Cilt: 4 • **Sayı:** 3 • **Yıl:** 2019 **ISSN:** 2587 - 120X

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Ankara
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

Baş Editör
Dr.Ecz. Harun KIZILAY

Editör
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR

Yayın Kurulu
Dr. Fahrettin KOCA
Prof.Dr. Emine ALP MEŞE
Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Dr.Ecz. Harun KIZILAY
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR
Dr.Kim.Müh. Fatma ERDEM
Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN
Bil.Uzm.Ecz. Fatma Esra HASPOLAT

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı
Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı
Telefon: 0312 465 56 79 • Belgeç: 0312 565 52 57
Elmek: Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr
Genel Ağ: http:/www.Turkfarmakopedergisi.gov.tr

ISSN : 2587- 120X
T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No : 1041
TİTCK Yayın No : 5
1. Baskı - ANKARA
Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın.
Yayın Şekli: 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: İRM Pusula Tasarım Ajansı / TED Matbaacılık Tasarım ve Reklam Ajansı
Zübeyde Hanım Mah. Kazım Karabekir Cad. Koyunlu İş Hanı 95/1-A Altındağ/ANKARA Tel: 0312 341 17 97
Basım Miktarı: 1000 Adet

BİLİMSEL KURUL

Abdullah OLGUN, Prof.Dr.
Ayhan FİLAZİ, Prof.Dr.
Ayhan SAVAŞER, Prof.Dr.
Ayşe Gülten KANTARCI, Prof.Dr.
Ayşegül DEMİRTAŞ, Bil.Uzm.Ecz.
Ayşegül KARATAŞ, Prof.Dr.
B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN, Prof.Dr.
Belma GÜMÜŞEL, Prof.Dr.
Benay Can EKE, Prof.Dr.
Bengi USLU, Prof.Dr.
Berna ÖZBEK ÇELİK, Prof.Dr.
Burçin ÇAĞAN, Dr.Ecz.
Bülent GÜMÜŞEL, Prof.Dr.
Canan KARAALP, Prof.Dr.
Çağla BOZKURT GÜZEL, Doç.Dr.
Emirhan NEMUTLU, Doç.Dr.
Engin KILIÇ, Dr.Öğr.Üyesi
Erdal CEVHER, Prof.Dr.
Erhan PALASKA, Prof.Dr.
Esra AKKOL, Prof.Dr.
Esra BALOĞLU, Prof.Dr.
Evren ALĞIN YAPAR, Doç.Dr.
Evren HOMAN GÖKÇE, Doç.Dr.
Filiz KOÇ, Dr.Bio.
Gökhan CENGİZ, Bil.Uzm.Bio.
Göksel ŞENER, Prof.Dr.
Gül ÖZHAN, Prof.Dr.
Gülçin SALTAN İŞCAN, Prof.Dr.
Gülnur EKŞİ BONA, Dr.Bio.
Hakan DAL, Prof.Dr.
Hakan ERDOĞAN, Dr.Kim.
Hakan EROĞLU, Prof.Dr.
Hatice Kübra ELÇİOĞLU, Prof.Dr.
Hakkı GÜRSÖZ, Dr.
Harun KIZILAY, Dr.Ecz.
İffet İrem TATLI ÇANKAYA, Prof.Dr.
İlhan BOZYİĞİT, Vet.Hek.
İlkay ERDOĞAN ORHAN, Prof.Dr.
İmran VURAL, Prof.Dr.
İsmail Mert VURAL, Doç.Dr.
Makbule AŞIKOĞLU, Prof.Dr.
Meral TUNÇBİLEK, Prof.Dr.
Mesut SANCAR, Prof.Dr.
Murat KARTAL, Prof.Dr.
Müzeyyen DEMİREL, Prof.Dr.
Nafiz Öncü CAN, Prof.Dr.
Nevin ÇELEBİ, Prof.Dr.
Nuray ARI YILDIZOĞLU, Prof.Dr.
Özcan ÖZKAN, Doç.Dr.
Özgen ÖZER, Prof.Dr.
Sema ÇALIŞ, Prof.Dr.
Semra ŞARDAŞ, Prof.Dr.
Sevgi GÜNGÖR, Prof.Dr.
Sibel Ayşıl ÖZKAN, Prof.Dr.
Sinem Yaprak KARAVANA, Doç.Dr.
Sümeyra TUNA YILDIRIM, Dr.Öğr.Üyesi
Tansel ÇOMOĞLU, Prof.Dr.
Temel ÖZEK, Prof.Dr.
Türkan ELDEM, Prof.Dr.
Umut BESKAN, Dr.Kim.
Yalçın ÖZKAN, Prof.Dr.
Yıldız ÖZSOY ERGİNER, Prof.Dr.
Yılmaz ÇAPAN, Prof.Dr.
Yunus YÜCE, Bil.Uzm.Bio.
Yusuf ÖZKAY, Prof.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 alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Ücretsizdir. Parayla satılamaz.

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ YAYIM KURALLARI

1. Türk Farmakope Dergisi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yılda dört defa 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 yayımlamama, düzeltilmek üzere yazarına geri verme veya hakemlere inceletme yetkisi vardır. Yayın Kurulu, yazım kurallarına uygunluk sağlamak amacıyla, yayımlanması için gönderilen yazıların gözden geçirilip düzeltilmesini, kısaltılmasını veya yeniden düzenlenmesini isteyebilir.
4. Yayımlanması 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 yayımlanmamış, yayımlanmak üzere eş zamanlı olarak başka bir dergiye gönderilmemiş olması gereklidir. Bilimsel Kongrelerde yapılan sunumlar, bu durum belirtilerek yayımlanabilir.
6. Yazı dili Türkçe'dir. 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. Yazar/Yazarlar, yazı hazırlama aşamasında Türk Farmakope Dergisi`nin önceki sayılarından ilgili makalelere atıfta bulunmalıdır.
8. Yayımlanması için gönderilen yazılarda tüm yazarların imzalı onayını gösteren "Telif Hakkı Devri" formu doldurularak Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilmelidir.
9. 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.
10. Yazılar, kenarlardan 3'er cm boşluk kalacak şekilde ve sayfaya yaslanarak, 11 birim büyüklüğünde, "Arial" karakteri ile 1.5 satır aralıklı, paragraflar arası 6 nk aralık bırakılarak "Microsoft Word" programı ile yazılıp Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilmelidir. Gönderilen yazılar, yayına kabul edilsin veya edilmesin iade edilmez.
11. Gönderilen yazılar, birinci sayfadan itibaren sağ üst köşede sayfa numarası verilerek, aşağıda belirtilen bölümler halinde hazırlanmalıdır.

a. Başlık sayfası: Sırasıyla yazının başlığı büyük yazı karakterinde ve kırmızı olacak şekilde sola hizalı yazılmalıdır. Alt satırda Yazarların isimleri (meslek unvanı kullanılmadan) yan yana sıralanarak yazarların soyadından sonra üst simge ile numaralandırma yapılmalıdır (1, 2, 3 vb.). Sorumlu yazar, soyadından sonra "*" simgesi ile belirtilmelidir. Alt satırlarda sıra ile yazarlara ait çalışmanın yürütüldüğü yer (anabilim dalı, kurum, üniversite vb.), cadde/sokak adı, posta kodu, ilçe-şehir bilgileri yer almalıdır. Sadece sorumlu yazarın elmek adresi kendi adres satırının altında verilmelidir. Yazı daha önce bir kongrede sunuldu ise kongre ismi, yeri ve tarihi sorumlu yazarın elmek adresinden önceki satırda belirtilmelidir.

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. Özetin altındaki paragrafta, içerik ve bilgisayar programlarına uygun, çalışmanın özü, özeti ile uyumlu ve en fazla beş adet anahtar kelime verilmelidir. 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 büyük yazı karakterinde ve kırmızı olacak şekilde sola hizalı olarak verilmelidir. İngilizce özet (Abstract) Türkçe özette 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. Makale ana başlıkları "Arial" karakterinde, koyu, 11 punto, sola hizalı olacak şekilde kırmızı renkli ve numaralı olarak eklenmelidir. Ana başlıkların tamamı, birinci alt başlıklarda bütün kelimelerin ilk harfi, ikinci alt başlıklarda yalnız birinci kelimenin ilk harfi büyük harflerle, ana başlıkta ve alt başlıktaki "ve", "ile" gibi bağlaçlar tamamen küçük harflerle yazılmalıdır. Birinci ve ikinci tüm alt başlıklar siyah ve koyu yazılmalıdır. Alt başlıklar ile bir önceki paragraf arasında bir satır boşluk olmalı, 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 kullanılmalıdır.

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

olarak numaralandırılmalıdır. Metin içinde atıf yapılan her kaynağa Kaynakçada yer verilmeli, Kaynakçada yer verilen her kaynağa da metin içinde atıf yapılmalıdır. Kaynak sayısı 100 adedi geçmemelidir.

Kaynakların yazımı için örnekler:

Makale için:

Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, andprediction of hyperbilirubinemia in neartermandtermnewborns. 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: Littleand 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 UniversityPress, 1967: 173-174.

Kongre bildirileri için:

Sarıcı SÜ, Dabak O, Erdinç K, Okutan V, Lenk MK. İntravenözibuprofenin 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.

12. Tablolar: Makale içinde geçiş sırasına göre Arabik rakamlar ile numaralanmalı, tabloların her biri ayrı bir sayfaya ve başlıkları tablo üzerinde olacak şekilde yazılmalıdır. Tablo açıklamalarının yazımında da “blok” sistemi korunmalı; açıklamaların bir satırdan daha uzun olması halinde, ikinci ve diğer satırlar, açıklamanın satır başı hizasından başlamalıdır. Tablo içeriği “Arial” karakterinde 8-10 punto ile yazılmalıdır. Tablo başlıklarında “Tablo 1.” kısmı kalın olarak, diğer kısımları normal tonda, sola dayalı ve küçük harflerle yazılmalıdır. Metin içinde tabloların geçtiği yer, en uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. Bir sayfadan daha büyük olan tablolar, metin içinde bulunmak zorunda ise bir sayfa boyutlarında (uygun bir yerden) bölünmelidir. Tablonun devamı bir sonraki sayfada aynı tablo numarasıyla ve aynı başlıkla verilmeli ancak tablo numarasından sonra parantez içinde “Devam” ibaresi yazılmalıdır.
13. Şekil, resim ve fotoğraflar: Makale içinde geçiş sırasına göre, Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı, şekil ve resimlerin yerleri, metin içinde en uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. Şekil başlıklarında “Şekil 1.” Kısmı kalın olarak, diğer kısımlar normal tonda ve küçük harflerle sola dayalı yazılmalıdır. Şekil, resim ve fotoğraflar en az 600 dpi grafik çözünürlükte olmalı ve jpg, tiff, gif vb. formatta bulunmalıdır.
14. Eşitlik yazımı: Metin içindeki eşitlikler Eş.1, Eş.2 şeklinde verilmelidir. Eşitlik numaralandırmaları eşitliğin devamı satır sonunda parantez içerisinde sıralı olarak verilmelidir.

İÇİNDEKİLER

Cilt:4 • Sayı:3 • Yıl: 2019

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı
Yönetici Yazısı (Hakkı GÜRSÖZ) 9

Milli Monograf

Fındık Yağı, Rafine
Hazelnut Oil, Refined
Corylus avellanae oleum, raffinatum
Naime Nur TEMİZ, Seher SELVİ, Ali GÖKYER, Zeliha SARI, Beril KOPARAL, Hale Feyza BÜYÜKHELVACIGİL, Sıdıka BÜYÜKHELVACIGİL ÖZTÜRK 10-16

Araştırma Makalesi

Bazı Bitki Ekstrelerinin Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması
Investigation of Antimicrobial Activities of Some Plant Extracts
Sibel DÖŞLER, Rumeysa ÖZDEMİR, Fatmanur YILMAZ 17-28

Derleme Makaleleri

***Arbutus unedo* L. (Kocayemiş)**
Arbutus unedo L. (Strawberry Tree)
Halil KOYU, Ezgi BELLİKCİ KOYU, Serdar DEMİR, Şüra BAYKAN 29-51

***Cyanus segetum* Hill (Gelintacı)**
Cyanus segetum Hill (Cornflower)
Serdar DEMİR, Şüra BAYKAN, Canan KARAALP 52-60

***Picea orientalis* (L.) Peterm. (Doğu ladini)**
Picea orientalis (L.) Peterm. (Oriental spruce)
Hatice Birgül ÖZÇELİK, İlkay ERDOĞAN ORHAN 61-69

Campanulaceae Familyasının Etnobotanik Kullanımı, Kimyasal İçeriği ve Biyolojik Aktivitesi Üzerine Bir Derleme
A Review on The Ethnobotanical Use, Chemical Content and Biological Activity of The Campanulaceae Family
M. Mesud HÜRKUL, Ayşegül KÖROĞLU 70-84

Kanser ve Mikroorganizma İlişkileri
Cancer and Microorganism Relations
Çağla BOZKURT GÜZEL, Aybüke TANOĞLU, Elif Sena DEMİR 85-106

Veteriner Aşıları
Veterinary Vaccines
Müge FIRAT, Özgür KUZUKIRAN, Ayhan FİLAZİ 107-114

Veteriner İlaçları ve Pestisit Kalıntı Mevzuatı ile Maksimum Kalıntı Limitlerinin Belirlenmesi
Veterinary Medicine and Pesticide Residues Legislations and Determination of Maximum Residue Limits
Özgür KUZUKIRAN, Müge FIRAT, İlker ŞİMŞEK, Begüm YURDAKÖK DİKMEN, Ayhan FİLAZİ
115-128

Kontrast Maddeler
Contrast Agents
Deniz CİNTAŞ, Derya İLEM ÖZDEMİR, Makbule AŞIKOĞLU
129-138

Talyum Elementinin Tıbbi Alanda Kullanımı ve Toksisitesinin Klinik Özellikleri
The Use of Thalium Element in Medical Field and Clinical Properties of Its Toxicity
Bilge Ahsen KARA
139-147

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 9
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

TÜRKİYE İLAÇ ve TIBBİ CİHAZ KURUMU

Hakkı GÜRSÖZ
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı

Türk Farmakopesi ve diğer uluslararası farmakopelerin faaliyetleri ile Kurumumuz görev alanı ve farmakope kapsamında gerçekleştirilen bilimsel ve teknik çalışmaların değerlendirilmesi amacıyla hayata geçen Türk Farmakope Dergisi 4. Cilt 3. Sayısı, Kurumumuz Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi ve çok değerli akademisyenlerimizin katkılarıyla Kurumumuz adına yapılan önemli bir çalışmadır. Ülkemiz endüstrisi, üniversitelerimiz, sendikalar, dernekler, ilgili kurum ve kuruluşları bilgilendirmek ve tüm paydaşlarla bilgi alışverişinde köprü oluşturmak üzere yeni sayıların yayımlanmasına devam edilecektir.

Türk Farmakopesi'nde yer alması planlanan yeni milli monograflar için bitkisel kaynaklara dair derlemeler ve çalışmalar kapsamında; *Arbutus unedo* L. (Kocayemiş), *Cyanus segetum* Hill (Gelintacı), *Picea orientalis* (L.) Peterm. (Doğu ladini), Campanulaceae familyası ve *Corylus avellanae oleum, raffinatum* (Fındık yağı, rafine) üzerine çalışmalar ile bazı bitki ekstrelerinin antimikrobiyal etkilerinin araştırılması, kanser ve mikroorganizmalar, veteriner ilaçlar ile radyofarmasötik maddeler hakkında çeşitli makaleler yer almaktadır.

Dergimiz yayın kuruluna, bilim kuruluna, yazarlara ve makale hakemlerine teşekkürlerimi ileterek dergimizin yeni sayısının yararlı olmasını diliyorum.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 10-16
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

TFB-01/2019:XXXXX

FINDIK YAĞI, RAFİNE

Naime Nur TEMİZ*, Seher SELVİ*, Ali GÖKYER*, Zeliha SARI, Beril KOPARAL, Hale Feyza BÜYÜKHELVACIGİL, Sıdıka BÜYÜKHELVACIGİL ÖZTÜRK
Büyükkayacık OSB Mah., Güzel Konak Sok., No: 8B-1, 42050, Selçuklu-Konya.
elmek*: ntemiz@zade.com.tr, sselvi@zade.com.tr, agokyer@zade.com.tr

Geliş tarihi: 09.05.2019 / Kabul tarihi: 07.08.2019

FINDIK YAĞI, RAFİNE

HAZELNUT OIL, REFINED

Corylus avellanae oleum, raffinatum

TANIM

Corylus avellanae (Betulaceae)'nın tohumundan çözücü ile özütlenen yağın rafine edilmesi ile elde edilen sabit yağ.

İçerik: droğun yağ asidi bileşimi;
palmitik asit C16:0, %4.20-8.90;
stearik asit C18:0, en fazla %3.20;
oleik asit C18:1, %71.00-91.00;
linoleik asit C18:2, %5.20-22.30;
α-*linolenik asit* C18:3 (n-3), en fazla %0.30;
araşidik asit C20:0, en fazla %0.20;
eikosenoik asit C20:1, en fazla %0.20;
behenik asit C22:0, en fazla %0.10.

ÜRETİM

Corylus avellanae tohumunun *hekzan R* ile özütlenmesi ile kazanılan ham yağın kimyasal olarak rafine edilerek, renk ve koku maddeleri, mumlar, yabancı maddeler, proteinli maddeler, reçineli maddeler, gliserin ve yağ benzeri maddelerin uzaklaştırılmasıyla sabit yağ elde edilir.

ÖZELLİKLER

Fındık yağı berrak, sarı renkte, kendine özgü koku ve tatta bir sıvıdır.
Çözünürlük: etanolde (%96) çok az çözünür, petrol eterinde çözünür.

TANIMA

Birinci tanıma: C, D.

İkinci tanıma: A, B.

A. Bağıl yoğunluk: (bk. Testler).

B. Kırılım imleci: (bk. Testler).

C. Gaz kromatografisi (*2.4.22*).

Test çözeltisi: 65 mg fındık yağı 2 mL 2 N *metanol R*'li *KOH R* içinde çözülür. 10 mL'ye *heptan R* ile tamamlanır.

Şahit çözelti: 1.0 mL 37 bileşenli YAME karışımı 10 mL'ye *heptan* R ile tamamlanır.

Kolon:

- *malzeme*: kaynaştırılmış silika,
- *boyut:* ℓ =100 m x Ø= 0.25 mm × 0.20 µm,
- sabit faz: poli(bissiyanopropil siloksan) (film kalınlığı 0.20 µm).

Taşıyıcı gaz: *kromatografik helyum R*.

Akış hızı: 1.50 mL/dk.

Ayrılma oranı: 1:99

Sıcaklık:

	Zaman (dk.)	Sıcaklık (˚C)
Kolon	5	140
		140→240 (4˚C/dk.)
	10	240
Enjeksiyon yuvası		250
Dedektör		260

Tespit: alevli iyonlaştırma.

Enjeksiyon hacmi: 1.0 µL.

Ayrım sırası: şahit çözeltideki sıralama ile alınır. Bütün yağ asitlerinin alıkonulma zamanı belirlenir.

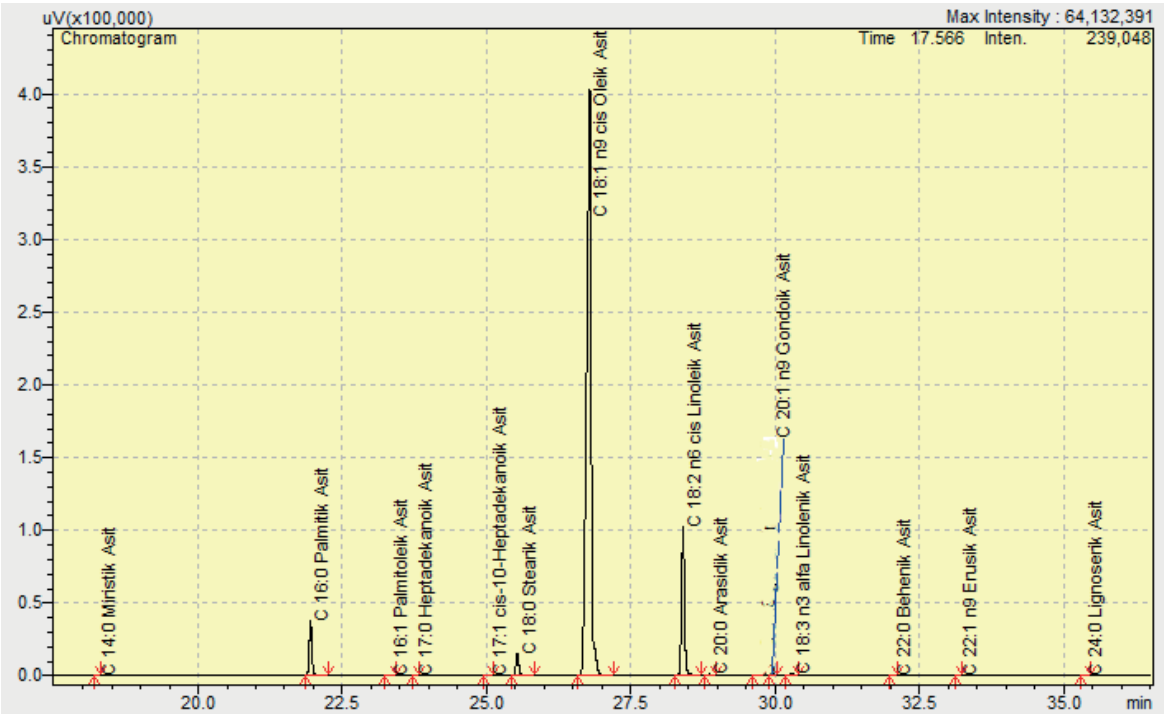
Piklerin tanınması: Aşağıdaki yağ asitlerinin numune enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlarının alıkonulma zamanları, standart çözelti ile elde edilen kromatogramlar kullanılarak belirlenir.

37 bileşenli YAME karışım şahidine göre palmitik asit *bağıl alıkonulma zamanı* = yaklaşık 0.75; stearik asit = yaklaşık 0.89; oleik asit = yaklaşık 0.93; linoleik asit = yaklaşık 1.0;

α-linolenik asit = yaklaşık 1.07; γ-linolenik asit = yaklaşık 1.04; araşidik asit = yaklaşık 1.02; eikosenoik asit = yaklaşık 1.06; behenik asit = yaklaşık 1.14.

Sistem uygunluğu: numune enjeksiyonundan C20:3 (n-3) *cis*-11,14,17-eikosatrienoik asit, C20:4 (n-6) araşidonik asit ve C23:0 trikosanoik asit pikleri arasında ayırım gücü en az 1.0 olmalıdır.

Numune ve şahit enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki bağıl alıkonulma zamanları aynı olmalıdır.



Şekil 1. Rafine fındık yağının kromatogramı.

HESAPLAMA

Yağ asidi için FID cevap faktörünün hesaplanmasında aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$F_x = \frac{M_x}{(n_x - 1)A_c}$$

F_x = x bileşeni için FID cevap faktörü,
M_x = x bileşeninin bağıl molekül kütlesi,
n_x = x metillenmiş yağ asidi bileşeninin karbon atomu sayısı,
A_c = karbonun bağıl atom kütlesi.

Yağ asidinin düzeltme faktörünün hesaplanmasında aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$f_x = \frac{F_x}{F_r}$$

f_x = x bileşeni için düzeltme faktörü,
F_x = x bileşeni için FID cevap dedektörü,
F_r = C:16 için cevap faktörü.

Yağ asidinin yüzde alanının hesaplanmasında aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$W_x\,(\%) = \frac{A_x \times f_x \times 100}{A_t}$$

W_x = x bileşeninin bağıl kütle kesri, pik alanı yüzdesi,
A_x = x bileşenine denk gelen pikin alanı, alan birimi,
A_t = çözücü piki dışındaki bütün piklerin düzeltilmiş alanlarının toplamı, alan birimi,
f_x = x bileşeni için düzeltme faktörü.

Tablo 1. *Düzeltme faktörleri*.

Yağ asitleri	**f_x**
palmitik asit C16:0	1.0
stearik asit C18:0	0.98
oleik asit C18:1	0.97
linoleik asit C18:2	0.97
α-*linolenik asit* C18:3 (n-3)	0.96
γ-*linolenik asit* C18:3 (n-6)	0.96
araşidik asit C20:0	0.96
eikosenik asit C20:1	0.97
behenik asit C22:0	0.95

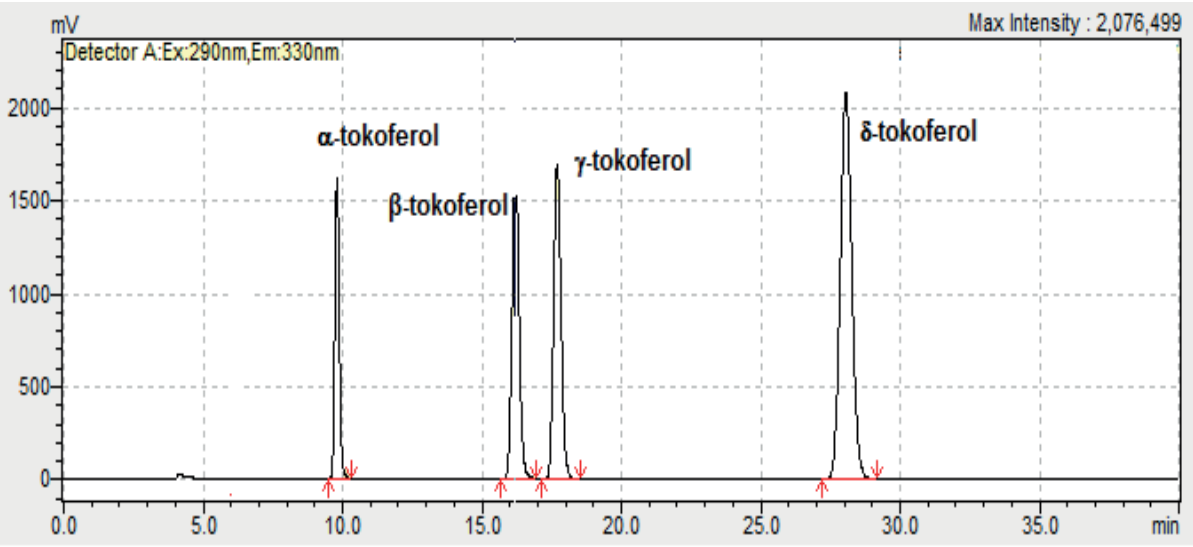
D. Sıvı kromatografisi (*2.2.29*).
Kolon:
- *boyut:* ℓ = 0.250 m, Ø = 4.0 mm;
- *sabit faz:* gözenekli silika tanecikler (5 µm);
- *sıcaklık*: 25 ± 1 °C.

Hareketli faz: *hekzan R*, *2-propanol R* (99.5:0.5 *h/h*).
Akış hızı: 0.8 mL/dk.
Tespit: floresans dedektörü.
Dalga boyu: uyarılma 290 nm, yayma 330 nm.
Enjeksiyon: 20 µL.
Analiz süresi: 40 dk.

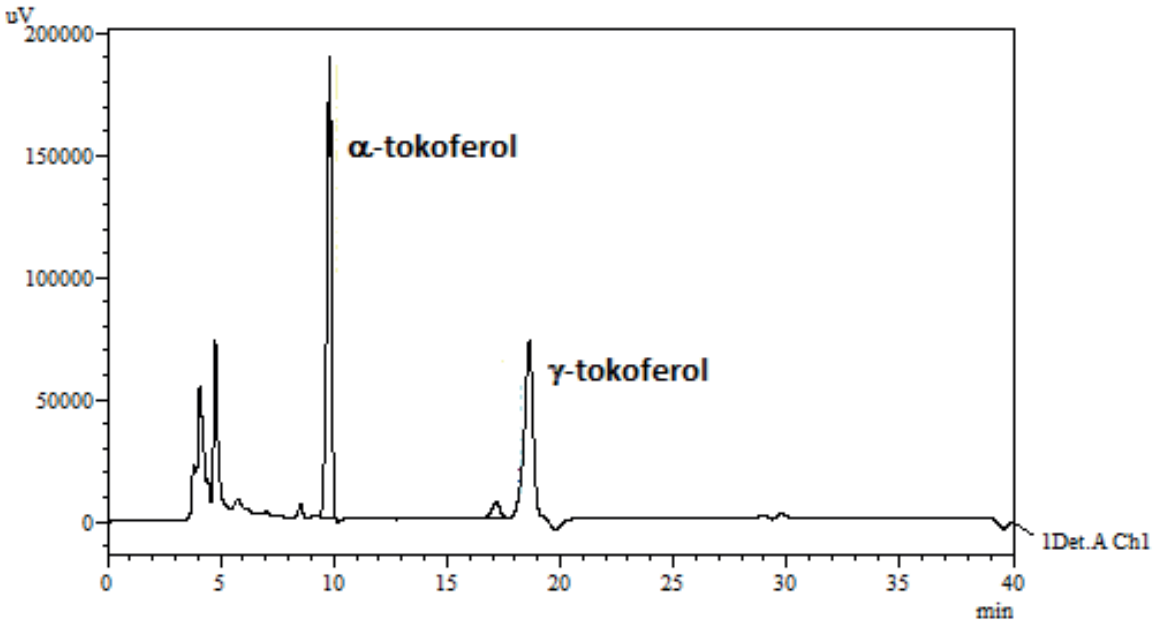
Şahit Çözelti: Tokoferol CRS setinden 10'ar mg α-tokoferol, γ-tokoferol, δ-tokoferol standardı tartılır, *hekzan R* ile çözülür ve iyice karıştırılarak aynı çözücü ile 10 mL'ye tamamlanır. Bu çözeltinin 2.0 mL'si hassas bir şekilde balonjojeye aktarılır ve iyice karıştırılarak *hekzan R* ile 10 mL'ye tamamlanır. Elde edilen çözeltinin 2.5 mL'si hassas bir şekilde balonjojeye aktarılır ve iyice karıştırılarak *hekzan R* ile 10 mL'ye tamamlanır. Elde edilen son çözeltinin 2.5 mL'si hassas bir şekilde balonjojeye aktarılır ve iyice karıştırılarak *hekzan R* ile 10 mL'ye tamamlanır. Bu çözelti amber renkli bir vial içerisine filtre edilmeksizin transfer edilir ve sisteme enjekte edilir.

Test çözeltisi: 0.50 g yağ numunesi tartılır ve bir balonjoje içinde iyice karıştırılarak *hekzan R* ile 10 mL'ye tamamlanır. Bu çözelti amber renkli bir vial içerisine filtre edilmeksizin transfer edilir ve sisteme enjekte edilir.

Tokoferol karışımındaki γ-tokoferol şahidine göre (+/- %10);
α-tokoferol bağıl alıkonma zamanı=yaklaşık 0.52;
β-tokoferol bağıl alıkonma zamanı=yaklaşık 0.91;
γ-tokoferol bağıl alıkonma zamanı=yaklaşık 1.0;
δ-tokoferol bağıl alıkonma zamanı=yaklaşık 1.72.



Şekil 2. Tokoferol karışımı şahit çözeltisinin kromatogramı.



Şekil 3. Rafine fındık yağı kromatogramında α ve γ-tokoferol pikleri.

HESAPLAMA

İlgili Analitik Miktarı (µg/g) = $\frac{NA}{SA} * \frac{\frac{Astd}{50} * \frac{1}{25}}{\frac{Anumune}{10}}$

NA: kromatogramdan elde edilen numune alanı.

SA: kromatogramdan elde edilen şahit alanı.

A_{std}: şahit tartımı.

A_{numune}: numune tartımı.

Kabul kriteri: rafine fındık yağında α-tokoferol en az 25 ppm olmalı.

TESTLER

Asit değeri (*2.5.1*): en fazla 0.6 mg KOH/g yağ.
Kırılım imleci (*2.2.6*): 1.468-1.473.
Peroksit değeri (*2.5.5*): en fazla 10.0.
Sabunlaşmayan madde (*2.5.7*): en fazla 15.0 g/kg.
Sabun miktarı: en fazla %0.005 *a/a*.
Sabunlaşma değeri (*2.5.6*): 188.0-198.0.
İyot sayısı (*2.5.4*): 81.0-92.0.
Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): 0.898-0.915 (20 °C).
Uçucu madde: en fazla %0.2 *a/a* (105 °C).
Çözünmeyen safsızlıklar: en fazla %0.05 *a/a.*
Sterol Kompozisyonu: bk. *Yağlardaki steroller* (*2.4.23*).

Mikrobiyal bulaşma

Toplam aerobik mikrobiyal sayım (TAMS): kabul kriteri en fazla 10^4 kob/g (*2.6.12*).

Toplam küf ve maya sayımı (TKMS): kabul kriteri en fazla 10^2 kob/g (*2.6.12*).

Safra-dirençli Gram-negatif bakteri: kabul kriteri en fazla 10^2 kob/g.

Escherichia coli (*2.6.13*) olmamalı.

Salmonella (*2.6.13*) olmamalı.

SAKLAMA

Oda sıcaklığında, çocukların erişemeyeceği yerde muhafaza edilmelidir. Doğrudan ısı ve ışığa maruz bırakılmamalıdır.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 17-28
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

BAZI BİTKİ EKSTRELERİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sibel DÖŞLER*, Rumeysa ÖZDEMİR, Fatmanur YILMAZ
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD, Süleymaniye Mah., 34116, Fatih-İstanbul.
elmek*: sibel.dosler@istanbul.edu.tr

Geliş tarihi: 26.07.2019 / Kabul tarihi: 07.08.2019

ÖZET

Bu çalışmada, halk arasında antimikrobiyal özellikleriyle yaygın kullanımları bulunan bazı bitkilerin (karahindiba, ebegümeci, çemen, biberiye ve hibiskus) antimikrobiyal etkinlikleri ve bunlara yetiştirme, toplama, ambalajlama, depolama veya raf süresince bulaşmış olabileceği tahmin edilen mikroorganizmaların varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla, aktardan alınan ve standardize ürün formunda temin edilen bitkilerden infüzyonlar hazırlanmış, çeşitli standart ve klinik bakteri suşlarına karşı minimum inhibitör konsantrasyon ve minimum bakterisidal konsantrasyonları, Clinical Laboratory Standars Institute tarafından bildirilen mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre aktarlarda satılan bitkilerden yalnızca hibiskusun *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis ve Staphylococcus aureus* standart suşlarına karşı %2.5-5; standart fitoterapötiklerden ise hibiskus ve biberiyenin hem standart hem de klinik suşlara karşı %1.25-2.5'lik konsantrasyonlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda bitki örneklerindeki kontaminasyonu belirlemek amacıyla mikrobiyolojik limit testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre aktarlardan temin edilen bitkilerin gerek toplam mikroorganizma içeriği gerekse içerdikleri patojen türler açısından daha kirli oldukları, özellikle ebegümeci ve çemen otunun 10^2 cfu/mg'lık limitin çok üzerinde kontaminasyon içerdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak halk arasında kullanılan çeşitli bitki çaylarından özellikle hibiskusun çeşitli mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğu, ayrıca aktardan ve standart olarak temin edilen bitkiler arasında yapılan karşılaştırmada gerek antibakteriyel etkinlik gerekse mikroorganizma kontaminasyonu *açısından, standart olarak temin* edilen bitkilerin daha üstün oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bitki çayları, Antibakteriyel aktivite, MİK, MBK, Mikrobiyolojik limit testi.

INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME PLANT EXTRACTS

ABSTRACT

In this study, dandelion, mallow, fenugreek, rosemary and hibiscus plants, which are known as antimicrobial among the public, were investigated for antimicrobial activity and microbial contamination. For this purpose, infusions were prepared from the plants and minimum inhibitory concentration and minimum bactericidal concentrations against various standard and clinical bacterial strains were determined by microdilution method recommended by the Clinical Laboratory Standars Institute. According to the results, from the plants sold in herbs, only hibiscus has antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Staphylococcus aureus* standard strains at 2.5-5%. Among the standard phytotherapeutics, hibiscus and rosemary were found to be effective against both standard and clinical strains at concentrations of 1.25-2.5%. In astudy, microbiological limit test was applied to plant samples in order to determine the presence of microorganisms that are predicted to be contaminated during cultivation, collection, packaging, storage or shelf. According to the results, the plants obtained from herbal extracts were more polluted in terms of both total microorganism content and pathogen species, especially mallow and fenugreek were contaminated above the limit 10^2 cfu/mg. As a result, it has been found that, among the various herbal teas used in the public, especially hibiscus has antibacterial activity against various microorganisms, and in comparison between the plants provided from herbs or standard, the plants provided as standard are superior in terms of both antibacterial activity and microorganism contamination.

Keywords: Herbal teas, Antibacterial activity, MIC, MBC, Microbiological limit test.

1. GİRİŞ

Geleneksel tedavi yöntemleri insanlık tarihi boyunca var olmuş ve gelişmiştir. Kökeni eski Çin ve Ayurveda tıbbına dayanan ilaç dışı tedavi yöntemleri çok çeşitli alanlarda gelişim göstermiştir. Eski çağlarda geleneksel iyileştiriciler ve şamanların görev yaptığı toplumlarda, bitkisel tedavilerin kullanımı da tıbbın bir parçası olarak karşımıza çıkmakta olup bu bitkiler günümüzde de çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 91 ülkenin farmokopelerine ve tıbbi bitkiler üzerine yapılmış olan bazı yayınlara dayanarak hazırladığı bir araştırmaya göre, 20.000 civarında tıbbi bitki tedavi amacıyla kullanılmaktadır [1, 2].

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de tıbbi açıdan önemli olan bitkiler, asırlardan beri halk arasında hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Anadolu halkının yabani bitkileri ilaç olarak kullanması da çok eski devirlerden beri süregelmektedir. Ülkemizin bitkisel zenginlik açısından üstünlükleri düşünüldüğünde; üç fitocoğrafik bölgenin kesiştiği bölgede bulunması, Güney Avrupa ile Güneybatı Asya floraları arasında köprü olması, pek çok cins ve seksiyonun orijin ve farklılaşım merkezlerinin Anadolu oluşu, muhtemelen ekolojik ve fitocoğrafik farklılaşma ile ilgili olarak tür endemizminin yüksek oluşu başta gelmektedir. Yurdumuzda 9000'e yakın

farklı doğal bitki türü bulunmakta ve bunların %30'unun endemik olduğu bilinmektedir. Buna rağmen bu bitki zenginliğinden yeterince yararlanılamamaktadır [3-5].

Bitkilerin mikroorganizmaları öldürücü ve insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1926 yılından beri laboratuvarlarda araştırılmaya başlanmıştır. Bitkilerde bulunan ve antimikrobiyal etkiden sorumlu olan maddeler bitkinin türü, bitkide bulunuş yeri, yoğun olarak üretildiği saat ya da mevsim ve yetişme koşulları gibi birçok faktörden etkilenmekle birlikte çok geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Doğada tabii olarak yetişen bazı bitki ekstraktlarının ve uçucu yağlarının gerek bakterilere, gerek mantarlara ve gerekse bazı virüs ve parazitlere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Etki dereceleri içerdikleri etken maddenin özelliğine bağlı olarak değişmekle birlikte pek çok uçucu yağın da, kuvvetli antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu belirtilmektedir [6-8].

Örneğin bir çalışmada halk tıbbında peptik ülserleri içeren gastrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ve Türkiye'de yetişen yedi bitki türünden elde edilen ekstrelerin *Helicobacter pylori*'ye olan etkinliği denenmiş ve çalışmada kullanılan bitki türlerinden *Centaurea solstitialis subsp. solstitialis*'in kloroform fraksiyonu hem standart hem de klinik suşlara karşı çok düşük konsantrasyonlarda (1.95 µg/mL) bile aktivite göstermiştir [9].

Son yıllarda çoklu antibiyotik direncine sahip mikroorganizmaların çoğalması, bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini giderek zorlaştırmaktadır. Bilinen tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmekte olan bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde, alternatif olarak tıbbi bitkilerin kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bitkilerin tedavi edici etkilerinin tek bir etken maddeden ziyade çok sayıda bileşimin sinerjik etkisinden kaynaklandığı, bu nedenle bitkisel karışımların, tek başına antibiyotiklerle yok edilmesi zor olan dirençli mikroorganizmalara karşı daha etkin bir tedavi sağlayabileceği rapor edilmektedir [10, 11].

Bu çalışmada, halk arasında sıklıkla kullanılmakta olan bazı bitki türlerinin (ebegümeci, karahindiba, çemen otu, biberiye, hibiskus) çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliklerinin denenmesi, bu bitkilerin elde edildikleri kaynaklara göre (aktar ve standart ürün) etkinlikleri ve içerebilecekleri olası kontaminantlar açısından farklarının incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Bitki Ekstreleri

*Çalışmada kullandığımız b*itki örnekleri olan *Malva sylvestris* L. (Ebegümeci), *Taraxacum officinale Weber* (Karahindiba), *Rosmarinus officinalis* (Biberiye), *Trigonella foenum-graecum* (Çemen otu) ve *Hibiscus sabdariffa* L. (Hibiskus) aseptik şartlarda parçalanmış ve 5'er g tartılarak kaynar su ile 50 mL'ye tamamlanmış ve 5 dk. demlenerek infüzyonları hazırlanmıştır. Hazırlanan bu infüzyonlar önce 0.22 µm'lik membran filtreden geçirilerek steril edilmiş ve -20 °C'de saklanmıştır.

2.2. Mikroorganizmalar

Çalışmamızda *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşlarının yanısıra, ikişer adet *S. aureus* ve *E. coli* klinik suşları kullanılmıştır.

2.3. Besiyerleri

Çalışmamızda, gerek antimikrobiyal aktivite belirlenmesi, gerekse mikrobiyolojik limit testi deneylerinde Triptic Soy Agar (TSA), Triptic Soy Broth (TSB), Mueller Hinton Broth (MHB), Sabouraud Dexstrose Agar (SDA), Lactose Broth (LB), Baird-Parker Agar (BP), Eosine Methylene Blue Agar (EMB), Mannitol Salt Agar (MSA), Cetrimide Agar (CA), Enterococcosel Agar (ENT), Xylose-Lysine-Deoxycholate Agar (XLDA) besiyerleri kullanılmıştır.

2.4. Çalışmada Kullanılan Bitkilerdeki Mikroorganizma İçeriğinin Belirlenmesi

Bu amaçla USP XXIV'te belirtilen esaslar doğrultusunda mikrobiyolojik limit testi yapılmıştır. Bitki örnekleri, 45'şer mL pH 7.0 fosfat tamponu ile TSB ve LB besiyerlerinden her birine 5'er gram olmak üzere tartılmış ve iyice karıştırılmıştır. Örneklerde bulunan toplam aerob bakteri ve mantar sayısının belirlenmesi amacıyla pH 7.0 fosfat tamponundaki örneklerden 1'er mL alınıp direk ve gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra bakterilerin üremesi için TSA ve mantarların üremesi için de SDA besiyerlerine ekilmiş ve sırasıyla 37 ºC'de 24 ve 25 ºC'de 48 saat bekletildikten sonra oluşan koloniler sayılmıştır.

Bitki örneklerinde bulunmaması gereken *S. aureus, P. aeruginosa* ve Enterobacteriaceae üyeleri gibi patojen bakterilerin varlığını araştırmak için ise çoğaltıcı besiyerleri olan TSB ve LB'ye ilave edilen bitki örnekleri 37 ºC'de 24 saat inkübe edildikten sonra çeşitli seçtirici besiyerlerine ekimler yapılmıştır. Bu amaçla TSB besiyerinden alınan örnekler TSA, BP, CA ve ECM besiyerlerine; LB besiyerinden alınan örnekler ise EMB ve XLDA besiyerlerine ekilerek 37 ºC'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Ertesi gün, seçtirici besiyerlerinde üreyen koloniler renk ve görünüş açısından değerlendirildikten sonra Gram boyama yöntemiyle boyanmış ve çeşitli biyokimyasal özelliklerine göre tanıları yapılmıştır.

2.5. Minimum İnhibitör Konsantrasyonunun (MİK) Saptanması

Çalışmada kullanılan bitkilerden hazırlanan infüzyonların standart ve klinik bakteri suşlarına karşı Minumum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri esas alınarak mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir [12]. Bu amaçla 96 kuyulu, U tabanlı, polistiren mikroplaklarda yapılan çift kat dilüsyonlarla, bitki örneklerinin 50-0.048 µg/mL arasındaki konsantrasyonları hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılan bakterilerin 24 saatlik kültürlerinden, MHB besiyerindeki final konsantrasyon 5 x 10^5 kob/mL (koloni oluşturan birim) olacak şekilde süspansiyonları hazırlanmış ve her bir kuyuya ilave edilmiştir. Ekim yapılmış olan mikroplakların üzeri steril bir kapakla kapatılarak, buharlaşmayı engellemek üzere naylon bir kılıfın içerisine yerleştirilmiş ve 37 °C'de 18-24 saat inkübasyona

bırakılmıştır. Ertesi gün üremenin görülmediği en düşük antibiyotik konsantrasyonları MİK değerleri olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın standardizasyonu amacıyla denenen bakterilere karşı siprofloksasinin MİK değerleri de belirlenmiş ve bulunan değerlerin CLSI [13] tarafından bildirilen kalite kontrol sınırları içerisinde olduğu tespit edilmiştir.

2.6. Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBK) Değerlerinin Saptanması

Çalışılan bitki örneklerinin bakterilere karşı minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) değerlerinin belirlenmesi amacıyla CLSI'da belirtildiği şekilde, MİK değerleri belirlenen mikroplaklardaki bulanık olmayan kuyucuklardan alınan 10'ar µL örnekler TSA besiyerine ekilerek 37 ºC'de 24 saat inkübe edilmiştir. Ertesi gün yapılan sayımlarda başlangıçtaki bakteri sayısının en az %99.9'unu öldürdüğü belirlenen konsantrasyonlar MBK değerleri olarak kabul edilmiştir [14].

3. BULGULAR

3.1. Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Antimikrobiyal Aktivitesine Ait Bulgular:

Kullanılan bitki örneklerinin *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 4352, *P. mirabilis* ATCC 14153, *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. faecalis* ATCC 29212 standart suşları ile ikişer adet *S. aureus* ve *E. coli* klinik suşlarına karşı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen MİK değerlerine ait sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bitki örneklerinin aynı bakterilere karşı belirlenen MBK değerleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre aktardan alınan bitkilerden yalnızca hibiskusun tüm bakterilere, *karahindiba ve biberiyenin* standart ve bir klinik *S. aureus* suşuna; standardize biberiyenin tüm standart Gram pozitif ve klinik suşlara; standardize hibiskusun ise tüm çalışılan bakterilere karşı antimikrobiyal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Tablo 1. Bitki örneklerinin MİK değerleri (µg/mL).

Bakteriler	**Bitki Örnekleri**						
	Karahindiba	Ebegümeci	Çemen	Biberiye 1	Biberiye 2	Hibiskus 1	Hibiskus 2
P. aeruginosa ATCC 27853	-	-	-	-	-	25	25
E. coli ATCC 25922	-	-	-	-	-	25	25
K. pneumoniae ATCC 4352	-	-	-	-	-	25	12.5
P. mirabilis ATCC 15153	-	-	-	-	-	50	25
S. aureus ATCC 29213	50	-	-	50	50	25	12.5
E. faecalis ATCC 29212	-	-	-	-	50	25	12.5
S.a.1	25	-	-	50	50	12.5	6.25
S.a.2	-	-	-	-	50	25	12.5
E.c.1	-	-	-	-	50	25	12.5
E.c.2	-	-	-	-	50	25	25

S.a.1 ve S.a.2: *S. aureus* klinik suşları; E.c.1 ve E.c.2: *E. coli* klinik suşları; -: etki yok; Karahindiba, Ebegümeci, Çemen, Biberiye 1 ve Hibiskus 1: Aktardan alınan örnekler; Biberiye 2 ve Hibiskus 2: Standardize örnekler.

Tablo 2. Bitki örneklerinin MBK değerleri (µg/mL).

Bakteriler	Bitki Örnekleri						
	Karahindiba	Ebegümeci	Çemen	Biberiye 1	Biberiye 2	Hibiskus 1	Hibiskus 2
P. aeruginosa ATCC 27853	-	-	-	-	-	25	25
E. coli ATCC 25922	-	-	-	-	-	50	25
K. pneumoniae ATCC 4352	-	-	-	-	-	50	25
P. mirabilis ATCC 15153	-	-	-	-	-	50	25
S. aureus ATCC 29213	50	-	-	-	50	50	25
E. faecalis ATCC 29212	-	-	-	-	50	50	25
S.a.1	25	-	-	50	50	50	12.5
S.a.2	-	-	-	-	50	50	12.5
E.c.1	-	-	-	-	50	50	25
E.c.2	-	-	-	-	50	50	50

S.a.1 ve S.a.2: *S. aureus* klinik suşları; E.c.1 ve E.c.2: *E. coli* klinik suşları; -: etki yok; Karahindiba, Ebegümeci, Çemen, Biberiye 1 ve Hibiskus 1: Aktardan alınan örnekler; Biberiye 2 ve Hibiskus 2: Standardize örnekler.

3.2. Bitki Örneklerinin Mikrobiyal İçeriklerinin Belirlenmesine Ait Bulgular

Çalışılan bitki örneklerinin içerisinde bulunan ve mikrobiyolojik limit testi ile belirlenen toplam aerob bakteri ve mantar sayıları ile, bu örneklerden izole edilen mikroorganizmalara ait bulgular Tablo 3 ve Tablo 4'te *özetlen*miştir. Elde edilen sonuçlara göre standardize olarak temin edilen bitkilerde hiçbir kontaminasyona rastlanmazken, aktardan alınan tüm örneklerde bakteri ve mantar ürediği, özellikle de ebegümeci ve çemen otunun 10^2 cfu/mg'lık limitin üzerinde mikroorganizma barındırdığı belirlenmiştir.

Tablo 3. Bitki örneklerinde tespit edilen toplam aerob bakteri ve mantar sayıları (cfu/mg).

Bakteriler	**Bitki Örnekleri**						
	Karahindiba	Ebegümeci	Çemen	Biberiye 1	Biberiye 2	Hibiskus 1	Hibiskus 2
Mantar	171	38	>>	98	-	8	-
Bakteri	326	>>	>>	277	-	-	-

Karahindiba, Ebegümeci, Çemen, Biberiye 1 ve Hibiskus 1: Aktardan alınan örnekler; Biberiye 2 ve Hibiskus 2: Standardize örnekler; -: üreme yok; >>: 1/100'lük seyreltmede sayılamayacak kadar fazla mikroorganizma.

Tablo 4. Bitki örneklerinden izole edilen mikroorganizma türleri.

Bitki örneği	**İzole edilen mikroorganizma**
Karahindiba	Gram pozitif çomak Koagülaz Negatif *Staphylococcus* türü *Enterobacteriaceae* türü
Ebegümeci	Koagülaz negatif *Staphylococcus* türü *Enterobacteriaceae* türü *Pseudomonas aeruginosa*
Çemen	Gram pozitif çomak *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus*
Biberiye	*Enterobacteriaceae* türü *Pseudomonas aeruginosa* *Staphylococcus aureus*
Hibiskus	-

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda gerek dünyada gerekse ülkemizde, çeşitli ciddi enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalardaki antibiyotik direnç oranları günden güne hızla artmaktadır. Oysa halk arasında yüzyıllardır kullanılan ve antimikrobiyal özellik gösteren bitkilere ve bitkisel ürünlere karşı aynı mikroorganizmalarda, antibiyotik direncine paralel bir direnç artışı gözlenmemektedir. Bu durum, antibiyotiklere alternatif ya da kombine kullanımla, tamamlayıcı olarak geleneksel antimikrobiyal özellik gösteren bitkilerin başarıyla kullanılabileceği düşüncesini geliştirmiştir [15, 16]. Yapılan çalışmalarda bitkisel ürünlerin dirençli mikroorganizmalara karşı etkinlikleri dört ana mekanizma ile ifade edilmektedir:

I) Mikroorganizmaları öldürmek için antibiyotiklerle sinerjist etki meydana getirebilirler;
II) Antibiyotikleri degrade eden bakteriyal enzimleri inhibe edebilirler;
III) Antibiyotikleri hücre dışına atan bakteriyal efflux pompalarını inhibe edebilirler;
IV) Mikroorganizmaların yüzeylere yapışma özelliklerini engelleyebilirler.

Yaptığımız bu çalışmada, halk arasında antimikrobiyal etkinlikleri ile sıklıkla kullanılan çeşitli bitkilerin, kliniklerde en sık rastlanan enfeksiyon etkenlerine karşı olan aktiviteleri araştırılmıştır. Tablo 1 ve 2'de de görüldüğü gibi bu bitkilerden, aktardan temin edilen ebegümeci, karahindiba ve çemen otunun çalışılan standart ve klinik suşlara karşı neredeyse hiç etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Buna karşılık gerek aktardan gerekse standardize olarak temin edilen biberiye ve hibiskus bitkilerinin suşa göre değişmekle birlikte antimikrobiyal aktivitelerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu etki, biberiyenin aktardan alınan örneğinde sadece *S. aureus*'un standart ve bir klinik suşuna karşı gözlenirken, standardize biberiye örneği Gram pozitif bakterilerden hem *S. aureus* hem de *E. faecalis*'in standart suşlarına ve ayrıca *S. aureus* ve Gram negatif bir bakteri olan *E. coli'*nin klinik suşlarına karşı da etkinlik göstermiştir. Hibiskus bitkisinin ise gerek aktardan alınan gerekse standardize örneği, çalışmada kullanılan Gram pozitif ve gram negatif tüm standart ve klinik suşlara etkinlik göstermiş olup, standardize örneğin etki ettiği konsantrasyonlar aktardan alınana göre çok daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Bitkilerle tedavinin giderek yükselen bir trend haline geldiği günümüzde, halk arasında kullanılan bitkilerin antimikrobiyal etkinlikleri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Kara ve ark. [17] tarafından yapılan bir çalışmada, çalışmamızda kullandığımız bitkilerden ebegümeci özellikle *H. pylori, Bacillus subtilis* ve *K. pneumoniae* üzerine etkili iken *Enterobacter cloacae, P. aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde ise etkili olmadığı görülmüştür. Bir başka çalışmada, Akbaş ve ark [18] tarafından, çemen otunun *P. multicoda* üzerine etki gösterirken, *P. aeruginosa*'ya karşı aktivitesinin bulunmadığı belirlenmiştir. Rasooli ve ar.'nın [19] yaptıkları bir çalışmada biberiye, *Aspergillus parasiticus* gelişimini ve aflatoksin üretimini güçlü bir şekilde engellemiştir. Şen [20] tarafından yapılan çalışmada ise hibiskusdan hazırlanan ekstraktlara karşı en duyarlı bakterinin *S. aureus* olduğu tespit edilmiştir.

