

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar III

Editörler

Cem YAMALI

Merve NENNİ



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

| | |
|--|--------------------------------|
| ISBN | Sayfa ve Kapak Tasarımı |
| 978-625-375-098-5 | Akademisyen Dizgi Ünitesi |
| Kitap Adı | Yayıncı Sertifika No |
| Eczacılıkta Güncel Araştırmalar III | 47518 |
| Editörler | Baskı ve Cilt |
| Cem YAMALI ORCID iD: 0000-0002-4833-7900 | Vadi Matbaacılık |
| Merve NENNİ ORCID iD: 0000-0003-3165-1060 | Bisac Code |
| | MED072000 |
| Yayın Koordinatörü | DOI |
| Yasin DİLMEN | 10.37609/akya.3310 |

Kütüphane Kimlik Kartı

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar III / ed. Cem Yamalı, Merve Nenni.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.

269 s. : şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça ve İndeks var.

ISBN 9786253750985

1. Eczacılık.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 35 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 3100'ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

| | | |
|----------|--|-----|
| Bölüm 1 | Antidepresanlar: İlaç Yeniden Konumlandırma (Drug Repurposing) Çalışmaları..... | 1 |
| | <i>Ege KÜÇÜK</i> | |
| Bölüm 2 | Farmakometabolomiks Araştırmalarında Güncel Gelişmeler | 31 |
| | <i>Tuğrul Çağrı AKMAN</i> | |
| Bölüm 3 | Probiyotikler ve Halk Sağlığı Açısından Önemi | 45 |
| | <i>Ömer Faruk DEHRİ</i> <i>Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR</i> <i>Emrah ÖZAKAR</i> | |
| Bölüm4 | Kadınların Farklı Fizyolojik Dönemlerinde Probiyotik Kullanımı | 59 |
| | <i>Bayram ALPARSLAN</i> | |
| Bölüm 5 | Nanopartikül Toksisitesine Güncel Bir Bakış..... | 93 |
| | <i>İbrahim ÖZÇELİK</i> <i>Zeliha Duygu ÖZDAL</i> <i>Kübra Gizem YILDIZTEKİN</i> | |
| Bölüm 6 | Diyabetik Ayak Ülserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve İlaç Uygulamaları 111 | |
| | <i>Meltem VURAL</i> <i>Emrah ÖZAKAR</i> <i>Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR</i> | |
| Bölüm 7 | Okratoksinin Antikanser Aktivitesinin Araştırılması..... | 125 |
| | <i>İrem Sena KÜÇÜK</i> <i>Neşe Başak TÜRKMEN</i> | |
| Bölüm 8 | Koenzim Q10’Un Etki Mekanizması ve Hastalıklarla İlişkisi | 151 |
| | <i>İsmail YUMŞAK</i> <i>Elif TOKU</i> <i>Özlem ALPTEKİN</i> | |
| Bölüm 9 | Peynir Altı Suyundan Whey Protein Üretimi ve Uygulama Alanlarının Araştırılması | 177 |
| | <i>Ayşe Selenga BULUT</i> | |
| Bölüm 10 | Biyopolimer Kitosanın Oksidatif Strese ve Apoptoza Etkisi | 197 |
| | <i>Figen ÇİÇEK</i> <i>H. Sinem BÜYÜKNACAR</i> | |
| Bölüm 11 | Halk Arasında Grip Tedavisinde Kullanılan Bitkiler..... | 205 |
| | <i>Süleyman Burak BAYINDIR</i> <i>Seçil KARAHÜSEYİN</i> | |

YAZARLAR

Tuğrul Çağrı AKMAN

Dr., Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel
Eczacılık Bilimleri Bölümü, Analitik Kimya
AD

Bayram ALPARSLAN

Dr. Öğr.Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel
Eczacılık Bilimleri Bölümü , Farmasötik
Mikrobiyoloji AD

Özlem ALPTEKİN

Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü,
Biyokimya AD

Süleyman Burak BAYINDIR

Ecz. Çukurova Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmakognozi

Ayşe Selenga BULUT

Ecz. Çukurova Üniversitesi

H. Sinem BÜYÜKNACAR

Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,
Farmakoloji AD

Figen ÇİÇEK

Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik AD

Ömer Faruk DEHRİ

Eczacı

Seçil KARAHÜSEYİN

Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü,
Farmakognozi AD

Ege KÜÇÜK

Ecz. Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

İrem Sena KÜÇÜK

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji AD

Emrah ÖZAKAR

Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü,
Farmasötik Teknoloji AD

Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR

Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü,
Farmasötik Teknoloji AD

İbrahim ÖZÇELİK

Arş. Gör. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri
Bölümü, Farmasötik Toksikoloji AD

Zeliha Duygu ÖZDAL

Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık
Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD

Elif TOKU

Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya
AD

Neşe Başak TÜRKMEN

Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü,
Farmasötik Toksikoloji AD

Meltem VURAL

Eczacı

Yazarlar

Kübra Gizem YILDIZTEKİN

Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık
Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik
Toksikoloji AD

