Cilt: 6 • **Sayı:** 1 • **Yıl:** 2021 **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
Doç.Dr. Tolga TOLUNAY

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

Baş Editör
Doç.Dr. Tolga TOLUNAY
Uzm.Dr. Elif Hilal VURAL

Editör
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR

Yayın Kurulu
Dr. Fahrettin KOCA
Prof.Dr. Emine ALP MEŞE
Doç.Dr. Tolga TOLUNAY
Uzm.Dr. Elif Hilal VURAL
Doç.Dr. Evren ALĞIN YAPAR
Bil.Uzm.Ecz. Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN
Dr.Kim.Müh. Fatma ERDEM
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 565 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: 3 Aylık - Türkçe.
Kâğıt Türü: Asitsiz.
Kuruluş Tarihi: 04 Mayıs 2016
Yayının İdare Adresi: Söğütözü Mah. 2176. Sok. No:5 06520 Çankaya / ANKARA
Grafik Tasarım/ Basımcı Adı/Adresi: İhlas Gazetecilik A.Ş.
Merkez Mh. 29 Ekim Cd. İhlas Plaza No: 11 A/41 Yenibosna-Bahçelievler/İSTANBUL • Tel: 0212 454 30 00
Basım Miktarı: 500 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.
Birsel S. 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.
Elif Hilal VURAL, Uzm.Dr.
Emirhan NEMUTLU, Prof.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.Öğr.Üyesi
Hakan EROĞLU, Prof.Dr.
Hakkı GÜRSÖZ, Dr.
Harun KIZILAY, Dr.Ecz.
Hatice Kübra ELÇİOĞLU, Prof.Dr.
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.
Tolga TOLUNAY, Doç.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 YAZIM 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 Kurulu'nun 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. Hazırlanan çalışmalar dergiye iletilmeden önce uygun intihal yazılım programları ile sorumlu yazar tarafından kontrol edilerek makale benzerlik raporu oluşturulmalı ve başvuru ile birlikte sunulmalıdır. Çalışmaların ön değerlendirmeye alınması için çalışmanın tamamında (kaynakça hariç) benzerlik oranı %20'den az olmalıdır.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Yazar/Yazarlar, yazı hazırlama aşamasında Türk Farmakope Dergisi`nin önceki sayılarından ilgili makalelere atıfta bulunmalıdır.

9. Hazırlama talebinde bulunulan milli monografların, beraberinde monograf hazırlamada yürütülen çalışmaları ve elde edilen bilimsel değerleri içeren araştırma makaleleri ile dergiye birlikte başvurusu beklenmektedir.

10. Yayımlanması için gönderilen yazılarda tüm yazarların imzalı onayını gösteren "Telif Hakkı Devri" formu doldurularak Turkfarmakopedergisi@titck.gov.tr adresine çevrimiçi olarak gönderilmelidir.

11. 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.

12. 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.

13. 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, bağlı oldukları kurumun e-posta adresi, iş telefonu, cep telefonu, ilçe-şehir bilgileri yer almalıdır. Adres satırının altında sadece sorumlu yazarın elmek adresi 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 İngilizce'ye 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:

<u>Makale için:</u>

Tekdemir O, Özsoy Y. Veteriner alanda kullanılan modifiye salımlı dozaj şekilleri. Türk Farmakope Dergisi. 2020; 5(2): 25-36.

Yazar sayısı altının üzerinde olan makaleler için, ilk altı yazarın isimleri belirtilir ve altıncı yazardan sonra "ve ark. (et al.)" ifadesi eklenir.

Kitaptan bir bölüm için:

Yesilada E. Evidence-based evaluation of Turkish folk remedies for wound healing potential. In Mukherjee PK. (ed.). Traditional Medicine and Globalization- The Future of Ancient Systems of Medicine Maven Publishers, 2014: 698 pp. Chapter 20. pp.31-45 [ISBN 978-819-26-2430-3].

Şenel S, Vural İ. Farmasötik su. In: Zırh Gürsoy A (ed). Farmasötik Teknoloji. 2inci baskı. İstanbul: Aktif Matbaa ve Reklam Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti, 2012: 137-146. [ISBN 975-97725-1-5].

Tek yazarlı bir kitaptan alınan bölüm için:

Rollas S. İlaçların metabolizması (Biyotransformasyon). İstanbul: Marmara Üniversitesi Yayınları, 1992: 72-79.

Kongre bildirileri için:

Gecim M, Beceren A, Aydemir S, Sardas S. Evaluation of incision wound healing activity of Scorzonera veratrifolia in Wistar albino rats. 53rd Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), 10-13 September 2017, Bratislava, Slovakia. Abs. Book, 280.

Basılmış tez için:

Özdemirhan ME. Agomelatinin sıvı kromatografi yöntemi kullanılarak tabletlerden analizi. Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2013.

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.

14. 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.

15. 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.

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

17. Metin içinde geçen küsuratlı sayıların yazımında Türk Farmakopesi yazım şablonuna uygun olarak nokta "." işareti kullanılmalıdır.

18. Türk Farmakope Dergisi'nin kısaltması "TFD", İngilizce adı "Turkish Pharmacopoeia Journal" ve İngilizce kısaltması "TPJ" şeklindedir.

İÇİNDEKİLER

Cilt: 6 • Sayı: 1 • Yıl: 2021

Yönetici Yazısı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı
Doç.Dr. Tolga TOLUNAY — 9

Milli Monografler

Oğulotu (Melisa) Uçucu Yağı (Sitral Kemotipi)
Lemon Balm Essential Oil (Citral Chemotype)
Melissae aetheroleum
İlker DEMİRBOLAT, Murat KARTAL, Ayşe Sibel LAÇİN — 10-12

Zahter Uçucu Yağı
Spiked Thymbra Essential Oil
Thymbrae spicatae aetheroleum
İlker DEMİRBOLAT, Murat KARTAL — 13-15

Araştırma Makalesi

Erzincan Yöresine Ait *Allium Erzincanicum* (N. Özhatay & Kandemir) Bitkisinin Antioksidan Kapasitesinin Tayin Edilmesi
Classification and Categorization of *Allium Erzincanicum* (N. Özhatay & Kandemir) Endemic Plant of Erzincan by Determination of Its Antioxidant Activity
Sümeyra TUNA YILDIRIM, Tuğrul Çağrı AKMAN, Mehmet Emrah YAMAN, Yücel KADIOĞLU, Ali KANDEMİR — 16-29

Derleme Makaleleri

Sars-CoV-2 Virüsüne Karşı Antiviral Etkili Bitki ve Mantarlar
Plants and Fungi with Antiviral Effect Against Sars-CoV-2 Virus
Gökhan CENGİZ, Aslı ŞAHİNER, Evren ALĞIN YAPAR — 30-40

Etnobotanik Çalışmalar ve Bitkisel Tıbbi Ürünlere Genel Bir Bakış
Etnobotanical Studies and General Overview on Herbal Medicinal Products
Golshan ZARE, İ. İrem TATLI ÇANKAYA — 41-51

D Vitamini Eksikliğinin Yaşlanmadaki Önemi
The Importance of Vitamin D Deficiency in Aging
Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU, Çiğdem ÖZCAN — 52-64

Uluslararası Tescil Dışı İsimlendirme Sistemi
International Nonproprietary Naming System
Evren ALĞIN YAPAR, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN
65-71

Hastanelerde Antimikrobiyal Tekstil Kullanımına Genel Bir Bakış
An Overview of Antimicrobial Textile Usage in Hospitals
Bilge Ahsen KARA, Aslı ŞAHİNER
72-78

Yenilik Yönetimi
Innovation Management
Umut BESKAN, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN, Evren ALĞIN YAPAR
79-90

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 9

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ

Doç.Dr. Tolga TOLUNAY
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; Ülkemiz sağlık endüstrisi, üniversitelerimiz, sendikalar, dernekler, ilgili kurum ve kuruluşları bilgilendirmek ve tüm paydaşlarla bilgi alışverişinde köprü oluşturmak üzere yapılan bir çalışmadır.

Türk Farmakope Dergisi 6. Cilt 1. Sayısı içeriğinde; Türk Farmakopesi'nde de yer alması planlanan yeni milli monografler Oğulotu (Melisa) (Sitral kemotipi) uçucu yağı (*Melissae aetheroleum*) ve Zahter uçucu yağı (*Thymbrae spicatae aetheroleum*), antioksidan kapasitesinin tayin edilmesi kapsamında Erzincan yöresine ait *Allium Erzincanicum* bitkisi, Sars-CoV-2 virüsüne karşı antiviral etkili bitki ve mantarlar, etnobotanik çalışmalar ve bitkisel tıbbi ürünler, D vitamini eksikliğinin yaşlanmadaki önemi, uluslararası tescil dışı isimlendirme sistemi, hastanelerde antimikrobiyal tekstil kullanımı ve yenilik yönetimine değinilen makalelere yer verilmiştir.

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 2021, 6(1): 10-12

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

OĞULOTU (MELİSA) UÇUCU YAĞI (Sitral Kemotipi)

İlker DEMİRBOLAT*, Murat KARTAL, Ayşe Sibel LAÇİN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fitoterapi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİTEM), Bican Bağcıoğlu Yokuşu, Adnan Menderes Bulvarı, 34093, Fatih-İstanbul.

elmek*: idemirbolat@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi: 15.12.2020 / Kabul tarihi: 14.01.2021

TFB-01/2020:XXXXX

OĞULOTU (MELİSA) UÇUCU YAĞI (Sitral Kemotipi)

LEMON BALM ESSENTIAL OIL (Citral Chemotype)

Melissae aetheroleum

TANIM

Melissa officinalis L. (sitral kemotipi) bitkisinin taze ve kuru yapraklarından su buharı distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağdır.

ÖZELLİKLER

Görünüm: soluk sarıdan yeşilimsi sarıya, akışkan, berrak sıvı.

Koku: limonu anımsatan karakteristik kokuludur.

TANIMA

Gaz kromatografisi (*2.2.28*).

Test çözeltisi ile elde edilen kromatogram ile şahit olarak verilen kromatogram benzerlik göstermelidir (Şekil 1).

TESTLER

Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): 0.870 – 0.957.

Asit değeri (*2.5.1*): en fazla 5.0.

Kırılım imleci (*2.2.6*): 1.4600 – 1.505.

Sabit yağlar ve reçineleşmiş uçucu yağlar (*2.8.7*): test ile uyumludur.

Kromatografik görünüm. Gaz kromatografisi (*2.2.28*):

Test çözeltisi. İncelenecek olan numunenin 100 µL'si *heptan R* ile 10 mL hacme seyreltilir.

Şahit çözelti: 5 µL *sitronellal R*, 5 µL *neral R,* 5 µL *geranial R*, *heptan R* ile 10 mL hacme seyreltilir.

Kolon:

– *malzeme*: kaynaşmış silika;

– *boyut*: ℓ = 60 m, Ø = 0.25 mm, film kalınlığı = 0.25 µm;

– *sabit faz*: polietilen glikol (ortalama moleküler ağırlık 15.000).

Taşıyıcı gaz: *kromatografik helyum R*.

Akış hızı: 1.5 mL/dk.

Sıcaklık:

	Zaman (dk.)	Sıcaklık (°C)
Kolon	0-15	70
	15-70	70 →180
	70-75	180
	75-85	230
	85-100	230
Enjeksiyon yuvası		220
Dedektör		220

Tespit: alevli iyonlaştırma.

– *hidrojen gaz akışı*: 30 mL/dk.

– *kuru hava gaz akışı*: 400 mL/dk.

– *enjeksiyon hacmi*: 1 µL.

– *ayrılma oranı*: 1/50.

Ayırım sırası: şahit çözeltinin bileşiminde görülen *sitronellal*, *neral* ve *geranial* alıkonma zamanları kaydedilir. Sitronellala göre (alıkonma zamanı = yaklaşık 36.5 dk.) bağıl alıkonma zamanları sırası ile; *β-karyofillen* = yaklaşık 1.2, *neril asetat* = yaklaşık 1.4, *sitronellol* = yaklaşık 1.5, *nerol* = 1.6, *geraniol*= 1.7 ve *β-karyofillen oksit* = 1.8).

Sistem uygunluğu:

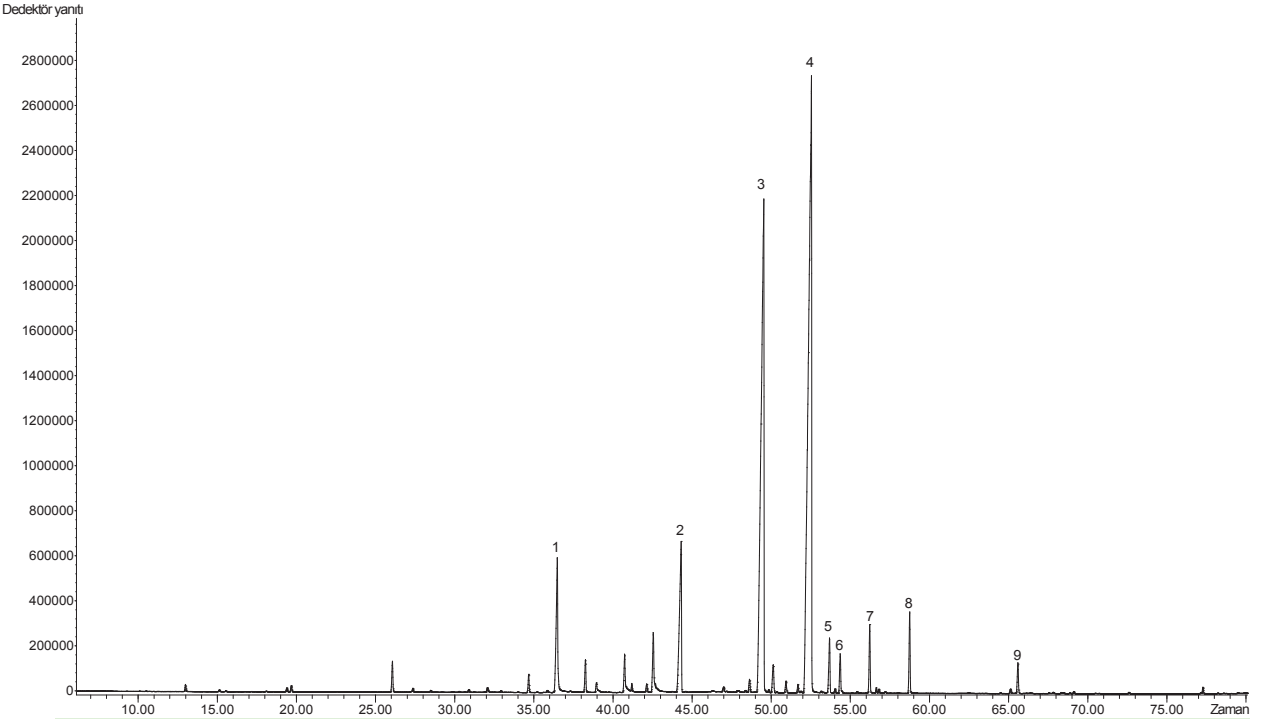
− *Ayırım gücü*: test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda neril asetat ve sitronellol pikleri arasında en az 1.0.

Aşağıda listelenen her bir bileşenin yüzde içeriği belirlenir. Yüzdeler belirtilen aralıktadır:

- *sitronellal*: %2.0 – 10.0;
- *β-karyofilen*: %3.0 – 8.0;
- *neral*: %25.0 – 35.0;
- *geranial*: %22.0 – 45.0;
- *neril asetat*: %1.0 – 4.5;
- *sitronellol*: en fazla %2.0;
- *nerol*: %0.5 – 3.0;
- *geraniol*: %0.5 – 7.0;
- *β-karyofilen oksit*: %0.5 – 10.0.

SAKLAMA

Işıktan koruyarak 25 °C'yi aşmayan sıcaklıkta saklanır.



Şekil 1. Oğulotu (melisa) uçucu yağı (sitral kemotipi) alev iyonlaşmalı gaz kromatografisi (GC-FID) kromatogramı. (1: *sitronellal*, 2: *β-karyofilen*, 3: *neral*, 4: *geranial*, 5: *neril asetat*, 6: *sitronellol*, 7: *nerol*, 8: *geraniol*, 9: *β-karyofilen oksit*).

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

MİLLİ MONOGRAF

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 13-15

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

ZAHTER UÇUCU YAĞI

İlker DEMİRBOLAT*, Murat KARTAL

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Fitoterapi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİTEM), Bican Bağcıoğlu Yokuşu, Adnan Menderes Bulvarı, 34093, Fatih-İstanbul.

elmek*: idemirbolat@bezmialem.edu.tr

Geliş tarihi: 15.03.2021 / Kabul tarihi: 26.03.2021

TFB-01/2020:XXXXX

ZAHTER UÇUCU YAĞI

SPIKED THYMBRA ESSENTIAL OIL

Thymbrae spicatae aetheroleum

TANIM

Thymbra spicata L. (Syn. *Thymbra spicata* subsp. *spicata* L.) bitkisinin kuru veya yaş toprak üstü kısımlarından su buharı distilasyonu yöntemiyle elde edilen uçucu yağdır.

ÖZELLİKLER

Görünüm: sarı renkli, akışkan, berrak sıvı.

Koku: kekiği anımsatan karakteristik kokuludur.

TANIMA

Gaz kromatografisi (*2.2.28*).

Test çözeltisi ile elde edilen kromatogram ile şahit olarak verilen kromatogram benzerlik göstermelidir (Şekil 1).

TESTLER

Bağıl yoğunluk (*2.2.5*): 0.930 – 0.960.

Kırılım imleci (*2.2.6*): 1.4950 – 1.5200.

Optik çevirme (*2.2.7*): -5º – +5º.

Sabit yağlar ve reçineleşmiş uçucu yağlar (*2.8.7*): test ile uyumludur.

Kromatografik görünüm. Gaz kromatografisi (*2.2.28*):

Test çözeltisi. İncelenecek olan numunenin 100 µL'si 10 mL hacme *heptan R* ile seyreltilir.

Şahit çözelti: 5 µL *p-simen R* ve 5 µL *karvakrol R* 10 mL hacme *heptan R* ile seyreltilir.

Kolon:

– *malzeme*: kaynaşmış silika;

– *boyut*: ℓ = 30 m, Ø = 0.25 mm, film kalınlığı = 0.25 µm;

– *sabit faz*: (%5-fenil)-metilpolisiloksan.

Taşıyıcı gaz: *kromatografik helyum R*.

Akış hızı: 1.5 mL/dk.

Sıcaklık:

	Zaman (dk.)	Sıcaklık (°C)
	0-5	60
Kolon	5-45	60 → 180
	45-50	180
Enjeksiyon yuvası		220
Dedektör		220

Tespit: alevli iyonlaştırma.

– *hidrojen gaz akışı*: 30 mL/dk.

– *kuru hava gaz akışı*: 400 mL/dk.

– *enjeksiyon hacmi*: 1 µL.

– *ayrılma oranı*: 1/50.

Ayırım sırası: Şahit çözeltinin bileşiminde görülen *p-simen* ve *karvakrol* alıkonma zamanları kaydedilir. p-simene göre (alıkonma zamanı yalaşık 10.7 dk.) bağıl alıkonma zamanları sırası ile: *α-tuyen* = yaklaşık 0.6, *α-pinen* = yaklaşık 0.7, *mirsen* = yaklaşık 0.8, *α-terpinen* = yaklaşık 0.9, *γ-terpinen* = yaklaşık 1.1. Karvakrole göre (alıkonma zamanı yaklaşık 24.3 dk.) bağıl alıkonma zamanları sırası ile: *timol* = yaklaşık 0.9, *β-karyofilen* = yaklaşık 1.2.

Sistem uygunluğu:

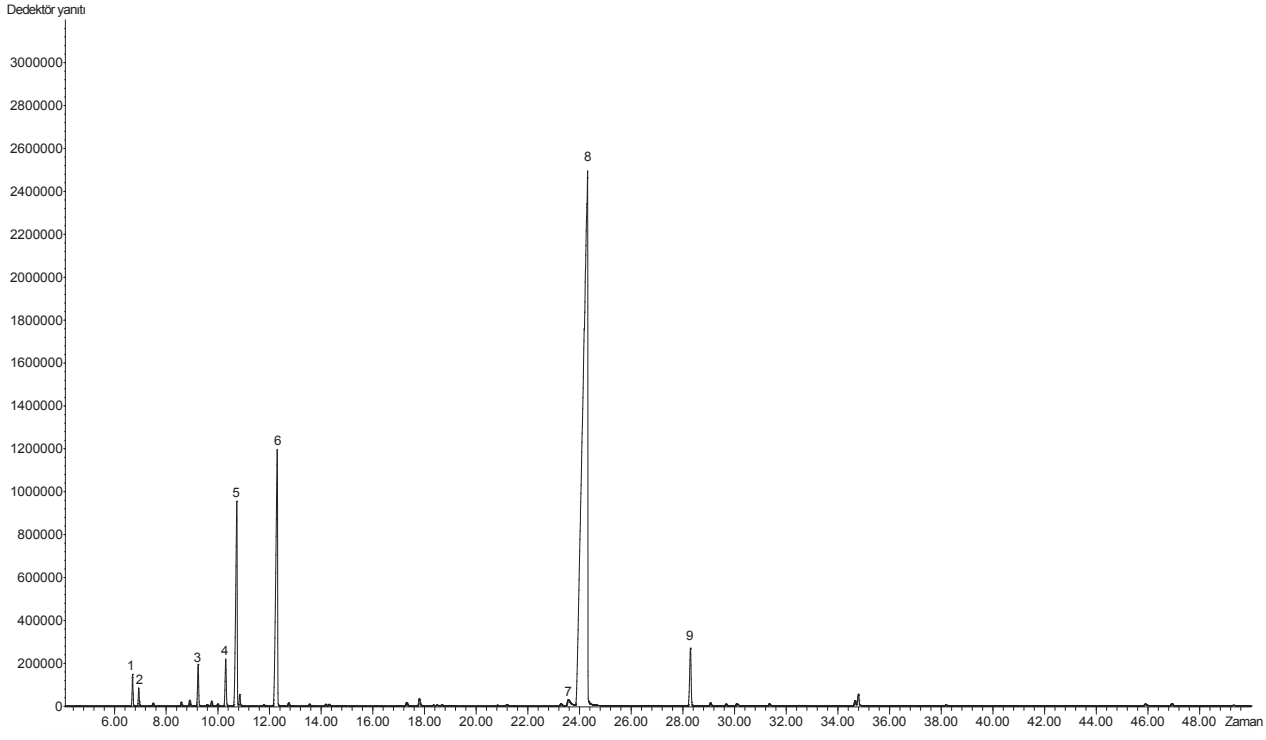
− *Ayırım gücü*: test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda *α-tuyen* ve *α-pinen* pikleri arasında en az 0.5. Test çözeltisi ile elde edilen kromatogramda *timol* ve *karvakrol* pikleri arasında en az 0.5.

Aşağıda listelenen her bir bileşenin bağıl yüzdesi belirlenir. Yüzdeler belirtilen aralıktadır:

- *α-tuyen*: en fazla %2.0;
- *α-pinen*: en fazla %2.0;
- *mirsen*: en fazla %3.0;
- *α-terpinen*: en fazla %3.0;
- *p-simen*: % 6.0 – 10.0;
- *γ-terpinen*: %10.0 – 15.0;
- *timol*: en fazla %2.0;
- *karvakrol*: en az %65.0;
- *β-karyofilen:* en fazla %5.0.

SAKLAMA

Işıktan koruyarak 25 °C'yi aşmayan sıcaklıkta saklanır.



Şekil 1. Zahter uçucu yağı alev iyonlaşmalı gaz kromatografisi (GC-FID) kromatogramı. (1: *α-tuyen*, 2: *α-pinen*, 3: *mirsen*, 4: *α-terpinen*, 5: *p-simen*, 6: *γ-terpinen*, 7: *timol*, 8: *karvakrol*, 9: *β-karyofilen*).

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

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 16-29

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

ERZİNCAN YÖRESİNE AİT *ALLIUM ERZINCANICUM* (N. ÖZHATAY & KANDEMİR) BİTKİSİNİN ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN TAYİN EDİLMESİ

Sümeyra TUNA YILDIRIM[1]*, Tuğrul Çağrı AKMAN[1], Mehmet Emrah YAMAN[2], Yücel KADIOĞLU[2], Ali KANDEMİR[3]

1. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, 24100, Erzincan. elmek*: stuna@erzincan.edu.tr
2. Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD, 25240, Erzurum.
3. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Botanik ABD, 24100, Erzincan.

Geliş tarihi: 26.02.2021 / Kabul tarihi: 27.03.2021

ÖZET

Allium, Alliaceae familyasına dâhil olan bir bitki cinsidir. Alliaceae Avusturalya, Yeni Zelanda ve tropik bölgelerin dışında dünyanın pek çok bölgesinde bulunan Asparagales takımı içinde yer alan çiçekli bitkiler familyasındandır. Familya içerisinde bitki ve çiçek soğanları veya toprak altı soğanlar, çok uzun ince yapraklı çok sayıdaki çiçek kümeleri yer almaktadır. *Allium* cinsi taze yaprak ve soğanının tipik soğan/sarımsak kokusu ile tanınan tıbbi ve ekonomik değeri olan soğanlı bitkilerden oluşur. *Allium* türleri fito-gıdalar açısından zengin bir içeriğe sahiptir ve kanser, hiperkolesterolomi, hipertansiyon gibi birçok hastalığın tedavisinde veya önleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Besinlerin antioksidan özelliklerinin ne kadar olduğunun saptanması bunların bilinçli bir şekilde kullanımına ve onlardan maksimum yarar sağlanmasına olanak tanıyacaktır. Bu sayede yaşam kalitesinin yükselmesi sağlanarak serbest radikalleri de içeren reaktif oksijen/azot türlerinin rahatsızlıklara sebebiyet vermesinin önüne geçilebilecektir.

Bu çalışma da Erzincan'ın farklı kısımlarından toplanan *Allium erzincanicum* N. Özhatay & Kandemir (Amaryllidaceae, *seksiyon Allium*)'dan elde edilen ekstrelerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi çalışmaları amacıyla FRAP ve CUPRAC yöntemleri ile ölçümler gerçekleştirildi. CUPRAC yöntemi ile antioksidan aktivitesi 46.7 µg/mL, FRAP yöntemi ile antioksidan aktivitesi ise 48 µg/mL olarak hesaplandı. Antioksidan testler sonucunda, genel olarak tüm örneklerin metanol ekstrelerinin, su ekstrelerine kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği belirlendi. Sonuç olarak, bu çalışma ile test edilen ekstrelerin farmasötik endüstrisinde değerlendirilebilecek bir potansiyele sahip olabileceği belirlendi.

Anahtar kelimeler: *Allium erzincanicum*, Antioksidan aktivite, FRAP, CUPRAC

CLASSIFICATION AND CATEGORIZATION OF *ALLIUM ERZINCANICUM* (N. ÖZHATAY & KANDEMİR) ENDEMIC PLANT OF ERZINCAN BY DETERMINATION OF ITS ANTIOXIDANT ACTIVITY

ABSTRACT

Allium is a genus of plants belongs to the Alliaceae family. Alliaceae is a family of flowering plants within the order of Asparagales found in Australia, New Zealand and many regions outside of the tropics. Family has eating plants and bulbs or underground bulbs, numerous flower clusters with very long thin leaves. The *Allium* genus consists of bulbous plants of medicinal and economic value known for the typical onion / garlic scent of fresh leaves and onions. *Allium* species have a rich content of phyto-foods and are used as a preventive agent or in the treatment of many diseases such as cancer, hypercholesterolomy, hypertension. Determining the antioxidant properties of foods can be used consciously and will allow them to benefit. In this way, it will be possible to prevent the reactive oxygen / nitrogen species from causing disturbances.

In this study, measurements were carried out with FRAP and CUPRAC methods in order to determine antioxidant capacities of the extracts obtained from *Allium erzincanicum* N. Özhatay & Kandemir (Amaryllidaceae*, section Allium*) collected from different parts of Erzincan. The antioxidant activity was calculated as 46.7 µg/mL with the CUPRAC method, and the antioxidant activity as 48 µg/mL with the FRAP method. As a result of antioxidant tests, it was determined that methanol extracts of all samples generally showed higher activity compared to water extracts. As a result, it was determined that the extracts tested in this study could have a potential that could be utilized in the pharmaceutical industry.

Keywords: *Allium erzincanicum*, Antioxidant activity, FRAP, CUPRAC

GİRİŞ

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılması insanlık tarihinin eski dönemlerine kadar dayanmaktadır. Son yıllarda tüm dünyada doğal yaşama olan yönelim nedeniyle tıbbi bitkilerin ve bitkisel ürünlerin kullanımında önemli bir artış görülmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkiler hastalıkların önlenmesi, iyileştirilmesi ve sağlığın sürdürülmesi için geleneksel ve modern tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada yaklaşık 425.000 bitkinin bulunmakla birlikte tıbbi ve aromatik bitkilerin sayısı Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 20.000 civarındadır.