Kullanım amacı ne olursa olsun, bitkilerin güvenle kullanılabilmesi için öncelikle temiz ve doğru ürünler olduklarına emin olunması gerekmektedir. Bu sebeple çalışmamızda, aktardan alınan örnekler ve standardize edilmiş bitki örneklerinin olası mikrobiyolojik kontaminasyonlarını belirlemek amacıyla mikrobiyolojik limit testi uygulanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Tablo 3'te de görüldüğü gibi, aktardan alınan örneklerin neredeyse tümünde mikrobiyal kontaminasyona rastlanmış, özellikle de ebegümeci ve çemen otunda, sayılamayacak kadar çok sayıda aerobik bakteri ve mantar bulunduğu belirlenmiş olup bu durum, bu bitkileri kullanan kişilerin sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Buna karşılık standardize olarak temin edilen biberiye ve hibiskus örneklerinde ise herhangi bir mikrobiyal kontaminasyona rastlanmamıştır. Bitki örneklerinden izole ettiğimiz mikroorganizmaların tanılarını yaptığımızda

ise Tablo 4'te de görüldüğü gibi, örneklerin bazılarında ciddi enfeksiyonlara sebep olan ve halk sağlığını tehdit eden patojen türler olan *S. aureus,* Koagülaz Negatif Stafilokoklar, *Enterobacteriaceae* ailesine ait türler, oksidaz pozitif Gram negatif çomaklardan *P. aeruginosa* ve çeşitli Gram pozitif çomak şeklindeki bakterilerin varlığı tespit edilmiştir.

Elde edilen verilere göre aktarlardan temin edilen bitkiler nispeten daha fazla patojen içermesi sebebiyle daha az güvenilirdir. Halkın rahatlıkla ulaşabildiği ve sıklıkla kullandığı bu ürünler için herhangi bir kalite standardı bulunmamaktadır. Gerek literatür örneklerinde gerekse bu çalışmada elde edilen verilere göre kalite standardı bulunmayan bitkiler halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmakta olup antimikrobiyal etki için kullanılan bitkilerin kendileri mikrobiyal bir bulaşmanın kaynağı olma potansiyeline sahiptirler. Bu patojenler bitkinin yetiştirme, toplama, ambalajlama, depolama vb. koşullarından kaynaklanabileceği gibi antimikrobiyal etki beklenen bazı örneklerde etki bulunamaması da bitkinin çevre koşulları, yetiştirme ve toplama koşullarından kaynaklanabilmekte ya da tür tayininin doğru yapılamamış olabileceğini akla getirmektedir.

Elde etmiş olduğumuz veriler ve yapılmış çalışmalara göre tıbbi bitkilerde kalite ve standardizasyon şartları geliştirilmelidir. Oysa tıbbi ve aromatik bitkilere ait düzenli istatistiksel veriler ve ilgili yeterli resmi düzenlemeler bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle insan sağlığında kullanımlarına dikkat edilmeli, bu konularda daha fazla araştırma yapılmalı ve bilinçsizce kullanımları önlenmelidir. Tıbbi ve aromatik bitkilerde kalite denilince bazı noktaların bilinmesi gerekir. Bunlar temel olarak doğru sistematik isim, kaynak bölge, hasat zamanı, duyu testleri, makroskobik, mikroskobik, kimyasal ve kromatografik test verileridir. Çeşitli kullanım alanlarına sahip tıbbi bitkilerde toplum ve birey sağılığı için kalite tayini yapılarak standartların belirlenmesi gerekmektedir. Günümüzde kalite standardı giderek önem kazanmaktadır. Türk Standartları Enstitüsü'nün bazı tıbbi ve aromatik bitkiler ile ilgili çalışmaları bulunmakta olup, ancak sadece belirli bitkileri kapsamakta olduğundan bunlar yeterli olmamaktadır. Bu standartlar genişletilmeli ve günün koşullarına uygun hale getirilmelidir. İlaç yapımında kullanılacak bitkisel hammaddelerin standardizasyonu için de son yıllarda Avrupa Farmakopesi (EP), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (ESCOP) gibi kuruluşlar bitkisel drog monografları yayınlamaya başlamış olup, ülkemizde de bu konuda başlatılan çalışmalar hızla ilerlemektedir [21-23].

5. KAYNAKÇA

[1] Dokken D, Sydnor-Greenberg N. Exploring complementary and alternative medicine in pediatrics: parents and professionals working together for new understanding. Pediatric nursing 2000; 26(4): 383.

[2] Vonderbank H. Ergebnisse der Chemotherapie der Tuberculose. Pharmazie 1949; 4: 198-207.

[3] Toroğlu S, Çenet M. Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Dergisi 2006; 9(2):12-19.

[4] Tan A. Türkiye'de Bitkisel Çeşitlilik ve Bitki Genetik Kaynakları. Anadolu J. of AARI 1992; 2: 50-64.

[5] İlçim A, Dığrak M, Bağcı E. Bazı Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması. Tr J Biology 1998; 22: 119-25.

[6] Vonderbank H. Ergebnisse der Chemotherapie der Tuberculose. Pharmazie 1949; 4: 198-207.

[7] Tanker M. Tanker N. Farmakognozi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1990: 65(2), 301-302.

[8] Bağcı E, Dığrak M. Bazı Göknar türleri uçucu yağlarının in vitro antimikrobiyal etkileri. Tr. J. of Biology 1997; 21: 273-281.

[9] Yeşilada E, Gürbüz İ, Shibata H. Screening of Turkish antiulserogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori Activity. Journal of Ethnopharmacology 1999; 66: 289-293.

[10] Yarnell E, Abascal K. The Leading Publisher in Biotechnology. Alternative & Complementary Therapies, 2004: 2(10): No. 5: 277- 284.

[11] Shanthi Sree KS, Yasodamma N, Paramageetham CH. Phytochemical screening and in vitro antibacterial activity of the methanolic leaf extract: Sebastiania chamaelea Müell. Arg. The Bioscan, 2010; 5:173-175.

[12] Clinical ans Laboratory Standards Institute (CLSI) Methods for dilution antimicrobial susceptibility for bacteria that grow aerobically: Approved Standard M7-A9. Wayne, PA: CLSI. 2012.

[13] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100-S25. Wayne, PA: CLSI. 2016.

[14] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents: Approved Guideline M26-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1999.

[15] Özer Z, Tursun N, Önen H. Yabancı Otlarla Sağlıklı Yaşam (Gıda ve Tedavi). 4Renk Yayınları. Ankara: 2001-133.

[16] Abascal K, Yarnell E. Herbs and Drug Resistance: Part 1- Herbs and Microbial Resistance to Antibiotics. Alternative & Complementary Therapies 2002; 8(4): 237-241.

[17] Kara AA, Algur ÖF, Köseoğlu MŞ. Bazı şifalı bitkilerin helicobacter pylori üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri. Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi 2015; 37;2, 129-140.

[18] Akbaş P, Atila G, Hamit U, Alkan H (2017). Trigonella foenum-graceum L (çemen) tohum ekstraktının antimikrobiyal aktivitesinin tayini. Caucasian Journal of Science, 57-61.

[19] Rasooli I, Fakoor MH, Yadegarinia D, Gachkar L, Allameh A, Rezaei MB. Antimycotoxigenic characteristics of Rosmarinus officinalis and Trachyspermum copticum L. essential oils. Int. J. Food Microbiol 2008; 122(1-2): 135–139.

[20] Şen C. Hibiscus sabdariffa L. Bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin araştırılması. Y. Lisans tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2011.

[21] Bayram E, Kırıcı S, Tansı S, Yılmaz G, Arabacı O, Kızıl S, Telci D. Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler Üretiminin Arttırılması Olanakları". Türkiye Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi Bildiriler Kitabı-I, Ankara 11– 15 Ocak 2010:437–456.

[22] Phillipson JD. Quality Assurance of Medicinal Plants Acta Horticulturae.1993; 333:117-122.

[23] Başer KHC. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Endüstriyel Kullanımı. TAB Bülteni,1998:13-14, 19-43.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 29-51
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

ARBUTUS UNEDO L. (KOCAYEMİŞ)

Halil KOYU[1]*, Ezgi BELLİKCİ KOYU[2], Serdar DEMİR[3], Şüra BAYKAN[3]

1. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Balatçık Mah., 35620, Çiğli-İzmir.
   elmek*: halil.koyu@ikc.edu.tr
2. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Balatçık Mah., 35620, Çiğli-İzmir.
3. Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Erzene Mah., 35100, Bornova-İzmir.

Geliş tarihi: 29.05.2019 / Kabul tarihi: 22.07.2019

ÖZET

Türkiye'de kocayemiş, dağ çileği gibi isimlerle adlandırılan *Arbutus unedo* L. (Ericaceae), boyu 4 m'den kısa, gövde kabuğu koyu kahverengi renkte, büyük çalı şeklinde bir Akdeniz elementidir. Başta meyve ve yaprakları olmak üzere çiçek ve kök kısımlarının hastalıklara karşı geleneksel kullanımı kayıtlıdır. *A. unedo* ile ilgili yapılmış olan analiz ve aktivite çalışmalarına Web of Science, PubMed, ScienceDirect ve Scopus veritabanları üzerinden erişilmiştir. Ülkemizde halk arasında kullanımına dair kayıtlar ise Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı programı yoluyla derlenmiştir. Aktivite çalışmalarında etkiden sorumlu başlıca fenolik bileşikler olarak fenolik asitler (gallik asit, protokateşik asit), flavonoitler (kersetin türevleri) ve antosiyaninler (siyanidin ve delfinidin glikozitleri) işaret edilmektedir. Meyve ve yaprak kısımlarının çalışıldığı *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda özellikle antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, sitotoksik, antihipertansif ve antidiyabetik aktivitesi ön plana çıkmaktadır. Halk arasındaki tıbbi kullanıma ilişkin kayıtlara paralel olarak birçok *in vitro* çalışma literatürde yer alsa da daha fazla sayıda *in vivo* ve klinik çalışmanın yürütülmesi gerekmektedir. Bu sayede ülkemizde de yayılışı bulunan doğal bir kaynaktan standardize farmasötik ürün eldesine yönelik olarak araştırma geliştirme süreçlerinde önemli bir aşama kaydedilmiş olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Arbutus unedo*, Kocayemiş, Etnobotanik, Fitokimya, Biyoaktivite.

ARBUTUS UNEDO L. (STRAWBERRY TREE)

ABSTRACT

Arbutus unedo L. (Ericaceae) which is named as strawberry tree, mountain strawberry in Turkey, is a Mediterranean element as a big shrub form with a stem below 4 m and dark brown color. The use of fruits, leaves, flowers and roots have been traditionally used against diseases. Analysis and activity studies on *A. unedo* were accessed via Web of Science, PubMed, ScienceDirect, and Scopus databases. The ethnobotanical use records in our country were compiled through program; The Ethnobotanical Database of Turkey. Phenolic acids (gallic acid, protocatechuic acid), flavonoids (quercetin derivatives), and anthocyanins (cyanidin and delphinidin glycoside) were identified as the major phenolic compounds responsible for the bioactivity in researches. According to results of *in vitro* and *in vivo* researches on fruit and leaf parts, especially antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory, cytotoxic, antihypertensive and antidiabetic activities are prominent. Although there are many *in vitro* studies in the literature parallel with medicinal use among local people, more *in vivo* and clinical studies are required. In this way, a significant progress will be made in research and development processes for the production of standardized pharmaceutical products from a natural source distributed in our country.

Keywords: *Arbutus unedo*, Strawberry tree, Ethnobotany, Phytochemistry, Bioactivity.

1. GİRİŞ

Arbutus unedo L. bitkisi Ericaceae familyasında yer alan bir Akdeniz elementidir. Boyu genellikle 4 m'den kısa, gövde kabuğu koyu kahverengi renkte, büyük çalı şeklinde bir bitkidir. Sürgünler seyrek tüylerle kaplıdır ve arasında salgı tüyleri bulunmaktadır. Yaprak ayası eliptik veya oblanseolat, uç kısmı akut, kenarı belirgin testere dişlidir. Çiçekler sarkık panikula durumunda toplanmıştır. Çiçek sapları tüysüz, korolla yeşilimsi beyaz, bazen kırmızımsı renklidir. Petallerin dış kısmı tüysüz iken içte tabana doğru uzun tüyler bulunmaktadır. Stamenler 10 adet, filamentler taban kısmına doğru kalınlaşmış ve tüylüdür. Anterler 1.5 mm büyüklüktedir ve tepe kısmında mahmuz şeklinde çıkıntılar bulunmaktadır. Ovaryum 5 gözlü, üzeri çıkıntılı ve tüysüzdür. Meyveler ise 1-1.7 cm çapında, küre şeklinde ve koyu kırmızı renklidir, üzerinde konik çıkıntılar bulunmaktadır. Çiçeklenme dönemi ekim ve kasım aylarıdır. [1]. Dünyada Batı Avrupa'da, Akdeniz çevresinde (İtalya, Yunanistan), Doğu Akdeniz'de, Kuzey-Batı Afrika'da [2] ve ülkemizde Samsun, Sinop, Zonguldak, Sakarya, Kocaeli, Düzce, İstanbul, Balıkesir, Bursa, Çanakkale, İzmir, Muğla, Antalya, İçel civarlarında doğal yayılışı bulunmaktadır [1]. Halk arasında kocayemiş, kara yaprak, dağ çileği, ayıçileği, andrana, dağyemişi, kocakarıyemişi, orman çileği, yabani çilek, davulgı üzümü, davulga, ak davulga gibi çeşitli şekillerde adlandırılmaktadır [3]. Etnobotanik araştırmalarda meyve ve yaprak kısımlarının yanısıra kök ve gövdesinin de kullanımı kaydedilmiştir. Meyveleri taze olarak

tüketilmekte, ayrıca reçel ve marmelat yapımında kullanılmaktadır. Yapraklarından hazırlanan infüzyon ve dekoksiyonun antihipertansif olarak, idrar yolu ve böbrek rahatsızlıklarında, romatizmada; çiçeklerinin astımda; köklerinin antidiyabetik ve antihipertansif amaçla kullanımı kayıtlıdır [4-7]. Kimyasal bileşiminde yer alan başlıca bileşen gruplarını yağ asitleri, organik asitler, fenolik asitler, flavonoitler ve antosiyaninler oluşturmaktadır. Meyvelerinde bulunan başlıca yağ asitleri: α-linolenik asit, oleik asit ve linoleik asit; organik asitler: fumarik asit, malik asit ve laktik asit; fenolik asitler: gallik asit, protokateşik asit, gentisik asit ve *p*-hidroksibenzoik asit; flavonoitler: kersetin türevleri; antosiyaninler: siyanidin ve delfinidin glikozitleridir [8-10]. Meyve, yaprak, kabuk ve kök kısımları kullanılarak yürütülmüş birçok *in vitro* ve *in vivo* aktivite çalışması bulunmaktadır. *In vitro* olarak antioksidan, antibakteriyel, antifungal, sitotoksik, antienflamatuvar, antispazmodik, antihipertansif, antiürolitik, antiagregan ve antidiyabetik; *in vivo* olarak da hepatoprotektif, antienflamatuvar, antihipertansif ve antidiyabetik aktivite çalışmaları yürütülmüştür. Literatürde yer alan *A. unedo* çalışmalarına Web of Science, PubMed, ScienceDirect, Scopus veritabanları üzerinden erişilmiştir. Ülkemizde A. *unedo*'nun etnobotanik kullanımına ilişkin kayıtlar Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı programı kullanılarak derlenmiştir. Bu çalışma ile farmakope ve monograflarda henüz kaydı bulunmayan [11] *Arbutus unedo*'nun botanik özellikleri, dünyada ve Türkiye'de yayılışı ve etnobotanik kullanımı, kimyasal bileşimi ve aktivite çalışmalarını içeren araştırmalar tıbbi bitki monografları formatında derlenerek sunulmuştur.

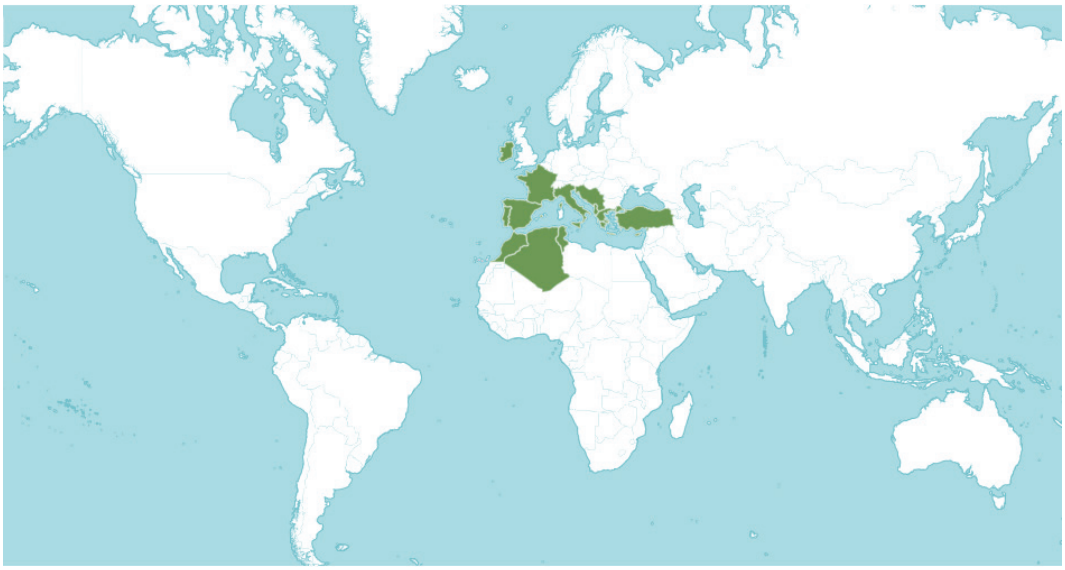
2. BOTANİK ÖZELLİKLERİ

Arbutus unedo genellikle 4 m'den kısa, büyük çalı şeklinde bir bitkidir. Gövde kabuğu koyu kahverengi renktedir ve küçük parçalar halinde kopmaktadır. Sürgünler seyrek tüylerle kaplıdır ve arasında 1.5 mm salgı tüyleri bulunmaktadır. Yaprak ayası eliptik veya oblanseolat 4.5-8 x 2-3.5(-4.5) cm boyutlarındadır. Uç kısmı akut olan lamina tabana doğru daralarak boyu 1 cm'den kısa yaprak sapı ile dallara bağlanmaktadır. Lamina kenarı genellikle belirgin testere dişlidir. Çiçekler (0-)1-3(-7) dal bulunan sarkık panikula durumunda toplanmıştır. Tüysüz çiçek sapları ise 4.5-5.5 cm boyundadır. Sepaller 1 mm büyüklüktedir, 6.5-7.5 mm boyundaki korolla yeşilimsi beyaz, bazen kırmızımsı renklidir ve lobların uçları yaklaşık 1 mm geriye doğru kıvrık, çan şeklindedir. Petallerin dış kısmı tüysüz iken içte tabana doğru uzun tüyler bulunmaktadır. Stamenler 10 adettir ve 2.2-3.3 mm uzunluğundaki filamentler taban kısmına doğru kalınlaşmış ve tüylüdür. Anterler 1.5 mm büyüklüktedir ve tepe kısmında mahmuz şeklinde çıkıntılar bulunmaktadır. Ovaryum 5 gözlü, üzeri çıkıntılı ve tüysüzdür. Meyveler ise 1-1,7 cm çapında, küre şeklinde ve koyu kırmızı renklidir, üzerinde konik çıkıntılar bulunmaktadır (Resim 1). Çiçeklenme dönemi 10.-11. (nadiren 2.-4.) aylardır. *A. unedo* gövdesinin kahverengi renkte olması, küçük parçalar halinde kopması, yapraklarının eliptik veya oblanseolat, kenarlarının testere dişli olması ve çiçeklerinin sarkık panikula durumunda bulunması ile *A. andrachne* L. türünden ayrılmaktadır [1].

Resim 1. *Arbutus unedo* L. [12].

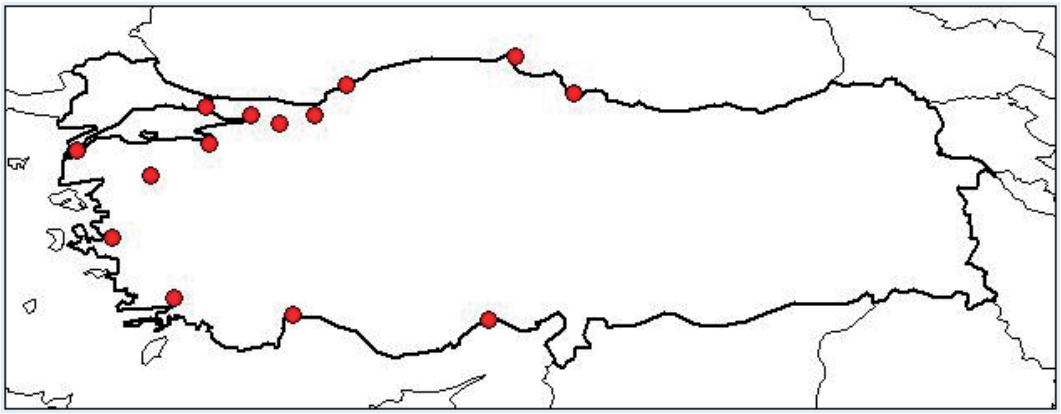
2.1. Dünyada ve Türkiye'de Yayılışı

A. unedo bir Akdeniz elementidir. Batı Avrupa'da (İber Yarımadası, kuzeyde İrlanda'ya kadar), Akdeniz çevresinde (İtalya, Yunanistan ve Türkiye), Doğu Akdeniz'de (Kıbrıs ve Lübnan), Kuzey-Batı Afrika'da ve Kanarya Adaları'nda yayılış göstermektedir (Resim 2) [1, 2].



Resim 2. *A. unedo*'nun dünya'da yayılışı [13].

Ülkemizde Çanakkale (Büyük Yakacık tepe, Asmalı Dağı, Truva), Balıkesir (Marmara Adası, Balıkesir-Bursa arası), İstanbul (Belgrad Ormanı, Büyük Ada), Bursa (Gemlik), Kocaeli (Dolayoba), Sakarya (Karasu-Söğütlü arası), Bolu (Akçakoca), Zonguldak (Dirgine-Devrek arası), Sinop (İnceburun), Samsun (Alaçam-Gerze arası), Aydın (Kuşadası), Muğla (Karaova-Bodrum arası), Antalya (Gazipaşa-Kaldıran çayı arası) ve İçel (Gazipaşa) civarlarında yayılışı bulunmaktadır (Resim 3) [1].



Resim 3. *A. unedo*'nun Türkiye'de yayılışı [14].

3. DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE ETNOBOTANİK KULLANIMI

Akdeniz ülkelerinde geniş yayılışa sahip olan *A. unedo'nun* İspanya, İtalya, Fas, Portekiz ve Bosna Hersek'te gıda ve tıbbi amaçlı kullanımları rapor edilmiştir.

İspanya'da meyvelerinin taze [15, 16] ya da pişmiş [17] şekilde gıda olarak tüketildiği, meyvelerinden tatlı [18], reçel ve likör yapıldığı [16, 18], meyvelerinin diüretik [19], antihipertansif ve kolesterol düşürücü olarak [18] kullanıldığı kayıtlıdır. İspanya'da köklerinden hazırlanan infüzyonun dahilen hipertansiyon tedavisinde [20], yapraklarından hazırlanan infüzyonun dahilen diüretik olarak ve haricen romatizma tedavisinde [19] kullanıldığı belirlenmiştir. Yapraklı dallarının zeytinin olgunlaşma aşamasında kullanıldığı bildirilmiştir [16].

İtalya'da meyvelerinin gıda olarak çiğ ya da pişmiş şekilde tüketildiği, meyvelerinden reçel yapıldığı ve geçmişte çiftçiler tarafından geleneksel bir içeceğin yapımında kullanıldığı bildirilmiştir. Bitkinin İtalya'da tıbbi amaçlı kullanımları da rapor edilmiş, meyvelerinin gastrite karşı, yapraklarından elde edilen dekoksiyonun ise hemoroide karşı kullanıldığı kaydedilmiştir [21].

Portekiz'de taze köklerinden hazırlanan şurubun dahilen kan temizleyici olarak, kurutulmuş köklerinden elde edilen dekoksiyonun dahilen antispazmodik, kardiyotonik, abdominal ağrı ve idrar yolu rahatsızlıkları için kullanıldığı kayıtlıdır. Kök epidermisinin dekoksiyonunun ise abortif olarak ve hiperkolesterolemi tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir [22].

Fas'ta taze meyvelerinin ve yaprak dekoksiyonunun dahilen böbrek hastalıklarında [23], kök ve yapraklarının diüretik, idrar yolu antiseptiği, astrenjan, antienflamatuvar, depuratif, antidiyareik [24], antidiyabetik, anthipertansif [4, 24] olarak ve kalp rahatsızlıklarında [4] kullanıldığı belirtilmiştir.

Taze meyvelerinin Bosna Hersek'te de gıda olarak kullanımı kayıtlıdır [25].

Ülkemizde de yaygın kullanımı mevcut olan *A. unedo*'nun halk arasında kullanımına ilişkin kayıtlar Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı programı kullanılarak derlenmiştir [3].

Marmaris'te dağ çileği, ayıçileği, kocayemiş ve çilek olarak; İzmit'te ise andrana, dağ yemişi, kocakarıyemişi, kocayemiş, orman çileği, piyadin olarak isimlendirilmekte ve meyveleri taze olarak ya da reçel şeklinde tüketilmektedir [5, 26]. İzmir'de ve Bodrum'da da kocayemiş olarak isimlendirilen bitkinin bu bölgelerde gıda olarak kullanıldığı belirlenmiştir [27, 28]. Benzer şekilde, Yalova'da da kocayemiş ve dağ çileği olarak isimlendirilmekte, meyveleri reçel ve marmelat yapımında kullanılmaktadır. Aynı yörede meyvelerinden hazırlanan reçel epilasyon amacıyla da kullanılmaktadır [29]. Aydın Koçarlı'da yabani çilek olarak bilinmekte ve yapraklarının infüzyonu antihipertansif olarak, dekoksiyonu ise idrar yolu hastalıklarında dahilen kullanılmaktadır [30]. Balıkesir Gönen'de davulga, yemişen adlarıyla bilinen *A. unedo'*nun meyve dekoksiyonunun böbrek taşlarında, yaprak dekoksiyonunun hemoroide karşı ve çiçeklerinden elde edilen infüzyonun astımda dahilen kullanıldığı bildirilmiştir [7]. Balıkesir'in Havran ve Burhaniye yörelerinde ise davulgı üzümü, dağ çileği, davulga, ak davulga olarak isimlendirilen *A. unedo'*nun gövde ve dalları kap ve kaşık yapımında kullanılmaktadır [31]. Balıkesir'in Kapıdağ Yarımadası civarında kumarika olarak adlandırılan bitkinin meyveleri reçel, gövdesi ise yakacak eldesinde kullanılmaktadır [32]. Madra Dağı çevresinde ise yem olarak kullanıldığı bildirilmiştir [33]. İstanbul Şile ve Sakarya Karacasu'da gövdelerinin yakacak olarak ve değnek yapımında kullanıldığı belirlenmiştir [34]. Sakarya'da kocayemiş ve kara yaprak olarak bilinen bitkinin meyvelerinin gıda olarak tüketildiği ve yapraklı dallarının çiçekçilikte kullanıldığı kaydedilmiştir [35].

4. KİMYASAL BİLEŞİMİ

A. unedo meyvelerinin ana bileşik gruplarının başında karbonhidratlar gelmektedir. Türkiye-Samsun'dan toplanan örneklerin toplam kuru ağırlığının %52'sini karbonhidratların oluşturduğu saptanmıştır [9]. Bu oran Portekiz'den toplanan örneklerde %40-42'dir [36, 37]. Kuzeydoğu Anadolu kaynaklı meyvelerde ise toplam ağırlığın %14.06'sını oluşturmaktadır [38]. Karbonhidratlar temelde glukoz, fruktoz, sukroz ve selüloz olarak tanımlanmıştır [8, 36, 37]. Ülkemiz kaynaklı bitkilerde meyvelerdeki protein miktarı lokaliteye göre değişmekte ve toplam ağırlığının %1.80-3.36'sını oluşturmaktadır [8, 38]. Yağ asitleri meyvelerde bulunan bir diğer önemli bileşik grubudur. Yapılan çalışmalarla çoklu doymamış yağ asitlerinin olgunlaşmış bir meyvede toplam yağ asitlerinin %62'sini oluşturduğu belirlenmiştir [39]. α-linolenik asit (%43.07), oleik asit (%26.75) ve linoleik asit (%18.84) başlıca yağ asitleri olarak tespit edilmiştir. Meyvelerde potasyum, kalsiyum ve fosfor temel minerallerdir [8]. Ülkemiz kaynaklı örneklerden organik asitler olarak başlıca fumarik asit, malik asit ve laktik asit (sırasıyla 1.94±0.07, 0.84±0.06, 0.49±0.03 mg/g kuru ağırlık) bildirilmiştir [9].

A. unedo meyvelerinin sekonder metabolitlerini temelde flavonoitler, antosiyaninler, proantosiyaninler, fenolik asitler ve tanenler gibi fenolik bileşikler oluşturur. Toplam fenol içerikleri pek çok çalışma ile saptanmış ve miktarlarının toplandığı lokaliteye göre değişerek 16.46±3.66-126.83±66.60 GAE/kg ekstre arasında olduğu belirlenmiştir [10, 37, 39]. Türkiye

kaynaklı bir çalışmada Samsun'dan toplanan örneklerde gallik asitin majör fenolik asit olduğu saptanmıştır. Aynı örneklerde miktara göre sırasıyla protokateşik asit, gentisik asit, *p*-hidroksibenzoik asit, vanilik asit ve *m*-anisik asit belirlenmiştir [9]. Onun dışında arbutin, β-D-glukogallin, 3-*O*-galloilkinik asit, gallik asit 4-*O*-β-D-glukopiranozit, 5-*O*-galloilkinik asit, 5-*O*-galloilşikimik asit, 3-*O*-galloilşikimik asit ve elajik asit glikozitlerinin varlığı da bildirilmiştir [40, 41]. Farklı çalışmalarla meyvelerde başlıca proantosiyanidinler olarak B1, B2, B3, B7 kateşin, gallokateşin, epikateşin [41], antosiyaninler; delfinidin-3-*O*-glukozit, delfinidin-3-*O*-galaktozit, siyanidin-3-*O*-glukozit, siyanidin-3-*O*-galaktozit, siyanidin-3-*O*-arabinozit [10, 41, 42], flavonoit türevleri olarak ise; kersetin galloil hekzosit türevleri, kersetin-3-*O*-rutinozit, kersetin-3-*O*-glukozit, kersetin pentozit, kersetin ramnozit, kemferol hekzosit ve mirsetin ramnozit varlığı belirtilmiştir [10, 42].

A. unedo meyveleri vitaminler açısından vitamin E (α-, β-, γ- ve δ-tokoferolleri, α- γ- tokotrienol) ve vitamin C ile karakterize edilmiştir [36, 37, 39, 41]. Ayrıca violaksantin, neoksantin, anteraksantin, lutein 5,6-epoksit, lutein, zeaksantin ve β-karoten bitkide temel olarak bulunan karotenoit bileşikleridir [36, 41, 43].

A. unedo yaprakları da fenolik içerik açısından zengindir. Yapılan çalışmalarla hidrokinon türevleri ve arbutin, yıl içi oranları değişen miktarlarda olarak da kersitrin, izokersitrin, hiperozit ve klorojenik asit saptanmıştır [44-46]. Ülkemiz kaynaklı bitkinin tüm organlarının kullanıldığı bir çalışmada bitkinin yapraklarından ayrıca terpenoit ve steroit yapıda bileşikler (7β-hidroksistigmast-4-en-3-on, α-amirin asetat, betulin, betulinik asit, 6β-hidroksistigmast-4-en-3-on, lupeol, platanik asit, pomolik asit 3-asetat, β-sitosterol) de izole edilmiştir [47].

İzmir-Çiçekliköy'den toplanan *A. unedo* yapraklarından elde edilen uçucu yağın bileşiminde ana komponentler olarak (E)-2-dekanal (%12), α–terpineol (%8.8), hekzadekanoik asit (%5.1) ve (E)-2-undekanal (%4.8) saptanmıştır [48]. Trabzon kaynaklı bitkinin meyve ve yapraklarının uçucu yağ analizleri sonucunda ise meyvelerde majör bileşikler olarak α–terpineol (%16.3), hekzadekanoik asit (%14.9) ve nonanal (%13.1), yapraklarda ise hekzadekanoik asit (%21.7), etil dodekanoat (%13.4) ve etil linoleat (%10.4) tanımlanmıştır [49].

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. *In vitro* Çalışmalar

Antioksidan Aktivite

A. unedo meyvelerinin etanol ekstresinin antioksidan kapasitesi ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)] radikal süpürücü aktivite yöntemi ile araştırılmış ve Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAK) değeri 18.51±5.94 μmol TE/g kuru ağırlık olarak belirlenmiştir [50].

A. unedo meyvelerinin farklı tekniklerle elde edilen ekstrelerinin total fenol içerikleri ve antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü kapasite yöntemiyle

araştırılmıştır. Sırasıyla toplam fenol içerikleri ile DPPH radikal süpürücü kapasiteleri süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu için 25.72 mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g ekstre ile %99.9; konvansiyonel su ekstresi için 24.89 mg GAE/g ekstre ile %83.8 ve konvansiyonel etanol ekstresi için 15.12 mg GAE/g ekstre ile %95.8 olarak belirlenmiştir [51].

A. unedo meyvelerinden etanol kullanılarak farklı tekniklerle ekstraksiyon optimizasyonu amacıyla toplam fenol, flavonoit içerikleri ve antioksidan aktivite sonuçları değerlendirilmiştir. Ekstrelerin antioksidan aktiviteleri ABTS ve DPPH radikal süpürücü aktivite ile β-karoten (βK) ve krosin (Kr) ağartma yöntemleri ile araştırılmıştır. Optimum koşullarda yapılan ekstraksiyona göre ABTS radikal süpürücü aktivite ve krosin ağartma yöntemi için en iyi sonuçlar maserasyon tekniği ile (sırasıyla 6.38±0.82 nM ABTS/µg ekstre ve 181.5±3.7 µM Kr/mg ekstre); DPPH radikal süpürücü aktivite ve β-karoten ağartma yöntemi için en iyi sonuçlar ise mikrodalga destekli ekstraksiyon ile (sırasıyla 1.102±0.058 nM DPPH/µg ekstre ve 92.92±13.92 µM βK/mg ekstre) elde edilmiştir [52].

A. unedo meyvelerinin metanol ekstresinin toplam fenol içeriği ve toplam flavonoit içeriği sırasıyla 126.83±6.66 mg GAE/g ve 34.99±1.55 mg kateşin eşdeğeri (CE)/g olarak belirlenmiştir. Ekstrenin antioksidan aktivitesi DPPH, indirgeyici güç (Fe^{3+}), β-karoten ağartma ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yöntemleriyle araştırılmıştır. EC_{50} değerleri sırasıyla 447.92±0.81 µg/mL, 410.80±0.93 µg/mL, 774.99±0.86 µg/mL, 94.27±1.21 µg/mL olarak belirlenmiştir [37].

A. unedo meyvelerinden elde edilen metanol (%0.5 TFA içeren) ve metanol:su (80:20) ekstrelerin antioksidan aktiviteleri DPPH, indirgeyici güç (Fe^{3+}), β-karoten ağartma ve lipid peroksidasyonu (TBARS) inhibisyonu yöntemleriyle araştırılmıştır. EC_{50} değerleri sırasıyla antosiyanince zengin ekstre için 60.89±1.74, 36.69±1.82, 432.08±19.37 ve 7.21±0.35 µg/mL ve antosiyanin olmayan fenolik bileşiklerce zengin ekstre için 93.75±2.26, 75.41±0.53, 950.96±38.71, 23.13±3.21 µg/mL olarak belirlenmiştir [53].

Farklı olgunlaşma dönemlerinde toplanan *A. unedo* meyvelerinin etanol ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri DPPH radikali süpürücü aktivite ve indirgeme gücü açısından değerlendirilmiştir. Olgunlaşmamış, orta olgunlukta ve olgun meyve ekstrelerinin EC_{50} değerleri DPPH süpürücü aktivite için sırasıyla 0.58±0.03, 0.37±0.02 ve 0.25±0.02 mg/mL; indirgeme gücü için sırasıyla 2.00±0.05, 1.09±0.05 ve 1.50±0.10 mg/mL olarak belirlenmiştir. [39].

A. unedo meyvelerinde, farklı kurutma ve ön işlemlerin antioksidan aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır. DPPH radikal süpürücü aktivite EC_{50} değerlerinin hava ile kurutma için 3.57 ile 7.65 mg/mL ve liyofilizasyon için 2.13 ile 2.86 mg/mL aralığında olduğu belirlenmiştir. β-karoten ağartma yöntemi için ise EC_{50} değerleri hava ile kurutulan meyveler için 0.42 ile 0.88 mg/mL ve liyofilize meyveler için 0.29 ile 0.35 mg/mL aralığında rapor edilmiştir [54].

Farklı lokaliteler ve yıllarda toplanan *A. unedo* meyvelerinin içerikleri ve antioksidan kapasiteleri

toplam fenol miktarı, demir indirgeyici antioksidan güç (FRAP), ABTS ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Meyvelerin total fenol miktarı 951.72±49.00 ile 1973.68±122.63 mg GAE/100 g (taze ağırlık: ta) aralığında ve antioksidan kapasiteleri FRAP sonuçlarına göre 8.00±0.17 ile 17.72±0.27 mmol TE/100 g (ta) aralığında bulunmuştur. ABTS radikal süpürücü aktivite için değerler 1.22±0.09 ile 10.65±0.28 mmol TE/100 g (ta) aralığında değişirken; DPPH radikal süpürücü aktivite değerleri 2.78±0.10 ile 6.54±0.24 mmol TE/100 g (ta) aralığında tespit edilmiştir [55].

A. unedo yaprak ekstrelerinin antioksidan kapasitesi ABTS radikali süpürücü aktivite yöntemi ile araştırılmış, Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) değerleri etanol ekstresi için 2.25±0.047 mM ve metanol ekstresi için 1.71±0.013 mM olarak belirlenmiştir [56].

A. unedo yaprak etanolik (%70) ekstresinin antioksidan aktivitesi FRAP, lipit peroksidasyonu ve DPPH radikal süpürücü aktivite yöntemleri ile incelenmiştir. DPPH radikal süpürücü aktivite IC_{50} değeri 7.17±0.46 µg/mL olarak belirlenmiştir (BHT, IC_{50}: 13.03±0.16 µg/mL). FRAP testinde total antioksidan kapasite değeri ise 5.11±0.09 µmol Fe^{+2}/g ekstre olarak tespit edilmiştir. Ekstrenin 6.25-125 mg/mL konsantrasyon aralığında lipit peroksidasyonunu doza bağımlı olarak inhibe ettiği (125 mg/mL konsantrasyonda %74.31) gözlenmiştir [44].

A. unedo yapraklarının su, etanol, metanol ve dietil eter ekstrelerinin aktiviteleri DPPH, demir (III) indirgeme gücü ve süperoksit radikali (PMS–NADH–nitroblue tetrazolyum sistemi) süpürücü aktiviteleri yönünden karşılaştırılmıştır. DPPH süpürücü aktivite ve indirgeme gücü için en iyi sonuçlar etanol ekstresi (toplam fenol 192.66±1.66 mg GAE/g ekstre) ile (IC_{50} 63.2±6.6 µg/mL ve 232.7±12.7 µg/mL) elde edilmiştir. Süperoksit radikali süpürücü aktivite için en iyi sonuç metanol ekstresi (toplam fenol 149.28±5.33 mg GAE/g ekstre) ile elde edilmiş ve IC_{50} değeri 6.9±0.8 µg/mL olarak tespit edilmiştir [57].

A. unedo yapraklarının dekoksiyon, sıcak infüzyon ve soğuk infüzyon ile hazırlanan ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri DPPH, ABTS, peroksil radikal süpürücü aktivite ve bakır indirgeme inhibisyonu yöntemleriyle araştırılmıştır. En iyi sonuçlar dekoksiyon yöntemiyle elde edilmiştir ve aktivite değerleri sırasıyla 28.6±0.5. 193.0±17.0, 5.6±0.9 ve 25.1±0.3 µmol TE/µg kuru ekstre olarak belirlenmiştir. Bunun yanında dekoksiyonun, *Saccharomyces cerevisiae* hücrelerini H_2O_2 ile oluşturulan oksidatif strese karşı koruyucu etkisi gözlenmiştir ($p<0.05$) [58].

A. unedo yapraklarının UV radyasyon ve mevsimlere göre antioksidan aktivitelerindeki değişim incelenmiş ve su:metanol (50:50) ekstreleri için DPPH radikal süpürücü aktivite değerlerinin 2.24±0.24 ile 2.50±0.29 mM TE; Bakır(II) iyonu indirgeme esaslı antioksidan kapasite (CUPRAC) değerlerinin ise 5.55±0.62 ile 6.67±0.55 mM TE aralıklarında olduğu belirlenmiştir [59].

A. unedo gövde, kabuk ve yaprak karışımından elde edilen aseton:su (60:40) ve etanol ekstrelerinin DPPH radikal süpürücü aktivite denemesinde EC_{50} değerleri etanol ve aseton ekstreleri için sırasıyla 21 µg/mL ve 26 µg/mL ve Trolox için 17 µg/mL olarak belirlenmiştir [60].

Antibakteriyel Aktivite

A. unedo yaprak, gövde ve kök kısımlarının petrol eteri ekstresinden elde edilen saponifiye olmayan dietileter fraksiyonların antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Tüm fraksiyonların *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Citrobacter frendii*'ye karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri 1820 ile >2200 µg/mL aralığında bulunmuştur. Yaprak ve gövde fraksiyonlarının *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı MİK değerleri sırasıyla 108 ve 110 µg/mL, yaprak fraksiyonunun *Enteroccocus faecalis*'e karşı MİK değeri 112 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan gentamisinin MİK değerleri *S. aureus* ve *L. monocytogenes* için 2 µg/mL, diğer mikroorganizmalar için 4 µg/mL olarak belirlenmiştir [61].

A. unedo kök kısımlarının su ve metanol ekstrelerinin *E. coli*'ye karşı MİK değerleri sırasıyla 200 ve 600 µg/mL, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı >800 µg/mL olarak bulunmuştur [62].
A. unedo topraküstü kısımlarından elde edilen aseton:su (60:40), %95 etanol ve metanol ekstrelerinin *B. cereus*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae, E. coli* ve *S. typhimurium*'a karşı MİK değerleri 1.25-2.50 mg/mL aralığında, *Helicobacter pylori*'ye karşı inhibisyon zon çapları sırasıyla 18, 15 ve 18 mm olarak bulunmuştur [63].

A. unedo meyvelerinin %80 etanol ekstresinin MİK değerleri *E. coli* ve *E. cloacae*'ye karşı >1000 µg/mL; *S. aureus, M. flavus, L. monocytogenes*'e karşı 300 µg/mL; *S. typhimurium'a* karşı 200 µg/mL; *S. enteritidis ve B. cereus*'a karşı 150 µg/mL olarak bulunmuştur. Referans ilaç olarak ampisilinin MİK değerlerinin 250-400 µg/mL aralığında olduğu tespit edilmiştir [64].
A. unedo yapraklarının su ekstresinin MİK değerleri *B. cereus*, *B. subtilis* ve *S. epidermis*'e karşı 1 mg/mL; *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı 2.5 mg/mL; *E. coli*'ye karşı 5 mg/mL olarak bulunmuştur [65].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin (250 mg/mL) *E. coli* ve *S. enteridis*'e karşı etkili olmadığı, *S. aureus*'a karşı 40 µL/disk dozda 21 mm inhibisyon zon çapı sağladığı belirlenmiştir [66].
A. unedo meyvelerinin etanol ekstresinin (200 mg/L) 15 µg/disk konsantrasyonda *E. coli, S. typhimurium*, *S. aureus, B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*'a karşı inhibisyon zon çapları 12-15 mm ve referans ilaç olarak ampisilinin (1 mg/mL) 32-45 mm aralığında bulunmuştur [67].

Antifungal Aktivite

A. unedo yaprak, gövde ve kök kısımlarının petrol eteri ekstresinden elde edilen saponifiye olmayan dietileter fraksiyonların antifungal etkisi araştırılmıştır. Yaprak ve kök fraksiyonlarının *Candida albicans*'a karşı MİK değerleri >2200 µg/mL, gövde fraksiyonunun ise 110 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan amfoterisin B'nin MİK değeri 15 µg/mL olarak belirlenmiştir [61].

A. unedo topraküstü kısımlarından elde edilen aseton:su (60:40), %95 etanol ve metanol ekstrelerinin *Candida tropicalis*'a karşı inhibisyon zon çapları sırasıyla 9, 13 ve 11 mm olarak bulunmuştur [63].

A. unedo meyvelerinin %80 etanol ekstresinin MİK değerleri *Aspergillus fumigatus*'a karşı 150 µg/mL, *Penicillium funiculosum*'a karşı 450 µg/mL ve *Candida crusei*'ye karşı 300 µg/mL olarak belirlenmiştir. Referans ilaç olarak ketokonazolün MİK değerleri sırasıyla 250, 200 ve 75 µg/mL olarak saptanmıştır [64].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin %0.3 konsantrasyonda *Aspergillus parasiticus*'a *karşı* %42.70 inhibisyon sağladığı belirlenmiştir [66].

A. unedo meyvelerinin etanol ekstresinin (200 mg/L) 15 µg/disk konsantrasyonda *Candida albicans*'a karşı inhibisyon zon çapı 10 mm ve referans ilaç olarak nistatinin (1 mg/mL) 38 mm olarak bulunmuştur [67].

Antiprotozoal Aktivite

A. unedo yapraklarının etil asetat ekstresinin *Trichomonas vaginalis*'e karşı çoğalmayı %100 engelleyici etkiyi 500 µg/mL'de ve referans ilaç metronidazolün 10 µg/mL'de gösterdiği tespit edilmiştir [68].

Antitüberküloz Aktivite

A. unedo yapraklarının etanol ekstresinin MİK değerleri *Mycobacterium aurum* A+'ya karşı 5.6 mg/mL, *Mycobacterium smegmatis* MC_2 ve *Mycobacterium bovis* PPI'ya karşı 6 mg/mL olarak tespit edilmiştir [69].

Antileişmanyal Aktivite

A. unedo yapraklarının hekzan, etanol ve su ekstrelerinin *Leishmania tropica*'ya karşı aktivitesinin araştırıldığı çalışmada en etkili bulunan etanol ekstresinin 100-500 µg/mL aralığında etkili olduğu tespit edilmiştir [70].

Sitotoksik Aktivite

A. unedo meyvelerinin %80 etanol ekstresinin küçük hücreli olmayan akciğer karsinom (NCI-H460), servikal karsinom (HeLa), hepatoselüler karsinom (HepG2) ve meme karsinom (MCF-7) hücre hatlarına karşı IC_{50} değerleri sırasıyla >400, 350, >400 ve 338 µg/mL olarak bulunmuştur. Referans ilaç olarak elliptisinin IC_{50} değerleri sırasıyla 1, 2, 1 ve 1 µg/mL olarak tespit edilmiştir [64].

A. unedo gövde, kabuk ve yaprak karışımından elde edilen aseton:su (60:40) ve etanol ekstrelerinin insan dermal fibroblast primer kültür hücrelerinde, kontrol grubuna kıyasla, hücre canlılığını azalttığı ve sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir [60].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin 0.9-29.6 µg GAE/mL konsatrasyon aralığında insan meme kanser hücre hattında (MDA-MB-231) hücre canlılığı üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir [71].

A. unedo meyvelerinden elde edilen ekstrelerin meme karsinom (MCF-7), küçük olmayan akciğer kanseri (NCI-H460), kolon karsinom (HCT-15), servikal karsinom (HeLa) ve hepatoselüler karsinom (HepG2) hücre hatlarında IC_{50} değerleri sırasıyla antosiyanince

zengin ekstre için 153, 38, 93, 143ve 129 µg/mL; antosiyanin olmayan fenolik bileşiklerce zengin ekstre için ise 238, 227, 122, 150 ve 168 µg/mL olarak belirlenmiştir. Ekstrelerin kanser olmayan karaciğer primer kültür (PLP2) hücre hattına karşı aktivite göstermediği (IC_{50} >400 µg/mL) tespit edilmiştir [53].

Antienflamatuvar Aktivite

A. unedo yapraklarından hazırlanan su ekstresinin iNOS ile intraselüler adhezyon molekülü-1 (iCAM-1) gibi bazı enflamatuvar genlerin ekspresyonunu azaltmanın yanında IFN-γ ilişkili STAT-1 ve IL-6 tarafından ortaya çıkarılan STAT 3 aktivasyonu üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır [72]. Bir başka çalışmada ise yine yaprak su ekstresinin antienflamatuvar etki mekanizması insan fibroblastları ve meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231 üzerinde, IFN-γ- tarafından ortaya çıkarılan STAT-1 inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir [71].

A. unedo meyvelerinden elde edilen %90 etanol ektresinin 0.1 mg/mL konsantrasyonda fare beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde sitokin ile indüklenmiş enflamatuvar cevaba karşı zayıf etki (>%70) gösterdiği ve hücre canlılığı üzerine orta derecede (%90-75 aralığında) etkili olduğu belirlenmiştir [73].

Antiproliferatif Aktivite

A. unedo meyve yapraklarının sulu etanol (50:50) ekstresinden elde edilen polifenolik bileşikler bakımından zengin fraksiyonların metalloproteinazları inhibe ederek (IC_{50}: 1.68±0.38 ve 1.31±0.17 µg GAE/mL) antiproliferatif etki gösterdiği saptanmıştır [74].

A. unedo meyvelerinden elde edilen %90 etanol ektresinin, insan mikrovasküler endotel hücreleri ile yapılan çalışmada 0.1 mg/mL konsantrasyonda orta derecede antiproliferatif aktivite (%30-50 aralığında) gösterdiği belirlenmiştir [73].

Antispazmodik Aktivite

A. unedo yapraklarından hazırlanan %70 etanol ekstresinin sıçan ileumunda spazmolitik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ekstrenin ileum spontan kasılma tonlarını doz bağımlı olarak düşürdüğü ve bu etkinin kalsiyum kanallarının blokajı ile meydana geldiği saptanmıştır. Antispazmodik etki yaprak içeriğinde bulunan flavonoit ve tanen gibi polifenolik bileşikler ile ilişkilendirilmiştir [75].

Antiparkinson Aktivite

A. unedo yaprak ve meyvelerinin %50 etanol ekstresinden hazırlanan ekstrenin *in vitro* simüle sindirim modeli sonucu elde edilen ürünün, parkinson hastalığına karşı etkisi, yanlış katlanma ve agregasyonunun rol oynadığı bilinen α-sinuklein (aSyn) sitotoksisitesine dayalı hücre modellerinde araştırılmıştır. Yaprakların maya ve insan hücrelerinde aSyn agregasyonunu ve H_2O_2 toksisitesini önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır [76].

Antihipertansif aktivite

0.1 µM noradrenalin kullanılarak kasılmış sıçan aortik halkalarına *A. unedo* yapraklarının su

ekstresinin (10^{-2} g/L) uygulanmasının endotel bağımlı vazodilatasyonda %66±5 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. Çalışmanın devamında yaprakların diklorometan, etil asetat metanol ve su ile ekstreleri hazırlanmış ve relaksasyon üzerine en etkili ekstrenin metanol ekstresi olduğu belirlenmiştir. Etkiden sorumlu bileşik grubunun araştırıldığı ileri analizlerde metanol ekstresinden elde edilen tananden zengin fraksiyonun güçlü vazorelaksan (%87±4) aktivite gösterdiği, metanol ekstresinden tanenlerin ayrılmasından sonra kalan ekstrede vazorelaksan aktivitenin (%42±8) anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir ($p<0.05$).Tanenlerin ayrılmasından sonra kalan metanol ekstresi yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) ile fraksiyonlarına ayrılmış ve kateşin gallat içeren fraksiyonun %77±3 oranında relaksasyon sağladığı tespit edilmiştir [77].

A. unedo kök ekstrelerinin (0.25 mg/mL) noradrenalin kullanılarak kasılmış sıçan aortik halkalarında karbakol benzeri relaksasyon sağladığı gösterilmiştir (A. unedo ekstresi: %77±4 ve karbakol:%75±3). A. unedo ekstresinin bu etkisinin endotelyum bağımlı olarak gerçekleştiği ve endotelyum çıkarıldığında bu etkinin sürmediği belirlenmiştir [78].

Antiürolitik Aktivite

A. unedo yaprak infüzyonu ve etanol:su (80:20) ekstresinin kalsiyum oksalat kristalizasyonuna karşı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kristal nükleasyonunun maksimum inhibisyon oranlarının infüzyon (6 g/L) için %69.41±0.24 ve etanol:su ekstresi (2 g/L) için %19.76±0.27 olduğu belirlenmiş ancak bu oranların pozitif kontrol olarak kullanılan potasyum sitrata (2 g/L) (%97.37±0.16) oranla daha zayıf olduğu bildirilmiştir ($p<0.05$). Kristal agregasyonunu inhibe etme açısından ise en etkili ekstrenin infüzyon olduğu (%93.92±2.61) ve potasyum sitrattan (%77.12±2.16) daha yüksek inhibisyon oranı gösterdiği kaydedilmiştir ($p<0.05$). Etanol:su ekstresi için kristal agregasyonunu maksimum inhibe etme oranı ise %45.16±3.02 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular *A. unedo* yaprak infüzyonunun lityazis tedavisinde ve kalsiyum oksalat kristallerinin oluşumundan korunmada etkili olabileceğine işaret etmektedir [79].