İsmail YUMŞAK

Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya
AD

Bölüm 1

ANTİDEPRESANLAR: İLAÇ YENİDEN KONUMLANDIRMA (DRUG REPURPOSİNG) ÇALIŞMALARI

Ege KÜÇÜK¹

GİRİŞ

Antidepresanlar, depresyon gibi ruh halini ,mentaliteyi ve duygusal durumu etkileyen bazı ruhsal bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Beyindeki kimyasal dengesizlikleri düzelterek depresyon semptomlarını hafifletirler (1). İlaç Yeniden Konumlandırma (Drug Repurposing) belirli bir tıbbi endikasyon için onaylanmış ve araştırılan bileşiğin etki mekanizmaları ve aktivite çalışmaları göz önünde bulundurularak farklı bir endikasyon için kullanma ve yeni kullanımını keşfetme sürecidir (2, 3). İlaç yeniden konumlandırma ve klinikte kullanılan bir ilacın yeni bir kullanım alanının terapötik alan veya hastalık için etkin bir tedavi olarak keşfedilmesi sürecidir. Bu yaklaşım, genellikle bir ilacın başka bir hastalığın tedavisinde etkin olabileceğini gösteren bilimsel kanıt ve klinik çalışmaların bulunmasıyla gerçekleşir. Güncel yapılan araştırmalar neticesinde , antidepresan ilaçların sadece depresyon ve ruhsal bozukluk tedavisinde değil, aynı zamanda farklı hastalıkların tedavisinde de büyük etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, bazı antidepresanların anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve ağrı gibi farklı hastalıkların belirtilerini hafifletmede etkili olduğu bilinmektedir (1). Bu çalışma, antidepresan ilaçların yeni terapötik alanlarda kullanımının olumlu yanlarını ve risklerini anlamamıza yardımcı olacak ve gelecekteki araştırmalara ve klinik uygulamalara yol gösterecektir.

İlaç Yeniden Konumlandırma Nedir?

Geleneksel ilaç keşfi zor, maliyetli, başarısızlık riski yüksek ve zaman alıcı bir süreçtir. Bir ilacın tasarlanıp geliştirilip onaylanması için yaklaşık olarak 12-15 yıl gibi bir süre yanında yüzlerce klinik araştırma ve deney, Ar-Ge çalışmaları ve 2-3 milyar dolar gibi ciddi bir finansal destek gerekmektedir (3). Bununla

¹ Ecz. Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, egekucuk24@gmail.com,
ORCID iD: 0009-0007-4592-0715

özen gösterilmelidir. İlaçların yeniden konumlandırılması her zaman başarılı olmayabilir. Yeniden konumlandırılan ilaç, klinik çalışmalarda fayda-zarar dengesini göstermede başarısız olabilir veya görülen etki için kullanılacak olan doz miktarı toksisiteye veya istenmeyen etkilerin görülmesine neden olabilir. Tedavide ilaçların antidepresan etki gösterdikleri dozları ile farklı endikasyonlardaki dozları ve bu yeni dozlam sonucunda görülebilecek yan etki profili ve toksisite gibi riskler değerlendirilerek tedavide bu ilaçların kullanılıp kullanılmayacağına klinik karar verilmelidir (77, 78).

Sonuç olarak, antidepresan ilaçların yeniden konumlandırılması konusunun, ilerleyen zamanda sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine yönelik önemli bir adım olabileceği, antidepresan ilaçların farklı farmakolojik etkilerinin yapılacak farklı çalışmalarla ortaya konulabileceğini, antidepresan ilaçların yanı sıra diğer ilaç gruplarının da yeniden konumlandırılmasına ilişkin çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve ilerleyen süreçte araştırmalara yön verecek yeni bakış açılarının geliştirilmesi gerektiğide düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S.** Drug Repurposing: An effective tool in modern drug discovery. *Russ J bioorg chem.* **2023**;49(2):157-66.
2. **Bıyık B.** Alzheimer hastalığı tedavisi için ilaç yeniden konumlandırma çalışması / Drug repositioning study for alzheimer's disease treatment-Mersin Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. **2023.**
3. **Joon P, Dahiya M, Sharma G, Sharma K, Ray E, Kadian M.** Drug Repurposing: An Advance Way to Traditional Drug Discovery. *Drug Repurposing for Emerging Infectious Diseases and Cancer* **2023.** p. 1-25.
4. **Masoudi-Sobhanzadeh Y, Omidi Y, Amanlou M, Masoudi-Nejad A.** DrugR+: A comprehensive relational database for drug repurposing, combination therapy, and replacement therapy. *Comput Biol Med.* **2019**;109:254-62.
5. **Rudrapal M, J. Khairnar S, G. Jadhav A.** Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery. *Drug Repurposing - Hypothesis, Molecular Aspects and Therapeutic Applications* **2020.**
6. European Journal of Science and Technology Special Issue. *November* **2020**:297-304.
7. **Meera M, Sekar S, Mahatao R.** A novel approach for drug discovery-drug repurposing. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* **2022**;12(05):546-51.
8. **Das J.** Repurposing of Drugs-The Ketamine Story. *J Med Chem.* **2020**;63(22):13514-25.
9. **Meera M, Sekar S, Mahatao R.** A novel approach for drug discovery-drug repurposing. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* **2022**;12(5).
10. **Rüschhoff J, Wallinger S, Dietmaier W, Bocker T, Brockhoff G, Hofstädter F, et al.** Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis