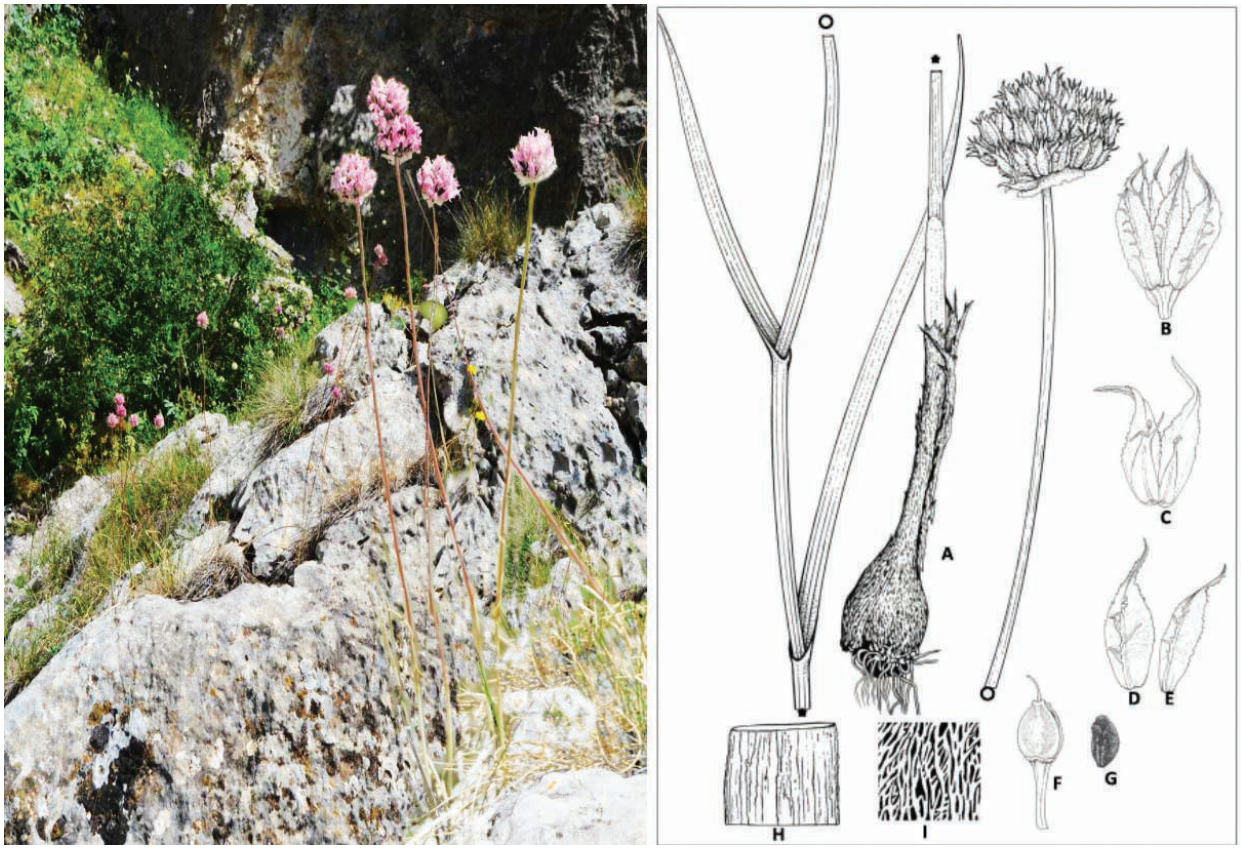
Olağanüstü bitki çeşitliliğine sahip Türkiye'nin zengin doğal habitatları bitki koruma açısından büyük öneme sahiptir. Doğal çiçekli bitki ve eğreltilerin çeşitliliği açısından Doğu Anadolu'nun en zengin ili olan Erzincan yaklaşık 2400 bitki çeşitliliğine ev sahipliği yapmaktadır [1-6]. Erzincan'ın jeolojik yapısındaki olağanüstü çeşitlilik, topografyanın kısa mesafelerde değişkenlik göstermesi ve buna bağlı iklimsel farklılıklar Erzincan ilinin bitki zenginliğinin çeşitlenmesine neden olmuştur. Erzincan, ülkemizin bitkisel çeşitlilik ve endemizm açısından çok önemli illerinden birisidir. Türkiye'nin 13

endemik bitki merkezinden 2'sine ve 6 önemli bitki alanı (ÖBA) bu ilimizin sınırları içerisinde bulunmaktadır. Keşiş dağında 250 civarında endemik bitki taksonu yetişirken Munzur Dağları ve Erzincan-Gümüşhane arasındaki dağlar ise bitki merkezleridir. Erzincan'da bulunan bitkilerin %30.62'si Türkiye dışında başka hiçbir yerde yetişmemektedir. Bu kapsamda Erzincan'daki bu bitki çeşitliliğinin çalışılması özellikle de tıbbi ve aromatik bitkilerin (TAB) tespit edilmesi büyük önem arz etmektedir [1].

Allium cinsi taze yaprak ve soğanının tipik soğan/sarımsak kokusu ile tanınan tıbbi ve ekonomik değeri olan soğanlı bitkilerden oluşur. Sistematikte petaloid monokotiledonlar arasında dünyada 800 kadar türü ile en büyük cinstir [1-6]. Bu cinsin Türkiye'de 14 seksiyon altında toplanan 200 kadar takson ile temsil edilir. Yeni türün içinde bulunduğu *Allium* seksiyonunun ise dünyada 120 tür ve tür altı taksonu bulunmaktadır. Bu seksiyon, Türkiye'de en büyük *Allium* seksiyonudur. İç perigon parçalarına bağlı olan sitamenlerin filamentlerinin tepede üç parçalı olması ile kolaylıkla tanınır. Ülkemizde 58 tür ve 29 tanesi endemik olan 70 takson ile temsil edilir ve yeni tür olan *A. erzincanicum* türü de bu seksiyonun üyesidir [6].

Allium türleri soğansı, çok yıllık ve yapraksız gövdeli bitkilerdir. Soğanı tektir ve zarımsı yapraklara sahiptir. Yaprakları taban kınından çıkar filiform, lineer ya da eliptik şeklinde olabilir. Yassı veya silindirik formdadır ve sıklıkla içleri boştur. Çiçekleri tepe kısmında ve şemsiye şeklindedir. Tıbbi olarak kullanılan kısımları soğan bölgesidir. Keskin bir kokuya sahiplerdir ve bu koku yapılarında bulunan organosülfür bileşiklerinden kaynaklanır [1]. İçermiş olduğu 670 kadar tür ile dünyanın en büyük bitki cinslerinden biri olan *Allium*, bazı sınıflandırmalarda Liliaceae familyasına dâhil edilmiştir [2].

Allium türleri fito-gıdalar açısından zengin bir içeriğe sahiptir ve kanser, hiperkolesterolomi, hipertansiyon gibi birçok hastalığın tedavisinde veya önleyici ajan olarak kullanılmaktadır [3]. Bu türler içerisinde en iyi bilinen bitki sarımsaktır (*Allium sativa*) [4]. Diğer bilinen *Allium* türleri soğan, yeşil soğan, fil sarımsağı ve pırasadır [5].



Şekil 1. *A. erzincanicum*, A- Genel görünüm (x2), B- Çiçek (x7), C-İç ve dış stamenler (x7), D-Dış tepal (x7), E- İç tepal (x7), F- Meyve (x7), G- Tohum (x7), H-Yaprak (x15), I- Tunika (x20), O-Gövdenin çiçek durumu ile bağlantısı, *- Gövdenin soğanla bağlantısı.

Allium erzincanicum, Munzur Dağlarının Erzincan il sınırları içinde yer alan Ergan Dağı ve Mercan Suyu çevresinde kalker kayalıklardan oluşan sahalarda iki populasyon halinde tespit edilmiştir. Soğan yumurtamsı, 10-15 mm çapında; dış gömlek kahverengimsi, ağsı-fibrilli, 4-6 cm yükseklikte, yaka şeklinde sıkap'a sarılıcı, yapraklar 2 (-3), sıkaptan daha kısa, dar şeritsi, 2-3 mm eninde, hafifçe oluklu, kenarları zarımsı ve belirsiz pürüzlü, çiçek sapları hemen hemen eşit, 1.5-2 mm uzunluğunda, düz; brakteler çok belirgin, beyaz zarımsı, perigon tüpsü-çansı, açık gül pembe renkte; tepallerin uç kısmı ve orta damar koyu erguvanidir [6].

1. ANTİOKSİDANLAR VE ANALİZ YÖNTEMLERİ

Günümüzde sanayinin gelişmesi ile oluşan dışsal etmenler, zorlu yaşam koşulları ve yanlış yaşam biçimleri ile kanser, Alzheimer ve diyabet gibi önemli hastalıklarda artışların meydana geldiği görülmektedir. Bu tür hastalıklara serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin DNA, protein ve lipit gibi makro molekülleri etkileyerek oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir. Bu maddelerin verdiği zararlardan korunmak amacıyla antioksidan maddeler kullanılmakta ve kullanılması da

önerilmektedir. Yapılan çalışmalar ile antioksidanların vücut savunma sistemini yok etmeye çalışan hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve diğer hastalıklara karşı iyileştirici, önleyici ve tedavi edici rolleri olduğu ortaya konulmuştur [7,8]. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıklardan korunmada ve yaşlanma sürelerini geciktirmede antioksidan içeriği fazla gıdaların tüketilmesi önerilmektedir. Antioksidanlar, kolayca okside olan maddelerin oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. En aktif antioksidanlar fenolik ve polifenolik bileşiklerdir [8,9].

Antioksidanların sahip oldukları kapasiteyi ölçmek için birçok yöntem araştırılmış, denenmiş ve uygulanmıştır. Bu geliştirilen yöntemlerde çoğunlukla, reaksiyon kinetiği antioksidan aktiviteyle (AOA) bağlantı kurulup ölçülmüştür. Bunun yanı sıra bir de termodinamik ile belirlenen antioksidan kapasite (AOK) bulunmaktadır [9-12]. Antioksidan aktivite tayin yöntemleri (*in vitro*): CUPRAC yöntemi, FRAP yöntemi, ORAC yöntemi, ABTS/TEAC yöntemi, Kolon sonrası Belirtmeli Hat-Üstü HPLC yöntemi gibi yöntemler uygulanmaktadır [11-14]. Literatürde *Allium* türlerinin antioksidan aktivitesini belirlemek için DPPH, ABTS ve FRAP *in vitro* antioksidan aktivite tayin yöntemleri [15-18] ile enzimatik *in vivo* antioksidan aktivite yöntemleri geliştirilmiştir [20,21]. Bu yöntemler;

1.1. Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi Yöntemi (ORAC)

ORAC yöntemi bitkisel içeriğe sahip çalışmalarda antioksidan kapasitenin ölçülmesinde fazlasıyla kullanılmaktadır. ORAC analizi ilk defa fikoeritrin üzerinde kullanılmış olup şu an ise fluoresin reaktifinin inhibisyonunu baz alarak gerçekleştirilmektedir. ORAC yöntemi AAPH'ın uyarılıp, antioksidan temizleme özelliğinin peroksit radikallerine göre ölçümüne dayanmaktadır [23].

1.2. Bakır İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini Yöntemi (CUPRAC)

Antioksidanlar kimyasal olarak çeşitlidirler ve bu çeşitlilikten dolayı da bitkilerdeki antioksidan miktarının belirlenmesi zor olmaktadır. Bu nedende dolayı bitki ekstreleriyle çalışmada yeni antioksidan kapasite tayini yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşır. CUPRAC yöntemi insan serumu gibi biyolojik sıvılara aynı zamanda serumda bulunan proteinlere uygulanarak da toplam antioksidan kapasite (TAC) ölçümleri yapılabilmektedir. CUPRAC yöntemi de denilen bakır iyonunu indirgeyerek antioksidan kapasiteyi ölçen bir yöntemdir [24,25]. CUPRAC yönteminde, bakır (II) – neokuproin yükseltgenme aracı olarak kullanılarak besinsel maddelerde ki antioksidan kapasiteyi belirlemeyi amaçlayan basit ve kullanımı geniş bir yöntemdir. CUPRAC yöntemi, antioksidan maddenin çözeltisi bakır (II) klorür, neokuproin ve pH 7'de hazırlanan asetat tamponuyla karıştırıp absorbansının, 450 nm dalga boyunda 30 dk. bekletilip ölçülmesine dayanır [26,27]. CUPRAC yönteminde bazı maddeler daha hızlı tepkimeye girerken bazı maddelerde ise tepkimeye girme olayı daha yavaş olduğu için bekleme süresi uzun olur.

CUPRAC yöntemi Cu (II,I)-neokuproin çiftinin 0.60 V indirgenme potansiyeline sahip olması ayrıca besinlerde bol miktarda bulunan antioksidanın 0.2-0.6 V aralığında yer alması bunları okside etmeye yeterlidir. CUPRAC yönteminin dezavantajı olarak ise; karışık moleküllerin tepkime zamanlarının seçiminin sorun yaratmasıdır.

1.3. Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü Yöntemi (FRAP)

Elektron alış-verişine dayanan antioksidan tayin yöntemidir. Bu yönteme göre demir (III)'in indirgenme yoluyla antioksidanların miktar tayinleri yapılır. FRAP yöntemi şöyledir; FRAP çözeltisine asetat tamponu katılır ve pH'ı 3.6'ya getirilerek içerisine 2.5 mL 10 mM tripiridiltriazin (TPTZ) çözeltisi ve 2.5 mL 20 mM'lık $FeCl_3.H_2O$ katılarak hazırlanmaktadır [28,29]. FRAP yöntemi ile çalışmalar sonucunda meydana gelen koyu mavi renk 593 nm'de maksimum değerde absorbans vermektedir. Sonuçlar ise troloks eşitliği ile gösterilmektedir. FRAP yönteminde absorbans yaklaşık 4 dk. kadar izlenmesi gerekir.

Ferulik asit, tannik asit gibi bazı polifenollerin yavaş hareket etmesinden dolayı FRAP sonuçlarının çıkması uzun zaman almaktadır. FRAP yöntemi sadece demir iyonunu baz almakta olup mekanik ve fizyolojik antioksidan aktiviteleri içi uygun değildir. FRAP ölçümlerinde en büyük sorunlarından birisi de; glutatyon gibi önemli antioksidanların bu ölçüm sonucunda negatif sonuç vermesidir. FRAP yöntemi bu dezavantajların yanı sıra ayrıca tiyol ve fenol ölçümünde de diğer yöntemlere göre zayıf kalmaktadır. FRAP yönteminin avantajı ise; diğer antioksidan yöntemlerine göre basit, ucuz ve hızlıdır.

1.4. Troloks Eşiti Antioksidan Kapasite Yöntemi (TEAC veya ABTS)

ABTS yöntemi, ABTS radikalinin yükseltgenmesi esasına dayanan ET esaslı antioksidan kapasite tayini yöntemidir. ABTS yöntemiyle hem hidrofilik hem de lipofilik bileşiklerin antioksidan aktivitesi ölçülebilir. ABTS/TEAC yönteminin dezavantajları; bu yöntemle birçok fenolik yapıda ki bileşiklerin tepkimeye girip reaksiyon vermesi uzun bir zaman almaktadır. Bunun yanı sıra biyolojik sistemlerde istenilen radikal olmadığı için biyolojik sistemlerde ki tepkimeler tam olarak stimüle edilememiş olmaktadır [30].

1.5. 2,2-Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi

DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ticari olarak elde edilebilen stabil organik nitrojen radikalidir. Bu radikal kullanılarak yapılan antioksidan tayini 515 nm dalga boyunda absorbans vermektedir [31]. Tepkime vermeyen DPPH miktarını bulmak için ise aşağıda verilen formül kullanılmaktadır;

$$\%DPPH = (DPPH_{kalan}/DPPH_{ilk\ eklenen}) \times 100$$

Hesaplanan bu DPPH yüzdesi ile antioksidan madde derişimi arasında bir korelasyon mevcuttur. DPPH miktarının %50'ye inmesi için geçen sürenin hesabı kinetik eğriden olmaktadır. Bu ise T_{EC50} şeklinde gösterilir. DPPH ile yapılan çalışmalarda bulunan bu değere ulaşma hızlarına göre antioksidanlar sınıflandırılmışlardır. 5 dk. süreden daha kısa bir zamanda bu değere ulaşan maddeler için hızlı, 5-30 dk. arası orta düzey antioksidan, 30 dk. süreden daha fazla olanlara ise yavaş antioksidanlar şeklinde sınıflandırılmışlardır. Yapılan daha fazla çalışma sonucu antiradikal verimlilik (AE) parametresi belirlenmiş olup, bu parametre;

$$AE = (1/EC_{50})T_{EC50}$$ şeklindedir.

DPPH yönteminin dezavantajları ise; bu yöntem ışığa, kirliliğe, havaya karşı hassasiyetinden dolayı sınırlamalar içermektedir. DPPH sadece organik çözeltiler içerisinde çözünebilmektedir. Ayrıca DPPH yöntemi 515 nm dalga boyunda absorbans vermektedir. Ancak bu dalga boyunda girişim yapan bazı moleküllerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi bir diğer sınırlamasıdır.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Antioksidan kapasite tayininde kullanılan kimyasal maddeler bakır (II) klorür dihidrat (Merck, %99.0), amonyum asetat (Merck, %98.0), neokuproin (Sigma-Aldrich, %98.0), demir (II) klorür (Sigma-Aldrich, %98.0), 3,4,5-trihidroksibenzoik asit (Tianfu Chemical, %97.0), tripridil-s-triazin (Sigma-Aldrich, %97.0), etanol (Sigma-Aldrich, %97.0), metanol (Sigma-Aldrich, %99.8) ve hidroklorik asit (Merck, %37.0)'tir.

Antioksidan kapasite tayini çalışmasında kullanılan alet ve cihazlar ise etüv (Nüve EN 055/120), pH metre (Ohaus 5000F), hassas terazi (Ohaus PA 224C), ultrasonik banyo (VWR USC1200 TH), rotary evaporatör (Hei-VAP Value), UV spektrometresi (UV 1280), vorteks (IKA Vorteks 2)'dir.

2.2. Numune Hazırlama

Çalışmada kullanılan *Allium erzincanicum* N. Özhatay & Kandemir (Amaryllidaceae*, section Allium*) bitki türü Munzur Dağları'ndan ve Erzincan'ın değişik bölgelerinden toplanmış, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Herbaryumu'nda muhafaza edilmiştir. Doğadan toplanan örnekler standart herbaryum tekniklerine göre kurutuldu [6]. *Allium erzincanicum* (pembe çiçek) bitkisinin çiçek, gövde ve kökleri ayrı ayrı mikserden geçirilip tartıldı. Çiçek kısmı 17±1 g, kök 23±1 g ve gövde ise 29±1 miktarlarında kullanıldı. Her kısım, darası alınmış farklı balonjojelere bırakıldı. Bu balonjojelere 300 mL metanol eklenip, 24 saat oda sıcaklığında bekletildi. 1 gün sonra her balonjoje 2 saat 40°C'de ısıtıldı. Her kısım renkli amber şişeye, süzgeç kağıdından geçirilerek süzüldü. Bu işlem 3 kere tekrarlanıp süzüntüler her kısım için ayrı ayrı birleştirildi. Darası alınmış balonjojeler evaporatörde metanolün tamamı gidinceye kadar tutuldu. Metanolü tamamen giden balonjojeler tartıldı. Darayla, son tartım arasındaki fark bize bitki ekstraksiyonundan elde ettiğimiz miktarı verdi. Elde edilen çiçek tozlarından 277 mg, gövdeden 211 mg ve kökten 242 mg tartıp, ayrı ayrı 100 mL'lik balonjojelerde metanolde çözerek, stok çözeltiler hazırlandı.

2.3. CUPRAC Antioksidan Tayin Yöntemi

İlk olarak CUPRAC reaktifini hazırlamak için önce 0.4262 g $CuCl_2.2H_2O$ tartılıp, 250 mL saf su içerisinde çözüldü (10 mM). Asetat tamponu hazırlamak için 19.27 g NH_4Ac 250 mL su içerisinde çözüldü. 7.5 mM neokuproin çözeltisi hazırlamak için 25 mL'lik balonjojede 0.039 g Neokuproin bileşiğinin %96 saflıkta etanol ile hazırlanmasıyla elde edildi. Sonra ise 60 µL asetat tamponu, 60 µL $CuCl_2$, 60 µL neokuproin çözeltisi ve 66 µL numuneden oluşan çözelti karıştırıldı. 30 dk.

boyunca inkübe edildi ve sonra 450 nm dalga boyunda ölçüm sonuçları alındı. Bu yöntem Cu (II) Neokuproin kompleksinin ortamda bulunan antioksidan etki gösteren bileşikler aracılığıyla Cu (I) Neokuproin'e dönüşmesi ve bu oluşan kompleksinde 450 nm dalga boyunda verdiği absorbansa dayanmaktadır [26,27]. Kontrol numunesi olarak gallik asit kullanıldı. Farklı olan her bir derişimde 6 farklı gallik asit numunesi alındı ve bu numunelerin absorbansları okundu. Her bir derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri alındı.

2.4. FRAP Antioksidan Tayin Yöntemi

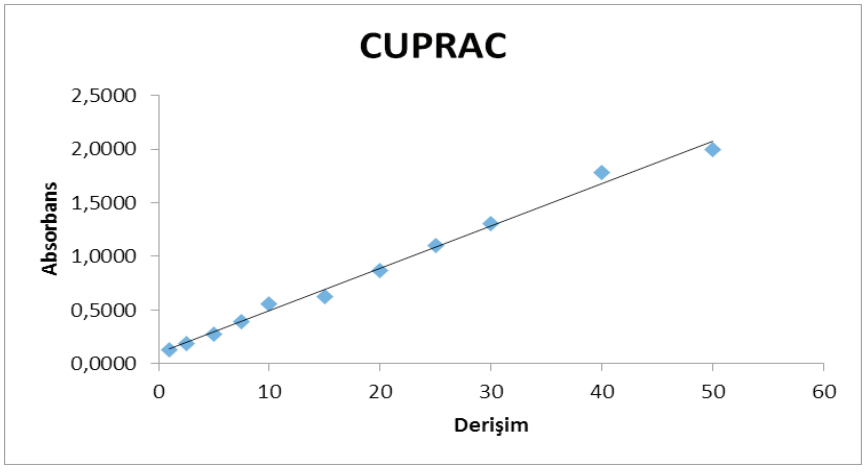
FRAP yöntemi direkt bir radikal oluşturma yöntemdir. FRAP numunesi hazırlayabilmek için öncelikle 10 mM TPTZ çözeltisi içerisinde 40 mM HCl asit içerecek şekilde 100 mL balonjojeye alındı ve hacim saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Başka bir kapta 20 mM $FeCl_3$ çözeltisi hazırlandı. Üçüncü bir kapta ise pH 3.6'da 0.3 M asetat içeren bir asetat tamponu hazırlandı. Bu üç çözeltiden eşit hacimlerde alınarak 30 mL'lik FRAP çözeltisi elde edildi. Daha sonra bu çözeltiden 285 µL plakalara aktarıldı ve üzerine 15 µL örnek ilave edildi. 30 dk. süren inkübasyon evresinden sonra çözeltiler 593 nm dalga boyunda ölçüldü [28,29]. Çalışmada kontrol numunesi olarak gallik asit kullanıldı. Her bir derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri okundu.

3. BULGULAR

CUPRAC yöntemiyle yapılan çalışmada her bir derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Derişime karşı absorbans grafiğinin lineer olduğu 1-50 µg/mL çalışma aralığının kalibrasyon eğrileri türetildi (Şekil 2) ve istatistiksel hesaplamaları yapıldı (Tablo 2). Sonra ise bitki numunesi 6'şar örnek olacak şekilde aynı yöntem kullanılarak ölçüldü. Gallik asit eşdeğer antioksidan kapasitelerinin hesapları yapıldı. Ortalama eşdeğer gallik asit miktarları ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri.

Derişim (µg/mL)	1	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00	25.00	30.00	40.00	50.00
ABSORBANS	0.1327	0.1864	0.2746	0.3907	0.5560	0.6620	0.8677	1.0373	1.3033	1.7832	1.9921
	0.1325	0.1860	0.2740	0.3901	0.5564	0.6622	0.8675	1.0371	1.3030	1.7830	1.9925
	0.1330	0.1865	0.2743	0.3905	0.5559	0.6624	0.8679	1.0374	1.3035	1.7828	1.9927
	0.1320	0.1862	0.2745	0.3906	0.5557	0.6618	0.8680	1.0370	1.3034	1.7836	1.9920
	0.1322	0.1869	0.2749	0.3910	0.5563	0.6615	0.8671	1.0376	1.3036	1.7835	1.9918
	0.1333	0.1866	0.2741	0.3912	0.5561	0.6623	0.8672	1.0377	1.3037	1.7831	1.9923



Şekil 2. Derişime (µg/mL) karşılık absorbans grafiği.

Tablo 2. Kalibrasyon eğrisinin istatistiki değerleri.

Yöntem	ÇA (µg/mL)	LR[a]	Sa	Sb	R^2
CUPRAC	1-50	y = 0.0396x + 0.0953	$4x10^{-4}$	$7x10^{-5}$	0.9931

ÇA: çalışma aralığı, a:6 kalibasyon eğrisi, LR: lineer regresyon, Sa: regresyon eğrisindeki kaymanın standart sapması Sb: regresyon eğrisindeki eğimin standart sapması, R^2: korelasyon katsayısı

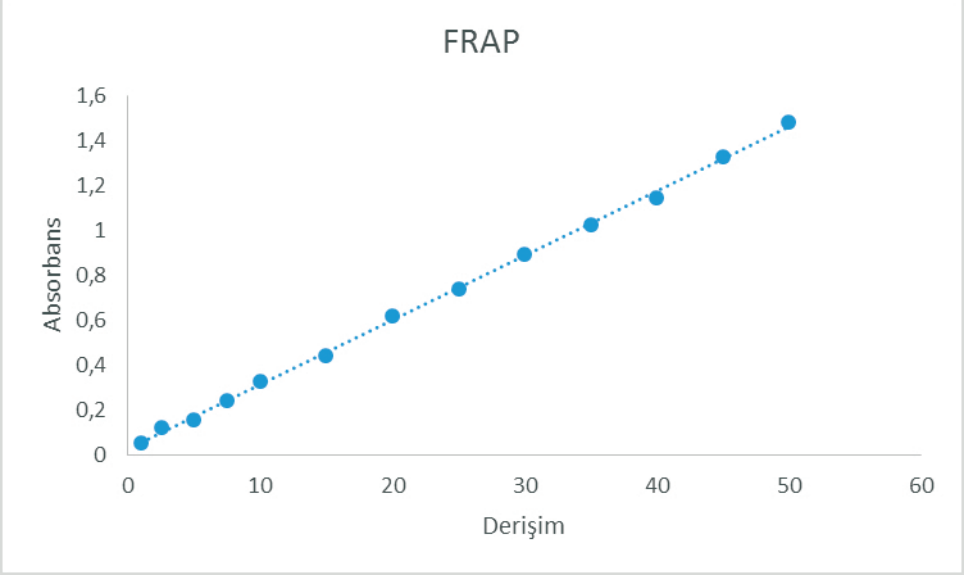
Tablo 3. Ortalama eşdeğer Troloks miktarları.

	Gallik Asit Eşdeğer Antioksidan Kapasite (µg/mL)
Allium erzincanicum	46.7

FRAP yöntemiyle yapılan çalışmada her bir derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri Tablo 4'te verildi. Derişime karşı absorbans grafiğinin lineer olduğu 1-50 µg/mL çalışma aralığının kalibrasyon eğrileri türetildi (Şekil 3) ve istatistiksel hesaplamaları yapıldı (Tablo 5). Daha sonra bitki numuneleri 6'şar örnek olacak şekilde aynı yöntemle ölçüldü ve gallik asit eşdeğer antioksidan kapasiteleri hesaplandı. Ortalama eşdeğer gallik asit miktarları Tablo 6'da verildi. 30 µg/mL ekstrenin yaklaşık olarak 48 µg/mL gallik asite eşdeğer olduğu yapılan ölçümler sonucu tespit edildi.

Tablo 4. Derişime karşı gelen ortalama absorbans değerleri.

Derişim (µg/mL)	1	2.50	5.00	7.50	10.00	15.00	20.00	25.00	30.00	35.00	40.00	45.00	50.00
ABSORBANS	0.052	0.121	0.158	0.244	0.329	0.442	0.621	0.741	0.892	1.027	1.145	1.325	1.481
	0.053	0.124	0.154	0.240	0.334	0.451	0.625	0.744	0.878	1.036	1.154	1.331	1.480
	0.048	0.125	0.161	0.243	0.338	0.448	0.632	0.742	0.881	1.031	1.146	1.340	1.460
	0.048	0.122	0.160	0.251	0.330	0.453	0.630	0.750	0.895	1.035	1.157	1.323	1.492
	0.051	0.116	0.152	0.253	0.339	0.452	0.636	0.752	0.886	1.041	1.159	1.317	1.484
	0.049	0.113	0.159	0.252	0.327	0.450	0.631	0.741	0.891	1.032	1.137	1.330	1.472



Şekil 3. Derişime (µg/mL) karşılık absorbans grafiği.

Tablo 5. Kalibrasyon eğrisinin istatistiki değerleri.

Yöntem	ÇA (µg/mL)	LR[a]	Sa	Sb	R^2
FRAP	1-50	y = 0.0286x + 0.0296	$4x10^{-4}$	$7x10^{-5}$	0.999

ÇA: çalışma aralığı, a: 6 kalibasyon eğrisi, LR: lineer regresyon, Sa: regresyon eğrisindeki kaymanın standart sapması Sb: regresyon eğrisindeki eğimin standart sapması, R^2: korelasyon katsayısı

Tablo 6. Ortalama eşdeğer gallik asit miktarları.

	Gallik Asit Eşdeğer Antioksidan Kapasite (µg/mL)
Allium erzincanicum	48.0

4. TARTIŞMA

Antioksidan bileşikler, hücreleri kararsız yapıda bulunan moleküllerin yıkıcı etkilerine karşı korurlar. Kararsız yapıda olan, eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllere serbest radikal denilmektedir. Antioksidanlar, serbest radikalleri kararsız halden kararlı hale geçmelerini sağlayan bileşiklerdir. Vücuttaki oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin korunması oldukça önem teşkil etmektedir. Bu oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla daha fazla serbest radikal meydana gelmektedir. Bu olaya ise oksidatif stres denilmektedir. Oksidan ve antioksidan arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelen oksidatif stres sonucu kardiyovasküler hastalıklar, merkezi sinir sistemi hastalıkları meydana gelebilmektedir. Yapılan bu çalışmada *Allium erzincanicum* bitki esktresinin CUPRAC ve FRAP yöntemleri ile antioksidan aktivitesi belirlenmiştir.

Yapılan bu çalışmada literatürde sıkça kullanılan bir *in-vitro* antioksidan yöntemi olan CUPRAC ile ekstrelerin antioksidan seviyeleri belirlenmiştir. Çalışmada kontrol numunesi olarak gallik asit kullanıllarak 1-50 µg/mL aralığında hazırlanan referans çözeltilerin absorbansa karşılık kalibrasyon eğrileri türetildi. Kalibrasyon eğrisinin doğru denklemi $y = 0.0396x + 0.0953$ olarak hesaplandı. Daha sonra ekstre 450 nm dalga boyunda ölçüldü ve gallik asit eşdeğer antioksidan aktivitesi 46.7 µg/mL olarak tespit edildi. Ayrıca kullanılan bir *in-vitro* antioksidan yöntemi olan FRAP ile ekstrelerin antioksidan seviyeleri belirlendi. Çalışmada kontrol numunesi olarak gallik asit kullanıllarak 1-50 µg/mL aralığında hazırlanan referans çözeltilerin absorbansa karşılık kalibrasyon eğrileri türetildi. Kalibrasyon eğrisinin doğru denklemi $y = 0.0286x + 0.0296$ olarak bulundu. Daha sonra bitki ekstresi aynı dalga boyunda ölçüldü ve gallik asit eşdeğer antioksidan aktivitesi 48 µg/mL olarak hesaplandı. Yaptığımız çalışmada çok yüksek antioksidan aktivite elde edildi ve bu sonuçların literatürdeki bilgilerle uyumlu olduğu görüldü.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Besinlerin ve ilaçların antioksidan özelliklerinin ne kadar olduğunun saptanması bu mamullerin bilinçli bir şekilde kullanımına ve onlardan en yüksek yarar sağlanmasına olanak tanıyacaktır. Bu sayede yaşam kalitesinin yükselmesi ve serbest radikalleri de içeren reaktif oksijen/azot türlerinin rahatsızlıklara sebebiyet vermesinin önüne geçilebilecektir. Bu yüzden besin numunelerinin ve ilaçların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi ve bunların sınıflandırılarak bir indeks oluşturulması ve elde edilen bu sonuçların da literatüre kazandırılması büyük bir önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmada endemik bir tür olan *Allium erzincanicum* bitkisinin antioksidan kapasitesi incelenmiştir. Neokuproin radikaline *Allium erzincanicum'*un vermiş olduğu yanıt 450 nm dalga boyunda spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiş olup elde edilen bulgular referans gallik asit örneği ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bu endemik bitkinin çok yüksek antioksidan aktivite gösterdiği yapılan çalışma sonucu gözlenmiştir. Bölgemiz endüstrisi ve tarımının

gelişmesi adına *Allium erzincanicum* üzerine kültür ve standardizasyon çalışmalarının yapılması ve içeriğinde yer alan ve sağlık, kozmetik ve ıtriyat sanayisinde kullanılan bileşiklerin mutlaka endüstriye kazandırılmasının hem yöre hem de ülke gelişimine önemli katkılar sunabileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından SAG-A-080715-0154 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

[1] Block E, Cody RB, Dane AJ, Sheridan R, Vattekkatte A, Wang K. *Allium* chemistry: Use of new instrumental techniques to “see” reactive organosulfur species formed upon crushing garlic and onion. Pure Appl Chem. 2010; 82(3): 535-9.