Antihemolitik Aktivite

*A. unedo'*nun yaprak ve meyvelerinin su ekstresinin antioksidan ve antihemolitik aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada yaprak ve meyve ekstresinin 2,2'-azobis(2-amidinopropan) dihidroklorit kullanılarak oksidatif hasar oluşturulan insan eritrositlerinde membran hemolizine karşı koruyucu etki gösterdiği (IC_{50} değerleri sırasıyla 0.062±0.002 mg/mL ve 0.430±0.091 mg/mL) ve lipit peroksidasyonunun yıkım ürünü olan malondialdehit düzeylerini düşürdüğü (IC_{50} değerleri 0.075±0.014 mg/mL ve 0.732±0.452 mg/mL) belirlenmiştir. İndirgeyici güç için EC_{50} değerleri sırasıyla 0.318 ± 0.007 mg/mL ve 2.894 ± 0.049 mg/mL; DPPH radikal süpürücü aktivite için ise 0.087±0.007 mg/mL ve 0.790±0.016 mg/mL olarak tespit edilmiştir [80].

Antiagregan Aktivite

A. unedo köklerinin su ekstresinin trombin ve adenozin difosfat (ADP) ile oluşturulan agregasyona karşı doza bağlı olarak etki gösterdiği belirlenmiştir. Trombin ve ADP için hesaplanan IC_{50} değerleri sırasıyla 6.19±0.55 ve 5.68±0.53 olarak bildirilmiştir [81].

A. unedo yapraklarının su, metanol ve etil asetat ekstrelerinin trombin ile oluşturulan platelet agregasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu ekstreler için IC_{50} değerleri sırasıyla 1.8±0.09 g/L, 0.7±0.08 g/L ve 0.7±0.08 g/L olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında metanol ekstresinden elde edilen tananlerin güçlü antiplatelet aktivite gösterdiği (%75.3±1.4 inhibisyon) belirlenmiş ve etkiden sorumlu temel bileşenlerin tananler olduğu belirtilmiştir [82].

A. unedo yapraklarının su, etil asetat veya dietil eter ekstrelerinin (0.015-1.5 mg/mL) trombinle (0.5 U/mL) uyarılan trombosit agregasyonunu azalttığı ve endojen ROS süpürücü aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *A. unedo* ekstreleri ile müdahalenin anti-agregan etkisinin kalsiyum mobilizasyonunu, ROS oluşumunu ve protein tirozin fosforilasyonunu azaltarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir [83].

Antidiyabetik Aktivite

A. unedo köklerinin α-amilaz ve α-glukozidaz enzim aktiviteleri üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, köklerin sulu ekstresinin IC_{50} değerleri α-amilaz için 730.15±0.25 µg/mL, α-glukozidaz aktivite için 94.81±5.99 µg/mL olarak belirlenmiştir. Standart olarak kullanılan akarbozun α-amilaz ve α-glukosidaz için IC_{50} değerleri ise sırasıyla 396.42±5.16 µg/mL ve 199.53 ±1.12 µg/mL olarak bulunmuştur [84].

A. unedo kök kabuklarının su ekstresinin (10 µg/mL-1 mg/mL) izole fare jejenumunda sodyum bağımlı glukoz transportunu doza bağlı olarak inhibe ettiği (IC_{50}: 216.8±4.1 µg/mL) ve maksimum etkinin 1 mg/mL dozda gerçekleştirdiği kaydedilmiştir [85].

5.2. *In vivo* Çalışmalar

Hepatoprotektif Aktivite

A. unedo yapraklarının su ekstresinin sıçanlarda karaciğer fonksiyonları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 200 mg/kg dozda serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) açısından kabul edilebilir sınırlarda biyouyumluluk tespit edilmiştir [86].

Antienflamatuvar Aktivite

A. unedo yapraklarından hazırlanan su ekstresinin fare plevral kavitesinde karragen ile indüklenen enflamasyonu zayıflattığı gösterilmiş, bu etkinin TNF-α ve IL-1 gibi proenflamatuvar sitokinlerin azaltılması, İNOS ve COX-2 aktivasyonun inhibisyonu, IL-6 üretimi düşüşü, nötrofil rekrutmanında artış ve özellikle STAT-3 aktivasyonun inhibisyonu ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir [72].

Antihipertansif Aktivite

A. unedo köklerinin su ekstresinin hipertansif sıçanlarda 6 hafta süreyle günlük 50 mg/kg ve 250 mg/kg dozlarında verilmesinin 4. hafta sonunda kuyruktan ölçülen sistolik kan basıncında düşüş sağladığı ($p<0.05$) ancak bu etkinin 6. haftada azaldığı belirlenmiştir. Altı haftalık *A. unedo* müdahalesi sonucunda, ölçülen kan basıncında, kalp atım hızında, kardiyak

barorefleks duyarlılığında, sempatik sinir ve renin-anjiyotensin sistem aktivitelerinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir [87].

A. unedo köklerinin ve yapraklarının su ekstresinin (250 mg/kg gün) 4 hafta süreyle, nitrik oksit eksikliğine bağlı hipertansiyon modeli oluşturmak üzere sıçanlara N^G-nitro-L-arjinin metil ester ile birlikte verilmesi sonucunda sistolik kan basıncındaki artışı engellediği, barorefleks hassasiyetini ve vasküler reaktiviteyi düzenlediği ve renal fonksiyonları normalleştirdiği gösterilmiştir. Kök ekstresinin ilave olarak ventriküler hipertrofiyi de azalttığı saptanmıştır [88].

Antidiyabetik Aktivite

A. unedo köklerinin su ekstresinin streptozosin-nikotinamid ile diyabet modeli oluşturulan farelere 4 hafta süreyle oral yoldan günlük 500 mg/kg olarak verilmesinin standart ilaç olan metformin (300 mg/kg) ile benzer şekilde açlık kan glukozunda anlamlı azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir [84].

A. unedo kök kabuklarının su ekstresinin (2 g/kg gün) sıçanlara 6 hafta süreyle verilmesinin oral glukoz toleransını iyileştirmede metformin (300 mg/kg gün) kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Hem *A. unedo*'nun hem de metforminin vücut ağırlığını azalttığı da kaydedilmiştir [85].

A. unedo köklerinin su ekstresinin (500 mg/kg) sıçanlara 1 g/kg oral glukoz yüklemesinden 30 dakika önce verilmesinin 60. ve 180. dakikadaki plazma glukozunu kontrol grubuna göre sırasıyla %21.1 ve %14.1 oranında azalttığı ($p<0.05$); intravenöz glukoz tolerans testinde ise glisemik durumda anlamlı bir etki oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada *A. unedo* köklerinin su ekstresinin sıçan jejenumunda glukoz absorbsiyonunu kontrol grubuna göre %31.6 oranında azalttığı belirlenmiştir ($p<0.05$) [89].

A. unedo köklerinin su ekstresinin streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanların içme suyuna 400 mg/L eklenerek 5 hafta süreyle verilmesinin plazma glukozunu kontrol grubuna göre %31.6 oranında azalttığı belirlenmiştir ($p<0.01$). Aynı çalışmada sulu ekstrenin (150 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulanmasının ise oral glukoz tolerans testi yanıtında anlamlı bir etki oluşturmadığı sonucuna varılmıştır [90].

5.3. Farmakokinetik özellikleri

İçeriğinde gallik asit ve elajik asit türevleri ile flavan-3-ol, flavonol, antosiyanin grubu bileşiklerin yer aldığı tespit edilen liyofilize *A. unedo* meyvelerinin tek doz 50 g olarak sağlıklı üç gönüllüye verilmesi sonucunda kanda 4 saatin sonunda kateşol, pirogallol ve metilpirogallol düzeylerinin maksimum seviyeye ulaştığı belirlenmiştir. Hidroksibenzoik asit, hidroksifenilpropiyonik asit ve hippürik asit düzeylerinin ise 12-24 saat aralığında maksimum seviyeye ulaştığı saptanmıştır. Kanda gallotanen, flavan-3-ol, elajik asit, flavonol ve antosiyanin türevi bileşikler ise tespit edilmemiştir. Fenolik bileşikler ile metabolitlerinin büyük bölümü idrarda saptanmıştır [91].

5.4. Toksisitesi

A. unedo meyvelerinin %80 etanol ekstresinin hepatotoksik etkisinin araştırıldığı çalışmada, sağlıklı domuz karaciğer hücrelerine (PLP 2) karşı meyve ekstresinin IC_{50} değeri >400 µg/mL ve antitümör ilaç olan elliptisinin IC_{50} değeri 3.2 µg/mL olarak saptanmıştır [64].

A. unedo yapraklarının etanol ekstresinin 6 mg/mL dozda sıçan peritoneal makrofajları üzerinde toksik etkiye sebep olmadığı belirlenmiştir [69].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin Lewis sıçanlara oral olarak 200 mg/kg dozda 14 gün boyunca verilmesi sonrası beyaz kan hücrelerinde meydana gelen DNA hasarının %10'un altında kalması sonucunda, genotoksisitesinin düşük olduğu ve kabul edilebilir sınırlar dahilinde yer aldığı belirtilmiştir [86].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin 200 µg/mL konsantrasyonda *in vitro* olarak insan periferik kan lenfosit kültürlerinde ihmal edilebilir seviyede DNA hasarı meydana getirdiği ve sitotoksik etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir [92].

A. unedo yapraklarının su ekstresinin sıçanlara 14 gün boyunca 200 mg/kg dozda oral olarak verilmesi sonucunda, serum kreatinin ve üre düzeylerinin takip edilmesi ile böbrek fonksiyonlarını bozucu bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca böbrek hücrelerinde DNA bütünlüğünün bozulmadığı gösterilmiştir [93].

6. SONUÇ

Bu çalışmada *Arbutus unedo* L.'nun botanik özellikleri, dünyada ve Türkiye'de yayılışı, etnobotanik kullanımı, kimyasal bileşimi ve aktivite çalışmalarını içeren araştırmalar tıbbi bitki monografları formatında derlenmiştir. Ülkemizde halk arasında tıbbi amaçla özellikle meyve ve yapraklarının kullanıldığı, çeşitli Akdeniz ülkelerinde ise köklerinden de geleneksel tedavide faydalanıldığı belirlenmiştir. Halk arasında meyvelerinin hipertansiyon, hiperkolesterolemi, gastrit ve idrar yolu rahatsızlıklarında; köklerinin hipertansiyon, hiperkolesterolemi, abdominal ağrı, diyabet, diyare ve idrar yolu rahatsızlıklarında; yapraklarının hipertansiyon, diyabet, romatizma, hemoroit, diyare ve idrar yolu rahatsızlıklarında; çiçeklerinin astımda kullanıldığı kaydedilmiştir. Özellikle meyve ve yaprak kısımlarının çalışıldığı *in vitro* ve *in vivo* araştırma sonuçlarına göre antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antihipertansif ve antidiyabetik aktivitesi ön plana çıkmakta ve etnobotanik kullanımları desteklemektedir. Aktivite çalışmalarında en fazla su ve etanol ekstrelerine yer verilmiş, genellikle polar fraksiyonları üzerinde araştırmalar yürütülmüştür. Halk arasındaki tıbbi amaçlı kullanıma ilişkin kayıtlara paralel birçok çalışma literatürde yer alsa da daha fazla sayıda *in vivo* ve klinik çalışmanın yapılması gerekmektedir. Bu sayede ülkemizde de yayılışı bulunan doğal bir kaynaktan standardize farmasötik ürün eldesine yönelik olarak araştırma geliştirme süreçlerinde önemli bir aşama kaydedilmiş olacaktır.

7. KAYNAKÇA

[1] Stevens PF. *Arbutus*. In: Davis, P.H. (ed.) Flora of Turkey and East Aegean Islands. Vol 6. Edinburgh University Press, 1978: 99-100.

[2] Torres JA, Valle F, Pinto C, et al. *Arbutus unedo* L. communities in southern Iberian Peninsula mountains. Plant Ecology. 2002; 160: 207-223.

[3] Bellikci Koyu, E. In: Öztürk, B., Ege, M.A. (ed.) Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı. 10 Mayıs 2019 tarihinde veritabanına Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalında erişildi.

[4] Jouad H, Haloui M, Rhiouani H, et al. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). Journal of Ethnopharmacology. 2001; 77: 175-182.

[5] Kızılarslan Ç, Özhatay N. An ethnobotanical study of the useful and edible plants of İzmit. Marmara Pharmaceutical Journal. 2012; 16: 194-200.

[6] Tuzlaci E, Sadikoğlu E. Turkish folk medicinal plants, part VI: Koçarli (Aydin) 2007.

[7] Tuzlaci E, Aymaz PE. Turkish folk medicinal plants, Part IV: Gonen (Balikesir). Fitoterapia. 2001; 72: 323-343.

[8] Özcan MM, Hacıseferoğulları H. The Strawberry (*Arbutus unedo* L.) fruits: Chemical composition, physical properties and mineral contents. Journal of Food Engineering. 2007; 78: 1022-1028.

[9] Ayaz FA, Kucukislamoglu M, Reunanen M. Sugar, non-volatile and phenolic acids composition of strawberry tree (*Arbutus unedo* L. var. *ellipsoidea*) fruits. Journal of Food Composition and Analysis. 2000; 13: 171-177.

[10] Fortalezas S, Tavares L, Pimpao R, et al. Antioxidant properties and neuroprotective capacity of strawberry tree fruit (*Arbutus unedo*). Nutrients. 2010; 2: 214-229.

[11] Öztürk B, Demiröz T, Özdemir S, et al. Türkiye'nin tıbbi bitkilerinin farmakope ve bitki monograflarındaki yeri ve önemi. Türk Farmakope Dergisi. 2018; 3: 10-30.

[12] Natural Resources Conservation Service. U.S. Department of Agriculture. 10 Mayıs 2019 tarihinde https://plants.usda.gov/ adresinden erişildi.

[13] Kew Science Royal Botanic Gardens. Plants of the World online. 13 Mayıs 2019 tarihinde http://www.plantsoftheworldonline.org/ adresinden erişildi.

[14] Babac MT. Possibility of an information system on plants of South-West Asia with particular reference to the Turkish Plants Data Service (TÜBİVES). Turkish Journal of Botany. 2004; 28: 119-127.

[15] Menendez-Baceta G, Aceituno-Mata L, Tardío J, et al. Wild edible plants traditionally gathered in Gorbeialdea (Biscay, Basque Country). Genetic Resources and Crop Evolution. 2011; 59: 1329-1347.

[16] Tardío J, Pardo-De-Santayana M, Morales R. Ethnobotanical review of wild edible plants in Spain. Botanical Journal of the Linnean Society. 2006; 152: 27-71.

[17] Hadjichambis A, Paraskeva-Hadjichambi D, Della A, et al. Wild and semi-domesticated food plant consumption in seven circum-Mediterranean areas. Int J Food Sci Nutr. 2008; 59: 383-414.

[18] Bonet MA, Valles J. Use of non-crop food vascular plants in Montseny biosphere reserve (Catalonia, Iberian Peninsula). Int J Food Sci Nutr. 2002; 53: 225-248.

[19] Gonzalez JA, Garcia-Barriuso M, Amich F. Ethnobotanical study of medicinal plants traditionally used in the Arribes del Duero, western Spain. Journal of Ethnopharmacology. 2010; 131: 343-355.

[20] Carrió E, Vallès J. Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). Journal of Ethnopharmacology. 2012; 141: 1021-1040.

[21] Cornara L, La Rocca A, Marsili S, et al. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). Journal of Ethnopharmacology. 2009; 125: 16-30.

[22] Novais MH, Santos I, Mendes S, et al. Studies on pharmaceutical ethnobotany in Arrabida Natural Park (Portugal). Journal of Ethnopharmacology. 2004; 93: 183-195.

[23] El-Hilaly J, Hmammouchi M, Lyoussi B. Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). Journal of Ethnopharmacology. 2003; 86: 149-158.

[24] Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, et al. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. Journal of Ethnopharmacology. 1997; 58: 45-54.

[25] Jman Redzic S. Wild edible plants and their traditional use in the human nutrition in Bosnia-Herzegovina. Ecology of Food and Nutrition. 2006; 45: 189-232.

[26] Gürdal B, Kültür Ş. The edible and miscellaneous useful plants in Marmaris (Southwest Turkey). Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University. 2014; 44: 69-78.

[27] Ertug F. Wild Edible Plants of the Bodrum Area (Mugla, Turkey). Turkish Journal of Botany. 2004; 28: 161-174.

[28] Dogan Y, Ugulu I, Durkan N. Wild edible plants sold in the local markets of izmir, turkey. Pakistan Journal of Botany. 2013; 45: 177-184.

[29] Koçyiğit M, Özhatay N. The wild edible and miscellaneous useful plants in Yalova province (Northwest Turkey). Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University. 2009; 40: 19-29.

[30] Tuzlaci E, Sadıkoglu E. Turkish folk medicinal plants, Part VI: Koçarlı (Aydın). Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University. 2007; 39: 25-37.

[31] Polat R, Satil F, Selvi S. Havran ve Burhaniye (Balıkesir) yörelerinde el sanatlarında yararlanılan bitkiler üzerine etnobotanik araştırmalar. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013; 29.

[32] Uysal İ, Onar S, Karabacak E, et al. Ethnobotanical aspects of Kapıdağ Peninsula (Turkey). Biological Diversity and Conservation. 2010; 3: 15-22.

[33] Satil F, Akçiçek E, Selvi S. Madra Dağı (Balıkesir/İzmir) ve çevresinde etnobotanik bir çalışma. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi. 2008; 1: 31-36.

[34] Sağıroğlu M, Olgaç E, Ertürk B, et al. An ethnobotanical survey from Şile (istanbul) and Karasu (Sakarya). Ot Sistematik Botanik Dergisi. 2012; 19: 93-104.

[35] Koyuncu O, Yaylacı ÖK, Tokur S. Geyve (Sakarya) ve çevresinin etnobotanik açıdan İncelenmesi. Ot Sistematik Botanik Dergisi. 2009; 16: 123-142.

[36] Alarcão-E-Silva MLCMM, Leitão AEB, Azinheira HG, et al. The *Arbutus* berry: studies on its color and chemical characteristics at two mature stages. Journal of Food Composition and Analysis. 2001; 14: 27-35.

[37] Barros L, Carvalho AM, Morais JS, et al. Strawberry-tree, blackthorn and rose fruits: Detailed characterisation in nutrients and phytochemicals with antioxidant properties. Food Chemistry. 2010; 120: 247-254.

[38] Aslantas R, Pirlak L, Güleryüz M. The nutritional value of wild fruits from the North Eastern Anatolia Region of Turkey. Asian Journal of Chemistry. 2007; 19: 3072-3078.

[39] Oliveira I, Baptista P, Malheiro R, et al. Influence of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruit ripening stage on chemical composition and antioxidant activity. Food Research International. 2011; 44: 1401-1407.

[40] Pawlowska AM, De Leo M, Braca A. Phenolics of *Arbutus unedo* L. (Ericaceae) Fruits: Identification of Anthocyanins and Gallic Acid Derivatives. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006; 54: 10234-10238.

[41] Pallauf K, Rivas-Gonzalo JC, del Castillo MD, et al. Characterization of the antioxidant composition of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruits. Journal of Food Composition and Analysis. 2008; 21: 273-281.

[42] Guimaraes R, Barros L, Duenas M, et al. Characterisation of phenolic compounds in wild fruits from Northeastern Portugal. Food Chemistry. 2013; 141: 3721-3730.

[43] Delgado-Pelayo R, Gallardo-Guerrero L, Hornero-Mendez D. Carotenoid composition of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruits. Food Chemistry. 2016; 199: 165-175.

[44] Pavlovic RD, Lakusic B, Doslov-Kokorus Z, et al. Arbutin content and antioxidant activity of some Ericaceae species. Pharmazie. 2009; 64: 656-659.

[45] Males Z, Plazibat M, Vundac VB, et al. Qualitative and quantitative analysis of flavonoids of the strawberry tree - *Arbutus unedo* L. (Ericaceae). Acta pharmaceutica. 2006; 56: 245-250.

[46] Males Z, Saric D, Bojic M. Quantitative determination of flavonoids and chlorogenic acid in the leaves of *Arbutus unedo* L. using thin layer chromatography. Journal of Analytical Methods in Chemistry. 2013; 2013: 385473.

[47] Carcache-Blanco EJ, Cuendet M, Park EJ, et al. Potential cancer chemopreventive agents from *Arbutus unedo*. Nat Prod Res. 2006; 20: 327-334.

[48] Kivcak B, Mert T, Demirci B, et al. Composition of the essential oil of *Arbutus unedo*. Chemistry of Natural Compounds. 2001; 37: 445-446.

[49] Kahrıman N, Albay CG, Dogan N, et al. Volatile constituents and antimicrobial activities from flower and fruit of *Arbutus unedo* L. Asian Journal of Chemistry. 2010; 22: 6437-6442.

[50] Seker M, Toplu C. Determination and comparison of chemical characteristics of *Arbutus unedo* L. and *Arbutus andrachnae* L. (family Ericaceae) fruits. Journal of Medicinal Food. 2010; 13: 1013-1018.

[51] Akay S, Alpak I, Yesil-Celiktas O. Effects of process parameters on supercritical CO2 extraction of total phenols from strawberry (*Arbutus unedo* L.) fruits: An optimization study. Journal of Separation Science. 2011; 34: 1925-1931.

[52] Albuquerque BR, Prieto MA, Vazquez JA, et al. Recovery of bioactive compounds from *Arbutus unedo* L. fruits: Comparative optimization study of maceration/microwave/ultrasound extraction techniques. Food Research International. 2018; 109: 455-471.

[53] Guimaraes R, Barros L, Calhelha RC, et al. Bioactivity of different enriched phenolic extracts of wild fruits from Northeastern Portugal: a comparative study. Plant Foods for Human Nutrition. 2014; 69: 37-42.

[54] Orak HH, Aktas T, Yagar H, et al. Effects of hot air and freeze drying methods on antioxidant activity, colour and some nutritional characteristics of strawberry tree (*Arbutus unedo* L) fruit. Food Science and Technology International. 2012; 18: 391-402.

[55] Ruiz-Rodríguez BM, Sánchez-Moreno C, De Ancos B, et al. Wild *Arbutus unedo* L. and Rubus ulmifolius Schott fruits are underutilized sources of valuable bioactive compounds with antioxidant capacity. Fruits. 2014; 69: 435-448.

[56] Pabuçcuoğlu A, Kıvçak B, Baş M, et al. Antioxidant activity of *Arbutus unedo* leaves. Fitoterapia. 2003; 74: 597-599.

[57] Oliveira I, Coelho V, Baltasar R, et al. Scavenging capacity of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaves on free radicals. Food and Chemical Toxicology. 2009; 47: 1507-1511.

[58] Erkekoglou I, Nenadis N, Samara E, et al. Functional teas from the leaves of *Arbutus unedo*: phenolic content, antioxidant activity, and detection of efficient radical scavengers. Plant Foods for Human Nutrition. 2017; 72: 176-183.

[59] Nenadis N, Llorens L, Koufogianni A, et al. Interactive effects of UV radiation and reduced precipitation on the seasonal leaf phenolic content/composition and the antioxidant activity of naturally growing *Arbutus unedo* plants. Journal of Photochemistry and Photobiology B. 2015; 153: 435-444.

[60] Andrade D, Gil C, Breitenfeld L, et al. Bioactive extracts from *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo* L. Industrial Crops and Products. 2009; 30: 165-167.

[61] Dib MA, Paolini J, Bendahou M, et al. Chemical composition of fatty acid and unsaponifiable fractions of leaves, stems and roots of *Arbutus unedo* and in vitro antimicrobial activity of unsaponifiable extracts. Natural Product Communications. 2010; 5: 1085-1090.

[62] Dib MEA, Allali H, Bendiabdellah A, et al. Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Arbutus unedo* L. Journal of Saudi Chemical Society. 2013; 17: 381-385.

[63] Ferreira S, Santos J, Duarte A, et al. Screening of antimicrobial activity of *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo* extracts. Nat Prod Res. 2012; 26: 1558-1560.

[64] Lopez CJ, Caleja C, Prieto MA, et al. Stability of a cyanidin-3-O-glucoside extract obtained from *Arbutus unedo* L. and incorporation into wafers for colouring purposes. Food Chemistry. 2019; 275: 426-438.

[65] Malheiro R, Sá O, Pereira E, et al. *Arbutus unedo* L. leaves as source of phytochemicals with bioactive properties. Industrial Crops and Products. 2012; 37: 473-478.

[66] Orak HH, Yagar H, Isbilir SS, et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial potential of strawberry tree (*Arbutus Unedo* L.) leaf. Food Science and Biotechnology. 2011; 20: 1249-1256.

[67] Salem IB, Ouesleti S, Mabrouk Y, et al. Exploring the nutraceutical potential and biological activities of *Arbutus unedo* L. (Ericaceae) fruits. Industrial Crops and Products. 2018; 122: 726-731.

[68] Ertabaklar H, Kivcak B, Mert T, et al. In vitro activity of *Arbutus unedo* leaf extracts against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2009; 33: 263-265.

[69] Asmae Eo, Amina CH, Hakima S, et al. Extra- and intracellular antimycobacterial activity of *Arbutus unedo* L. African Journal of Microbiology Research. 2012; 6: 1283-1290.

[70] Kivcak B, Mert T, Ertabaklar H, et al. In vitro activity of *Arbutus unedo* against *Leishmania tropica* promastigotes. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2009; 33: 114-115.

[71] Mariotto S, Ciampa AR, de Prati AC, et al. Aqueous extract of *Arbutus unedo* inhibits STAT1 activation in human breast cancer cell line MDA-MB-231 and human fibroblasts through SHP2 activation. Journal of Medicinal Chemistry. 2008; 4: 219-228.

[72] Mariotto S, Esposito E, Di Paola R, et al. Protective effect of *Arbutus unedo* aqueous extract in carrageenan-induced lung inflammation in mice. Pharmacological Research. 2008; 57: 110-124.

[73] The Local Food-Nutraceuticals Consortium. Understanding local Mediterranean diets: a multidisciplinary pharmacological and ethnobotanical approach. Pharmacological Research. 2005; 52: 353-366.

[74] Tavares L, Fortalezas S, Carrilho C, et al. Antioxidant and antiproliferative properties of strawberry tree tissues. Journal of Berry Research. 2010; 1: 3-12.

[75] Pavlovic DR, Brankovic S, Kovacevic N, et al. Comparative study of spasmolytic properties, antioxidant activity and phenolic content of *Arbutus unedo* from Montenegro and Greece. Phytotherapy Research. 2011; 25: 749-754.

[76] Macedo D, Jardim C, Figueira I, et al. (Poly)phenol-digested metabolites modulate alpha-synuclein toxicity by regulating proteostasis. Scientific Reports. 2018; 8: 6965.

[77] Legssyer A, Ziyyat A, Mekh H, et al. Tannins and catechin gallate mediate the vasorelaxant effect of *Arbutus unedo* on the rat isolated aorta. Phytotherapy Research. 2004; 18: 889-894.

[78] Ziyyat A, Mekhfi H, Bnouham M, et al. *Arbutus unedo* induces endothelium-dependent relaxation of the isolated rat aorta. Phytotherapy Research. 2002; 16: 572-575.

[79] Kachkoul R, Sqalli Houssaini T, El Habbani R, et al. Phytochemical screening and inhibitory activity of oxalocalcic crystallization of *Arbutus unedo* L. leaves. Heliyon. 2018; 4: e01011.

[80] Mendes L, de Freitas V, Baptista P, et al. Comparative antihemolytic and radical scavenging activities of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaf and fruit. Food and Chemical Toxicology. 2011; 49: 2285-2291.

[81] Mekhfi H, El Haouari M, Legssyer A, et al. Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology. 2004; 94: 317-322.

[82] Mekhfi H, ElHaouari M, Bnouham M, et al. Effects of extracts and tannins from *Arbutus unedo* leaves on rat platelet aggregation. Phytotherapy Research. 2006; 20: 135-139.

[83] El Haouari M, Lopez JJ, Mekhfi H, et al. Antiaggregant effects of *Arbutus unedo* extracts in human platelets. Journal of Ethnopharmacology. 2007; 113: 325-331.

[84] Mrabti HN, Sayah K, Jaradat N, et al. Antidiabetic and protective effects of the aqueous extract of *Arbutus unedo* L. in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic mice. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2018; 15.

[85] Mrabti HN, El Abbes Faouzi M, Mayuk FM, et al. *Arbutus unedo* L., (Ericaceae) inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rodents. Journal of Ethnopharmacology. 2019; 235: 385-391.

[86] Jurica K, Benkovic V, Sikiric S, et al. Liver function and DNA integrity in hepatocytes of rats evaluated after treatments with strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) water leaf extract and arbutin. Drug and Chemical Toxicology. 2018: 1-11.

[87] Ziyyat A, Boussairi E-H. Cardiovascular effects of *Arbutus unedo* L. in spontaneously hypertensive rats. Phytotherapy Research. 1998; 12: 110-113.

[88] Afkir S, Nguelefack TB, Aziz M, et al. Arbutus unedo prevents cardiovascular and morphological alterations in L-NAME-induced hypertensive rats Part I: cardiovascular and renal hemodynamic effects of *Arbutus unedo* in L-NAME-induced hypertensive rats. Journal of Ethnopharmacology. 2008; 116: 288-295.

[89] Bnouham M, Merhfour FZ, Legssyer A, et al. Antihyperglycemic activity of *Arbutus unedo*, *Ammoides pusilla* and *Thymelaea hirsuta*. Pharmazie. 2007; 62: 630-632.

[90] Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyyat A, et al. Antidiabetic effect of some medicinal plants of Oriental Morocco in neonatal non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. Human & Experimental Toxicology. 2010; 29: 865-871.

[91] Mosele JI, Macia A, Motilva MJ. Understanding of human metabolic pathways of different sub-classes of phenols from *Arbutus unedo* fruit after an acute intake. Food & Function. 2016; 7: 1700-1710.

[92] Jurica K, Brcic Karaconji I, Mikolic A, et al. In vitro safety assessment of the strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) water leaf extract and arbutin in human peripheral blood lymphocytes. Cytotechnology. 2018; 70: 1261-1278.

[93] Jurica K, Benkovic V, Sikiric S, et al. The effects of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) water leaf extract and arbutin upon kidney function and primary DNA damage in renal cells of rats. Nat Prod Res. 2018: 1-4.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 52-60
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

CYANUS SEGETUM HILL (GELİNTACI)

Serdar DEMİR, Şüra BAYKAN, Canan KARAALP*
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Erzene Mahallesi, 35100, Bornova-İzmir.
elmek*: canan.karaalp@ege.edu.tr

Geliş tarihi: 28.06.2019 / Kabul tarihi: 29.07.2019

ÖZET

Cyanus segetum Hill (sin. *Centaurea cyanus* L., *C. segetalis* Salisb.) genellikle kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde yayılış gösteren, mavi çiçekli, tek yıllık bir Asteraceae bitkisidir. Kurutulmuş çiçekleri Avrupa geleneksel tıbbında yoğun olarak göz inflamasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Anadolu'da da halk arasında gıda amaçlı ve ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı olarak kullanımı kayıtlıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla bitkinin antimikrobiyal, antioksidan, antienflamatuvar, sitotoksik, hemolitik ve gastroprotektif etkileri rapor edilmiştir. *C. segetum*'un ana kimyasal bileşik gruplarını antosiyaninler, flavonoitler ve flavonoit glikozitleri oluşturmaktadır. Bitkiden epoksilignanlar ve indol alkaloitleri de elde edilmiştir. Bu çalışmada gerek Avrupa gerekse Türkiye'de halk arasında yoğun kullanımı bulunan *C. segetum*'un botanik, kimyasal ve farmakolojik özelliklerinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Cyanus segetum*, *Centaurea cyanus,* Etnobotanik, Fitokimya, Biyoaktivite.

CYANUS SEGETUM HILL (CORNFLOWER)

ABSTRACT

Cyanus segetum Hill (syn. *Centaurea cyanus* L., *C. segetalis* Salisb.) is a blue flowered, annual Asteraceae plant which is distributed in temperate zones of Northern hemisphere. Dried capitulums are used in ocular enflammation therapies in Europe. In Anatolian folk medicine, the plant is used as food and antidiareic, appetizing, strenghten and expectorant agent. Antimicrobial, antioxidant, antiinflammatory, cytotoxic, hemolytic and gastroprotective activities of plant are reported up to now. Main phytochemical groups of *C. segetum* are anthocyanins, flavonoids and flavonoid glycosides. Epoxylignans and indol alkaloids are also isolated from plant. The aim of this study is to review the botanical, phytochemical and pharmacological properties of *C. segetum* which is traditionally used in Europe and Anatolia.

Keywords: *Cyanus segetum, Centaurea cyanus*, Ethnobotany, Phytochemistry, Bioactivity.

1. GİRİŞ

Cyanus Mill. (Asteaceae) cinsi Türkiye florasında dokuzu endemik olmak üzere 20 takson ile temsil edilmektedir. *Cyanus segetum* Hill (sin. *Centaurea cyanus* L., *C. segetalis* Salisb.) Avrupa ve Asya'da birçok ülkede yetişen, yoğun mavi renkli çiçeklere sahip tek yıllık otsu bir bitkidir. Türkiye'de Çatalca-Kocaeli, Ergene ve Güney Marmara bölümleri ile Ege Bölgesi'nde doğal yayılış göstermektedir [1]. Halk arasında farklı yörelerde gelintacı, dukkuk çiçeği, mavisüpürge çiçeği, peygamber çiçeği, taç çiçeği, mavikantaron ve tavşantopuğu olarak bilinen bitki İngilizce cornflower ve butcher's button, Almanca ise kornblume adları ile tanınır [2, 3].

Bitkinin çiçek, kapitulum ve yapraklarının gıda ve tedavi amaçlı (ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı) kullanımı kayıtlıdır [3]. C. segetum'un kurutulmuş çiçekleri (Cyani flos) Avrupa geleneksel tıbbında göz inflamasyonlarının tedavisinde kullanılan önemli bir drog olup, bitkinin halk arasında kolagog ve diüretik olarak kullanımı da mevcuttur [4]. Cyani flos drogu reseptakulum ve kaliksler hariç kurutulmuş çiçeklerden veya tüm çiçek durumundan hazırlanmakta olup, Alman E komisyonu monograflarında "onaylanmamış bitkiler" kategorisinde yer almaktadır [5, 6]. Bu monografta, çiçeklerinin ve çiçeklerinden hazırlanan preparatlarının, ateş düşürücü olarak, menstrüel düzensizliklerde ve vajinal kandidiyaziste kullanıldığı, ayrıca laksatif, tonik, diüretik, ekspektoran, karaciğer ve safra kesesi fonksiyonlarını uyarıcı etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Ancak 1989 yılına ait olan bu monografta, bu etkilerin kanıtlanmamış olduğu not düşülmüştür.

Bitki üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarla elde edilmiş olan ana sekonder metabolit grupları antosiyaninler, flavonoitler ve flavonoit glikozitleri, epoksilignanlar ve indol alkaloitleridir [4].

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* farmakolojik çalışmalar sonucunda çoğunlukla antioksidan, antienflamatuvar ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu saptanmıştır [7, 8].

Bu çalışmada, C. segetum bitkisinin botanik özellikleri ve yayılışı, halk arasındaki kullanımları, kimyasal özellikleri ile biyoaktivite çalışmaları derlenerek sunulmaktadır. Biyoaktif sekonder metabolitler içeren bu türün yeni bitkisel ürünlerin geliştirilmesinde önemli bir kaynak olabileceği düşünülmektedir.

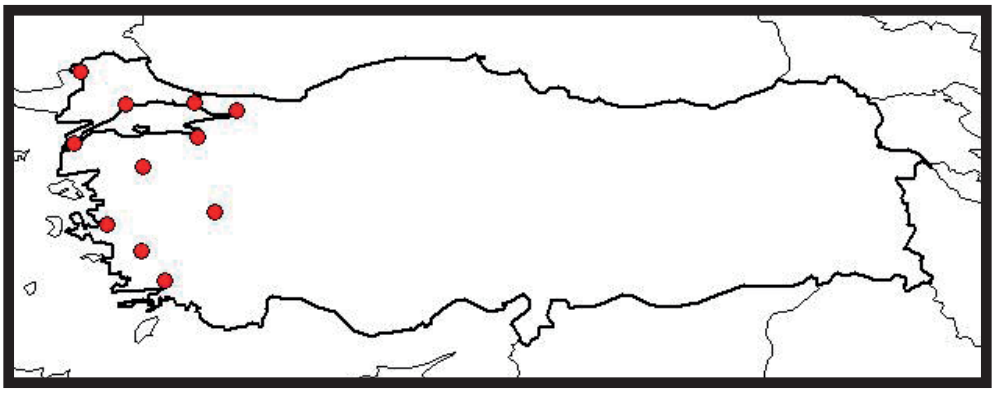
2. BOTANİK ÖZELLİKLERİ ve YAYILIŞI

C. segetum 15-60(-80) cm boyunda, tek yıllık bir bitkidir. Yapraklar seyrek olarak tüylü, alt yüzeyi ise tüysüzdür. Alt kısımda bulunan yapraklar lirat ve lanseolat, orta ve üst kısımdaki yapraklar ise linear-lanseolattan linear-filiforma kadar değişebilen şekillerdedir. Orta kısımdaki yaprakların her iki tarafında genellikle 1-2(-3) uzun ve sivri diş bulunurken, üst kısımdaki yaprakların kenarı tamdır. Kapitulum 10-16x5-10 mm boyutlarında, oblong ve huni şeklindedir. İnvolukrum braktelerinde, kahverengi veya siyahımsı kenarlı, 0.5-1 mm

dişli ek yapılar bulunmaktadır. Petaller mavi renkte olup, kapitulumun kenarında bulunan steril çiçekler kuvvetlice ışınsal olarak yayılmış 5-8 dişli (loblu) huni şeklindedir. Merkezde bulunan tüpsü çiçekler ise erdişidir ve singenezik stamenlerin oluşturduğu mavi-mor renkli, yay şeklinde kıvrılmış anter tüpleri belirgindir. Akenler 3-4 mm'dir. Papuslar birkaç sıralı taç şeklinde ve (1.5)2-3(-3.5) mm uzunluğundadır. Çiçeklenme dönemi 4-6. aylar olan bitki, çam ormanları, taşlı yamaçlar, tarla ve yol kenarlarında deniz seviyesinden 1500 m'ye kadar yayılış göstermektedir [9] (Resim 1).

Resim 1. *Cyanus segetum* (Foto: B. Öztürk).

C. segetum genellikle kuzey yarı kürenin ılıman bölgelerinde geniş yayılış gösteren bir bitkidir. Ülkemizde Kuzey, Kuzey-Batı ve Güney-Batı'da Edirne, Tekirdağ, Çanakkale, İstanbul, Kocaeli, Bursa, Balıkesir, İzmir, Uşak, Aydin ve Muğla illeri civarında yayılışı bulunmaktadır (Resim 2) [10].



Resim 2. *C. segetum* Türkiye'de yayılışı [10].

3. HALK ARASINDAKİ KULLANIMI

Ülkemizde *C. segetum*'un halk arasında kullanımına ilişkin kayıtlar "Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı" programı kullanılarak derlenmiştir [11]. Kırklareli ilinde bitkinin yaprakları pişirilerek yenmektedir. Taç çiçeği adı verilen bitkinin evlerde süs bitkisi olarak yetiştirildiği de kayıtlıdır [2]. Batı ve Güneybatı Anadolu'da yaygın olan bitkinin kurutulmuş çiçekleri, halk arasında %5'lik infüzyonları halinde ishal kesici, kuvvet verici, iştah açıcı ve göğüs yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır [3].

Manisa'da oğlan düğümü, düğüm, oğlan çiçeği, dağ karanfili, peygamber çiçeği olarak tanınan bitkinin çiçek, yaprak ve çiçek sapları infüzyon, dekoksiyon veya ezilerek lapa halinde sindirim sistemi rahatsızlıklarında, gaz sancısı, kabızlık, barsak spazmı ve hazımsızlık nedeniyle kullanılmaktadır. Üriner sistem rahatsızlıklarında da idrar söktürücü olarak, kum dökme, nefralji (böbrek ağrısı) ve böbrek yetmezliğinde, günde 1-2 bardak, 4-8 hafta süreyle kullanıldığı kayıtlıdır [12, 13].

Kırklareli, Babaeski'de mavi süpürge çiçeği adı verilen bitkinin çiçekleri ile hazırlanan infüzyonun dahilen böbrek rahatsızlığı, karaciğer hastalıkları, ishale karşı kullanıldığı kayıtlıdır. Göz ağrısında da haricen göz banyosu şeklinde uygulanmaktadır [14].

Bursa'da ise çiçek sapı ve kapitulumu dahilen idrar söktürücü, haricen katarakt ve saç dökülmesine karşı kullanılmaktadır [15, 16].

Denizli ve Muğla çevresinde peygamber çiçeği olarak tanınan bitkinin çiçekleri dahilen iştah açıcı ve tonik olarak; haricen ise cilt, göz hastalıklarına karşı ve saç bakımında kullanılmaktadır [17, 18].

Çanakkale, Ayvacık'ta çocuklarda idrar kaçırma sorunu için, peygamber otunun çiçekleri kaynatılarak, 30 gün boyunca her sabah 1 çay bardağı içirilmektedir [19].

1930'larda Polonya-Litvanya-Belarus sınır bölgelerinde kullanılan bitkiler arasında listelenmiş olan bitkinin göz enfeksiyonları, kolik, ülseröz yaralar, öksürük ve ödemde kullanılmış olduğu kayıtlıdır [20].

Bosna-Hersek'te bitkinin çiçekleri ile hazırlanan infüzyonun, dahilen karaciğer rahatsızlığında, haricen ise soğuk kompres halinde göz hastalıklarında kullanıldığı kayıtlıdır [21]. Kosova, Fas ve İtalya'da da bitkinin çiçeklerinden hazırlanan infüzyon veya dekoksiyon, göz banyosu halinde göz enfeksiyonlarında ve göz kızarıklığında kullanılmaktadır. Çiçeklerin saç bakımında da kullanıldığı belirtilmiş ve İtalya'da yaşlı kadınlar tarafından saça hafif mavi parlak bir renk vermek amacıyla kullanıldığı rapor edilmiştir [22, 23, 24].

4. KİMYASAL BİLEŞİMİ

C. segetum'un ana bileşik grupları antosiyaninler, flavonoitler ve flavonoit glikozitleri, epoksilignanlar ve indol alkaloitleridir.

Bitkinin çiçeklerine yoğun mavi rengini veren, protosiyanin adı verilen supramoleküler bir pigment bulunduğu belirlenmiştir. Metalo-antosiyanin kompleksi olan bu pigment; bir antosiyanin (siyanidin-3-*O*-(6-*O*-süksinilglukozit)-5-*O*-glukozit), bir flavon (apigenin-7-*O*-glukuronit-4′-*O*-(6-*O*-malonilglukozit) ile birlikte, bir Fe^{3+}, bir Mg^{2+} ve iki Ca^{2+} iyonlarını içermektedir [25].

Tüpsü mavi çiçeklerin ve kapitulumların ayrı ayrı analizinin yapıldığı bir çalışmada, çiçeklerin tokoferoller (α ve γ izoformları), organik asitler (sitrik ve süksinik asit) ve apigenin türevleri [özellikle apigenin-7-*O*-glukuronit-4′-*O*-(6-*O*-malonilglukozit)] bakımından, kapitulumların ise kinik, süksinik ve siringik asitler açısından daha zengin olduğu belirlenmiştir. Çiçeklerde antosiyanin olarak dört siyanidin türevi [siyanidin-3,5-di-*O*-glukozit, siyanidin-3-*O*-(6"-malonilglukozit)-5-*O*-glukozit, siyanidin-3-*O*-glukozit ve siyanidin-3-*O*-(6"-süksinilglukozit)-5-*O*-glukozit] bulunmuştur [26].

Bitkinin çiçeklerinde çeşitli fenolkarboksilik asitlerin (*cis/trans*-kafeik asit, *o/p*-hidroksifenilasetik asit, *p*-hidroksbenzoik ve *p*-kumarik asit, sinapik, protokateşik, klorojenik, vanilik, siringik, ferullik, salisilik ve benzoik asitler) bulunduğu rapor edilmiştir [27].

Bir diğer çalışmada bitkinin petallerinden hazırlanan optimize edilmiş sulu ekstrede ana bileşikler olarak klorojenik, kafeik, ferulik ve *p*-kumarik asitler, izokersitrin ve kumarin bulunduğu rapor edilmiştir [8].

Bitkinin toprak üstü kısımlarından kersetin, kemferol, izoramnetin, kersetin-7-*O*-β-D-glukozit, izoramnetin-7-*O*-β-D-glukozit, kemferol-7-*O*-β-D-glukozit, apigenin, luteolin, hispidulin, apigenin-7-*O*-β-D-glukozit, apigenin-4'-*O*-β-D-glukozit, luteolin-7-*O*-β-D-glukozit, apiin, luteolin-7-apioglukozit ile kafeik, klorojenik, neoklorojenik ve izoklorojenik gibi hidroksisinnamik asitler izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır [28].

Manisa Spil Dağı'ndan toplanan bitkinin toprak üstü kısımlarından izoramnetin-7-*O*-β-D-glukopiranozit ve apiin bileşikleri izole edilmiştir. Siringin, klorojenik asit ve apigenin varlığı ise İTK ile tespit edilmiştir. Ayrıca, ekstrelerde klorojenik asit, homoorientin, luteolin-3-*O*-glikozit ve luteolin-4-*O*-glikozit bulunduğu UBSK (Ultra basınçlı sıvı kromatografisi) metodu ile belirlenmiştir [29].

Bitkinin toprak üstü kısımlarından mikrodistilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağının GC ve GC/MS (Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi) analizi ile ana bileşiklerinin karvakrol (%25.5), hekzadekanoik asit (%6.4) ve karyofillen oksit (%2.8) olduğu saptanmıştır [30].

Bitkinin tohumlarından ise, iki epoksilignan bileşiği berkemol ve larisirezinol-4-*O*-β-D-glukopiranozit [31] ile indol alkaloitleri (moşamin, *cis*-moşamin, sentsiyamin, *cis*-sentsiyamin, moşamindol, moşamindolol) izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır [4,32].

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bitkinin çiçeklerinden ekstre edilen çoğunlukla galakturonik asit, arabinoz, glukoz, ramnoz ve galaktoz içeren polisakkarit fraksiyonunun, karragenan, zimosan ve kroton indüklü ödem modellerinde yapılan *in vivo* çalışmada antienflamatuvar aktivite gösterdiği, plazma hemolitik aktivitenin ve anafilatoksin aktivitenin inhibisyonu testleri sonucunda da antikoplementer aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır [7].

Bitkinin petallerinden hazırlanan sulu ekstrenin, antioksidan, A549 ve Caco-2 hücre hatları üzerinde düşük sitotoksik ve antiproliferatif (IC_{50} ve GI_{50} >900 µg/mL), ayrıca antihemolitik, antihipertansif [3.46 mg/mL optimize edilmiş ekstre ile 45.62% ± 1 ACE (Anjiyotensin I-dönüştürücü enzim) aktivitesinin inhibisyonu] ve antimikrobiyal (*Pseudomona aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, ve *Staphylococcus aureus* üzerinde MIC:<20 mg/mL) aktivite gösterdiği saptanmıştır [8].

Bitkinin petallerinden hazırlanan sulu metanol ekstresinin ve infüzyonun antioksidan ve antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş, hepatotoksisite testinde GI_{50} değeri >400 µg/ml olarak bulunmuştur [33].

Kosova'da yetişen *C. cyanus* toprak üstü kısımlarından farklı çözücülerle hazırlanan ekstrelerin *S. aureus* ve *E. coli* izolatları üzerindeki antibakteriyel aktivitelerinin agar disk difüzyon metodu ile incelendiği bir çalışmada, en etkili ekstrelerin su ve etil asetat ekstreleri olduğu belirlenmiştir [34].

C. cyanus'un, sıçanda stres indüklü ülser modelinde gastroprotektif aktivitesinin test edildiği bir çalışmada, toprak üstü kısımlarından hazırlanan polisakkarit ve polifenol fraksiyonlarının ayrı ayrı ve birlikte ranitidin'den daha yüksek etki sağladıkları saptanmıştır. Akut toksisite incelendiğinde maksimum tolere edilen dozun 1875 mg/kg'ın üzerinde olduğu belirlenmiştir [35].

Bitkinin toprak üstü kısımlarında bulunan total tiyofen içeriği 161 µg/g kuru bitki olarak belirlenmiştir. Buna bağlı olarak hassas kişilerde fototoksisiteye neden olabileceği belirtilmektedir [36].

6. SONUÇ

Bu çalışmada Türkiye'de doğal yayılış gösteren tıbbi bir bitki olan *C. segetum*'un halk arasındaki kullanımları, botanik, kimyasal ve farmakolojik özellikleri derlenmiştir. Yapılan fitokimyasal çalışmalarda bitkinin ana bileşik gruplarının antosiyaninler, flavonoitler ve flavonoit glikozitleri, epoksilignanlar ve indol alkaloitleri olduğu belirlenmiştir. Halk arasında çok farklı amaçlarla, özellikle gastrointestinal ve üriner sistem ile ilgili rahatsızlıklarda, ayrıca haricen cilt ve göz rahatsızlıklarında kullanılan bu tıbbi bitki ülkemizde tarım yapılan alanlarda yabani ot olarak da yayılış göstermekte ve bazen zirai mücadelesi yapılmaktadır. Yeni terapötik ajanların ve bitkisel ürünlerin geliştirilmesinde ülkemiz için önemli bir kaynak olarak değerlendirilebileceği düşünülen bitkinin, halk arasındaki kullanımlarının doğrulanabilmesi ve etkinliğinin kanıtlanabilmesi amacıyla ileri farmakolojik çalışmalar ve özellikle klinik araştırmalar yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

[1] Güner A. (ed.). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). İstanbul: ANG Vakfı, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, 2012: 154-156.

[2] Kültür Ş. An ethnobotanical study of Kırklareli (Turkey). Phytol. Balcan., 2008; 14(2): 279-289.

[3] Baytop, T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün), 2.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 316.

[4] Sarker SD, Laird A, Naha, L, Kumarasamy Y, Jaspars M. Indole alkaloids from the seeds of Centaurea cyanus (Asteraceae). Phytochemistry, 2001; 57: 1273–1276.

[5] Blumenthal M., et al.(eds), The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin: American Botanical Council, 1998.

[6] Öztürk B, Demiröz T, Özdemir S, Karaalp C. Türkiye'nin tıbbi bitkilerinin farmakope ve bitki monograflarındaki yeri ve önemi. Türk Farmakope Dergisi, 2018; 3(2): 10-30.

[7] Garbacki N, Gloaguen V, Damas J, et al. Anti-inflamatory and immunological effects of Centaurea cyanus flower-heads. J. Ethnopharmacol., 1999; 68: 235-241.

[8] Escher GB, Santos JS, Rossoa ND, et al., Chemical study, antioxidant, anti-hypertensive, and cytotoxic/cytoprotective activities of Centaurea cyanus L. petals aqueous extract. Food Chem. Toxicol., 2018; 118: 439–453.

[9] Wagenitz G, Centaurea L. in: Davis, P.H. Flora of Turkey and The East Aegean Islands, vol: 5, Edinburgh: Edinburgh University Press, 1975: 581.

[10] 28.06.2019 tarihinde http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1&tax_id=5560. adresinden erişildi.

[11] Bellikci Koyu, E. In: Öztürk B, Ege, MA. (ed.) Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı. 28.06.2019 tarihinde veritabanına Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalında erişildi.

[12] Sargın SA, Akçicek E, Selvi S, An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. J. Ethnopharmacol., 2013; 150(3): 860-874.

[13] Sargin SA, Selvi S, Lopez V, Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. J. Ethnopharmacol., 2015; 171: 64-84.

[14] Tuzlacı E, Alparslan DF, Turkish folk medicinal plants Part V: Babaeski (Kırklareli). İstanbul Ecz. Fak. Mec., 2007; 39: 11-23.

[15] Sarı AO, Oğuz B, Bilgiç A, Tort N, Güvensen A, Şenol SG, Batı Anadolu'da halk ilacı olarak kullanılan Asteraceae türleri. Anadolu, J. of AARI, 2008; 18(1): 1-15.

[16] Sarı A, Oğuz B, Bilgiç A, Tort N, Güvensen A, Şenol SG, Ege ve Güney Marmara bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. Anadolu, J. of AARI, 2010; 20(2): 1-21.

[17] Çelik A, Çiçek M, Uşak M, Denizli ve çevresinde yayılış gösteren bazı türlerin etnobotanik özellikleri. Denizli: I. Babadağ Sempozyumu, 1999, Pamukkale.

[18] Sayar A, Güvensen A, Özdemir F, Öztürk M, Muğla (Türkiye) ilindeki bazı türlerin etnobotanik özellikleri. OT Sistematik Botanik Dergisi, 1995; 2(1):151-160

[19] Uysal İ, Gücel S, Tütenocaklı T, Öztürk M, Studies on the medicinal plants of Ayvacık - Çanakkale in Turkey. Pak. J. Bot., 2012; 44: 239-344.

[20] Kujawska M, Klepacki P, Luczaj L. Fischer's Plants in folk beliefs and customs: a previously unknown contribution to the ethnobotany of the Polish-Lithuanian Belarusian borderland. J. Ethnobiol. Ethnomed., 2017; 13: 20.

[21] Redzic SS, The ecological aspect of ethnobotany and ethnopharmacology of population in Bosnia and Herzegovina. Coll. Antropol., 2007; 31(3): 869–890.

[22] Mustafa B, Hajdari A, Krasniqi F, Hoxha E, Ademi H, Quave CL, Medical ethnobotany of the Albanian Alps in Kosovo. J. Ethnobiol. Ethnomed., 2012; 8(6): 1-14.