- colorectal cancer by genetic selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **1998**;95(19):11301-6.
11. **Chast F**. [The story of Annales pharmaceutiques francaises. 1809-2009]. *Ann Pharm Fr*. **2009**;67(6):380-90.
 12. **Li YY, Jones SJM**. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine*. **2012**;4(3).
 13. **Mohammad Sadeghi H, Adeli I, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Abdollahi M**. Drug Repurposing for the Management of Depression: *Where Do We Stand Currently Life*. **2021**;11(8).
 14. **Su EW**. Drug Repositioning by Mining Adverse Event Data in ClinicalTrials.gov. Computational Methods for Drug Repurposing. *Methods in Molecular Biology* **2019**. p. 61-72.
 15. **Wurth R, Thellung S, Bajetto A, Mazzanti M, Florio T, Barbieri F**. Drug-repositioning opportunities for cancer therapy: novel molecular targets for known compounds. *Drug Discov Today*. **2016**;21(1):190-9.
 16. **Lage OM, Ramos MC, Calisto R, Almeida E, Vasconcelos V, Vicente F**. Current Screening Methodologies in Drug Discovery for Selected Human Diseases. *Mar Drugs*. **2018**;16(8).
 17. **Dudley JT, Deshpande T, Butte AJ**. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*. **2011**;12(4):303-11.
 18. **Lamb J, Crawford ED, Peck D, Modell JW, Blat IC, Wrobel MJ, et al**. The Connectivity Map: Using Gene-Expression Signatures to Connect Small Molecules, Genes, and Disease. *Science*. **2006**;313(5795):1929-35.
 19. **Saba K, Jaya A, Sunanda P, Nikhat K**. Drug repurposing: A futuristic approach in drug discovery. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*. **2023**;11(1):66-9.
 20. **Dudley JT, Schadt E, Sirota M, Butte AJ, Ashley E**. Drug Discovery in a Multidimensional World: Systems, Patterns, and Networks. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. **2010**;3(5):438-47.
 21. **Segal E, Friedman N, Koller D, Regev A**. A module map showing conditional activity of expression modules in cancer. *Nature Genetics*. **2004**;36(10):1090-8.
 22. **Yang X, Deignan JL, Qi H, Zhu J, Qian S, Zhong J, et al**. Validation of candidate causal genes for obesity that affect shared metabolic pathways and networks. *Nature Genetics*. **2009**;41(4):415-23.
 23. **Wu Z, Wang Y, Chen L**. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst*. **2013**;9(6):1268-81.
 24. **McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J**. Depression. *Ann Intern Med*. **2021**;174(5):ITC65-ITC80.
 25. **Maier A, Riedel-Heller SG, Pabst A, Lupp A**. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. *A systematic review*. *PLoS One*. **2021**;16(5):e0251326.
 26. **Li Y-F**. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacology & Therapeutics*. **2020**;208.
 27. **Wang L, Zhao Y, Edmiston EK, Womer FY, Zhang R, Zhao P, et al**. Structural and Functional Abnormalities of Amygdala and Prefrontal Cortex in Major Depressive Disorder With Suicide Attempts. *Front Psychiatry*. **2019**;10:923.

28. **Fakhoury M.** New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. **2015**;37(2):172-7.
29. **Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al.** Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. **2021**;53(1):151-71.
30. **Jarończyk M, Walory J.** Novel Molecular Targets of Antidepressants. *Molecules*. **2022**;27(2).
31. ATC/DDD INDEX. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **2024**.
32. **Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A.** Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Current Neuropharmacology*. **2022**;20(2):384-402.
33. **Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM, Amsterdam JD, Anderson IM, Andrade C, et al.** The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. *CNS Spectr*. **2022**:1-14.
34. **Stahl SM, Felker A.** Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectr*. **2008**;13(10):855-70.
35. **Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Belvederi Murri M, Zanetidou S, Volpi R, et al.** Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. *Front Cardiovasc Med*. **2021**;8:704281.
36. **Fiedorowicz JG, Swartz KL.** The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract*. **2004**;10(4):239-48.
37. **Guglielmi P, Carradori S, D'Agostino I, Campestre C, Petzer JP.** An updated patent review on monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Expert Opin Ther Pat*. **2022**;32(8):849-83.
38. **Schneider J, Patterson M, Jimenez XF.** Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleve Clin J Med*. **2019**;86(12):807-14.
39. **Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y.** Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. **2010**;5:10.
40. **Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, Niolu C, Toscano M, Ciocca G, et al.** Off-label Uses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). *Current Neuropharmacology*. **2022**;20(4):693-712.
41. **Liebelt EL.** An Update on Antidepressant Toxicity: An Evolution of Unique Toxicities to Master. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. **2008**;9(1):24-34.
42. <https://go.drugbank.com/articles/A38588>.
43. **Khawam EA, Laurencic G, Malone DA, Jr.** Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*. **2006**;73(4):351-3, 6-61.
44. **Santarsieri D, Schwartz TL.** Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context*. **2015**;4:212290.
45. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156>.
46. **Huecker M, R, Smiley A, Saadabadi A.** *Bupropion*. *StatPearls* **2023**.
47. <https://go.drugbank.com/articles/A177892>.
48. **Kim EJ, Felsovalyi K, Young LM, Shmelkov SV, Grunebaum MF, Cardozo T.** Molecular basis of atypicality of bupropion inferred from its receptor engagement in nervous system tissues. *Psychopharmacology*. **2018**;235(9):2643-50.
49. **Leon AC.** Evolution of psychopharmacology trial design and analysis: six decades in the making. *J Clin Psychiatry*. **2011**;72(3):331-40.