[2] Kubec R, Krejcova P, Mansur L, Garcia N. Flavor precursors and sensory-active sulfur compounds in Alliaceae species native to South Africa and South America. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013; 61(6): 1335-42.

[3] Lanzotti V. The analysis of onion and garlic. Journal of Chromatography A. 2006; 1112(1-2): 3-22.

[4] Block E. The chemistry of garlic and onions. Scientific American. 1985; 252(3): 114-118.

[5] Block E, Naganathan S, Putman D, Zhao SH. Allium chemistry - HPLC analysis of thiosulfinates from onion, garlic, wild garlic (ramsoms), leek, scallion, shallot, elephant (great-headed) garlic, chive, and chinese chive - uniquely high allyl to methyl ratios in some garlic samples. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1992; 40(12): 2418-30.

[6] Özhatay N, Kandemir A, *Allium erzincanicum* (sect. *Allium*): Doğu Anadolu Bölgesi‘nden yeni bir soğan (*Allium* L.) türü, Bağbahçe Bilim Dergisi. 2014; 1(2): 50-58.

[7] Ratman VD, Ankola DD, Bhardwaj DK, Sahana MNV, Ravi K. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perseptive. Jounal of Control Release. 2006; 113: 189-207.

[8] Thomas RH, Bernards MA, Drake EE, Guglielmo GC. Changes in the antioxidant activities of seven herb- and spice-based marinating sauces after cooking. Journal of Food Composite and Analysis 2010; 23: 244252.

[9] Tirzitis G, Bartosz G. Determination of antiradical and antioxidant activity: Basic principles and new insigghts. Acta Biochimica Polonica. 2010; 57: 139-142.

[10] Albayrak S, Sağdıç O, Aksoy A. Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010; 26: 401-409.

[11] Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005; 53: 4290-4302.

[12] Stratil P, Klejdus B, Kuban V. Determination of total content of phenolic compounds and their antioxidant activity in vegetables - evaluation of spectrophotometric methods. Journal of Agricultural Food Chemistry. 2006; 54: 607-616.

[13] Pisoschi AM, Negulescu GP. Methods for total antioxidant activity determination: A review. Biochemistry and Analytical Biochemistry. 2011; 1:1-10.

[14] Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Çelik SE. Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay. Microchim Acta. 2008; 160: 413-419.

[15] Najjaa H, Zerria K, Fattouch S, Ammar E, Neffati M. Antioxidant and antimicrobial activities of *Allium roseum* L. “Lazoul,” a wild edible endemic species in North Africa. International Journal of Food Properties. 2011; 14(2): 371-80.

[16] Nencini C, Menchiari A, Franchi GG, Micheli L. *In vitro* antioxidant activity of aged extracts of some Italian *Allium* Species. Plant Foods for Human Nutrition. 2011; 66(1): 11-6.

[17] Stajner D, Popovic B. Antioxidant activity of wild and cultivated *Allium* species from vojvodina. In Mihailovic D, Miloradov MV. (ed.). 2009; pp. 89-97.

[18] Tepe B, Sokmen M, Akpulat HA, Sokmen A. *In vitro* antioxidant activities of the methanol extracts of five *Allium* species from Turkey. Food Chemistry. 2005; 92(1): 89-92.

[19] Tuyagerel B, Son EM, Lee JE, Hong YJ, Tsevegsuren N, Lee B-J. Antioxidant and cytotoxic activities of two Mongolian endemic *Allium* Species. In Liu J, Vittori S, Yang C. (ed.). 2009; pp. 99-101.

[20] Batcioglu K, Yilmaz Z, Satilmis B, Uyumlu AB, Erkal HS, Yucel N. Investigation of *in vivo* radioprotective and *in vitro* antioxidant and antimicrobial activity of garlic (*Allium sativum*). European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012; 16: 47-57.

[21] Stajner D, Popovic BM. Comparative study of antioxidant capacity in organs of different *Allium* species. Central European Journal of Biology. 2009; 4(2): 224-8.

[22] Özçelik HB, Erdoğan Orhan İ, *Picea orientalis* (L.) Peterm. (Doğu Ladini). Türk Farmakope Dergisi. 2019; 4(3): 61-69.

[23] Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005; 53: 4290-4302.

[24] Özyürek M, Güçlü K, Apak R. The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2011; 30: 652-664.

[25] Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2004; 52: 7970-7981.

[26] Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE, Altun M. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. Free Radical Research. 2005; 39: 949-961.

[27] Çekiç SD, Başkan KS, Tütem E, Apak R. Modified cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC) assay for measuring the antioxidant capacities of thiol-containing proteins in admixture with polyphenols. Talanta 2009; 79: 344-351.

[28] Ardağ A. Antioksidan kapasite tayin yöntemlerinin analitik açıdan karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

[29] Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. Analytical Biochemistry. 1996; 239: 70-76.

[30] Prior RL, Cao G. *In vivo* total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. Free Radical Biology and Medicine. 1999; 27: 1173-1181.

[31] Katalinić V, Milos M, Modun D, Musić I, Boban M. Antioxidant effectiveness of selected wines in comparison with (+)-catechin. Food Chemistry. 2004; 86: 593-600.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 30-40

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

SARS-CoV-2 VİRÜSÜNE KARŞI ANTİVİRAL ETKİLİ BİTKİ VE MANTARLAR

Gökhan CENGİZ[1], Aslı ŞAHİNER[2], Evren ALĞIN YAPAR[1]*

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, 06430, Sıhhiye-Ankara.

   elmek*: evren.yapar@yahoo.com

2. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bornova-İzmir.

Geliş tarihi: 13.03.2021 / Kabul tarihi: 18.03.2021

ÖZET

Koronavirüsler Coronoviridae ailesine ait tek sarmallı RNA virüsleri olup ilk kez 1960 yılında rapor edilmiştir. Koronavirüsler sığırlar, kediler, yarasalar, develer dahil birçok hayvanı ve insanları enfekte edebilen ve enfeksiyon sonucu solunum, hepatik, nörolojik ve gastrointestinal hastalıklara neden olabilen virüslerdir. Koronavirüsler ile ilgili geçmiş dönemlerde yaşanan enfeksiyonlar sebebiyle birçok çalışma yapılmıştır. Günümüzde pandemiye neden olan SARS-CoV-2 virüsüne karşı ilaç geliştirme çalışmalarına, sentetik ve biyolojik kaynaklı aktif bileşenleri içeren dozaj şekillerinin üzerinde devam edilirken diğer yandan tıbbi bitkiler, özleri ve doğal kaynaklı aktif bileşenlerinin antiviral etkileri araştırılmaktadır. Doğal kaynaklardan özellikle bazı bitki ve mantarların içerdiği biyoaktif bileşiklerin koronavirüslere karşı etkili olduğu, virüslerin çoğalmasını önleyerek viral yükü azaltabildikleri dolayısıyla enfeksiyonu engellemede faydalı olacakları tespit edilmiştir. Bu doğrultuda doğal kaynakların ve/veya biyoaktiflerinin dozaj şekli geliştirme aşamalarına yönelik çalışmalarının arttırılması, üretim ve sonrası aşamalar için kararlılıklarına dair çalışmalar yapılmasının önemi ortaya çıkmıştır. Doğal kaynakların bazı durumlarda maliyet etkin ve özellikle enfeksiyonların yayılmasını önleyici koruyucu preparatlar olarak kullanımının daha kolay yaygınlaşabileceği dikkate alındığında bu alanda çalışmaların arttırılmasının faydalı olacağı, dolayısıyla bitkisel özler ve bunların biyoaktiflerinin SARS-CoV-2`ye karşı etkililik, güvenlilik ve dozaj şekli içerisinde stabilitelerine dair çalışmaların yapılmasının dikkate değer olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, antiviral etkili, son yıllarda üzerinde çalışmalar yapılmış bitki ve mantarlara dair bilgiler sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bitkiler, Mantarlar, SARS-CoV-2, Antiviral etki

PLANTS AND FUNGI WITH ANTIVIRAL EFFECT AGAINST SARS-CoV-2 VIRUS

ABSTRACT

Coronaviruses are single-stranded RNA viruses belonging to the Coronoviridae family and were first reported in 1960. Coronaviruses are viruses that can infect many animals and humans, including cattle, cats, bats, camels, and can cause respiratory, hepatic, neurological and gastrointestinal diseases as a result of infection. Many studies have been carried out due to the infections experienced in the past related to coronaviruses. Today, drug development studies against the SARS-CoV-2 virus, which causes pandemics, continue on dosage forms containing synthetic and biological active ingredients, while the antiviral effects of plants, their extracts and naturally sourced active ingredients are investigated. It has been determined that the bioactive compounds contained in natural sources, especially some plants and fungi, are effective against coronaviruses, they can reduce viral load by preventing the reproduction of viruses, so they will be useful in preventing infection. Accordingly, the importance of increasing the studies on the dosage form development stages of natural bioactives and their stability for the production and post-production stages has become evident. Considering that in some cases the use of natural resources as cost-effective and especially as preventive preparations to prevent the spread of infections may become more widespread, it would be beneficial to increase studies in this area, therefore, the effectiveness, safety and stability of plant extracts and bioactives obtained from natural sources against SARS-CoV-2. In this review, information on plants and fungi that antiviral effects have been studied in recent years are presented.

Keywords: Plants, Mushrooms, SARS-CoV-2, Antiviral effect

GİRİŞ

Koronavirüsler Coronoviridae ailesine ait tek sarmallı RNA virüsleri olup ilk kez 1960 yılında rapor edilmiştir. Koronavirüsler sığırlar, kediler, yarasalar, develer dahil birçok hayvanı ve insanları enfekte edebilen ve enfeksiyon sonucu solunum, hepatik, nörolojik ve gastrointestinal hastalıklara neden olabilen virüslerdir. Geçmiş dönemlerde yaşanan viral kaynaklı epidemiler incelendiğinde, özellikle koronavirüslerin solunum yoluyla insandan insana ya da hayvandan insana bulaşarak ölümlere kadar varan ciddi semptomlarla sonuçlanan enfeksiyonlara neden olduğu görülmüştür. Özelikle kanser, kronik solunum hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi altta yatan tıbbi sorunları olan vakalardaki enfeksiyonların ciddi bir şekilde ilerlediği görülmüştür. Koronavirüsler ile ilgili geçmiş dönemlerde yaşanan enfeksiyonlar sebebiyle birçok çalışma yapılmıştır. Günümüzde pandemiye neden olan SARS-CoV-2 virüsüne karşı ilaç geliştirme çalışmalarına, sentetik ve biyolojik kaynaklı dozaj şekilleri üzerinde devam edilirken bir yandan da başta bitkiler olmak üzere çeşitli doğal kaynakların etkileri araştırılmaktadır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 enfeksiyonunun Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmesi

durumun ciddiyetini ortaya koymuş, koronavirüs kaynaklı oluşan semptomların ağır seyretmesi, vaka sayılarındaki ve ölüm oranlarındaki artış nedenleriyle de enfeksiyonun semptomlarını azaltıcı farmasötik ürünlerin geliştirilmesi ve bulaşa karşı korunmanın sağlanması amacıyla aşı geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. Diğer yandan genel olarak geliştirilen ilaçların kullanıma sunulduktan sonra beklenen veya istenilen etkisinden farklı olarak aksi tesir veya yan etki gibi olumsuzluklarının takibi ile ilaçların kullanım alanları ve profillerinde değişiklikler meydana gelebilmekte, bu geri bildirimler veya yeni görülen hastalıklar için ilaç geliştirmede alternatif kaynak arayışı her zaman gündemde olmaktadır. Bu doğrultuda, doğal kaynakların tedavide kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar yapılmakta ve geçmişten günümüze kadar birçok bitkisel kaynağın geleneksel ve modern ilaç şekillerinde yer aldığı ve tedavide kullanıldığı görülmektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen fitokimyasalların bir başka deyişle çeşitli biyoaktiflerin antikanser, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antimalaryal, antidiyabetik etkiler gibi birçok tıbbi aktivitesi yapılan çalışmalar ile tespit edilmiş, bu çalışmalardan bir kısmında elde edilen fitokimyasal veya biyoaktiflerin viral replikasyonun inhibisyonuna imkân sağlayarak enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğu, bunların bir kısmının koronavirüslere karşı etkili olduğu, virüslerin çoğalmasını önleyerek viral yükü azaltabildikleri dolayısıyla enfeksiyonu engellemede faydalı olacakları görülmüştür [1-5].

DOĞAL KAYNAKLI BİTKİ VE MANTARLARIN ANTİVİRAL ETKİLERİ

Viral enfeksiyonların oldukça arttığı günümüzde araştırmacılar, bulaşın engellenmesi ve/veya enfeksiyonun sebep olduğu bulguların ortadan kaldırılmasına yönelik birçok çalışma yürütmüştür. Özellikle 2003 yılının başlarında tanımlanan koronavirüslere karşı doğal kaynaklı birçok bileşen, antiviral etkileri ve ilaç geliştirmeye yönelik değerlendirmeleri ile çalışmalarda yer bulmuştur. Ciddi Akut Solunum Yolu Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS) salgınından sonra mevcut antikoronavirüs ajanlarının yanı sıra geleneksel olarak kullanılan bitkilerde bulunan bazı fitokimyasallar ve doğal kombinasyonları önem kazanmaya başlamıştır. İlaçların tarihsel gelişimine bakıldığında birinci basamak tedavinin şifalı bitkilerle başladığı, tıbbi bitkilerin Çin gibi Asya ülkelerinde ilaç hazırlama ve geliştirmede hala kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Bitkiler, mantarlar ve hayvanlardan elde edilen biyoaktifler yeni antiviral bileşiklerin geliştirilmesi için umut vericidir. Bu nedenle koronavirüslere karşı etkili yeni tedaviler olarak kullanılma olasılıkları da mümkündür. Mevcut durumda, koronavirüs enfeksiyonları için spesifik bir tedavi tanımlanmamış olmakla birlikte, bazı ilaçların hastalığın viremi/viral inflamasyon fazında belirgin etkililik gösterdiği bilinmektedir. Bazı araştırmacıların yapay zekaya dayalı programlar ve *in silico* modellemeler aracılığıyla viral enfeksiyonları inhibe edebilecek potansiyel terapötik ajanlar geliştirdiği ve bu ilaçların SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu Covid-19 enfeksiyonuna karşı kullanılabileceği de bildirilmektedir [6]. Tüm imkân ve ihtimallerin değerlendirilmesi kapsamında, standart ilaç tedavileri başarısız olduğunda, viral enfeksiyonları kontrol altına almak için düşük maliyetli ve yüksek etkili yeni antivirallerin keşfine ihtiyaç bulunmakta, doğal kaynaklar da bu alanda dikkate alınması gereken alternatifler olarak görülmektedir [7].

Antiviral Etkili Bitkiler

Geçmişten günümüze kadar birçok bitkisel kaynağın geleneksel ve modern ilaç şekillerinde yer aldığı ve tedavide kullanıldığı görülmektedir. Bitkisel kaynakların ve bunlardan elde edilen fitokimyasalların antikanser, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antimalaryal, antioksidan, antidiyabetik gibi birçok tıbbi aktivitesi yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir [7,8]. Aromatik ve şifalı bitkilerin özellikle uçucu yağlarının antibakteriyel ve antifungal etkileri biliniyor olsa da bunların etkin tedavi yöntemleri olarak kullanımı konusunda yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir. Etkili antiviral tedaviler için farklı viral biyosentetik yollar üzerinde çalışan spesifik bileşiklerin iyi seçenekler olabileceği ve bu bileşiklerin viral replikasyon döngüsündeki farklı basamakları baskılayarak virüslerin çoğalmasını inhibe edecekleri belirtilmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında bazı bitkilerin, viral replikasyonu inhibe ederek enfeksiyonu tedavi edebilen biyoaktif bileşikler içerdiği ve bunların koronavirüslere karşı etkili olduğu, virüslerin çoğalmasını önleyerek viral yükü azaltabildikleri dolayısıyla enfeksiyonu engellemede faydalı olacakları belirtilmiştir. Pek çok doğal biyoaktif bileşenin, terapötik ajanların karmaşık metabolizmasının temelini oluşturduğu ve yeni antivirallerin üretimine katkıda bulunduğu bilinmektedir [9,10].

Koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisi için bitkiler/özler/bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler/moleküller ile koronavirüs suşları üzerinde çok sayıda *in vitro* çalışma ve araştırma yapılmıştır. Araştırmalarda temel amaç proteazların ve koronavirüs replikasyonunda yer alan proteinlerin inaktivasyonuna dayanmaktadır. Çalışmalar; bitkilerin bileşenlerinin ve birçok fitokimyasalı taşıyan özütlerin, koronavirüslere karşı antiviral niteliklere sahip olduğunu göstermektedir. Özütlerden elde edilen antiviral moleküller, bir virüsü inaktive etmek için antiseptik veya dezenfektan gibi davranabilmektedir. RNA virüsleri olan koronavirüs ailesi çoğunlukla ACE-2, Plpro, RdRp enzimlerini kullanarak yaşam döngüsünü tamamlamaktadır. Dolayısı ile koronovirüse karşı etkili bileşikleri içeren bitkiler bu hedef enzimlere etki edecek doğal kaynaklardır. Bu amaca yönelik olarak, bitkiler üzerinde yapılan çalışmalarda birçok bitkinin protein üretimi, reseptöre bağlanma işlemi ve RNA replikasyonunu engellediği görülmüştür [11-13].

Antiviral etkiler gösteren bitkisel kaynaklardan *Lycoris radiata`nın* antiviral, antikanser, antimalaryal ve antienflamatuvar etkisi belirlenmiş olup bu bitkinin poliovirüs, İnsan İmmün/Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV), kızamık virüsü, *Herpes simplex* virüsü (Herpes Simplex Virus-HSV) gibi virüslere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Bitkinin çiçek ve kök kabuklarında bulunan biyoaktif bileşik olan likorin, hücrelerde otofajiyi indükleyen genleri baskılayarak virüs replikasyonunu inhibe etmektedir [14]. Antiviral etkiye sahip olan *Isatis indigotica* bitkisinden elde edilen indigo, sinigrin, aloe-emodin ve hesperetin, SARS-CoV-1 virüsünün hücreye giriş mekanizmasını inhibe etmekte ve replikasyonda anahtar rol oynayan proteini bloke ederek etki göstermektedir [15]. *Torreya nucifera* L. bitkisinin 3CLpro proteininin aktivitesini bloke etme potansiyeli sayesinde viral replikasyonu engelleyerek SARS-CoV-1 virüsüne karşı etkili olduğu bilinmektedir [16]. *Pyrrosia lingua* (Thunb.) Farw. bitkisi ise antiviral, antioksidan, antibakteriyel ve

antikanser aktiviteleriyle bilinmektedir. Bu bitki viral enfeksiyonu inhibe etme kabiliyeti sayesinde HIV, SARS ve diğer viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahiptir [17].

Onopordum acanthium L. bitkisinin antiviral, antitümör, antienflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinmektedir. Bileşiminde bulunan maddeler sayesinde ACE-2 inhibitörü olarak kullanılabileceğinden SARS-CoV-2 virüsüne karşı önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır [18]. *Rheum palmatum* L. bitkisi, yapısında bulunan emodin etken maddesinin SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörü olan S proteinine bağlanarak viral genomun hücreye girişini engellemesi sayesinde antiviral etki gösterebilmektedir [19]. *Bupleurum* spp. koronavirüs, SARS-CoV ve influenza A virüsüne karşı etkili olup konakçı hücreler içindeki viral replikasyonun erken aşamasını kesintiye uğratmaktadır [20]. *Artemisia annua* L. bitkisi Uzak Doğu ülkelerinde hemoroit ve bronşit gibi hastalıkların geleneksel tedavisinde sıklıkla kullanılmakta, ayrıca antimalaryal, antiviral, antikanser etkileri olduğu da bilinmektedir. İçeriğinde bulunan flavonoitler ve diğer polifenollerin virüs enzim aktivitesini inhibe etmesi sayesinde poliovirüs, HIV, respiratuvar sinsityal virüs (Human Respiratory Syncytial Virus-RSV), HSV Tip 1, hepatit C'ye karşı etki göstermektedir [21].

Houttuynia cordata Thunb. antialerjik, antioksidan ve antikanser özellik gösteren diğer bir bitki türü olup virüsün konakçıya girişinin ve viral replikasyonun engellenmesi ile antiviral etki göstermektedir [22]. *Cerasus avium* L. Moench ACE-2 reseptörünü ve virüslerin çoğalmasını bloke ederek antiviral etki gösterebilmektedir [23]. *Betulaceae* familyasına ait türlerden biri olan *Alnus japonica* (Thunb.) Steud. bitkisinin kabuklarından ekstre edilen etken maddelerin SARS-CoV PLpro enzimini inhibe ederek antiviral etki gösterdiği *in vitro* çalışmalar ile belirlenmiş ve bu bitkinin biyoaktif bileşenlerinin bu virüse karşı geliştirilecek ilaçlar için potansiyel bir kaynak oluşturacağı düşünülmüştür [24]. *Paulownia tomentosa* (Thunb.) Zieb. & Succ. bitkisinin yine PLpro enzimini inhibe ederek SARS-CoV üzerinde antiviral bir etkisi olduğu bilinmektedir [25]. *Allium sativum* L.'un antibakteriyel, antifungal, antikanserojen, antioksidan, antidiyabetik gibi etkilerini ACE-2 reseptörünü inhibe etme potansiyeli ile sağladığı görülmüştür [26].

Antiviral Etkili Mantarlar

Doğal kaynaklar üzerinde yapılan çalışmalarda farklı mantarların biyolojik ve farmakolojik olarak aktif moleküllere sahip olduğu, antikanser, antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar, antiaterojenik ve hepatoprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu mantarlar arasında; *Lentinula edodes, Grifola frondosa, Ganoderma lucidum ve Inonotus obliquus*`un antiviral etkileri nedeniyle viral enfeksiyonlar için potansiyel kaynaklar olduğu görülmüştür [27].

2018 yılında yapılan bir araştırmada, *Lentinula edodes mycelia* mantarının (Shiitake mantarı) yapısal karakterizasyonu belirlenerek bulaşıcı hematopoetik nekroz virüsüne (IHNV) karşı antiviral aktivesi araştırılmış, bu mantardan elde edilen lentinan (LNT-1), anyon değişim kromatografisi yoluyla saflaştırılmış, gaz kromatografisi, kütle spektroskopisi ve 1D-Nükleer manyetik rezonans

spektroskopisi dahil olmak üzere bir dizi enstrümantal analiz ile yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, LNT-1'in IHNV virüsünün replikasyonunu engellenmesinin yanı sıra virüsün kendisi üzerinde de inhibe edici özellik gösterdiği belirlenmiştir. Buna ek olarak LNT-1, doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesini sağladığından Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek bir etkin madde olabileceği düşünülmektedir [28].

Antiviral etkiler gösteren *Basidiomycota*'nın bir türü olan *Grifola frondosa* mantarı (Maitake mantarı) tıpta da kullanılmakta olan yenilebilir bir mantar türüdür. Mantarın biyolojik olarak aktif kısımları polisakkaritleridir (*Grifola frondosa* polysaccharide-GFP). Yapılan araştırmalarda bu grup bileşenlerin antiviral etkisinin olabileceği, GFP'nin HSV Tip 1 (HSV-1) *in-vitro* replikasyonunu inhibe etme konusunda etkin bir rol oynadığı görülmüştür. GFP'nin, farelerin korneasına topikal olarak uygulanmasının virüs sayısında önemli bir düşüşe neden olduğu, hem HSV-1'i doğrudan inaktive edebildiği hem de HSV-1'in Vero hücrelerine sızmasını engellediği gözlenmiştir [29].

Malezya *Ganoderma lucidum* (kırmızı Reishi mantarı) (GLE) ve *Chlorella vulgaris* özütlerinin (CVE) antioksidan ve antienflamatuvar etkilerinin incelendiği bir çalışmada, GLE-CVE karışımının tek başına özütlerine kıyasla daha yüksek antioksidan/antiradikal etkiler gösterdiği tespit edilmiş, GLE-CVE karışımının ayrıca enflamatuvar aracıların regüle edilmesi sürecinde meydana gelen beyaz kan hücrelerinde lipopolisakkarit kaynaklı iltihaplanma ve oksidatif stresi hafiflettiği belirtilmiştir. GLE-CVE karışımı, hücredeki nitrik oksit ve lipid peroksidasyonunun baskılanmasını sağlamış ve deksametazona kıyasla daha fazla antioksidan etki göstermiştir. Oksidatif stres ve enflamasyonun, Covid-19'un patogenezine bağlı iki faktör olması nedeniyle bu kombine ekstrenin alternatif ve/veya tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür [30].

SARS-CoV-2 virüsüne karşı potansiyel bir diğer adayın, *Inonotus obliquus* mantarı (Chaga mantarı) olabileceği, *Inonotus obliquus*`un genellikle Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişen ve çeşitli tıbbi amaçlara yönelik hammadde olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Mantarın nazofarengeal enflamasyonda azalmaya neden olduğu bilindiğinden *Inonotus obliquus*, Asya'da ve hatta Avrupa'nın bazı bölgelerinde solunumu kolaylaştırmak için geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. *Inonotus obliquus* mantarının, parazitik yaşam tarzından dolayı güçlü bir enzimatik sisteme ve güçlü bir savunma sistemine sahip olduğu öne sürülmüştür. Bu mantardan elde edilen ekstreler, antitümör, antioksidan, hepatoprotektif ve antienflamatuvar özellikleri nedeniyle geleneksel olarak kullanılmaktadır. *Inonotus obliquus* polisakkaritlerinin, kedi kalsivirüsü, kedi herpes virüsü 1, kedi influenza virüsü, kedigil enfeksiyöz peritonit virüsü ve kedi panlökopeni virüsü dâhil olmak üzere DNA ve RNA virüslerini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Ayrıca farelerde pandemik influenza virüsünün enfektivitesini baskılaması nedeniyle bu mantarın viral üremeyi inhibe eden sentetik antiviral ajanlarla karşılaştırılabilir olduğu gözlenmiştir [31].

Yapılan çalışmalar doğrultusunda özütleri/ekstreleri/sekonder metabolitleri nedeniyle antiviral etki gösteren bazı bitki ve mantarların biyolojik aktivitesi, terapötik etkileri veya etkili oldukları viral gruplar aşağıda Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bazı bitki ve mantarların biyolojik aktiviteleri ve terapötik etkileri [5,7,11,17,27,32].

Bitki/Mantar	Terapötik Etki	Etkili Olduğu Virüs/Hastalık
Bupleurum L. *sp.*	Antiviral, antienflamatuvar, antitümör	CoVs ve İnfluenza virüsü
Lycoris radiata (L'Her.) Herb.	Antiviral, antikanser, antimalaryal	SARS-CoV1, Poliovirüsler, HIV, HSV
Artemisia annua L.	Antimalaryal, antiviral, antikanser	SARS-CoV-1, MERS-CoV, Poliovirüs, HSV1, Hepatit C
Pyrrosia lingua Farw.	Antiviral, antioksidan, antibakteriyel, antikanser	HIV, SARS-CoV-1
Isatis indigotica Fortune ex Lindl.	Antiviral, antioksidan, antibakteriyel	SARS-CoV-1, HSV1, İnfluenza virüsü
Torreya nucifera L.	Antiviral	SARS-CoV-1, Romatoid artirit
Houttuynia cordata Thunb.	Antiviral, antienflamatuvar, antiallerjik, antioksidan, antikanser	SARS-CoV-1
Polygonum multiflorum Thunb.	Anti-CoVs, antioksidan, antihiperlidemik, antikanser, antienflamatuvar	SARS-CoV-1 AC, Sıtma, Kızamıkçık virüsü
Cerasus avium L. Moench	Antioksidan, antimikrobiyal, antiviral	SARS-CoV-1
Sambucus nigra L.	Antiviral, immünomodülatör aktivite, antienflamatuvar	HIV, HSV1, İnfluenza virüsü
Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim.	Antiviral, antidiyabetik, antikanser, antioksidan	İnfluenza virüsü
Salvia miltiorrhiza Bunge	Antiviral	HIV, Enterovirüs
Acacia arabica (Lam.) Wild.	Antiviral, antimikrobiyal, antidiyabetik, antioksidan	HIV, İnfluenza Virüsü, Vajinal virüsler
Ocimum sanctum L.	Antiviral, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antikarsinojenik, antiallerjik, antiülser, antikoagülan	H9N2 İnfluenza virüsü
Ocimum basilicum L.	Antiviral, antienflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel	HIV, bakteriyel enfeksiyon
Theobroma cacao L.	Antiviral, antienflamatuvar, antioksidan	İnfluenza virüsü
Pelargonium sidoides DC.	Antiviral, antioksidan	İnfluenza virüsü ve diğer viral enfeksiyonlar, HCoV-229E
Taraxacum offcinale L.	Antiviral, antibakteriyel, antidiabetik, antienflamatuvar, antioksidan, antifungal	HIV, İnfluenza virüsü
Sambucus formosana Nakai	Antiviral	HCoV-NL63

Tablo 1. (Devam) Bazı bitki ve mantarların biyolojik aktiviteleri ve terapötik etkileri [5,7,11,17,27,32].