[23] Boukhira S, Mansouri LEL, Bousta D, Ethnobotanical studies of some medicinal and cosmetic plants used in the province of Sefrou, Middle Atlas of Morocco. J. Ethnobiol. Trad. Med., 2013; 120: 661-670.

[24] Pieroni A, Quave CL, Villanelli ML, Mangino P, Sabbatini G, et al. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. J. Ethnopharmacol., 2004; 91: 331-344.

[25] Shiono M, Matsugaki N, Takeda K, Structure of the blue cornflower pigment. Nature, 2005; 436(7052): 791

[26] Lockowandta L, Pinela J, Roriza CL, et al., Chemical features and bioactivities of cornflower (Centaurea cyanus L.) capitula: The blue flowers and the unexplored non-edible part. Ind. Crops Prod., 2019; 128: 496–503.

[27] Murav'eva DA, Bubenchikova VN, Phenolcarboxylic acids of the flowers of Centaurea cyanus. Chem. Nat. Comp., 2007; 22: 102

[28] Litvinenko VI, Bubenchikova VN. Phytochemical study of Centaurea cyanus. Khim. Prir. Soedin., 1988; 6: 792-795.

[29] Tan G, Baykan Erel Ş, Demir S, et al., Centaurea cyanus L.'nin sekonder metabolitleri. Ankara Ecz. Fak. Derg., 2008; 37(4): 285-294.

[30] Karamenderes C, Demirci B, Baser KHC. Composition of essential oils of ten Centaurea L. taxa from Turkey. J. Ess. Oil Res., 2008; 20(4): 342-349.

[31] Shoeb M, Jaspars M, MacManus SM, Mjinda RRT, Sarker SD. Epoxylignans from the seeds of Centaurea cyanus (Asteraceae). Biochem. Syst. Ecol., 2004; 32: 1201-1204.

[32] Sarker SD, Savchenko T, Whiting P, Šik V, Dinan LN. Moschamine, cis-moschamine, moschamindole and moschamindolol: four novel indole alkaloids from Centaurea moschata. Nat. Prod. Letters, 1997; 9: 189-199.

[33] Pires TCSP, Diasa MI, Barrosa L, et al. Edible flowers as sources of phenolic compounds with bioactive potential. Food Res. Intern., 2018; 105: 580–588.

[34] Haziri A, Faiku F, Rudhani I, et al. Antibacterial activity of different extracts of Centaurea cyanus (L.) growing wild in Kosovo. Oriental J. Chem., 2017; 33(4): 1636-1641.

[35] Pirvu L, Bubueanu C, Panteli M, Petcu L, Coprean D, Centaurea cyanus L. polysaccharides and polyphenols cooperation in achieving strong rat gastric ulcer protection. Open Chem., 2015; 13: 910-921.

[36] Tosi B, Bonora A, Dall'Olio G, Bruni A, Screening for toxic thiophene compounds from crude drugs of the family Compositae used in Northern Italy. Phytother. Res., 1991; 5(2): 59-62.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 61-69
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

PICEA ORIENTALIS (L.) PETERM. (DOĞU LADİNİ)

Hatice Birgül ÖZÇELİK, İlkay ERDOĞAN ORHAN*
Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Emniyet Mah., 06330, Yenimahalle-Ankara.
elmek*: iorhan@gazi.edu.tr

Geliş tarihi: 24.07.2019 / Kabul tarihi: 08.08.2019

ÖZET

Picea orientalis (L.) Peterm. (Pinaceae) Türkiye'de "doğu ladini veya Kafkas ladini" olarak bilinen, yalnız Doğu Karadeniz Bölgesi'nde doğal yayılış gösteren ve özellikle odunu nedeniyle endüstriyel ve ekonomik öneme sahip bir ağaç türüdür. Diğer yandan reçinesi ve uçucu yağı nedeniyle halk arasında çeşitli hastalıklara karşı kullanılışı da olan tıbbi bir tür olan *P. orientalis* üzerinde, ormancılık bakımından çok sayıda araştırma olmasına rağmen, fitokimyasal ve biyolojik aktivite açısından yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Bitki üzerinde şu ana kadar yapılan araştırmalar genellikle uçucu yağ analizi ve az sayıda biyoaktivite (antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuvar ve yara iyi edici) çalışmalarını kapsamaktadır. Bu derlemede, *P. orientalis*'in botanik özellikleri, etnobotanik kullanımı ve yayılışının yanı sıra, bitki üzerinde yapılan fitokimyasal ve biyoaktivite çalışmaları hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar kelimeler: *Picea orientalis*, Doğu ladini, Reçine, Uçucu yağ, Biyoaktivite.

PICEA ORIENTALIS (L.) PETERM. (ORIENTAL SPRUCE)

ABSTRACT

Picea orientalis (L.) Peterm. (Pinaceae), known as "doğu ladini or Kafkas ladini" in Turkey which was distributed naturally only in the Eastern Black Sea region, is a tree species having industrial and economic importance due to its wood in particular. On the other hand, although many research from the view point of forestry is available on *P. orientalis* that is also a medicinal species because of its use by local people against various diseases for its resin and essential oil, number of phytochemical and biological activity studies is quite little. The research that have been performed up to date on this plant usually consist of essential oil analyses as well as a few bioactivity studies (antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory and wound healing). In the current review, information on botanical properties, ethnobotanic use, and distribution of *P. orientalis* along with phytochemical and bioactivity studies on this plant will be given.

Keywords: *Picea orientalis*, Oriental spruce, Resin, Essential oil, Bioactivity.

1. GİRİŞ

Picea orientalis (Pinaceae) ülkemizde "doğu ladini", İngilizce'de ise "Caucasian spruce veya oriental spruce" adlarıyla bilinmekte olup, dünyada ve ülkemizde ekonomik açıdan önemli ağaç türlerinden biridir. İlk defa ünlü Fransız botanikçi Joseph Pitton de Tournefort (1656-1708) tarafından Kuzey Anadolu dağlarında keşfedilmiştir [1]. *P. orientalis*'in sinonimleri, *Abies orientalis* (L.) Poir., *Abies wittmanniana* Voss, *Picea withmanniana* Carrière, *Picea wittmanniana* Fisch. ex Gordon, *Pinus orientalis* L., *Picea orientalis* f. *atrovirens* Schelle, *Picea orientalis* var. *aurea* Otto, *Picea orientalis* f. *aurea* (Otto) Beissn., *Picea orientalis* f. *aureospicata* Beissn., *Picea orientalis* var. *longifolia* Ledeb., *Picea orientalis* var. *nana* Carrière, *Picea orientalis* f. *nana* (Carrière) Rehder ve *Picea orientalis* f. *nutans* Schelle'dir [2, 3].

Ağacın lifli yapısı ve zengin lignin içeriği nedeniyle odunundan odun hamuru yapımında ve kâğıt ile mobilya endüstrisinde faydalanılmakta, park ve bahçelerde süs bitkisi olarak yetiştirilmekte, ayrıca özellikle taşıdığı uçucu yağ ve reçine nedeniyle halk tıbbında kullanımına bağlı olarak tıbbi bitki olarak da değerlendirilmektedir [2-7]. Ayrıca bitkinin zengin lignin içeriği nedeniyle kompozit yapımı ile biyofuel elde edilmesinde kullanılabileceği de bildirilmiştir [8]. Doğu Karadeniz bölgesinde yaşı 450-500 yıl arasında değişen yaklaşık 15 adet doğu ladini anıt ağaç statüsü ile kayıt altına alınmıştır [9]. Diğer yandan, *P. orientalis* genellikle ormancılık açısından incelenmiş olup, üzerinde oldukça az sayıda fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışması bulunmaktadır.

2. *PICEA ORIENTALIS*'İN BOTANİK ÖZELLİKLERİ VE YAYILIŞI

P. orientalis yaklaşık 35-50 m'ye kadar uzayabilen, tepesi piramit şeklinde ve dallanması yoğun, yaprak dökmeyen, monoik bir ağaçtır [10]. Genç filizleri salgılı ve yumuşak tüysüdür. Gövde kabuğu gri, düz ve çatlak şekildedir. Ağaçta sadece uzun sürgünler bulunur, iğne yaprakları 1 mm eninde, 7-8 mm boyunda, küt, koyu yeşil, dört köşeli, tepesi sivrimsi-yuvarlağımsı ve sürgüne yatık şekilde olup, üstte 1-2, altta ise 3-4 mum çizgi bulunur, yaprak kopartıldığında tırnak şeklinde bir iz bırakması ile tanınır [2, 10]. Dişi çiçek bir önceki yıla ait sürgünün ucunda, erkek çiçek ise bir evvelki yıla ait sürgünlerde bulunan iğne yaprakların koltuğunda yer alır. Genç kozalaklar menekşe-mor renklidir. Olgun kozalaklar elipsoit olup, 5-8 cm uzunluğunda, aşağıya doğru sarkıktır ve olgunlaştığında dahi açılmadan düşer. Kozalak pulları kahverengidir. Tohumlar koyu renkli ve ters yumurtamsıdır.

Doğu ladininin doğal habitatı doğu Karadeniz bölgesi ve Kafkaslar ile Amerika Birleşik Devletleri'nin Rocky Dağları civarı olup, 40° 23' - 43° 50' Kuzey enlemleri ile 37° 40' - 44° 13' Doğu boylamları arasında yerel bir yayılış alanına sahiptir [11]. Orman içinde genellikle baskın bir ağaç türü olup, ülkemizde Ordu, Giresun, Trabzon, Artvin ve Rize başta olmak üzere Doğu Karadeniz bölgesinde doğal olarak yayılış göstermektedir [10].

3. ETNOBOTANİK KULLANIMI

P. orientalis'in odun kısmının Şanlıurfa ve Antakya'da saz, kanun ve ud gibi müzik aletlerinin yapımında kullanıldığı kayıtlıdır [12, 13]. Rize civarında ise halk arasında "karaçam" olarak bilinen ağacın reçinesi iltihaplı yaraların tedavisinde kullanılmaktadır [14]. Bitkinin reçine ve odun kısmından hazırlanan dekoksiyonun ülkemizde dâhilen mide ülserine karşı kullanımı bildirilmiştir [15]. *P. orientalis* Trabzon civarında halk arasında "doruk ağacı veya çam" olarak bilinmekte, çırasının yanı sıra, yara ve berelere, cilt hastalıklarına, diyabet ve ülsere karşı kullanılmaktadır [16]. Giresun civarında bitkinin reçine ve stamenlerinin kas ağrısı, mide ağrısı ve akciğer hastalıkları ile iltihaplara karşı kullanıldığı bildirilmiştir [17]. Ülkemizde yetişen Gymnospermae türlerinin etnobotanik kullanımına dair yayınlanan bir derleme çalışmasında, bitkinin peptik ülser, parazitik hastalıklar, tüberküloz, zatürre, akciğer yetmezliği, yanık ve egzamaya karşı kullanıldığı bildirilmiştir [18]. Gürcistan'da bitkinin odununun halk arasında bazı el aletlerinin yapımında, besin olarak ve yaprak, polen ile reçinesinin bronşit ile yaralara karşı kullanımı kayıtlıdır [19, 20]. İran halk tıbbında ise "senobar" adıyla bilinen *P. orientalis*'in odunundan elde edilen külün ve dumanının insektisit amaçla kullanıldığı kayıtlıdır [21].

4. FİTOKİMYASAL BİLEŞİMİ

P. orientalis bitkisinin terpenleri üzerinde 1982 yılında Schmidt ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada, bitkinin oleorezin kısmında gaz-sıvı kromatografisi (GSK) ile monoterpenler olarak α-pinen (%19.3), β-pinen (%38.7), limonen (%15.9), β-fellandren (%14.5), Δ^3-karen (%6.8), mirsen (%2.5) ve kamfen (%2.2) tespit edilmiştir [22]. GSK ve proton NMR spektrumu kullanılarak bitkide teşhis edilen seskiterpenler ise karyofillen (%52), α-kopaen (%21), α-humulen (%10), α-muurolen (%7.5), sibiren (%2.2), δ-kadinen (%2.4) ve longifolen (%0.9) olarak bildirilmiştir. Bitkinin oleorezininden kolon kromotagrafisi ile oksijenli diterpenler olarak izopimarinal, pimarinal, dehidroabietinal, *cis*-abietinol, izopimarinol ve metil 15-hidro-dehidroabietat; diterpen hidrokarbonlar olarak ise pimaradien, izopimaradien ve dehidroabietadien izole edilmiştir. Torul ve Demirbaş tarafından yapılan benzer çalışmalarda; *P. orientalis*'in taze kesilmiş dallarından Soxhlet ekstraksiyonu ve aseton ile süperkritik ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak ekstreler elde edilmiş, kolon kromatografisi ve GSK yöntemleri ile analiz edilmesiyle; *P. orientalis*'te yaklaşık %79.76 oranında monoterpen hidrokarbonlar (başlıcaları α-pinen, β-pinen, limonen, β-fellandren ve kamfen), %1.88 monoterpen alkol, %7.84 seskiterpen hidrokarbonlar (başlıcaları kopaen, ß-karyofillen, humulen ve α-muurolen) ve %10.52 teşhis edilemeyen seskiterpen ve diterpenler bulunduğu tespit edilmiştir [23, 24]. *P. orientalis*'in genç ve yaşlı gövde kabuğu ile kozalaklarından elde edilen elde edilen oleorezin örneklerinin gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GK-KS) ile analizi; kozalaktaki ana bileşiğin abietik asit (%21.4) olduğuna işaret etmiştir. Ancak taze örneklerden elde edilen oleorezinlerde pimarik asit bulunamamıştır [25]. Δ^3-Karen (%14.1) gövde kabuğu reçinesinde başlıca bileşen olarak, kozalak reçinesinde ise eser miktarda tespit

edilmiştir. Yaşlı gövde kabuğu ile kozalakların reçinesi sırasıyla %66.2 (%18.4'ü dehidroabietik asit) ve %62.4 (%32.2'si abietik asit) oranında reçine asitleri saptanmıştır. Yaşlı örneklerde ise minör bileşikler olarak lignanların varlığı bildirilmiştir. Hafızoğlu ve ark. lipofilik bileşiklerin (yağ asitleri, reçine asitleri ve steroller) *P. orientalis*'in odun kısmında %0.4-0.6, gövde kabuğunda ise %4.8 – 6.4 oranında bulunduğunu saptamışlardır [26].

P. orientalis bitkisinin fitokimyası üzerinde yapılan çalışmaların başında uçucu yağına dair analizler gelmektedir. Trabzon'dan toplanan *P. orientalis* örneğinin uçucu yağı %0.36 verimle (a/a) elde edilmiş ve GK-KS yöntemi ile analiz edilmiştir [27]. Buna göre uçucu yağın bileşiminde (%100); α-pinen %23.41, kamfen %1.13, 2,4 (10)-tuyadien %0.41, β-pinen %32.67, β-mirsen %2.50, Δ^3-karen %0.13, *p*-simen %0.45, *p*-simenen %0.16, limonen %14.99, α-terpinolen %0.19, perillen %0.15, α-kamfolen aldehit %0.43, 4-asetil-1-metilsiklohekzen %0.04, *trans*-pinokarveol %2.62, *cis*-verbenol %0.07, *trans*-verbenol %0.16, *p*-menta-1,5-dien-8-ol %0.28, pinokarvon %0.75, borneol %0.40, *p*-menta-1,5-dien-8-ol %0.72, 4-terpineol %0.29, α-terpineol %0.77, mirtenal + mirtenol %3.02, verbenon %0.27, *trans*-karveol %0.30, timol metil eter %0.04, karvon %0.24, bornil asetat %1.94, α-kopaen %0.91, β-karyofillen %1.35, α-humulen %0.42, γ-muurolen %0.03, germakren-D %0.12, α-muurolen %0.29, *trans*-kalamenen + Δ-kadinen %0.12, *cis*-α-bisabolen %0.07, karyofillen oksit %2.16, humulen epoksit %0.36, α-muurolol %0.02, manoil oksit %0.12, palustradien %0.10, 18-norabieta-8,11,13-trien %0.28, abieta-8,11,13-trien %0.27, abieta-7,13-dien %1.11, neoabietadien %0.10, palustral %0.05, dehidroabietal %0.06, abietal %0.55 ve neoabietal %0.55 oranında tespit edilmiştir.

Özgenç ve ark. tarafından ülkemizde yetişen *P. orientalis*'in gövde kabuğundan elde edilen uçucu yağın bileşimi, GK-KS ile katı faz mikroekstraksiyon (solid phase microextraction/ SPME) yöntemi kullanılarak aydınlatılmış, bileşiminde bulunan başlıca monoterpenler ve aromatik bileşikler; α-pinen %3.7, kamfen %1.8, β-pinen %1.9, δ-3 karen %2.6, *o*-simen %8.0, *o*-simenen %3.9, *p*-simenen %7.5, limonen %8.2, terpinen %0.8, α-kamfolenal %0.5, simen-8-ol %9.3, *p*-simen-7-ol %3.5, α-terpineol %4.2, verbenon %0.8, kumin aldehit %0.5, karvon %0.3, timokinon %0.6, fellandral %0.1, bornil asetat %2.1, kopaen %3.5, aromadendrin %5.3 ve allo-aromadendrin %0.4 olarak teşhis edilmiştir [28].

2003 yılında Balaban ve Uçar tarafından yayınlanan bir çalışmada, *P. orientalis* odunundaki uçucu asitlerin miktarı asetik asit ve formik asit üzerinden yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak tayin edilmiş ve ikisinin toplamı %1.3 olarak bulunmuştur [29]. Bitkinin tohumlarından elde edilen lipofilik ekstrede GK-KS tekniği ile reçine hidrokarbonları %0.204 (18-norabieta-8,11,13-trien %0.00520, abieta-8,11,13-trien %0.159, abieta-7,13-dien %0.0402); reçine aldehitleri %0.582 (dehidroabietal %0.114, abietal %0.410, neoabietal %0.0577); reçine alkolleri %0.632 (tunbergol %0.0253, dehidroabietol %0.09, abietol %0.422, neoabietol %0.0948); reçine asitleri %5.74 (*epi*-juvabion %0.0205, sekodehidroabietik asit

%0.00641, sandarakopimarik asit %0.216, izopimarik asit %0.0801, palustrik asit %0.386, levopimarik asit %0.0481, dehidroabietik asit %0.961, abietik asit %2.40, neoabietik asit %0.350, 7-hidroksidehidroabietik asit %0.295, monohidroksidehidroabietik asit %0.458, monohidroksi rezin asit 2 %0.517); reçine esterleri %0.143 (metil dehidroabietat %0.0468, metil abietat %0.0732, metil neoabietat %0.0225); yağ alkolleri %0.909 (tetrakozanol %0.195, hekzakozanol %0.0917, oktakozanol %0.0213, nonakozan-10-ol %0.484, nonakozano-5,10-diol %0.084, triakontanol %0.0325); steroller %1.09 (kolesterol %0.226, kampesterol %0.100, β-sitosterol %0.759); tokoferoller (sadece β-tokoferol) %0.0119; serbest yağ asitleri %1.08 (miristik asit (14:0) %0.0147, pentadekanoik asit (15:0) %0.00471, palmitik asit (16:0) %0.157, heptadekanoik asit (17:0) %0.0221, linolenik asit (*cis*18:3) %0.0758, linoleik asit (*cis* 9,12-18:2) %0.345, oleik asit (*cis* 9-18:1) %0.288, stearik asit (18:0) %0.0208, behenik asit (22:0) %0.0478, lignoserik asit (24:0) %0.109) ve yağ asitleri monogliseritlerinden eikosanoik asit monogliserit %0.0961, dokosanoik asit monogliserit %0.208, tetrakosanoik asit monogliserit %0.216; digliseritler %2.48; steril esterler %1.71 ve trigliseritler ise %33.7 olarak bildirilmiş ve böylece ekstrenin toplam bileşiminin %48.8'i aydınlatılmıştır [7].

Norveç'te yetişen *Picea* türlerinin stilben glikozitleri üzerinde yapılan bir çalışmada, *P. orientalis*'in sadece iğne yapraklarında eser miktarda stilben türevi bileşikler (astringin ve izorapontin) olduğu bildirilmiştir [30]. Türkiye'de yetişen örneğinin kabuklarında da izolarisirezinol ve matairezinol adlı lignanlar tespit edilmiştir [26]. Ayrıca Artvin ve Trabzon'dan toplanan doğu ladini kabuklarında selüloz, tanen (gallo- ve elajitanenler) ile antosiyaninler bulunduğu da belirlenmiştir [31]. Konifer türlerinin fenolik bileşenleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise Trabzon'dan toplanan *P. orientalis* örneğinin kozalaklarından hazırlanan aseton:su (1:1) ekstresinde GK-KS yöntemi ile %0.36 oranında 4-hidroksisinnamik asit ile %0.18 oranında taksifolin bulunduğu belirlenmiştir [32].

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Antimikrobiyal aktivite

In vitro çalışmalar

Rize – İkizdere'den (1800 m) toplanan *P. orientalis* örneğinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Streptococcus* sp., *Pseudomonas fluorescens* IMG 24, *B. cereus* FMC 19, *Klebsiella pneumoniae* FMC 5, *Listeria monocytogenes* Scoot A, *Staphylococcus aureus* Cowan, *Enterobacter aerogenes* CCM 2531 ve *Micrococcus luteus* LA 2971 adlı bakteri suşları ile *Saccharomyces cerevisiae* UGA 102 adlı mikrofungus suşuna karşı disk difüzyon yöntemi kullanılmak suretiyle 6 ve 10 µg konsantrasyonlarda 6 mm çapındaki disklere emdirilerek taranmış ve sonuçlar inhibisyon zon çapı üzerinden değerlendirilmiştir [33]. Buna göre uçucu yağ, *E. coli*'ye karşı herhangi bir inhibisyona yol açmamış; *E. aerogenes*, *S. aureus*, *L.*

monocytogenes ile *K. pneumoniae*'ye karşı referanstan (streptomisin sülfat) daha yüksek, diğer suşlara karşı ise referansa göre daha düşük inhibitör göstermiştir. Eryılmaz ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise, bitkinin uçucu yağı *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA), *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* RSKK 574 ile *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı yine disk difüzyon yöntemi ile denenmiş, referans olarak kullanılan ampisilin ve siproflokzasin (inhibisyon zon çapları sırasıyla 32 ve 22 mm) ile mukayese edildiğinde, *B. subtilis* ile *C. albicans*'a hiç etki göstermemiş, diğerlerine ise 7 ve 8 mm inhibisyon zon çaplarına yol açarak zayıf antimikrobiyal etki göstermiştir [34]. Trabzon'dan (Altındere) toplanan *P. orientalis*'in yaprak, odun ve kozalaklarından hazırlanan ekstrelerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyal etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiş ve odun kısmının ekstresinin bahsigeçen suşa karşı %96 inhibisyon gösterdiği ve minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 100 µg/mL'den küçük olduğu belirlenmiştir [35].

5.2. Antioksidan aktivite

In vitro çalışmalar

P. orientalis kozalaklarının antioksidan ve antiradikal etkisi, Fe^{3+} – Fe^{2+} indirgeme kapasitesi, Cu^{2+}-Cu^{+} indirgeme kapasitesi (Cuprac yöntemi), 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikal süpürücü aktivite yöntemleri ile incelenmiştir [36]. Elde edilen sonuçlara göre; kozalak demir ve bakır indirgeme (Cuprac) yöntemlerinde referanslara (α-tokoferol, troloks, bütilhidroksianisol ve bütilhidroksitoluen) göre düşük etki gösterirken, bitkinin kozalağında (λ_{450}= 0.410 ± 0.007) sadece Cuprac yönteminde referanslardan sadece α-tokoferole (λ_{450}= 0.563 ± 0.007) yakın etki saptanmıştır. Diğer yandan DPPH ve ABTS radikallerine karşı süpürücü etkisi de referanslardan daha düşük bulunmuştur. Diğer referans olan troloksun DPPH ve ABTS radikaline karşı IC_{50} değerleri sırasıyla 7.62 ve 11.72 µg/mL iken, bitkinin kozalağının IC_{50} değerleri sırasıyla 24.75 ve 13.42 µg/mL olarak bulunmuştur.

5.3. Anti-enflamatuvar ve yara iyi edici aktivite

In vivo çalışmalar

Bartın'dan toplanan *P. orientalis*'in kozalaklarından elde edilen uçucu yağın anti-enflamatuvar etkisi Swiss albino cinsi farelerde asetik asit-nedenli kapiller geçirgenlik modeli (Whittle modeli) ve yara iyi edici etkisi Sprague-Dawley cinsi sıçanlarda lineer insizyon ve dairesel eksizyon yara modelleriyle incelenmiş, bitkinin kozalak uçucu yağı istatistiksel olarak anlamlı anti-enflamatuvar ve yara etki göstermemiş, hatta yara iyileşme sürecini de uzattığı bildirilmiştir [37].

6. SONUÇ

Ülkemizde genellikle "doğu ladini" olarak bilinen ve Doğu Karadeniz bölgesinde doğal olarak yetişen *P. orientalis* ormancılık endüstrisi açısından çok önemli bir ağaç türü olmasının yanı sıra, tıbbi öneme de sahiptir. *Picea* genusunun başka bir türü olan *Picea abies* L. (Norveç ladini) üzerinde *P. orientalis* ile mukayese edildiğinde fitokimyası ve biyolojik aktiviteleri açısından çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak özellikle odunu, uçucu yağı ve reçinesi nedeniyle ülkemizde ve Kafkaslarda hem etnobotanik, hem de halk tıbbında kullanımı olan bu tür üzerinde maalesef yapılan fitokimyasal ve biyolojik aktivite sayısı çok azdır. O nedenle bitki üzerinde bu bakımdan daha fazla araştırma yapılarak tıbbi öneminin açığa çıkarılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

[1] Kayacık H. The distribution of *Picea orientalis* (L.) Carr. Kew Bulletin 1955; 10(3): 481-490.

[2] Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Khutsishvili M, Maisaia I, Sikharulidze S, Tchelidze D, Paniagua Zambrana NY, Bussmann RW. *Picea orientalis* (L.) Peterm. Pinaceae. In: Bussmann R. (ed) Ethnobotany of the Caucasus - European Ethnobotany, Cham: Springer, 2017: 479-483.

[3] 24.07.2019 tarihinde http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=PICEA+ORIENTALIS+ adresinden erişildi.

[4] Ay N, Şahin H. Doğu Ladini [*Picea orientalis* (L.) Link.] öz odun ve diri odununun iç morfolojik özelliklerinin incelenmesi. Turkish Journal of Agriculture and Forestry 1998; 22: 203-207.

[5] Şahin H. Doğu ladini (*Picea orientalis* (L.) Link.) odununda bazı organik çözücülerin geçit aspirasyonu üzerindeki etkilerinin incelenmesi. Kafkas Üniversitesi Artvin Orman Fakültesi Dergisi 2003; 1-2: 52-62.

[6] Eroğlu E, Acar C. Visual landscape character of oriental spruce (*Picea orientalis* (L.) Link.) mountain forests in Turkey. Journal of Environmental Engineering and Landscape Management 2011; 19(3): 189-197.

[7] Wajs-Bonikowska A, Smeds A, Willför S. Chemical composition and content of lipophilic seed extractives of some *Abies* and *Picea* species. Chemistry & Biodiversity 2016; 13: 1194-1201.

[8] Çeliktaş MS, Yağlıkçı M, Khosravi Maleki F. Subcritical water extraction derived lignin for creation of sustainable reinforced composite materials. Polymer Testing 2019; 77: Article number 105918.

[9] Akbulut S, Sakıcı OE, Özkan ZC. Hemşin yöresinde iki anıt doğu ladini (*Picea orientalis* (L.) Link.). Kafkas Üniversitesi Artvin Orman Fakültesi Dergisi 2004; 3-4: 200-203.

[10] Coode MJE, Cullen J. *Picea* A. Dietr. In: Davis PH (ed.) Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol; 1, Edinburgh; Edinburgh University Press. 1965: 70.

[11] Küçük M. Doğu ladininin doğal yayılışı. Ormancılık Araştırma Enstitüsü Yayınları, Muhtelif Yayınlar Serisi: 58, El Kitapları Dizisi: 5, Ankara: Kamer Matbaacılık, 1989.

[12] Akan H, Balos MM, Aslan M. An ethnobotanical research on handmade musical instruments in Şanlıurfa, South East Anatolia, Turkey. Biological Diversity and Conservation 2013; 6(1), 93-100.

[13] Karahan F, Altay V, Keskin M. An ethnobotanical study on woody plants benefits from handicrafts in Antakya district (Hatay-Turkey). International Journal of Scientific and Technological Research 2015; 1(1): 1-18.

[14] Saraç DU, Özkan ZC, Akbulut S. Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. Biological Diversity and Conservation 2013; 6(3): 57-66.

[15] Kültür Ş, Altınbaşak O, Anıl S, Melikoğlu G. Türkiye'de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler. Marmara Pharmaceutical Journal 2018; 22(1): 1-14.

[16] Akbulut S, Özkan ZC. Traditional usage of some wild plants in Trabzon region (Turkey). Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi 2014; 14(1): 135-145.

[17] Karaköse M, Çolak Karaköse G. Medicinal and aromatic plants of Esenli (Giresun) forest planning unit. International Journal of Secondary Metabolite 2017; 4(3): 285-305.

[18] Altundağ Çakır E. A comprehensive review on ethnomedicinal utilization of Gymnospermae in Turkey. Eurasian Journal of Forest Science 2017; 5(1): 35-47.

[19] Bussmann RW, Paniagua Zambrana NY, Sikharulidze S, Kikvidze Z, Kikodze D, Tchelidze D, Khutsishvili M, Batsatsashvili K, Hart RE. A comparative ethnobotany of Khevsureti, Samtskhe-Javakheti, Tusheti, Svaneti, and Racha-Lechkhumi, Republic of Georgia (Sakartvelo), Caucasus. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine 2016; 12: 43.

[20] Bussman RW, Paniagua Zambrana NY, Sikharulidze S, Kikvidze Z, Kikodze D, Tchelidze D, Batsatsashvili K, Hart RE. Ethnobotany of Samtskhe-Javakheti, Sakartvelo (Republic of Georgia), Caucasus. Indian Journal of Traditional Knowledge 2017; 16(1): 7-24.

[21] Cheraghi Niroumand M, Farzaei MH, Karimpour-Razkenari E, Amin G, Khanavi M, Akbarzadeh T, Shams-Ardekani MR. An evidence-based review on medicinal plants used as insecticide and insect repellent in traditional Iranian medicine. Iranian Red Crescent Medical Journal 2016; 18(2): e22361.

[22] Shmidt EN, Khan VA, Isaeva ZA, Drebushchak TD, Dubovenko ZV, Kemertelidze EP, Pentegova VA. Terpenoids of the oleoresins of *Picea orientalis* and *Abies normanniana* growing in the Caucasus. Chemistry of Natural Compounds 1982; 18(2), 173-176.

[23] Torul O. Terpene hydrocarbons of soxhlet and supercritical-gas-extracts of oriental spruce and oriental beech. Holzforschung 1984; 38(4): 221-224.

[24] Demirbaş A. Fatty and resin acids recovered from spruce wood by supercritical acetone extraction. Holzforschung 1991; 45(5): 337-339.

[25] Hafızoğlu H, Reunanen M. Composition of oleoresins from bark and cones of *Abies nordmanniana* and *Picea orientalis*. Holzforschung 1994; 48(1): 7-11.

[26] Hafızoğlu H, Usta M, Bilgin Ö. Wood and bark composition of *Picea orientalis* (L.) Link. Holzforschung 1997; 51(2): 114-118.

[27] Tümen İ, Hafızoğlu H, Kılıç A, Dönmez İE, Sivrikaya H, Reunanen M. Yields and constituents of essential oil from cones of Pinaceae spp. natively grown in Turkey. Molecules 2010; 15(8): 5797-806.

[28] Özgenç Ö, Durmaz S, Çelik G, Korkmaz B, Yaylı N. Comparative phytochemical analysis of volatile organic compounds by SPME-GC-FID/MS from six coniferous and nine deciduous tree bark species grown in Turkey. South African Journal of Botany 2017; 113: 23-28.

[29] Balaban M, Uçar G. Estimation of volatile acids in wood and bark. Holz als Roh- und Werkstoff 2003; 61: 465-468.

[30] Solhaug KA. Stilbene glucosides in bark and needles from *Picea* species. Scandinavian Journal of Forest Research 1990; 5(1-4): 59-67.

[31] Gönültaş O, Uçar MB. Doğu ladini (*Picea orientalis*) ve meşe (*Quercus* spp.) kabuklarının kimyasal bileşimi. Turkish Journal of Forestry 2017; 18(4): 321-327.

[32] Kılıç A, Hafızoğlu H, Tümen I, Dönmez IE, Sivrikaya H, Hemming J. Phenolic extractives of cones and berries from Turkish coniferous species. European Journal of Wood Production 2011; 69: 63-66.

[33] Kırbağ S, Bağcı E. *Picea abies* (L.) Karst. ve *Picea orientalis* (L.) Link uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesi üzerine bir araştırma. Journal of Qafqaz University 2000; 3(1): 183-190.

[34] Eryılmaz M, Tosun A, Tümen İ. Antimicrobial activity of some species from Pinaceae and Cupressaceae. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences 2016; 13(1): 77-83.

[35] Tosun F, Akyüz Kızılay Ç, Şener B, Vural M. The evaluation of plants from Turkey for *in vitro* antimycobacterial activity. Pharmaceutical Biology 2005; 43(1): 58-63.

[36] Topal M. Determination of antioxidant and antiradical properties of *Picea orientalis* cone. Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi 2018; 33: 232-236.

[37] Tümen İ, Küpeli Akkol E, Süntar İ, Keleş H. Wound repair and anti-inflammatory potential of essential oils from cones of Pinaceae: Preclinical experimental research in animal models. Journal of Ethnopharmacology 2011; 137: 1215-1220.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 70-84
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

CAMPANULACEAE FAMİLYASININ ETNOBOTANİK KULLANIMI, KİMYASAL İÇERİĞİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ ÜZERİNE BİR DERLEME

M. Mesud HÜRKUL[1], Ayşegül KÖROĞLU[1,2]*

1. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Emniyet Mah., Degol Cad., No: 4, 06560, Yenimahalle-Ankara.
2. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Dörtyol Mah., 2078 Sok., No: 3, Afyonkarahisar.

elmek*: aguvenc@ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 17.07.2019 / Kabul tarihi: 08.08.2019

ÖZET

Bu derleme çalışması Campanulaceae familyası üzerinde şimdiye kadar yapılan etnobotanik, fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmalarını içermektedir. Familyaya ait bitkiler genellikle süs bitkisi olarak bilinmektedir, ancak bu derleme çalışmasında familyaya ait bitkilerin geleneksel olarak çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı da gösterilmiştir. Ayrıca familya üyelerinin polisakkarit, alkaloit, fenilpraponoit, siyanogenetik heterozit, flavonoit, fenolik asit, triterpen, antosiyanin, uçucu yağ ve kumarin gibi madde gruplarını içerdiği ve yara iyi edici, antienflamatuvar, analjezik, antiobezite, ekspektoran, antihepatotoksik, antioksidan, antitümöral, antiaterosklerotik, nöroprotektif, antidepresan, α-glukozidazı inhibe edici ve tonik etkilere sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Campanulaceae, Etnobotanik, Fitokimya, Biyolojik aktivite.

A REVIEW ON THE ETHNOBOTANICAL USE, CHEMICAL CONTENT AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE CAMPANULACEAE FAMILY

ABSTRACT

This review includes ethnobotanical, phytochemical and biological activity studies on Campanulaceae family. Family plants are generally known as ornamental plants; however, in this review shows that family-owned plants have traditionally been used in the treatment of various disorders. The family includes polysaccharides, alkaloids, phenylpraponoids, cyanogenetic heterosites, flavonoids, phenolic acids, triterpenes, anthocyanosides, essential oils and coumarins. Family plants show wound healing, anti-inflammatory, analgesic, antiobesity, expectorant, antihepatotoxic, antioxidant, antitumoral, antiatherosclerotic, neuroprotective, antidepressant, α-glucosidase inhibiting and tonic effects.

Keywords: Campanulaceae, Ethnobotany, Phytochemistry, Biological activity.

1. GİRİŞ

Campanulaceae, 8 familya içeren Campanulales ordosunda yer alan ve yeryüzünde yaklaşık 70 cins ve 2000 türle temsil edilen bir familyadır. Familya üyeleri tropik ve subtropiklerde yetişen otsu bitkilerdir, bunun yanında ağaç ve çalıları da barındırır. Campanulaceae familyası sistematik olarak beş alt familyaya ayrılarak incelenmektedir. Campanuloideae alt familyası yaklaşık 300 türe sahip ve familyaya adını veren *Campanula* cinsini içermektedir. Lobelioideae alt familyası çoğu zaman sistematik kategorilerde Lobeliaceae familyası olarak kabul edilir ancak, bu alt familya 200-300 türe sahip olan *Lobelia* cinsini içerir [1]. Gösterişli çiçekleri, Campanulaceae'yi çekici yapmaktadır. Özellikle *Adenophora, Campanula, Codonopsis, Legousia, Lobelia, Michauxia, Phyteuma, Platycodon* ve *Wahlenbergia* cinsleri kayalık bahçe bitkisi olarak bahçe düzenlemekte kullanılmaktadır [2].

Familya farmakolojik etkilere sahip alkaloit, saponin, karbonhidrat, polifenol ve lateks gibi madde gruplarını taşıması bakımından önemlidir [3]. Çeşitli türleri dünyanın değişik bölgelerinde de halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Buna rağmen familya bitkileri üzerinde ayrıntılı kimyasal ve farmakolojik çalışmalar yapılmamıştır. Familya içerdiği kimyasal bileşikler, halk arasındaki kullanılışlarının olması ancak, ayrıntılı biyolojik aktivite çalışmalarına sahip olmaması nedeniyle araştırılmaya değer bir familyadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu derleme çalışması Campanulaceae familyası üzerinde şimdiye kadar yapılan etnobotanik, fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmalarını içermektedir. Bu amaç çerçevesinde periyodik olarak yayınlanan basılı ve elektronik kitap ve dergiler, Ankara Üniversitesi e-kütüphanesi ve Google akademik veri tabanları ile uluslararası indeksler (PubMed) aracılığıyla 1959-2019 yılları arasında taranmıştır.

3. CAMPANULACEAE FAMİLYASI ÜZERİNDE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

3.1. Etnobotanik Çalışmalar

3.1.1. Dünya genelinde kullanılışı

Nikaragua'nın doğusunda halk *Hippobroma longifolia* L.'nın yaprak, kök ya da tamamını, dekoksiyon ya da lapa şeklinde yılan sokmasına karşı kullanmaktadır [4]. Peru halkının *Centropogon cornutus* L. bitkisinin lateksini uyuz tedavisinde kullandığı kaydedilmiştir [5].

Katalonya'da yerel halkın *Campanula trachelium* L.'un toprak üstü kısımlarını dekoksiyon şeklinde vazotonik ve diüretik olarak kullandığı belirtilmiştir [6]. Güney İtalya'da *Campanula dichotoma* L.'nın çiçekleri bronşit tedavisinde [7]; *Campanula rapunculus* L. bitkisinin İtalya'nın Batı Riviera bölgesinde sebze olarak salata hazırlamakta kullanıldığı tespit edilmiştir [8].

Platycodon grandiflorum A. DC'un Asya halk tıbbında, bronşit, astım, hiperlipidemi, diyabet tedavisinde ve antienflamatuvar olarak kullanıldığı kaydedilmiştir [9]. Çin'de yapılan bir

etnobotanik çalışma sonucunda halkın kadın hastalıklarının tedavisinde güçlendirici olarak *Campanumoea javanica* Blume bitkisinin rizomlarını dekoksiyon şeklinde oral yolla aldığı tespit edilmiştir [10]. *Codonopsis lanceolata* (Siebold.& Zucc.) Trautv.'nın kökü Kore halkı tarafından antitussif, ekspektoran ve tonik olarak kullanılmaktadır [11]. 1997-2002 yılları arasında 27 ayrı Kore Budist tapınağında sürdürülen çalışmada, geleneksel olarak *Codonopsis lanceolata* (Siebold.& Zucc.) Trautv.'nın ekspektoran olarak kullanıldığı, *Adenophora remotiflora* (Siebold.& Zucc.) Miq.'nın tomurcuklarının başka bitkiler ile karıştırılarak yendiği belirlenmiştir [12]. Hindistan'ın batı Himalaya bölgesinde 2000-2002 yılları boyunca yapılan bir çalışmada, halkın *Codonopsis ovata* Benth. bitkisinin köklerini zindelik ve enerji vermek amacıyla tonik olarak kullandığı kaydedilmiştir [13]. Hindistan'ın Mizoram bölgesinde halk *Pratia begonifolia* (Wall.) Lindl.'nın yapraklarını dekoksiyon şeklinde göz enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanmaktadır, ayrıca yaşlı insanların da güzel görünmek için yaprak özsuyunu günde üç kere kullandığı kayıtlıdır. Bunların yanında yaprak özsuyu, (5-10 mL, günde üç kez) oral yolla, peptik ülser ve dizanteri tedavisinde de kullanmaktadır. Bu bitkinin meyveleri halk arasında oral yolla alınarak bademcik iltihabı ve boğaz ağrılarını tedavi etmek için kullanılmaktadır [14]. Batı Çin'in Yunnan bölgesinde halkın, *Pratia nummularia* (Lam.) A.Br. et Asch bitkisinin tüm kısımlarını püre şeklinde romatizmal rahatsızlıkların ve kemik kırıklarının tedavisinde kullandığı kaydedilmiştir ayrıca *Lobelia seguinii* H. Lev. & Vaniot bitkisinin tüm kısımlarını dekoksiyon şeklinde oral yolla alarak romatizmal rahatsızlıkların tedavisinde; *Wahlenbergia marginata* (Thunb.) A.DC. bitkisinin köklerini, dekoksiyon şeklinde, oral yolla alarak, iştah açıcı olarak kullandığı bildirilmiştir [15]. Çin ve Tayland sınır bölgelerinde Akha etnik grubunun yaşadığı Xishuangbanna ve Chiang Rai bölgelerinde yapılan çalışmada, halkın *Lobelia nicotianaefolia* Heyne bitkisinin kuru yapraklarını, lapa şeklinde, yaraları iyileştirmede kullandığı kaydedilmiştir [16].

Kuzey Doğu Tanzanya'da yaşayan Pare halkı, *Lobelia* türlerini balık zehiri olarak kullanmaktadır [17]. Ayrıca *Lobelia* türlerinin köklerini Kuzeybatı Etiyopya'da yaşayan Amhara halkı oral yolla alarak sıtma hastalığı tedavisinde kullanmaktadır [18]. Etiyopya'nın Harari eyaletinde *Canarina abyssinica* Engl. bitkisinin kök ve yumruları bacak şişmesine karşı bacağa sürülerek ya da suyu sıkılıp içilerek geleneksel olarak kullanılmaktadır [19].

3.1.2. Türkiye'de kullanılışı

Türkiye'de *Campanula* türlerine genel olarak "çıngırak otu" ya da "çan çiçeği" adı verilir. *Campanula glomerata* L. genç iken Doğu Anadolu'da sebze olarak kullanılır. *C. rapunculus* L. kök ve yaprakları eskiden midevi, süt artırıcı ve taş düşürücü olarak kullanılmıştır. *C. trachelium* L. kökleri ve genç sürgünleri yenir [20]. "Büyükköklü çançiğeği" olarak bilinen *C. rapunculus* L. yurdumuzda halk arasında yara iyi edici ve kabızlık tedavisinde kullanılmaktadır [21]. Elazığ'da *C. sclerotricha* Boiss. toprak üstü kısımlarının dekoksiyonu içilerek diüretik olarak kullanılır [22]. Manisa'nın Sarıgöl ilçesinde *C. lyrata* Lam. türünün çiçekli toprak üstü kısımlarının infüzyonu

içilerek bronşit tedavisinde geleneksel olarak kullanılır [23]. *Michauxia* cinsi "keçibiciği" adıyla tanınır. *M. campanuloides* L'Hérit ex Aiton ülkemizde Tarsus ve Silifke'nin dağ köylerinde gençken gövdesi ve kökü pişirildikten sonra yenir. *M. tchihatchewii* Fisch. et Mey. Gülnar'da sebze olarak kullanılır [20,24]. Niğde'de *Asyneuma michauxioides* (Boiss.) Damboldt türünün toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyon dahilen böbrek iltihabı, üriner enfeksiyon ile bağlantılı kısırlık tedavisinde; haricen ise göz ve deri enfeksiyonlarında kullanılır [25].

3.2. Fitokimyasal Çalışmalar

Campanulaceae familyasının özelliği lateks kanalları ve inülin taşımasıdır. Alkaloit içeren *Lobelia inflata* L. ve *L. nicotaniaefolia* Heyne bu familyanın ilk akla gelen tıbbi öneme sahip bitkileridir. Bunun dışında familya üyeleri fenolik bileşikler, tanen ve triterpen glikozitleri taşır. Önceleri piperidin alkaloitlerini bu familyada sadece Lobelioideae alt familyasının taşıdığı düşünülürdü [1], fakat daha sonra yapılan çalışmalar, *Campanula medium* L. bitkisinin de piperidin alkaloidi taşıdığını göstermiştir. Ancak yine de Lobelioideae alt familyasında bu kimyasal grubun varlığı, bu sistematik grubun familya olarak değerlendirilmesi için dikkate alınmamaktadır [26].

Campanulaceae familyası ne iridoit ne de seskiterpen laktonlar üretir, familyada depo karbonhidrat olarak nişastanın yerini inülin alır. Campanuloideae alt familyası polisteroller taşır. Bazı türler poliasetilen üretir. Bunların dışında familya üyeleri kersetin, kemferol, ferulik asit, siyanidin, sinapik asit, antosiyaninler, kafeik asit, kinik asit, kelidonik asit, *p*-kumarik asit gibi fenolik bileşikleri taşımaktadır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda elajik asit, mirisetin, lökodelfinidin ve lökoantosiyaninlere familya üyelerinde rastlanmamıştır. Bazı cinsler siyanogenetik bileşikler yönünden zengindir. Saponinler nadir bulunur, ancak özellikle *Platycodon* cinsinin saponin taşıdığı bilinmektedir [27]. *Michauxia leavigata* ve *M. tchihatchewii* türlerinin toprak üstü kısımlarında ve kökünde, *M. nuda* türünün toprak üstü kısımlarında alkaloit; *M. campanuloides* türününü hem toprak üstü kısımlarında hem de kökünde kumarin; *M. campanuloides*, *M. leavigata*, *M. tchihatchewii*, *M. nuda* türlerinin köklerinde kardiyoaktif heterozit; *M. campanuloides*, *M. leavigata*, *M. tchihatchewii*, *M. thyrsoidea* ve *M. nuda* türlerinin kökünde saponozit, antosiyaninler, toprak üstü kısımlarında tanen, hem kök hem de toprak üstü kısımlarında ise flavonozit ve siyanogenetik heterozit varlığı kalitatif olarak saptanmış, antrasenozit, müsilaj ve uçucu yağ varlığı ise belirlenememiştir [28].

3.2.1. Polisakkaritler

Campanula rapunculus L. bitkisinin kök ekstresinden bir trisakkarit, 1F-β-fruktosil sükroz ve iki inülin benzeri madde tespit edilmiştir [29]. Fruktanlar, bitkilerde çok özel rolleri olduğu düşünülen tipik karbonhidrat depolama şeklidir. *Campanula rapunculoides* L. bitkisinin petallerinde inülin tipi fruktanların biriktiği tespit edilmiştir. Bu durumun çiçek açma olayı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [30].

3.2.2. Alkaloitler

Lobelia chinensis Lour.'in taze sıkılmış özsuyu ve dekoksiyondan elde edilmiş ekstresi üzerinde yapılan çalışmada, bitkinin %2.72 oranında alkaloit içerdiği belirlenmiştir [31]. *Lobelia hassleri* A. Zahlb. ve *L. stellfeldii* R. Braga bitkilerinden, lobelanin ve lobelanidin alkaloitleri izole edilmiştir [32]. *L. chinensis* Lour. bitkisinden (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2-hidroksi-metil-3,4-dihidroksi-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-pirolidin ve (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-2-hidroksimetil-3,4-di-hidroksi-5-(4-hidroksifenil)-pirolidin izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır [33]. *Adenophora triphylla* (Thunb. ex Murray) A.DC. var. *japonica* (Regel) Hara'dan alkaloit yapısında 2*R*,5*R*-bis(hidroksimetil)-3*R*,4*R*-dihidroksipirrolidin (DMDP) ve α-1-C-etil-fagomin izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır [34]. *Codonopsis clematidea* (Schrenk) Clark bitkisinin, toprak üstü kısmından alkaloit yapısında kodonopsinol izole edilmiştir [35].

3.2.3. Feniletanoit (Fenilpraponoit)ler

Codonopsis ussuriensis (Rupr. et Maxim) Hemsley'in kökünden sirinjin ve feniletanoit olan ussurienozid I izole edilmiştir [36]. *Campanula barbata* L. bitkisinden fenilpropanoit türevi 4 madde izole edilmiş ve yapıları vahlenbergiozit-3'-*O*-glikozit, vahlenbergiozit-3'-*O*-[2'''-(*p*-metoksisinnamoil)]-glikozit, vahlenbergiozit-3'-*O*-[4'''-(trans-*p*-kumaroil)]-glikozit, vahlenbergiozit-3'-*O*-[4'''-(cis-*p*-kumaroil)]-glikozit olarak açıklanmıştır [37].

3.2.4. Siyanogenetik heterozitler

Campanula cochleariifolia Lam. ve *C. rotundifolia* L. bitkilerinin siyanogenetik glikozit taşıdığı belirtilmiştir [26].

3.2.5. Flavonoitler

Campanula persicifolia L. ve *C. rotundifolia* bitkilerinin yapraklarından, sinarozit ve luteolin izole edilmiştir [38]. *C. rotundifolia* bitkisinden, flavonoit yapısında iki madde izole edilmiş ve yapıları luteolin 7-primeverozit (sesiyozit) ve luteolin (7-*O*-β-D-glukopiranozil-(6→1)-*O*-β-L-arabinozit (luteolin 7-arabinoglukozit) olarak açıklanmıştır; ayrıca ikinci madde ilk kez izole edilmiş ve bu madde rotundizit olarak adlandırılmıştır [39]. *C. rotundifolia* bitkisinden flavonoit yapısında ramnetin 3-*O*-β-D-galaktozit ve *C. persicifolia* bitkisinin toprak altı kısmından luteolin 7-rutinozit izole edilmiş ve tanımlanmıştır [40]. *C. cephalotes* Nakai bitkisinden, iki glikozit izole edilmiş ve yapıları ramnetin-3-*O*-β-D-glukopiranozit ve kersetin-3-*O*-β-D-glukopiranozit olarak açıklanmıştır [41]. *C. hypopolia* Trautv. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanol ekstresinden, iki flavonoit izole edilmiş ve yapıları kemferol-3-*O*-β-D-glukopiranozit (astragalin) ve kemferol-3-*O*-β-D-galaktopiranozit (trifolin) olarak tanımlanmıştır [42]. *C. glomerata* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından, dört flavonoit izole etmiş ve yapılarını izoramnetin 3-*O*-robinobiyozit, izoramnetin 3-*O*-rutinozit, kersetin 3-*O*-robinobiyozit (biyokersetin) ve kersetin 3-*O*-rutinozit (rutin) olarak belirlenmiştir [43]. *C. lactiflora* Bieb. bitkisinin yapraklarından hazırlanan ekstreden luteolin 7-β-D-glukopiranozit [44]; *C. patula* L., *C. pyramidalis* L. ve *Phyteuma campanuloides* Bieb. bitkilerinden ise

diosmin izole edilmiştir [45,46]. Campanula rapunculoides L. bitkisinden flavonoit yapısında hiperoksit, izokersitrin, izoramnetin-3-O-glukozit, trifolin, rutin, biyokersetin, kersetin-3-galaktozit-7-glukozit, kersetin-3-ramnopiranosil(1→4)glukozit, kersetin-3-ramnosil(1→4) galaktozit, izoramnetin-3-ramnosil(1→4)glukozit izole edilmiştir [47]. C. barbata L. bitkisinden dört flavonoit izole edilmiştir. Bunlar kemferol-3-O-glukozit, kemferol-3-O-rutinozit, kersetin-3-O-glukozit ve kersetin-3-O-rutinozit olarak açıklanmıştır [37]. C. lactiflora Bieb. bitkisinden flavonoit glikoziti izole edilmiş ve yapısı 4'-O-(p-hidroksibenzoil)-izoramnetin 3,7-di-O-β-D-glukopiranozit olarak belirtilmiştir [48]. C. alliariifolia Willd. bitkisinin metanol ekstresinden kersetin-3-O-glukozit, kersetin-3-O-rutinozit, kemferol-3-O-glukozit, lobetiyolin (9-O-β-D-glukopiranozil-2,10-tetradekadiyen-4,6-diyne-8,14-diol) ve lobetiyol (2,10-tetradekadiyen-4,6-diyne-8,9,14-triol) izole edilmiştir [49]. Jasione montana L. bitkisinden, iki flavonoit izole edilmiş ve yapıları 3 4 5,7-tetra-hidroksiflavon ve luteolin-7-O-β-D-glukozit olarak açıklanmıştır [50]. Symphyandra pendula (Bieb.) A.DC., S. transcaucasica (Sommier & Levier) Grossh., S. armena (Steven) A.DC. ve S. daralaghesica Grossh. türlerinden, polifenolik maddelerden apigenin, luteolin ve sinarozit izole edilmiştir. Genkvanin'in sadece S. transcaucasica ve S. daralaghesica türlerinde bulunduğu; S. zangezura Lipsky. türünde ise flavonlara rastlanmadığı belirtilmiştir [51]. Adenophora tetraphylla (Thunb.) Fisch. ex B.D. Jacks.'nın köklerinden, üç fenolik glikozit izole edilmiş ve şaşenozit I, şaşenozit II, şaşenozit III olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmada türün saponin taşımadığı belirtilmiştir [52]. Platycodon grandiflorum A.DC'un tohumlarından iki yeni glikozit termet flavoplatikozit ve grandozit izole edilmiştir. Bunların yapıları (2R,3R)-taksifolin 7-O-α-L-ramnopiranozil-(1→6)-β-D-glukopiranozit ve 3-metil-1-bütanol 1-O-β-D-glukopiranosil-(1→2)-β-D-glukopiranozit olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında bir de bu bitkiden daha önce bilinen dört flavonoit daha izole edilmiştir. Bunlar (2*R*,3*R*)-taksifolin, kersetin 7-*O*-glukozit, luteolin 7-*O*-glukozit ve kersetin 7-*O*-rutinozit'tir [53].