50. **Song Y, Yang X, Yu B.** Repurposing antidepressants for anticancer drug discovery. *Drug Discovery Today*. **2022**;27(7):1924-35.
51. **Lenze EJ, Reiersen AM, Zorumski CF, Santosh PJ.** Beyond “Psychotropic”: Repurposing Psychiatric Drugs for COVID-19, Alzheimer’s Disease, and Cancer. *J Clin Psychiatry*. **2023**;84(3).
52. **He L, Fu Y, Tian Y, Wang X, Zhou X, Ding RB, et al.** Antidepressants as Autophagy Modulators for Cancer Therapy. *Molecules*. **2023**;28(22).
53. **Maes M, Fisar Z, Medina M, Scapagnini G, Nowak G, Berk M.** New drug targets in depression: inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. And new drug candidates-Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. *Inflammopharmacology*. **2012**;20(3):127-50.
54. **Frick LR, Rapanelli M.** Antidepressants: *influence on cancer and immunity Life Sci*. **2013**;92(10):525-32.
55. **Riess JW, Jahchan NS, Das M, Zach Koontz M, Kunz PL, Wakelee HA, et al.** A Phase Iia Study Repositioning Desipramine in Small Cell Lung Cancer and Other High-Grade Neuroendocrine Tumors. *Cancer Treat Res Commun*. **2020**;23:100174.
56. **Wass M, Gollner S, Besenbeck B, Schlenk RF, Mundmann P, Gothert JR, et al.** A proof of concept phase I/II pilot trial of LSD1 inhibition by tranlycypromine combined with ATRA in refractory/relapsed AML patients not eligible for intensive therapy. *Leukemia*. **2021**;35(3):701-11.
57. **Xia Z, Bergstrand A, DePierre JW, Nassberger L.** The antidepressants imipramine, clomipramine, and citalopram induce apoptosis in human acute myeloid leukemia HL-60 cells via caspase-3 activation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. **1999**;13(6):338-47.
58. **Khin PP, Po WW, Thein W, Sohn UD.** Apoptotic effect of fluoxetine through the endoplasmic reticulum stress pathway in the human gastric cancer cell line AGS. *Nanyang Schmiedeberts Arch Pharmacol*. **2020**;393(4):537-49.
59. **Duarte D, Vale N.** Antidepressant Drug Sertraline against Human Cancer Cells. *Bio-molecules*. **2022**;12(10).
60. **Hassani M, Ghassemi-Barghi N, Modanloo M, Mohammadpour A, Shokrzadeh M.** Cytotoxic Effects of Duloxetine on Mkn45 and Nih3t3 Cell Lines and Genotoxic Effects on Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Arquivos de Gastroenterologia*. **2019**;56(4):372-6.
61. **Lv GB, Wang T’T, Zhu HL, Wang HK, Sun W, Zhao LF.** Vortioxetine induces apoptosis and autophagy of gastric cancer AGS cells via the PI3K/AKT pathway. *FEBS Open Bio*. **2020**;10(10):2157-65.
62. **Maes M.** The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol*. **2001**;16(1):95-103.
63. **Hashimoto K.** Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. **2021**;271(2):249-58.
64. **Hoertel N, Sanchez-Rico M, Cougoule C, Gulbins E, Kornhuber J, Carpinteiro A, et al.** Repurposing antidepressants inhibiting the sphingomyelinase acid/ceramide system against COVID-19: current evidence and potential mechanisms. *Mol Psychiatry*. **2021**;26(12):7098-9.

65. **Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al.** A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. **2020**;583(7816):459-68.
66. **Fico G, Isayeva U, De Prisco M, Oliva V, Sole B, Montejo L, et al.** Psychotropic drug repurposing for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. **2023**;66:30-44.
67. **Nakagawa C, Yokoyama S, Hosomi K, Takada M.** Repurposing haloperidol for the treatment of rheumatoid arthritis: an integrative approach using data mining techniques. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. **2021**;13:1759720X211047057.
68. **Landen M, Larsson H, Lichtenstein P, Westin J, Song J.** Respiratory infections during lithium and valproate medication: a within-individual prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. **2021**;9(1):4.
69. **Fang X, Zhang J, Roman RJ, Fan F.** From 1901 to 2022, how far are we from truly understanding the pathogenesis of age-related dementia *GeroScience*. **2022**;44(3):1879-83.
70. **Yüzbaşıoğlu D , Yılmaz E, A, Ünal F.** Antidepresan İlaçlar Ve Genotoksisite . *Türk Bilim Araştırma Vakfı*. **2016**;9:17-28.
71. **Mishra AS, Vasanthan M, Malliappan SP.** Drug Repurposing: A Leading Strategy for New Threats and Targets. *ACS Pharmacol Transl Sci*. **2024**;7(4):915-32.
72. **Nykamp MJ, Zorumski CF, Reiersen AM, Nicol GE, Cirrito J, Lenze EJ.** Opportunities for Drug Repurposing of Serotonin Reuptake Inhibitors: Potential Uses in Inflammation, Infection, Cancer, Neuroprotection, and Alzheimer's Disease Prevention. *Pharmacopsychiatry*. **2022**;55(1):24-9.
73. **Rohilla A, Rohilla S.** Drug Repositioning: A Monetary Stratagem to Discover a New Application of Drugs. *Curr Drug Discov Technol*. **2024**;21(1):e101023222023.
74. **Mas M, Garcia-Vicente JA, Estrada-Gelonch A, Perez-Mana C, Papaseit E, Torrens M, et al.** Antidepressant Drugs and COVID-19: A Review of Basic and Clinical Evidence. *J Clin Med*. **2022**;11(14).
75. **Pashaei Y.** Drug repurposing of selective serotonin reuptake inhibitors: *Could these drugs help fight COVID-19 and save lives* *J Clin Neurosci*. **2021**;88:163-72.
76. **Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al.** Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. **2019**;18(1):41-58.
77. **Fetro C, Scherman D.** Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapies*. **2020**;75(2):157-60.
78. **Scholnik-Cabrera A, Juarez-Lopez D, Duenas-Gonzalez A.** Perspectives on Drug Repurposing. *Curr Med Chem*. **2021**;28(11):2085-99.

Bölüm 2

FARMAKOMETABOLOMİKS ARAŞTIRMALARINDA GÜNCEL GELİŞMELER

Tuğrul Çağrı AKMAN¹

1. GİRİŞ

Son yıllarda tıbbi, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalar, ileri analitik yöntemlerin sunduğu olanaklarla büyük bir gelişim gösterdi. Biyolojik örneklerin ileri analitik yöntemler sayesinde yüksek hassasiyet, doğruluk ve kesinlikle gerçekleştirilen analizleri, büyük veri kümelerinin elde edilmesini ve işlenmesini sağlamaktadır. Böylece biyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak farklı bilimsel yaklaşımlar geliştirildi. Özellikle genomik veri tabanlarının kurulması, ileri analitik yöntemlerle bir araya gelerek tıbbi araştırmalar için değerli bilgiler sağlayabilen omiks teknolojilerini ortaya çıkardı. Bu gelişmelerin bir sonucu olarak, omiks teknolojileri biyolojik araştırmacıların rutin günlük uygulamalarının ayrılmaz bir parçası haline geldi.(1) Bu çalışmada, özellikle farmakometabolomiks yaklaşıma genel bir bakış sunulacaktır ve güncel farmakometabolomiks çalışmaları tartışılacaktır.