Psoralea corylifolia L.	Antiviral	SARS-CoV PLpro
Rheum palmatum L.	Antiviral	SARS-CoV 3CLpro
Boenninghausenia sessilicarpa H. Lev.	Antiviral	SARS-CoV
Taxillus chinensis (DC.) Danser	Antiviral	SARS-CoV (Hong Kong suşu)
Galla chinensis L.	Antiviral	SARS-CoV BJ01
Prunella vulgaris L.	Antiviral, antienflamatuvar, antikarsinojenik	SARS-CoV
Allium sativum L.	Antiviral, antienflamatuvar, antikarsinojenik	SARS-CoV
Zingiber offcinalis L.	Antiviral, antienflamatuvar, antikarsinojenik	SARS-CoV
Acacia nilotica (L.) Delile	Antiviral ve sitotoksik	HIV
Bryophyllum pinnatum (Lamarck) Oken.	Antiviral, antienflamatuvar	Poliovirüs ve Enterovirüs
Camellia japonica L.	Antiviral	PEDV ve Koronavirüsler
Cichorium intybus L.	Antiviral	HSV-1 ve Adeonovirüs
Euphorbia L. *sp.*	Antiviral	HIV-1, HIV-2, HSV-2 ve SIVmac251
Ferula asa-foetida L.	Antiviral, antienflamatuvar	H1N1
Glycyrrhiza glabra L.	Antiviral	HSV-1, İnfluenza A, H5N1, H1N1
Nigella sativa L.	Antiviral, antienflamatuvar	H9N2
Punica granatum L.	Antiviral	HSV-1 ve İnfluenza virüsü
Salvia officinalis L.	Antiviral	SARS-CoV ve HSV-1
Stachys schtschegleevii Sosn.	Antiviral, antienflamatuvar	SARS-CoV-2
Lentinula edodes mycelia (Berk) Pegler	Antiviral, antienflamatuvar	SARS-CoV
Grifola frondosa (Dicks.) Gray	Antiviral, antienflamatuvar, antikarsinojenik	SARS-CoV
Ganoderma lucidum (Curtis) Karst.	Antiviral, antienflamatuvar	SARS-CoV
Inonotus obliquus (Ach.ex Pers.) Pilat	Antiviral, antienflamatuvar, antikarsinojenik	SARS-CoV

SONUÇ

SARS-CoV-2 kaynaklı Covid 19 pandemisi için yoğun olarak devam eden farmasötik ürün geliştirme çalışmalarında, bileşimlerinde bulunan potent antiviral biyoaktif bileşiklerin SARS-CoV-2`ye karşı etkililiği nedeniyle bitkisel kaynakların ve mantarların dikkate değer olduğu düşünülmektedir. Zaman zaman bu tür doğal kaynakların maliyet etkin ve özellikle enfeksiyonların yayılmasını önleyici koruyucu preparatlar olarak kullanımının daha kolay yaygınlaşacağı göz önüne alındığında bu alanda çalışmaların arttırılmasının faydalı olacağı, yapılan çalışmalarda, bitki ve mantarlardan elde edilen aktif bileşenlerin, antiviral özellikleri yanında antienflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle viral patogenez için alternatif ve/veya tamamlayıcı tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir. Günümüzde virüs kaynaklı sağlık tehditlerine karşı terapötik tedavilerin geliştirilmesi önemli bir ihtiyaç olduğu, doğal kaynakların etkilerinin, erişimleri ve maliyetlerinin değerlendirilerek potansiyel ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilmelerine yönelik çalışmaların alana katkı sunacağı ve yeni moleküllerin keşfi yönünden kayda değer olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. Infect. Dis. Poverty. 2020; 9:29.

[2] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int. J. Biol. Sci. 2020; 16: 1686–1697.

[3] Siddiqui AJ, Jahan S, Ashraf SA, Alreshidi M, Ashraf MS, Patel M, et al. Current status and strategic possibilities on potential use of combinational drug therapy against COVID-19 caused by SARS-CoV-2. J. Biomol. Struct. Dyn. 2020; 1–14.

[4] Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk. J. Med. Sci. 2020; 50: 549–556.

[5] Siddiqui AJ. Plants-derived Biomolecules as potent antiviral phytomedicines: New insights on ethnobotanical evidences against coronaviruses. Plants 2020; 9(9): 1244.

[6] Rangsinth P, Sillapachaiyaporn C, Nilkhet S, Tencomnao T, Chuchawankul S. Mushroom-derived bioactive compounds potentially serve as the inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: An in silico approach. Journal of traditional and complementary medicine 11. 2021; 158-172.

[7] Sytar O, Brestic M, Hajihashemi S, Skalicky M, Kubeš J, Lamilla-Tamayo L, et al. COVID-19 Prophylaxis efforts based on natural antiviral plant extracts and their compounds. Molecules. 2021; 26: 727.

[8] Mazraedoost S. Covid-19 treatment by plant compounds. Advances in applied nanobiotechnologies 2020; 2(1): 23-33.

[9] Mousavi SM, Hashemi SA, Parvin N, Gholami A, Ramakrishna S, Omidifar N, et al. Recent biotechnological approaches for treatment of novel COVID-19: From bench to clinical trial. drug metabolism reviews; 2020:1-75.

[10] Kim HY, Eo EY, Park H, Kim YC, Park S, Shin HJ, et al. Medicinal herbal extracts of Sophorae radix, Acanthopanacis cortex, Sanguisorbae radix and Torilis fructus inhibit coronavirus replication in vitro. Antivir Ther. 2010; 15(5): 697-709.

[11] Prasad A, Muthamilarasan M, Prasad M. Synergistic antiviral effects against SARS-CoV-2 by plant-based molecules. Plant cell reports 2020; 39: 1109–1114.

[12] Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Wang Q, Nanua S, Hershenson MB, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. Antiviral research. 2012; 94(3): 258-71.

[13] Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Wang Q, Nanua S, Hershenson MB, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. Antiviral research. 2012; 94(3): 258-71.

[14] Huang SD, Zhang Y, Chen D, Hao X. A new Amaryllidaceae alkaloid from the bulbs of Lycoris radiata. Chinese journal of natural medicines. 2013; 11(4): 406-410.

[15] Liu Y, Chen MH, Guo Q, Lin S, Xu C. Antiviral glycosidic bisindole alkaloids from the roots of Isatis indigotica. Journal of asian natural products research. 2015; 17: 689-704.

[16] Ryu YB, Jeong HJ, Kim HJ, Kim YM, Park, J. Biflavonoids from Torreya nucifera displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. Bioorganic & medicinal chemistry. 2010; 18(22):7940-7947.

[17] Li S, Chena C, Zhang H, Guoa H, Wang H, Wang L, et. al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral research. 2005; 67(1):18-23.

[18] Al-Snafi AE. Constituents and pharmacology of Onopordum acanthium. OSR journal of pharmacy. 2020; 10(3):7-14.

[19] Zhao LZ, Ma N, Zhong Y, Yang, Z. Antiviral effect of emodin from Rheum palmatum against Coxsakievirus B5 and human respiratory syncytial virus in vitro. J. Huazhong Univ. Sci. Technol. 2015; 35(6): 916-922.

[20] Yao J, Zhang H, Ma L, Mu X, Wang Y, et. al. Effect of traditional Chinese medicine Bupleurum in the treatment of influenza A (H1N1). Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2018; 31: 1713-1715

[21] Karamoddini MK, Emami SA, Ghannad MS, Sani EA, Sahebkar A. Antiviral activities of aerial subsets of Artemisia species against Herpes simplex virus type 1 (HSV1) in vitro. Asian biomedicine. 2018; 5(1): 64-68.

[22] Chen X, Wang Z, Yang Z, Wang J. Houttuynia cordata blocks HSV infection through inhibition of NF-κB activation. Antiviral research. 2011; 92(2): 341-345.

[23] Cieślińska, M. Application of thermo- and chemotherapy in vitro for eliminating some viruses infecting Prunus sp. fruit trees. Journal of fruit and ornamental plant research. 2007; 15: 117-124.

[24] McCutcheon AR, Roberts TE, Gibbons E. Antiviral screening of british columbian medicinal plants. Journal of ethnopharmacology. 1995; 49(2): 101-110.

[25] Ji P, Chen C, Hu Y, Zhan Z, Pan W, Li ER, et. al. Antiviral activity of Paulownia tomentosa against enterovirus 71 of hand, foot, and mouth disease. Biol Pharm Bull. 2015; 38(1):1-6.

[26] Harris JC, Cottrell S, Plummer S, Lloyd S. Antimicrobial properties of Allium sativum (garlic). Applied microbiology and biotechnology. 2001; 57: 282-286

[27] Shahzad F, Anderson D, Najafzadeh M. The antiviral, anti-inflammatory effects of natural medicinal herbs and mushrooms and SARS-CoV-2 infection. Nutrients. 2020; 12(9): 2573.

[28] Santoyo S, Ramírez-Anguiano AC, Aldars-García L, Reglero G, Soler-Rivas C. Antiviral activities of Boletus edulis, Pleurotus ostreatus and Lentinus edodes extracts and polysaccharide fractions against Herpes simplex virus type 1. J. Food Nutr. Res. 2012; 51: 225–235.

[29] Zhao C, Gao L, Wang C, Liu B, Jin Y, Xing Z. Structural characterization and antiviral activity of a novel heteropolysaccharide isolated from Grifola frondosa against enterovirus 71. Carbohydr. Polym. 2016; 144: 382–389.

[30] Li Z, Liu J, Zhao Y. Possible mechanism underlying the antiherpetic activity of a proteoglycan isolated from the mycelia of Ganoderma lucidum in vitro. BMB Rep. 2005; 38: 34-40.

[31] Raut KK. Mushroom: a potent source of natural antiviral drugs. Applied Science and technology Annals. 2020; 1(1): 81–91.

[32] Lindequist U, Niedermeyer THJ, Julich W. The pharmacological potential of mushrooms. eCAM. 2005; 2(3): 285–299.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 41-51

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

ETNOBOTANİK ÇALIŞMALAR VE BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERE GENEL BİR BAKIŞ

Golshan ZARE, İ. İrem TATLI ÇANKAYA*

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD, Sıhhiye-Ankara.

elmek*: itatli@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi: 29.03.2021 / Kabul tarihi: 31.03.2021

ÖZET

Bitkiler, insanoğlunun varoluşundan bu yana hastalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde kullanılmıştır. İnsanlar genel olarak bitkileri beslenme, barınma, ısınma, hayvan yemi, boya, tarım, müzik aleti, çocuklar için oyuncak yapımı vb. birçok amaçla kullanmaktadır. Binlerce yıldır süregelen bitki-insan ilişkisinin gözlenmesi ve değerlendirilmesi sonucu olarak ortaya çıkan etnobotanik çalışmalar, nesilden nesile aktarılarak günümüze kadar ulaşan bu bilgileri, modern tüketim toplumunun baskısıyla yok olmadan derlemek ve bilimsel bir çerçevede değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Anadolu toprakları coğrafik, tarihsel ve kültürel olarak bu konuda özel bir konuma sahiptir. Dolayısıyla ülkemizde yetişen tıbbi bitkilerin kullanıldığı halk ilacı çalışmalarından yola çıkılarak bitkisel tıbbi ürünlerin geliştirilmesi ve fitofarmakoterapi uygulamalarında kullanılması önem arz etmektedir. Tıbbi amaçla kullanılacak bitkisel kaynaklı ürünlerin kalite, etkililik ve güvenlilik unsurlarını bünyesinde taşıması gerekir. Bu amaçla, derlemede etnobotanik çalışmaların kapsamı ve bitkisel tıbbi ürünlerin geliştirilmesinde önemli olan bazı terimler ve kriterlere yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Anadolu, Etnobotanik, Tıbbi bitkiler, Bitkisel tıbbi ürünler, Fitofarmakoterapi

ETNOBOTANICAL STUDIES AND GENERAL OVERVİEW ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

ABSTRACT

Plants have been used in the prevention or treatment of diseases since the existence of man. People generally uses plants for many purposes such as nutrition, shelter, warming, animal feed, paint, agriculture, musical instruments, toys for their children, etc. Ethnobotanical studies, which emerged as a result of the observation and evaluation of the plant-human relationship that has been going on for thousands of years, are carried out in order to compile this information, which has been passed down from generation to generation, without disappearing under the pressure of modern consumer society and to evaluate it in a scientific framework. Anatolia has a special position in this regard geographically, historically and culturally. Therefore, it is important to develop herbal medicinal products based on folk medicine studies in which medicinal plants grown in our country are used in phytopharmacotherapy applications. Plant-based products to be used for medicinal purposes must have quality, efficacy and safety factors within. For this purpose, the scope of ethnobotanical studies and some terms and criteria that are important in the development of herbal medicinal products are included in the review.

Keywords: Anatolia, Ethnobotany, Medicinal plants, Herbal medicinal products, Phytopharmacotherapy

GİRİŞ

Bitkiler, insanoğlunun varoluşundan bu yana hastalıkların önlenmesinde veya tedavi edilmesinde kullanılmıştır. Binlerce yıldır süregelen bitki-insan ilişkisinin gözlenmesi ve değerlendirilmesinin sonucu olarak ortaya çıkan etnobotanik çalışmalar, nesilden nesile aktarılarak günümüze kadar ulaşan bu bilgileri, modern tüketim toplumunun baskısıyla yok olmadan derlemek ve bilimsel bir çerçevede değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Bu çalışmalar, antropoloji, arkeoloji, ekoloji, farmasötik botanik, halk bilimi, sanat tarihi gibi birçok farklı disiplin tarafından ve yörede bitkileri kullanan halkla birebir gerçekleştirilen görüşmelerin kayıt altına alınmasıyla gerçekleştirilmektedir [1].

Kuzey Irak'ta yer alan Şanidar Mağarası'nda ortaya çıkartılan Neanderthal mezarlar içinde bulunan bitki örnekleri, Anadolu insanının Yontmataş (Paleolitik) çağından beri bitkileri tedavi maksadıyla kullandığını göstermektedir. Bu mezarların içinde civanperçemi, kanarya otu, gül hatmi, ebegümeci ve deniz üzümü gibi çeşitli bitkilerin varlığı tespit edilmiştir. Ninova kitaplığında saklanmış tabletler de, M.Ö. 3000 yıllarına kadar uzanan ve Mezopotamya'da kurulan; Sümer, Akad ve Asur uygarlıklarında tedavinin rahip hekimler tarafından büyü ve ilaç yardımıyla yapıldığını ve ilaçların önemli bir kısmını bitkisel drogların oluşturduğunu göstermektedir. Anadolu topraklarında bu konudaki ilk kaynak ise birinci yüzyıla tarihlenmektedir. Günümüzde Adana ili sınırları içerisinde yer alan Anavarza kentinde doğan Dioscorides, tıp eğitimini tamamladıktan sonra orduda doktor olarak görev almıştır. Doğu ülkeleri ile birlikte Anadolu'yu gezmiş ve topladığı

bilgileri ile “Peri hyles iatrikes” (İlaçlar Bilgisi) adlı eserini Grekçe yazmıştır. Latinceye “De Materia Medica” ismiyle çevrilmiş olan eseri beş kitaptan oluşmaktadır. Eserlerinde toplamda 600 kadar bitkinin tarifi verilmekte ve tedavi özellikleri anlatılmaktadır. Eserde temel olarak tıbbi bitkilere yer verilmiş olmasının yanında yiyecek olarak kullanılan veya zehirli bitkiler de yer almaktadır [2,3].

Türkiye coğrafik, tarihsel ve kültürel olarak bu konuda özel bir konumda olup özellikle İran-Turan, Akdeniz ve Avrupa-Sibirya olarak bilinen üç fitocoğrafik bölgenin kesişiminde yer alması sonucunda oldukça zengin bir bitki örtüsüne sahiptir. Bunun yanında, iklim farklılıkları, topografik ve jeolojik çeşitlilik, 0-5000 m arasında değişen yükseklik farklılıkları ve farklı habitatları barındırması gibi nedenlerle, bitki zenginliği açısından, dünyada ılıman iklim kuşağındaki ülkelerin başında gelmektedir. Ayrıca Anadolu’nun Avrupa ve Asya kıtaları arasında köprü konumunda olması, buna bağlı olarak iki kıta arasında karşılıklı bitki göçleri ve Anadolu Diyagonali’nin doğusu ve batısı arasındaki ekolojik çeşitlilik de ülkemizin florasına yansımıştır. Ülkemizdeki bitki türlerinin üçte bir endemiktir ve sadece bu topraklarda yetişmektedir. Ekolojik çeşitliliğin diğer bir nedeni ise bu topraklar üzerinde yaşamış birçok uygarlığın varlığı ve bunun getirmiş olduğu çok zengin bir kültürel birikime sahip olmasıdır [4].

Etnobotanik çalışmalarda, çok eski medeniyetlerden bugüne kadar kuşaktan kuşağa aktarılarak gelen bitkilerin kullanılışlarının tarihsel gelişimleri ve halkın deneme-yanılma-izleme yoluyla tecrübe kazanarak tıbbi amaçla kullandığı bitkiler araştırılmaktadır. Eski çağlardan günümüze ulaşan Hitit yazıtları, Mısır papirüsleri ve daha birçok kaynak kitaplarda da tıbbi bitkilerin kullanımlarından bahsedilmiş, bitkilerin yerel adları ve kullanım şekillerine yer verilmiştir. Tedavi edici olarak yararlanılmasının yanı sıra bitkilerin başta gıda olmak üzere, baharat, boyar madde, yakacak, yapı malzemesi, süs eşyası, büyü, nazar gibi inançsal amaçlı vb. kullanımları da yaygındır. Ancak etnobotanik bilgiye sahip ve araştırmalarda bilginin esas alınması gereken grup olan kırsal nüfus son 30 yılda ciddi anlamda kentlere kaymıştır. Bitkiler ile ilişkilisi en derin ve güçlü olan kesimin kent yaşamına geçmesi sonucunda hareketli ve değişken yapıda olan bu geleneksel bilgiler taşınmakta, sonuçta o bölgelerde ihtiyaç duyulmaması nedeniyle unutulmaktadır [1,3]. Zaman içerisinde bu bilgiye sahip kişiler ve kuşaklar giderek azalmakta ve hatta yok olmaktadır. Bu nedenle etnobotanik bilgilerin yok olmadan bilimsel olarak geçerli bir şekilde kayıt altına alınması büyük önem taşımaktadır [3]. Etnobotanik araştırmalar, seçilen alanlardaki insanlarla görüşmeyi, bahsi geçen bitkilerin, bilgi alınan kişiler ile birlikte belirlenmesini ve örneklenmesini gerektirmektedir. Bu tür çalışmaların önündeki en büyük engel veya engellerden birisi uzun vadeli ve masraflı çalışmalar olmasıdır. Bu tür araştırmaların aynı zamanda disiplinler arası bir alan olduğu da dikkate alınmalıdır [1]. Çalışmanın çoğunlukla alanında deneyimli ve uzman kişilerden oluşan bir ekip oluşturularak ve ekip içerisinde kadın ve erkek olmak üzere her iki cinsiyetten kişilerin yer alması önem teşkil etmektedir [3]. Bilginin toplanmasında görüşülen kişilerin çeşitliliği bilgi zenginliği arttırmaktadır. Bunun nedeni kişilerin yaşam şekilleri ile bitkilere olan ihtiyacının değişmesidir. Örneğin bir çoban ile köydeki evinde ve bahçesinde çalışan bir kadının ya da tarlada çalışan bir adamın bitkilere olan

ihtiyaçları ve bitkileri kullanım şekilleri değişiklik göstermektedir. Çünkü temelde herkes çevresindeki bitkilerden yararlanmaktadır [1]. Çalışmalarda kullanılan yöntemler incelendiğinde aralarında katılımcı yöntemi, serbest listeleme yöntemi, katılımcı gözlem yöntemi gibi birçok yöntem kullanılsa da en yaygın kullanılan bilgi toplama tekniği yüz yüze görüşmelerdir [5].

Etnobotanik araştırmalarda, araştırmanın başarılı olabilmesi için araştırmacının iki temel özelliğe sahip olması gerekmektedir. İlki araştırmacının bilgi veren kişiler ile güven ilişkisi kurabilmesi [3,5], ikincisi ise araştırılanların gözünden doğa ile insan arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Toplanan bilginin kalitesi ise araştırmacının bilgi aldığı insanlar ile kurduğu iyi ilişkiler ve araştırmada gözlemlenen durumlarda yargılamadan özgür olma yeteneğine bağlı olmaktadır [5]. Diğer botanik saha çalışmalarında olduğu gibi bilimsel bitki teşhisi etnobotanik araştırmalarının da temel kısımlarından birisini oluşturmaktadır [1]. Bilimsel bitki teşhisi iki bilgi kümesi (bilimsel ve geleneksel bilgi) arasındaki hayati bağlantıyı sağlamaktadır. Bunun için saha çalışmaları sırasında tam bir bitki (kök, gövde, yaprak, çiçek ve mümkünse meyve) örneğinin toplanması ve alanında uzman kişiler tarafından bilimsel olarak isimlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca teşhisleri yapılan bitki örneklerinin şahit örnek olarak hazırlanması gerekmektedir [6]. Bu şahit örnekler herbaryum adı verilen kurutulmuş bitki koleksiyonlarında muhafaza edilmektedir. Böylece diğer araştırmacıların çalışmada bahsi geçen bitkilere daha sonraki zamanlarda ulaşmasını mümkün kılmaktadır [2]. Bir bitki için yöresel isimlerin bölgelere göre değişiklik göstermesi nedeniyle de o bitki için tüm dünyada aynı anlama gelen bilimsel isminin verilmesi etnobotanik bilginin gerçek bir değere sahip olmasını mümkün kılmaktadır [1]. Prof.Dr. Turhan Baytop tarafından hazırlanan "Türkçe Bitki Adları Sözlüğü" bitkilerin yöresel isimlerinin bilimsel karşılıklarını belirlemek için ülkemizde yazılmış önemli eserlerden birisidir [1,7].

Ülkemizde etnobotanik ve halk ilacı araştırmaları Cumhuriyet döneminden sonra başlamış olmakla beraber [2] bilimsel geçerliliği olan araştırmalar son 40 yıl içerisinde gelişme göstermeye başlamıştır. Ancak bir etnobotanik araştırmada yer alan ve yeni çalışmalarda kullanılabilir nitelikte olan veriler ise özellikle son 20 yıl içerisinde artmıştır [4]. Etnobotanik çalışmalar ile insan bitki ilişkisinin bir basamağını oluşturan halk ilaçları tedavide kullanılan bitkilerin esasını oluşturmaktadır [3]. Günümüzde kullanılan birçok ilaç etken maddesinin (morfin, kodein, salisin, efedrin, atropin, artemisinin gibi) keşfinin de etnobotanik çalışmalar sonucunda ortaya çıkarılmış olduğu unutulmamalıdır [1].

Türkiye'nin tıbbi bitkilerinden yararlanma olanaklarını araştırmak ve bu alanda yapılan çalışmaları tanıtmak amacıyla 1976 yılından beri "Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı" ismi altında da memleketimizde ulusal toplantılar yapılmaktadır. Her ne kadar gelişen modern tedavi kavramı içerisinde antibiyotikler, kortikosteroitler gibi geniş farmakolojik etki profiline sahip sentetik ilaçlar pazarda yer alsa da, günümüzde 70.000'den fazla bitkiden tedavide yararlanılmakta, hızla gelişen kimya ve farmakoloji tekniklerinin sağladığı olanaklarla yapısı ve etkinliği kanıtlanan moleküller ile doğal kaynaklı ilaçlar pazara sunulmaya başlamıştır [1].

Ülkemizde 12.500 civarında bitki taksonu yetişmekte olup, bu açıdan Avrupa kıta florasındaki sayıya denk bir zenginlik ortaya çıkmaktadır. İtalya'da 5.600, Yunanistan ve İspanya'da 5.000'er, Fransa'da 4.500, Bulgaristan'da 3.650, Almanya'da 2.500, İngiltere'de 2.000, Norveç'te 1.715 bitki türü bulunurken, bu ülkelerin çoğunda aynı tür bitkiler yetişmektedir. Yaklaşık üçte biri endemik olan ülkemiz florasında, 2.320 kadar bitki türü sadece coğrafik bölgelerimize hastır; geri kalan 1.380 kadar endemik takson ise birden fazla coğrafik bölgede yayılış gösterirken, tüm Avrupa kıtasındaki endemik takson sayısı 2.750 kadardır. Türkiye haricinde, Avrupa'nın en çok endemik bitkisine sahip ülkesi Yunanistan, 800 endemik bitkiye sahiptir. İsviçre'de bulunan endemik bitki türü ise sadece 1'dir. Endemizm oranı yüksek bu floristik çeşitlilik ülkemizin sahip olduğu ve sahip çıkılması gerek en önemli değerlerindendir [1].

Dünyada tıbbi olarak kabul edilen, etkinliği kanıtlanmış, farmakope ve monograflarda yer alan pek çok tür Anadolu'da doğal olarak yetişmekte, bazılarının ise kültürü yapılmaktadır. Ülkemiz, bitkisel ürünleri tarladan başlayarak üretecek, yeni ürünler geliştirerek piyasaya sunabilecek yeterli insan gücü, bilgi birikimi ve teknolojiye sahiptir. Sahip olduğu biyolojik zenginliklerini kaybetmeden, gelişimine devam etmesi için halkın koruma bilincini geliştirecek şekilde eğitilmesi, özellikle gelecek nesillerin biyolojik çeşitliliğe ve doğal kaynaklara sahip çıkması için büyük önem taşımaktadır. Biyolojik çeşitlilik doğal bir bütünlük gösterdiğinden, korunurken içerdiği sistemlerin hepsi korunmalı ve sağlayacağı yararlar konusunda toplum eğitim yoluyla bilinçlendirilmelidir. Sürdürülebilir kalkınma ile türlerin ve habitatların korunmasının ilişkisi vurgulanmalıdır. Ayrıca, ekolojik dengeyi korumak için tıbbi bitki kültürü yapılmalıdır. Kaliteli ve standardize ürün elde etmek ve tıbbi/aromatik bitkilerin pazar olanaklarının arttırılabilmesi için, ıslah edilmiş bitki türlerinin geliştirilmesi, bu bitkilerin yetişeceği uygun ekolojik şartların belirlenmesi, bitkilerin iyi tarım uygulamaları doğrultusunda yetiştirilmesi, doğru zamanda toplanması ve saklanması gerekmektedir. Bitkilerin yetiştirildiği yer, iklim, yetiştirme ve işleme koşulları gibi çok sayıda etkene bağlı olarak bileşimleri büyük oranda değişiklik gösterebilmektedir. Üretilecek bitkilerin ve bitkisel tıbbi ürünlerin Farmakope kalitesinde ve dünya standartlarında olması gerekmektedir. Çünkü bitkisel tıbbi ürünler/bitkisel ilaçlar için kalite, etkinlik ve güvenlilik olmazsa olmaz özelliklerdir. Bitkisel tıbbi ürün eldesinin her adımında kalite kontrolü yapılmalıdır. İyi Tarım Uygulamaları GAP/GACP (Good Agricultural Practices); İyi Üretim Uygulamaları GMP (Good Manufacturing Practice); İyi Laboratuvar Uygulamaları GLP (Good Laboratory Practices) ve İyi Klinik Uygulamaları GCP (Good Clinical Practice) gibi uluslararası alanda kabul gören kontrol mekanizmaları bitkisel tıbbi ürün üretimi kontrol altında tutularak ve pazarlama sonrasında da gözetim çalışmaları ile kalite artırılmalıdır [8-10].

Tıbbi bitkilerden yararlanarak hastalıkları tedavi etmek her ne kadar Uzakdoğu ülkelerinde daha yaygın gözlense de, batı toplumlarında bitkisel tıbbi ürün ticareti giderek yükselen bir pazar haline gelmiştir. Endüstri analiz raporlarına göre, küresel bitkisel tıbbi ürün pazarının 2019-2026 yılları arasında tahmini yıllık büyüme hızının %8.5 olacağı öngörülmektedir. 2027 yılında, yıllık %8.2

büyüme hızı ile 230.73 milyar dolara ulaşması beklenen takviye edici gıda pazarı, bu değer ile küresel pazarın en üst sırasında yer almaktadır. Vitamin ve mineraller 39.61 milyar dolar gelir ile takviye edici gıda pazarının en büyük grubunu teşkil etmektedir. Ülkeler açısından bakıldığında ise takviye edici gıda piyasasında en büyük pazar payını Kuzey Amerika ülkeleri (%37) alırken, daha sonra Avrupa ülkeleri (%33) ve Japonya (%18) gelmektedir.

Tıbbi amaçla kullanılacak ürünlerin kalite, etkililik ve güvenlilik unsurlarını bünyesinde taşıması gerekir. Bir ürün ancak bu unsurları tamamladıktan sonra "tıbbi" olabilme özelliğini kazanabilir. Dolayısıyla, etkin bir tedavi uygulaması için gerekli olan dozun sürekli olarak sağlanması gerekmektedir. Bir maddenin tedavi edici ve öldürücü etkisi arasındaki en önemli fark "miktarıdır". Öyleyse bitkisel tıbbi ürünlerde de doz çok önemlidir. Tıbbi bitkilerin içindeki etken madde miktarının her bir farmasötik formda eşit olarak sağlanabilmesi ve tıbbi ürünün etkinliğinin sürdürülebilirliği için muhakkak standardize edilmesi ve standardize bitki ekstrelerinin oluşturulması, ayrıca elde edilen ürünün stabilitesinin belirlenmiş olması, farmakolojik ve klinik bulguların yanı sıra toksikolojik verilerin de saptanmış olması gerekmektedir.

Bilimsel olarak tanımlanmış, doğru ve en etkili bitkinin uygun zamanda toplanmış olması ve doğru kısmının kullanılması, taze kullanılacak bitkinin çürümeden kullanılması, kurutulacak veya işlemden geçirilecekse hasat edilen yere yakın ve uygun şekilde kurutma yapılması, üretim yönteminin uygunluğu, uluslararası standartlara uygun geçerli bir yöntem olması ve sürdürülebilir miktarda üretilmesi, bitkisel içeriğin ayarlanması, etkili bileşenlerin ve farmakolojik özelliklerinin belirlenmesi ve standardizasyonu, klinik çalışmalar ile ilgili detaylı bulguların toplanması, standardize bitkisel esktrenin bitkisel tıbbi ürün olma yolunda doğru parametreler ile formüle edilmesi, istenmeyen madde miktarlarının ve varsa toksik etkilerinin belirlenmesi, mikrobiyolojik kriteler ve kontaminasyon parametrelerinin değerlendirilmesi, stabilite testlerinin yapılmış olması, yeterli ve uygun bir üretim tesisi, personel sayısı ve dokümantasyon içeriğine sahip olunması ile "bitkiden ilaca giden yolda" kalite, etkililik ve güvenlilik değerleri sağlanmış olacaktır. Bir ürün ancak tüm bu kriterler sağlandığında "tıbbi" olabilme özelliğini kazanacaktır.

Dünyanın pek çok ülkesinde, bitkiler, geçmişten bugüne, geleneksel gıda formlarında, takviye edici gıda veya bitkisel ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporlarına göre, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan nüfusun %80'i temel sağlık ihtiyaçları için bitkisel kökenli geleneksel ilaçlara ihtiyaç duymaktadırlar. Hekime ve/veya ilaca ulaşmanın zor olduğu bazı ülkelerde (Afrika, bazı Asya ve Güney Amerika Ülkeleri gibi) bitkiler atadan gelen bilgilerle daha çok halk ilacı olarak kullanım görmekte ve konvansiyonel ilaçlar ile karşılaştırılabilir oranda tedavi edici değere sahip olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise daha çok takviye edici gıda formunda bulunmaktadır. ABD'de üreticilerin gıda desteklerini üretip satabilmesi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (American Food and Drug Administration-FDA)'nden izin alması gerekmez. Bu durumda üretici, ürünlerinin kaliteli ve güvenli olmasından sorumludur. Bitkisel ilaçların ve fitofarmakoterapinin uygulandığı Avrupa'da, Avrupa Bilimsel Fitoterapi

Kooperatifi (European Scientific Cooperative for Phytotherapy-ESCOP) ile Almanya Sağlık Bakanlığı E Komisyonu tarafından çok sayıda bitkisel drog monografı hazırlanmıştır. Bitkisel ilaçların tanınması Almanya dışındaki Avrupa ülkelerinde de artış gösterdiğinden, bitkisel ilaçlar için üye ülkelerde uygulanabilecek değerlendirme kriterlerinin harmonizasyonunu sağlamak üzere Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) çalışmalar yapmaktadır. Bitkisel ilaçlarla ilgili düzenlemeleri yapmak üzere Committee on Herbal Medicinal Products- (HMPC) yani bitkisel tıbbi ürünler ilgili çalışma grubu oluşturulmuştur [11,12]. Türkiye'de ise bitkisel ürünlerin hazırlanması ve pazara sunulmasına ilişkin değerlendirmeler T.C. Sağlık Bakanlığı ve T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın kendi mevzuatlarına göre farklı uygulamalar şeklinde yürütülmektedir. Takviye edici gıdalardan sorumlu Bakanlık, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'dır. Buna karşılık, Sağlık Bakanlığı tarafından 6 Ekim 2010 tarihinde yayımlanan "Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler (GBTÜ) Yönetmeliği" ile insan sağlığını koruyucu, tedavi edici etkileri olan ve geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel preparatların ruhsatlandırılması T.C. Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluğundadır. GBTÜ Yönetmeliği'ne göre, Türkiye'de ve Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde en az 15 yıl, diğer ülkelerde en az 30 yıl kullanılan tıbbi bitkilerden elde edilen bitkisel tıbbi ürünler için klinik çalışma zorunluluğu bulunmamaktadır [13].