3.2.6. Triterpenler

Campanula patula L. bitkisinin toprak altı kısmından, triterpen yapısında, ursolik asit ve β-amirin asetat maddeleri izole edilmiştir [54]. *Codonopsis ussuriensis* (Rupr. et Maxim) Hemsley'in kökünden, triterpen yapısında olan tarakserol [36]; *Codonopsis lanceolata* Benth. & Hook. f.'nın kökünden bir saponin olan kodonopozit izole edilmiştir. Kodonopozitin yapısı 3-*O*-[β-D-ksilopiranozil(1→3)-β-D-glukuronopiranozil]-3β,16α-dihidroksiolean-28-oik asit 28-O-[β-D-ksilopiranozil (1→3)-α-L-ramnopiranozil (1→2)-α-L-arabinopiranozil] olarak açıklanmıştır [55]. Steroit yapısındaki, 3 β-vanilloiloksi-stigmast-5-ene-7-one ve stigmast-5-ene-3β, 7β, 15 α-triol, *Adenophora stenanthina* P.F.Tu & Y.S.Zhou subsp. *xifengensis*'in kökünden izole edilmiştir [56]. *Campanula lactiflora* Bieb. bitkisinden iki siklik triterpenoit saponin izole edilmiş ve bunların yapıları 3β-*O*-[α-L-ramnopiranozil-(1→2)-β-D-glukopiranozil]-13α,14α-epoksi-8α,12β,15-trihidroksi-(17*E*,21*E*)-17,21-kampanuldien-6'(30)-olit (laktiflorozit A) ve 3β-*O*-[β-D-glukopiranozil-(1→2)-β-D-glukopiranozil]-13α,14α-epoksi-8α,12β-dihidroksi-(17*E*,21*E*)-17,21-kampanuldien-6'(30)-olid (laktiflorozit B) olarak açıklamışlardır [57]. *C. lactiflora*

bitkisinden 3β-asetoksilup-20(30)-en-29-al ve 3-asetilptiloepoksit ile 3β-asetoksilup-20(29)-ene triterpen bileşikleri izole edilmiştir [58].

3.2.7. Antosiyaninler

Campanula medium L.'un çiçeklerinden %50 asetik asit ile hazırlanan ekstreden, delfinidin 3-rutinozit-7-(glukozil-*p*-hidroksibenzoil) glukozit ana; viodelfin ve delfinidin 3-*O*-rutinozit-7-*O* glikozit ise minör antosiyaninler olarak belirlenmiştir. Aynı türün kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarda, menekşe renkli çiçeklilerin kampanini; pembe çiçeklilerin rubokampanini ana antosiyanin olarak taşıdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar çiçek rengi ve antosiyanin bileşikleri arasında bir ilişki olduğunu da göstermiştir [59]. *C. medium* L.'un kırmızı-menekşe çiçeklilerinden siyanidin 3-*O*-[6-*O*-(α-L-ramnopiranozil)-β-D-glukopiranozil]-7-*O*-{4-[6-*O*-(4-(6-*O*-(*p*-hidroksibenzoil)-β-D-glikopiranozil)-oksibenzoil)-β-D-glukopiranoziloksibenzoil]-β-D-glikopiranozit} olarak tanımlanan yeni bir antosiyaninle birlikte rubrokampanin ve pelargonidin türevi iki bileşik daha izole edilmiştir [60].

3.2.8. Fenolik asitler

Campanula rotundifolia L. ve *C. persicifolia* L. bitkisinin toprak altı kısmınlarının kafeik asit, *p*-kumarik asit ve ferulik asit taşıdığı belirtilmiştir. Bunların dışında ayrıca *C. persicifolia* L. bitkisinin klorojenik, protokateşik, sirinjik, vanilik ve *p*-hidroksibenzoik asitler içerdiği belirtilmiştir [40]. *C. rapunculoides* L. bitkisinden fenolik asitlerden olan *p*-kumarik asit, kafeik asit, 3-*p*-kumaroyil-D-kinik asit ve klorojenik asit izole edilmiştir [47].

3.2.9. Uçucu yağlar

Asyneuma pulchellum (Fisch. & C.A.Mey.) Bornm. (Syn: *Podanthum pulchellum* Boiss.) bitkisinin uçucu yağı analiz edilmiş ve analiz sonucunda bitkinin uçucu yağının kimyasal bileşenleri; piperitenon (%3.5), (*E*)-β-damasenon (%3.5), β-longipinen (%0.3), β-karyofillen (%15.5), humulen epoksit II (%19.1), α-humulen (%4.3), allo-aromadendren (%3.7), (*E*)-β-iyonen (%4.1), γ-amorfen (%3.6), β-himakalen (%2.8), γ-kadinen (%3.9), spatulenol (%4.9), globulol (%2.3), viridiflorol (%3.7), *n*-hekzadekan (%1.1), *n*-heptadekan (%0.3), 14-hidroksi-α-humulen (%1.6), longifolol (%0.8), metil tetradekanoat (%1.6), *n*-oktadekan (%0.5), *n*-hekzadekan (%1.7), *n*-nonakozan (%1.8), *n*-eikozan (%1.1), *n*-oktadekanol (%1.1), *n*-heneikozan (%0.6), *n*-dokozan (%0.6), *n*-pentakozan (%0.8), *n*-hekzakozan (%0.5), *n*-heptakozan (%1.2), *n*-oktakozan (%0.7), 1-hekzakozanol (%1.7) olarak belirlenmiştir [61].

3.2.10. Kumarinler

Campanula pyramidalis L. ve *Phyteuma campanuloides* Bieb. bitkilerinden kumarin türevi olan fraksozit ve izofraksozit izole edilmiştir [45].

3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.3.1. *In vitro* çalışmalar

3.3.1.1. Antioksidan etki

Campanula alliariifolia Willd. bitkisinin metanol ekstresinden kersetin-3-*O*-glukozit, kersetin-3-*O*-rutinozit, kemferol-3-*O*-glukozit, lobetiyolin (9-O-β-D-glukopiranozil-2,10-tetradekadiyen-4,6-diyne-8,14-diol) ve lobetiyol (2,10-tetradekadiyen-4,6-diyne-8,9,14-triol) izole edilmiş ve antioksidan aktivitesi çalışılmıştır. Çalışma sonucunda lobetiyolin ve lobetiyol'ün en yüksek antioksidan aktiviteye sahip bileşikler olduğu belirlenmiştir [49]. *Michauxia campanuloides*, *M. laevigata*, *M. tchihatchewii*, *M. thyrsoidea* ve *M. nuda* türlerinin toprak üstü kısımları ve köklerine ait su ve metanol ekstreleri ile metanol ekstresinin diklorometan, etil asetat, *n*-bütanol fraksiyonları ile yapılan total fenol miktar tayini ile DPPH ve TBA testlerinde, en yüksek total fenol madde miktarı ve en yüksek antioksidan etki *M. campanuloides* türünün toprak üstü etilasetat fraksiyonunda tespit edilmiştir [24].

3.3.1.2. α-glukozidazı inhibe edici etki

Endokrin bir hastalık olan Tip 2 diyabet, tüm dünyada %9 oranında ölüme yol açmaktadır. Son yıllarda bu alanda yapılan araştırmalar α-glukozidazı inhibe eden bitkiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda *Lobelia chinensis* Lour.'in α-glukozidaz inhibisyonunu gerçekleştirdiği anlaşılmıştır [62]. *L. sessilifolia* Lamb. bitkisinden izole edilen 2,6-dideoksi-7-*O*-(β-D-glukopiranozil) 2,6-imino-D-glisero-L-gulo-heptitol (7-*O*-β-D-glukopiranosil-α-homonojirimisin, 1) bileşiği α-glukozidaz enzimini inhibe edici etki göstermiştir [63]. *Adenophora triphylla* var. *japonica*'dan izole edilen 2*R*,5*R*-bis(hidroksimetil)-3*R*,4*R*-dihidroksipirrolidin (DMDP)'nin α-glukozidaz enzimini inhibe ettiği; α-1-C-etil-fagominin ise α-galaktozidaz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir [34].

3.3.2. *In vivo* çalışmalar

3.3.2.1. Yara iyi edici, antienflamatuvar ve analjezik etki

Platycodon grandiflorum'un kökünden hazırlanan ekstre ile sıçanlarda yapılan çalışmada, ekstrenin analjezik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu etkinin ginseng ya da 100/200-mg/kg aspirine eşdeğer etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [64]. *P. grandiflorum*'dan izole edilen saponinler ile yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda bitkinin antienflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir [65]. *Michauxia campanuloides* L'Hérit ex Aiton, *M. laevigata* Vent., *M. tchihatchewii* Fisch. et Mey., *M. thyrsoidea* Boiss. & Heldr. ve *M. nuda* A.DC. türlerinin toprak üstü kısımları ve köklerine ait metanol ekstreleri ile yapılan *in vivo* yara iyi edici ve antienflamatuvar etki çalışmasında, en yüksek aktivite Madecassol®'e oranla *M. tchihatchewii* toprak üstü kısımlarıve *M. nuda* kök ekstrelerinde tespit edilmiştir [24].

3.3.2.2. Antiobezite etki

Platycodon grandiflorum'un kökünden izole edilen saponinler ile dokuz hafta boyunca yüksek yağ içerikli besinler ile beslenen sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, saponinlerin antiobezite etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu etkiyi platikodin D isimli bileşiğin intestinal absorbsiyonu engelleyerek gerçekleştirdiği açıklanmıştır [66].

3.3.2.3. Ekspektoran etki

Platycodon grandiflorum bitkisinden elde edilen platikodin D ve platikodin D3'ün, solunum yolu rahatsızlıklarında ekspektoran ajan olarak etkili olduğu belirlenmiştir [67].

3.3.2.4. Antihepatotoksik etki

Platycodon grandiflorum'dan izole edilen saponinler ile yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda, tert-butil hidroperoksit ile oluşturulan oksidatif hepatotoksisiteye karşı etkili olduğu tespit edilmiştir [68].

3.3.2.5. Antitümöral etki

4-(metinitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon karsinojen bir maddedir. Bu madde sıçanların akciğerlerinde tümor oluşumuna neden olur. *Platycodon grandiflorum*'un köklerinden izole edilen saponinlerin, tümör oluşturulan sıçanlara belirli dozlarda uygulanması ile tümör oluşumuna etkileri incelenmiştir. Yirmi beş hafta sonunda sıçanlardaki tümör oluşumunun bariz bir şekilde engellendiği gözlenmiştir [69].

3.3.2.6. Antiaterosklerotik etki

Platycodon grandiflorum'dan izole edilen saponinler ile yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda, bitkinin antiaterosklerotik etki göstrediği kanıtlanmıştır [70].

3.3.2.7. Nöroprotektif etki

Platycodon grandiflorum'un köklerinden elde edilen *n*-bütanol fraksiyonundan platikodin A, platikodin B, platikodin C ve deapioplatikodin D izole edilmiş ve izole edilen maddelerin nöroprotektif etkisi çalışılmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışma sonucunda, platikodin A'nın, glutamat'ın neden olduğu beyin zarı hücrelerindeki toksisiteyi yüksek oranda engellediği tespit edilmiştir [71].

3.3.2.8. Antidepresan etki

Lobelia inflata L.'nın yapraklarından elde edilen ham metanol ekstresi sıçanlar üzerinde antidepresan etki göstermiştir. Çalışmanın devamında bu etkinin β-amirin palmitat adlı aktif bileşikten kaynaklandığı belirlenmiştir [72].

3.3.2.9. Tonik etki

Codonopsis pilosula (Franch.) Nannf. kökleri, çoğunlukla pahalı olan ginseng yerine tonik etkisi için kullanılır. Bitkinin köklerinden hazırlanan ham ekstre üzerinde yapılan araştırmalar, sindirimi hızlandırdığını, bağışıklık sistemini güçlendirdiğini, periferal kan damarlarını genişlettiğini ve adrenal korteks aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir [27].

4. SONUÇ

Campanulaceae familyasına ait bitkiler, gösterişli çiçeklerinden dolayı dünya genelinde genellikle bahçe süslemeciliğinde kullanılmaktadır [2]. Fakat yaptığımız bu derleme çalışmasında, familyaya ait bitkilerin dünya genelinde çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde

geleneksel olarak kullanıldığı görülmüştür. Familya bitkilerinin geleneksel olarak midevi, süt artırıcı, taş düşürücü, yara iyi edici, vazotonik, diüretik, iştah açıcı, antitüssif, ekspektoran ve tonik olarak, ayrıca bronşit, kadın hastalıkları, göz enfeksiyonları, bademcik iltihabı, boğaz ağrıları, uyuz, romatizma, bronşit, astım, hiperlipidemi, diyabet, sıtma ve kemik kırıklarının tedavisinde bütün dünyada ve ülkemizde kullanıldığı belirlenmiştir [4-7,9-16,18,20,21].

Familya bitkileri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar, familyanın polisakkarit, alkaloit, fenilpraponoit, siyanogenetik heterozit, flavonoit, fenolik asit, triterpen, antosiyanin, uçucu yağ ve kumarin kimyasal gruplarına ait sekonder bileşikler taşıdığını göstermiştir [26,28-33,35-48,50-61].

Campanulaceae familyasının bitkilerinin yara iyi edici, antienflamatuvar, analjezik, antiobezite, ekspektoran, antihepatotoksik, antioksidan, antitümöral, antiaterosklerotik, nöroprotektif, antidepresan, α-glukozidazı inhibe edici ve tonik etki gösterdiği daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [24,27,34,49,62-64,66-72].

Derleme sırasında daha çok fitokimyasal çalışmaların *Campanula* cinsinin değişik türleri üzerinde yoğunlaştığı diğer cinslerin henüz ayrıntılı kimyasının belirlenmediği görülmüştür. Ülkemizde Campanulaceae familyasının *Asyneuma* Griseb. & Schenk, *Campanula* L., *Jasione* L., *Legousia* Durande, *Michauxia* L'Hérit, *Sachokiella* Kolak, *Solenopsis* C. Presl ve *Theodorovia* Kolak olmak üzere 8 cinsinin doğal olarak yetiştiği [73] ancak çok az türü üzerinde kimyasal ve biyolojik aktivite çalışmasının olduğu belirlenmiştir. Familya üyelerinin dünya genelinde değişik hastalıklarda geleneksel olarak kullanıldığı; *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında değişik etkilere sahip olduğu belirlendiğinden ülkemizde doğal olarak yetişen bu familya üyelerinin gelecekte kullanılabilecek potansiyel ilaç ham maddeleri olmaları açısından değerlendirilmeleri için ayrıntılı kimyasal ve biyolojik etki çalışmalarına ihtiyaç olduğu söylenebilir.

5. KAYNAKÇA

[1] Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy, Fifteenth Edition. Edinburgh: Saunders, 2000: 35.

[2] Heywood VH. Flowering Plant Families of the World. Ontario, Canada: Firefly Books, 2007.

[3] Hegnauer R. Chemotaxonomie der Pflanzen, Band 3. Basel und Stuttgart: Birkhaeuser Verlag, 1964: 344-345.

[4] Coe FG, Anderson GJ. Snakebite Ethnopharmacopoeia of Eastern Nicaragua. Journal of Ethnopharmacology 2005; 96: 303-323.

[5] Sanz-Biset J, Campos-De-La-Cruz J, Epiquien-Rivera MA, Canigueral S. A first survey on the medicinal plants of the Chazuta Valley (Peruvian Amazon). Journal of Ethnopharmacology 2009; 122: 333-362.

[6] Rigat M, Bonet MA, Garcia S, Garnatje T, Valles J. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the High River Ter Valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Journal of Ethnopharmacology 2007; 113: 267-277.

[7] Scherrer MA, Motti R, Weckerle CS. Traditional plant use in the areas of Monte Vesole and Ascea, Cilento National Park (Campania, Southern Italy). Journal of Ethnopharmacology 2005; 97: 129-143.

[8] Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti MG. Traditional uses of plants in the eastern Riviera. Journal of Ethnopharmacology 2009; 125: 16-30.

[9] Lee J-Y, Yoon J-W, Kim C-T, Lim S-T. Antioxidant activity of phenylpropanoid esters isolated and identified from Platycodon grandiflorum A.DC. Phytochemistry 2004a; 65: 3033-3039.

[10] Zheng X-L, Xing F-W. Ethnobotanical study on medicinal plants around mt. Yinggeling, Hainan island, China. Journal of Ethnopharmacology 2009; 124: 197-210.

[11] Whan WK, Park KY, Chung SH, Oh IS, Kim IH. Flavonoids from Codonopsis lanceolata leaves. Saengyak Hakhoechi 1994; 25(3): 204-208.

[12] Kim H, Song M-J, Potter D. Medicinal efficacy of plants utilized as temple food in traditional Korean Buddhism. Journal of Ethnopharmacology 2006; 104: 32-46.

[13] Sharma PK, Chauhan NS, Lal B. Observation on the traditional phytotherapy among the inhabitants of Pervati Valley in western Himalaya, India. Journal of Ethnopharmacology 2004; 92: 167-176.

[14] Sharma HK, Chhangte L, Dolui AK. Traditional medicinal plants in Mizoram, India. Fitoterapia 2001; 72: 146-161.

[15] Lee S, Xiao C, Pei S. Ethnobotanical survey of medicinal plants at periodic markets of honghe prefecture in Yunnan province, SW China. Journal of Ethnopharmacology 2008; 117: 362-377.

[16] Inta A, Shengji P, Balslev H, Wangpakapattanawong P, Trisonthi C. A comparative study on medicinal plants used in Akha's traditional medicine in China and Thailand, cultural coherence or ecological divergence?. Journal of Ethnopharmacology 2008; 116: 508-517.

[17] De Boer HJ, Kool A, Broberg A, Mziray WR, Hedberg I, Levenfors JJ. Anti-fungal and anti-bacterial activity of some herbal remedies from Tanzania. Journal of Ethnopharmacology 2005; 96: 461-469.

[18] Giday M, Teklehaymanot T, Animut A, Mekonnen Y. Medicinal plants of the Shinasha, Agew-Awi and Amhara peoples in Northwest Ethiopia. Journal of Ethnopharmacology 2007; 110: 516-525.

[19] Bussa NF, Belayneh A. Traditional medicinal plants used to treat cancer, tumors and inflammatory ailments in Harari Region, Eastern Ethiopia. South African Journal of Botany 2019; 122: 360-368.

[20] Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları: 578, 1994.

[21] Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün. İstanbul: Nobel Tıp Kitap evleri, 1984.

[22] Hayta Ş, Polat R, Selami Selvi S. Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). Journal of Ethnopharmacology 2014; 154: 613-623.

[23] Sargın SA, Selvi S, López V. Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. Journal of Ethnopharmacology 2015; 171: 64-84.

[24] Güvenç A, Akkol EK, Hürkul MM, Süntar I, Keleş H. Wound healing and anti-inflammatory activities of the Michauxia L'Hérit (Campanulaceae) species native to Turkey. Journal of Ethnopharmacology 2012; 139(2): 401-408.

[25] Özdemir E, Alpınar K. An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladağlar(Nigde-Turkey). Journal of Ethnopharmacology 2015; 166: 53-65.

[26] Harborne JB, Baxter H, Moss PG. Dictionary of Plant Toxins. England: John Wiley & Sons, 1996: 233.

[27] Lammers TG. The Families and Genera of Vascular Plants. Edited by K. Kubitzki. Volume VIII. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2007: 30-33.

[28] Hürkul MM. Türkiye'de yetişen Michauxia L'Hérit. (Campanulaceae) türleri üzerinde Farmasötik Botanik yönünden araştırmalar. Danışman: Ayşegül Güvenç. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2011.

[29] Bacon JSD. Carbonhydrates of the rampion, Campanula rapunculus. Nature 1959; 184: 1957-1959.

[30] Le Roy K, Vergauwen R, Cammaer V, Yoshida M, Kawakami A, Van Laere A, Van Den Ende W. Fructan 1-exohydrolase is associated with flower opening in Campanula rapunculoides. Functional Plant Biology 2007; 34(11): 972-983.

[31] Poonpatana S, Kasemsuwan B, Trakulboon BP. Chemical investigation of Lobelia chinensis Lour, Lobeliaceae. Warasan Phesatchasat 1978; 5(2): 41-46.

[32] Moreira EA. Phytochemical study on Lobelia hassleri and Lobelia stellfeldii. Tribuna Farmaceutica 1982; 49-50(1-2): 5-21.

[33] Shibano M, Tsukamoto D, Masuda A, Tanaka Y, Kusano G. Two new pyrrolidine alkaloids, radicamines A and B, as inhibitor of α-glucosidase from Lobelia chinensis Lour. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2001; 49(10): 1362-1365.

[34] Naoki A, Makoto N, Miwa M, Kyoko I, Masaru Y, Haruhisa K, Yukihiko K, Watson AA, Nash RJ, Fleet GWJ. Polyhydroxylated pyrrolidine and piperidine alkaloids from Adenophora triphylla var. japonica (Campanulaceae). Phytochemistry 2000; 53(3): 379-382.

[35] Ishida S, Okasaka M, Ramos F, Kashiwada Y, Takaishi Y, Kodzhimatov OK, Ashurmetov O. New alkaloid from the aerial parts of Codonopsis clematidea. Journal of Natural Medicines 2008; 62: 236-238.

[36] Lee IR, Ko JH. Isolation of triterpenoid and phenylpropanoid from Codonopsis ussuriensis. Archives of Pharmacal Research 1992; 15(4): 289-291.

[37] Cuendet M, Potterat O, Hostettmann K. Flavonoids and phenylpropanoid derivates from Campanula barbata. Phytochemistry 2000; 56: 631-636.

[38] Teslov LS, Teslov SV. Cynaroside and luteolin from Campanula persicifolia and Campanula rotundifolia. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1972; 8(1): 120.

[39] Teslov LS. Campanula rotundiflora flavonoids. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1981; 4: 520-521.

[40] Teslov LS, Koretskaya LN, Tsareva GI. Phenolic compounds of Campanula rotundifolia and Campanula persicifolia. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1983; 3: 387.

[41] Teslov LS, Blinova KF. Flavonol glycosides of Campanula cephalotes. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1973; 9(3): 435.

[42] Dzhumyrko SF. Kaempferol glycosides from Campanula hypopolia. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1974; 10(2): 251-252.

[43] Teslov LS, Blinova KF. Flavonolic biosides of Campanula glomerata from Altai Mountains. Rastitel'nye Resursy 1974; 10(3): 371-375.

[44] Dzhumyrko SF, Oganesyan ET, Shinkarenko AL. Luteolin-7-glycoside from Campanula lactiflora. Khimiya Prirodynkh Soedinenii 1969; 5(5): 440-441.

[45] Plouvier, V. Coumarin glycosides (fraxoside and isofraxoside) and flavone glycosides in some Campanulaceae and Caprifoliaceae. Sciences Naturelles 1970; 270(11): 1526-1528.

[46] Teslov LS, Zapesochnaya GG. Diosmin from Campanula patula. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1978; 2: 267-268.

[47] Teslov LS. Phenolic compounds of the above-ground part of Campanula rapunculoides L. Rastitel'nye Resursy 1996; 32(3): 87-92.

[48] Yaylı N, Yıldırım N, Usta A, Özkurt S, Akgün V. Chemical constituents of Campanula lactiflora. Turkish Journal of Chemistry 2003; 27(6): 749-755.

[49] Dumlu MU, Gurkan E, Tuzlacı E. Chemical composition and antioxidant activity of Campanula alliariifolia. Natural Product Research 2008; 22(6): 477-482.

[50] Zapesochnaya GG, Nikolaeva VG, Bankovski AI. Flavonoids of Jasine montana and Melittis sarmatika. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1972; 8(1): 117-18.

[51] Dzhumyrko SF. Flavonoids from plants of genus Symphyandra. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1975; 11(4): 516.

[52] Kuang H, Shao C, Kasai R, Ohtani K, Tian Z, Xu J, Tanaka O. Phenolic glicosides from roots of Adenophora tetraphylla collected in Heilongjiang, China. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1991; 39(9): 2440-2442.

[53] Inada A, Murata H, Somekawa M, Nakanishi T. Phytochemical studies of seeds of medicinal plants. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1992; 40(11): 3081-3083.

[54] Teslov LS. Triterpene compounds of Campanula patula. Khimiya Prirodnykh Soedinenii 1979; 4: 582-583.

[55] Lee K-T, Choi J, Jung W-T, Nam J-H, Jung H-J, Park H-J. (2002). Structure of a new echinocystic acid bisdesmoside isolated from Codonopsis lanceolata roots and the cytotoxic activity of prosapogenins. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2002; 50(15): 4190-4193.

[56] Hou Z-F, Tu Y-Q, Li Y. Two new steroids from Adenophora stenanthina subsp. xifengensis. Die Pharmazie 2002; 57(3): 209-211.

[57] Yaylı N, Usta A, Yaşar A, Üçüncü O, Güleç C, Küçükislamoğlu M. Cyclic triterpenoid saponins from Campanula lactiflora. Turkish Journal of Chemistry 2004; 30: 21-28.

[58] Yaylı N, Yıldırım N, Doğan N, Usta A, Altun L. Triterpenes from Campanula lactiflora. Journal of Asian Natural Products Research 2005; 7(5): 771-775.

[59] Toki K, Saito N, Nishi H, Tatsuzawa F, Shigihara A, Honda T. 7-acylated anthocyanins with p-hydroxybenzoic acid in the flowers of Campanula medium. Heterocycles 2009; 77(1): 401-408.

[60] Toki K, Saito N, Ito M, Shigihara A, Honda T. An acylated cyanidin 3-rutinoside-7-glucoside with p-hydroxybenzoic acid from the red-purple flowers of Campanula medium. Heterocycles 2006; 68(8): 1699-1703.

[61] Morteza-Semnani K, Saeedi M, Akbarzadeh M. The essential oil composition of Asyneuma pulchellum. Chemistry of Natural Compounds 2008; 44(6): 787-788.

[62] Andrade-Cetto A, Becerra-Jimenez J, Cardenas-Vazquez R. Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes. Journal of Ethnopharmacology 2008; 116: 27-32.

[63] Ikeda K, Takahashi M, Nishida M, Miyauchi M, Kizu H, Kameda Y, Arisawa M, Watson AA, Nash RJ, Fleet GWJ, Asano N. Homonojirimycin analogues and their glucosides from Lobelia sessilifolia and Adenophora spp. (Campanulaceae). Carbonhydrate Research 2000; 323(1-4): 73-80.

[64] Racz-Kotilla E, Petre M, Racz G. Anti-nociceptive effect of Platycodon grandiflorum extracts. Revista Medicala 1982; 28(2): 180-182.

[65] Kim JY, Hwang YP, Kim DH, Han EH, Chung YC, Roh SH, Jeong HG. Inhibitory effect of the saponins derived from roots of Platycodon grandiflorum on carrageenan-induced inflammation. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 2006-a; 70(4): 858-864.

[66] Li-Kun H, Yi-Nan Z, Bao-Jun X, Hiromichi O, Yoshiyuki K. Saponin from Platycodi Radix ameliorate high fat diet-induced obesity in mice. The Journal of Nutrition 2002; 132(8): 2241-2245.

[67] Shin CY, Lee WJ, Lee EB, Choi EY, Ko KH. Platycodin D and D3 increase airway mucin release in vivo and in vitro in rats and hamsters. Planta Medica 2002; 68(3): 221-225.

[68] Lee KJ, Choi CH, Chung YC, Kim YS, Ryu SY, Roh SH, Jeong HG. Protective effect of saponins derived from roots of Platycodon grandiflorum on tert-butyl hydroperoxide-ınduced oxidative hepatotoxicity. Toxicology Letters 2004; 147(3): 271-282.

[69] Lee KJ, Shin DW, Chung YC, Jeong HG. Chemopreventive effect of saponins derived from roots of Platycodon grandiflorum on 4-(methynitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. Archives of Pharmacal Research 2006; 29(8): 651-656.

[70] Kim JY, Kim DH, Kim HG, Song G-Y, Chung YC, Roh SH, Jeong HG. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-ınduced expression of adhesion molecules in human endothelial cells by the saponins derived from roots of Platycodon grandiflorum. Toxicology and Applied Pharmacology 2006; 210(1-2): 150-156.

[71] Son IH, Park YH, Lee SI, Yang HD, Moon H-I. Neuroprotective activity of triterpenoid saponins from Platycodi Radix against glutamate-induced toxicity in primary cultured rat cortical cells. Molecules 2007; 12(5): 1147-1152.

[72] Subarnas A, Oshima Y, Sidik O, Ohuzumi Y. An antidepressant principle of Lobelia inflata L. (Campanulaceae). Journal of Pharmaceutical Sciences 1992; 81(7): 620-621.

[73] Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT. (Edlr.). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını, 2012.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 85-106
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

KANSER VE MİKROORGANİZMA İLİŞKİLERİ

Çağla BOZKURT GÜZEL*, Aybüke TANOĞLU, Elif Sena DEMİR
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD, Süleymaniye Mah., 34116, Fatih-İstanbul.
elmek*: caglabozkurt@gmail.com

Geliş tarihi: 18.07.2019 / Kabul tarihi: 09.08.2019

ÖZET

Günümüzde kanser, tanı ve tedavisinde, büyük aşamalar katedilmiş olmasına rağmen, halk sağlığı açısından toplumda kronik hastalıklar kapsamında önemli bir yere sahiptir. Ölümcül olan bu hastalığın kontrol altına alınabilmesi için risk faktörlerinin bilinmesi gereklidir. Sigara kullanımı, obezite, enfeksiyon ajanları, virüsler, bakteriler ve parazitler, mesleki maruziyet, diyet kaynaklı etmenler, alkol kullanımı, UV ve radyasyon maruziyeti kanserle ilişkilendirilen risk faktörleri olarak gösterilmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından on adet enfeksiyon ajanı kanserojen olarak değerlendirilmiştir. Bunlar: *Helicobacter pylori*, Hepatitis B virüs (HBV), Hepatitis C virüs (HCV), Human papilloma virüs, Epstein-Barr virüs (EBV), Human Herpes virüs Tip 8, İnsan T-hücresi lenfotrofik virüsü Tip1 (HTLV-1), *Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis* ve *Schistosoma haematobium.* Günümüzde kanserin %30-50'si önlenebilir. Bu, risk faktörlerinden kaçınma ve mevcut kanıta dayalı önleme stratejilerini uygulama yoluyla başarılabilir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Kanser risk faktörleri, Parazit, Bakteri, Virüs.

CANCER AND MICROORGANISM RELATIONS

ABSTRACT

Although great steps have been taken in the diagnosis and treatment of cancer, it has an important place in chronic diseases in the context of public health, Risk factors must be known to control this fatal disease. Smoking, obesity, infectious agents, viruses, bacteria and parasites, occupational exposure, dietary factors, alcohol, UV and radiation are shown as risk factors associated with cancer. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has evaluated ten infections as carcinogens. These include: *Helicobacter pylori*, Hepatitis B virus

(HBV), Hepatitis C virus (HCV), Human papilloma virus, Epstein-Barr virus (EBV), Human herpes virus type 8, Human T-cell lymphotrophic virus Type1 (HTLV-1), *Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis* and *Schistosoma haematobium.* 30-50% of cancers can be prevented today. This can be achieved by avoidance of risk factors.

Keywords: Cancer, Cancer risk factors, Parasite, Bacteria, Virus.

1. GİRİŞ

Kanser bir organ ya da dokudaki hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması neticesinde oluşan kötü huylu urlar olarak tanımlanmaktadır [1]. Kanserli hücrelerde genetik ve epigenetik düzeyde hatalar hücrelerin hızla büyümesine ve kontrolsüz hücre bölünmesine yol açar [2]. Günümüzde, bulundukları organa ve köken aldıkları hücre türüne göre farklı isimler alan 200' den fazla sayıda kanser çeşidi tanımlanmıştır [3]. Bu makalede literatür ışığında kanser ve mikroorganizmalar arasındaki ilişki incelenmiştir.

1.1. Kanser ve Hücre Döngüsü

Büyüme, tüm canlıların bir özelliğidir, ancak gelişimin doğru bir şekilde gerçekleşmesi için tam olarak düzenlenmesi gerekir. Tüm büyüyen hücreler, hücresel yapıların çoğunun çoğaltıldığı hücre döngüsü olarak adlandırılan sıkı düzenlenmiş bir dizi olaydan geçer. Hücrenin yaşam döngüsü ve kanser yakından ilişkili konulardır. Kanser ise anormal hücresel büyümenin bir hastalığıdır [4]. Kanser bir organ ya da dokudaki hücrelerin kontrolsüz bölünmesi sonucunda oluşur [5].

1.2. Kanserin Sebepleri

Sigara kullanımı (özellikle larenks, akciğer ve mesane kanserlerinin oluşumunda), obezite, enfeksiyon ajanları- virüsler (EBV, HPV, HBV, HCV, HTLV,…), bakteriler (*H. pylori*) ve parazitler (Schistosoma)- mesleki maruziyet (asbest, ağır metaller, arsenik, benzen, vb.), diyet kaynaklı etmenler, alkol kullanımı, UV ve radyasyon maruziyeti kanserle ilişkilendirilen risk faktörleri olarak gösterilmektedir [6].

1.2.1. Mikroorganizmaların kansere etkisi

IARC tarafından on enfeksiyon ajanı kanserojen olarak değerlendirilmektedir. Bunlar: *H. pylori*, HBV, HCV, HPV, EBV, HHV-8, HTLV-1, *O. viverrini, C. sinensis* ve *S. Haematobium* [7].

1.3. Mikroorganizmaların Sebep Olduğu Kanser Çeşitleri

1.3.1. Mide kanseri ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Mide kanseri tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yüzyıl içerisinde sıklığında azalma gözlenmekle birlikte mide kanseri dünyada en sık görünen 4. kanser ve kansere bağlı ölümler içerisinde 2. sırada yer almaktadır. Erkeklerde mide kanserinin görülmesi kadınlara oranla yaklaşık iki kat fazladır. Mide kanseri Türkiye'de bronş kanserlerinden sonra en sık karşılaşılan kanser türüdür. Ülkemizde insidans olarak Güneydoğu ve Doğu Anadolu

Bölgelerinde daha sık izlenir. Mide kanseri; mide mukoza epitelinden kaynaklanıp, lümen içinde veya intramural yayılım gösteren malign bir hastalıktır. Tümör yerleşim olarak; %30 antrum, %30 korpus, %30 fundus-kardia ve %10 diffüz olarak lokalizasyon göstermektedir [8].

1.3.1.1. Mide kanseri ve Helicobacter pylori

H. pylori küçük (0.5-3 mikrometre), Gram negatif, spiral, kıvrımlı, 4-6 flagellası olan hareketli bir bakteridir. Kültürde üreyen bakteriler uyku formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitiftir. Bakteride gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktir [9]. Nötral pH'da optimum üreme gösterir. Mukus tabakası altına yerleşen *H. pylori* bu bölgenin hafif alkali yapısı sayesinde mide asidinin bakterisidal etkisinden korunur. Salgılamış olduğu üreaz ile üreyi parçalar ve açığa çıkan bikarbonat ve amonyum, ortamı *H. pylori*'nin yaşaması için elverişli hale getirir [10]. *H. pylori*'nin bazı primatlarda da varlığı gösterilmiş olmakla birlikte esas rezarvuarı insandır. Bu bakterinin bulaş yolu kesin olarak ortaya koyulamamıştır. Ağız yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Hijyenik koşulların kötü olduğu yerlerde ve bakım evleri, rehabilitasyon merkezleri gibi kalabalık yaşam koşullarında prevalansın yüksek olması fekal-oral yolla bulaştığını düşündürmektedir. Dental plaklardan soyutlanması, tükürükte polimeraz zincir reaksiyonu ile genetik materyalin gösterilmesi oral yolla da bulaşabildiğini düşündürmüştür. İnsandan insana nadiren de olsa iatrojenik yolla iyi temizlenmemiş endoskoplarla da bulaşabilmektedir. Öpüşme ve cinsel ilişki ile bulaşması muhtemel görünmekle birlikte çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da enfeksiyon gelişebilmekle birlikte, bu hayvanları besleyen kişilerde *H. pylori* sıklığında artış görülmemektedir. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun zoonotik bir enfeksiyon olmadığı kabul edilmektedir [11]. Bu bakteri ile enfekte olmadaki risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *H. pylori* ile enfekte olmadaki risk faktörleri.

Sosyo-ekonomik koşulların kötü olması
Kalabalık bir ailenin bireyi olmak
Yurt, yetimhane gibi kalabalık bir ortamda yaşamak
Ebeveynlerin *H. pylori* taşıyıcısı olması
Tüketilen yiyecek ve içeceklerin hijyenik olmaması
Enfekte mide içeriğine maruz kalmak (Endoskopist, hemşire. vs.)

H. pylori enfeksiyonu tüm dünyada görülmekle birlikte aynı ülkedeki farklı populasyon gruplarında farklı oranlara sahiptir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %60'ı bu bakteri ile enfektedir. Bu mikrobu taşıyanların %100'ünde gastrit gelişirken, yaşam boyu peptik ülser olma riski %15-20'dir. Mide kanseri olma riski ise %1-3'tür [12]. Duyarlı bir kişide, *H. pylori*

enfeksiyonundan sonra kronik aktif gastrit, duodenal ve gastrik ülser, gastrik kanser ve MALT (Muscosa Associated Lymphoid Tissue) lenfoma gelişebilir [13].

Kronik *H. pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak midede gastrik bezlerin zarar görmesiyle birlikte, gastrik mukozanın yapısı değişir ve bu bezlerin yerini fibröz doku ile intestinal tip epitel alır. Bu intestinal metaplazi ve atrofik gastrit sürecidir. Bu durum *H. pylori* ile enfekte kişilerin yaklaşık yarısında görülmektedir [14]. Asit üretiminin tutulduğu bölgelerde atrofik gastrite gidiş riski daha fazladır. Gastrik bezlerin kaybı ve intestinal metaplazi alanları zamanla multifokal olarak artar, atrofi derecesine ve ciddiyetine bağlı olarak mide kanseri beş ile doksan kat arasında artar. *H. pylori'*nin atrofi ve metaplazi dizisi yoluyla gastrik kanser gelişimi riskini arttırdığına dair kanıtlar, *H. pylori* pozitif kişilerin, enfekte olmayan kontrollerden daha sık geliştirdikleri çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir. Bu bulgular neticesinde, *H. pylori* kolonizasyonunun mide kanseri riskini yaklaşık on kat arttırdığı ortaya konulmuş ve DSÖ tarafından sınıf 1 kanserojen olarak tanımlamıştır [15].

Mide mukozasında normalde lenfoid doku bulunmamakla birlikte, *H. pylori* ile kolonizasyon sonrası antijen uyarasına bağlı olarak lenfoid doku ortaya çıkar. Nadir durumlarda, B hücrelerinin monoklonal bir popülasyonu bu dokudan ortaya çıkabilir ve çoğalarak bir MALT lenfoması oluşturabilir. MALT lenfoma hastalarının büyük bir kısmında *H. pylori* pozitiftir [16].

1.3.2. Serviks kanseri ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Tüm dünyada, yılda 400.000'in üzerinde serviks kanseri olgusu görülmekte ve her yıl yaklaşık 250.000 hasta serviks kanserinden ölmektedir [17]. En sık 50–59 yaşları arasında ortaya çıkmakla birlikte, ülkemiz koşullarında invaziv serviks kanserlerinin %65'i, 40–60 yaş grubunda görülmektedir [18]. Serviks kanseri, gelişmekte olan ülkelerde ikinci sırada yer alırken, gelişmiş ülkelerde tarama programları sayesinde altıncı ve daha aşağı sıralara inmiştir. Bu durum, serviks kanserinde düzenli yapılan tarama programlarının, serviks kanseri ölüm oranlarını azalttığını göstermektedir [19]. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere'de serviks kanserinden ölüm oranı son 30 yılda %50'den fazla azalmıştır. Bu durumun Pap Smear Testi tarama etkinliğine bağlı olduğu düşünülmektedir [20].

1.3.2.1. Serviks kanserinde risk faktörleri

Serviks kanseri ile ilgili çok sayıda risk faktörü aşağıdaki gibi belirtilmektedir [21,22,23]:

1. HPV enfeksiyonu: HPV 16- HPV 18
2. İlk gebelik ve doğum yaşının 17 ve altında olması
3. Erken yaşta cinsel ilişkiye başlamak (16 yaş ve öncesi)
4. 40-55 yaşları arasında olmak
5. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı
6. Üç veya daha fazla tam süreli gebelik
7. Ailede serviks kanseri öyküsü (özellikle anne ve kız kardeşte)
8. Sigara içme

9. Zayıflamış bağışıklık sistemi: HIV (Human Immunodeficiency Virus)
10. Klamidya enfeksiyonu
11. Meyve ve sebzelerden zayıf diyet
12. Obezite
13. Düşük sosyo-ekonomik düzey
14. Fetüsün dietilstilbestrolden (DES) etkilenimi
15. Birden fazla cinsel partner (kendisinin yada eşinin)
16. Etnik/ırk faktörü (siyah ve hispanik kadınlar)
17. Eşin sünnetsiz olması
18. Eşin penis/prostat kanseri öyküsü
19. Hiç pap smear testi yaptırmama
20. Kötü hijyen
21. Stres

Türkiye'de özellikle 40-55 yaş arasında olma, beş yıldan uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, ailede serviks kanseri öyküsü, erken yaşta cinsel ilişki, birden fazla cinsel partner, 17 yaş öncesi gebelik, üç veya daha fazla doğum yapma, sigara içme, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü hijyen koşulları önemli risk faktörleridir [24].

1.3.2.2. Serviks kanseri ve Human papilloma virüs

HPV'nin neden olduğu enfeksiyon ve siğiller çok eskiden beri bilinmektedir. İlk kez MS 25 yılında Celsus tarafından yazılan yazılarda bulunmuştur, 5. yüzyılda Grek ve Romalı hekimler siğiller ve bunların tedavilerinden bahsetmiştir. 1306 yılında Lafranc kondiloma akümünata benzeri lezyonlar tanımlamış ama bunu sifilizin değişik bir lezyonu olarak sunmuştur. 1793'te Bell sifilizden ayrı bir lezyon olduğunu söylese de gonore ile benzerliğini düşünüp lezyona "gonoreal wart" adını vermiştir. 1872'de Martin bu lezyonların gonore ilgili olmadığını göstermiştir. 1891'de Londra'da Payne bir çocuğun elindeki siğilleri tedavi etmeye çalışırken aynı lezyonun kendi elinde çıkmasıyla "On the contagiousness of common warts" adlı yazıda bu siğillerin enfeksiyöz orijinli olabileceğinden bahsetmiştir. 1893'te Gemy, deri ve genital bölgedeki siğillerin ortak bir orijinden gelebileceğini öne sürmüştür. 1907'de Cuiffo bu lezyonlara virüslerin yol açtığını göstermiştir. 1917'de Waelsh hastalıklı kişilerden aldığı örnekleri sağlıklı gönüllülere inoküle ettiğinde genital siğiller bu kişilerde ortaya çıkmıştır. İlk viral izolasyonu Richard Shope 1933'te tavşanlarda yapmıştır. 1938'de P. Rous, G. Kidd ile HPV ve serviks kanseri ilişkisini göstermiş ve 1966'da Nobel ödülünü almıştır. 1949'da Yale Üniversitesinden Strauss ilk kez virüsü, 1968'de ise Dunn ve Ogilvie genital kondilomda virüsü göstermişlerdir. 1976'da Meissel ve Fortis kondilomatöz değişikliklerin sitolojik yapısını ortaya koymuşlardır, daha sonra gelişen hibridizasyon teknikleriyle tiplendirme çalışmaları da başlamıştır. 1999'da Manos ve Kinney ilk kez Hybrid Capture II ile çalışmalara başlamış, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri ile serviks kanserinin %99.7'sinde HPV bulunduğunu belirlemişlerdir [25].

HPV, *Papillomaviridae* ailesinde bulunmaktadır. *Papillomaviridae* ailesinde 12 cins yer almaktadır. Bunlar alfa, beta, gama, mu ve nu cinsleri ile bunların dışında kalan ve hayvan papillomavirusleri oluşturan yedi cinsi içermektedir. Alfa papillomavirus cinsi, en büyük grup olup, bu grupta mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın siğillere sebep olan kutanöz tipler yer almaktadır. Bu virüsler küçük, zarfsız, 55-60 nm'lik ikozahedral yapıda yaklaşık 7900 baz çiftli sirküler, çift sarmallı bir DNA virüsüdür [26]. Yapısı on iki penton ve altmış hekzon olmak üzere toplam yetmiş iki adet kapsomerden oluşmuş, kapsid protein yapıdır (Sanclemente, 2002). Kapsid iki yapısal protein içerir. Bunlar ikisi de viral olarak kodlanan Late(L)1 (55kDa ,total viral proteinin %80'i) ve L2 (70kDa) dir. Diğer birçok virüsün aksine HPV'ler antijenik yapısından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır [27].

Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. Anogenital bölgede enfeksiyon yapan 40 kadar HPV tipi bulunmaktadır. Onkojenik HPV'ler onkojenitesine göre düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Buna göre on beş HPV alt tipi serviks kanseri açısından yüksek riskli, üçü orta riskli, on ikisi düşük riskli, üçü de risk durumu belirsiz olarak sınıflandırılmıştır [28].

Dünya genelinde serviks kanseri gelişiminin yaklaşık %70'inden HPV 16 ve 18 sorumlu iken, genital siğillerin yaklaşık %90'ından HPV tip 6 ve 11 sorumlu tutulmaktadır [29].

1.3.3. Karaciğerin malign tümörleri ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Karaciğer kanseri, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. İlk olarak karaciğerden köken alan kansere *primer karaciğer kanseri* denir. Başka bir organdan köken alıp karaciğere sonradan yayılan kanser ise *sekonder karaciğer kanseri* olarak isimlendirilmektedir. Primer karaciğer kanseri genellikle, karaciğerin ana fonksiyonel hücreleri olan ve %80'ini oluşturan hepatositlerden köken almaktadır [30].

Primer karaciğer tümörleri DSÖ tarafından şu şekilde sınıflandırılır;

- Hepatoselüler karsinom (en sık; %91)
- İntrahepatik kolanjiyokarsinom
- Safra yollarının kistadenokarsinomu
- Kombine hepatoselüler karsinom ve kolanjiyokarsinom
- Hepatoblastom
- İndiferansiye karsinom

Karaciğerin en sık görülen malign tümörlerini metastazlar oluşturmaktadır. Metastazlar primer karaciğer tümörlerinden yaklaşık yirmi kat fazla görülmektedir. Sindirim sistemi kanserlerinin %20'sinde primer kanserin tanısı konulduğunda karaciğer metastazı vardır. Sıklık sırasına göre bakıldığında en sık karaciğer metastazı yapan kanserler başlıca; pankreas, kolon, meme, melanom, mide ve akciğer kanserleridir [31].

1.3.3.1. Hepatosellüler karsinomanın epidemiyolojisi ve risk faktörleri

Hepatoselüler karsinoma (HSK), kadınlarda kansere bağlı ölümlerde sekizinci sırada iken, erkeklerde beşinci sırada yer almaktadır [32]. Bununla birlikte, HSK insidansı yaşa, cinsiyete, ırka ve özellikle risk faktörlerine bağlı olarak farklı coğrafi bölgelerde değişiklik göstermektedir [30,33].

HSK'nin en sık görüldüğü bölge olan Asya'da Hepatit B virüsü (HBV) en sık görülen etyolojik ajandır. Çin'de ve Tayvan'da halkın hemen hemen beşte biri HBV taşıyıcısıdır. HSK dünya üzerinde geniş bir alana yayılmış olarak görülmekte ise de mevcut yeni vakaların 2/3'ünü oluşturan yaklaşık yıllık 350.000 hasta Uzak Doğu'dan bildirilmektedir. Bu rakama ABD'den bildirilen birkaç bin hasta ile Avrupa'dan bildirilen 30.000 hasta eklenmektedir [34].

1.3.3.1.1. Hepatit B virüs (HBV)

HBV adından da anlaşıldığı üzere hepatotropik virüstür ve hepatositlerde, hemotopoetik ve lenfoid hücrelerde çoğalarak malignitelerde rol oynar. Hepadnavirüs grubundan zarflı, çift sarmallı bir DNA virüsüdür [35].

2017 DSÖ verilerine göre dünyada 2 milyardan fazla insanın HBV ile enfekte olduğu, 257 milyon insanın da kronik enfeksiyona sahip olduğu tahmin edilmektedir. 2015 yılında görülen Hepatit B kaynaklı olan 887 bin ölümün çoğuna siroz ve HSK gibi komplikasyonların neden olduğu tespit edilmiştir. Güvenilir ve etkin aşıya rağmen, hala dünyada kronik HBV enfeksiyonu olan yaklaşık 240 milyon kişi bulunduğundan bu durum önemli bir küresel sağlık yükü getirmektedir [36].

HBV'nin dört ana bulaş yolu bulunmaktadır:

A-Perkütan bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvıları ile temas sonucu bulaş olmaktadır. Etkili bir HBV bulaş şekli olup, maruziyet sonrası profilaksisi olmayan veya uygun aşılama yapılmayan hastalarda %30'a kadar risk oluşturabilmektedir.

Parenteral ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, diyaliz, dövme yaptırma, kulak deldirme, hızma takılması, akupunktur gibi yollar bu tip bulaşın en önemli örnekleri arasında yer almaktadır. Virus insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için enfekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilmektedir [37].

B-Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar): HBV'nin cinsel yolla bulaşması, özellikle erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde, çok partnerli heteroseksüel kişilerde, seks işçileriyle temas halinde olan aşılanmamış erkeklerde veya HBV taşıyıcılarının cinsel partnerlerinde ortaya çıkabilmektedir. Düşük prevalanslı bölgelerde en sık cinsel yolla bulaş görülmektedir [36].

C-İnfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal): Gebelik sırasında, doğum sırasında ve/veya doğum sonrasında anneden bebeğe bulaş olabilmektedir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte olmaktadır. Bunların %90'ında enfeksiyon kronikleşmektedir.

HBeAg negatif anneden doğan çocukların ise %10-20'si enfekte olmaktadır. Bunların da %40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Anne sütünde çok az miktarda HBV saptanmasına rağmen, hepatit B'nin anne sütünden geçtiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır [37].

D-Horizontal yol: Ciltte veya mukus membrandaki küçük çatlaklar yoluyla virüsün ev halkı, aile içi ve çocuktan çocuğa geçişini içermektedir. Tükürük ve semendeki virus yükü seruma kıyasla daha az olsa da, tükürük ve semende sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunmaktadır. Anne ve çocuk, kardeşler ve yakın arkadaşlar gibi yakın temaslar ile küçük deri kesikleri, ısırıklar veya oyuncakların, aletlerin ve traş bıçağı gibi ortak eşyaların paylaşılması ile bulaşın meydana geldiği görülmüştür [38].

1.3.3.1.2. Hepatit C virüs (HCV)

Hepatit C enfeksiyonuna sferik, zarflı, tek sarmallı RNA'ya sahip, *Flaviviridae* ailesinden etken neden olmaktadır. Başlıca altı genetik heterogeniteye sahip HCV günde en az 10 trilyon yeni viral partikül üretebilmektedir [39]. E1 ve E2 olarak iki zarf proteini ve nükleokapsit (core) gibi yapısal komponentleri bulunmaktadır. Virüse özel antikorların seçici baskısına karşın E2 proteininin çok yüksek mutasyon kapasitesine sahip iki çok değişken bölgesi mevcuttur. Yapısal olmayan komponentlerinin büyük kısmının kesin fonksiyonları bilinmemektedir. İnterferon duyarlı viral replikasyondan sorumlu NS5A bölgesi antiviral tedavinin ana hedefidir [40]. Genotipleri Genotip 1 dünya çapında %40-80 izolasyonla en yaygın genotipdir. Genotip 1 ciddi karaciğer hastalığı ve yüksek HSK riski oluşturmaktadır. Hepatit C virüsü ilk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanan bir RNA virüsüdür.

1.3.3.1.3. Hepatit B ve Hepatit C ko-enfeksiyonu

Araştırmacıların HSK gelişiminde bu birlikteliğin sinerjistik bir etkisinin olabileceğinden yola çıkmalarını takiben HSK gelişiminde HBV ve HCV etkisini araştırdıkları otuz iki vaka kontrollu çalışmanın meta-analizinde anti-HCV pozitif hastalarda HSK gelişme riskine dair Odd's oranını 17.3; HBsAg pozitif olan hastalarda 22.5 olarak bulurken kombine enfeksiyonda bu oranı 165 olarak bildirilmişlerdir [41]. Ancak Tayvan'da 1200 kişinin yer aldığı prospektif bir çalışmayla bu sinerjistik etki sonuçlarından farklı olarak; HSK patogenezinde HBV ve HCV'nin birbirinden bağımsız rollerine dikkat çekilmiş bu nedenle HSK gelişme riskinin HBsAg pozitif, anti-HCV pozitif ya da her ikisi pozitif olanlarda benzer olduğuna dair yeni sonuçlar açıklanmıştır [42].

1.3.4. Kolanjiokarsinoma ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Kolanjiokarsinoma (KK), safra yollarının epitellerinden kaynaklanan malign bir tümördür. Dünya genelinde insidansı giderek artmaktadır ve nedeni henüz açık değildir [43]. KK'lar tüm gastrointestinal kanserlerin %3'ünü oluşturur [44]. Hepatoselüler karsinomadan sonra en yaygın görülen kanserdir. KK ilk kez Durand-Fardel tarafından 1840 yılında tarif edilmiştir [45]. KK'lar güncel olarak safra yolları boyunca bulunduğu anatomik lokasyonlara göre; İntrahepatik KK, periferal ve distal ekstrahepatik KK olarak sınıflandırılırlar. Bu farklı KK tiplerinin, biyolojileri ve tedavi yönetimleride farklıdır [46].