Omiks teknolojilerinden önce, bir organizma içindeki biyolojik bileşenlere (biyomoleküller) ve işlevsel bilgilere erişmek için moleküler biyoloji ve fizyoloji alanları kullanılıyordu. Her iki stratejik yaklaşım da tek bir biyomoleküle ve onunla ilişkili biyolojik ve metabolik yollara odaklanmakta ve sınırlı veriler sunmaktadır. Sonuç olarak, moleküler biyoloji ve fizyoloji yaklaşımları bir biyolojik sistemi tam ve kapsamlı bir şekilde karakterize edememektedir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için, omiks stratejilerinin geliştirilmesi önemli bir rol oynamaktadır, bu sebeple omiks yaklaşımları günümüzde sistem biyolojisi alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.(2)

Omiks stratejileri, biyolojik dokularda, hücrelerde, sıvılarda veya organizmalarda bulunan tüm biyomolekül setini (genler, proteinler, metabolitler, mRNA vb.) tanımlamayı ve kapsamlı bir şekilde görselleştirmeyi amaçlar. Bu,

¹ Dr., Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Analitik Kimya AD, eeczagri87@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5439-950X

bir yol sunuyor, ilaç kaynaklı metabolik bozukluklarla ilişkili olumsuz etkileri ele alan kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlarken, aynı zamanda ilgili kronik hastalıklarda seçici müdahaleler için potansiyel fırsatlar sağlıyor. (11,25,27)

Farmakometabolomiks çalışmaların, tıp ve eczacılık alanlarında etkinliği ve önemi artmaktadır. Bu, geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırıldığında hız, maliyet etkinliği, güvenilirlik ve yüksek verimlilik gibi üstün özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle, bu çalışmalar ilaç denemeleri ve yeni ilaçların geliştirilmesi için gerekli olan yeni metabolik yolların ve biyobelirteçlerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak, farmakometabolomiksteki gelişmeler gelecekte tanı, tedavi, tedavi yanıtı ve tedavi sonrası izleme gibi hastalık süreçlerini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca farmakometabolomiksin rutin analitik ve tahmin gücü yüksek bir yöntem haline gelerek koruyucu hekimlik uygulamalarına katkı sağlaması da mümkün olabilir.

Farmakometabolomiks, tıbbi uygulamalar için yeni metodolojileri keşfetmeye ve doğrulamaya odaklanmaktadır. Sunulan bulgular, farmakometabolomiksin kişiselleştirilmiş tıp alanında oynadığı önemli rolün altını çizerek, tedavi prosedürlerine sorunsuz bir şekilde entegre edilmesini gerekli kılmaktadır. Ancak, farmakometabolomiks verilerinin tıp uzmanları tarafından etkili bir şekilde kullanılması için, açık ve kapsamlı bir prosedüre ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, farmakometabolomiks konusunda hem hastalar hem de sağlık personelleri arasında farkındalığın artırılması ve benimsenmesi için yaklaşımın avantajlarını klinik uygulamaya dahil etmeye yönelik özel çabalar elzem hale gelmektedir.

Farmakometabolomiks metodolojilerinin süregelen gelişimi ve uygulanması, şüphesiz halk sağlığı için daha verimli ve sürdürülebilir sonuçlar üretecektir. Bu gelişmelerden yararlanarak, farmakometabolomiks tıbbi uygulama üzerinde önemli bir etki yaratma ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejisini önemli ölçüde iyileştirme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Zhao YY, Lin RC. UPLC–MSE application in disease biomarker discovery: The discoveries in proteomics to metabolomics. *Chem Biol Interact.* 2014;215:7–16. doi: 10.1016/J.CBI.2014.02.014. Cited: in: : PMID: 24631021.
2. JBT SY-J of biomolecular techniques; 2007 undefined. The wholeness in suffix-omics, -omes, and the word om. *researchgate.net* [Internet]. 2007 [cited 2024 Oct 16];
3. Zaikin VG, Borisov RS. Mass Spectrometry as a Crucial Analytical Basis for Omics Sciences. *J Anal Chem* 2021 7614 [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 16];76:1567–1587.