Bitkisel tıbbi ürünlerde yer alan standart tıbbi bitki/bitkisel drog ve standardize bitki ekstrelerinin hazırlanmasında ve tıbbi bitkilerin kullanılma potansiyellerinin bildirilmesinde Eczacılık Fakültelerinin Farmasötik Botanik ve Farmakognozi Anabilim dalları çalışmalar yürütmektedir. Bu konularla ilgili olarak yapılmış çok sayıda tez çalışması ve etki faktörü yüksek dergilerde yayımlanan makaleler mevcuttur. Bu çalışmaların, ilgili kurumlar, özel sektör ve üreticilerle koordineli olarak projelendirilerek sürdürülmesi de önemlidir.

İnsanoğlu, bitkileri daha iyi tanıdıkça, farklı hastalıkların tedavisinde farklı bitkileri kullanmaya başlamıştır. Bunun sonucu olarak **fitoterapi**, yani en genel anlamda "bitkilerle yapılan tedavi" ortaya çıkmıştır. Geleneksel bir yaklaşım ile hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi bitkileri (bitkisel drogları) kullanarak tedaviyi gerçekleştirmektir.

Fitofarmakoterapi ise hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi bitkilerden ve onların etkin maddelerini taşıyan kısımlarından veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünlerinden hareketle standardize edilmiş farmasötik formlar (tablet, kapsül, tentür vb.) kullanarak yapılan çağdaş uygulamaya verilen isimdir.

Geçmişten günümüze bitkilerin tedavi amacı ile kullanımları sırasında kullanılan terimler ise aşağıda sıralanmıştır [14]:

Gıda olarak tüketilen bitkiler: Geleneksel gıda formlarında, daha sağlıklı yaşamak veya şifa bulmak amacıyla tüketilen besinlerdir.

Fonksiyonel (Özel beyanlı) gıdalar: Besleyici etkilerinin yanı sıra, bir veya daha fazla etkili bileşene bağlı olarak sağlığı koruyucu, düzeltici ve/veya hastalık riskini azaltıcı etkiye sahip olup bu etkileri bilimsel ve klinik olarak ispatlanmış gıdalardır.

Takviye edici gıdalar: Beslenmeyi takviye etmek amacıyla vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit, gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstrelerinin, tek başına veya karışımlarının, kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünlerdir.

Nutrasötikler: Sağlığı koruyucu veya tedaviye destek olmak için kullanılmak üzere hazırlanan, bir gıdada biyolojik olarak etkili olduğu kabul edilen bir bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde ve gıdada bulunduğundan daha yüksek miktarda içeren preparatlardır.

Fitoterapi uygulamaları içinde bitkiler ve/veya bitkisel droglar ve bunların ilaç olarak kullanım şekilleri aşağıda verilmiştir.

Tıbbi bitki: DSÖ'ye göre, bir veya daha fazla organıyla tedavi edici veya hastalıkları önleyici olabilen veya herhangi bir kimyasal-farmasötik sentezin öncüsü olabilen bitkilerdir [11].

Bitkisel drog: Avrupa Farmakopesi'nde, bitkisel drog, ham halde, genellikle kuru, bazen taze, bütün, parçalanmış veya kesilmiş bitkiler, algler, mantarlar, likenler ve özel bir işlemden geçmemiş bazı salgı ürünleri olarak tanımlanır [15].

Bitkisel (drog) preparat(ı): Avrupa Farmakopesi ve GBTÜ Yönetmeliği'ne göre, bitkisel drogların ekstraksiyon, distilasyon, sıkma, fraksiyonlama, saflaştırma, yoğunlaştırma veya fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş olan ufalanmış veya toz edilmiş bitkisel droglar, tentürler, ekstreler, uçucu yağlar, özsular, sıkılarak elde edilen usareler ve işlenmiş eksudatlar halindeki preparatlardır [13,15].

Ekstre: Ham doğal materyalin veya kimyasal karışımın bir çözücü ile tüketilmesi ve çözücünün tümüyle veya kısmen uzaklaştırılması yoluyla hazırlanan koyu kıvamlı özdür (özüt, ekstrakt). Genellikle kuru bitkisel veya hayvansal droglardan elde edilen sıvı, katı veya yarı-katı kıvamda yoğun preparatlardır. Ekstreler 3'e ayrılır:

- **Sıvı ekstre:** Bir kısım kütlesi veya hacmi orijinal kuru drogun bir kısım kütlesine eşdeğer akışkan preparatlardır.
- **Kuru ekstre:** Üretim sonunda çözücünün uçurularak uzaklaştırıldığı katı preparatlardır. Kuru madde içeriği genellikle %95'den az değildir.
- **Yumuşak ekstre:** Sıvı ya da katı ekstreler arasında bir kıvama sahip preparatlardır. Üretimde kullanılan çözücünün kısmen buharlaştırılması ile elde edilir. Kuru bakiye oranı genellikle kütlesinin %70'inden az değildir.

Tentür: Maserasyon, perkolasyon veya valide edilmiş başka bir uygun yöntemle ve uygun konsantrasyonda alkol kullanılarak hazırlanan preparatlardır.

Bitki çayları: Avrupa Farmakopesi'ne göre, ağızdan kullanım için dekoksiyon, infüzyon veya maserasyon ile hazırlanarak kullanılan bir veya birden çok drogdan ibaret preparatlardır [16].

İnfüzyon (demleme): Bitki veya bitki karışımı üzerine kaynatılmış ve belli bir dereceye soğutulmuş su ilave edilir, 5-10 dk. demlenir, süzülür, sıcak veya soğuk içilir. Bu yöntem bilhassa uçucu yağ ihtiva eden droglarda ve toprak üstü kısım (herba), yaprak, çiçek gibi kısımları kullanılan bitkilerde uygulanır [16].

Dekoksiyon (kaynatma): Bitki veya bitki karışımının üzerine soğuk su ilave edilir, 5-10 dk. kaynatılır, birkaç dk. demlenir, süzülür, sıcak veya soğuk içilir. Bilhassa kök, kabuk, odun gibi sert kısımları kullanılan bitkilerde uygulanır [16].

Maserasyon (ıslatma, bekletme): Bitki veya bitki karışımının üzerine soğuk su ilave edilir, birkaç saatten bir-iki güne kadar değişen sürede oda sıcaklığında bekletilir (arada sırada çalkalamak veya karıştırmak faydalıdır), süzülür, soğuk olarak veya ısıtılarak içilir. Bilhassa keten, hatmi, ebegümeci, salep gibi müsilajlı droglarda kullanılır [16].

Tıbbi yağlar: 10 kısım kuru drogun 100 kısım zeytinyağı veya uygun sabit yağlar içinde iki hafta kadar güneşte tutulması ve sonra süzülmesi ile elde edilen yağlardır.

Bitkisel tıbbi ürün: GBTÜ Yönetmeliği'nde, etkin madde olarak yalnızca bir veya birden fazla bitkisel drogu, bitkisel preparatı ya da bu bitkisel preparatlardan bir veya bir kaçının yer aldığı karışımları ihtiva eden tıbbi ürünler; Avrupa Farmakopesi'nde de benzer şekilde, etkin maddeleri bir veya daha fazla sayıda bitkisel drogtan veya bitkisel drog preparatlarının kombinasyonundan oluşan uygun bir farmasötik formda ve belirli bir dozda hazırlanmış ağızdan kullanılan tıbbi ürünler olarak tanımlanır [13].

Geleneksel bitkisel tıbbi ürün: Bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az on beş yıldır, diğer ülkelerde ise otuz yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarlardır [13].

Bitkisel ilaç: Hastalıkları tedavi etmek veya hastalıklardan korunmak amacı ile hazırlanmış, bitkileri/bitkisel drogları olduğu gibi veya karışımları halinde etkili kısım olarak taşıyan, bitkisel materyaller (özsuyu, zamk, sabit yağ, uçucu yağ, reçine vb), ekstreler, tentürler veya bunların kombinasyonlarını standardize halde içeren günümüz ilaç teknolojisinin kurallarına göre hazırlanmış, bitmiş, etiketlenmiş tıbbi ürünlerdir. Bitkisel ilaçlar, geleneksel kullanımı kanıtlanmamış, belirli bir endikasyona sahip, Farmakopelerde bulunan bitkiler/bitkisel drogların standardize ekstrelerini içeren, uygun bir dozaj, farmasötik form ve ambalajlarda yer alan preparatlardır [15]. Preklinik ve klinik çalışma yapılmasını gerektirir. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne tabidir.

Etkin madde: Bitkilerden veya diğer doğal kaynaklardan elde edilmiş ve saf hale getirilmiş maddelerdir. Bitkisel ilaç değildir. Ancak GBTÜ Yönetmeliği'nde geçen etkin madde tanımı,

geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerde kullanılan farmakolojik aktivitesi olan bitkisel drog ve bitkisel preparatlarını ifade etmektedir. Bu iki tanım karıştırılmamalıdır [13].

İyi Tarım Uygulamaları (GAP/GACP): Topraktan gıda ve/veya ilaca kadar uzanan, kaliteli ve verimli tarımsal üretim ve güvenli tüketim için, tüm üretim ve pazarlama aşamalarını kapsayan standartları içeren; bütün bunlar yapılırken doğal kaynakların korunmasını, tarımsal üretimin izlenebilir ve sürdürülebilir olmasını sağlayan koşulların yaratılmasını sağlamak üzere geliştirilen kalite güvencesinin bir parçasıdır [13].

İyi İmalat Uygulamaları (GMP): Farmasötik ürünlerin kalite standartlarına ve amaçlanan kullanım şekline göre, ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde devamlı üretilmesini ve kontrol edilmesini güvence altına alan kalite güvencesinin bir parçasıdır [13].

SONUÇ

Anadolu'da yetişen tıbbi bitkilerin halk ilacı çalışmalarından yola çıkılarak değerlendirilmesi, çağdaş yaklaşım ile bitkisel tıbbi ürünleri kullanarak fitofarmakoterapi uygulamalarının yapılması gerekmektedir [17]. Ancak, bitkisel ürünlerin büyük bir bölümü aktarlarda, baharatçılarda, bitkisel ürün satan satış noktalarında veya internetteki satış siteleri aracılığı ile halka sunulmaktadır. Bitkisel ürünlerin sadece küçük bir bölümü (GBTÜ, bitkisel ilaçlar) eczaneler aracılığı ile halka ulaşmaktadır. Sonuç olarak, tümü endikasyon belirterek takviye edici gıda adı altında eczane dışındaki yerlerde serbestçe ve yeterli denetimden uzak bir şekilde topluma sunulan bu ürünlerin, toplum için büyük bir tehlike oluşturabileceği gözlendiği için bitkisel içeriğe sahip, fizyolojik etki gösteren ve ağızdan kullanılmaya uygun bir farmasötik form şeklinde (tablet, kapsül, şurup vb.) hazırlanan tüm ürünlerin takviye edici gıda kapsamında değil, "GBTÜ veya bitkisel ilaç" olarak değerlendirilmesi ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılarak istenmeyen sonuçların önlenmesi gerekmektedir. Yerli ilaç sanayinin bu konuya sahip çıkmasıyla, hem şu anda çok pahalı olan ithal bitkisel ürünler yerli üretimle daha ucuza temin edilebilecek, hem de standardize bitkisel ürünlerin kullanımları artarak gerçek tedavinin sağlanması ve iyilik halimizin zarar görmesi engellenecektir. Konuya toplum sağlığı açısından yaklaşıldığında ise, bitkisel ürünlere yönelik standardizasyon, doz, endikasyon, olası ilaç etkileşmeleri, yan etkiler ve ürün bilgileri konularında mutlak bir hassasiyetin gösterilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Kendir G, Güvenç A. Etnobotanik ve Türkiye'de yapılmış etnobotanik çalışmalara genel bir bakış. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2010; 30(1): 49-80.

[2] Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. Geçmişte ve bugün, 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999.

[3] Ertuğ F. Etnobotanik. In Adil Güner (ed.), Resimli Türkiye florası - Cilt 1. İstanbul: ANG Vakfı Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, 2014.

[4] Tuzlacı E. Türkiye bitkileri geleneksel ilaç rehberi: Türkiye'de bitkilerle geleneksel tedavi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2016.

[5] Albuquerque UP, Ramos MA, Ferreira Junior WS, de Medeiros PM. *Ethnobotany for beginners*. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

[6] Cotton CM. Ethnobotany: Principles and applications. New York: John Wiley&Sons, 1997.

[7] Baytop T. Türkçe bitki adları sözlüğü. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları, 1994.

[8] Kuruüzüm Uz A. Bitkisel farmasötik ürünlerde GACP (İyi Tarım Uygulamaları) ve GMP (İyi Üretim Uygulamaları). Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Ürünler. 2009; 1(1): 54-57.

[9] Tarım ve Orman Bakanlığı, İyi tarım uygulamaları. 30 Mart 2021 tarihinde http://www.tarim.gov.tr/Konular/Bitkisel-Uretim/Iyi-Tarim-Uygulamalari adresinden erişildi.

[10] Resmi Gazete tarihi: 07.12.2010 Resmi Gazete sayısı: 27778 İyi Tarım Uygulamaları Hakkında Yönetmelik.

[11] World Health Organization (WHO), WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for medicinal plants, 30 Mart 2021 tarihinde https://apps.who.int/iris/handle/10665/42783 adresinden erişildi.

[12] European Medicines Agency Evaluation of Medicines For Human Use Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin. Londra, 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005.

[13] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, GBTÜ Yönetmeliği, 30 Mart 2021 tarihinde https://www.titck.gov.tr/mevzuat/geleneksel-bitkisel-tibbi-urunler-yonetmeligi-27122018172728 adresinden erişildi.

[14] Saltan İşcan G. Türk Farmakopesi'nde bitkisel drog ve ürünler. Türk Farmakope Dergisi. 2016; 1(1): 67-73.

[15] European Pharmacopeia 10th Edition, Strasbourg, 2019.

[16] Yeşilada E. Doğadan gelen sağlık, bitki çayları. Era Yayıncılık, 2011.

[17] Alğın Yapar E, Olgun A. Tıbbi bitkilerle kanıta dayalı tedavi. Türk Farmakope Dergisi, (2018); 3(2): 54-59.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 52-64

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN YAŞLANMADAKİ ÖNEMİ

Ayşe Ceylan HAMAMCIOĞLU[1]*, Çiğdem ÖZCAN[2]

1. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, 67600, Kozlu, Esenköy-Zonguldak.

   elmek*: achamamcioglu@beun.edu.tr

2. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 67600, Kozlu, Esenköy-Zonguldak.

Geliş tarihi: 16.02.2021 / Kabul tarihi: 15.03.2021

ÖZET

D vitamini güneş ışığındaki UVB radyasyonu ve besinlerle alınan, yağda çözünen bir prohormondur. Aktif formu 1,25-dihidroksi D vitaminidir. Kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko gibi minerallerin barsaktan emilimini artırır. Kemik, beyin, prostat, barsak, kas gibi pek çok dokuda D vitamini reseptörlerinin bulunmasıyla birlikte D vitamininin vücuttaki rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. D vitamini vücutta Ca^{2+} sinyallerinin düzenlenmesinde klotho ve Nrf2 ile birlikte rol alır. Herhangi birinde meydana gelen bozukluk, D vitamini metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşlanma tüm canlılarda farklı hızda gerçekleşen biyolojik bir süreç olup, geri dönüşümü yoktur. Yaşlanmayı kontrol eden çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlardan bazıları otofaji, iltihaplanma, mitokondriyel disfonksiyon, oksidatif stres, DNA bozuklukları ve kalsiyum sinyal yolağıdır. D vitamininin bu mekanizmalar üzerinden yaşlanmanın hızını kontrol edebildiği düşünülmektedir. Yaşlılıkta D Vitamini eksikliğinde özellikle bilişteki kaybın hızlandığı ve D vitamini takviyesi ile yeniden eski haline dönebildiği, ratlarla yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle 65 yaş üstü kişilere D vitamini takviyesi verilerek yaşlanmanın yavaşlaması sağlanarak, yaşam kalitesi artırılabilir. Bu derlemeyle birlikte yaşlanmada rol oynayan önemli mekanizmalar ve bu mekanizmalarda D vitaminin rolü aydınlatılmaya çalışılmış ve yaşlanmaya bağlı vücutta gelişen bozukluklarda D vitamini eksikliğinin rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, D vitamini eksikliği, Yaşlanma

THE IMPORTANCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN AGING

ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble prohormone which can be taken by UVB radiation in sunlight and nutrition. Its active form is 1,25-dihydroxy vitamin D. It increases the absorption of minerals such as calcium, phosphorus, magnesium, and zinc from the intestine. After the discovery of vitamin D receptors in bone, brain, prostate, intestine and muscle, the role of vitamin D has begun to be better understood. Vitamin D plays a role in the regulation of Ca^{2+} signals together with klotho and Nrf2. Aging takes place at a different pace in every living thing's life and is irreversible. There are various mechanisms that control aging such as autophagy, inflammation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, DNA defects and calcium signaling pathways. Vitamin D can control the rate of aging through these mechanisms. In some rat studies, it has been shown that the loss of cognition accelerates with vitamin D deficiency in elderly and can be restored with vitamin D supplements. Therefore, people over 65 should take vitamin D supplements to slow down aging and to increase life quality. In this review, the role of vitamin D in the important mechanisms of aging, and the role of vitamin D deficiency in aging-related disorders were elucidated.

Keywords: Vitamin D, Vitamin D deficiency, Aging

GİRİŞ

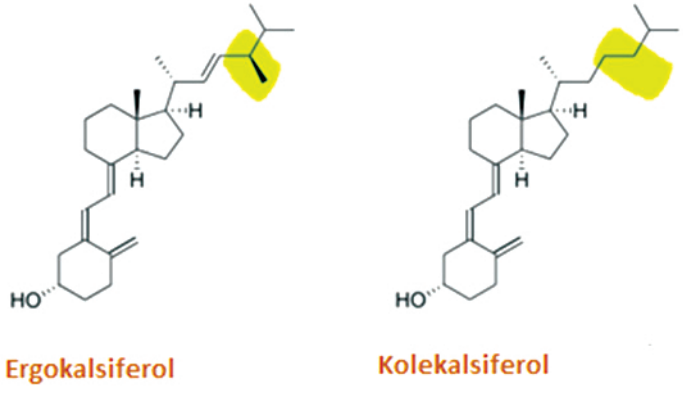
Biyolojik yaşlanma, zaman içinde çok çeşitli moleküler ve hücresel hasarların birikmesinden kaynaklanır. Bu durum, fiziksel ve zihinsel kapasitede kademeli bir düşüşe, artan bir hastalık riskine ve sonunda ölüme neden olur. Tüm bu hücresel yaşlanma süreçlerinin aktivitelerinde D vitamini önemli bir role sahiptir. D vitamini seviyeleri normal olduğunda, yaşlanma süreçleri daha yavaş meydana gelir ve sağlıklı bir yaşlanma gözlenir. Ancak D vitamini düzeyleri eksik olduğunda yaşlanma süreci hızlanmakta, oluşan pek çok hastalıkla birlikte yaşam kalitesi düşmektedir. D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizme, yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporoza neden olmaktadır. Bugün, dünya çapında çoğunluğun yaşlı olduğu yaklaşık bir milyar kişide D vitamini eksikliği görülmektedir.

Bir prohormon olan D vitamini, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı tarafından kemik sağlığını korumada önerilen günlük D vitamini miktarı 70 yaş ve altında 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU' dur. Yaşlı kişilerde düşme ve kırık riski artmış olduğu için Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı ve Amerikan Geriatri Derneği tarafından 800-1000 mg IU/gün D vitamini önerilir. D vitamini kullanımında tespit edilen güvenli üst sınır 4000 IU/gün olarak belirtilmiştir. Serum 25(OH)D düzeyi 88 ng/mL (220 nmol/L) üzerine çıktığında hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye bağlı olarak konfüzyon, poliüri, polidipsi, iştahsızlık, bulantı, kusma ve kas güçsüzlüğü gibi semptomlar görülür. D vitamini toksikasyonu genellikle D vitamini preparatlarının uygunsuz kullanımı nedeniyle olmaktadır. Uzun süreli güneşe maruz kalma sonucunda toksik dozlar oluşmadığı görülmüştür [1].

Bu derlemenin amacı, D vitamini eksikliğinin yaşlanma üzerindeki etkilerini incelemek ve ileride yapılacak benzer çalışmalara ışık tutmaktır.

1. D VİTAMİNİ

D vitamini, yağda çözünebilen sekosteroitlerin bir birleşimidir ve en temel formları ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferoldür (D3). D2 ve D3 vitaminlerinin yapısal farklılığı, D2 vitamininde, 22. ve 24. karbonlar arasında bir çifte bağ ve 24. karbonda metil grubu bulunmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 1). Bu fark D3 vitamininin biyolojik etkinliğinin, D2 vitaminine göre 3-10 kat daha fazla olmasını sağlar. D2 vitamini omurgasız canlılar, mantar ve bitkiler tarafından UV ışık ile üretilirken; D3 vitamini birçok omurgalı canlı tarafından fotokimyasal olarak üretilmektedir. D2 ve D3 aynı şekilde metabolize olduklarından her ikisi de D vitamini olarak adlandırılırlar [1].



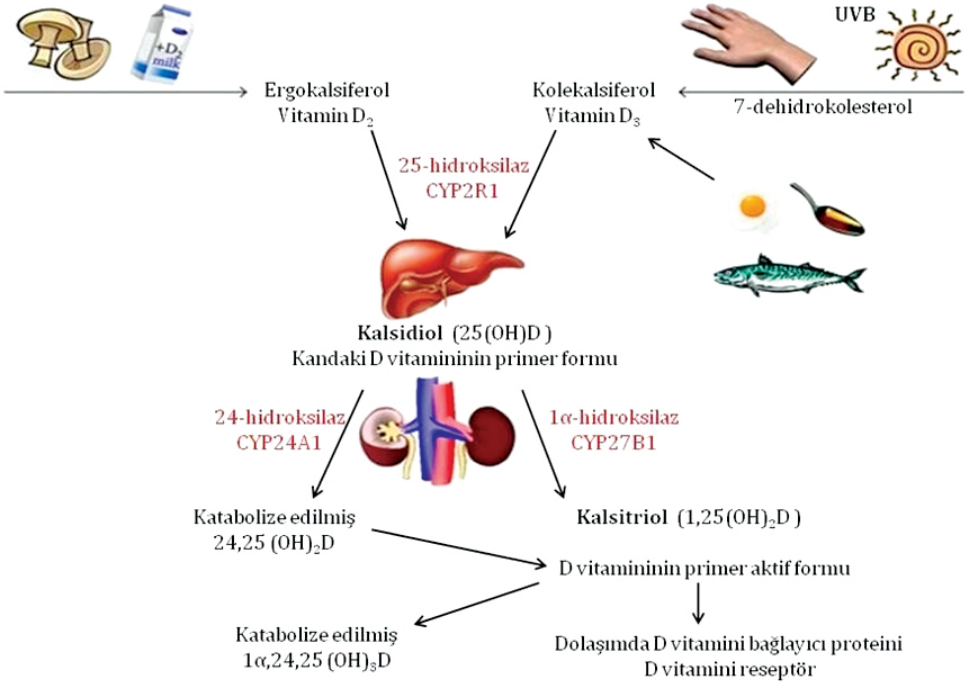
Şekil 1. D vitamini türevleri.

D vitamini besinlerden kolekalsiferol veya ergokalsiferol olarak iki şekilde alınabilir. Kolekalsiferol hayvansal kaynaklı D3 vitamini, ergokalsiferol ise bitkisel kaynaklı D2 vitamini olarak bilinir. Yaz mevsiminin ilk aylarında gün orasında 5-10 dk. kol ve bacakların güneş ışığına maruz kalması sonucunda 3000 IU D vitamini vücuda alınırken, 100 g ton balığı konservesinde 269 IU, 100 g mozerella peynirinde 16 IU ve 100 g tavuk bonfilede 10 IU D vitamini bulunmaktadır [2]

1.1. D Vitamini Metabolizması

D vitamininin birincil kaynağı (%95), dalga boyu 290 ile 315 nm arasında değişen, güneş ışığından gelen UVB radyasyonundan oluşur [2]. D3 vitamini sentezinde birinci basamak, güneş veya morötesi ışınlarının etkisiyle, ciltte bulunan provitamin D'nin D3 vitaminine (kolekalsiferol)

dönüşmesidir. Daha sonra D vitamini bağlayan proteinlere bağlanarak hedef organlara taşınmaktadırlar. İntestinal emilim D vitaminin başka bir kaynağıdır. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksi D vitamini oluşur. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25-hidroksi D vitamininin 1,25-dihidroksi D vitaminine ileri hidroksilasyonu gerçekleşir. 1,25-dihidroksi D vitamini, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. D vitamini ve 1,25-dihidroksi D vitamininin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH derişimi artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emiliminin yanı sıra α-1-hidroksilaz aktivitesinde de artış görülür. 1,25-dihidroksi D vitamini üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar [3]. Şekil 2'de D vitamini metabolizması görülmektedir.



Şekil 2. D vitamini metabolizması [3].

D vitamini besinlerden ergokalsiferol formuyla alınır. Güneş ışınları ise ciltte 7-dehidrokolesterolü kolekalsiferola çevirir. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol vücutta aynı yolakla metobolize olurlar. Önce karaciğerde daha sonra böbrekte hidroksillenirler. Aktif form böbrekteki renal 1α-hidroksilaz enzimi ile oluşur. Oluşan 1,25-dihidroksi D vitamini vücuttaki D vitamini bağlayan reseptörler (VDR) e bağlanarak etkisini gösterir.

VDR geni, kromozom 12'de (12q13,11) bulunur. Ekspresyonunu değiştirebilen ve farklı fenotipleri ve biyolojik tepkileri belirleyebilen birkaç VDR gen polimorfizminin varlığı kanıtlanmıştır. VDR geninin 3' son kısmının modifikasyonuna bağlı BsmI polimorfizmi görülmüştür. Bu polimorfizmin kasların işlevi üzerindeki etkilerinin gösterilmesi, sarkopeni, yaşa bağlı fiziksel düşüş ve sakatlanma sürecini belirlemede D vitamininin etkisini göstermiştir. D vitamininin sistemik hormonal rolü, VDR ve 25-hidroksi-vitamin D-1α-hidroksilaz enziminin sayısız doku ve hücrede (ör. kemik, beyin, prostatik, bağırsak, kas dokuları ve bağışıklık hücreleri) bulunmasıyla desteklenmiştir. Dahası, son zamanlarda 1,25-dihidroksi D vitamininin, hücre çoğalmasından hücresel farklılaşmaya, apoptozdan anjiyogeneze kadar 200'den fazla genin ekspresyonunu modüle edebildiği tahmin edilmektedir. Autier ve arkadaşları [4] yakın zamanda 18 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde D vitamini takviyesinin ölüm riskini %7 azalttığını bildirmişlerdir. Norman ve ark. [5] hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi gelişimi gösteren VDR knock-out ratlarda yapılan çalışmalar sonucunda D vitamininin kardiyovasküler hastalıkların klinik belirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sıçanlarda D vitamini tedavisinin hipokampustaki nöron yoğunluğunu artırabildiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Alzheimer hastalarının hipokampal hücrelerinde düşük bir VDR ekspresyonu bildirilmiştir [6]. Wilkins ve arkadaşları [7], düşük D vitamini derişimine sahip yaşlı kişilerde bilişsel işlevin azaldığını göstermişlerdir [2].

Düzgün nöromüsküler ve hücresel işlevler için fizyolojik kalsiyum derişiminin normal aralıkta olması gerekmektedir. Dolaşımdaki düşük kalsiyum düzeyi, paratiroit bezinden PTH salgılanmasını uyarır, bu da 25-hidroksi D vitamininin 1,25-dihidroksi D vitaminine dönüşümünü artırır. 1,25-dihidroksi D vitamini dolaşımdaki kalsiyum derişimini eski haline getirmek için barsak, böbrekler ve kemik üzerinden kalsiyum emilimini artırarak etki eder. 1,25-dihidroksi D vitamininin kalsiyum dışında fosfor, magnezyum, çinko ve manganez gibi diğer minerallerin de barsaktaki emilimini artırdığı bildirilmiştir [8].

1.2. D Vitamininin Yaşlanmadaki Rolü

Yaşlanma bireye göre farklı hızda oluşur. Yavaş yaşlanan bireylerin daha uzun ve daha sağlıklı bir ömür geçirdikleri, hızlı yaşlanan insanlarda ise yaşa bağlı hastalıkların geliştiği görülmüştür. Yaşlanma sürecini otofaji, mitokondriyal disfonksiyon, enflamasyon, oksidatif stres, epigenetik değişiklikler, DNA bozuklukları, Ca^{2+} sinyallerindeki değişiklikler ve reaktif oksijen türleri (ROS) etkiler. Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu (HGPS) hızlı yaşlanmanın görüldüğü güzel bir örnektir. Bu sendroma LMNA genindeki bir mutasyon sebep olur. Bu sendromda yaşlanma oranı büyük ölçüde hızlanır, öyle ki küçük çocuklar adolesans çağında yaşlanır ve 20 yıldan fazla yaşayamazlar. D vitamini takviyesinin ise HGPS' nin sebep olduğu artan yaşlanma oranını yavaşlattığı görülmüştür [8].

Tüm bu hücresel yaşlanma süreçlerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde D vitamini önemli rol oynar. D vitamininin yaşlanmadaki koruyucu işlevi, çoklu hücresel sinyallemenin önemli düzenleyicileri

olan Nrf2 ve yaşlanma karşıtı protein klothonun ekspresyonunu kontrol etme kabiliyeti nedeniyle önemli ölçüde artmaktadır. Bu sistemler antioksidan oluşumunu içeren sistemlerdir. Hücreleri oksidatif strese karşı korumada önemli rol oynarlar. Klotho genindeki kusurlar, farelerde erken yaşlanma sendromuna neden olur. D vitamini-Klotho-Nrf2 sinyal ağının yaşlanma oranının kilit bir düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir [9,10].