1.3.4.1. Kolanjiokarsinoma epidemiyolojisi risk faktörleri

KK'lar oldukça nadir izlenen kanserlerdir. ABD'de yılda yaklaşık 3000 yeni vaka izlendiği ve bu hastalığa bağlı yılda yaklaşık 2000 kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir [47]. Son yıllarda görülme sıklıklarının arttığı (özellikle intrahepatik KK'ların görülme sıklığının yıllık yaklaşık %9 oranında arttığı) bildirilmiştir [48]. Ülkemizde tüm safra yolları kanserleri için 1 yılda ortaya çıkan vaka sayısı 539 olup tüm kanserlerin %0.8'ini oluşturmaktadır.

KK'ların görülme sıklığı yaş ile artar, özellikle altmış beş yaş üzerinde daha sık izlenirler. Primer sklerozan kolanjit (PSK) ya da koledokal kistleri olanlarda daha genç yaşlarda da ortaya çıkabilirler. Latin Amerikalılarda biraz daha fazla izlenir [48].

KK için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir, ancak olguların çoğu sporadiktir [49]. Risk faktörleri coğrafik olarak varyasyon gösterir. Kronik safra yolları enfeksiyonu ve inflamasyonu ile KK arasında güçlü bir ilişki vardır [50]. Primer skleroz kolanjit, obezite, safra taşları, safra darlığı kaynaklı kolanjitler, HBV, HCV, HIV enfeksiyonları ve KK'nın insidansının yüksek olduğu Güneydoğu Asya'da endemik karaciğer parazit esfestasyonları KK'ya neden olabilecek risk faktörlerdir.

O. viverrini ve *C. sinensis* gibi parazitik esfestasyonlar, kronik enflamasyona neden olduğundan KK riskini artırır. Ayrıca Diabetus Mellitus, sigara, hepatik siroz, Caroli hastalığı ve safra yolları kistleri gibi konjenital hastalıklar, thorotrast, dioxin, asbestos gibi kimyasallar ve oral kontraseptivler, izoniyazid gibi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı risk oluşturabilecek faktörlerdir [51].

1.3.4.2. *Clonorchis sinensis*

Klonorşiazis, Çin, Kore ve Vietnam'da köpeklerin ve diğer balık yiyen etoburların yaygın bir enfeksiyonudur. İletim döngüsü, *O. viverrini*'ye benzerdir. Yetişkin flukaları safra kanallarında yaşar ve dışkılama sırasında ortama dağılmış yumurtaları bırakır. Tatlı suya ulaştıklarında, yumurtalar çeşitli sucul salyangozlar tarafından alınan miracidia'ya dönüşürler. Miracidia ayrıca aseksüel olarak cercariae (larva) halinde gelişir ve çoğalır. Larvalar salyangozdan ayrılır ve metacercariae olarak deri altı dokuda bulunan sazan benzeri tatlı su balıklarının skalasının altına nüfuz etmek için yüzmeye başlar. Köpekler veya diğer etçiller çiğ balık yediğinde, metacercarial kistler bağırsakta yumurtadan çıkar ve genç kurtlar safra kanallarına taşınır ve böylece döngü tamamlanır. İnsanlar, çiğ, tuzlanmış, salamura edilmiş, tütsülenmiş, marine edilmiş, kurutulmuş, kısmen pişirilmiş veya kötü işlenmiş balıkları yediklerinde metasercaria'yı yutarken, iletim döngüsündeki rezervuar konaklarını ikame edebilirler.

Safra kanallarının duvarlarında solucanların varlığı kronik iltihaplanmaya neden olur, bu da kanalların fibrozisi ve bitişik karaciğer parankiminin tahrip olması ile sonuçlanır. Kolanjiyohepatit veya tekrarlayan piyojenik kolanjit de sık görülür. Kronik klonorşiazis, safra kanalı kanserinin ciddi ve sıklıkla ölümcül bir formu olan kolanjiokarsinom ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. IARC, *C. sinensis*'i bir Grup 1 ajanı (insanlara kanserojen) olarak sınıflandırır [52].

1.3.4.3. *Opisthorchis viverrini*

O. viverrini, misk kedisinin ve Kamboçya'da, Lao Halk Demokratik Cumhuriyeti'nde, Tayland'da ve Vietnam'da evcil kediler ve köpekler gibi diğer balık yiyen memelilerin yaygın bir enfeksiyonudur. Bu transmisyon döngüsü, *Clonorchiasis*'e benzer: yetişkinler, safra kanallarında yaşar ve dışkıya yayılan çevreye yayılmış yumurtaları bırakırlar. Tatlı suya ulaştıklarında, yumurtalar çeşitli su salyangozları tarafından yutulan miracidia içinde gelişir, burada aseksüel olarak daha da gelişir ve çoğalırlar, sayısız cercariae (larva) ortaya çıkar.

Larvalar salyangozu terk eder ve suya geçer, burada sazan benzeri tatlı su balıklarının skalasının altına nüfuz etmek için yüzerler, burada metacercariae olarak subkutan dokuları tutarlar. Etoburlar çiğ balık yediğinde, metakerkariyal kistler bağırsakta yumurtadan çıkar ve genç kurtlar safra kanallarına taşınır ve böylece döngü tamamlanır. İnsanlar, çiğ, tuzlanmış, salamura edilmiş, tütsülenmiş, marine edilmiş, kurutulmuş, kısmen pişirilmiş veya kötü işlenmiş balıkları yediklerinde metasercaria'yı yutarken, iletim döngüsündeki rezervuar konaklarını ikame edebilirler. İnsanlarda, akut *O. viverrini* hafif enfeksiyonlarda asemptomatik veya nadiren semptomatik olabilir, ancak solucanların sayısı önemliyse (birkaç bine kadar), ateş ve sağ üst kadran ağrıları nadir değildir ve aralıklı kolik ağrısına neden olabilir. Zaman içinde uzun süren re-enfeksiyon dönemlerinden kaynaklanan kronik *O. viverrini* en şiddetli olabilir. Küçük safra kanallarında solucanların varlığı, duvarlarının kronik iltihaplanmasına neden olur, bu da kanalların fibrozu ve bitişik karaciğer parankiminin imhasıyla sonuçlanır. Tekrarlayan piyojenik kolanjit de sıkça görülebilir. Kronik *Opisthorchiasis viverrini,* safra kanalı kanserinin ciddi ve sıklıkla ölümcül bir şekli olan kolangiokarsinom ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. IARC, *O. viverrini'yi* Grup 1 ajanları (insanlara kanserojen) arasında sınıflandırmaktadır [52].

1.3.5. Mesane kanseri ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Memeli üriner sistemi, birincil görevi idrarın toplanması, taşınması, düzenli ve koordine biçimde dışarı atılması olan devamlı, içi oluklu bir organ sistemidir. Böylelikle idrar yolları, böbreklerde oluşan metabolik ürünlerin ve toksik atıkların uzaklaştırılmasını sağlar. İdrar renal tübüllerde meydana gelir, her böbreğin renal pelvisinde toplanır ve üreterler içinden mesaneye geçer. İdrar üretradan atılıncaya kadar mesanede depolanır [52]. İdrar yolu, böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Renal pelvisten proksimal üretraya kadar tranzisyonel hücre ürotelyum ile kaplıdır, tranzisyonel karsinoma, diğer adıyla ürotelyal karsinoma bu yolda herhangi bir noktada oluşabilir [54].

Mesane kanseri (MK) olgularının yaklaşık %90-95'i Değişici Epitel Hücreli Kanser (DEHK)'dir. MK dünyada en sık görülen 9. kanser ve kansere bağlı ölümlerin 13. en sık sebebidir [54]. ABD'de 2016 yılında 76960 hasta yeni MK tanısı alırken, 16390 hastada MK'ya bağlı ölüm öngörülmüştür [56]. Erkekler kadınlara göre yaklaşık 3.5 kat (3.2/0.9) daha fazla etkilenmektedir [55].

1.3.5.1. Mesane kanserlerinde risk faktörleri

MK gelişiminde birçok etyolojik faktör vardır. Sigara (tütün) tüm vakaların yarısından sorumlu tutulmuştur [57]. Sigaranın kanserojen etkisi için 20-30 yıllık bir maruziyet gerekmektedir [58]. Meyve ve sebzeden fakir diyet ve kentsel hayat artmış MK riski ile ilişkili bulunmuştur [59]. Bazı veriler alkol kullanımının MK riskini hafifçe artırdığını göstermiştir [60]. Erkeklerde metabolik sendromun da MK riskini artırdığı rapor edilmiş ancak hem risk hem de prognoz ile ilişkisi kesin olarak gösterilmemiştir [61].

Arjantin, Şili gibi bazı bölgelerde artmış MK riski o bölgelerdeki arsenikle kirlenmiş su ve yiyecek tüketimi ile korelasyon göstermiştir [62]. MK olgularının yaklaşık %20'sinde mesleki maruziyet bulunmaktadır.

Uzun süre kanserojenlere mesleki maruziyet MK riskini artırmaktadır. Analizlere göre sanayi bölgerelerinde boya, kauçuk, petrol ürünleri ve boyaları, elektrik ve kimya sanayi işçilerinde MK riski artmıştır [63]. Mesane taşı ve kalıcı kateterizasyona bağlı kronik sistitte skuamöz hücreli kanser için risk bulunmaktadır. *S. haematobium* sistiti de skuamöz hücreli kanser (SCC) için risk faktörüdür.

Mısır'da endemik olan şistozomiazise bağlı olarak en sık görülen MK,SCC'dir. Şistozomiazis aynı zamanda DEHK riskini de artırmaktadır. Sistite bağlı karsinogenezde mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşikleri formasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir [64]. Birinci derece akrabalarında MK öyküsü olan bireylerde MK olma riski (rölatif risk-RR) genel popülasyona göre 1,2 ile 4 kat arasında artmaktadır [65]. Bazı tedaviler hastlarda MK gelişmesine aracılık edebilir. Pelvik malignitelerde kullanılan ışın radyoterapisi hastanın MK riskini arttırabilmektedir. Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan sitostatik ajan, siklofosfamid mesanenin skuamöz hücre karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Kronik enflamasyon da MK için, özellikle de skuamöz hücre karsinomu için bir risk faktörüdür. Bu durum kronik şistozomiyaz, hematom enfeksiyonu, kronik sistit, mesane taşı ve kalıcı idrar sondası sebebiyle gelişebilir [52].

1.3.5.2. *Schistosoma haematobium*

Şistozomiazis, Schistosoma cinsinin kan parazitlerinin (trematod kurtları) neden olduğu akut ve kronik bir paraziter hastalıktır. Bulaşma, su içinde yumurtadan çıkan parazit yumurtaları içeren dışkıları ile tatlı su kaynaklarını kirlettiğinde meydana gelir. Vücutta larva erişkin *şistozom*lara dönüşür. Yetişkin solucanlar, kadınların yumurta saldığı kan damarlarında yaşar. Yumurtaların bir kısmı parazitin yaşam döngüsünü devam ettirmek için dışkı veya idrar yoluyla vücuttan çıkar. Diğerleri vücut dokularında hapsolup immün reaksiyonlara ve organlarda ilerici hasarlara neden olur. Şistozomiazis çoğunlukla fakir ve kırsal toplulukları, özellikle tarım ve balıkçılık popülasyonlarını etkiler. 78 ülkeden şistozomiazis bulaşı bildirilmiştir. Ürogenital şistozomiazis'in klasik belirtisi hematüridir (idrarda kan). İlerlemiş vakalarda mesanenin ve üreterin fibrozisi ve böbrek hasarı bazen teşhis edilir. MK daha sonraki aşamalarda olaşabilen komplikasyondur [52].

IARC Monografisinde bildirilen çalışmalar, MK oluşumu ve *S. haematobium* enfeksiyonu oluşumu arasında bir ilişkiyi desteklemiştir. Afrika'da yapılan çok sayıda tanımlayıcı çalışmalar, *S. haematobium* enfeksiyonu prevalansı yüksek olan alanlarda, prevalansı düşük olan bölgelere göre idrar kesesi kanseri insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir [53].

1.3.6. Kaposi sarkomu ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Kaposi sarkomu (KS); endotelyal hücrelerden köken alan, multifokal, sistemik bir hastalıktır [67]. İlk olarak 1872 yılında Moritz Kaposi tarafından *"derinin idiyopatik çoklu pigmente sarkomu"* olarak tanımlanmıştır [68]. Daha sonra ileri yaş erkekleri etkileyen kronik, yavaş ilerleyen bir tablo olarak Kaposi Sarkomu adını almıştır [67]. Orta ve Doğu Afrika ülkelerinde görülen, tüm malign hastalıkların %10'unu oluşturan endemik (Afrika) KS 1950'li senelerde tanımlanmıştır [69]. Batı ülkelerinde 1980'den önce çok nadir bir tümördü [70]. 1980'li yıllarda HIV ve KS insidensinin artışını izleyen epidemiyolojik çalışmalarda, batı ülkelerinde en çok homoseksüel erkeklerde, seksüel yolla yayılan bir ajan ile ilişkili olduğu yönünde kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır [71]. Klinik özelliklere göre 4 tip tanımlanmıştır [72]. Bu klinik tipler klasik KS, Afrika endemik KS, iyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS ve AIDS [Acquired immunodeficiency syndrome (Edinsel immün yetmezlik sendromu)] ilişkili KS'dir [66]. Tüm KS tiplerinde etiyopatogenezde HHV-8 [Human Herpes virus-8 (İnsan Herpes virüsü-8)] ile ilişki gösterilmiştir [73]. Hastalığın farklı klinik tipleri, farklı epidemiyolojik özellikler göstermektedir. Klasik KS Aşkenaz Yahudileri, Akdeniz ve Doğu Avrupa'da, daha sıklıkla 50 yaş üstü erkeklerde izlenirken, iyatrojenik immünsüpresyon ilişkili KS; organ nakli sonrası %1 ile %4 gibi değişen sıklıkta bildirilmiştir. AIDS ilişkili KS; özellikle homoseksüel HIV [Human immünodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)] ile enfekte erkeklerde %50 sıklıkta görülürken, diğer HIV ile enfekte hastalarda görülme sıklığı %5'ten azdır. Afrika endemik KS; Afrika'da %1-10 gibi değişen oranlarda bildirilmiş olup çocuklarda en sık görülen KS tipidir [67]. KS ağırlıklı olarak deriyi tutan ancak gastrointestinal sistem ve lenf nodları başta olmak üzere diğer organ sistemlerini de etkileyebilen bir hastalıktır. Tipik olarak alt ekstremite distalinde yerleşen, pembeden kırmızı-mor renge değişen makül ve plaklar, giderek nodül ve polipoid tümörlere dönüşen lezyonlar bulunur [74].

1.3.6.1. Human Herpes virus-8 (İnsan Herpes virüsü-8)

1994 yılında Chang ve ark., AIDS ilişkili KS hastalarının lezyonlarından, herpesvirüs ailesinin üyesi olduğu düşünülen, fakat DNA'sı bilinen herpes virüs türlerinden farklı olan KS ilişkili Herpes virüsünü (KSHV), diğer adıyla Human Herpes virüs-8 (HHV-8)'i keşfetmişlerdir [74]. Takip eden yıllarda, KSHV'nin, KS, primer efüzyon lenfoması ve multisentrik Castleman hastalığında nedensel rolünü kanıtlamak için epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar hızla birikmiştir [70]. KSHV gammaherpesvirüs ailesinin bir üyesi olup santral ikozahedral kapsit yapısı içeren çift zincirli bir DNA virüsüdür [76]. HHV-8'in replikasyonu sağlayan ve yapısal proteinleri kodlayan bazı genleri insan hücrelerinde bulunan sitokin, kemokin ve kompleman

genleri ile yapısal benzerlikler göstermektedir. HHV-8'in insan hücrelerindeki onkojenik etkisinin büyük ölçüde bu genomik benzerlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Kronik bir enflamatuar durumun varlığında HIV ve KSHV ile birlikte enfeksiyonu, KS'nin başlaması ve ilerlemesi için elverişlidir [77]. Sonuç olarak, 2009'da IARC / DSÖ tarafından KSHV sınıf 1 karsinojen olarak sınıflanmıştır [78].

1.3.7. Nazofarenks kanseri ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Nazofarenks kanseri (NFK) nazofarenksi döşeyen epitelyal hücrelerin bir kanserdir. Bu kanser nazofarenksin herhangi bir yerinde meydana gelebilse de en sık olarak östaki tüpünün ağzının iç tarafında bulunan rosenmüller fossadan başlar [79]. Baş-boyun kanserleri içinde NFK diğer baş boyun kanserlerine göre epidemiyelojik, etyolojik, histopatolojik özellikler, hastalığın prognozu ve tedavisi açısından ciddi farklılıklar gösterir. Ayrıca radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tedavilerine duyarlı olması nedeniyle özel bir yere sahiptir. NFK'nin en farklı özelliklerinden biri endemik dağılım göstermesidir [80]. NFK yaşa göre düzeltilmiş sıklık verilerine göre birçok ülkede 1/100.000'den az olmak üzere izlenir [78]. NFK'nin en yüksek insidans oranları Güney Çin ve izole kuzey popülasyonları Eski Mo'lar ve Grönladlılar gibi popülasyonlarda gözlenir (yıllık 30-80/100.000 arası). Akdeniz havzasında NFK baş-boyun bölgesinin en sık görülen tümörüdür [81].

1.3.7.1. Nazofarenks kanserinde risk faktörleri

NFK etyolojisinde viral, çevresel ve genetik olmak üzere önemli üç temel faktör bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Epstein-Barr virüsü ile geçirilen enfeksiyondan yıllar sonra NFK gelişme ihtimali vardır ve NFK olgularının çoğunda, EBV'ne karşı gelişen yüksek antikor titreleri tespit edilmiştir [82]. Nazofarenksden alınan biyopsilerde EBV gen parçaları gösterilmiştir. Hastalığın Çin'de ve Güney Asya ülkelerinde sıkça görülmesi, genetik geçişi düşündürmektedir. 1983 yılında yapılan bir çalışma ile Çin'de HLA-BW46 ve HLAA2 antijenlerinde anlamlı bir artışın bulunması bu kanıyı destekler niteliktedir [83]. ABD'de doğmuş Çinlilerin çocuklarında NFK sıklığının belirgin biçimde az oluşu, etiyolojisinde çevresel faktörlerin de rol aldığını düşündürmekte olup bunun için çeşitli faktörler belirlenmiştir. Odun dumanı, sigara dumanı maruziyeti, kroton içeren ve özellikle karsinojen etkisi bilinen dimetil nitrozamin'den zengin olan tütsülenmiş balıkların yenmesi bunlara örnek olarak verilmektedir [84].

1.3.7.2. Epstein-Barr virüs (EBV)

EBV *Herpesviridae* ailesinin *Gammaherpesvirinae* alt ailesinde bulunan Lenfokriptovirüs genusunun bir üyesidir [85]. Herpesvirüslerin genel özelliklerine sahip olan EBV çift-sarmallı DNA virüsüdür. Konak özgüllüğü çok sınırlı olan EBV, in-vitro olarak insan ve bazı primatların B lenfosit ve nazofarenks epitel hücrelerinde üretilebilir [86].

1.3.8. Non-Hodgkin lenfoma ve mikroorganizmalarla ilişkisi

Lenf düğümleri, retiküloendotelyal ve lenfatik yapıların tümörlerine lenfoma adı verilir. Non-Hodgkin lenfoma (NHL), retiküloendotelyal ve lenfatik sistemden kaynaklanan, B veya T lenfositlerin malign proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Hastalık hem santral hem de periferik başlar. Ekstranodal lenfomalar her organdan kaynaklanmakla birlikte ön planda mide, baş-boyun, cilt ve beyin de sıklıkla görülmektedirler. NHL insidansı yaş, cinsiyet, ırksal faktörler, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet gibi sebeplere bağlı olarak değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Derneği'nin verilerine göre NHL insidansı tüm dünyada artmakta olup gelişmiş ülkelerde Asya ve Afrika ülkelerinden daha fazladır [64].

Yaşa bağlı olarak NHL insidansı artış göstermektedir. 65 yaş ve üzerinde insidans yüzbinde 91.5 iken, 65 yaş altında bu sayı yüzbinde 9.3 olarak belirtilmiştir. Lenfoma insidansı her iki ırkta ve her iki cinste de artış göstermekte olup erkeklerde kadınlardan daha sık ortaya çıkmaktadır (erkeklerde yüzbinde 23.9, kadınlarda yüzbinde 16.3) [87]. NHL, batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde daha sıktır. Ülkemiz ile ilgili veriler yeterli olmamakla birlikte NHL tüm kanserlerin yaklaşık %4'ü, kansere bağlı ölümlerin yine yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır [88].

1.3.8.1. Non-Hodgkin lenfomada risk faktörleri

Organ transplantasyonu sonrasında yapılan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak lenfoma riski artmıştır [89]. AIDS'li hastalarda lenfoma gelişme riski normal populasyona oranla altmış kat fazladır [90]. Çevresel ajanlar ve kazanılmış genetik bozuklukların hastalığın etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların sebebi olan EBV; endemik Burkitt Lenfomalı olguların %95'inde, endemik olmayanların %20'sinde tespit edilmiştir [91]. Bu lenfoma tipinde 8. kromozomdan 14. kromozoma translokasyon vardır. Erişkin T hücreli lösemi/lenfomaların, HTL V-1 (İnsan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü) ile ilişkili olduğu görülmüştür.

NHL hastalarının büyük çoğunluğunda kromozom anomalisi vardır. En sık kromozom anomalileri t (8;14), t (14;18)'dir [92]. Lenfoma riskinin romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi ve Sjögren hastalığında arttığı, sistemik lupusta da NHL gelişme riskinin yüksek olduğu ve ayrıca *H. pylori* ile de MALT lenfomaları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [93].

1.3.8.2.İnsan T hücreli lenfotropik virüsü

İnsan T hücreli lenfotrofik virüs (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV) yavaş ve ilerleyici enfeksiyona neden olur ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açar. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde, viral proteinlere karşı gelişen bağışıklık bu hücrelerin çoğalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çoğalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTVL'nin endemik oldugu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T hücreli lenfoblastik lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturur [94].

2. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Yeni yayımlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm nedenleri arasında kanser ilk sırada yer almaktadır. Dünyada toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8.2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması, yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir. Önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir [55]. Ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir [95].

Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve ABD gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere oranla kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir [96].

Sigara kullanımı, obezite, enfeksiyon ajanları, virüsler, bakteriler ve parazitler, mesleki maruziyet, diyet kaynaklı etmenler, alkol kullanımı, UV ve radyasyon maruziyeti kanserle ilişkilendirilen risk faktörleri olarak gösterilmektedir [4]. Obeziteye atfedilen vaka sayısı toplamda 5.896 civarında tahmin edilmektedir. Obezitenin etken olduğu kanserler daha çok kadınları etkilemektedir [97]. Günümüzde kanserin %30-50'si önlenebilir. Bu, risk faktörlerinden kaçınma ve mevcut kanıt dayalı önleme stratejilerini uygulama yoluyla başarılabilir. Hepatit B aşısı, Hepatit B'den korunmada en önemli yoldur. Ülkemizde doğumdan itibaren aralıklı olarak üç doz Hepatit B aşısı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak yapılmaktadır. Risk altında olan veya Hepatit B'nin sık görüldüğü yerlerde yaşayan yetişkinlerin de aşı olması gerekmektedir [97]. Günümüzde HPV enfeksiyonu ve servikal kanser gelişimini önlemek için FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı) tarafından onaylanmış 2 adet aşı mevcuttur. Bunlar HPV 6-11-16-18'e karşı kuadrivalan aşı ve HPV 16-18'e karşı bivalan aşıdır [98]. Dünya Sağlık Örgütü serviks kanserine karşı 9-13 yaşlarındaki kız çocuklara aşı yapılmasını önermektedir. [97]. Mide kanserinden korunmada en önemli noktalar diyetle ilişkili faktörler olarak belirtilmektedir. Meyve ve sebzenin fazla tüketilmesi, tuzun azaltılması ve sigaranın bırakılması en önemli primer koruma stratejileri olarak görünmektedir [99].

Öte yandan, günümüzde insan mikrobiyota projesi kapsamındaki araştırmalar sonucunda, vücudumuzda doğumdan itibaren var olan, vücut homeostazisinde aktif rol oynayan mikroorganizmaların rollerinin daha iyi anlaşılmaya başlanması, onkoloji alanında da heyecan verici gelişmelere yol açmıştır [100]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, mikrobiyotanın, özelliklede bağırsak mikrobiyotasının kanserin progresyonu ve vücuttaki yaygınlığı ile yakın bir ilişki içinde bulunduğu, yani karsinogenezin her aşamasında anahtar bir rol oynayabileceği, ek olarak da, anti kanser tedavilere yanıt ve toksik yan etki eğilimlerini de değiştirebileceği ile ilgili yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır [101].

Antikanser ajan olarak mikroorganizmaların kullanım alanları şunlardır:

1. Onkolitik ajan olarak patojenik bakterilerin kullanımı,
2. Antikanser ilacı yapan ajanlar olarak bakterilerin kullanımı,
3. Tümörün seçici olarak tahribi için bakteriyel toksinler ve genetik olarak modifiye edilmiş bakterilerin kullanımı,
4. Kanser gen tedavisi için *Vibrio cholerae* ve *Yersinia enterocolitica*'nın bakteriyel vektör olarak kullanımı,
5. Kemoterapide kansere duyarlı bakterilerin kullanılmaları,
6. Bazı mikrobiyal orijinli enzimlerin kanser kemoterapisinde ilaç olarak kullanımdır. [102].

Clarkson ve ark. *Pseudomonas aeruginosa*'dan elde ettikleri lipopolisakkarit aşılarını akut myelositer lösemi hastalarında kullanmışlar ve kontrol grubuna göre belirgin bir remisyon artışı sağlamışlardır [103]. Chou ve ark. *Myxobacterium sorangium cellulosum'*dan elde edilen makrolit olan Epo A (epothilon A) ve kimyasal sentetik modifiye türü olan Epo B (desxyepothilone B) ile yaptıkları in vitro ve in vivo çalışmalarda tümör gerilemesini belirtmişlerdir [104].

Kanser oluşturan bakteri türlerini ayırt edebilmek amacıyla güvenilir, hızlı ve uygun maliyetli tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküler tanı yöntemleri, klasik yöntemlere oranla daha seçici, daha güvenilir ve kısa zaman içerisinde sonuç verebilen yöntemlerdir. Mikroorganizmaları tür düzeyinde kesin tanımlamak amacıyla günümüze kadar birçok yöntem geliştirilmiştir. Tüm hücre protein elektroforezi, 16S rRNA geni bazlı analizler, recA geni bazlı analizler, multilokus sekans analizi, tüm genom dizi analizi, fur ve hisA gen dizisi analizi bu yöntemlerden bazıları olup, herbirinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) en güncel teknolojilerden biridir. Ancak bu yöntemlerin zahmetli ve yüksek maliyetli olması nedeniyle rutin klinik mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarındaki kullanımları sınırlıdır [105].

Sonuç olarak yapılan çalışmalar bu yöntemin çeşitli kanser tanıları ve hastalık değerlendirmeleri için etkili ve yüksek verimli bir platform teknolojisi olabileceğini öne sürmektedir.

3. KAYNAKÇA

[1] Sağlık Bakanlığı, 2013. http://www.thsk.saglik.gov.tr/2013-10-01-11-00-51/halk-sagliginayonelik-bilgiler/312-kanser-genel-tanimi.html.

[2] Koutsogiannouli E, Papavassiliou AG, Papanikolaou NA. Complexity in cancer biology: is systems biology the answer? Cancer Med 2013;2 (2): 77-164.

[3] Sawyers CL, Abate-Shen C, Anderson KC, Barker A, Baselga J, Berger NA. AACR Cancer progress report 2013. Clin Cancer Res 2013; 19: 4-98.

[4] Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breast-feeding and childohood cancer: A systematic review with metaanalysis. Int J Cancer 2005; 117(6): 1020 – 1031.

[5] Seven M, Karataş OF. The role of miRNAs in cancer: from pathogenesis to therapeutic implications. Future Oncol 2014; 10(6): 1027-1048.

[6] Clavel J. Progress in the epidemiological understanding of gene-environment interactions in major diseases: cancer. Comptes Rendus Biologies 2013; 330 (4):17-306.

[7] International Agency for Research on Cancer. Emerging Issues In Oncogenic Virus Research 2016 4 th workshop San Pietro in Bevagna, Manduria, Italy. 22 Ekim 2018 tarihinde http://www.iarc.fr/oncogenicviruses2016/en/Background adresinden erişildi.

[8] Dharmarajan S, Halpin VJ, Hawkins WG. Stomach, The Washington Manual of Surgery, Washington 2008; 80-160.

[9] Tünger Ö. *Helicobacter pylori* infeksiyonları. İnfeksiyon Dergisi 2008; 22 (2): 107-115.

[10] Özden A. Gastroenteroloji, Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara 2002; 113-126.

[11] Lehours P, Yılmaz O. Epidemiology *Helicobacter pylori* infection, Helicobacter 2007; 12 (1): 1-3.

[12] Tran CD, Huynh H, van den Berg M, van der Pas M. İnduced gastritis in mice not expressing metallothionein I and II. Helicobacter. 2003; 8: 533-541.

[13] Alexander GA, Brawley OW. Association of Helicobacter pylori infection with gastric cancer. Mil Med 2000; 165: 21-27.

[14] Kuipers E, Pena A, Festen H, Meuwissen S, Uyterlinde A, Roosendaal R. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. The Lancet 1995; 345(8964): 1525-1528.

[15] Dilaveroğlu H. *Helicobacter Pylori* Eradikoasyonu Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Bitirme Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi 2017.

[16] Eidt S, Stolte M, Fischer R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. Journal of Clinical Pathology 1994; 47(5): 436-9.

[17] Tekbaş S. Jinekolojik kanser hastalarına yaşam kalitesi ve tedavibakımın etkileri, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2014.

[18] T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2015; Ankara Yayın No:1054.

[19] Hoque M, Hoque E, Kader SB. Evaluation of cervical cancer screening program at a rural community of South Africa, East Afr J Public Health 2008; 5: 6-111.

[20] Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE, 2004, The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK, Lancet, 56-249

[21] Harvard School of Public Health 2008.

[22] Taşkın L. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara 2009: 655-684.

[23] Taşkın S, Güngör M. Surgical second-look in epithelial ovarian cancer: high recurrence rate after negative results and lack of survival benefit limits its role in standard management. J Turk Ger Gynecol Assoc 2011; 12(1): 21- 25.

[24] Pınar G, Topuz Ş, An Ş, Doğan N, Kaya N, Algıer L. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran kadınların HPV aşısı ve serviks kanseri ile ilgili bilgi düzeyleri. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2010; 1: 8-11.

[25] Yüce K, Salman N. Serviks Kanseri ve Önlenmesi. Medya Tower Yayıncılık, 2007; 16-22.

[26] Koparal M, Alan H, Gunduz DT, Gulsun B, Unsal HY, Erdogdu HI. Human papilloma virus, Journal of Turgut Ozal Medical Center 2016; 23(3): 6-353.

[27] Broker TR, De Villiers EM FC. Classification of Papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27.

[28] Munoz N, Bosch FX. Et al.--. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. New England Journal of Medicine 2003; 348 (6): 518-527.

[29] Baseman JG KL. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005; 32:16-24.

[30] Gwiasda J, Schulte A, Kaltenborn A. et al.. Identification of the resection severity index as a significant independent prognostic factor for early mortality and observed survival >5 and >10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. Surg Oncol 2017; 26(2): 178-187.

[31] Lorenz M, Staib-Sebler E, Golg CH, Waldeyer M, Encke A. Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei sekundaeren Lebertumoren. Chir Gastroenterol 1997; 13: 22-36.

[32] Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, CA Cancer J. Clin 2016; 66: 7–30.

[33] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma, Gastroenterology 2012; 142(6): 1264-1273.

[34] Schaffer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. Lancet 1999; 353: 1253–1257.

[35] Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication, Fields Virology, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers 2001: 2923-2969.

[36] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology – A clinical textbook 2016: 7.

[37] Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. Korean J Hepatol 2011; 17(2): 87-95.

[38] Değertekin H, Güneş G. Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. Public Health 2008; 122(12): 1351-1357.

[39] T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Çalışma Yıllığı, 2004, Tablo 32.

[40] Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. J Am Acad Dermatol 2001; 44(2), 82-159.

[41] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. International Journal of Cancer 1998; 3: 347-354.

[42] Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. Am J Epidemiol 2013; 157: 674–682.

[43] Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. Am J Roentgenol 2003; (3):819-27.

[44] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD. British Society of G. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. Gut 2012; 61: 1657–1669.

[45] Khan SA, ThomasHC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma, Lancet 2005; 366: 1303-1314.

[46] BlechaczB,KomutaM,RoskamsT.Clinicaldiagnosisandstagingofcholangiocarcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8(9): 512–522.

[47] Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress, Part 1: epidemiology and etiology. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17(10): 1049-1055.

[48] Welzel TM, Mellemkjaer L, Gloria G. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a lowErisk population: a nationwide caseEcontrol study. Int J Cancer 2007; 120(3): 638-641.

[49] Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(1): 13–21.

[50] Braconi C, Patel T. Cholangiocarcinoma: New insights into disease pathogenesis and biology. Infect Dis Clin North Am 2010; 24(4): 871-884.

[51] Vedat G. Cholangiocarcinoma: New Insights. Asian Pac J Cancer Prev 2017; 18 (6): 1469-147333.

[52] DSÖ 2019.

[53] Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Microbiology Spectrum 2015; 3(4).

[54] PDQ Adult Treatment Editorial Board, P. A. T. E., 2002, Bladder Cancer.

[55] Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. Int. J. Cancer 2015; 136(5): 359–386.

[56] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin 2016; 66: 7–30.

[57] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011; 306: 737–745.

[58] Moolgavkar SH, Stevens RG. Smoking and cancers of bladder and pancreas: risks and temporal trends. J. Natl Cancer Inst 1981; 67: 15–23.

[59] Smith ND. Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors. J. Urol 2016; 195: 290–296.

[60] Pelluchi C, La Vecchia C. Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. Eur. J. Cancer Prev 2009; 18: 62–68.

[61] Cantiello F. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. Int. J. Urol 2015; 22: 22–32.

[62] Hashim D, Boffetta P. Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. Ann. Glob. Health 2014; 80: 393–411.

[63] Cumberbatch MG, Windsor-Shellard B, Catto JW. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years. BJU Int 2017; 119(1): 100–109.

[64] Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. Scand. J. Urol. Nephrol 2000; 42: 12 20.

[65] Hemminki K, Bermejo JL, Ji J, Kumar R. Familial bladder cancer and the related genes. Current Opinion in Urology 2011; 21(5): 386–392.

[66] Down CJ, Nair R, Thurairaja R. Bladder cancer, Surgery, United Kingdom, Elsevier, 2016.

[67] Bolognia J, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology, Philadelphia: Elsevier, Saunders,2012, 35 1932.

[68] Sternbach G, Varon J, Moritz Kaposi: idiopathic pigmented sarcoma of the skin. The Journal of emergency medicine 1995; 13(5): 671-674.

[69] Kempf W, V. Adams. Viruses in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Biochemical and molecular medicine 1996; 58(1): 1-12.

[70] Mariggio G, Koch S, Schulz TF. Schulz, Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2017; 372(1732).

[71] Schulz TF. The pleiotropic effects of Kaposi's sarcoma herpesvirus. The Journal of pathology 2006; 208(2): 187-198.

[72] Rook AJ, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Griffiths CEM. Rook's textbook of dermatology. 4. Chichester, West Sussex (UK); Hoboken, NJ (USA): Wiley Blackwell 2016, 56, 33-37.

[73] Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. Journal of the National Cancer Institute Monographs 1998; (23): 51-54.

[74] Cheng ST, Ke CL, Lee CH, Wu CS, Chen GS, Hu SC. Rainbow pattern in Kaposi's sarcoma under polarized dermoscopy: a dermoscopic pathological study. The British journal of dermatology 2009; 160(4): 108-109.

[75] Chang Y. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDSassociated Kaposi's sarcoma. Science 1994; 266(5192): 1865-1869.

[76] Knowlton ER. Professional antigen presenting cells in human herpesvirus 8 infection. Frontiers in immunology 2013; 3: 427.

[77] Fatahzadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; 113(1): 2-16.

[78] Bouvard V. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. Lancet Onkol 2009; 10(4): 321-322.

[79] Wei IW. Nazofarenks kanseri (çeviri: E. Özyar, A. Aydın). Korkut N (Editör). Byron J. Bailey and Jonas T. Johnson Baş boyun cerrahisi-Otolarengoloji'de, Güneş Tıp Kitap Evi, Ankara, 2011, 1657-1671.

[80] Sivanandan R, Fee EW. Nazofarinksin benign ve malign tümörleri (çeviri: Çaylan R). Koç C(Çeviri Editörü). Cummings otolaringolojide baş ve boyun cerrahisi'nde, Güneş Kitabevi, Ankara, 2007, 1669-1684.

[81] Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R. Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Infect Agent Cancer 2011; 6(1): 3.

[82] Baker SR, Wolfe RA. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy. Cancer 1982; 49: 164-169.

[83] Yu MC, Ho JHC, Lai SH. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: Report of a cas-control study in Hong Kong. Cancer Research 1986; 46: 956–961.

[84] Ayan İ, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 1996; 3: 485-492.

[85] Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. Annu Rev Immunol 2007; 25: 587-617.

[86] Arman D. Epstein-Barr virus, İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel Kitapevi, İstanbul, 2002, 201-1197.

[87] Shao JY, Li YH, Gao HY. Comparison of plasma Epstein-Barr virus (EBV) DNA levels and serum EBV immunoglobulin A/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma, Cancer 2004; 100: 1162-1170.

[88] Bölükbaş F. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Görülen Semptomlar ve Septom Gruplarının Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.

[89] Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma, Lancent 1991; 337: 805-809.

[90] List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative disease ın ımmunocompromsed hosts: The role of Epsten-Barr virus. Journal of Clinical Oncology 1987; 5: 1673-1689.

[91] Jones JF, Shurin S, Abraınowsky C. T-cell lymphoınas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virüs infections, New England Journal of Medicine 1988; 318:733-741.

[92] Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma, İç hastalıklar, Güneş Kitapevi, Ankara, 2003: 1913-1928.

[93] Müller A, Ihorts G, Mertelsmann R, Engelhart M. Epidemiology of NHL: trends, geographic distribution and etiology. Ann Hematol 2005; 84: 1-12.

[94] TÜİK Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014.
[95] Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri, 2014, ANKARA.
[96] T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017.
[97] Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği, 2018.
[98] Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y et al. Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. Lancet Oncol 2008; 9(3): 279-287.
[99] Turnbaugh PJ et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature 2007; 449(7164): 804-810.
[100] Roy S, Trincihieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer theraphy. Nat Rev Cancer 2017; 17(5): 271-285.
[101] Aydın S, Geçkil H. Mikroorganizmaların Kanser Tedavisinde Kullanımı. Fırat Tıp Dergisi 2004; 9(2): 30-34.
[102] Clarkson BD. Treatment of acute leukemia in adults. Cancer 1975; 36(2): 775-795.
[103] Chou, W.H., Huber, A. et al. A binary switch signal from the R7 cell that controls opsin expression in the R8 cell. A. Dros. Res. Conf. 1998; 39:120.
[104] Yamada T. The bacterial redox protein azurin induces apoptosis in J774 macrophages through complex formation and stabilization of the tumor suppressor protein p53. Infect Immun 2002; 70(12): 7054-7062.
[105] Park H.G., Jang K.S., Song W.S. et al. MALDI-TOF MS-based total serum protein fingerprinting for liver cancer diagnosis. Analyst 2019; 144(7):2231-2238.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 107-114
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

VETERİNER AŞILARI

Müge FIRAT[1], Özgür KUZUKIRAN[1], Ayhan FİLAZİ[2*]

1. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Çay Mahallesi, 18700, Eldivan-Çankırı.
2. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Ziraat Mahallesi, Şehit Ömer Halisdemir Bulvarı, 06110, Altındağ-Ankara.
elmek*: filazi@veterinary.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 03.07.2019 / Kabul tarihi: 09.08.2019

ÖZET

Veteriner aşıları; hayvan ve halk sağlığının korunmasında, hayvan refahının sağlanmasında, hayvan hastalıklarına bağlı verim kaybı ve buna bağlı ekonomik kaybın azaltılmasında ve önlenmesinde, hayvanların hastalıklara bağlı acı çekmesinin azaltılmasında, insan nüfusunun beslenmesi için gerekli olan hayvansal kaynaklı gıdaların verimli bir şekilde üretilmesinin sağlanmasında ve sağaltım için gerekli ilaç ve tedavi ihtiyaçlarının büyük ölçüde azaltmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede; hayvan ve toplum sağlığı için yadsınamaz bir öneme sahip olan veteriner aşıları, veteriner aşıların üretimi ve kontrolleri hakkında genel bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Veteriner aşıları, Veteriner aşı üretimi, Veteriner aşıların kontrolleri.

VETERINARY VACCINES

ABSTRACT

Veterinary vaccines have an important role in protecting both animal and public health, ensuring animal welfare, in reducing and preventing the loss of performance and economic loss due to animal diseases, in reducing the suffering of animals due to diseases, in ensuring the efficient production of animal originated foods necessary for the feeding of the human population, and in greatly reducing the medication and treatment needs. In this review; general information about veterinary vaccines which are of undeniable importance for animal and public health, production of veterinary vaccines and their controls are given.

Keywords: Veterinary vaccines, Veterinary vaccine production, Controls of veterinary vaccines.

1. GİRİŞ

Aşı (Latince “vacca”, “inek” anlamında) terimi ilk olarak insanların, insan çiçek virüsüne (smallpox) karşı koruma sağlamak için sığır çiçek virüsü (cowpox) ile aşılanmasını tanımlamak için Edward Jenner tarafından kullanılmaya başlanmıştır ve insan ile hayvan bulaşıcı hastalık bilimleri arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir [1].

Veteriner aşıları; hayvan refahının artırılması, hayvan sağlığının, toplum sağlığının, çevre ve biyoçeşitliliğin korunması, sürdürülebilir tarımın ve hayvansal üretimin teşvik edilmesi, metan emisyonunun ve mevcut ilaçlara dirençli zoonoz ve gıda kaynaklı patojenlerin ortaya çıkmasının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Kuduz aşıları, halk sağlığının korunmasına yönelik verilecek güzel bir örnektir. Evcil hayvanlar ve vahşi hayat için uygulanan kuduz aşıları sayesinde gelişmiş ülkelerdeki insan kuduzunun neredeyse ortadan kalktığı bildirilmektedir [2, 3].

Veteriner aşıları, incelenen hayvan gruplarına bağlı olarak beşeri aşılardan çok farklı olabilmektedir. Pet hayvan aşılarının amacı insan aşılarına benzer şekilde tek bir hayvanın sağlık ve refahına yönelik olurken, çiftlik hayvanları için kullanılan aşıların temel amacı üreticiler için genel üretimi artırmaktır. Zoonotik veya gıda kaynaklı enfeksiyonlara karşı yapılan aşılamalar, tüketici için olası riskin azaltılması veya ortadan kaldırılmasını, bazı durumlarda ise tek bir hayvanın verimliliğini artırmayı amaçlamaktadır [1].

İnsan aşılarında kullanımı henüz onaylanmamış olan çok çeşitli ve yeni adjuvantlar hayvan aşılarında kullanılmaktadır. Ayrıca hayvan aşıları, insan aşılarından çok daha hızlı bir şekilde geliştirilip lisanslandırılabilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde Ağustos 1999’da keşfedilen Batı Nil (West Nile) virüsüne karşı geliştirilen aşı 2 yıl sonra şartlı lisansla kullanıma sunulmuştur [2].

Hayvan ve halk sağlığını etkin bir şekilde korumak için hayvan aşılarının yaygın olarak kullanılması ve uygun fiyatlı olmaları gerekmektedir. Düzenleyici süreçlerin, lisanslama ve üretim maliyetlerini artırmadan son kullanıcının emniyet ve etkinlik ihtiyacını karşılaması beklenmektedir [2].

Sınır ötesi hayvan hastalıklarının kontrol altına alınması ve nihai olarak ortadan kaldırılabilmesi için, kendi ihtiyaçlarını karşılamak için hayvan yetiştiren küçük işletmeler de dahil olmak üzere kamu ve özel sektörü kapsayan bölgesel yaklaşımlar gerektiği belirtilmektedir. Kaliteli ve etkili aşı uygulamasını temel alan bu tür bölgesel aşılama stratejilerinin geliştirilmesi için veteriner epidemiyoloji birimleriyle bağlantılı güvenilir, iyi donanımlı ve yetkin teşhis laboratuvarlarına ihtiyaç duyulmaktadır [4].

Hayvan sağlığının korunması ve hayvan sağlığı programlarının başarılı olması için ön koşullardan biri de saf, güvenli, güçlü ve etkili aşıların güvenilir bir şekilde tedarik edilmesidir. Birçok hayvan hastalığı için ilk sıradaki kontrol aracı hayvanların yüksek kalitede aşılarla immünizasyonudur [5].

2. VETERİNER AŞI ÜRETİMİ

Avrupa'da ve dünyanın diğer bölgelerinde kullanılan veteriner aşıları, veteriner ilaç endüstrisi tarafından geliştirilmiştir. Bir aşının başarılı bir şekilde geliştirilmesinden piyasaya sürülmesine kadar ki süreçte birçok engel bulunmaktadır. Veteriner kullanımına yönelik bir aşının endüstriyel gelişimi, aşının bilimsel araştırmalar ile etkinliğinin kanıtlanmasını takiben başlamaktadır [6]. Aşılar canlı veya inaktive edilmiş olarak hazırlanabilmektedir. Bazı canlı aşılar, hastalığa neden olan bir ajanın daha düşük virülanslı saha izolatlarından hazırlanırken bazıları hastalığa neden olan ajanların izolatlarının laboratuvar hayvanları, kültür ortamı, hücre kültürleri veya kanatlı embriyolarında pasajlanarak modifiye edilmesiyle hazırlanmaktadır. Rekombinant DNA (rDNA) prosedürlerinin gelişmesi, aşı üretimi için benzersiz fırsatlar sağlamıştır. Hastalığa neden olan bir mikroorganizmanın virülans ile ilişkili genlerinin silinmesiyle veya spesifik olmayan bağışıklık sağlayan antijenleri kodlayan genlerinin virülant olmayan bir vektör mikroorganizmaya kodlanmasıyla modifiye canlı aşılar üretilebilmektedir. Ayrıca plazmid DNA içeren nükleik asit aracılı aşılar da geliştirilmiştir. Canlı ve inaktive aşılar farklı antijenik bileşenler içerebilmekte ve adjuvantlar, stabilizatörler, antimikrobiyal koruyucular ve seyrelticilerle formüle edilebilmektedir [5].

2.1.Veteriner Aşı Üretiminde Kalite ve Belgelendirmenin Önemi

Veteriner aşılarının hayvan ve tüketici güvenliğinin garanti altına alınması için, iyi tanımlanmış kalite kontrollü bir ortamda ve etkinlik özellikleri korunarak üretilmesi gerektiği belirtilmektedir. Aşı, üretim sürecinde kalite güvence altına alınmaktadır. Bunun için İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practises, GMP), kalite risk yönetimi ve kalite kontrol kriterlerine uyulmaktadır. Aşı üretimi için kullanılan tesisler, üretim sürecinde ürünün saflığını korumak, personelin sağlığını korumak ve hastalığa neden olan ajanların güvenli bir şekilde tutulmasını sağlamak üzere tasarlanmaktadır. Her aşı için, üretim sürecindeki her bir adımı tanımlayan ayrıntılı bir üretim planı bulunmaktadır. Bu plan, ayrıntılı olarak hazırlanmış bir Standart İşletim Prosedürü ile (Standard Operating Procedure, SOP) belgelenmektedir. İşletmedeki her oda kullanılacağı işlem için ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır. Dezenfeksiyon prosedürleri, ekipmanların takibi ve üretim sırasında kontaminasyonu veya hataları önlemek için tesislerin işletilmesinde kullanılan diğer prosedürler de ayrıca belgelenmektedir. Tesise yeni ürünler veya mikroorganizmalar eklendikçe, prosedürlerde değişiklikler veya iyileştirmeler yapıldıkça bu plan güncellenmektedir. Bir üretim ana hattı (aşının nasıl üretildiği ve nasıl test edildiğine dair ayrıntılı bir açıklama), bir dizi SOP veya talimatlarla tesiste üretilen her ürünün üretim ve test prosedürü açıklanmaktadır. Kaynak malzemelerin kullanımı için kabul kriterleri ve standartları açıkça ve doğru bir şekilde belgelendirilmektedir. Aşıların üretiminde her aşama sürekli izlenmektedir. Kullanılan tüm ürünlerin içeriği, özelliği ve kaynağı kaydedilmektedir. Üretim ana hatları ile imalat ve testle ilgili kritik detayları tanımlayan belgeler yetkili makam tarafından onaylanmaktadır. Valide edilmiş bir sterilizasyon prosedürüne tabi olmayan tüm hayvansal

kökenli içerikler, yabancı bakteri, mantar, mikoplazma ve virüsler yönünden test edilmelidir. İçeriklerin ülke menşeileri bilinmektedir. Hayvansal kökenli bileşenlerden kaynaklanabilecek Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopati (Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) ile kontaminasyon riskini önlemek için üretici tarafından önlemler alınmaktadır. Aşı üreten kuruluşlar, üretimin tutarlılığını değerlendirmek için herhangi bir yeni ürünün tesislerinde tamamlanmış ardışık üç üretim serisinin/partisinin test sonuçlarını ilgili yasal onay alınmadan önce vermektedir. Üretici bu seri/partilerin her birini onaylı belgelerde belirtildiği şekilde saflık, güvenlik ve potens açısından test etmektedir [5, 7].

2.2. Veteriner Aşıların Stabilitesinin Takibi

Aşıların stabilitesinin değerlendirilmesi, kalite değerlendirmesinin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Stabilite çalışmaları; aşının raf ömrü, saklama süresi veya kullanım süresinin sonunda kaliteyi, güvenliği ve verimliliği destekleyen gerekli özelliklere sahip olmasını sağlamaktadır. Ürün kalitesini etkileyen tüm koşullar (depolama, ışık, sıcaklık ve kapların yapışkan/emici özellikleri de dahil olmak üzere) ilgili mevzuat onayında değerlendirildiği şekilde dikkate alınmaktadır. Tüm aşılar bir dereceye kadar ısıya duyarlıdır, ancak bazıları diğerlerinden daha hassastır. Aşıların depolanması ve taşınması esnasında soğuk zincir sıcaklıklarını izlemek için çeşitli elektronik cihazlar ve ısıya duyarlı göstergeler kullanılmaktadır [8].

2.3. Veteriner Aşılarda Güvenlik ve Etkinlik Testleri

Tüm laboratuvar prosedürleri ve testlerinin İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practise, GLP) gibi uluslararası bir standarda, hayvanlarda yapılan testlerin ise hayvan bakımı ve kullanımı için uluslararası standartlara uygunluk dahil İyi Klinik Uygulamalarına (Good Clinical Practise, GCP) göre yapılması gerektiği belirtilmektedir [5].

2.3.1. Güvenlik testleri

Herhangi bir aşı için en önemli gereksinim güvenliktir. Aşıların hastalığa neden olmaması ve yan etkilerinin olmaması veya en düşük düzeyde olması beklenmektedir.

2.3.1.1. Hedef hayvanda yapılan güvenlik testleri: Canlı aşıların kontrolünde, aşı etkeninde hastalığa özgü belirti veya lezyonları başlatacak kalıntı bir patojenitenin kalıp kalmadığını kontrol etmek için aşırı doz testi gerekmektedir. Genel olarak diğer aşılar için aşırı doz testi gerekmemektedir. Aşıların güvenliğinin, ürün geliştirilirken erken dönemde gösterilmesi ve yasal onay dosyasının bir parçası olarak belgelenmesi istenmektedir. Güvenlik çalışmaları; tüm ürünler için tek bir dozun, aşırı dozun ve hayvanın ömrü boyunca birden fazla doz gerektiren aşılar için tekrarlanan tekli dozların güvenliğini içermektedir. Aşı güvenliğinin uygulama yapılacak her hayvan türünde ve ürünün belirtilen uygulama bölgesinde gösterilmesi istenmektedir. Gebe hayvanlarda güvenlik, uygun gebelik safhalarında hayvanlar kullanılarak yapılan ayrı ve kontrollü çalışmalar ile belirlenmektedir [5, 9].

2.3.1.2. Virülansta artış olup olmadığına dair yapılan güvenlik testleri: Canlı aşılarda, etkenin aşılanan konakçıdan saçılması ve temas eden hayvanlara bulaşması riski bulunmaktadır. Eğer kalıntı virülansı muhafaza edilirse veya tekrarlanan konakçı pasajları ile virülans geri dönerse hastalık oluşabilmektedir. Tüm canlı aşılar, pasaj çalışmalarıyla virülansın geri dönüşü yönünden test edilmek zorundadır [10].

2.3.1.3. Çevreye olan riskin değerlendirilmesi: Her canlı aşının saçılma, hedef ve hedef olmayan hayvanlara yayılma ve çevrede kalmaya devam etme kabiliyeti, insan sağlığı dikkate alınarak aşının çevreye olan riski açısından değerlendirilmektedir. Bazı durumlarda bu kontrol virülans artışı testleriyle birlikte yapılabilmektedir. Zoonotik olabilecek canlı aşı türlerinde insanlar açısından risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir [5].

2.3.2. Etkinlik Testleri

2.3.2.1. Laboratuvar etkinlik testleri: Veteriner aşılarının etkinliği, ürünün önerildiği hedef hayvanda genellikle en hassas ve en genç hayvanlar kullanılarak yapılan istatistiksel olarak geçerli aşılama çalışmaları ile gösterilmektedir. Verilerin, ürün etiketi önerisinde açıklanan her hayvan türündeki aşılama rejimi yönünden aşının etkinliğini desteklemesi, testlerin seronegatif hayvanlarla ve kontrollü koşullar altında gerçekleştirilmesi istenmektedir [9].