- doi: 10.1134/S1061934821140094.
- Narad P, Kirthanashri S V. Introduction to Omics. *Omi Approaches, Technol Appl Integr Approaches Underst Omi Data* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 16];1–10. doi: 10.1007/978-981-13-2925-8_1.
 - Ryan D, Robards K. Metabolomics: The greatest omics of them all? *Anal Chem* [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 16];78:7954–7958. doi: 10.1021/AC0614341/ASSET/AC0614341.FP.PNG_V03. Cited: in: : PMID: 17134127.
 - Goncharov N V, Ukolov AI, Orlova TI, Migalovskaia ED, Voitenko NG. Metabolomics: On the way to an integration of biochemistry, analytical chemistry, and informatics. *Biol Bull Rev* 2015 54 [Internet]. 2015 [cited 2024 Oct 16];5:296–307. doi: 10.1134/S2079086415040027.
 - Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum R. Metabolomic Signatures for Drug Response Phenotypes: Pharmacometabolomics Enables Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 2];98:71–75. doi: 10.1002/CPT.134. Cited: in: : PMID: 25871646.
 - Pristner M, Warth B. Drug–Exposome Interactions: The Next Frontier in Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:994–1005. doi: 10.1016/J.TIPS.2020.09.012. Cited: in: : PMID: 33186555.
 - Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. Metabolomics: A Global Biochemical Approach to Drug Response and Disease. <https://doi.org/101146/annurev.pharmtox48113006094715> [Internet]. 2008 [cited 2023 Jul 10];48:653–683. doi: 10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.48.113006.094715. Cited: in: : PMID: 18184107.
 - Beger RD, Schmidt MA, Kaddurah-Daouk R. Current Concepts in Pharmacometabolomics, Biomarker Discovery, and Precision Medicine. *Metab* 2020, Vol 10, Page 129 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 20];10:129. doi: 10.3390/METABO10040129.
 - Emwas A-H, Szczepski K, T. McKay R, Asfour H, Chang C, Lachowicz J, Jaremko M. Pharmacometabolomics: A New Horizon in Personalized Medicine. *Metabolomics - Methodol Appl Med Sci Life Sci*. 2021; doi: 10.5772/INTECHOPEN.98911.
 - Liu D, Huang J, Gao S, Jin H, He J. A temporo-spatial pharmacometabolomics method to characterize pharmacokinetics and pharmacodynamics in the brain microregions by using ambient mass spectrometry imaging. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12:3341–3353. doi: 10.1016/J.APSB.2022.03.018.
 - Grover S, Kasudhan KS, Murali N, Patil AN, Pattanaik S, Chakrabarti S, Avasthi A. Pharmacometabolomics-guided clozapine therapy in treatment resistant schizophrenia: Preliminary exploration of future too near. *Asian J Psychiatr*. 2022;67:102939. doi: 10.1016/J.AJP.2021.102939. Cited: in: : PMID: 34844176.
 - Şenol Y, Kaplan O, Varan C, Demirtürk N, Öncül S, Fidan BB, Ercan A, Bilensoy E, Çelebier M. Pharmacometabolomic assessment of vitamin E loaded human serum albumin nanoparticles on HepG2 cancer cell lines. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;79:104017. doi: 10.1016/J.JDDST.2022.104017.
 - Li L, Zang Q, Li X, Zhu Y, Wen S, He J, Zhang R, Abliz Z. Spatiotemporal pharmacometabolomics based on ambient mass spectrometry imaging to evaluate the metabolism and hepatotoxicity of amiodarone in HepG2 spheroids. *J Pharm Anal*. 2023;13:483–493. doi: 10.1016/J.JPHA.2023.04.007.
 - Liang YJ, Chiang KM, Xiu L li, Chung CM, Lo CJ, Shiao MS, Cheng ML, Kuo CC, Yang HC, Pan WH. Pharmacometabolomic study of drug response to antihyper-

- tensive medications for hypertension marker identification in Han Chinese individuals in Taiwan. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:6458–6466. doi: 10.1016/J.CSBJ.2022.11.030.
17. Wang X bao, Wang M li, Chu Y juan, Zhou P pei, Zhang X yu, Zou J, Zuo L hua, Shi Y ying, Kang J, Li B, et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacometabolomics to reveal the synergistic mechanism of a multicomponent Chinese patent medicine, Mailuo Shutong pills against thromboangiitis obliterans. *Phytomedicine*. 2023;112:154709. doi: 10.1016/J.PHYMED.2023.154709. Cited: in: : PMID: 36774843.
 18. Akman TC, Kadioglu Y, Senol O, Erkayman B. A metabolomics study: Could plasma metabolites be a guide for the prevention of tamsulosin side effects? *Ann Pharm Françaises*. 2023;81:220–232. doi: 10.1016/J.PHARMA.2022.09.004. Cited: in: : PMID: 36126750.
 19. Akman TC, Kadioglu Y, Senol O, Erkayman B. Metabolomics approach: Interpretation of changes in rat plasma metabolites after solifenacin treatment. *Brazilian J Pharm Sci [Internet]*. 2022 [cited 2023 Jul 10];58:e20849. doi: 10.1590/S2175-97902022E20849.
 20. Looby N, Roszkowska A, Yu M, Rios-Gomez G, Pipkin M, Bojko B, Cypel M, Pawliszyn J. In vivo solid phase microextraction for therapeutic monitoring and pharmacometabolomic fingerprinting of lung during in vivo lung perfusion of FOLFOX. *J Pharm Anal [Internet]*. 2023 [cited 2023 Jul 11]; doi: 10.1016/J.JPHA.2023.04.005.
 21. Gao Y, Li W, Chen J, Wang X, Lv Y, Huang Y, Zhang Z, Xu F. Pharmacometabolomic prediction of individual differences of gastrointestinal toxicity complicating myelosuppression in rats induced by irinotecan. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9:157–166. doi: 10.1016/J.APSB.2018.09.006.
 22. Amin AM, Sheau Chin L, Teh CH, Mostafa H, Mohamed Noor DA, Abdul Kader MASK, Kah Hay Y, Ibrahim B. Pharmacometabolomics analysis of plasma to phenotype clopidogrel high on treatment platelets reactivity in coronary artery disease patients. *Eur J Pharm Sci*. 2018;117:351–361. doi: 10.1016/J.EJPS.2018.03.011. Cited: in: : PMID: 29526765.
 23. He C, Liu Y, Wang Y, Tang J, Tan Z, Li X, Chen Y, Huang Y, Chen X, Ouyang D, et al. 1H NMR based pharmacometabolomics analysis of metabolic phenotype on predicting metabolism characteristics of losartan in healthy volunteers. *J Chromatogr B*. 2018;1095:15–23. doi: 10.1016/J.JCHROMB.2018.07.016. Cited: in: : PMID: 30041085.
 24. Kim B, Lee JW, Jang I-J, Kang HJ, Cho J-Y. Pharmacometabolomics reveals novel insights into positive correlation between serum ferritin level and busulfan exposure. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;32:S33. doi: 10.1016/J.DMPK.2016.10.144.
 25. Rattray NJW, Daouk RK. Pharmacometabolomics and Precision Medicine Special Issue Editorial. *Metabolomics [Internet]*. 2017 [cited 2024 Oct 14];13:1–4. doi: 10.1007/S11306-017-1191-1/METRICS.
 26. Li B, He X, Jia W, Li H. Novel Applications of Metabolomics in Personalized Medicine: A Mini-Review. *Mol* 2017, Vol 22, Page 1173 [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 16];22:1173. doi: 10.3390/MOLECULES22071173. Cited: in: : PMID: 28703775.
 27. Everett JR, Loo RL, Pullen FS. Pharmacometabonomics and personalized medicine. *Ann Clin Biochem [Internet]*. 2013 [cited 2024 Oct 14];50:523–545. doi: 10.1177/0004563213497929/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0004563213497929-FIG13.JPEG. Cited: in: : PMID: 23888060.

