emülsiyon
emulsion for injection/infusion	enjeksiyonluk / infüzyonluk emülsiyon
emulsion for suspension for injection	enjeksiyonluk süspansiyon için emülsiyon
end-capped	ucu kapatılmış
end-capped polar-embedded	polar-gömülmüş kapatılmış uç
end-capping	uç kaplama, uç kapatma
endocervical gel	dölyatağı boyu jeli, rahim ağız kanalı jeli
endosinusal solution	sinüsüşi çözelti

endosinusal wash, suspension	sinüsüşi yıkama, süspansiyon
endotracheopulmonary instillation, powder for solution	trake-akciğeriçi damlatma, çözelti toz
endotracheopulmonary instillation, powder for suspension	trake-akciğeriçi damlatma, süspansiyonluk toz
endotracheopulmonary instillation, solution	trake-akciğeriçi damlatma, çözelti
endotracheopulmonary instillation, suspension	trake-akciğeriçi damlatma, süspansiyon
end-point	dönüm noktası, son nokta
epicarp	ekzokarp
epilesional solution	yara çözeltisi
epizooties	salgın hayvan hastalıkları
equilibration	dengelenme, denge, dengeleme
equilibration: with the mobile phase for about 1 h	dengelenme : hareketli fazla yaklaşık 1 saat
equipment	donanım, cihaz
essential oil	uçucu yağ
etching test	aşındırma testi
evaporating dish	buharlaştırma kabı
except where otherwise prescribed	aksi belirtilmediği sürece
excipient	yardımcı madde
excitation	uyarma
excretion	boşaltım, salgılama
executive summary	içerik özeti
exine	ekzin
exponential	üstel
expressed as hydrogen peroxide	hidrojen peroksit olarak ifade edildiğinde
external indicator	dış gösterge
extinction	sönme
extracellular	hücre dışı
extract	özüt
extractable volume	alınabilir hacim
extractant	özütleyici
extraction	özütleme
extraneous factor	dış etmen
extrapolation	çıkarsama
eye cream	göz kremi
eye drops, emulsion	göz damlası, emülsiyon
eye drops, powder for solution	göz damlası, çözelti toz
eye drops, powder for suspension	göz damlası, süspansiyonluk toz
eye drops, prolonged-release	uzatılmış salımlı göz damlası
eye drops, solution	göz damlası, çözelti
eye drops, solvent for reconstitution	göz damlası, yapılandırıcı çözücü
eye drops, suspension	göz damlası, süspansiyon
eye gel	göz jeli
eye lotion	göz losyonu
eye lotion, solvent for reconstitution	göz losyonu, yapılandırıcı çözücü
eye ointment	göz merhemi



## BİLGİLENDİRMELER

### Türk Farmakopesi Çalışma Grup Toplantıları Eylül 2017

26-29 Eylül 2017 tarihlerinde gerçekleşen Türk Farmakope Çalıştayımızın öncesinde Çalışma Gruplarının ön değerlendirme ve planlama toplantıları yapılmıştır. Çalışmaya hazırlık çalışması olarak değerlendirilen grup toplantılarında Türk Farmakopesi Eklerinde yayınlanması planlanan yeni yöntem ve monograf çalışmalarının görüşülmesi de değerlendirilmiştir

### Türk Farmakopesi Terimleri ile Kısaltma ve Simgeleri

2 Kasım 2011 tarih ve 28103 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname, Başbakanlık tarafından 17 Mayıs 2017 tarih ve 30069 sayılı Resmi Gazete’ de yayımlanan “2017 Türk Dili Yılı” ile ilgili 2017/9 sayılı Genelge ve TDK İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü dikkate alınarak yaklaşık 2 yıldır yürütülen “Avrupa Farmakopesi ve Türk Farmakopesi Terimleri Listesi ile Kısaltma ve Simgeleri Listesi” tamamlanmış olup Kurum Başkanlık Makamınının 18417149-E.3235 sayılı oluru ile tüm paydaşlarımızın kullanımına sunulmuştur. Bu liste Türk Farmakopesi çalışmalarında görev alan akademisyen, endüstri temsilcisi ve kurum personelinin oluşan üç yüzden fazla üyenin katkılarıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, Farmakope Birimi koordinatörlüğünde hazırlanarak yaklaşık 2000 kelimenin değerlendirilmesi tamamlanmıştır.

### 8. Dünya Farmakopesi Toplantısı, Brezilya

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Farmakope Toplantısı 11-14 Temmuz 2017’de Brezilya’da gerçekleştirilmiştir. Kurumumuzun temsil edildiği toplantıda 13 ayrı farmakopenin temsilcisi yaklaşık 30 kişi katılmıştır. İki gün süren toplantıda Dünya Sağlık Örgütü Farmakope Departmanı tarafından yürütülen ve çok sayıda üye ülkenin iştirak edip görüş verdiği İyi Farmakope Uygulamaları ve Bitkisel İyi Farmakope Uygulamaları kılavuzu üzerinde çalışılmıştır.

### 158. Avrupa Farmakopesi Komisyon Toplantısı

Avrupa Farmakopesi 158. Komisyon Toplantısı 20-21 Haziran'da Strazburg Fransa'da EDQM tarafından düzenlenmiştir. Kurumumuzun temsil edildiği toplantıda 20 uzman ve 12 çalışma grubumuzun yaptığı çalışmalar değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

### Ulusal Farmakopeler (NPA) Toplantısı

21-22 Haziran 2017 'de EDQM tarafından Starzburg Fransa'da düzenlenen toplantıda kurumumuz temsil edilmiştir. Avrupa Farmakopesi çalışmalarına yön veren konular görüşülerek karara bağlanmıştır. Toplantı gündeminde uzman ve çalışma gruplarından gelen revizyon talepleri, monograf değişiklikleri, monograf eklenmesi veya çalışma programlarından monografların kaldırılması konuları değerlendirilerek onaylanmıştır.

### EDQM Çalışma Grup Toplantıları

EDQM bünyesinde bulunan 25 uzman grubunda Türkiye 35 uzman ile çalışmalara aktif olarak katılarak destek vermektedir.

### Türk Farmakopesi Çalıştayı II Afyon Sandıklı

26-29 Eylül 2017 Afyon Sandıklı'da Türk Farmakopesi Çalıştayı yaklaşık 250 kişinin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Çalıştayda Avrupa Farmakopesi son ekleri 9.3 ve 9.4 13 çalışma grubu tarafından değerlendirilerek Türk Farmakopesi 2017'nin son hazırlıkları tamamlanmıştır (Resim).



**Resim.** Afyon Sandıklı Türk Farmakopesi Çalıştayı toplu fotoğraf