2.3.2.2. Saha etkinlik testleri: Aşıların, popülasyon bir bütün olarak değerlendirildiğinde koruyucu immüniteyi başlatması beklenmektedir. Popülasyonda her bireyde olmasa da yeterli sayıdaki canlıda aşılama sonucu immünitenin oluşması ve hastalığın popülasyon içinde yayılmaması gerekmektedir. Saha etkinlik çalışmaları, laboratuvar çalışmalarının sonuçlarını teyit etmek veya aşılama-challenge çalışmaları uygun olmadığında aşı etkinliğini göstermek için kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, saha koşullarında aşı etkinliğini göstermek için istatistiksel olarak anlamlı veriler elde etmek genellikle daha zor olmaktadır. Saha çalışmaları için protokoller daha karmaşıktır. Bu nedenle verilerin geçerliliğini sağlamak için uygun kontrollerin yapılmasına özen gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir. Düzgün tasarlandığında bile, saha etkinliği çalışmalarında kontrol edilemeyen dış etkiler nedeniyle yetersizlikler olabilmektedir. Hayvanlara uygulanan tüm veteriner aşılarının genel kullanım için yetkilendirilmeden önce saha güvenliği ve mümkünse sahadaki etkinlik açısından test edilmesi beklenmektedir. Saha çalışmalarından normal çevre, bakım ve kullanım koşulları altında güvenlik ve etkinliği göstermek için tasarlanmış olması, ürünün gelişimi sırasında gözlenmemiş olabilecek, ölümler de dahil beklenmeyen reaksiyonları saptayabilmesi beklenmektedir. Saha koşullarında, iyi etkinlik verisi elde etmeyi zorlaştıran birçok kontrol edilemez değişken bulunmaktadır. Ancak aşı güvenliğinin gösterilmesi daha önemlidir. Testlerin konakçı hayvan üzerinde, uygun sayıda duyarlı hayvan kullanılarak ve farklı coğrafi bölgelerde yapılması önerilmektedir. Test hayvanlarının ürünün prospektüsünde belirtilen tüm yaşları ve hayvancılık uygulamalarını temsil etmesi ve ortamda aşılanmamış kontrol hayvanlarının da bulunması istenmektedir. Test edilen ürünün iki veya daha fazla üretim partisi/serisinden olması, gözlem ve kayıt yöntemlerini gösteren bir protokol geliştirilmesi beklenmektedir [5, 9].

2.3.3. Son Ürün Testleri

2.3.3.1. Seri/parti saflık testi: Saflık, çoğu zaman yönetmeliklerle tanımlanan çeşitli kontaminantları (yabancı virüs, bakteri, mikoplazma ve mantarlar) test ederek belirlenmektedir. Kontaminantları tespit etmek için yapılan testler, aşı piyasaya sürülmeden önce son ürünün her bir seri/parti numunesinin temsili bir örneği üzerinde yapılmaktadır [7, 10].

2.3.3.2. Seri/parti güvenlik testi: Aşı güvenlik testleri standart prosedürlere göre genellikle fareler, kobaylar, kediler, köpekler, atlar, domuzlar ve koyunlarda uygulanmaktadır. Piyasaya sürülecek seri / parti ile aşılamaya yönelik lokal ve sistemik reaksiyonlar, düzenleyici onay dosyasında ve ürün literatüründe açıklananlara uyumlu ise son ürün güvenli kabul edilmektedir [7, 11].

2.3.3.3. Seri/parti potens testi: Piyasaya sürülmeden önce her seri/parti için gerekli olan potens testleri, konakçı hayvan aşılama-challenge etkinlik çalışmaları ile korelasyon gösterecek şekilde tasarlanmaktadır. Potens testleri hem canlı hem de inaktive ürünler için uygun şekilde valide edilmektedir. İnaktive viral veya bakteriyel aşılar için, potens testleri laboratuvar hayvanları veya konakçı hayvanlarda yapılabilmektedir. Canlı aşıların potens testleri ise bakterilerin sayılması veya virüs titrasyon metodları ile yapılmaktadır [5, 11].

2.3.3.4. Diğer Testler: Piyasaya sürülecek aşılarda liyofilize ürünlerde bulunan nem seviyesinin belirlenmesi, inaktive ürünlerdeki kalıntı inaktive edici madde miktarının tespiti, inaktive ürünlerde inaktivasyonunun kontrolü, pH kontrolü, koruyucuların ve izin verilen antibiyotiklerin seviyesinin ölçülmesi, adjuvantların fiziksel stabilitesinin kontrolü ve aşının genel bir fiziksel muayenesi gibi testler uygulanmaktadır. Ayrıca; ana etken, primer hücreler, ana hücre stokları, sterilizasyona tabi tutulmamış hayvansal içerikli ürünler (fötal sığır serumu, sığır albümini veya tripsin gibi) ve aşının üretiminde kullanılan diğer maddeler aşının saflığını garanti etmek için kontaminantlar yönünden testlere tabi tutulmaktadır [5, 7, 10].

3. SONUÇ

Aşı bilimi; immünoloji, mikrobiyoloji, protein kimyası ve moleküler biyoloji disiplinlerinin birleşimi ile gelişen yeni bir bilim dalıdır. Aşılamanın temel amacı hayvanları ve insanları hastalıklara karşı korumaktır. Aşı yoluyla hayvanların bulaşıcı hastalıklarının önlenmesi rutin olarak onlarca yıldır uygulanmaktadır ve en uygun maliyetli hastalık kontrol yöntemlerinden biri olduğu kanıtlanmıştır. Veteriner aşıları; birçok insanın geçim veya gıda kaynağı olarak çiftlik ve kümes hayvanlarına bağımlı olduğu dünyamızda hayvan sağlığı, hayvan refahı ve hayvansal üretimle birlikte insan sağlığı üzerinde de çok fazla olumlu etkiler sağlamaktadır. Dünya, önümüzdeki yıllarda, insan ve hayvanlarda yeni hastalıkların ortaya çıkışını kaçınılmaz olarak deneyimlemeye devam edecektir. Bu zorluk; tıbbi, veteriner ve halk sağlığı, toplulukların ulusal ve uluslararası olarak birlikte çalışmaları ihtiyacını zorunlu kılmaktadır. Mevcut veteriner aşılarının çeşitliliğinin artırılmasının yanında, mevcut aşıların etkinliğinin

arttırılması ve yan etkilerinin azaltılması konusunda birçok ilerleme kaydedilmektedir. Aşı formülasyonu ve teslimatı alanındaki yeni teknolojilerin yanı sıra artan hastalık patogenezi ve hastalıktan korunma ile ilgili konakçı yanıtları hakkındaki bilgilerimiz, aşı formülasyonları için umut verici alternatifler ve ayrıca hastalıkların önlenmesi için hedefler sunmaktadır. Veteriner aşıları insan sağlığını, hayvan sağlığını, gıda güvenilirliğini ve güvenliğini korumak için önemli bir araç olmaya devam edecektir [1, 2, 12].

4. KAYNAKÇA

[1] Meeusen Els NT, Walker J, Peters A, Pastoret PP, Jungersen G. Current status of veterinary vaccines. Clinical Microbiology Reviews 2007; 20.3: 489-510.

[2] Roth JA. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. Procedia in Vaccinology 2011; 5: 127-136.

[3] Pastoret, PP. (2008, Haziran). Emerging diseases, zoonoses and vaccines to control them. 23 Haziran 2019 tarihinde https://dc.engconfintl.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1021&context=vaccine adresinden erişildi.

[4] Lubroth J, Rweyemamu MM, Viljoen G, Diallo A, Dungu B, Amanfu W. Veterinary vaccines and their use in developing countries. Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties 2007; 26.1: 179.

[5] OIE Terrestrial Manual (2018). Chapter 1.1.8. Principles of veterinary vaccine production. 22 Haziran 2019 tarihinde http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/1.01.08_VACCINE_PRODUCTION.pdf adresinden erişildi.

[6] Heldens JGM, Patel JR, Chanter N, Ten Thij GJ, Gravendijck M, Schijns VEJC, Langen A, Schetters TPM. Veterinary vaccine development from an industrial perspective. The Veterinary Journal 2008; 178.1: 7-20.

[7] EMA/CVMP/IWP/206555/2010 (14 Haziran 2012). Guideline on requirements for the production and control of immunological veterinary medicinal products. 22 Haziran 2019 tarihinde https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-production-control-immunological-veterinary-medicinal-products_en.pdf adresinden erişildi.

[8] WHO (2006). Guidelines on stability evaluation of vaccines. 22 Haziran 2019 tarihinde file:///C:/Users/Acer/Desktop/veteriner%20aşıları/Microsoft%20Word%20-%20BS%202049.Stability.final.09_Nov_06.pdf adresinden erişildi.

[9] Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, Skalka AM. Prevention and control of viral diseases. In: ASM Press. Principles of Virology. 2nd ed. Washington, D.C., 2004: 703-755.

[10] European Pharmacopoeia (2016). Technical guide for the elaboration and use of monographs for vaccines and immunological veterinary medicinal products. 24 Haziran 2019 tarihinde https://www.edqm.eu/sites/default/files/technicalguide-monographs-vaccines-immunological-veterinary-medicinal-products-2016.pdf adresinden erişildi.

[11] Kulpa-Eddy J, et al. Non-animal replacement methods for veterinary vaccine potency testing: state of the science and future directions. Procedia in Vaccinology 2011; 5: 60-83.

[12] Kahn LH, Confronting zoonoses, linking human and veterinary medicine. Emerging Infectious Diseases 2006; 12:556–561.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 115-128
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

VETERİNER İLAÇLARI VE PESTİSİT KALINTI MEVZUATI İLE MAKSİMUM KALINTI LİMİTLERİNİN BELİRLENMESİ

Özgür KUZUKIRAN[1], Müge FIRAT[1], İlker ŞİMŞEK[2], Begüm YURDAKÖK DİKMEN[3], Ayhan FİLAZİ[3]*

1. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Çay Mahallesi, 18700, Eldivan-Çankırı.
2. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Çay Mahallesi, 18700, Eldivan-Çankırı.
3. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Ziraat Mahallesi, Şehit Ömer Halisdemir Bulvarı, 06110, Altındağ-Ankara.
   elmek*: filazi@veterinary.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 03.07.2019 / Kabul tarihi: 05.08.2019

ÖZET

Pestisitler tarımda mahsulün korunması ve verimliliğin artırılması için, veteriner ilaçları ise koruyucu ve/veya tedavi edici olarak kullanılarak hayvansal üretimde verimliliğin devamının sağlanmasında önemlidir. Bu maddeler, bozunma ve metabolizma ürünlerinin kalıcılıklarına bağlı olarak çevredeki varlıklarını bir süre daha sürdürmektedirler. Toprakla, bitkisel ve hayvansal doku ve ürünler aracılığı ile bu maddelerin kalıntılarına maruz kalınmakta ve maruziyet seviyelerine bağlı olarak insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkmaktadır. Oluşabilecek olumsuz etkilerden sakınmak maksadıyla gıda amaçlı tüketilen maddelerde bulunabilecek kalıntı miktarlarının üst limitlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bitki koruma gerekliliklerindeki bölgesel farklılıklar nedeniyle özellikle pestisitlerle ilgili olanlar başta olmak üzere ülkelerin uyguladıkları kalıntı mevzuatlarında çok farklı yasal limitler tanımlanmıştır. Uluslararası mevzuatlara bakıldığında gelişmiş ülkelerin, gelişmekte olan ülkelere göre daha sıkı düzenlemelere sahip olduğu görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki konu le ilgili temel sorunun uygulama için gerekli kaynak ve uzman eksikliği olduğu belirtilmektedir. Kalıntı limitlerindeki farklılıkların uluslararası ticaret üzerindeki ciddi olumsuzlukları nedeniyle Avrupa Birliği, Kodeks Alimentarius Komisyonu ve Kuzey Amerika Ticaret Anlaşması gibi bazı uluslararası oluşumlar, gıdalarda bulunabilecek maksimum kalıntı limitlerindeki farklılıkları

gidermeye yönelik çalışmalar yürütmektedirler. Bu incelemede; dünyadaki pestisit ve veteriner ilaç kalıntılarına yönelik yasal düzenlemeler ile çalışmalarını Birleşmiş Milletler bünyesinde yürüten Kodeks Alimentarius Komisyonu'nun pestisit ve veteriner ilaçlarında maksimum kalıntı limitlerinin belirlenmesine yönelik kıstasları anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Maksimum kalıntı limiti, Kodeks Alimentarius Komisyonu, Pestisit kalıntı limitleri, Veteriner ilaç kalıntı limitleri, Kalıntı Mevzuatı.

VETERINARY MEDICINE AND PESTICIDE RESIDUES LEGISLATIONS AND DETERMINATION OF MAXIMUM RESIDUE LIMITS

ABSTRACT

The use of pesticides is important in order to maintain the productivity in animal production and protect the crops in agriculture and to increase productivity, while veterinary medicines are sometimes used as preservatives and sometimes as medicines. Due to the substances and their degradation and metabolism products, they continue to exist in the environment for a while depending on their permanence. Human health is affected negatively depending on the level of exposure. In order to avoid their possible negative effects, the upper limits of the amounts of residues that can be found in food consumed for food purposes should be determined. Due to regional differences in plant protection requirements, different legal limits have been defined in the residual legislation applied by countries, particularly those related to pesticides. When the legislation of the countries is examined, it is seen that developed countries have more stringent regulations compared to developing countries. It is stated that the main problem in developing countries is the lack of resources and experts required for implementation. Due to the serious negativity of residual differences on international trade, some international organizations such as the European Union, the Codex Alimentarius Commission and the North American Trade Agreement are working to eliminate the differences in the maximum residual limits that may be present in foods. In this review, the regulations of the Codex Alimentarius Commission, which conducts the studies within the United Nations, and the criteria for determining the maximum residue limits of pesticides and veterinary drugs, are explained.

Keywords: Maximum residue limit, Codex Alimentarius Commission, Pesticide residue limits, Veterinary drug residue limits, Residue Legislations.

1. GİRİŞ

Pestisitler, bitkileri koruyarak ve verimliliği artırarak tarımda uzun süredir ve özellikle önemli bir role sahiptir. Kükürt, arsenik ve nikotin gibi "ilk jenerasyon" pestisitlere karşı gelişen direnç ve insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle kullanımları terkedilmiştir. II. Dünya Savaşı'ndan sonra, "ikinci nesil" böcek ilaçları olarak bilinen daha etkili bir sentetik böcek

ilacı grubu ortaya çıkmıştır. Bu grubun en bilinen ve yaygın kullanılan temsilcileri DDT ve dieldrin gibi organik klorlu pestisitlerdir. Düşük maliyetleri, kolay uygulanmaları ve etkinlikleri nedeniyle popülerleşen organik klorlu pestisitlere karşı böceklerde hızlı gelişen direnç ve kalıcılıkları nedeniyle oluşan kalıntı problemi kullanımlarının terk edilmesine neden olmuştur. Daha sonraları piyasaya sürülen organofosfatlar ve fenoksi asitler gibi sentetik pestisitleri doğal pretiroidler ve sentetik türevleri takip etmiştir [1]. Günümüzde, organik tarım teşvik edilmektedir. Pestisit kullanımının azaltılması için çalışmalar yapılmaktadır [2].

Pestisit kalıntısı, gıda, zirai ürün veya hayvansal yemlerde bulunan ve pestisit kullanımından kaynaklanan tanımlanmış kimyasal anlamına gelmektedir. Bu tanım, pestisit degredasyon ürünleri, metabolitleri, reaksiyon ürünleri ve toksikolojik öneme sahip kirliliklerini kapsamaktadır [3].

Veteriner ilaçlarının ise hayvan yetiştiriciliğinde çok çeşitli hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Veteriner ilaçlarının kalıntıları, hayvansal ürünün yenilebilir herhangi bir kısmındaki ana bileşikleri, bunların metabolitleri ve ilgili veteriner ilacıyla ilişkili kirlilik kalıntılarını içermektedir. Kalıntı tanımı, formüle edilmiş ürünlerde adjuvan, taşıyıcı veya dağıtıcı olarak bulunabilecek maddeleri içermemektedir [3]. Veteriner ilaçlarının hayvansal ürünlerdeki kalıntılarının, tüketici sağlığı açısından risk oluşturabileceği ve kalıntı toleransı seviyelerinin belirlenmesinin gerekliliği Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation - WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organisation - FAO) tarafından bildirilmektedir [3].

Genel olarak pestisit ve veteriner ilaçlarının kalıntıları için maksimum kalıntı limitleri (maximum residue limit-MRL) “bir gıdanın içinde veya üzerinde bulunmasına izin verilen azami kalıntı konsantrasyonları” olarak tanımlanmaktadır. Bazı durumlarda hayvan yemlerine de pestisit kalıntıları için MRL uygulanabilmektedir. Dünyada pestisit ve veteriner ilaç kalıntılarına yönelik mevzuatın yürürlüğe girmesinde görülen artışa rağmen Afrika ve Güneydoğu Asya bölgesindeki ülkelerin yaklaşık dörtte birinde yasal bir uygulamanın olmadığı bilinmektedir [4].

2. VETERİNER İLAÇLARI VE PESTİSİT KALINTI MEVZUATI

Ülkelere göre mevzuat farklılıkları görülmekle birlikte yapılan düzenlemelerde öncelikli olarak Gıda Kodeks Komisyonu’nun (Codex Alimentarius Commission – CAC) belirlediği standartlar göz önüne alınmaktadır. En kapsamlı mevzuata sahip olan Avrupa Birliği (AB) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ndeki uygulamalar aşağıda açıklanmış olup bu iki ülke dışındaki ülkelerde veteriner ilaçları ve pestisit tescili ve bunların kalıntılarından sorumlu olan kuruluşlar Tablo 1’de verilmiştir.

2.1. Avrupa Birliği (AB)

Avrupa Komisyonuna (European Commission - EC) bağlı Sağlık ve Gıda Güvenliği Genel Müdürlüğü (The Directorate-General for Health and Food Safety - DG SANTE), gıda güvenliği ve sağlığı konusunda AB politikalarının ve ilgili yasaların uygulanmasının izlenmesinden sorumludur. Pestisit olarak kullanılacak aktif maddeler DG SANTE tarafından onaylanmaktadır. Birliğe üye ülkeler ise AB kuralları çerçevesinde bu maddelerin kullanımına izin vermektedirler. Yeni bir ürün piyasaya sürüleceği zaman aktif madde üreticileri maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile laboratuvar deneyleri ve epidemiyolojik çalışmalara dayalı toksikolojik etkileri ve maruziyet bilgileri gibi bilgileri içeren oldukça kapsamlı ve maliyetli bir güvenlik dosyası hazırlanarak bir raportör üye devlete başvuru yapmaktadırlar. Raportör üye devlet yaptığı değerlendirme sonucunda, aktif maddeyle ilgili tavsiyelerde bulunmaktadır [1]. Belirlenen kalıntı seviyeleri tüm üye ülkelerde geçerli olmaktadır. AB yasalarına göre; özel olarak belirtilmediği durumlarda ve bu pestisitin kullanılmadığı ürünlerde kalıntıları için belirlenen en düşük değer 0,01 mg/kg'dır. MRL'lere uygunluk için pestisit kalıntılarının belirlenmesinde uygulanacak örnekleme yöntemleri SANCO/12571/2013'te belirtilmiştir [5].

Veteriner ilaçların kalıntılarıyla ilgili olarak Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA) bünyesindeki Veteriner Kullanımına Yönelik Tıbbi Ürünler Komitesi (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use-CVMP) her madde için bir güvenlik değerlendirmesi yaparak bilimsel bir görüş bildirmektedir. Avrupa Komisyonu, CVMP görüşüne dayanarak, her madde için MRL'yi oluşturan yasal olarak bağlayıcı bir yönetmeliği kabul etmektedir. Veteriner ilaç kalıntılarıyla ilgili yapılan son yönetmelik EC/470/2009'dir [6].

Tablo 1. Bazı ülkelerdeki pestisit ve veteriner ilaç tescili ve MRL belirlenmesinden sorumlu kurumlar.

Ülke	İşlem	Pestisit	Veteriner İlaçları	Kaynak
Çin	Tescil	Zirai İlaçlar Kontrol Enstitüsü (The Institute for the Control of Agrochemicals)	Ulusal Veteriner Yeterlikleri Uygulama Komisyonu (National Examination Commission of Practicing Veterinary Qualifications) MOA Veteriner Hekimlik Uygulama Ofisi (The MOA Office for Management of Practicing Veterinaries)	[9, 10]
	MRL	Ulusal Pestisit Kalıntısı Standart Komitesi (The National Pesticide Residue Standard Committee)	Tarım Bakanlığı (Ministry of Agriculture - MOA)	
Japonya	Tescil	Tarım, Orman ve Balıkçılık Bakanlığı (The Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries)		[11, 12]
	MRL	Sağlık, Çalışma ve Refah Bakanlığı (The Ministry of Health, Labour and Welfare - MHLW)		
Avustralya	Tescil	Avustralya Pestisitler ve Veteriner İlaçları Otoritesi (The Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority-AVPMA)		[13]
	MRL			
Güney Afrika	Tescil	Sağlık Bakanlığı (Department of Health - DOH)		[14]
	MRL			
Hindistan	Tescil	Merkezi İnsektisit Kurulu ve Kayıt Komitesi (The Central Insecticides Board and Registration Committee)	Merkezi İlaç Standart Kontrol Organizasyonu (Central Drug Standard Control Organisation - CDSCO)	[15]
	MRL	Gıda Güvenliği ve Standartları Kurumu (Food Safety and Standards Authority of India-FSSAI)		
Brezilya	Tescil	Tarım Bakanlığı (Ministry of Agriculture - MAPA)		[16]
	MRL	Sağlık Bakanlığı (The National Sanitary Surveillance Agency - ANVISA)		

2.2. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

Amerika Birleşik Devletleri'nde çevre ve halk sağlığının korunmasında pestisitler ve ilaçlar açısından görevli 2 temel kurum bulunmaktadır. Bu kurumlar Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (US Food and Drug Agency - FDA) ve Çevre Koruma Ajansı (EPA)'dır. ABD'de MRL yerine tolerans tanımı kullanılmaktadır. Tolerans limitlerinden pestisitlerle ilgili olanlar EPA tarafından, veteriner ilaçlarıyla ilgili olanlar ise FDA tarafından belirlenmektedir [7].

ABD'de bir pestisitin pazarlanıp kullanılabilmesi için öncelikle EPA tarafından insan sağlığına veya çevreye zarar vermeyeceği yönünde tescillenmesi gerekmektedir. Bunun için pestisidin uygulanabileceği maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, toksik etkileri, kalıntı kimyası ve ürün performansı ile ilgili çevre, sağlık ve güvenlik belgelerinden oluşan çok sayıda bilgi talep edilmektedir. Öte yandan tescillenmemiş pestisitlerin ülke sınırları içinde üretimi ve ihraç edilmesi için herhangi bir engel bulunmamaktadır [7].

FDA ise insan ve veteriner ilaçlarının, biyolojik ürünlerin, tıbbi cihazların güvenliğini ve etkinliğini sağlayarak halk sağlığını korumaktan sorumlu bir kurumdur. Bir veteriner ilacının satış öncesi onayı, satış sonrası gözetimi ve uygulama faaliyetleriyle güvenlik ve etkinliğini koruyarak kullanımları üzerinde kontrol sağlanmaktadır. Onaylanmaları yanı sıra FDA tarafından ilaçlar geri çekilebilir ve geri çekilme süreleri ve toleransları da belirlenir [8].

3. GIDA KODEKS KOMİSYONU (CAC)

CAC, FAO ve WHO tarafından 1963'te gıda standartları, rehberleri ve ilgili metinleri geliştirmek üzere oluşturulan uluslararası bir yapıdır. Uluslararası risk yöneticisi olarak görev yapan CAC MRL'leri de belirlemektedir. CAC tarafından kabul edilecek MRL taslakları ilgili kodeks komiteleri olan Pestisit Kalıntıları Kodeksi Komitesi (Codex Committee on Pesticide Residues - CCPR) ve Gıdalardaki Veteriner İlaç Kalıntıları Kodeksi Komitesi (Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods - CCRVDF) tarafından hazırlanmaktadır. Bu taslaklar hazırlanırken gerekli olan bilimsel temellere dayalı görüş ve öneriler, FAO, Dünya Sağlık Örgütü WHO, Pestisit Kalıntıları Uzman Toplantısı (Expert Meeting on Pesticide Residues - JMPR) ve FAO/WHO Gıda Katkıları Ortak Uzman Komitesindeki (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives - JECFA) riski değerlendiren uzmanlar tarafından yapılmaktadır. Uluslararası ticaret için MRL'ler ilk kez 1966 yılında JMPR tarafından CAC'a önerilmiştir [17]. Bir MRL'nin tanımı; kalıntı tanımı, örneğin tanımı (analiz edilecek miktar veya bu örnekte bulunan yağ gibi eşdeğer miktar hesaplanacak bir madde) ve sayısal bir değer olmak üzere üç kısımdan oluşur (Örn: 4 ng/mg/yağ). MRL değerleri belirlenirken yasadışı uygulamalar veya yanlış kullanım yoluyla oluşabilecek yüksek miktarlar haricinde, beklenen etkinin görülebileceği ve insan sağlığı açısından risk oluşturmayacak en yüksek konsantrasyonlara odaklanılmaktadır. Kimyasal ürün kullanımından kaynaklanan kalıntıların halk sağlığı için kabul edilemez riskler oluşturduğu durumlarda belirli ürünler için MRL belirlenmez. Yüksek

kalıntı miktarlarının yeterince önemsenmemesinin tüketiciler açısından oluşacak risklerin ihmal edilmesine neden olabileceği için pestisit veya ilaç üreticisinin kullanım sınırlarını ihlal etmesine yol açabileceği belirtilmektedir. Bunun tam tersi durumda yani en yüksek kalıntı limitinin düşük tahmin edilmesi durumunda ise yeterli miktarda kimyasal kullanılamamasından kaynaklanan riskler olabileceği bildirilmektedir [4, 18].

Gıdalarda bulunan pestisit ve veteriner ilaç kalıntılarının MRL'lerin belirlenmesi için risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir. Risk değerlendirmesinin yapılmasında bazı ilkeler aşağıda verilmiştir.

3.1. Kimyasal Kimlik ve Fizikokimyasal Özelliklerin Tanımlanması

JMPR, bir pestisitin MRL'ini hesaplayacağı zaman öncelikle pestisitin saf formunun ve ticari olarak kullanıma uygun teknik formunun fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemektedir. Pestisitin kaynama ve donma sıcaklıkları, fotokimyasal bozunmaya duyarlılığı, asit ve alkali pH'lardan ne kadar etkilendiği ve çözücülerdeki dağılımını gösteren n-oktanol/su katsayısı gibi bilgiler sayesinde pestisitin uygulanması sonrasında ne kadar süre ile etkisini koruyacağı, ortamdan uzaklaşması için ne kadar zaman gerekeceği hesaplanabilmektedir. Pestisitin kullanım amacına göre (çevreye veya doğrudan canlıya uygulama gibi) ticari ürünün etkinliğini artırmak için farklı kimyasal formları (tuz veya ester gibi) da kullanılabilmektedir. Böyle durumlarda monograflarda, pestisitin tarifinde verilen tanım ve özelliklerinin saf aktif madde veya tuzdan (veya esterden) hangisine atıfta bulunduğunun açıkça belirtilmesi gerektiği bildirilmektedir. İlaçların etkinliğinin artırılması veya spesifikliğinin sağlanması için uygulama yoluna özel formlar geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle JEFCA veteriner ilaçları için MRL hesaplamaları yaparken hem saf ilaç hem de satışa sunulan formları için bazı bilgilere ihtiyaç duymaktadır. İlacın saf ve teknik formunun fiziksel ve kimyasal özellikleri yanında canlı vücuduna girdikten sonra uğradığı metabolik değişiklikler, etkilediği organlar veya sistemler, vücuttan atılımı, varsa birikim gösterdiği dokular ve bütün bunların ne kadarlık bir zamanda olduğu MRL belirlenmesi için önemlidir [4, 18].

Aktif maddenin bileşimi, pestisit veya veteriner ilacı olup olmadığı, özellikle stereo izomerler konusunda ise izomerlerin nispi oranlarının verilmesinin çok önemli olduğu belirtilmektedir. Bazı durumlarda, sadece bir izomer etkin veya biyolojik olarak biri diğerlerinden önemli ölçüde daha aktif olabilmektedir [19].

3.1.1. Belirteç Kalıntı

CAC, veteriner ilaçları için belirteç kalıntıyı (marker residue), "yumurta, süt veya diğer hayvansal dokulardaki toplam kalıntılarla bilinen bir bağı olması nedeniyle konsantrasyonu azalan kalıntı" olarak tanımlamaktadır. Belirteç kalıntı konsantrasyonları ile toplam kalıntı arasındaki ilişkiyi belirlemek için radyoaktif izotop ile etiketlenmiş etken madde kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda, zamana karşı azalan ilaç konsantrasyonu ile belirteç kalıntının miktarı belli zaman aralıkları ile tespit edilmektedir. Daha sonra belirteç kalıntının konsantrasyonları ile

toplam kalıntı konsantrasyonları (ana ilacın eşdeğeri olarak ifade edilen toplam radyoaktivite) karşılaştırılarak belirteç kalıntı konsantrasyonunun toplama oranı hesaplanmaktadır [20].

Tespit edilen bir belirteç kalıntı belirli bir ilaca kesin maruziyetin kanıtı sayılmaktadır. Belirteç kalıntı ana ilaç, ana metabolit ile metabolitler ve ana ilacın toplamı veya analiz sırasında ilaç kalıntılarından oluşan bir reaksiyon ürünü olabilmektedir. Bazı durumlarda belirteç kalıntı bağlı halde bulunabilmekte ve analizi için kimyasal ya da enzimatik işlemlerle serbest hale geçirilmesi gerekebilmektedir. Yalnızca ana ilacın değil, salınabilen bağlı kalıntılar da dahil olmak üzere birçok metabolitin, önemli farmakolojik, toksikolojik veya antimikrobiyal özelliklere sahip olabildiği bununla birlikte, belirteç kalıntının mutlaka toksikolojik veya mikrobiyolojik açıdan önemli olmak zorunda olmadığı belirtilmektedir [4, 21]. JECFA tarafından önerilen MRL'ler, belirteç kalıntının konsantrasyonları şeklinde ifade edilmektedir. Diyetle alınan kalıntının tahmin edilmesi amacıyla belirteç kalıntı konsantrasyonlarının, ilgilenilen toplam kalıntı konsantrasyonlarına dönüştürülmesi için belirteç kalıntı ve toplam kalıntılar arasındaki ilişki kullanılmaktadır [16].

3.1.2. Diyetle alınan kalıntı

Bu tanım MRL'nin uygulanması ve diyetle alımının değerlendirilmesi için oluşturulmuştur. Ana madde ve metabolit ve/veya degredasyon ürünlerinin kalıntıları genellikle ana maddenin eşdeğeri olarak ifade edilmektedir. Diyetle maruziyet değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla, ana maddeye benzer toksisite özelliklerine sahip olan metabolitler ile fotoliz veya diğer bozunma ürünlerinin de ana maddeyle birlikte değerlendirilmesinin gerektiği bildirilmektedir [22]. Kontrollü deney medyan kalıntı (supervised trials median residue-STMR), kontrollü çalışmalarda tespit edilen kalıntı miktarlarının median değerinin hesaplanması ile elde edilmektedir ve uzun dönem maruziyet hesaplanmasında kullanılmaktadır. En yüksek kalıntı (highest residue-HR) kontrollü çalışmalarda tespit edilen en yüksek kalıntı miktarları olarak tanımlanmaktadır ve kısa dönem maruziyetin hesaplanmasında kullanılmaktadır [23].

3.2. Metabolizma Çalışmaları

Yenilebilir hayvansal kökenli ürünlerdeki veteriner ilaçları ve pestisit kalıntılarının tanımı için kalıntıya maruz kalabilecek hedef türlerde ve canlı hayvanlarda yürütülen metabolizma çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir [17]. Bu çalışmalarla toplam kalıntı miktarı ve ana kalıntı bileşenlerinin yenilebilir dokularda ve hayvansal ürünlerdeki miktarları tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Hayvanlarda yapılan metabolik çalışmalarla, diyetle maruziyet hesaplamaları yapılabilmekte, kalıntı izleme programlarında kullanılacak olan MRL'lerin belirlenmesinde hangi kimyasalların kalıntılarının aranacağı belirlenmektedir. Ana madde ve metabolitlerin kas ve yağdaki nispi dağılımının doğru tahmin edilebilmesi ve kalıntının çeşitli bileşenleri için ekstraksiyon prosedürlerinin etkinliği, uygulanacak analitik metotların validasyonunu gerektirmektedir. Böylece belirlenecek metabolik profile göre parçalanma ürünlerinin nasıl ortaya çıktıkları açıklanabilmektedir [22].

Hayvanlarda yapılan metabolizma çalışmalarında genellikle ^{14}C ile işaretli etken madde kullanılması tavsiye edilmektedir. Hayvana, etiketinde yazılan uygulama yoluyla etkili miktarda etken madde uygulanarak bunun vücuttaki dağılımı, metabolizması ve ortaya çıkan metabolitler tanımlanmakta, kalıntıdan arınma için gereken süre tespit edilmektedir. Oluşan metabolit ve parçalanma ürünlerinin süt, yumurta, yenilebilir dokular, vücut sıvıları ve salgılarındaki miktarlarına bakılmaktadır. Gıda olarak tüketilen başka hayvanlarda da benzer toksikolojik çalışmalar yapılarak sonuçlar karşılaştırmalı olarak ortaya konulmaktadır. Böylece yenilebilir dokular, süt ve yumurtadaki kalıntıların dağılımı, doza ve zamana bağlı konsantrasyon değişimleri ile yağda çözünürlükleri hakkında bilgi edinildiği belirtilmektedir [4, 24].

Bitkisel kökenli yemlerdeki pestisit kalıntılarının tanımı yapılırken bitki metabolizması verilerinin de kullanıldığı bildirilmektedir [25]. Bu nedenle bitkiler tarafından topraktan alınarak yenilebilir gıdalarda bulunabilecek toprak metabolitleri veya bozunma ürünlerinin kalıntıların tespit edilebilmesi için bitki metabolizması çalışmaları yapılması önerilmektedir [26]. Yapılan bitki metabolizması çalışmalarıyla oluşan metabolitlerin doğası ve fotoliz ürünleri, hasat zamanına göre kalıntı miktarlarında ve kimyasında oluşabilecek değişiklikler, uygulanan pestisitin bitkinin hangi bölgesinden emildiği ve nerelerinde biriktiği, toprağa uygulanmış olan pestisitlerin bitki dokularına hangi yollarla alındığı ve genetik yapısı değiştirilmiş bitkilerdeki metabolizma farklılıklarının tespit edildiği belirtilmektedir. Böylece pestisitin bitkideki dağılımı, kalıntının ana bileşenleri belirlenerek örneklemenin nasıl yapılacağı ve kullanılacak analitik metodolojinin belirlenmesinin amaçlandığı bildirilmektedir [17].

3.3. Analitik Metotlar ve Analit Stabilitesinin Sağlanması

Farmakokinetik veya toksikokinetik çalışmalarda, kalıntıdan arınma çalışmalarında, kontrollü saha denemelerinde ve gıda işleme çalışmalarında kullanılan yöntemler için, çalışmaya katılan analistlerin elinde güvenilir bir şekilde uygulanan, bu çalışmaya özel doğruluğu kanıtlanmış bir yöntemin olması gerektiği bildirilmektedir. Güncel çalışmaların çoğunun, iyi laboratuvar uygulamasına (good laboratory practice - GLP) göre yapıldığı ve değerlendirme için sağlanan verilerin ayrıntılı kayıtlarının bulunması gerektiği belirtilmiştir [27]. Bir yöntem, MRL uygulanmasını ve kalıntıların izlenmesini desteklemeye uygunluğu açısından değerlendirildiğinde, yöntemin rutin bir ortamda kullanılmasının uygulanabilirliği de göz önüne alınmaktadır. Gıdalarda tespit edilen miktarların önerilen MRL ile uyumunun izlenmesinde kullanılması önerilen yöntemler değerlendirilirken kullanılan performans kriterlerinin doğruluk (analit geri kazanımlarından tahmin edilir), kesinlik (tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik), duyarlılık (kalibrasyon eğrisinin eğimi) ve seçiciliği içermesi gerektiği bildirilmektedir. Bunun yanında yaygın olarak ve genellikle ticari olarak satılan laboratuvar cihazlarının, çevresel veya insan sağlığı açısından potansiyel risk teşkil etmeyen çözücülerin kullanımının da dikkate alınması gereken önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Kullanılan bazı yöntemler için analitik

performansın tespit edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla MRL'lere uyumu kontrol etmek için CCRVDF ve CCPR, analitik yöntemler için performans kıstasları belirlemiştir [22, 28].

Toplanan örneklerin analiz gününe kadar dondurucularda saklanmasına bağlı olarak oluşabilecek kayıpların belirlenmesi için stabilite çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmiştir. Burada kıstas, numuneler -20 °C'de en az 6 hafta tutulduğunda ortaya çıkabilecek kaybın %30'dan fazla olmamasıdır. Eğer analit bu derecede stabil değilse o zaman -70 °C'de saklanması önerilmektedir [22].

3.4. Hayvan Yedirme Deneyleri ve Hayvanlara Yapılan Diğer Uygulamalar

Pestisitler için hayvan yedirme çalışmalarının amacı, birkaç hafta boyunca tekrarlayan günlük dozlarda etkin madde uygulaması yapılarak hayvansal dokularda, süt ve yumurtada oluşması muhtemel kalıntı seviyelerini bulmaktır [29].

Pestisitler için nominal en düşük besleme seviyesi (kuru yem maddesinde konsantrasyon olarak ifade edilen dozlara denk), yemlerde beklenen kalıntı seviyesi miktarlarına yakın olmalıdır. Ek olarak, hayvanlar bu dozun 3-10 katı seviyelerinde beslenir. Süt ve yumurta örnekleri pestisit uygulamasıyla başlayıp, uygulama bittikten sonra da belli bir süre boyunca günlük olarak toplanmaktadır. Kalıntı arınma verilerinin yağdaki miktarlara göre hesaplanması, özellikle yavaş arınma oranlarına sahip kalıcı pestisitler için faydalı olmaktadır [29].

Bu çalışmalarda veteriner ilaçları, etiketlerinde belirtilmiş olan maksimum doz ve sürede uygulanmaktadır. Veteriner ilaçları için genellikle tedavinin sona ermesinden sonra örnekleme yapılmaktadır. Bunun yanı sıra yenilebilir doku, süt ve yumurta numunesi, ürün ve tedavinin türüne bağlı olarak tedavi sırasında da alınabilmektedir [29].

3.5. Hayvan Türü, Ürün ve Veri Seçimi

MRL'lerin belirleneceği hayvan ve/veya ürünler için kullanılacak tanımlamalarda pestisit ve veteriner ilaçları için farklılıklar bulunabilmektedir. Bunun sebebi pestisit kalıntıları için JMPR tarafından Gıda ve Hayvan Yemi Kodeks Sınıflandırması'nın, veteriner ilaç kalıntıları için ise JECFA tarafından Kodeks Terimler ve Tanımlar Sözlüğü'nün kullanılmasıdır. Pestisit ve veteriner ilaç kalıntılarının değerlendirilmesi birçok alanda kavramsal olarak benzer olmakla birlikte bu kaynaklar karşılaştırıldığında bazı detayların farklı oldukları görülmektedir [28, 30].

3.5.1. Et ve kas

JMPR'a göre et, hayvan kasları, kas içi, kaslar arası ve deri altı yağları gibi yapışmayı sağlayan yağ dokularını da içeren, kas dokuları veya bunların taze halde toptan veya perakende dağıtımı için hazırlanan kesitleri olarak tanımlanmıştır [30]. JECFA'ya göre kas "bir hayvan karkasının iskelet dokusu veya hayvan karkasından kesilen interstisyel ve kas içi yağı da içeren iskelet dokusu" olarak tanımlamaktadır. Bu tanıma "kemik, bağ dokusu ve tendonların yanı sıra doğal kısımlardaki sinir ve lenf düğümleri" de dahil olmakta yenilebilir sakatat veya tıraşlanabilir yağ dahil olmamaktadır. Et, herhangi bir memelinin yenilebilir kısmı olarak kabul edilmektedir [28].

JMPR, kanatlı etini "toptan ya da perakende dağıtım için hazırlandığı şekilde kanatlı karkaslarından elde edilen, derinin yapışmasını sağlayan yağ ile deriyi de kapsayan dokular" olarak adlandırmaktadır. Yağda çözünen pestisitler için bu yağın bir kısmının analiz edilmesini ve MRL'lerin kanatlının yağına göre belirleneceğini bildirmektedir [30].

JECFA ise kümes hayvanlarını "tavuklar, hindiler, ördekler, kazlar, beçtavuğu veya güvercinler dahil evcil kuşlar" olarak adlandırmaktadır [28].

3.5.2. Yumurta

JMPR ve JECFA'nın yumurtalar için kullandığı tanımlar aynı olmakla birlikte kullandıkları sınıflandırma, belirli ürünler ve mevcut verilere bağlı olarak daha geniş olabilmektedir. JECFA genel olarak "kanatlı yumurtası" tanımını kullanırken JMPR "ördek yumurtası, "kaz yumurtası" gibi daha spesifik tanımlamalar yapmaktadır [28, 29].

3.5.3. Sucul türler

JMPR, genel kategoriden spesifik türlere (örneğin alabalık) kadar değişen balık tanımlarını kullanmaktadır. JECFA, çeşitli sucul hayvan türlerinin dahil edilmesine izin veren bir tanım kullanır ve terim bazı durumlarda omurgasızlara da uygulanabilmektedir. MRL'nin uygulandığı ürün kısmıyla ilgili bazı farklılıklar da bulunmaktadır. JMPR için, balık kısmı, sindirim sisteminin çıkarılmasından sonra bütünün geneli iken JECFA için, suda yaşayan türlerin kas dokusu, kas veya derisidir [28, 29].

3.5.4. Yenilebilir sakatat

JMPR çok daha fazla sakatatın (karaciğer, böbrek, dil, kalp, akciğer, timüs bezi, beyin) dahil olduğu bir tanım kullanmakta, bunu da türlere göre ayrıntılı bir şekilde belirtmektedir (inek karaciğeri, keçi dalağı gibi). JECFA ise sadece "mukoza", "böbrek" gibi doku veya organ ismi kullanmaktadır [28, 29].

4. SONUÇ

Hızlanan bir ivmeyle artan dünya nüfusunun en önemli problemlerinden biri yeterli ve kaliteli gıdaya ulaşımdır. Bunu sağlamanın yolu da tarımsal üretimin kalitesinin ve miktarının artırılmasından geçmektedir. Günümüze değin bu amaçla kullanılan kimyasalların, çevreye ve nihayetinde de insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Bu olumsuzlukların önüne geçebilmek amacıyla ülkeler tarafından yasal düzenlemeler yapılmaktadır. Ülkesel bazda bu düzenlemeleri yapan ve yukarıda adı geçen kurumlar dışında özellikle uluslararası bir organizasyon olan CAC'ın belirlemiş olduğu ilkeler, başta AB ve ABD olmak üzere diğer ülkelerin mevzuatlarını da şekillendirmektedir. Gıdalarda bulunmasına izin verilen pestisit ve veteriner ilaç kalıntılarının MRL düzeylerinin belirlenmesi için CAC tarafından ortaya konulan ve ana hatları yukarıda verilen ilkelerden, yeni kimyasalların kullanıma sunulabilmesi için gerekli yol haritasının hazırlanmasında faydalanılabileceği düşünülmektedir.

5. KAYNAKÇA

[1] Handford CE, Elliott CT, Campbell K. A Review of the Global Pesticide Legislation and the Scale of Challenge in Reaching The Global Harmonization of Food Safety Standards. Integrated Environmental Assessment and Management, 2015; 11.4: 525-536.

[2] Bahlai CA, et al. Choosing Organic Pesticides Over Synthetic Pesticides May Not Effectively Mitigate Environmental Risk in Soybeans. PloS one, 2010; 5(6): 11250.

[3] Boobis A, et al. Characterizing Chronic and Acute Health Risks of Residues of Veterinary Drugs in Food: Latest Methodological Developments by the Joint FAO/WHO Expert Committee On Food Additives. Critical reviews in toxicology 2017; 47.10: 889-903.

[4] Maclachlan DJ. Hamilton D. Estimation Methods for Maximum Residue Limits For Pesticides. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2010; 58.2: 208-218.

[5] SANCO (2013). Guidance Document on Analytical Quality Control and Validation Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed.

[6] Regulation (EC) No 470/2009 of The European Parliament and of the Council, (2009). 25 Haziran 2019 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0011:0022:en:PDF adresinden erişildi.

[7] United States Code. 2014c. Food additives. 21 USC, Chapter 9, Section 348. 25 Haziran 2019 tarihinde https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/348 adresinden erişildi.

[8] Lazpoulos Friedman L, Van Camp W. Pitfalls of the Food Safety Modernization Act: Enhanced Regulation, Minimal Consumer Benefit, and Zero Tolerance Levels for Naturally-Occurring Trace Pathogens. U. Miami Inter-Am. L. Rev., 2016; 48: 13.

[9] Chen C, et al. Evaluation of Pesticide Residues in Fruits and Vegetables from Xiamen, China. Food Control 2011; 22.7: 1114-1120.

[10] Sun B, Wang J. Food additives. Food Safety in China: Science, Technology, Management and Regulation, 2017: 186-200.

[11] Food and Agricultural Import Regulations and Standards – Narrative, FAIRS Country Report (2017). 25 Haziran 2019 tarihinde https://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Food%20and%20Agricultural%20Import%20Regulations%20and%20Standards%20-%20Narrative_Tokyo_Japan_12-15-2017.pdf adresinden erişildi.

[12] Approval Process for Veterinary Medicinal Products in Japan (2016). 25 Haziran 2019 tarihinde http://www.maff.go.jp/nval/syonin_sinsa/koenshiryo/pdf/161221_JVPAforum.pdf adresinden erişildi.

[13] Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Agricultural and Veterinary Chemicals Code Instrument No. 4 (MRL Standard) (2012). 25 Haziran 2019 tarihinde https://www.legislation.gov.au/Details/F2019L00061 adresinden erişildi.

[14] Republic of South Africa, Agriculture, Forestry and Fisheries (2019). 25 Haziran 2019 tarihinde https://www.daff.gov.za/daffweb3/Branches/Agricultural-Production-Health-Food-Safety/Food-Safety-Quality-Assurance/Maximum-Residue-Limits adresinden erişildi.

[15] Merkezi İlaç Standart Kontrol Organizasyonu (Central Drug Standard Control Organisation - CDSCO). 25 Haziran 2019 tarihinde https://cdsco.gov.in/opencms/opencms/en/Home/ adresinden erişildi.

[16] Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). 25 Haziran 2019 tarihinde http://portal.anvisa.gov.br/english adresinden erişildi.

[17] World Health Organization/International Programme on Chemical Safety. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 2009: 240.

[18] Definitions for the purposes of the Codex Alimentarius. In: Procedural manual, 18th ed. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Codex Alimentarius Commission 2008: 17–19.

[19] Lees P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of stereoisomeric drugs with particular reference to bioequivalence determination. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics 2012; 35: 17-29.

[20] CAC (2003). CAC/MISC 5-1993 (Amended 2003). Codex Glossary of Terms and Definitions. (Residues of Veterinary Drugs in Foods). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy. 30 Temmuz 2019 tarihinde http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/vetdrugs/glossary/en/ adresinden erişildi.

[21] Cerniglia CE, Pineiro SA, Kotarski, Susan F. An Update Discussion on the Current Assessment of the Safety of Veterinary Antimicrobial Drug Residues in Food With Regard to Their Impact on The Human Intestinal Microbiome. Drug Testing And Analysis 2016, 8.5-6: 539-548.

[22] Submission and Evaluation of Pesticide Residues Data for the Estimation of Maximum Residue Levels in Food and Feed, 1st ed. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO Plant Production and Protection Paper 2002:170.

[23] Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Food Standards Programme: Report of the 50th Session of the Codex Committee on Pesticide Residues; REP18/PR; 2018. 25 Haziran 2019 tarihinde http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%3A%2F%2Fworkspace.fao.org%2Fsites%2Fcodex%2FMeetings%2FCX-718-50%2FR EPORT %2FFINAL%2520REPORT%2FREP18_PRe.pdf adresinden erişildi.

[24] Lingli H, et al. Metabolic Disposition and Elimination of Cyadox in Pigs, Chickens, Carp, and Rats. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2015; 63.22: 5557-5569.

[25] Van Eerd, Laura L., et al. Pesticide Metabolism in Plants and Microorganisms. Weed science 2003, 51.4: 472-495.

[26] Pullagurala, Venkata L. Reddy, et al. Plant Uptake and Translocation of Contaminants of Emerging Concern in Soil. Science of the Total Environment 2018, 636: 1585-1596.

[27] Andrade, E. L., et al. Non-Clinical Studies in the Process of New Drug Development-Part II: Good Laboratory Practice, Metabolism, Pharmacokinetics, Safety and Dose Translation to Clinical Studies. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2016, 49.12.

[28] Codex Glossary of Terms and Definitions (residues of veterinary drugs in food). Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Codex Alimentarius Commission 2003.

[29] Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization 2016.

[30] Codex Classification of Foods and Animal Feeds. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission (Draft Revision-1 :2006.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 129-138
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

KONTRAST MADDELER

Deniz CİNTAŞ, Derya İLEM ÖZDEMİR*, Makbule AŞIKOĞLU
Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi ABD, Erzene Mahallesi, 35100, Bornova-İzmir.
elmek*: deryailem@gmail.com

Geliş tarihi: 24.07.2019 / Kabul tarihi: 09.08.2019

ÖZET

Kontrast maddeler; dokuların ve organların çevresine ya da içine uygulanan, uygulandığı yapılar arasında yoğunluk farkı meydana getirerek dokuları görünür hale getiren maddelerdir. Radyolojik görüntüleme sistemlerinin, organ ve dokuların anatomik yapılarının ve patolojik bulgularının aydınlatılmasında yetersiz kaldığı durumlarda tanı amacıyla radyolojik görüntüleme sistemleriyle birlikte kullanılırlar. Yan etkiler, kontrast maddenin uygulanmasından hemen sonra ortaya çıkan minör ve genellikle önemsiz etkiler olarak görülebilirken, akut ve geç dönemde ciddi reaksiyonlar şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; sistemik ve bütünleyici yaklaşım ile “Kontrast Madde” konusunu alt başlıklara ayırarak okuyucuya aktarmaktır.

Anahtar kelimeler: Kontrast madde.

CONTRAST AGENTS

ABSTRACT

Contrast agents are substances which make the tissues visible by creating a density difference between the structures in which they are applied to or applied to around the organs and tissues. In cases where radiological imaging systems are insufficient to clarify the anatomical structures and pathological findings of organs and tissues, the procedure is performed by applying contrast agent to the patient. Side effects may occur as minor and usually minor effects that occur immediately after administration of the contrast agent, but may also occur as acute and late reactions. The aim of this study is to divide the subject of “contrast agents” with the systemic and integrative approach into the sub-headings and pass it on to the reader.

Keywords: Contrast agent.

1. KONTRAST MADDELER

Bir organ veya sistemin radyografik olarak görüntülenmesi için farklı yoğunluktaki madde ile çevrili olması gerekir. Örneğin yağ doku ile çevrili böbrekler, doğal olarak gaz içeren akciğerler, yumuşak dokular ile çevrili olan kemik doku kolayca görülür. Kontrast maddeler organ ve dokular arasındaki yoğunluk farkını belirgin hale getirerek yapıların görünür hale gelmesini sağlayan maddeler olarak tanımlanmaktadır [1].

Radyolojik görüntüleme sistemlerinde geniş bir kullanım alanına sahip kontrast maddelerin kullanılması ile;

- Doku ve organların anatomik yapılarının daha net aydınlatılması,
- Tümör ve lezyonların sağlıklı hücrelerden kolay ayırt edilmesi ve karakterizasyonu,
- Vasküler ve duktal yapıların değerlendirilmesine yardımcı olunması gibi avantajlar sağlanır [2].

Kontrastı belirleyen temel etken, maddenin maruz kaldığı X-ışınını soğurabilme kapasitesidir. Kontrast maddenin soğurma kapasitesi; X-ışınına maruz kalan maddenin atom numarasına, molekül konsantrasyonuna ve X-ışını geçecek kesitin kalınlığına (derinliğine) bağlıdır. Büyük atom numaralarına sahip olan iyot ve baryum elementleri fazla miktarda X-ışını soğurabildiğinden, kontrast maddelerin %90'ını iyot ve baryum içeren ilaçlar oluşturmaktadır [3].

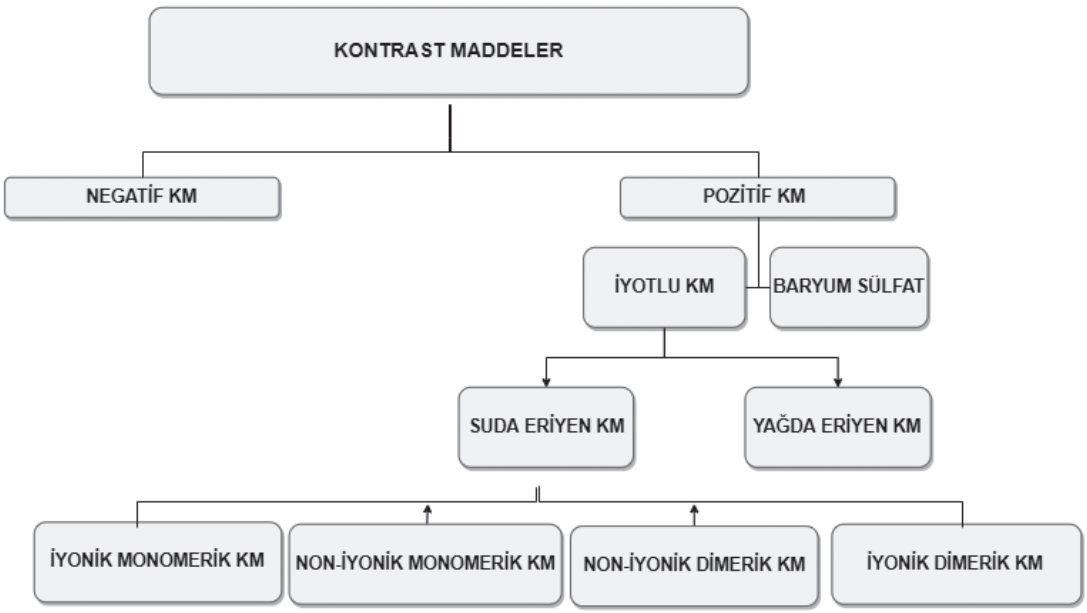
1.1 Kontrast Maddelerde Aranılan Özellikler

İdeal kontrast maddenin, doku ve organlardaki patolojik lezyonlar ile dış çevredeki normal doku hücrelerinin sadece biri tarafından tutulumunun sağlanması istenir. Fakat bu teori pratikte her zaman mümkün değildir. Bununla birlikte ideal bir kontrast maddenin sahip olması gereken özellikler aşağıda sıralanmıştır.