D vitamini seviyeleri normal olduğunda, bu süreçler daha yavaş meydana gelir ve sağlıklı bir yaşlanma gözlenir. Ancak D vitamini eksik olduğunda bu yaşlanma süreçleri hızlanacak ve bu da yaşlanma oranında artışa neden olacaktır. Erkeklerden daha düşük D vitamini seviyesine sahip kadınlarda menopoz başlangıcının, D vitamini eksikliği ile hızlandığı bildirilmiştir [11]. D vitamini eksikliği nedeniyle yaşlanma süreçlerinin aktivitesinde görülen artış, kognisyonda azalma, depresyon, osteoporoz, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi yaşla ilişkili birçok bozukluğun başlangıcına da zemin hazırlayabilir [12-14]. Diğer taraftan yaşlanma ilerledikçe cildin D vitamini yapma yeteneği azalır ve bu durum vücutta D vitamini derişiminin azalmasına sebep olur. Bilişin yaşlanma sırasında düşme eğiliminde olmasının bir nedeni budur.

2. YAŞLANMADA ROL OYNAYAN ÖNEMLİ MEKANİZMALAR

2.1. Otofaji ve Yaşlanma

Otofaji, vücudun zarar görmüş proteinleri ve arızalı organelleri, özellikle mitokondriyi kaldırarak sağlıklı hücreleri muhafaza etmesi açısından önemli bir süreçtir [15]. Mitokondri yaşlandıkça, ATP üretme yeteneğinde bir düşüş olur ve büyük miktarlarda reaktif oksijen türleri üretmeye başlar. Oksidatif streste böyle bir artış, yaşlanmayı artıran süreçlerden biridir. Bu nedenle, yaşlanmayı azaltmak için bu hasarlı mitokondrilerin otofaji ile uzaklaştırılması gerekir [8].

Otofaji süreci, Ca^{2+} düzeyindeki değişikliklerle düzenlenir [16]. İnositoltrisfosfat reseptörlerinin (InsP3R) aktivasyonunu takiben Ca^{2+} seviyesindeki bir artış, otofajiyi inhibe etme işlevi görürken, Ca^{2+} seviyesindeki azalma otofajiyi arttırır [17]. D vitamini, Ca^{2+} pompalarının ve Ca^{2+} tamponlarının ekspresyonunu uyarıp, Ca^{2+} seviyesini düzenleyerek otofajiyi stimüle eder. D vitamini, otofajiyi sürdürerek mitokondrinin aşırı miktarda ROS üretmemesini sağlayarak yaşlanma sürecini yavaşlatır.

2.2. İltihaplanma ve Yaşlanma

D vitamininin önemli eylemlerinden biri de iltihabı azaltmaktır [18]. Bunu enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak yapmaktadır. Bu inflamatuvar sitokinlerden biri tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) olup, TNF-α InsP3R'lerin ekspresyonunu artırır [19]. Böylelikle yaşlanmayı hızlandıran Ca^{2+} seviyesinde bir artışa neden olur.

2.3. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Yaşlanma

D vitamininin temel işlevlerinden biri mitokondriyal solunum zincirinin aktivitesini sürdürmektir [20]. D vitamini eksikliği elektron taşıma zincirinin aktivitesinde düşüşe, ATP miktarında azalmaya ve aynı zamanda yaşlanmanın bir özelliği olan oksidatif strese neden olan ROS oluşumunda bir artışa neden olur. Mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanmanın ana sebeplerinden biridir.

Sirtuin (SIRT) 1 gibi sirtuin ailesinin üyeleri de mitokondriyal fonksiyonun sürdürülmesinde önemli rol oynarlar [21]. NAD+ bağımlı protein deasetilazlar olan sirtuinler, çok çeşitli protein hedeflerini düzenleyerek yaşlanmayı azaltan yaşlanma karşıtı proteinler olarak işlev görürler [22].

2.4. Oksidatif Stres ve Yaşlanma

Yaşlanmanın temel faktörlerinden biri oksidatif strestir. Yaşlanmayla birlikte görülen disfonksiyonel mitokondri ROS oluşumunda artışa neden olur. D vitamini normal mitokondriyal işlevi koruyarak bu tür redoks tepkimeleri düzenler [23]. D vitamini-Klotho-Nrf2 düzenleyici ağ tarafından kontrol edilen genlerin çoğu redoks homeostazını sürdürmek için işlev görür. Klotho ve Nrf2 ile birlikte D vitamini, hücre içindeki normal indirgeme ortamını korumak için hücresel antioksidanları arttırır, böylece ROS'u ortadan kaldırarak oksidatif stresi önler. Örneğin, majör redoks tamponu glutatyon sentezine katkıda bulunan γ-glutamil transpeptidaz, glutamat sistein ligaz ve glutatyon redüktaz ekspresyonu, D vitamini tarafından düzenlenir. D vitamini, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene katalizleyen süperoksit dismutaz enzimini indükleyerek antioksidan etkiye katkıda bulunur. Nitrik oksit sentazı inhibe ederek, nitrik oksit üretimini engeller. D vitamini ayrıca hidrojen peroksitin suya dönüşümünü katalizleyen glutatyon peroksidazın ekspresyonunu da indükler [13].

2.5. Kalsiyum (Ca^{2+}) Sinyali ve Yaşlanma

Ca^{2+} sinyal yolundaki değişikliklerin de yaşlanma sürecini hızlandırdığı görülmüştür. Yaşlanma sırasında, atriyal miyositlerde [24] ve nöronlarda [25] Ca^{2+} sinyalinde değişiklik olur. Ca^{2+}'un yaşlanmadaki rolü düşünüldüğünde hem D vitamini hem de Ca^{2+} ile yakından bağlantılı olan magnezyum önemli bir role sahiptir. Magnezyum, D vitamini sentezini artırır. Düşük magnezyum seviyesine sahip bireylerde de düşük tansiyon ve artmış inme riski gözlenmiştir. Beyinde, hücre dışı magnezyum, voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları ve NMDA reseptörleri aracılığıyla Ca^{2+} girişini azaltabilir. Bu sebeple beyin magnezyum derişimindeki artış, Alzheimer hastalığında bilişteki düşüşü tersine çevirir [26].

Yaşlanma sırasında, beyindeki kolinerjik nöronlarda Ca^{2+} tamponu kalbindin-D28K seviyesinde bir düşüş görülür. Motor nöronlarda, D vitamini, kalbindin-D28 ve parvalbumin ekspresyonunu artırır. Bu tamponların yüksek seviyeleri, düşük Ca^{2+} seviyelerine katkıda bulunur. Yaşlanma

sırasında ortaya çıkan D vitamini seviyesindeki düşüşün neden olduğu bu tamponlardaki düşüş, beyin yaşlanmasının bir özelliği olan Ca^{2+} seviyesinin yükselmesine neden olacaktır. D vitamininin yaşlanan beyindeki artan Ca^{2+} yükselmesini hafiflettiği görülmüştür. D vitamini Ca^{2+} düzeylerini düşürerek, normal bilişsel işlevi geri yükler [8].

D vitamini eksikliği sırasında ortaya çıkan Ca^{2+} ve ROS yükselmesinin sonuçlarından biri de yaşa bağlı hastalıkların görülme sıklığının artmasıdır. Örneğin, Alzheimer hastalığının başlangıcı, D vitamini eksikliği olan kişilerde ortaya çıkar ve bu da patolojik amiloid beta (Aβ) oluşumuna neden olabilir [13]. Alzheimer hastalığının başlangıcını Aβ oligomerleri başlatır. Böyle bir olasılık, yüksek Ca^{2+} seviyelerinin Aβ'yı oluşturan enzimleri uyarmak için hareket ettiği gerçeğine dayanmaktadır [27]. D vitamini eksikliği sırasında ortaya çıkan böyle bir Ca^{2+} artışı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotrofiklateral skleroz gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların başlangıcı ile de bağlantılı olabilir [8].

Yaşlanan sıçanlar üzerinde test edildiğinde, D vitamininin hipokampal sinaptik işlevi arttırdığı ve daha da önemlisi bilişteki düşüşü önleyebileceği bulunmuştur [28,29].

2.6. DNA Bozuklukları ve Yaşlanma

Yaşlanma sürecine iki DNA bozukluğu katkıda bulunur: telomer kısalması ve çift sarmallı DNA kırılmalarının kusurlu onarımının neden olduğu DNA değişiklikleridir. Her ikisi de genomik dengesizliğe neden olur. Bu iki kusur da D vitamini ile azaltılabilir. Kromozomların uçlarında bulunan telomerler, kromozom uçlarının komşu kromozomlarla kaynaşmasını önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlanma sırasında, bu telomerlerin uzunluğunda bir azalma olur ve bu, yaşlanma süreçlerini karakterize eden hücre yaşlanmasına neden olan hücre çoğalmasında bir azalmaya neden olur [8].

3. YAŞLANMAYA BAĞLI OLARAK VÜCUTTA GELİŞEN BOZUKLUKLAR

3.1. Kemik Sağlığı

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi III (NHANES III), 4958 kadın ve 5003 erkekte dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini ile kalça kemiğindeki kemik mineral yoğunluğu arasında her iki cinsiyette de pozitif bir ilişki bulunmuştur [30].

D vitamini takviyesinin kemik sağlığı üzerindeki etkilerini incelemek için Kadın Sağlığı Girişimi Çalışması (WHI) 50-79 yaş arası 36.282 postmenopozal kadın ile randomize kontrollü çalışma yapmıştır. Deney grubu kalsiyum (1000 mg) ve D vitamini (10 µg) almaktayken kontrol grubu da plasebo almıştır. D vitamini takviyesi ile kalçada kemik mineral yoğunluğunun daha fazla korunduğu görülmüştür [31].

3.2. İskelet Kası ve Fiziksel Fonksiyon

D vitamininin sarkopeni, fiziksel gerileme ve sakatlığın önlenmesinde yer aldığı düşünülmektedir. Hayvan modellerinde ve son zamanlarda insanlarda gerçekleştirilen biyopsilerden kas dokusunda VDR 'nin belirlenmesi, D vitamini ile iskelet kası arasında doğrudan bir etkileşimin varlığını kesin olarak doğrulamıştır. Osteomalazili deneklerden alınan kas dokusunun histolojik incelemesinde, artmış interbriller boşluklar, kas içi yağ dokusu infiltrasyonları ve fibroz ile karakterizedir. D vitamini takviyesinden önce ve sonra yapılan kas biyopsileri, tip II kas liflerinin sayısının ve kesit alanının artığını belgelemiştir [32]. Bu tip liflerin düşmeyi önlerken daha fazla aktive olduğu görülmüştür. Bu nedenle düşük D vitamini derişimine sahip deneklerde düşme eğilimi daha fazla görülmüştür [2]. D vitamini eksikliği, potansiyel olarak kas zayıflığı ile ilişkilidir. Yaşlanmayla birlikte kasta azalan VDR miktarı yaşlılarda düşme ve kırık riskini artırır [30].

3.3. Dermal D Vitamini Üretimi

Tüm dünyadaki yaşlı bireyler arasında 25-hidroksi D vitamini derişimi ölçülmüştür. Daha az güneşli iklimlerde yaşayan etnik popülasyonlar D vitamini eksikliği riski altındadır. Ulusal çapta yapılan bir çalışmada Güney Asya'da (n=1105), siyahi Afrikalılarda ve Karayipli (n=748) 45 yaş üstü bireylerin %76'sında plazma 25-hidroksi D vitamini derişimi 30 nmol/L'nin altında çıkmıştır [33]. Toplam 35 Güney Asyalıyı içeren bir başka çalışmada katılımcıların kış mevsiminde %81'inin ve sonbahar mevsiminde %79'unun dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini derişiminin 25 nmol/L'den az olduğu bulunmuştur [34].

65 yaş üzerindeki kişilerde D vitamini üretme kapasitesinin, aynı miktarda güneş ışığına maruz kalan 20-30 yaşlarındaki kişilerdekinin yaklaşık %25'i olduğu tahmin edilmektedir. Bu azalma yaşlanma ile epidermisin kütlesinin azalması ile açıklanamaz, daha ziyade 7-dehidrokolesterol'ün ciltteki derişiminin azalması ile ilişkilendirilir [8].

3.4. Osteomalazi

İngiltere'de Beslenme Bilimsel Danışma Komitesi kas-iskelet sağlığı için alınması gereken en düşük D vitamini düzeyini 25 nmol/L olarak tanımlamıştır. 25 nmol/L değerinden daha düşük 25-hidroksi D vitamini derişimlerine sahip olan bireylerde ciddi D vitamini eksikliği sonucu ikincil hiperparatiroidizm, artmış kemik rezorbsiyonu, kemik kaybı, kas fonksiyon bozukluğu görülebilir daha ileri durumlarda raşitizm ve osteomalaziye neden olabilir [34]. Osteomalazide genellikle dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini seviyeleri 30 nmol/L'nin altında rapor edilmiştir, nadiren 50 nmol/L'nin üzerinde 25-hidroksi D vitamini seviyeleri görülmüştür [8].

3.5. Biliş

Yaşam boyunca biliş de dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarında 25-hidroksi D vitamininin rolü olduğunu gösterilmiştir. Beynin biliş ve hafıza için gerekli olan bölgelerindeki nöronlarda ve

glialarda D vitamini aktivasyonu için hidroksilazların ve D vitamini reseptörlerinin saptanması beyin sağlığı ile D vitamininin ilişkisini göstermiştir [35]. 65 yaş ve üstü yetişkinlerde dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamininin (≥50 nmol/L) daha düşük derişimleri ile birlikte bilişsel gerileme riskinin arttığı bildirilmiştir [36]. 85 yaş ve üstü kişilerde 25-hidroksi D vitamini ve bilişsel gerileme üzerine yapılan çalışmalar azdır. Bu yaş gurubunun incelendiği Newcastle 85 yaş üstü çalışmasında, 25-hidroksi D vitamini derişimi ile başlangıçtaki biliş ve 3 yıl boyunca bilişsel gerileme arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [37].

4. D VİTAMİNİ VE MORTALİTE

Son yirmi yılda, hücresel, hayvan ve popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilen verilerle, D vitamini metabolitlerinin immünomodülasyon, kanser inhibisyonu, kardiyovasküler, solunum, beyin ve kas fonksiyonlarına olumlu etkileri gösterilmiştir. D vitamininin bu iskelet dışı etkileri, genel sağlık ve hayatta kalmadaki potansiyel rolünü göstermektedir [38]. Genel ve yaşlı popülasyonlarda (≥65) yapılan son gözlemsel çalışmalar, dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini hem hastalığa özgü hem de tüm nedenlere bağlı mortalite arasında doğrusal olmayan bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Yaşlıların ciltlerinde azalmış 7-dehidrokolesterol derişimi, verimsiz böbrek aktivasyonu ve ilerleyen yaşla birlikte güneşli havaya çıkma aktivitelerinde görülen azalma nedeniyle daha düşük 25-hidroksi D vitamini seviyelerine sahip olma olasılıkları yüksektir. Bu faktörler aynı zamanda hem dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini derişiminde düşüşe hem de yaşlılarda D vitamini takviyesi için ortalama gereksinimde artışa neden olur. Gözlemsel çalışmaların, randomize kontrol çalışmalarının ve fayda–risk değerlendirmelerinin bulguları, genel ve yaşlı popülasyonlarda D vitamini takviyesinin, hastalığa özgü veya tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde olumsuz etkiler olmaksızın standart altındaki 25-hidroksi D vitamini derişimini iyileştirebileceğini göstermektedir.

Toplam 30.000 katılımcı içeren bir çalışmada 25-hidroksi D vitamini düzeyi ile mortalite arasında ters bir ilişki olduğu ve 25-hidroksi D vitamini düzeyinde 20 nmol/L'lik bir artış ile mortalite riskinde %8'lik bir düşüş olduğu doğrulanmıştır [39].

SONUÇ

Sonuç olarak, yaşlanmayla birlikte gerek güneş ışınlarından, gerekse besinlerden D vitamini alım düzeyi önemli ölçüde düşmekte ve bu durum yaşlılarda pek çok fiziksel ve mental rahatsızlık sonucu yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır. Özellikle 65 yaş sonrası D vitamini takviyesinin desteklenmesi gerekmektedir. Bu derlemenin gelecekte yapılması planlanan D vitamininin yaşlanmadaki önemi konulu daha geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağı görüşündeyiz.

KAYNAKÇA

[1] Akça VD. Düzenli egzersiz yapan obez ve aşırı kilolu bireylerde D vitamini takviyesinin antioksidan denge ve kilo kaybı üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya ABD, Kayseri, 2020.

[2] Cesari M, Antonelli Incalzi R, Zamboni V, Pahor M. The vitamin D hormone: A multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. Geriatr Gerontol Int. 2011; 11(2): 133–142.

[3] Duman I, Un I. Sekosteroit bir hormon olarak D vitamini ve kanser ilişkisi. Lokman Hekim Dergisi. 2019; 9(1): 19-29.

[4] Autier P, Gandi S. Vitamin D supplementation and total mortality – a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007; 167: 1730–7.

[5] Norman PE, Powell JT. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25(1): 39-46. Erratum in: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25(4): 875.

[6] Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2002; 13(3): 100-5.

[7] Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14(12): 1032-40.

[8] Hill TR, Granic A, Aspray TJ. Vitamin D and ageing. Subcell Biochem. 2018; 90: 191-220.

[9] Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. Vitamin D, nervous system and aging. Psychoneuroendocrinology. 2009; 34 Suppl 1:S278-86.

[10] Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “Fountain of Youth” to mediate healthful aging. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 121: 88–97.

[11] Purdue-Smithe AC, Whitcomb WB, Szegda KL, Boutot ME, Manson JE, Hankinson SE et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. Am J Clin Nutr. 2017; 105: 1493–1501.

[12] Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M et al. Vitamin D and ageing: Neurological issues. Neuropsychobiology. 2010; 62: 139–150.

[13] Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: A novel hypothesis. J Physiol. 2017; 595(22): 6825–6836.

[14] Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N et al. Vitamin D and Chronic Diseases. Aging Dis. 2017; 8(3): 346–53.

[15] Fivenson EM, Lautrup S, Sun N, Scheibye-Knudsen M, Stevnsner T, Nilsen H et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging. Neurochem Int. 2017; 109: 202–209.

[16] La Rovere RM, Roest G, Bultynck G, Parys JB. Intracellular Ca2+ signaling and Ca2+ microdomains in the control of cell survival, apoptosis and autophagy. Cell Calcium. 2016; 60:74–87.

[17] Criollo A, Vicencio JM, Tasdemir E, Maiuri MC, Lavandero S, Kroemer G. The inositol trisphosphate receptor in the control of autophagy. Autophagy 2007; 3(4): 350–3.

[18] Sundar IK, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases: Role of epigenetics. Front Pharmacol. 2011; 2:50.

[19] Park KM, Yule DI, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha-mediated regulation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor promoter. J Biol Chem. 2009; 284(40): 27557–66.

[20] Consiglio M, Viano M, Casarin S, Castagnoli C, Pescarmona G, Silvagno F. Mitochondrial and lipogenic effects of vitamin D on differentiating and proliferating human keratinocytes. Exp Dermatol. 2015; 24: 748–53.

[21] Westphal CH, Dipp MA, Guarente L. A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging. Trends Biochem Sci. 2007; 32: 555–60.

[22] Donmez G, Guarente L. Aging and disease: Connections to sirtuins. Aging Cell. 2010; 9(2): 285–90.

[23] Bouillon R, Verstuyf A. Vitamin D, mitochondria, and muscle. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3): 961–3.

[24] Herraiz-Martínez A, Álvarez-García J, Llach A, Molina CE, Fernandes J, Ferrero-Gregori A et al. Ageing is associated with deterioration of calcium homeostasis in isolated human right atrial myocytes. Cardiovasc Res. 2015; 106: 76–86.

[25] Buchholz JN, Behringer EJ, Pottorf WJ, Pearce WJ, Vanterpool CK. Age-dependent changes in Ca^{2+} homeostasis in peripheral neurones: Implications for changes in function. Aging Cell. 2007; 6(3): 285–296.

[26] Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model. Mol Brain. 2014; 7: 65.

[27] Itkin A, Dupres V, Dufrêne YF, Bechinger B, Ruysschaert JM, Raussens V. Calcium ions promote formation of amyloid β-peptide (1–40) oligomers causally implicated in neuronal toxicity of Alzheimer's disease. PLoS One. 2011; 6(3): e18250.

[28] Landfield PW, Cadwallader-Neal L. Long-term treatment with calcitriol (1,25(OH)2 vit D3) retards a biomarker of hippocampal aging in rats. Neurobiol Aging. 1998; 19(5): 469–77.

[29] Latimer CS, Brewer LD, Searcy JL, Chen KC, Popović J, Kraner SD. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. Proc Natl Acad Sci. 2014; 111(41): E4359–66.

[30] Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res. 2004; 19(2): 265–9.

[31] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006; 354(7): 669–83.

[32] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis. 2005; 20(3): 187–92.

[33] Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. Arch Osteoporos. 2012; 7(1-2): 155–72.

[34] Darling AL, Hart KH, Macdonald HM, Horton K, Kang'ombe AR, Berry JL et al. Vitamin D deficiency in UK South Asian women of childbearing age: A comparative longitudinal investigation with UK Caucasian women. Osteoporos Int. 2013; 24(2): 477–88.

[35] Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. Mol Cell Endocrinol. 2011; 347(1-2): 121–7.

[36] Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. Arch Intern Med. 2010; 170(13): 1135-41.

[37] Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age Ageing. 2004; 33(6): 589–95.

[38] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. Mayo Clin Proc. 2013; 88(7): 720–55.

[39] Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Ageing Res Rev. 2013; 12(2): 708–18.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 65-71

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

ULUSLARARASI TESCİL DIŞI İSİMLENDİRME SİSTEMİ

Evren ALĞIN YAPAR*, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, 06430, Sıhhiye-Ankara.

elmek*: evren.yapar@yahoo.com

Geliş tarihi: 22.01.2021 / Kabul tarihi: 17.02.2021

ÖZET

Uluslararası tescil dışı isim/isimler, farmasötik maddeleri veya aktif farmasötik bileşenleri tanımlayan, küresel olarak tanınan, kamu malı olan, mülkiyete konu olmayan benzersiz isimlerdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kurulan uluslararası tescil dışı isim sisteminin amacı, sağlık profesyonellerine her bir farmasötik maddeyi tanımlamak için evrensel olarak temin edilebilen tekil bir isim sağlamaktır. Hem önerilen hem de tavsiye edilen uluslararası tescil dışı isim listeleri, Dünya Sağlık Örgütü tarafından üye devletlere, ulusal farmakope komisyonlarına ve üye devletler tarafından belirlenen diğer kuruluşlara gönderilir ve ismin ticari unvan olarak tescilinin yasaklanması da dahil olmak üzere, isim üzerinde mülkiyet haklarının elde edilmesini önlemek için gerekli adımların atılması talep edilir. Uluslararası tescil dışı isim listeleri biyolojikler dahil tüm farmasötik ve terapötik maddeler için yılda iki kez yayınlanmakta ve her yıl 120-150 civarında yeni isim toplu listeye eklenmektedir. Bu derlemede uluslararası tescil dışı isimlendirme sistemine dair genel çerçevede bilgi verilmekle beraber 2020 yılı sonlarında yayınlanan Covid-19 tedavisine yönelik aktif farmasötik bileşenlerin önerildiği listeye değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Uluslararası tescil dışı isim-UTDİ, Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ, Covid-19

INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMING SYSTEM

ABSTRACT

International non-proprietary name/names are globally recognized and public domain unique non-proprietary names that identify pharmaceutical substances or active pharmaceutical ingredients. The purpose of the international non-proprietary name system established by the World Health Organization is to provide healthcare professionals with a universally available singular name to identify each pharmaceutical substance. Both suggested and recommended international non-proprietary name lists are sent by the World Health Organization to member states, national pharmacopoeia commissions and other organizations designated by member states. And to prevent the acquisition of ownership rights in the name, including prohibition of registration of the name as a trade name necessary steps are requested. International non-proprietary name lists are published twice a year for all pharmaceutical and therapeutic substances, including biologicals, and around 120-150 new names are added to total list each year. In this review, information is given in the general framework of the international non-proprietary naming system, and the list of active pharmaceutical ingredients for the treatment of Covid-19 published in late 2020 was mentioned.

Keywords: International non-proprietary name-INN, World Health Organization-WHO, Covid-19

GİRİŞ

Uluslararası Tescil Dışı İsim/İsimler-UTDİ (International Nonproprietary Name/Names-INN/INNs), farmasötik maddeleri veya aktif farmasötik bileşenleri tanımlayan, küresel olarak tanınan ve kamu malı olan, mülkiyete konu olmayan benzersiz isimlerdir. UTDİ/INN Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kurulmuş bir sistem olup 1950 yılında Dünya Sağlık Kurulu WHA3.11 kararı ile başlatılmış ve 1953 yılında farmasötik maddeler için uluslararası tescilli olmayan adların ilk listesinin yayınlanmasıyla faaliyetine başlamıştır. Uluslararası tescil dışı isimler ses ve yazım açısından ayırt edici ve ortak kullanımdaki diğer isimlerle karıştırılmayacak özellikte olup bunlar DSÖ tarafından resmi kamu malı olarak kaydedilir. DSÖ kaynaklarında UTDİ/INN'nin kümülatif listesinde mevcut durumda 7000 ismin yer aldığı ve her yıl yaklaşık 120-150 yeni UTDİ/INN`nin eklendiği belirtilmektedir [1].

UTDİ/INN sisteminin amacı, sağlık profesyonellerine her bir farmasötik maddeyi tanımlamak için evrensel olarak temin edilebilen tekil bir isim sağlamaktır. Bu şekilde uluslararası bir terminolojinin varlığı; ilaçların açık bir şekilde tanımlanması, güvenli reçetelenmesi ve hastalara dağıtılması ayrıca dünya genelinde sağlık uzmanları ve bilim insanlarının bilgi alışverişi ve iletişimi açısından önemlidir. UTDİ/INN sisteminde farmakolojik olarak ilgili maddelerin isimlerinde ortak bir "kök" kullanılması nedeniyle ilişkilendirilmesi mümkün olmakta, eczacı, doktor, veteriner veya farmasötik ürünler ile uğraşan meslek mensupları tarafından maddenin benzer farmakolojik aktiviteye sahip bir gruba ait olduğu da anlaşabilmektedir [1].

UTDİ/INN kullanımının kapsamı, isim sayısının artmasıyla genişlemekte, isim seçimi sürecinde çok sayıda ulusal isimlendirme/tescil organı ile yakın işbirliği sonucu neticelendirilmektedir. UTDİ/INN kullanımı, araştırma ve klinik dokümantasyonda yaygın olmakla beraber farmasötik ürünler için jenerik adların kullanımının yaygınlaşması nedeniyle de önemli hale gelmektedir. Tescilli olmayan isimler, farmakopelerde, etiketlemede, ürün bilgilerinde, reklamlarda ve diğer promosyon materyallerinde, mevzuat ve bilimsel kaynaklarda ürün adları için temel kullanım, jenerikler için ise mevzuat doğrultusunda belirlenir. UTDİ/INN ile işbirliğinin sonucu olarak, *British Approved Names-BAN, Dénominations Communes Françaises-DCF, Denominazione Comune Italiana-DCIT, Japanese Adopted Names-JAN ve United States Adopted Names-USAN* gibi ulusal isimlendirme organlarınca yapılan isimlendirmeler, nadir istisnalar dışında UTDİ/INN`ler ile aynıdır. Bazı ülkeler, genel tescilli olmayan adın, ticari marka etiketi ve reklamlarında belirtilmesi gereken karakter boyutlarını tanımlamışlardır. Hasta güvenliği açısından algıda karışıklığı önlemek amacıyla ticari markaların UTDİ/INN'den türetilememesi ve özellikle bunların ortak köklerini içermemesi beklenir [1,2].

UTDİ/INN statüsü verilen isimler, DSÖ Uluslararası Farmakope ve Farmasötik Müstahzarlar Uzman Danışma Paneli'nden uzmanların tavsiyesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından seçilir. Bu süreç genel hatlarıyla şöyle ilerler; üretici veya buluş sahibi tarafından bir talep/başvuru yapıldığında, talep incelenir, önerilen bir UTDİ/INN seçilir ve yorumlar için yayınlanır. İtirazlar için belirlenen süre geçtikten sonra, itirazda bulunulmadıysa, isim önerilen bir UTDİ/INN statüsünü alarak yayınlanır. UTDİ/INN, prensipte sadece kimyasal bir isim (veya formül) ile kesin bir şekilde karakterize edilebilen tek, iyi tanımlanmış maddeler için seçilir. Bu programın kapsamı, madde karışımları için isim belirlememek olmakla beraber, tam olarak karakterize edilmeyen maddeler sadece istisnai durumlarda UTDİ/INN sistemine dahil edilir. Bitkisel maddeler (bitkisel ilaçlar) veya homoeopatik ürünler için UTDİ/INN seçilmemiştir. Alkaloitler (ör. morfin, kodein) veya köklü isimler altında tıbbi amaçlar için uzun bir kullanım geçmişine sahip maddeler için de isim seçilmemiştir. DSÖ tarafından UTDİ/INN seçimi sürecinde, mevcut ticari marka sahiplerinin hakları tamamen korunmaktadır. Önerilen bir UTDİ/INN'nin yayınlanmasını takip eden dört aylık süre içinde, önerilen INN'nin mevcut bir ticari marka ile çeliştiğini düşünen ilgili bir kişi tarafından resmi bir itiraz yapılırsa, DSÖ aktif olarak bir geri çekilme elde etmek için bir düzenleme izlemekte, itirazı veya önerilen adı yeniden değerlendirmekte ve itiraz var olduğu sürece, bahse konu ismi önerilen bir INN olarak yayınlanmamaktadır [1].

Yeni bir UTDİ/INN`nin başvurusu sürecinde; DSÖ Sekreterliğine gelen talep formu üzerine, önerilen isimler genel kurallara uygunluk, yayınlanmış UTDİ/INN ile benzerlikler ve ticari markalar dahil mevcut isimlerle olası çatışmalar açısından incelenmektedir [3]. Bu kontrollerin sonucunu özetleyen bir rapor ile bu talep, yorumlar için INN uzmanlarına iletilmekte, uzmanlar bir isim üzerinde anlaştıktan sonra, başvuru sahibine seçilen isim konusunda bilgilendirme yapılmaktadır. Müteakiben yeni seçilen, önerilen UTDİ/INN 4 aylık bir itiraz süresi için son tarihi belirten DSÖ İlaç

Bilgileri'nde yayınlanmakta, yayınlanan isimlere yapılan yorum ve/veya itirazlar bu süreçte alınarak uzmanlar tarafından değerlendirilmektedir [4]. İsmin değiştirilmesi durumunda karışıklığı önlemek için, bu isim önerilen bir UTDİ/INN olana kadar, kullanılmaktan kaçınılması yönünde bilgilendirme yapılmakta ve yıllık olarak önerilen iki UTDİ/INN listesi yayınlanmaktadır. Seçim sürecinin son aşaması önerilen UTDİ/INN'dir ve yayınlandıktan sonra normalde daha fazla değiştirilmeyecektir. Bu UTDİ/INN etiketlemede, yayınlarda ve ilaç bilgilerinde kullanıma hazırdır, dünya çapında aktif farmasötik maddenin tanımlanmasına hizmet edecektir. İsim kamu malı olduğu için serbestçe kullanılabilecek, bununla birlikte, başka şahıslar tarafından kullanılması engelleneceği için ticari marka olarak tescil edilmemesi sağlanacaktır. Hem önerilen hem de tavsiye edilen UTDİ/INN listeleri, DSÖ tarafından üye devletlere (mevcut durumda 191 üye bulunmaktadır), ulusal farmakope komisyonlarına ve üye devletler tarafından belirlenen diğer kuruluşlara gönderilir ve DSÖ, üye devletlerin, ismin ticari unvan olarak tescilinin yasaklanması da dahil olmak üzere, isim üzerinde mülkiyet haklarının elde edilmesini önlemek için gerekli adımların atılmasını talep etmektedir [1,3].