- Yüksek oranda X-ışını soğurabilmelidir.
- Işın geçirmezliği (radyoopasitesi) fazla olmalıdır.
- İyonize olmamalı, non-iyonik yapıda bulunmalıdır.
  - İyonik formunun kimyasal tepkimelere girme eğilimi fazladır.
  - Kontrast maddenin iyonize olması molekül yapısındaki iyot sayısı ile paraleldir.
- Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlarla etkileşime girmemelidir.
- Vücutta taşınırken proteinlere bağlanmamalı, atılımı hızlı ve enerji gerektirmeden gerçekleşmelidir.
- Osmolalitesi düşük veya seruma yakın olmalıdır (300 mOsm/kg).
  - Kontrast maddelerin istenmeyen yan etkilerinin büyük bir bölümü osmolalitesinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.
  - Hiperosmolar maddeler kabaca periferal vazodilatasyon, hemodilüsyon, endotel hasarı, eritrosit (alyuvar) esnekliğinin azalması, tromboz oluşumu vs. gibi olumsuz değişikleri meydana getirebilmektedir.
- Kan beyin bariyerine hasar vermemeli, hamile kadınlarda plasentaya, emziren annelerde süte geçmemelidir.
- İstenmeyen yan etkileri az olmalı, vücutta birikmemeli ve maliyeti düşük olmalıdır [1,3,4,5].

2. KONTRAST MADDELERİN SINIFLANDIRMASI

Literatürde farklı birçok parametre göz önünde bulundurularak yapılan çok sayıda kontrast madde sınıflandırması mevcuttur. En bilinen sınıflandırma sisteminde kontrast maddeler ışın geçirmezliklerine göre sınıflandırılarak, negatif (radyolusent) ve pozitif (radyoopak) madde olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Şekil 1) [1,4,5].



Şekil 1. Kontrast maddelerin ışın geçirmezliklerine göre sınıflandırılması (KM=Kontrast Madde).

2.1 Negatif (Radyolusent) Kontrast Maddeler

Görüntüsü alınacak doku ve organlara göre daha düşük yoğunluğa sahip, X-ışınlarını soğurmayan kontrast maddelerdir. Film üstünde siyah görüntü meydana getirirler. Bu gruptaki başlıca kontrast maddeler oksijen, karbondioksit, hava, nitröz oksit gibi gazlardır. Genellikle artografilerde ve gastrointestinal sistem incelemelerinde çift kontrast tetkik için kullanılmaktadır [5].

2.2 Pozitif (Radyoopak) Kontrast Maddeler

Doku ve organlara göre yüksek yoğunluğa sahip, X-ışınlarını soğurabilen kontrast maddelerdir, film üstüne beyaz bir görüntü meydana getirirler. Genellikle içi boş organları ve damarları daha belirgin hale getirmek için kullanılırlar. Yüksek molekül ağırlığına sahiptirler. Pozitif kontrast maddeler; ağır metal tuzları (baryum sülfat) ve organik iyot bileşikleri olmak üzere 2'ye ayrılır [3].

2.2.1 Baryum Sülfat ($BaSO_4$): Bazı ender durumlar hariç gastrointestinal sistem radyografisinde kullanılırlar. Vücuda damar dışı yollarla, oral veya rektal olarak uygulanırlar. Mide barsak mukozasından emilmezler, gastrointestinal mukozayı iyi bir şekilde sıvayarak mukozal yüzeylerin net bir görüntü vermesini sağlarlar [5,6].

2.2.2 İyotlu Kontrast Maddeler: Radyolojik incelemelerde damar içine uygulanabilen tek elementin iyot olması ve X-ışınlarını yüksek oranda soğurması özelliği sebebi ile klinikte kullanılan kontrast maddelerin %90'ını iyotlu kontrast maddeler oluşturmaktadır. İyot konsantrasyonun yükseltilmesi ve bunun sonucunda X-ışınlarının soğurulmasındaki artış ışık geçirmezliği sağlar [3]. Suda çözünen iyotlu kontrast maddeler, iyonlaşma durumuna göre iyonik ve non-iyonik kontrast maddeler; molekül yapılarının tek veya çift halkalı yapı içermesine göre monomerik veya dimerik olarak isimlendirilirler. Bu sınıflandırmanın tamamlayıcısı olarak iyotlu kontrast maddeler osmolalitelerine göre de yüksek, eşit (izoosmolal) ve düşük osmolal kontrast maddeler olarak sınıflandırılırlar [4,7,8].

- Yüksek osmolal (L/partikül =1.5)
- İzoosmolal (L/partikül=3.0)
- Düşük osmolal (L/partikül=6.0)

İyonik kontrast maddeler, dimer yapısında olmayanlar hariç yüksek osmolalite gösterirler. İnsan kan plazma osmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg'dır. H_2O değerinden 2 ile 7 kat daha fazla osmolaliteye sahiplerdir. Yüksek osmolaliteden kaynaklanan hemodinamik değişiklikler (vazodilatasyon, hemodilüsyon, endotel hasarı, eritrosit morfolojik değişiklik, kan-beyin bariyerinde değişiklik, proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında azalma, tromboz vs.) istenmeyen yan etkiler olarak görülmektedir [3]. Bu gruba diatrizoate, ioksaglate, ioksitalamik asit, iopodate örnek olarak verilebilir.

Non-iyonik kontrast maddeler, çözelti içinde iyonik anyon ve katyonlarına ayrılarak değil, moleküler yapıda çözünürler. İyonlarına ayrılmadıkları için L/partikül sayısı oranı yüksektir. Osmolaliteleri klasik iyotlu kontrat maddeye nazaran 1/3 oranında düşüktür (850 mOsm/kg H_2O). Yüksek osmolaliteden kaynaklı yan etki potansiyelleri (bulantı, kusma, alerjik reaksiyonlar vs.) daha düşüktür. Osmolalitelerinin düşük olması, plazma hacminde belirgin bir değişiklik yapmamakta ve kardiyovasküler sisteme daha az etki göstermektedir. Günümüzde tanısal ve girişimsel amaçlı koroner anjiyografi işlemlerinin %60-70'inde iyonik olmayan ajanların kullandığı görülmektedir [9]. Bu gruba ioheksol, iopamidol, iomeprol, iodiksanol, iopromid, iobitridol, ioksilan örnek olarak verilebilir.

3. KONTRAST MADDELERİN KULLANIM ALANLARI

Kontrast maddelerin kullanım alanları genellikle radyoloji ve girişimsel anjiyografi klinikleridir. Radyolojik görüntüleme sistemlerinin, organ ve dokuların anatomik yapılarının ve patolojik bulgularının aydınlatılmasında yetersiz kaldığı durumlarda tanı amacıyla radyolojik görüntüleme sistemleriyle birlikte kullanılırlar [3,10]. Kontrast maddeler görüntüleme sistemlerinde kullanımlarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Görüntüleme sistemleri ile kontrast maddelerin eşleştirilmesi (4).

GÖRÜNTÜLEME SİSTEMİ	KONTRAST MADDELER
X- Işını Temelli (Tomografi, anjiyografi, mamografi, röntgen)	İyotlu kontrast maddeler
Manyetik Alan Temelli [Manyetik Rezonans (MR)]	Gadolinyum bazlı, demiroksit içeren retikülo endotelyal sisteme özgü olan hepatositlere özgü olan kontrast maddeler.
Ses Dalgaları Temelli (Ultrasonografi)	Serum fizyolojik, dekstroz, laktatlı ringer

3.1 Ultrasonografi (US)

Ses enerjisinin yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak görüntüye dönüştürülmesi işlemidir [11]. Klinik pratiklerinde radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR görüntüleme sistemlerindeki kadar yaygın kullanılmamalarına rağmen US incelemelerinde de yararlanılabilecek kontrast maddeler mevcuttur. Kontrast madde olarak ilk kez çalkalandığında içinde küçük hava kabarcıkları oluşan çözeltiler kullanılmaya başlanmıştır [5]. US incelemelerinde kullanılan bir diğer kontrast madde ise, jelatin ile kaplanmış küçük hava partikülleri içermektedir. Hastalara i.v. yol ile uygulanmasını takiben kalbe ulaşan hava partikülleri akciğerlerden elimine olmaktadırlar. Çabuk dağılan ve ömrü kısa olan bu kontrast madde kalbin ultrasonografik değerlendirilmesinde kullanılır. İntraarteriol kontrast maddeler üzerindeki deneysel çalışmalardan da olumlu geri dönüşler sağlanmıştır [5].

Bunların dışında perflorokarbon bileşikleri, jelatin ve kollajen partikülleri, yağ emülsiyonları vb. gibi US kontrast maddeleri bulunmakla beraber toksik, pahalı olmaları ya da pratik olmamaları nedeniyle yaygın kullanılmazlar [5].

3.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, konvansiyonel radyografinin temelini oluşturan X-ışınları kullanılarak vücudun kesitsel görüntüsünü oluşturan tanı yöntemidir [12]. BT'de kullanılan kontrast maddeler CO_2, O_2, hava gibi negatif ve iyotlu kontrast maddeler gibi pozitif kontrast maddeleri kapsar. Olası bir hatalı görüntüleme çalışması sonrasında kontrastlı BT çekiminin tekrarlanması radyasyon ve kontrast madde uygulaması sebebi ile artan yan etki risklerini beraberinde getirdiği için kontrastlı BT çekimlerine hasta ve hekimin dikkati ve özeni çok önemlidir. Kontrast madde enjeksiyonunun otomatik enjektör kullanılarak ve tarama ile eş zamanlı olarak yapılması, hastanın çekim boyunca hareketsiz kalması görüntüleme işleminin başarı ile tamamlanmasına önemli katkı sağlar [5].

3.3 Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

MR görüntüleme, manyetik bir alan içinde, vücuda gönderilen elektromanyetik dalgalardan geri dönen sinyallerin tespit edilerek görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan, kesitsel görüntü oluşturan tanı yöntemidir. MR görüntüleme sistemlerinde kullanım oranları yaklaşık %25'lik bir paya sahip olan kontrast maddeler kontrastı arttırmak ve lezyonlarının görülebilirliğini kolaylaştırmak amacı ile kullanılır. Ayrıca doku perfüzyonunu, akım anormalliklerini değerlendirmek için kullanılır. Böylece vücudun anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi verirler [5].

MR görüntüleme sistemlerinde en çok gadolinyum içeren kontrast maddeler kullanılır. Gadolinyumun toksik bir madde olması nedeniyle i.v yolla şelat formları kullanılır (gadolinyum ile işaretlenmiş dietilentriamin pentaasetik asit).

MR incelemelerinde kullanılan kontrast maddeler; kullanıldığı sekansa ve etki ettiği dokulara göre iki temel şekilde sınıflandırılabilir [10].

3.3.1 Sekanslara göre;

- T1 Ajanlar: T1 relaksasyon süresini kısaltırlar. Bu sayede dokuların parlak görünmesine neden olurlar. Gadolinyum ve mangan tuzlarından oluşurlar.
- T2 Ajanlar: T2 relaksasyon süresini kısaltırlar. Bu sayede dokuların siyah olarak görünmesini sağlarlar. Demir oksit içeren ajanlardır.

3.3.2 Dokulara göre;

- Spesifik Olmayan Ajanlar: Gadolinyumlu kontrast maddelerdir. Gadobenat dimeglumin, gadobutrol ve gadodiamid bu gruba örnek olarak verilebilirler.
- Spesifik Ajanlar: Hedefe yönelik özel üretilmiş maddeleridir. Mangafodipir 7 trisodyum (Mn-DPDP), Gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) ve Gadoksetik asit (Gd-EOB-DTPA) hepatositlere yönelik kontrast maddelere, ferumoxides ve SH U 555A RES'e yönelik kontrast maddelere örnek olarak verilebilir.

4. KONTRAST MADDELERİN YAN ETKİSİ

Kontrast maddelere bağlı yan etkiler; kontrast madde enjeksiyonundan hemen sonra görülen minör ve genellikle önemsiz reaksiyonlar şeklinde gelişebilirken, akut veya geç dönemde ortaya çıkan hayatı tehdit eden ciddi reaksiyonlar şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Minör reaksiyonlar genellikle enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesindeki ağrı, sıcaklık hissi, ciltte sınırlı döküntü, terleme, üşüme, baş ağrısı, kusma gibi belirtileri olan reaksiyonlardır. Bunlar kısa süreli olup, acil müdahale gerektirmez.

Hayatı tehdit eden istenmeyen etkiler ise enjeksiyon anında anaflaktik şok gelişmesi, tromboz oluşumu, birkaç gün içinde böbrekler üzerinde akut nefrotoksisite görülmesi ve geç dönemde nefrojenik sistemik nefrozis (NSF) görülmesidir. Nefrotosisite ve NSF'nin ortaya çıkması durumunda tedavileri oldukça güçtür ve genellikle istenilen yeterlilikte değildir [1,3,5,7].

4.1 Anaflaktik Reaksiyonlar

Anaflaksi; ani bir şekilde başlayan ve ölüme neden olabilen ciddi sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Kontrast madde kaynaklı alerjik reaksiyonlar yüksek oranda görülmekle beraber, her yıl milyonlarca dozda kontrast madde uygulanması ve hipersensitivite reaksiyonu olması onu önemli kılmaktadır [13,14].

4.2 Tromboz Oluşumu

Kontrast maddenin trombojenik reaksiyonları tartışmalıdır [5]. Yüksek osmolaliteye sahip iyotlu kontrast maddeler, eritrositlerin içinden su çekerek esnekliklerinin azalmasına ve daha katı olmalarına neden olurlar. Eritrositlerin damar yatağından geçmesini engelleyen bu durum tromboz oluşmasına, miyokard infarktüsüne ve beyinde iskemiye neden olabilir [14].

4.3 Ekstravazyon

Ekstravazyon; bir ilacın i.v. uygulama sırasında istemsiz olarak subkutan ve perivasküler dokuya verilmesi ya da sızmasıdır. Hiperosmotik etkileri sebebi ile yüksek osmolaliteli kontrast maddeler ekstravaze oldukları bölgeye sıvı çekerler. Bu durum perfüzyonun durması ile karakterize bir tabloya sebep olabilir. Ekstravaze oldukları bölgede cilt nekrozu ve ülserasyonlar gelişebilir. Kontrast maddenin; uygunsuz konsantrasyonda hazırlanması, osmolalitesinin yüksek olması, enjeksiyon sırasında ilacın veriliş hızının fazla olması ekstravazyon oluşma riskini arttırır [5].

4.4 Hipotroidi veya Hipertroidi

İyot içeren kontrast maddelerin uygulanması sonrasında vücuda fizyolojik ihtiyacının üzerinde iyot yüklemesi yapması sebebi ile tiroit bezi üzerine olumsuz etkileri görülebilir. Kontrast madde uygulama sonrası serumdaki iyot konsantrasyonu uzun süre yüksek kalabilir. Kontrast maddelerin içindeki iyodun tiroit bezine etkisine yönelik araştırmalar sınırlı sayıda kontrast madde ile ileri yaştaki hastalar üzerinde yapılmıştır. Yapılan çalışmalar üzerinde genel bir değerlendirme yaparsak: Genç ve tiroit bezi normal olanlarda kontrast maddeye bağlı hipertroidi riski düşükken, yaşlılarda daha fazladır [8,15].

4.5 Kontrast Madde Nefropatisi

Kontrast madde nefropatisi, böbrek yetmezliğine yol açabilecek diğer tüm sebeplerin ekarte edildiği, i.v. kontrast madde uygulanmasını takiben gelişen akut böbrek yetmezliği olarak tanımlanır [16]. Kontrast madde nefropatisi hastanede edinilmiş akut böbrek yetmezliği nedenleri arasında üçüncü sıradadır [17].

Kontrast madde nefropatisi sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği genellikle geri dönüşümlüdür. Ancak, yüksek riskli hastalarda geri dönüşümü olmayan böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Normal sağlıklı böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda kontrast madde nefropatisi görülme sıklığı yaklaşık %3-5 arasında iken dört risk faktörünü bir arada bulunduran hastalarda bu oran %100'e çıkabilmektedir [18,19].

Kontrast madde nefropatisi'nin oluşum mekanizması oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [3,6]. Kontrast maddelerin renal tübüler hücreler üzerine olan doğrudan toksik etkisi ve renal medullar hipoksi, kontrast madde nefropati gelişmesinde sorumlu tutulan önemli patofizyolojik mekanizmalardır. Kontrast madde nefropatisinde risk faktörlerinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve önlem alınması çok önemlidir.

Yaşlı hastalar, dehidrate kalanlar, hipertansiyon, hiperürisemi gibi böbreği etkileyecek patolojilere sahip hastalar kontrast madde nefropatisi açısından risk altındadırlar [1,5]. Özellikle önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, diyabet, konjestif kalp yetmezliği ve yüksek miktarda kontrast madde kullanımı en önemli risk faktörleri arasındadır. Böbrek fonksiyonlarında diyabetik nefropatiye bağlı azalma olan hastalar kontrast maddeye bağlı akut böbrek yetmezliği gelişimi için en yüksek riskli gruptur. [20,21].

Kontrast madde nefropatisinin en iyi tedavisi, hastayı korumaktır. Kontrast madde nefropatisine bağlı komplikasyonların önlenmesine yönelik çeşitli yöntemler mevcuttur, bunların arasında en etkili yöntemler; volüm genişletilmesi (hidrasyon) ve düşük osmolal kontrast madde kullanımıdır. Bunların dışında nefrotoksik ilaçların kesilmesi (aminoglikozit, vankomisin, nonsteroit anti-inflamatuar ilaçlar, diüretikler, amfoterisin-B) ve profilaktik hemodiyaliz kontrast madde nefropatisini önlemeye yönelik stratejiler arasında yer almaktadır [5].

4.6 Nefrojenik Sistemik Nefrozis

Nefrojenik sistemik nefrozis, nadir görülen, klinik seyri değişkenlik gösteren cilt ve bağ dokularında fibrozis ile karakterize olan edinsel bir sistemik hastalıktır [22]. Nefrojenik sistemik nefrozis, etiyolojisinde vakaların büyük bir bölümünü kontrastlı MR uygulanan böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Genellikle ekstremitelerde, gövdede spesifik olmayan dermatolojik bulgularla kendini gösteren nefrojenik sistemik nefrozis klinik olarak ölüme kadar varabilen ciddi olumsuz sonuçlar doğurabilir.

Nefrojenik sistemik nefrozis etiyolojisi net olmamakla birlikte en çok renal fonksiyonları bozuk hastalarda; renal atılımının uzaması ile birlikte gadolinyum iyonlarının şelatlardan ayrılarak (transmetallasyon), fosfat gibi anyonlarla birleşip dokularda çözülmeyen çökelti oluşturması hipotezi kabul görmektedir [21,22].

Nefrojenik sistemik nefrozis gelişimi, gadolinyum bazlı kontrast enjeksiyonundan sonraki ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkabildiği gibi yıllar sonrada görülebilmektedir. Yaşa, cinsiyete, ırka bakılmaksızın GFR 30 mL/dk. ve altında olan hastalarda gadolinyum kontrastlı MR görüntüleme işleminden kaçınarak öncelikle kontrastsız MR inceleme tercih edilmelidir.

5. SONUÇ

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinde çok önemli gelişmeler olmuştur. Hızlı ve teknolojik bu gelişmelere rağmen mevcut görüntüleme yöntemleri ile incelenen organ ve dokuların anatomik yapıları ve fizyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı durumlar söz konusudur.

Bu durum hastalıkların teşhis ve tedavisini güç kılmakta veya istenilen yeterlilik düzeyine yükseltememektedir. Kontrast maddeler görüntüleme yöntemlerindeki bu eksikliği gidermek amacıyla incelenecek organ ve dokuların içerisine veya çevresine uygulanarak, bu yapılar arasında kontrast farkı oluşturup, daha görünür hale gelmelerini sağlamaktadır.

Görüntüleme sistemlerinin eksik yönlerini tamamlayarak tanı konma aşamasında olumlu katkılar sağlayan kontrast maddelerin kullanımı, hasta için birçok riski ve istenmeyen yan etkileri beraberinde getirmektedir. Kontrast maddeler büyük oranda böbrekler yoluyla atıldığı için uygulama sonrası toksisite sıklıkla nefrotoksisite şeklinde görülmektedir.

Bu nedenle kontrast maddelerin görüntüleme sistemleri ile birlikte kullanımı ilk başvurulacak yöntem değildir. Hekim tarafından kullanımı gerekli görüldüğü taktirde uygulanmalıdır. Bunun karar aşamasında ise ilaca ve hastaya bağlı tüm risk faktörleri iyi belirlenmeli ve değerlendirmelidir. Kullanımı gerekli ise; kontrast maddelerin oluşturabileceği ciddi yan etkilerin önüne geçmek ve en aza indirgeyebilmek için profilaktik ilaçlar ve kontrast maddenin itrahını hızlandıracak yöntemler üzerinde düşünülmelidir.

6. TEŞEKKÜR

Bu makale Deniz Çintaş tarafından Derya İlem Özdemir danışmanlığında hazırlanan ‘’Kontrast Maddeler’’ başlıklı bitirme projesinden hareketle hazırlanmıştır.

7. KAYNAKÇA

[1] Cem ÖB. Kontrast Maddeler Hakkında Bilinmesi Gerekenler. Endoüroloji Bülteni 2016;9:23-25;23–5.

[2] Özdinç Ş. (2004). Kontrast maddelerin endokrin etkileri. AKÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Afyonkarahisar. http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/aTEF8kdIYyhL.pdf

[3] Milli Eğitim Bakanlığı. Radyoloji İlaçlar ve Kontrast Maddeler, 725TTT061. Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı; 2011: 70-88. http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/%C4%B0la%C3%A7lar%20Ve%20Kontrast%20Maddeler.pdf

[4] Kaya T, Özkan R, Adapınar B. Temel Radyoloji Tekniği. In: Tamer K (ed). Temel Radyoloji Tekniği. 5. baskı: Nobel Tıp Kitabevi, Eskişehir; 1996.

[5] Kızılkaya E. Radyolojide Kontrast Madde Kullanımı Endikasyonlar, Kontrendikasyonlar. II. Kıbrıs Radyoteknoloji Günleri, 17-18 Ekim 2014, Lefkoşa.

[6] Katrina R.B. Andrew K. M., et al. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. Radio Graphics 2015; 35:1738–1750.

[7] Gülel O. Contrast Nephropathy And Its Preventıon: Review. Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(3). https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/cardiovascular-sciences/1306-7656/issue/2009/21/3-0/tr-index.html/

[8] Özdemir DE, Ersoy RE, Çakır BE, İyot İçeren Kontrast Maddelere Bağlı Tiroid Fonksiyon Bozuklukları. Turkiye Klinikleri J Endocrin 2013;8(2).

[9] Diren BA, Güven HÜ, İntravasküler Uygulanan Radyolojik Kontrast Maddelerin Fiziko-Kimyasal Özellikleri ve Genel Farmakolojik Etkileri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1987; 4 (2)269–75.

[10] Aşıkoğlu M, İlem Özdemir D, Gündoğdu E, Radyofarmasi. 2nd ed. "Radyofarmasi Ders Kitabı", Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü, İzmir; 2016. 33-34.

[11] Novelline R.A. Squire's Fundamentals of Radiology. 5th ed. Harvard: Harvard University Press, 1997.

[12] Dokumacı Dİ, Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri ve yan etkileri. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;119–25. http://tipdergisi.harran.edu.tr/files/HUTFD-345.pdf

[13] Kirmaz C, Özdemir Ö, Sık Rastlanan ilaç allerjileri : Radyokontrast maddelere karşı sık rastlanan ilaç allerjileri. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2015;8(1);60-70.

[14] Kaya T.İ., Türsen Ü. Venöz Bacak Ülseri Teşhis ve Tedavi Rehberi. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2017.

[15] Başekim Ç, Pekkafalı Z, Narin Y, Yönem A, Şilit E, Kızılkaya E, İyotlu kontrast maddelerin tiroid bez hacmi ve fonksiyonlarına etkisi. Tanısal ve girişimsel Radyoloji 2002(8):304-307.

[16] Türk A, Akçay S. et al. Radiocontrast-induced nephropathy. Türk Klinikleri Dergisi.2014;5(1):1–5. https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/nefroloji-ozel-dergisi/1308-1020/issue/2014/7/1-0/akut-bobrek-hasari-ozel-sayisi/tr-index.html

[17] Habeb M, Ağaç M, Pehlivanoğlu SE, Öngen Z. Kontrast madde nefropatisi: Klinik önemi ve önlenmesine yönelik güncel yaklaşımlar. Anadolu Kardiyol Derg. 2005;(5):124–9. https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AnatolJCardiol_5_2_124_129.pdf

[18] Sürmeli L. Kontrast verilen hastalarda kontrast nefropatisi gelişimi ve risk föktörleri, Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, 2015.

[19] Tural Balsak B. Kontrast Madde Nefropatisinde Bir Risk Faktörü Olarak Metabolik Sendrom, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır, 2008.

[20] Mücahit G. Kontrast Maddelerin Böbrek fonksiyonlari Üzerïndekï Etkisï, Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce,2008.

[21] Köse Ç, Gadoksetik asit disodyum (gd-eob-dtpa) kullanılarak elde olunmuş abdomen manyetik rezonans görüntülemede karaciğerdeki fokal lezyonların saptanması ve karakterizasyonu açısından yirminci dakika hepatosit spesifik faz Görüntüleri ile Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2013.

[22] Munduz M, Köroğlu M, Yeşildağ A, Altıntaş Ö. Nefrojenik sistemik fibrozis: gadolinyuma bağlı bir klinik antite. S.D.U Tıp Fak. Derg.2011;18(3):107–9.

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2019, 4(3): 139-147
© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2019

TALYUM ELEMENTİNİN TIBBİ ALANDA KULLANIMI VE TOKSİSİTESİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Bilge Ahsen KARA
Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Kimya ve Adli Toksikoloji, Cebeci Tıp Fakültesi Yerleşkesi, 06590, Dikimevi-Ankara.
elmek: ahsndkyc@gmail.com

Geliş tarihi: 14.03.2019 / Kabul tarihi: 06.08.2019

ÖZET

Talyum, yer kabuğunda yaygın olarak görülebilen, ancak çok düşük konsantrasyonlarda doğal olarak bulunan bir eser elementtir. Talyum-201 düşük enerjili gama ışını yayan (69 ile 83 keV arasında) bir radyoaktif izotop olup canlı doku tespiti yapılması için kullanılabilir. Günümüzde diyagnostik amaçla enjeksiyonluk çözelti formunda kullanımı mevcuttur. Medikal olarak diyagnostik amaçlı kullanılan Talyum-201'de şimdiye kadar bildirilmiş bir intoksikasyon vakası bulunmamaktadır. Diğer yan etkileri ve yarı ömrü göz önüne alındığında uygun tedbirler ve izolasyon önlemleri alınarak medikal amaçlı kullanımı güvenlidir. Diğer yandan endüstriyel kullanım kapsamında mesleki maruziyet nedeni ile uzun süre ve yüksek dozda talyuma maruz kalan bireylerde kronik talyum zehirlenmesi görülebilmektedir. Bu derlemede talyum elementinin tıbbi alanda kullanımı ile çevresel etkenler doğrultusunda gelişebilen toksisitesinin klinik özelliklerine değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Talyum, Diyagnostik kullanım, Toksisite ve tedavi.

THE USE OF THALIUM ELEMENT IN MEDICAL FIELD AND CLINICAL PROPERTIES OF ITS TOXICITY

ABSTRACT

Thallium is a trace element that is commonly seen in the earth's crust but is naturally present in very low concentrations. Thallium-201 is a low-energy gamma-emitting (69 to 83 keV) radioactive isotope and can be used for live tissue detection. Nowadays, it is used in the form of injectable solution for diagnostic purposes. There have been no reported cases of intoxication in Thallium-201, which has been used medically for diagnostic purposes. It is

safe to use for medical purposes by taking appropriate precautions and isolation measures considering other side effects and half-life. On the other hand, chronic thallium poisoning may be seen in individuals exposed to high doses of thallium for a long time due to occupational exposure within the scope of industrial use. In this review, the clinical properties of thallium element in the medical field and toxicity that may develop due to environmental factors are discussed.

Keywords: Thallium, Diagnostic use, Toxicity and treatment.

1. GİRİŞ

Talyum-201 (Tl-201) medikal amaçlı kullanılan bir talyum tuzudur. Talyum, yer kabuğunda yaygın olarak görülebilen, ancak çok düşük konsantrasyonlarda doğal olarak bulunan bir eser elementtir [1]. Talyumun vücutta birikmesiyle kronik etkiler yorgunluk, baş ağrısı, depresyon, iştah kapanması, ayak ağrıları, saç dökülmesi ve dikkat dağılması şeklinde görülmektedir. İnsanlarda, böbrekler en yüksek konsantrasyonları gösterir, bunu azalan bir sırada kemikler, mide, bağırsaklar, dalak, karaciğer, kas, akciğer ve beyin izler [1,2]. Akut talyum zehirlenmesi genellikle gastroistestinal belirtiler verirken, nörolojik semptomlar kronik maruziyet ile ortaya çıkar. Ağrılı polinöropati, saç dökülmesi ve gastrointestinal *şikayetlerden* oluşan triad hemen her hastada görülür. Anormal deri pigmentasyonu ve bitkinlik sık görülür. Baş ağrısı, depresyon, *iştahsızlık*, dikkat dağınıklığı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, eklem ağrıları görülür. Bu semptomlar talyumun gıda yoluyla alınması sonucu oluşur, ancak gıda kaynaklı talyum toksisitesi çok nadirdir ve neredeyse tamamına yakını çevre kirliliğinden kaynaklanır [3]. Erken tanı ile tedavi edilebilecek bu durum gözden kaçırılmamalı, anamnez çok dikkatli alınmalıdır. Daha önce yapılan çalışmalar kliniğe ağrılı nöropati ile başvuran hastalarda, anamnezde uygunsa bu tablonun atlanmaması gerektiğini göstermiştir [4,5,6,7].

2. TALYUM-201`İN DİYAGNOSTİK AMAÇLA KULLANIMI

Tl-201 medikal amaçlı kullanılan bir talyum tuzudur. Tl-201 ve düşük enerjili gama ışını yayan (69 ile 83 keV arasında) bir radyoaktif izotoptur. Tl-201 canlı doku tespiti yapılması için kullanılabilir. Tl-201 klinik olarak miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için kullanılan ilk radyoaktif ajandır. Günümüzde diyagnostik amaçlı miyokard sintigrafisinde, koroner perfüzyonun incelenmesi, iskemik kalp hastalıklarının incelenmesi, by-pass sonrası kan akımındaki gelişmelerin incelenmesi, eski miyokard enfarktüslerinin belirlenmesi, koroner daralmaların belirlenmesi, stresin miyokard kan akımına olan etkisinin incelenmesi, yorumlanamayan EKG stres testi hastalarının değerlendirilmesi, kas sintigrafilerinde, periferal vasküler hastalıklarda kas perfüzyonunun incelenmesinde, paratiroit sintigrafisinde, paratiroit hiperaktivite alanlarının belirlenmesinde, tümör görüntülemesinde kullanılır. Bu amaçla kullanılan 0.74-1.11 MBq/kg arasıdadır. Tl-201 kullanımı ile aşırı doz zehirlenme

vakası bildirilmemekle birlikte bulanık görme, gastrointenstinal yakınmalar, hipotansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle Tl-201 diyagnostik amaçla kullanımı güvenli olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik yarı ömrü 73 saattir. Bu sebeple bu süre zarfından TL-201 uygulanan hastaların çevredeki kişilerden izolasyonunu gereklidir [8,9,10].

Tl-201 i.v. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon formunda ruhsatlı beşeri tıbbi ürün formunda mevcut olup diyagnostik amaçla kullanılır. Bu amaç kapsamında, miyokard sintigrafisinde; koroner perfüzyonun incelenmesi, iskemik kalp hastalıklarının incelenmesi, by-pass sonrası kan akımındaki gelişmelerin incelenmesi, eski miyokard enfarktüslerinin belirlenmesi, koroner daralmaların belirlenmesi, stresin miyokard kan akımına olan etkisinin incelenmesi, yorumlanamayan EKG stres testi hastalarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Kas sintigrafilerinde; periferal vasküler hastalıklarda kas perfüzyonunun incelenmesinde kullanılır. Paratiroit sintigrafisinde; paratiroit hiperaktivite alanlarının belirlenmesinde kullanılır. Tümör görüntülemesi amacıyla çeşitli organ ve dokularda tümör görüntülemesinde kullanılmaktadır [11].

Talyum klorür (201 Tl) enjeksiyonluk çözelti formunda diyagnostik amaçla uygulanır ve parenteral olarak uygulamada birkaç saat içinde idrarda talyum saptanır. Talyum klorür i.v. olarak uygulanmasından sonra, kandan bieksponansiyel olarak hızlı biçimde temizlenir, yaklaşık 5 dakikalık bir yarı ömür ile kan radyoaktivitesinin %91.5'i kaybolur ve kalanı da yaklaşık 40 dakikalık bir yarı ömür ile uzaklaşır. 24 saatte aktivitenin %5'i böbrekler yolu ile atılır. Miyokard dokudan uygulamadan 3 saat sonra başlangıçtaki Tl-201 aktivitesinin %30'u ve 4 saat sonunda da %34'ü temizlenir. Kandan talyum klorürün temizlenmesi miyokard, böbrekler, tiroit, karaciğer ve mide tarafından gerçekleştirilir. Talyum atılımının %80'i gastrointestinal sistem yoluyla, %20'si ise böbrekler yolu ile gerçekleşir. Efektif yarı ömrü 60 saat, biyolojik yarı ömrü 10 gündür [12].

Talyum ter, tükürük ve gözyaşı ile de atılır. Saç ve tırnaklarda birikme de talyum gideriminde önemli bir yoldur. Genel olarak, idrar, kan ve tükürükteki yüksek seviyeler, saçtaki talyum içeriğinden daha iyi zehirlenme göstergeleridir, çünkü yüksek saç içeriği eksojen olabilir ve saçtaki talyum içeren tozla ilgili olabilir. İnsanlarda talyum atılımının yolları renal ve dışkı içerir. Göreceli katkı hastanın durumuna, doza, mevcut potasyum miktarına ve ölçüm zamanına bağlıdır [13,14,15].

3. TALYUM ZEHİRLENMELERİ VE TEDAVİSİ

Akut talyum zehirlenmesine genellikle gastrointestinal semptomlar eşlik ederken, nörolojik bulgular (duyusal ve motor değişiklikler) kronik maruziyette baskındır Talyum ile akut zehirlenmede hemen bulantı ve kusma görülebilirse de, çoğunlukla semptomlar birkaç saat geçmeden ortaya çıkmaz. Başlıca belirtiler ağızda metalik tat, bulantı, kusma, iştahsızlık, ağızda kuruma, diş etlerinde ağrı, burun kanaması, konjuktivit, karın ağrısı, diyare şeklindedir.

Sağırlık, uykusuzluk, ayak ve ellerde ağrı ve batma hissi, adale ağrısı görülebilir. Birkaç dakika içinde şiddetli stomatit, bir veya daha çok kasta felç olabilir, bir hafta içinde saçlar dökülür (alopesi). Talyum zehirlenmesinin en belirgin özelliği, saç dökülmesidir. Yaklaşık olarak zehirlenmeden 8 hafta sonra tırnaklarda beyaz çizgiler dikkati çeker [10,16,17,18]. Körlük, bazı duyu organlarının felci, periferal nevrit ve böbrek harabiyeti gecikmiş belirtiler olarak ortaya çıkar. Ölüm nedeni asfiksidir [19]. Gastrointestinal rahatsızlıklar, yüksek tansiyon, taşikardi ve kalıcı güçsüzlük gibi diğer semptomlar sadece talyum için spesifik değildir [20]. İnsan vücudundan atılan talyumun çoğu idrarda ve daha az oranda dışkıda salgılanır. Bu nedenle, idrar testleri, insan vücudundaki talyumu ölçmenin en güvenilir ve doğru yolu olarak kabul edilir. Normal şartlar altında, insan idrarındaki talyum genellikle 1 µg/g kreatinin aşmaz. Büyük dağılım hacminden dolayı (plazma ve vücudun geri kalanı arasındaki talyum dağılımını ölçmek için kullanılan terim), talyum vücuttan yavaşça salınır. Talyum kalıntıları maruz kalmayı takip eden aylar boyunca tespit edilebilir. Yavaş atılım oranı düşük seviyelerde bile birikimini sağlar [17]. İdrarda biyolojik bir limit değer (BLV) verilmemektedir. Ancak idrarda 100 µg/L üzerine çıktığında toksik kabul edilmektedir [4]. Kandaki talyum düzeyi 40 µg/100 mL (µg =mcg:1/1.000.000) ve idrardaki Tl 150 µl/L olduğunda semptomlar belirgindir. Talyum, son maruz kalmadan itibaren 6 hafta süre ile idrarla atılmaya devam eder [21]. Bu nedenle, idrar testleri, insan vücudundaki talyumu ölçmenin en güvenilir ve doğru yolu olarak kabul edilir. Normal şartlar altında, insan idrarındaki talyum genellikle 1 µg/g kreatinin aşmaz. Talyum 1 saat sonra idrarda ve maruz kaldıktan 2 ay sonra tespit edilebilir. İdrarla yavaş olarak atılır. İlk maruz kalmadan sonra 24 saat içinde önemli bir kısmı elimine olur [1,7,22]. Günlük diyette 2 ppb Tl bulunur. Normal popülasyonda insan vücudunda yaklaşık 0.1 mg Tl bulunduğu bildirilmiştir. Tl kanda 0.15-0.63 ug/L serumda ise 0.02-0.34 ug/L referans aralığında bulunabilir. Maruz kalmamış kişilerin tırnaklarından elde edilen tırnaklarda, saçtan üç kat daha yüksek bir Tl seviyesi görülmüş ve ortalamaları 0.051 mg/kg'dır. Normal toplam Tl konsantrasyonu 2 µg/L'nin altında iken 100 µg/L'den daha yüksek konsantrasyonlar toksiktir [23]. Tl toksisitesine neden olan mekanizmalar Tl hücrelerde farklı seviyelerde etkileşime girmesi nedeniyle tam anlaşılabilmiş değildir. Talyumun akut kardiyovasküler etkisi, muhtemelen Tl iyonlan ile K^+ iyonlarının membran transport sistemlerinde yarışmaları ile ilgilidir. Tl Ayrıca oksidatif fosforilasyonu, protein sentezini bozar. Hem metabolizmasını etkiler [24]. Bir diğer olası mekanizma tiyol grupları ile olan aktivasyon kapasitesidir. Bu yolla vital metobolik süreçleri düzenleyen enzim aktivitelerini inhibe ederek genel zehirlenme belirtilerinin oluşturur. Tl iyonları sülpir ligandlarına da yüksek aftinite gösterir ve glutatyon modifikayonu oksidatif stresi artırır. Membran fosfolipitlerinin özellikle anyonik kutuplarına bağlanır ve membran lipitlerinin dizilimini değiştirir. Membran ilişkili enzimlerin aktivitelerini etkileyerek intraseluler transport ve reseptör fonksiyonlarını bozar, nörotoksisite bu şekilde oluşur [25]. Tl eliminasyon yarı ömrü oldukça değişkendir ve maruz kalmanın doğasına (rota, akut ve kronik) ve doza bağlıdır. Akut zehirlenmeden 2-95 gün sonra Tl elimine edilir [26,27].

Zaman zaman, intihar, cinayet teşebbüsü veya kaza sonucu meydana gelen talyum zehirlenmeleri hakkında raporlar ve bildirimler bulunmaktadır. Talyum, oldukça zehirli bir bileşiktir ve bazen kasıtlı olarak aşırı doz alımı veya kriminal olarak zehirleme vakalarında rol oynar. Kazara meydana gelen zehirlenmelere de rastlanabilmektedir, ancak talyum elementinin kısıtlı kullanımı ve talyumun bulunabilirliğinin az olması nedeniyle, zehirlenme vakaları giderek daha az görülmektedir. Talyumun insanlara olumsuz etkileri göz önüne alındığında İnsanlara yönelik asıl temel tehdit, mesleki maruziyet, çevresel kirlenme ve gıdalardaki birikimdir. Özellikle kirlenmiş toprakta yetiştirilen sebzelerde talyumun olumsuz etkileri daha belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmekte olan yeni teknolojilerde artan talyum kullanımı ve yüksek teknoloji gerektiren endüstrilerdeki ihtiyaçlar, tüm canlı organizmalara yönelik talyum elementine maruz kalma riski ile ilgili endişeleri sürekli olarak artırmaktadır. Etkileri en şiddetli olarak sinir sisteminde görülmektedir. Bozulmuş glutatyon metabolizması, oksidatif stres ve potasyumla regüle edilen homeostazın bozulması rol oynayabilmesine rağmen, talyum toksisitesinin kesin mekanizması hala bilinmemektedir. İnsanlarda talyum bileşiklerinin mutajenik, karsinojenik veya teratojenik etkileri ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığından bu konular ile ilgili daha fazla araştırma yapılma ihtiyacı bulunmaktadır [20]. Kronik zehirlenmede, belirtiler daha hafif olmak üzere akut zehirlenmede olduğu gibidir. Ayrıca karaciğer yağlanması ve nekrozu, nefrit, gastroenterit, pulmoner ödem, MSS ve periferal dejenerasyon görülür. Bu tip zehirlenmeler besinlerin talyumla kontamine olmasında veya depilator olarak talyum kullanılması sonucu ortaya çıkar [16]. Endüstride cam ve mercek yapımında erimiş talyum halojenürlere maruz kalma sonucu körlük ile beraber diğer zehirlenme belirtileri görülmüştür [17,28]. Giriş yolundan bağımsız olarak, ilerleyici periferik nöropatiler maruz kalmadan iki ila beş gün sonra şiddetli ağrılı hislere dönüşür. Kuo ve alt ekstremitelerde, özellikle de tabanlarda, ayrıca distal motor güçsüzlüğü ve duyusal bozukluğun parestezi gelişimini bildirmiştir Talyum zehirlenmesi bazen bu hastalık için karakteristik belirtileri olan nöropati gelişimi nedeniyle Guillain-Barré sendromu (GBS) olarak yanlış tanı alabilir [29]. Bu semptomlar arasında kas güçsüzlüğü, parestezi ve hiporefleksi bulunur [30].

Talyum zehirlenmesi ayrıca, nöropsikolojik semptomlar ve psikoz ile de ilişkili olabilir; ayrıca, depresyon, apati, kaygı, konfüzyon, deliryum ve halüsinasyonlar gibi kişilik değişikliklerinin belirtileridir. Acil kardiyovasküler komplikasyonlar ciddi taşikardi, hipertansiyon, ventriküler fibrilasyon ve diğer EKG anormallikleri olarak kendini gösterir. Birçok durumda, anormal renk görme ve görme bozukluğu keskinliği gelişebilir. Toksik optik nöropati, optik sinir, oftalmopleji ve nistagmusun atrofisine yol açabilir [29,30,31].

Talyum maruziyeti olabilecek bir iş kolunda çalışan kişilerin nörolojik muayenelerinde, hastalarda polinöropati tablosunun varlığını açığa çıkabilir. Duysal sinirlerinin iletiminde azalma yine talyum maruziyetlerinde sık görülen bir durumdur. Talyum maruziyetinde, nörofizyolojik testlerin yanı sıra nörolojik muayeneler ve hastanın saçında ölçülecek talyum miktarı, hastada kronik talyum zehirlenmesi olup olmadığı hakkında önemli bir fikir verecektir.

Doğada çok az miktarda bulunan talyuma bağlı zehirlenmeler, fare zehri kullanımı sırasında akut veya mesleki olarak uzun süreli talyum maruziyetlerinde kronik olarak görülebilmektedir. İnsan vücudunun talyumu deri yoluyla, solunum organlarıyla veya sindirim yoluyla çok etkili bir şekilde emmesi, insan sağlığı açısından ciddi risk oluşturabilmektedir.

Talyum maruziyetinin derecesinin niteliğini tayin etmek ve zarar verici etkileri konusunda değerlendirmede bulunmak için, biyolojik örneklerdeki talyum miktarı birinci derecede öneme sahiptir. Talyum maruziyetinin fazla olduğu vakalarda, hastada saç dökülmesi, kaşlarda ve kasık tüylerinde azalma, baş ağrısı, yüzde ve saç derisinde yanma hissi, tat alma duyusunda azalma, iştah kaybı, mide bulantısı, kilo kaybı, diyare, ürtiker, yorgunluk, ekstremitelerde his kaybı, omuz ve ayak kaslarında spazm gibi şikayetler görülebilmektedir. Bu ağır metale ciddi şekilde maruz kalan ve hayatını devam ettirebilen hastaların bir kısmında titreme, felç olma, davranış bozuklukları gibi sinir sistemi rahatsızlıkları kalıcı olabildiği gibi, bazı durumlarda tahrip geri dönülemez boyutlara ulaşabilir ve ölümle sonuçlanabilir [25].

Akut zehirlenmelerde tüm hastalar, yaşamı tehdit eden bir durum söz konusuymuş gibi tedavi edilmelidir. Hastaya, "Zehri değil hastayı tedavi et" ve "Önce zarar verme" prensipleri ışığında yaklaşılmalıdır. Zehirlenmiş bir hastaya yaklaşımda önemli basamaklar şu şekilde sıralanabilir:

Tedavide ilk olarak hasta stabilize edilir, hava yolu, solunum ve dolaşım güvenliği sağlanmalı ve kontamine giysiler çıkartılmalıdır. Gastrointestinal yolla maruziyet varsa, ilk 1 saat içinde başvuran hastalar için aktif kömür kullanılabilir. Mide tanen veya %3'lük sodyum tiyosülfat çözeltisi ile de yıkanabilir. Tuzlu katartik olarak (15 g Na_2SO_4) verilebilir [4]. Acil servise başvuran hastalarda, cilt maruziyeti varsa, cilt sabun ve su ile yıkanmalıdır, göz maruziyetinde ise, gözler oda sıcaklığında ki suyla yıkanmalıdır. Dokularda talyumun tutulması için 0.5-1 g iyot i.v. olarak uygulanır (arkadan sodyum tiyosülfat verilerek eliminasyon hızlandırılabilir) [25,28].

Bazı çalışmalarda, prusya mavisinin başarılı olduğu bildirilmiş ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onay almıştır. Son derece nadir olmasına rağmen, MDAC'nin erken uygulanmasına ve Prusya mavisi tedavisinin kullanılmasına rağmen, talyum zehirlenmesi ölümcül olabilmektedir. Ağır talyum zehirlenmelerinde, fazla talyumu vücuttan atmak, asit-baz bozukluğu ve böbrek fonksiyonlarını düzeltmek için hızlı hemodiyaliz düşünülebilir [32].
Son zamanlarda, Montes ve ark. (2011), D-penisilamini Prusya mavisi ile birleştirmiş ve bu tedavinin sıçanlarda beyne yeniden dağıtılmadan doku ve organlardan Tl atılımını arttırdığını gözlemlemiştir [33].

4. SONUÇ

Sonuç olarak Talyum toksisitesinin neredeyse tamamına yakınının çevre kirliliğinden kaynaklandığı düşünüldüğünde, endüstride talyum kullanımının kısıtlanması insan sağlığı açısından olumlu bir gelişme olacaktır. Fakat medikal olarak diyagnostik amaçlı kullanılan Tl-201'de ise şimdiye kadar bildirilmiş bir intoksikasyon vakası bulunmamaktadır. Diğer yan etkileri ve yarı ömrü göz önüne alındığında uygun tedbirler ve izolasyon önlemleri alınarak medikal amaçlı kullanımın güvenli olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, talyum kullanımına bağlı oluşan toksisite riski nedeniyle, bu ağır metalin kullanımı büyük ölçüde terk edilmiş olsa da, özellikle az gelişmiş ülkelerde talyumun halen endüstriyel alanda kullanılıyor olması toplum sağlığı açısından dikkate alınmalıdır.

5. KAYNAKÇA

[1] Heim M, Wappelhorst O, Markert B. Thallium in terrestrial environments: occurrence and effects. Ecotoxicology 2002; 11: 369–77.

[2] Leonard A, Gerberr GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of thallium compounds. Mutat Res 1997;387:47-53.

[3] McMillan TM, Jacobson RR, Gross M. Neuropsychology of thallium poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:247–250.

[4] Lauwerys, R.R., Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring, publications Davis, California, (1983).

[5] Munch JC. Human thallotoxicosis. JAMA 1934; 102: 1929–33

[6] De Groot G, van Heijst ANP. Toxicokinetic aspects of thallium poisoning: methods of treatment by toxin elimination. Sci Total Environ 1988; 71: 411–418.

[7] Neal JB, Appelbaum E, Gaul LE, et al. An unusual occurrence of thallium poisoning. N Y State Med J 1935; 35: 657–659.

[8] Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, et al. Thallium-201 for medical use. I. J Nucl Med 1975;16 (1):151-155.

[9] Kumar, A. A., Kumar, P. G., Sampath, S., & Suhag, V. (2017). To study the efficacy of thallium-201 as tumor seeking agent and to study its role in therapeutic response. Medical Journal Armed Forces India, 73(3), 242-249.

[10] Konishi, T., Nakajima, K., Okuda, K., Yoneyama, H., Matsuo, S., Shibutani, T., ... & Kinuya, S. IQ-SPECT for thallium-201 myocardial perfusion imaging: effect of normal databases on quantification. Annals of Nuclear Medicine, 2017; 31(6), 454-461.

[11] T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu/Önemli Listeler/Ruhsatlı Ürünler Listesi, erişim, 25.07.2019, https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85

[12] T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu/Önemli Listeler/Küb-Kt Listesi, erişim, 25.07.2019, https://www.titck.gov.tr/kubkt.

[13] World Health Organization (WHO). International Programme on Chemical Safety (IPCS). Thallium. Environmental health criteria. Vol. 182. Geneva: WHO; 1996

[14] Frattini P. Thallium properties and behaviour - A Literature Study [displayed 23 April 2009]. Available at http://arkisto. gtk.fi/s41/S41_0000_2005_2.pdf.

[15] Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits - Thallium and water-soluble thallium compounds. 15 Nisan 2019 tarihinde http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/exposure-limits-thallium adresinden erişildi.

[16] Matsuo, S., Nakajima, K., Onoguchi, M., Wakabayash, H., Okuda, K., & Kinuya, S. Nuclear myocardial perfusion imaging using thallium-201 with a novel multifocal collimator SPECT/CT: IQ-SPECT versus conventional protocols in normal subjects. Annals of nuclear medicine, Annals of Nuclear Medicine, 2015; 29(5), 452-459.

[17] Lynche GR, Lond MB, Scovell JMS. The toxicology of thallium. Lancet 1930; II: 1340–1344.

[18] Senthilkumaran S, Balamurgan N, Jena NN, Menezes RG, Acute Alopecia: Evidence to Thallium Poisoning. Int J Trichology. 2017;9(1):30-32.

[19] Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. Postgrad Med J 2003;79:103-5.

[20] Yumoto T, Tsukahara K, Naito H, Iida A, Nakao A. A Successfully Treated Case of Criminal Thallium Poisoning. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):OD01-OD02.

[21] Léonard A, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of thallium compounds. Mutat Res 1997; 387: 47–53.

[22] Karbowska, B. Presence of thallium in the environment: sources of contaminations, distribution and monitoring methods. Environmental Monitoring and Assessment. 2016; 188:640-658.

[23] Lansdown A. The carcinogenicity of metals: human risk through occupational and environmental exposure 15. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2013. pp. 323–330.

[24] Hirata M, Taoda K, Ono-Ogasawara M, et al. A probable case of chronic occupational thallium poisoning in a glass factory. Ind Health 1998; 36: 300–3.

[25] Cvjetko, P., Cvjetko, I., & Pavlica, M. Thallium toxicity in humans. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 2010; 61(1):111-119.

[26] Kales, S. N., Christiani, C. D. (2005). Hair and metal toxicity. In: Tobin, D. J. (Ed.), Hair in toxicology: an important bio-monitor (pp. 125– 158). London: Royal Society of Chemistry.

[27] Lu, C. I., Huang, C. C., Chang, Y. C., Tsai, Y. T., Kuo, H. C., Chuang, Y. H., Shih, T. S. Short-term thallium intoxication: dermatological findings correlated with thallium concentration. Archives of dermatology, 2007; 143(1): 93-98.

[28] Thienes, C.H., Haley, T., Clinical toxicology, Lea and Febiger, 5th. ed, Philadelphia, 1972.
[29] Kuo HC, Huang CC, Tsai YT. Acute painful neuropathy in thallium poisoning. Neurology 2005;65:302-304.
[30] Jha S, Kumar R, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. J Assoc Physicians India 2006;54:53.
[31] Mulkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. Vet. Hum Toxicol 1993;35:445-453.
[32] Thompson DF. Management of thallium poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1981; 18: 979
[33] Montes, S., Pérez-Barrón, G., Rubio-Osornio, M., Ríos, C., Diaz-Ruíz, A., Altagracia-Martínez, M., & Monroy-Noyola, A. Additive effect of DL-penicillamine plus Prussian blue for the antidotal treatment of thallotoxicosis in rats. environmental toxicology and pharmacology, 2011; 32(3): 349-355.