Uluslararası Tescil Dışı İsimlendirme Kullanım Rehberi [Guidance on the Use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances]; UTDİ/INN hakkında genel tanımlar, UTDİ/INN önerileri-düzenlemeleri, kimyasal molekül grupları ve radikaller için isimlerden oluşan sistem bileşenleri, UTDİ/INN seçimindeki esaslar (genel kurallar, kelime köklerinin kullanımı, steroizomerler, radyoaktif bileşenler, belirli biyolojik madde grupları gibi) ile UTDİ/INN korunması ve başvuru süreçlerine yönelik bilgileri içermektedir [2]. UTDİ/INN başvuru formunda; tercih sırasına göre önerilen isimler, kimyasal isimlendirme ve açıklama, grafik formülü, molekül formülü, Chemical Abstracts Service (CAS) kayıt numarası, ticari isimler, temel terapötik kullanım (lar) ve pozoloji, farmakolojik etkileri, klinik araştırma tarihi, önerilen isimlerin uygunluğu gibi başlıklar mevcuttur [2,3].

DSÖ'nün biyolojik ve farmasötik ürünlerle ilgili uluslararası standartların geliştirmesi ve oluşturulmasını teşvik etmesi ilkesi doğrultusunda UTDİ/INN listeleri çalışmasının omurgasını uzman komiteleri oluşturmakta, komiteler tarafından belirlenen uluslararası standartlar; ilaçların üretimini ve ruhsatlandırılmasını kolaylaştıran ve teşvik eden, DSÖ ön yeterlilik sürecinin temelini oluşturan, jenerik pazarlarda rekabeti teşvik eden ve kaliteli ilaçların bulunabilirliğine ve satın alınabilirliğine katkıda bulunan kamu standartlarıdır [5]. Oluşturulan UTDİ/INN`ler, yeni bir tıbbi kimyasal veya biyolojik madde için benzersiz bir isimdir. Biyolojik maddeler gibi belirli ürün sınıflarının standardizasyonu birçok üye devlet için önemlidir [6]. Biyolojik maddeler alanında daha fazla gelişme potansiyeli göz önüne alındığında, bu gözden geçirmenin, yeni politikaları ve atanan gelecekteki UTDİ/INN'leri içerecek şekilde düzenli olarak güncel tutulacak bir belge olması amaçlanmıştır [7].

DSÖ tarafından biyolojik ve biyoteknolojik maddeler için UTDİ/INN, biyobenzerler için UTDİ/INN, hücre tedavisi maddeleri için UTDİ/INN ve biyolojik niteleyiciler dahil tüm farmasötik ve terapötik

maddeler için UTDİ/INN listeleri yayınlanmaktadır [6]. DSÖ tarafından ilk liste 9 Ekim 1953 yılında yayınlanmış ve yıllar içinde yeni listelerin eklenmesi ile 2020 yılında 124. listeye ulaşılmıştır. 19 Aralık 2020 tarihinde yılın son listesi yayınlanmış olmakla beraber, 2020 yılında tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 salgını nedeniyle 9 Ekim 2020`de Covid-19 tedavisine yönelik farmasötik madde/aktif farmasötik bileşenlerin isimlerinin yer aldığı bir liste yayınlanmış ve bu listeye INN Proposed List 124-COVID adı verilmiştir [6,8]. Bu makalede konunun güncelliği itibariyle sadece Covid-19 tedavisi ile ilişkili olan INN Proposed List 124-COVID`a yer verilmiş ve aşağıda Tablo 1`de bu listede yer alan aktif farmasötik bileşenlerin Latince ve İngilizce isimlerine ilaveten Türkçe adı ve genel fonksiyonu/sınıfına dair Türkçe karşılıklarına yer verilmiştir.

Tablo 1. INN Proposed List 124-COVID`da yer alan isimlerin Latince, İngilizce, Türkçe adı ve genel fonksiyonu/sınıfına dair bilgiler.

Latince adı	İngilizce adı	Türkçe adı	Genel fonksiyonu/sınıfı
abdavomeranum	abdavomeran	abdavomeran	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-CoV-2)
alunacedasum alfa	alunacedase alfa	alunasedaz alfa	Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 analoğu/benzeri
Atibuclimabum	atibuclimab	atibuklimab	İmmünomodülator
bamlanivimabum	bamlanivimab	bamlanivimab	Monoklonal antikor
Casirivimabum	casirivimab	kasirivimab	Antiviral
Cilgavimabum	cilgavimab	silgavimab	Antiviral
Dazcapistatum	dazcapistat	daskapistat	Kalpain inhibitörü
Eclitasertibum	eclitasertib	eklitasertib	Kinaz inhibitörü
Enpatoranum	enpatoran	enpatoran	Toll-benzeri reseptör antagonisti
etesevimabum	etesevimab	etesevimab	Antiviral
ganulameranum	ganulameran	ganulameran	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-CoV-2)
goflikiceptum	goflikicept	goflikisept	İmmünomodülator
imdevimabum	imdevimab	imdevimab	Antiviral

Tablo 1. (Devam) INN Proposed List 124-COVID`da yer alan isimlerin Latince, İngilizce, Türkçe adı ve genel fonksiyonu/sınıfına dair bilgiler.

molnupiravirum	molnupiravir	molnupiravir	Antiviral
nezulcitinibum	nezulcitinib	nezulsitinib	Janus kinaz (JAK) inhibitörü
pemziviptadilum	pemziviptadil	pemziviptadil	Vazoaktif intestinal peptit (VIP) analoğu
pidacmeranum	pidacmeran	pidakmeran	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-cov-2)
regdanvimabum	regdanvimab	regdanvimab	Antiviral
reluscovtogenum ralaplasmidum	reluscovtogene ralaplasmid	reluskovtojen ralaplazmit	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-cov-2)
sotrovimabum	sotrovimab	sotrovimab	Antiviral
subasumstatum	subasumstat	subasumstat	Küçük ubikütin-benzeri düzenleyici (SUMO) aktive edici enzim inhibitörü
tixagevimabum	tixagevimab	tiksagevimab	Antiviral
tozinameranum	tozinameran	tozinameran	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-cov-2)
zansecimabum	zansecimab	zansesimab	Anjiyogenez inhibitörü, immünomodülator
zorecimeranum	zorecimeran	zoresimeran	Etkin bağışıklama için immünolojik ajan/madde (anti-SARS-cov-2)

SONUÇ

Bilimsel ve teknolojik gelişmeler doğrultusunda yeni maddeler ve terimlerin oluşması ve sayılarının artması kapsamında, UTDİ/INN sisteminin DSÖ`ye üye ülkelerin katkısı ile farmasötik ve terapötik alanda kullanılan her bir maddeyi tanımlamak üzere evrensel tekil bir isim sağlaması, uluslararası sahada; ilaçların açık bir şekilde tanımlanması, güvenli reçetelenmesi ve hastalara dağıtılması ayrıca dünya genelinde sağlık uzmanları ve bilim insanlarının ortak terim ile iletişimi açısından önemlidir. Rutin liste çalışmalarına ilaveten son dönemde tüm dünyada etkili olan Covid-19 salgını doğrultusunda, Covid-19 tedavisi ile ilişkili INN Proposed List 124-COVID`te 2020 yılı sonlarına doğru DSÖ tarafından yayınlanmıştır.

KAYNAKÇA

[1] World Health Organization, Guidance on INN. 22 Ocak 2021 tarihinde https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/guidance-on-inn adresinden erişildi.

[2] World Health Organization, Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances. Geneva, 2017.

[3] World Health Organization, INN Online Application - World Health Organization 22 Ocak 2021 tarihinde https://extranet.who.int/tools/inn_online_application/ adresinden erişildi.

[4] World Health Organization, Selected Medicine Information Systems 22 Ocak 2021 tarihinde https://www.who.int/medicines/services/medicines_etools/en/ adresinden erişildi.

[5] World Health Organization, INN Expert Group members 22 Ocak 2021 tarihinde https://www.who.int/medicines/services/inn/inn_expert_group/en/ adresinden erişildi.

[6] World Health Organization, Lists of Recommended and Proposed INNs. 20 Ocak 2021 tarihinde https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/inn-lists adresinden erişildi.

[7] World Health Organization, INN for biological and biotechnological substances 20 Ocak 2021 tarihinde https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/inn/inn-bio/inn-bio-inn adresinden erişildi.

[8] World Health Organization, Proposed INN: List 124 –COVID-19 (special edition), WHO Drug Information, Vol. 34, No. 3, 2020.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 72-78

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

HASTANELERDE ANTİMİKROBİYAL TEKSTİL KULLANIMINA GENEL BİR BAKIŞ

Bilge Ahsen KARA[1], Aslı ŞAHİNER[2*]

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi, Yenimahalle-Ankara.
2. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Bornova-İzmir.

elmek*: asli.sahiner@ege.edu.tr

Geliş tarihi: 18.03.2021 / Kabul tarihi: 30.03.2021

ÖZET

Son yıllarda, hastane kaynaklı enfeksiyonlar sağlık sistemlerinde önemli bir endişe konusu haline gelmiş ve en yaygın bulaşma yollarının hava yoluyla ya da doğrudan temas yoluyla olduğu görülmüştür. Doğrudan temasın hastanede kullanılan yatak takımları, perdeler gibi ortam örtüleri, temizlik için kullanılan havlu gibi bezler, birey giysileri ve yara örtüleri gibi birçok tekstil materyali vasıtasıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda hastanelerde antimikrobiyal tekstillerin kullanılması ile tıbbi ve hijyenik sorunlara neden olabilecek patojen mikroorganizmaların azaltılabildiği ve hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde yarar sağladığı görülmüştür. Antimikrobiyal tekstil hazırlanmasında triklosan, kitozan, N-halaminler, halojenlenmiş fenoller, polibiguanidler, polipirol, kuaterner amonyum kompozitleri ve nanomalzemeler gibi biyosit/biyosidal ajanlar kullanılmakta, özellikle nanomalzeme teknolojisindeki gelişmeler ile bu alana ilgi artmaktadır. Nanomalzemeler; inorganik nanoyapılı materyaller ve inorganik nanoyapılı materyal yüklü organik materyaller olarak gruplandırılabilmekte, tekstil endüstrisinde nanomalzemeler, nano apreleme, nanokaplamalar, nanofiberler ve nanokompozitler kullanılmakta ve tıbbi tekstil uygulamaları üzerinde çalışmalara devam edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal, Tıbbi tekstiller, Nanomateryaller, Hastane uygulamaları

AN OVERVIEW OF ANTIMICROBIAL TEXTILE USAGE IN HOSPITALS

ABSTRACT

In recent years, hospital-acquired infections have become a major concern in healthcare systems, and it has been observed that the most common routes of transmission are by air or direct contact.

It has been determined that direct contact occurs through many textile materials such as bedding used in the hospital, media such as curtains, cloths such as towels used for cleaning, individual clothing and wound covers. In this direction, it has been observed that the use of antimicrobial textiles in hospitals can reduce pathogenic microorganisms that may cause medical and hygienic problems and provide benefits in the prevention of hospital infections. Biocide/biocidal agents such as triclosan, chitosan, N-halamines, halogenated phenols, polybiguanides, polypyrrole, quaternary ammonium composites and nanomaterials are used in the preparation of antimicrobial textiles, and interest in this field is increasing especially with the developments in nanomaterial technology. Nanomaterials; Inorganic nanostructured materials and inorganic nanostructured materials can be grouped as loaded organic materials. In the textile industry, nanomaterials, nano finishing, nanocoatings, nanofibers and nanocomposites are used and studies on medical textile applications continue.

Keywords: Antimicrobial, Medical textiles, Nanomaterials, Hospital applications

GİRİŞ

Antimikrobiyal tekstiller son on yılda tekstil, ilaç, tıp, mühendislik, tarım ve gıda endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tekstiller, uygun nem ve sıcaklık koşulları altında mikroorganizma artışı için mükemmel bir substrattır. Özellikle doğal liflerden yapılan tekstil malzemeleri, geniş yüzey alanları ve nem tutma kabiliyetleri nedeniyle mikrobiyal büyüme için olağanüstü bir ortam sağlar. Kullanım ve depolama sırasında tekstil ürünleri üzerinde mikroorganizmaların gelişmesi, tekstilin kendisini olduğu kadar kullanıcıyı da olumsuz etkilemektedir. Sağlığın ve tekstilin korunması açısından antimikrobiyal tekstiller ile; tıbbi ve hijyenik sorunlara, hasara veya tekstillerin işlevselliğinde istenmeyen değişikliklere neden olan patojen veya koku üreten mikroorganizmalara karşı mücadele amaçlanmaktadır [1,2].

Son yıllarda, hastane kaynaklı enfeksiyonlar sağlık sistemlerinde önemli bir endişe konusu haline gelmiş ve en yaygın bulaşma yollarının hava yoluyla ya da doğrudan temas yoluyla olduğu görülmüştür. Bir nozokomiyal enfeksiyon, bir hastada hastanede yatarken gelişen yeni bir enfeksiyondur. Hastane enfeksiyonları bakteriyel, viral, fungal ve hatta parazitik olabilir [1]. Nozokomiyal enfeksiyona sebep olan en yaygın patojenler arasında stafilokoklar (özellikle *Staphylococcus aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* bulunur. Ayrıca *Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Candida* spp. organizmaları da nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında sayılmaktadır. Hastaneye yatırılan tüm hastaların en az %5'inde hastane enfeksiyonlarının meydana geldiği tahmin edilmektedir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan birçok patojen, antibiyotik tedavilerine karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedir. Antibiyotik dirençli mikroorganizmaların gelişimi dünya çapında son derece hızlı bir şekilde artmakta, bu durum bulaşıcı hastalıkların tedavisi konusunda ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [3].

Hastanelerde doğrudan temas ile bulaşın kullanılan yatak takımları, perdeler gibi ortam örtüleri, temizlik için kullanılan havlu gibi bezler, birey giysileri ve yara örtüleri gibi birçok tekstil materyali vasıtasıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi, Metisiline dirençli *S. aureus* (metisilin resistant *S. aureus* - MRSA) taşıyıcı bir hastanın enfekte olmuş cildiyle kontamine olan havlular, çarşaflar, yara örtüleri ve giysiler gibi nesnelere dokunulması sonucunda dolaylı temas yoluyla MRSA enfeksiyonunun yayılmasının meydana geldiğini bildirmiştir. Benzer şekilde, hastalarla doğrudan teması olmayan ancak yatak çarşafları dahil farklı yüzeylere dokunan personelin %42'sinin MRSA ile kontamine olabileceği gösterilmiştir. Hastane personeli, eldiven gibi koruyucu ekipman kullansa dahi kontamine kumaşlara dokunarak mikroorganizmaları, farklı yüzeylere taşıyabilir veya doğrudan başka hastalara aktarabilir. Japonya'da nozokomiyal enfeksiyonla ilgili bir araştırma, *S. pyogenes*'in bulaşmasının, hastaların tedavi edildiği yatağı kaplayan bir vinil tabakanın kontamine yüzeyiyle teması yoluyla gerçekleştiğini ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde, Norwalk gastroenteritinin nozokomiyal salgınına ilişkin bir araştırma, yatak çarşaflarının önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [4]. Ayrıca, hastanelerde hasta yataklarının hazırlanması sırasında kontamine olmuş materyallerin mikrobiyolojik olarak yakın çevreyi etkilediği bildirilmiştir. Hastanelerdeki kontamine tekstiller bu nedenle nozokomiyal ilişkili patojenlerin endojen, dolaylı temas ve aerosol geçişine katkıda bulunan önemli bir mikroorganizma kaynağı olmaktadır [5].

Hastalarla yakın temas halinde olan tekstillerin antimikrobiyal özellikte olmasının, klinik ortamlardaki biyolojik yükü ve dolayısıyla hastane enfeksiyonları riskini azaltabileceği belirtilmiştir. Hastanelerde kullanılan antimikrobiyal tekstil ürünlerinin üretiminde, hibrit kumaş, mikrokapsülleme, plazma ve sol-jel teknolojileri kullanılarak antimikrobiyal etkililik sağlamaya yönelik uygulamalar bulunmaktadır. Bu doğrultuda hastanelerde antimikrobiyal tekstillerin kullanılması ile tıbbi ve hijyenik sorunlara neden olabilecek patojen mikroorganizmaların azaltılabildiği ve hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde yarar sağlandığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda mikroorganizmaların tekstil ürünlerinde çoğalmasının kumaşın yapısına ve kullanımına bağlı olduğu saptanırken, tekstil mühendisliği ve tıbbi yaklaşım ile geliştirilmiş kumaşların kullanım açısından daha uygun olduğu bildirilmiştir. Hasta kaynaklı mikroorganizmalar hastane giysilerini, yatak örtülerini kontamine etmekte ve hasta yatakları, sıcaklığı ve nemi sayesinde mikroorganizmaların çoğalmasına imkân sağlayan uygun koşulları oluşturmaktadır. Çeşitli araştırmalar, kontamine tekstil ürünleri ile temas eden personelin, mikroorganizmaların diğer hastalara bulaş kaynağı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tekstil materyalleri üzerindeki patojen mikroorganizmaların hayatta kalma süresinin yüksek olması, patojen kaynaklı enfeksiyonların hastane ortamında yayılmasına neden olur. Tekstil ürünlerinin neden olduğu mikrobiyal enfeksiyonları azaltmak için özellikle sağlık tesislerinde antimikrobiyal tekstil malzemelerinin kullanımı önem arz etmektedir. Antimikrobiyal tekstillerin aranan özellikleri, geniş spektrumlu biyosidal özelliklere sahip olması, hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan ve antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalara karşı etkili olması, toksik olmaması, ciltte tahrişe ve hassasiyete neden olmaması olarak belirtilmiştir [6-9].

Antimikrobiyal tekstiller, biyositlerin lif çekimi sırasında veya sonrasında life katılmasıyla, life kimyasal olarak bağlanmasıyla ya da kaplama yapılarak farklı şekillerde üretilebilmektedir. Doğal ve sentetik liflerden yapılmış kumaşlara antimikrobiyal kimyasalların ilave edilmesinde, emdirme yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaneler, bakım evleri, oteller ve okullar gibi patojen mikroorganizmalardan enfeksiyon kapma tehlikesinin olabileceği alanlarda kullanılan kumaşlar ve giysilerde antimikrobiyal işlemlerden yararlanılabilmektedir [10].

Antimikrobiyal tekstiller, mikroorganizmalara etki şekline göre iki gruba ayrılmaktadır. Birinci grup antimikrobiyal tekstiller, kontrollü salınım mekanizmasıyla çalışan kimyasallardan oluşur. Antimikrobiyal aktif madde, kumaş yüzeyinde veya lifin iç kısmında bir hazneden yavaşça salınmakta ve lif yüzeyindeki veya çevresindeki ortamda bulunan mikroorganizmalara karşı etkili olmaktadır. Ancak, bu etkinlik haznedeki rezervuarın tükenmesi ile sona erecektir. Ek olarak, çevreye salınan antimikrobiyaller, yararlı mikroorganizmalara da zarar verebilmektedir. Bakır naftenat, bakır-8-kuinolin, çinko ve peroksit, diklorofen, 3-iyodopropinilbütil karbamat bileşikleri, formaldehit, triklosan ve kuaterner amonyum tuzları kontrollü salınım için kullanılan antimikrobiyaller grubuna girmektedirler. Bu bileşiklerle işlem görmüş tekstil ürünleri bakteri ve mantarlara karşı geniş spektrumlu aktivite göstermektedir, fakat uygulamaları sınırlı olduğundan ve zamana karşı dayanıklılık konusunda sorunlar ortaya çıkmaktadır. İkinci grup antimikrobiyal tekstiller; antimikrobiyal kaplama, kimyasal olarak fiber yüzeylere bağlanan moleküllerden oluşmaktadır. Bu ürünler, çevredeki ortamda değil, yalnızca lif yüzeyinde bulunan mikroorganizmaları kontrol edebilir. “Bağlı” antimikrobiyaller, fibere bağlanmaları nedeniyle potansiyel olarak aşınabilir veya devre dışı bırakılabilir ve uzun vadeli dayanıklılıklarını kaybedebilirler. Mikroorganizmaların artmasını ve yayılmasını kontrol eden antimikrobiyal yüzeyler genelde tekstil materyalini mikrobiyal bozulmalardan koruma amacıyla kullanılmaktadır [10].

Antimikrobiyal tekstillerin hazırlanmasında kullanılan antimikrobiyal ajanların kimyasal yapısı, verimi, etki mekanizması, uygulama yöntemi, yıkama direnci, çevreye etkileri ve maliyet açısından farklılık gösteren alternatifleri yıldan yıla artmaktadır. Tekstillere antimikrobiyal özellik kazandırmak için biyosidal etken madde olarak kuaterner amonyum bileşikleri, metaller ve metal tuzları, poliheksametilen biguanid, N-halaminler, kitozan, halojenlenmiş fenoller, peroksiasitler ve nanomalzemeler kullanılmaktadır [11].

Ağır metaller çok düşük derişimlerde bile mikroorganizmalar için toksik etki gösteren ajanlardır. Proteinleri ve enzimleri inaktif hale getirerek mikroorganizmaları öldürmektedirler. Başta gümüş olmak üzere, bakır, çinko ve kobalt gibi ağır metaller, tekstiller için etkili antimikrobiyal maddeler olarak kullanılmaktadır. Tekstil ürünlerinde sıklıkla kullanılan gümüşün dezenfeksiyon amaçlı kullanımı, milattan öncesine uzanan uzun bir geçmişe sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar, gümüşün mikrobiyal enzimlere ve DNA’ya etki ederek bunları inaktive ettiğini göstermiştir [12].

Tekstilde üretim işleminin farklı aşamalarında kuaterner amonyum bileşikleri tekstillere biyosit olarak ilave edilmektedir. Bu bileşikler; mikroorganizmaların hücre zarı geçirgenliğini bozmakta, proteinlerin yapısını değiştirmekte ve hücre yapısını bozarak antimikrobiyal etkiler oluşturmaktadır.

Tekstil materyali ve lifler, N-halamin fonksiyonel grupları tarafından kopolimerizasyon aracılığıyla modifiye edilmekte ve çok sayıda bakteri, mantar ve virüse karşı etkili hale getirilmektedir.

Polibiguanidlerden poliheksametilen biguanid, dezenfektan veya ağız gargaralarında ve yara pansuman malzemelerinde antiseptik olarak kullanımının yanı sıra selülozik ve pamuklu liflere bağlanarak tekstil ürünlerine antimikrobiyal etkinlik kazandırmak amacıyla kullanılan bir aktif maddedir [10].

Kabuklu hayvanların kabuklarının temel bileşeni olan kitinin deasetillenmiş türevi olan kitosan, tekstil sanayisinde geniş kullanım alanı bulmuştur. Kitosan, bakterilerin hücre zarındaki negatif yüklü bileşiklerle etkileşime girerek hücre zarına zarar vermekte, hücre geçirgenliğini bozmakta ve bu sayede madde alışverişinin gerçekleştirilememesi sonucu antimikrobiyal etkinlik göstermektedir [13].

Son yıllarda fonksiyonel ürünler oluşturmak amacıyla uygulanan nanopartiküller; kendi kendini temizleyen yüzeyler, leke direnci, su iticilik, elektriksel iletkenlik, antimikrobiyal direnç, hidrofiliklik veya kontrollü hidrofobiklik, kırışıklık direnci, anti-statik, koku önleyici, yanma dayanıklılığı, morötesinden (ultraviyole-UV) korunma gibi özellikler sağlamak için tekstil malzemesine uygulanmaktadır. Nanopartiküller, yüksek bir yüzey alanı oranına, yüksek bir enerji düzeyine sahiptir ve nanometrik boyutları nedeniyle liflere daha derin nüfuz ettikleri için kumaşa daha iyi bağlanırlar. Tekstile batırılmış metal ve metal oksit antibakteriyel nanopartiküller, mikroorganizmalara karşı koruma özellikleri sağlamaktadır [14-17].

Bakteri ve mantarlara karşı etkili tekstil ürünleri ile ilgili çalışmaların yanı sıra bazı araştırıcılar tekstil materyalleri üzerinde virüs gelişiminin önlenmesine yönelik araştırmalar yapmışlardır. N,N-dodesil metil poliüretan bazlı antiviral materyal influenza virüslerini inaktive etmek için kullanılmıştır. Sülfatlanmış polisakkarit ve vinil alkol sülfat ile akrilik asidin kopolimerlerinin insan sitomegalovirüsüne (Cytomegalovirus-CMV) karşı antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Farklı bir çalışmada ise bakır iyon değişimli zeolitlerle işlenmiş pamuklu tekstillerin kuş gribi virüsü (Avian influenza viruses-AIV's) ile yüksek derecede patojenik H5N1 ve H5N3 virüslerini kısa sürede inaktive ettiği gösterilmiştir [11].

SONUÇ

Yüksek riskli hastaların önceden izole edilmesi, geniş ve hedefli sürveyans kültürleri ve uygun havalandırma sistemleri gibi standart enfeksiyon kontrol uygulamalarının yetersiz olması durumlarında hasta kaynaklı bulaşın temaslı olduğu kıyafet ve örtülere geçmesi sıcaklık ve nem ile de etkili bakteri çoğalmasına neden olduğu bilinmekte, yatak yapımı esnasında yakın çevrenin kontaminasyonu, kirlenmiş tekstillerle temas eden personel, diğer yüzeyler veya hastaların

da çapraz olarak kontamine olabildiği belirtilmektedir. Bu nedenle, hastanelerdeki tekstillerin, nozokomiyal ilişkili önemli bir mikrop kaynağı olabildiği, güvenli, geniş spektrumlu antimikrobiyal tekstillerin, özellikle hastalarla yakın temas halinde olan tekstillerde kullanılmasının, klinik ortamlarda biyolojik yükü önemli ölçüde azaltabileceği ve sonuç olarak nozokomiyal enfeksiyon riskinin azaltabileceği belirtilmektedir. Sık ve etkili çamaşır yıkama, tekstiller üzerindeki mikrobiyal yükü azaltmak için en yaygın ve en etkili stratejidir. Aynı zamanda, tipik bir çalışma vardiyasında (8-12 saat), bir sağlık çalışanının kıyafetleri üzerindeki mikrobiyal yük önemli hale gelebilmekte ve dolayısıyla patojenik mikroorganizmaların bulaşmasına aracı olabilmektedir. Bu soruna yönelik çalışmalarda; çözüm olarak mikrobiyal yükü hastane kaynaklı enfeksiyonların (HAI'ler) oranını azaltmaya yetecek kadar düşük seviyelere düşürmek için biyosidal tekstillerin hastane ortamına entegre edilmesi önerilmektedir. Antimikrobiyal tekstillerin hastane ortamında beklenilen performansı sağlamasında kalite, etkililik ve güvenliliğine ilişkin performans testleri ile onaylanması büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

[1] Simoncic B, Tomsic B. Structures of novel antimicrobial agents for textiles – A review. Textile Research Journal, 2010: p. 1-17.

[2] Mejía ML, Zapata J, Cuesta DP, Ortiz IC, Botero LE, Galeano BJ et al. Properties of antibacterial nano textile for use in hospital environments. Revista Ingeniería Biomédica. 2017; 11(22): 13-19.

[3] Hanczvikkel A, Víg A, Tóth Á. Survival capability of healthcare-associated, multidrug-resistant bacteria on untreated and on antimicrobial textiles. Journal of Industrial Textiles. 2019; 48(7): 1113-1135.

[4] Borkow G, Gabbay J. Biocidal textiles can help fight nosocomial infections. Medical hypotheses. 2008; 70(5): 990-994.

[5] Mitchell A, Spencer M, Edmiston C Jr. Role of healthcare apparel and other healthcare textiles in the transmission of pathogens: A review of the literature. Journal of Hospital Infection. 2015; 90(4): 285-92.

[6] Dunne CP, Keinanen-Toivola MM, Kahru A, Teunissen B, Olmez H, Gouveia I et al. Antimicrobial coating innovations to prevent infectious diseases (AMiCI): Cost action ca15114. Bioeng. 2017; 8(6): 679-85.

[7] Borkow G, Gabbay J. Biocidal textiles can help fight nosocomial infections. Medical Hypotheses. 2008; 70(5): 990–994.

[8] Direkel Ş, Akpınar ES, Uzunoğlu Karagöz E, Bayram Abiha G. Hastane ortamında kullanılan tekstil ürünlerinin antibakteriyel etkinliği. Van Tıp Dergisi. 2019; 26(3): 268-272.

[9] McQueen RH, Ehnes B. Antimicrobial textiles and infection prevention: Clothing and the inanimate environment. In: Bearman G, Munoz-Price S, Morgan D, Murthy R. (ed.). Infection Prevention. 2018, Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60980-5_13.

[10] Gao Y. Cranston R. Recent advances in antimicrobial treatments of textile. Textile Research Journal. 2008; 78: 60–72.

[11] Iyigundogdu ZU, Demir O, Asutay AB, Sahin F. Developing novel antimicrobial and antiviral textile products. Applied Biochemistry and Biotechnology. 2017; 181(3): 1155-1166.

[12] Sun G. Antimicrobial textiles. The Textile Institute. Woodhead Publishing, Elsevier, 2016, UK, p: 87-332.

[13] Ye W, Xin JH, Li P, Lee KLD, Kwong TL. Durable antibacterial finish on cotton fabric by using chitosan-based polymeric core-shell particles. Journal of Applied Polymer Science. 2006; 102: 1787-1793.

[14] Saleem H, Zaidi SJ. Sustainable use of nanomaterials in textiles and their environmental impact. Materials. 2020; 13(22): 5134.

[15] Fouda MMG. Antibacterial modification of textiles using nanotechnology. A search for antibacterial agents. In Bobbarala V. (ed.), 2012, p: 47-72 InTech, DOI: 10.5772/45653.

[16] Rajendran R, Balakumar C, Hasabo A, Ahammed M, Jayakumar S, Vaideki K et al. Use of zinc oxide nano particles for production of antimicrobial textiles. Int. J. Eng.Sci. & Tech. 2010; 2(1): 202-208.

[17] Dastjerdi R, Montazer M. A review on the application of inorganic nanostructured materials in the modification of textiles: Focus on anti-microbial properties. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2010; 79: 5–18.

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

DERLEME MAKALESİ

Türk Farmakope Dergisi 2021, 6(1): 79-90

© Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 2021

YENİLİK YÖNETİMİ

Umut BESKAN*, Mehmet Emre ÖZDEMİRHAN, Evren ALĞIN YAPAR

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı, 06430, Sıhhiye-Ankara.

elmek*: umutbeskan@gmail.com

Geliş tarihi: 29.03.2021 / Kabul tarihi: 01.04.2021

ÖZET

Yenilik kavramı 90`lı yıllardan bu yana ülkelerin ve organizasyonların gelişimi, teknolojik ilerleme ve ekonomik başarısı ile ilişkili olarak anılmaktadır. Günümüzün yüksek rekabetçi ortamında, organizasyonların hedefinde değer üreterek fark yaratmak yer almaktadır. Yaratıcılık, bilgi ve kabiliyet ile organizasyonların avantaj kazanmasını sağlayacak inovatif/yenilikçi fikirler geliştirmek mümkündür. İçinde bulunduğumuz dönemde tüm dünyayı etkisi altına alan ve birçok alanda inovasyona olanak sağlayan SARS-CoV-2 pandemisi, inovasyon ve yönetimine farklı bir boyut kazandırmıştır. Yeni bir fikrin sunulmasından başlayarak yeni bir ürün veya hizmet üretme faaliyeti haline gelen inovasyon, organizasyonlar için başarının anahtarı olan bir süreçtir. Bu derlemede, yenilik kavramı ve yönetimi; yeniliğin önemi, sağladığı avantajlar, yenilik süreci ve sistemine dair temel bilgiler çerçevesinde sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Yenilik/İnovasyon, Süreç yönetimi, Yenilik yönetimi, Ar-Ge

INNOVATION MANAGEMENT

ABSTRACT

The concept of innovation has been associated with the development of countries and organizations, technological progress and economic success since the 90s. In today's highly competitive environment, the goal of organizations is to make a difference by producing value.

With creativity, knowledge and ability, it is possible to develop innovative ideas that will enable organizations to gain an advantage. The SARS-CoV-2 pandemic, which affected the whole world and enabled innovation in many fields, brought a different dimension to innovation and management. Starting from the presentation of a new idea and becoming an activity to produce a new product or service, innovation is a process that is the key to success for organizations. In this review, the concept of innovation and its management are presented in terms of the importance of innovation, its advantages, and basic information about the innovation process and system.

Keywords: Innovation, Process management, Innovation management, R&D

GİRİŞ

İnovasyon/yenilik/yenileşim tanımı için uluslararası düzeyde kabul gören kaynaklar arasında ilk sırada Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü-EİKÖ (Organisation for Economic Co-Operation and Development-OECD) ile Avrupa İstatistik Ofisi (Statistical Office of the European Communities-Eurostat) tarafından beraberce yayınlanmış Oslo Kılavuzu gelmektedir. Oslo Kılavuzu, inovasyonda bilgi toplanması ve kullanılmasıyla ilgili uluslararası referans bir rehber olup bu kılavuza göre: *İnovasyon, yeni veya önemli ölçüde değiştirilmiş ürün (mal ya da hizmet) veya sürecin; yeni bir pazarlama yönteminin; ya da iş uygulamalarında, iş yeri organizasyonunda veya dış ilişkilerde yeni bir organizasyonel yöntemin uygulanmasıdır. İnovasyon, önceki ürün ve süreçlerden önemli derecede farklı olan ve potansiyel kullanıcılar için mevcut haliyle kullanıma hazır yeni veya gelişmiş ürün veya süreçleri içerir. İnovasyon ile yeni fikirlerin üretimi ve bu fikirlerin yeni bir ürüne, süreç veya hizmete uygulanması, ulusal ekonominin dinamik büyümesi ve istihdamın artması ayrıca inovatif iş sahası için karlılığın sağlanmasına aracılık eder,* şeklinde yer almaktadır [1,2]. Bilimsel temelli yenilik kapsamında EİKÖ/OECD tarafından ülkelerin bilim ve teknoloji politikalarının oluşturulmasında, esas teşkil etmek amacıyla araştırma ve deneysel geliştirme göstergelerine standart oluşturmak üzere yayınlanan bir diğer kılavuz Frascati Kılavuzu olup bu rehber doküman EİKÖ/OECD ülkelerinin deneyimlerinden yararlanılarak sürekli güncellenmiştir. Bu kılavuz kapsamı itibariyle; Ar-Ge "girdi" verileri olarak anılan ve de araştırma ve deneysel geliştirmeye/Ar-Ge`ye tahsis edilen finans ve insan kaynaklarının ölçümünü konu almaktadır [3]. EİKÖ/OECD tarafından yayınlanan bir diğer bütünleyici kılavuz ise Canberra Kılavuzudur. Bu kılavuzun amacı ise, bilim ve teknolojide insan kaynakları stoku ve akışları hakkında veri derlemek, profil ve eğilimleri analiz etmek ve güncel diziler hazırlamak için uygun bir çerçeve sağlamaktır [4].

Ekonomide inovasyon teorisinin kurucusu sayılabilecek Schumpeter, üretim fonksiyonuna teknoloji ve ekonomik unsurları ekleyerek fonksiyonu genişletmiş ve inovasyon kavramını gündeme getirmiştir. Bu doğrultuda, mevcut üretken güce dair yeni kombinasyonların kullanımı, iş problemlerinin çözülmesi yönünde teknolojik değişimin ekonomik etkisi olarak görülmüştür.

Twiss'e göre ise inovasyon, yeniliği başaracak ve fikrin ortaya çıkışından üretim, alışveriş ve tüketim şeklindeki ekonomik faaliyete kadar genişleyen fen, teknoloji, ekonomi ve yönetimin bir araya geldiği bir süreç olarak görülmektedir. İnovasyon anlık bir olay değil, yeni fikrin oluşum aşamasından uygulanmasına kadar çok sayıda organizasyonel karar alma süreçlerinin uzun süreli ve kümülatif toplamını yansıtan bir dizi süreç olarak görülmektedir. Yeni fikir, yeni bir ihtiyacı karşılamak veya üretmek için yeni bir yol bulmayı ifade eder. Yeni fikir, rekabetçi girişimcilik vizyonuyla birleştirilmiş kümülatif bilgi toplama sürecinde oluşturulur. Uygulama süreci aracılığıyla, yeni fikir geliştirilir ve ihtiyaca karşılık gelecek ürün veya hizmete dönüştürülür ve kullanıma sunulur [5].

Günümüzde inovasyon kavramı, çeşitleri ve yönetimi tüm alanlarda olduğu gibi sağlık alanında da kritik öneme sahiptir. Sağlık hizmetlerini iyileştirebilen ve ekonomik kılabilen üç tür inovasyondan bahsedilebilir. Birincisi, tüketicilerin sağlık hizmeti alma ve kullanma yollarını değiştirir. İkincisi yeni ürünler ve tedaviler geliştirmek üzere teknolojiyi kullanır. Üçüncüsü ise özellikle birbirinden ayrı sağlık hizmet organizasyonu ve aktivitelerini yatay veya dikey olarak entegre eden yeni iş modellerini oluşturur. Sağlık hizmetlerindeki inovasyonların hedefi, günümüzün artarak büyüyen sağlık hizmeti gereksinimini daha etkin, ekonomik ve erişilebilir kılmaktır [6]. Bilimsel ve teknolojik gelişmeler sahasında önemli bir bileşen olan laboratuvar alanında ise 1980'lerden itibaren devam eden hızlı ve çarpıcı bir inovasyon görülmektedir. Mevcut test ve hizmetlerdeki yelpazenin genişliği ve karmaşıklığında, sürekliliği beklenen anlamlı bir gelişme mevcuttur. Laboratuvar teknolojisi, tıbbi gelişmelerin temelinde yer almaktadır. Bazı durumlarda, belirli bir hastalığın teşhisi ve izlenmesini sağlayan test teknikleri, ilgili hastalığın etkin tedavisinden daha önce bulunmaktadır. Yeni test ve donanımlarda gelişmeyi kapsayan laboratuvar teknolojisindeki inovasyon, testleri daha etkili kılmakta ve otomasyonu sağlamaktadır. Bilgi teknolojileri, talep yapılması ve test sonuçlarının alınması zamanını kısaltarak ve de büyük veri setlerinde araştırma fırsatlarını sağlayarak bilgi transferine önemli bir boyut kazandırmaktadır. Laboratuvar teknolojilerindeki inovasyon ve ilerlemelerin gelecekte sağlık hizmet sunumunda önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. Bu durum, endüstri, hizmet sağlayıcıları ve hastalar tarafından olumlu görülmekle birlikte, sağlık hizmetlerinde inovasyonun etkili bütünleşmesinin kaynak ve ilgili uygulamalardan etkilenmesi mümkündür [7,8].

GENEL ÇERÇEVEDE İNOVASYON

Ülkelerde her alanda büyüme ve gelişme için inovasyon gerekliliktir. Yeni ürünlerin veya üretim süreçlerin tasarlanması ya da organizasyonel uygulamaların biçimlendirilmesi, rekabet avantajı yaratma, endüstri ve ülkelerin gelişimi için kritik öneme sahiptir. Bu süreçte inovasyonun oluşturulması, dağıtımı ve sürdürülebilirliği için kaynakların en iyi nasıl organize edilebileceği; fen, teknoloji, araştırma ve geliştirme faaliyetleri ile katma değer yaratılması ve yükseltilmiş yaşam standartları açısından ilgili kapasitelere yapılan yatırımların en yüksek avantajla nasıl

kullanılabileceği gibi sorular ortaya çıkmaktadır [9]. İnovasyonun önemli özellikleri arasında; yeni ürünler ve performansı arasında güçlü bir ilişki, maliyetin etkin olmadığı göstergelerde (tasarım, kalite, kişiselleştirme vb.) gelişme, ürün yaşam döngüsünde değişim, üretim zamanında kısalma ve yeni ürün geliştirme hızının artmasını sağlayan inovasyon süreçlerinde gelişmiş üretilebilirlik ile yetkinlikte artış, tanınırlıkta artış, mali avantaj ve değer yaratma yer almaktadır. Genel algıya göre, daha kaliteli ürün ve hizmetlerin, talep eden tarafın ihtiyaçlarını karşılama ihtimali daha yüksektir. Etkili bir şekilde sunuldukları veya uygulandıklarında süreç değer kazanımı ile sonuçlanır. Diğer yandan yasalar ve çevresel sorunlar yönü ile ele alındığında; inovasyon ile yapılan işler, karbon emisyonlarını azaltır, daha az atık üretir ve ürün ile ilgili değişken yasal çerçevelere uygunluk sağlar. Yasalardaki değişiklikler genellikle, iş faaliyetinin inovasyonla ilişkisini zorunlu kılar [10]. Etkin inovasyon sayesinde ekonomik değeri artmış ürün veya hizmetler ortaya çıkar ve potansiyel yüksek yetenekli çalışanların ilgili iş alanına yönelmesi sağlanır. Çok açık bir fayda olmasa da gayet anlamlı olabilen yetişmiş personelin kolay istihdamında artış meydana gelirken, çalışan motivasyonu da yükselir. İnovasyona yatırım stratejisi, bahsedilen faydaların yanında riskleri de beraberinde getirir. Potansiyel riskler arasında; rekabet, değer kazanmada belirsizlik ve mali kaynak kısıtlılıkları yer almaktadır (patentler veri koruma sağlarken, pratikte birçok inovatif ürün ve sürecin kopyalanmaya karşı korunması oldukça zordur). Riskler göz önüne alındığında; araştırma ve geliştirme, finansın hızlı bir şekilde geri dönmesini gerekli kılar [11].

Hangi düzeyde inovasyon düşünülürse düşünülsün, kurum veya kuruluşun inovasyona yaklaşımının tanımlanması önemlidir. İnovasyon aktivitesi genellikle, fikir, araştırma ve analiz odaklı olmak üzere üç ayrı yaklaşımdan hareketle ortaya çıkabilir. Birbirinden farklı dikey endüstriler içerisinde bu yaklaşımlar farklı oranlarda benimsenmiştir. İnovasyonda üç yaklaşım aşağıdaki şekilde gruplandırılabilmektedir [12];

- Fikir odaklı inovasyon: Bu yaklaşım, içlerinden bir tanesi seçilene kadar belirli sayıdaki fikirleri üretir, bir araya getirir ve süzer. Geliştirme için bir fikir seçildiğinde, daha sonradan elenmesi nadirdir. Bu süreç için odak zamanı 1-5 yıl aralığındadır. Bu yaklaşımı benimseyen organizasyonlar genellikle, hızlı hareket eden ürünler veya bilişim gibi kısa yaşam döngülü hizmetleri kapsayabilirler.
- Araştırma odaklı inovasyon: Bu yaklaşım, araştırmayla oluşturulan yüksek sayıdaki fikri toplar ve süzer. Aralarından belirli sayıdaki fikir, geliştirme için seçilir. Ancak, geliştirme süreci tamamlanana kadar bu sürecin herhangi bir aşamasında seçilen umut vaat eden fikirlerin büyük kısmı reddedilir. Araştırma odaklı inovasyon grupları/inovatörler küçük gruplardır, bu yaklaşımın geliştirme süreci 10 yıla kadar olmak üzere oldukça uzundur. Bu yaklaşımı kullanan organizasyonlar; ilaç, petrol ve gaz araştırması gibi endüstrilerle kendilerini desteklemek için en iyiyi yapmaya uğraşırlar.
- Analiz odaklı inovasyon: Bu yaklaşım; pazar, rakipler ve organizasyonun iç kapasitesinin analizinden sistematik yol ile fikir üretimi yapar. Hangi projelerin ne zaman başlatılacağını

kontrol eden bir strateji seti mevcuttur. Geliştirme için bir proje seçildiğinde, süreç içerisinde genellikle terk edilmez. Bu süreç sıklıkla 1-5 yıl arasında sürer ve otomotiv ve yazılım üreticileri gibi pazarın değişmesini destekleyen ve uzun yaşam döngülü ürünleri sunan organizasyonlar tarafından kullanılır.

İnovasyon basit olarak "olayın inovasyonu", "fiziksel objenin inovasyonu" ve "bir organizasyon için yeni süreç veya yöntem inovasyonu" olarak sınıflandırılabilir. Zamanla inovasyonun daha detaylı sınıflandırılması yapılmıştır. Örneğin Godin'e göre yapılan sınıflandırma [13];

i. Yeni bir şey yapma süreci olarak inovasyon
   - Taklit olarak inovasyon
   - İcat olarak inovasyon
   - Buluş olarak inovasyon

ii. Yaratıcı aktivite açısından insan yeteneği olarak inovasyon
   - Hayal gücü olarak inovasyon
   - Marifet olarak inovasyon
   - Yaratıcılık olarak inovasyon

iii. Yaşamın tüm safhalarındaki değişim olarak inovasyon
   - Kültürel değişim olarak inovasyon
   - Sosyal değişim olarak inovasyon
   - Organizasyonel değişim olarak inovasyon
   - Politik değişim olarak inovasyon
   - Teknolojik değişim olarak inovasyon

iv. Yeni ürünün ekonomik değere dönüştürülmesi olarak inovasyon

Bilimsel kaynaklarda yaygın olarak görülen ve EİKÖ/OECD tarafından da önerilen inovasyon sınıflandırması çoklu tür sınıflandırmasıdır. EİKÖ/OECD yöntem bilimiyle uyumlu temel inovasyon türleri Tablo 1'deki gibi özetlenebilir [1]. İnovasyon özelliklerindeki değişim çok farklı tanımlamalar ile ifade edilir. Farklı inovasyon tanımları, inovasyonun boyutlarını geniş bir spektrumda yansıtır.

Tablo 1. EİKÖ/OECD yöntem biliminde inovasyon türleri.

İnovasyon türü	Uygulama alanı	Ayırt edici özellikler
Ürün inovasyonu	Ürün ve hizmetler ile ilgili inovasyon	Gömülü yazılımların teknik özellikleri, bileşen ve materyallerinde; kullanıcı veya diğer fonksiyonel özelliklere uyumluluk derecesinde anlamlı gelişmeler
Süreç inovasyonu	Ürünün üretimi veya teslim edilmesine dair yeni veya oldukça gelişmiş yöntemlerin uygulanması	Teknolojide, üretimde, donanım ve yazılımlarda anlamlı değişmeler
Sunum/pazarlama inovasyonu	Ürünün veya hizmetlerin sunumunda yeni yöntemlerin uygulanması	Daha fazla tercih edilen pazar alanı yaratılarak talep eden paydaşın memnuniyet derecesinde artış
Organizasyonel inovasyon	Kurum veya kuruluşların, işlerin ve dış ilişkilerin organizasyonunda yeni model ve yöntemlerin uygulanması	Stratejik kararların uygulanmasının sonucunu temsil eden organizasyonel yöntem için daha önceden kullanılan, iş yerlerinin veya dış ilişkilerin organizasyonunda iş pratiklerinin uygulanması

İNOVASYON SÜRECİ

Günümüzde, yeni ürün ve hizmetler artan bir hızda ekonomiye sunulmaktadır. Özellikle son dönemde tüm dünyayı etkileyen pandemi sürecinde inovasyon ve yönetimi, yeni ürün geliştirmede etkinlik ve verimliliğin artırılması amacıyla büyük önem kazanmıştır. İnovasyon süreçlerinde yeni ürünün geliştirilmesi ve kullanıma sunulmasını tanımlayan kavramsal modeller, inovasyon yönetiminin temel taşıdır. Yeni ürünler ve hizmetlerin nasıl geliştirilmesi gerektiğini açıklayan birçok inovasyon süreç modeli bulunmaktadır. İnovasyon yönetiminde ampirik/deneysel çalışmalar inovasyon süreç modellerinde gözlenen aktiviteleri temsil eder. Üreticiler, inovatif çabalarını standardize etmek için süreç modelleri geliştirirler. İnovasyon süreç modellerinin sınıflandırılmasında ilk basamak görev ayrımının yapılmasıdır. Süreç modelleri, tanımlayıcı ve normatif olarak kategorize edilmiştir. Normatif modeller, başarılı yeni ürün geliştirilmesini analiz eden pratik deneyimden, olay çalışmalarından veya kantitatif çalışmalardan üretilir. Başarılı bulunan yaklaşımlar, ideal süreç modelinde yoğunlaşır. Normatif modeller, üreticilere inovasyon sürecine açıklık getirilmesi ve sürecin sistemleştirilmesi temelini sağlayabilir. Bu durumda süreç modeli, bir yönetim aracının işlevini yerine getirir. Bunun aksine, tanımlayıcı modeller, ampirik/deneysel çalışmalardan üretilir ve yöneticilere tavsiye verme amacı taşımazlar. Görevleri gerçek uygulamayı tanımlamak ve değerlendirmektir. Didaktik/öğretici modellerde ise inovasyon süreçlerinin görselleştirilmesi amaçlanır. Şekil 1`de inovasyon süreç modelleri özetlemektedir [14].

Şekil 1. İnovasyon süreç modelleri [14].

Kuzey Amerika'da inovasyon süreçleri 1.nesil, 2. nesil ve 3. nesil ve sonrası olmak üzere kategorize edilmiştir.

- 1. Nesil inovasyon süreçleri: Fazların gözden geçirilmesi olarak adlandırılarak 1960'larda Amerikan Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (National Aeronautics and Space Administration-NASA) tarafından geliştirilmiştir. Yönetimsel bir araç olması amaçlanmış ve uzay projelerinde yüklenici ve tedarikçiler ile yapılan işlerin kontrolü ve sistematik hale getirilmesi için inovasyon süreci, dizisel/sıralı fazlara ayrılmıştır.
- 2. Nesil inovasyon süreçleri: Yeni ürünlerin geliştirilmesi için başarı faktörleri üzerine yapılan ampirik/deneysel çalışmaların sonuçlarını temel alan modellerdir.
- 3. Nesil ve sonrası inovasyon süreçleri: Bir projedeki risk düzeylerinin yönetilmesi ve adaptasyonunu açıklayan katı kurallardan oluşmaktadır [15].

İnovasyon ile ilgili kaynaklarda sıklıkla atfedilen ve orta Avrupa ülkelerinde benimsenmiş inovasyon süreçlerinden birisi Tablo 2'de gösterilmektedir. Tabloya göre inovasyon sürecinin fazları; fikrin oluşturulması, fikrin kabul edilmesi ve fikrin uygulanması olmak üzere 3 ana faz üzerine merkezileşmiştir [14].

Tablo 2. İnovasyon sürecinin fazları.

İnovasyon Sürecinin Fazları		
Ana fazlar		
1. Fikrin oluşturulması	2. Fikrin kabul edilmesi	3. Fikrin uygulanması
Ana fazların spesifikleştirilmesi		
1.1 Araştırma alanının tanımlanması 1.2 Fikrin belirlenmesi 1.3 Fikir önerisi	2.1 Fikir değerlendirilmesi 2.2 Uygulama planlarının hazırlanması 2.3 Bir uygulama planı üzerinde karar kılınması	3.1 Yeni fikrin gerçekleştirilmesi 3.2 Yeni fikrin hedef müşterilere satılması 3.3 Kabulün kontrolü

İNOVASYON SİSTEMİ

İnovasyon sistemi kavramı, insanlar, kuruluşlar ve enstitüler arasındaki bilgi ve teknoloji akışının, bir inovatif sürecin anahtarı olduğunu ifade eder. Bir fikrin sürece, ürüne veya hizmete dönüşmesi için gerekli olan aktörler arasındaki ilişkileri barındırır.

Bir ulusal inovasyon sistemi ile ilgili tanımlar aşağıdaki gibi yapılabilir [15];

- Aktiviteleri ve etkileşimleri, yeni teknolojileri başlatan, getiren, değiştiren ve dağıtan kamu ve özel sektördeki organizasyon ağlarıdır.
- Yeni ve ekonomik olarak faydalı bilginin üretim, dağıtım ve kullanımında etkileşim halinde olan ve ayrıca bir devletin sınırları içerisinde yer alan veya kökleşen elementler ve ilişkilerdir.
- Etkileşimleri, ulusal firmaların inovatif performanslarını belirleyen bir seri organizasyondur.
- Teşvik edici yapısı ve yetkinlikleri, bir ülkede teknolojik öğrenme hızını ve yönünü veya değişim yaratan aktivitelerin büyüklük ve içeriğini belirleyen ulusal organizasyonlardır.
- Tek başına veya etkileşim halinde yeni teknolojilerin geliştirilme ve dağıtımına katkı sağlayan ve inovasyon sürecini etkilemek için hükümetlerin oluşturduğu ve uyguladığı politikalara yer veren çerçeveyi sağlayan bir seri farklı organizasyonlardır. Bu doğrultuda söz konusu organizasyonlar, yeni teknolojileri tanımlayan bilgi, yetenek ve eserleri yaratan, kaydeden ve transfer eden birbirine bağlı organizasyon sistemleridir.
- İnovasyonların geliştirilmesi, dağıtımı ve kullanımına etki eden önemli ekonomik, sosyal, politik, organizasyonel ve diğer faktörlerin tümünü barındırır.

İnovasyon, bir ülke için sürdürülebilir büyüme, toplumsal refah ve artan iş olanakları olarak karşılık bulmaktadır. **İnovasyon** sisteminde bilginin üretilmesi ve yayılarak uygulanmasını kapsayan kurumlar arasında etkin etkileşime dayanan bir yaklaşım tasarlanır. İnovasyon için gereken

ortamın oluşturulması ülkeler için öncelikli alanlardan kabul edilir. Bu amaç, çalışan bir sistemin kurulması ve etkin olarak tasarlanıp uygulanması ile gerçekleştirilebilir. Ulusal inovasyon sistemi ilgili kurumların tümünü ve aralarındaki bilgi, finansman ve regülasyon akışını tanımlayan dinamik bir sistemi ifade eder. İnovasyon sistemindeki ana aktörler aşağıdaki şekilde özetlenebilir [16,17];

Ulusal inovasyon sistemindeki ana aktörler

- Politika oluşturan ve uygulayan yetkili otoriteler
- Sektörler
- Üniversiteler
- Araştırma kurumları
- Patent ofisleri, teknoloji transfer ofisleri vb. kuruluşlar
- Yukarıdaki kurum ve kuruluşlar arasında köprü görevi gören kuruluşlar

İNOVASYON YÖNETİMİ

Kurumların inovasyon yetenekleri ve başarımlarını belirleyen politikaların etkinliği, bunların yönetişimiyle doğrudan ilişkilidir. Yönetişim, diğer tüm politika alanlarında olduğu gibi, burada da, tasarlama ve uygulamada şeffaflık ve açıklığı; ilgili tüm aktörlerin katılımlarını ve sorumluluk üstlenmelerini ifade eder. İnovasyon yönetiminde ilk karar inovasyon türünün belirlenmesi olmalıdır. İnovasyon türü iç veya dış fikirler, kaynaklar ve stratejiler doğrusunda şekillenir, ancak kuruluşun teknolojik alt yapısı, finansal gücü ve rekabet yapısına dair unsurlar ile tamamlanır. İnovasyon sürecinin iyi yönetilebilmesi ve başarıya ulaşması için aşağıdakilerin sağlanması gerekmektedir [18];

- Beraberinde getireceği riskler, belirsizlikler ve avantajların iyi tanımlanması
- Yönetimine dair bir planlamanın yapılması
- Bir stratejinin oluşturulması
- Belgelendirilmesi

İnovasyon yönetimi, kuruluşun iç veya dış fırsatlara yanıt vermesine ve yaratıcılığını yeni fikirleri, süreçleri veya ürünleri tanıtmak için kullanmasına izin verir. Ayrıca, bir kuruluşun ürün geliştirmesine, üretimine ve sunmasına yaratıcı bir şekilde katkıda bulunmaya her düzeydeki çalışanları dahil etmiştir. Yeni bir ürün veya hizmetin sunulması için bir inovasyon stratejisinin belirlenmesi gerekir. İnovasyonun bir araya getirebileceği finansal, teknolojik, organizasyonel ve kullanıcı/yararlanıcıya ilişkin belirsizliklerin yönetilmesi ve belirlenmesi için kuruluşlarda stratejinin belirlenmesi ve inovasyon kültürünün oluşturulması gerekmektedir. Gerçekleştirilecek inovasyon türünün belirlenmesi de önemlidir [19].

İnovasyon yönetimi; geleneksel yönetim ilkelerinden, süreçlerinden ve uygulamalarından açık bir şekilde ayrılış olarak veya yönetişimin gerçekleştirilme yolunu anlamlı boyutta değiştiren geleneksel organizasyonel durumlardan sapma olarak da tanımlanabilir. Basit anlamda, inovasyon yönetimi, yöneticilerin uygulamakta olduğu aşağıda listelenen işlemlerde anlamlı değişiklikler meydana getirir;

- Hedeflerin belirlenmesi ve planlar yapılması
- Aktivitelerin koordinasyonu ve kontrol edilmesi
- Kaynakların toplanması ve dağıtılması
- Bilginin elde edilmesi ve uygulanması
- İlişkilerin kurulması ve beslenmesi
- Yeteneklerin tanımlanması ve geliştirilmesi
- Dış yapıların isteklerinin anlaşılması ve dengelenmesi

Büyük bir organizasyonda, uygulanan bu işlemleri değiştirmenin tek yolu, işi yöneten süreçlerin başlangıcından itibaren gözden geçirilerek yenilenmesidir. Stratejik planlama, sermaye bütçelemesi, proje yönetimi, istihdam, teşvik ve takdir, çalışan değerlendirilmesi, yönetimsel gelişme, iç iletişim ve bilgi yönetimi gibi yönetimsel süreçler, yönetim ilkelerini günlük uygulamalara dönüştüren araçlar olup yönetimlerin süreçlerini tanımlayan ve kontrol eden tarifleri oluştururlar [20,21].

SONUÇ

Ülkelerde her alanda büyüme, gelişme ve değişen ihtiyaçların karşılanması için gerekli olan inovasyonun oluşturulması, dağıtımı ve sürdürülebilirliği için kaynakların en iyi nasıl organize edilebileceği, fen, teknoloji, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinden nasıl katma değer yaratılacağı günümüzde daha da önem kazanmış olup gelecekte de vazgeçilmez olacaktır.

KAYNAKÇA

[1] Oslo manual 2018 guidelines for collecting, Reporting and using data on innovation. The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD, Eurostat, 4. Edition.

[2] Oslo Kılavuzu: Yenilik verilerinin toplanması ve yorumlanması için ilkeler. Bilimsel ve Teknolojik Faaliyetlerin Ölçümü. TÜBİTAK, 3. Baskı, 2005.

[3] Frascati Kılavuzu: Araştırma ve Deneysel Geliştirme Taramaları İçin Önerilen Standart Uygulama. Bilimsel ve Teknolojik Faaliyetlerin Ölçümü. TÜBİTAK, 2002.

[4] Canberra Kılavuzu: Bilim ve teknolojiye ayrılmış insan kaynaklarının ölçümü hakkında kılavuz. Bilimsel ve Teknolojik Faaliyetlerin Ölçümü. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü, Paris, 1995.

[5] Nilsson F, Göransson M. Critical factors for the realization of sustainable supply chain innovations – Model development based on a systematic literature review. Journal of Cleaner Production, 2021; 296: 126471.

[6] Feldman M. The significance of innovation. The Swedish Institute for Growth Policy Studies. Rotman School of Management University of Toronto, 10 July 2004.

[7] Kusiak A. Innovation: The living laboratory perspective. Computer-Aided Design & Applications, 2007; 4(6): 863-876.

[8] Lewis M, Moultrie J. The organizational innovation laboratory. Creativity and innovation management, 2005; 14(1): 73-83.

[9] Uzkurt C. Yenilik yönetimi ve yenilikçi örgüt kültürü. Beta Basım Yayın, İstanbul, 2008.

[10] Reddy GP, Vijayachandra RS. Significance of innovation in business process of value chain. Journal of Behavioural Economics, Finance, Entrepreneurship, Accounting and Transport, 2014; 2(1):18-25.

[11] Tohidi H, Jabbari MM. The important of innovation and its crucial role in growth. Survival and Success of Organizations. Procedia Technology, 2012; 1:535-538.

[12] Hana U. Competitive advantage achievement through innovation and knowledge. Journal of Competitiveness, 2013; 5(1): 82-96.

[13] Kotsemir M, Abroskin A, Dirk M. Innovation concepts and typology-an evolutionary discussion. Basic Research Program Working Papers, Series: Science, Technology and Innovation, WP BRP 05/STI/2013.

[14] Verworn B, Herstatt C. The innovation process: An introduction to process models. Department for Technology and Innovation Management, Technical University of Hamburg, Working Paper No, 12 January 2002.

[15] Kogabayev T, Maziliauskas A. The definition and classification of innovation. Holistica, 2017; 8(1): 59-72.

[16] Joe T, Bessant J. Managing innovation: Integrating technological, market and organizational change 4e - first ed. with Keith Pavitt. Chichester: Wiley, 2009.

[17] Afuah A. Innovation Management: Strategies, implementation, and profits. (2nd. ed.). NY: Oxford University Pres, 2003.

[18] Trott P. Innovation management and new product development. Prentice Hall. ISBN 0273686437, 2005.

[19] Tidd J, Bessant J, Pavitt K. Managing innovation: Integrating technological, market and organizational change. Wiley, 2005.

[20] Likar B, Fatur P, Mrgole U. Innovation management. Institute for innovation and technology, Slovenia, 1. Edition, 2013.

[21] Lendel V, Hittmar S, Slantova E. Management of innovation processes in company. Procedia Economics and Finance, 2015; 23: 861-866.