Bölüm 3

PROBİYOTİKLER VE HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Ömer Faruk DEHRİ¹
Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR²
Emrah ÖZAKAR³

GİRİŞ

Bakterilerin insan vücudu için zararlı olduğu ve hastalıklara neden oldukları kabul görmüş bir gerçektir. Bazı canlı mikroorganizmaların ise hastalıkların tedavisinde ve profilaksisinde artık kullanılabileceği günümüzde bilinmektedir. Günümüzde doğal olanı kullanma ve tüketme alışkanlığı, probiyotiklere olan ilgiyi giderek artırmıştır. Gastrointestinal sistem (GİS) rahatsızlıklarında probiyotik mikroorganizmalar, alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. Özellikle antibiyotik ilişkili diyare, akut enfeksiyöz diyare, konstipasyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), laktoz intoleransının önlenmesi ve irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve/veya tedavisinde artık kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı, probiyotik ve ilişkili kavramları tanımlamak, probiyotik mikroorganizmalar ile kullanıldıkları ilişkili hastalıkları değerlendirmek ve halk sağlığı üzerine etkileri hakkında bilgi vermektir.

MİKROBİYAL FLORA

Dünyada yaklaşık olarak 10^{30} adet mikrobiyal hücrenin varlığı tahmin edilmekte ve yalnızca bir insan vücudunda 100 trilyon (10^{14}) kadar mikroorganizma olduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizma grubundaki tür sayısı 300-1000 arasında olup toplam mikroorganizma ağırlığı iki kilogram kadardır. Bu mikroorganizma havuzunda bakteriler, virüsler, funguslar ve çok sayıda mikro-ökaryot bulunmaktadır. Vücudumuzu paylaştığımız bu mikroorganizmaların tamamına

¹ Eczacı, ofd800@gmail.com, 0009-0007-0095-2481

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, rukiyeso@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2972-8084

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, emrahozakar@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7443-208X

laktozun sindirilememesi ile karakterize bir durumdur. Laktoz sindiriminin yeterli olmadığı kişilerde süt alımına bağlı olarakoluşan gaz distansiyonu, şişkinlik, bulantı ve ishal gibi durumlar oluşmaktadır.^{17,24,34}

Probiyotik ve prebiyotik tüketiminin laktoz intolerasına sahip hastalarda laktaz yetersizliğine bağlı olarak görülen olumsuz etkileri azalttığını göstermiştir. Probiyotikler, laktoz intoleransı bulunan kişilerde hem laktozun hidrolizasyonuna hem de kolon fermantasyonuna katkı sağlamakta ve bu etkileri ile hastalık semptomlarını azaltmaktadır.^{4,17,34}

SONUÇ

İntestinal mikrobiyotanın önemi ve karmaşık işleyişin aydınlatılması, bağırsak mikroflara dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkabilecek hastalıkların araştırılması ve intestinal mikrobiyota bileşenlerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmesi, patogenezi tam olarak açıklanamamış birçok hastalığın tedavisi için önem arz etmektedir. Günümüz probiyotik araştırmaları, sağlıklı bağırsak mikrobiyal florasını bireylerin ve toplum sağlığının korunmasında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. İster gıda takviyesi olsun ister farmasötik bir preparat, sağlıklı yaşam için probiyotiklere duyulan güven ve ihtiyaç gelecekte de popüler olmaya devam edecektir.

KAYNAKÇA

1. Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Aslıhan U. Normal mikrobiyal floranın insan sağlığı üzerine etkisi ve insan mikrobiyom projesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014, 23: 420-426.
2. Önsü KA, Tezcan E. Bağırsak florasının sedef ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi. Journal of Health and Sport Sciences, 2018, 1: 1-4.
3. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim sistemi mikrobiyotasi ve fekal transplantasyon. Nobel Medicus, 2017, 13: 9-15.
4. Coşkun T. Pro-, pre-ve sinbiyotikler. çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi, 2006, 49: 128-148.
5. Koulas SG, Stefanou CK, Stefanou SK, Tepelenis K, Zikos N, Tepetes K, Kapsoritakis A. Gut microbiota in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery: A ten-year review study (2009–2019). Obesity Surgery, 2020: 1-10.
6. Kalip K, Atak N. Bağırsak mikrobiyotasi ve sağlık. Turkish Journal of Public Health, 2018, 16: 58.
7. Güzel S, Yardımcı H. Güncel bir yaklaşım: Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. Sağlık ve Toplum, 2016, 26: 3-11.
8. Koçak T, Şanlıer N. Mikrobesein öğeleri ve mikrobiyota etkileşimi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017, 6: 290-302.

9. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 2012, 148: 1258-1270.
10. Taşdemir A. Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2017, 2: 71-88.
11. Vural T, Çelen E. Sistemle dost mikroorganizmalar ve probiyotikler.
12. Ceyhan N, Alıç H. Intestinal microflora and probiotics. *Turkish Journal of Scientific Reviews*, 2012, 5: 107-113.
13. Çakir I, Çakmakçı ML. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. *GIDA*, 2004, 29: 427-434.
14. Özden A. Gastro-intestinal sistem ve probiyotik-prebiyotik synbiyotik. *Güncel Gastroenteroloji*, 2005, 9: 124-133.
15. Karakan M, Elmacıoğlu MA, Nazlıkul Hs. Probiyotikler-prebiyotikler ve bağışıklık sistemi. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, 2016, 10: 22-25.
16. Kutlu T. Pre ve Probiyotikler. *Turkish Pediatrics Archive/Turk Pediatri Arsivi*, 2011, 46.
17. Uymaz B. Probiyotikler ve kullanım alanları. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 2010, 16: 95-104.
18. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 2017, 9: 1021.
19. Doğan M. Probiyotik bakterilerin gastrointestinal sistemdeki etki mekanizması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2012, 7: 20-27.
20. Merve U, Urgancı N. Çocukluk çağında probiyotik kullanımı. *Güncel Pediatri*, 12: 88-94.
21. Sağdıç O, Küçüköner E, Özçelik S. Probiyotik ve prebiyotiklerin fonksiyonel özellikleri/functional characteristics of probiotics and prebiotics. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 35.
22. İnanç N, Şahin H, Çiçek B. Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri. 2005.
23. Özden, A. İnflamatuvar barsak hastalığında probiyotiklerin yeri. *Güncel Gastroenteroloji*. 2008; 12(2):121-127.
24. İsmailoğlu Ö, Yılmaz HÖ. Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 1: 38-56.
25. Duman M. Akut ishallerin önlenmesi ve tedavisinde probiyotikler. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*, 2012, 8: 27-33.
26. Kocabaş BA. Akut gastroenteritlerin tedavisinde probiyotiklerin rolü. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 9: 1-7.
27. Hakyemez İN, Şimşek F, Yıldırım T, Yöntem B, Ali A. Antibiyotik ilişkili ishal olgularının değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*, 1: 16-17.
28. İnce M, Remzi FH. Kronik kabızlık ve diyet. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2011, 10.
29. Karacaer C, Varım C, Bilal T, Yaylacı S, Genç AB. Bağırsak mikrobiyotası, probiyotikler ve irritable bağırsak sendromu (İBS). *Journal of Human Rhythm*, 2017, 3: 120-125.
30. Akdeniz V, Akalın AS, Elif Ö. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda probiyotiklerin rolü. *Gıda*, 2018, 43: 943-956.

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar III

31. Karaman Ö. Alerjik hastalıklarda mikrobiyotanın önemi. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 9: 69-73.
32. Sibel AA, Gülfem Ü. Probiyotikler ve alerji. Gıda, 2005, 30:43-48.
33. Akpınar A, Akalın AS, Uysal HR. Probiyotiklerin atopik dermatit üzerine etkisi. Akademik Gıda, 11: 83-87.
34. Akal C, Yetişemiyen A. Probiyotik ve prebiyotik tüketiminin laktoz intoleransı üzerine etkileri. GIDA/The Journal of FOOD, 2020, 45.

Bölüm 4

KADINLARIN FARKLI FİZYOLOJİK DÖNEMLERİNDE PROBİYOTİK KULLANIMI

Bayram ALPARSLAN¹

1. GİRİŞ

Günümüzde sağlık, bilimin ve teknolojinin hızla ilerlemesiyle birlikte giderek karmaşık hale gelmiş ve insan sağlığının anlaşılması ve korunması için yeni yaklaşımların arayışı artmıştır. Bu bağlamda, mikroorganizmaların insan sağlığı üzerindeki etkileri giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle probiyotikler, son yıllarda sağlık alanında önemli bir konu haline gelmiştir. Probiyotikler, sağlık açısından faydalı olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. İlk olarak 1965 yılında kullanılan bu terim, bir organizma tarafından salgılanan ve diğer bir organizmanın büyümesini teşvik eden maddeleri ifade etmek için kullanılmıştır (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından yapılan tanıma göre, probiyotikler uygun miktarlarda kullanıldıklarında sağlık için faydalı etkileri olan yaşayan mikroorganizmalardır (2).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilmesi için belirli özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özellikler arasında endüstriyel ölçekte üretilebilir olması, hayatta kalabilmesi, konakçının gastrointestinal sistemdeki koşullarını tolere edebilmesi ve sağlık etkisi gösterebilmesi bulunmaktadır. Probiyotiklerin etkileri, bağırsak sisteminde her zaman yerleşmemekte ve faydaları türe özgü olabilmektedir (3).

Bu çalışma, probiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki önemini vurgulayarak, özellikle de kadınların sağlığı açısından, vajinal sağlık, gebelik ve menoz gibi dönemlerde probiyotiklerin kullanımının önemi vurgulanmaktadır. Vajinal sağlık için, probiyotiklerin vajinal mikrobiyotayı düzenleyerek enfeksiyon riskini azaltabileceği ve sağlıklı bir dengenin korunmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Gebelik döneminde, probiyotik takviyelerinin gestasyonel diyabet

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü ,
Farmasötik Mikrobiyoloji AD, balparslan@agri.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6973-7455

Kadın sağlığını desteklemek amacıyla probiyotik kullanımının yaygınlaştırılması için çeşitli önlemler alınabilir. Bunlar arasında, kamu sağlığı kuruluşları ve sağlık uzmanları tarafından düzenlenecek bilgilendirme ve eğitim programlarının önemi büyüktür. Ayrıca, farklı probiyotik suşlarının etkinliğini karşılaştırmak amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılması gerekmektedir. Özellikle gebelik ve menopoz dönemlerinde probiyotik takviyelerin güvenliği ve etkinliği üzerine uzun vadeli izleme çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmalar, probiyotiklerin kadın sağlığı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı ve uzun vadeli kohort çalışmalarının düzenlenmesine yol açabilir. Son olarak, kadınların yaşamlarının farklı dönemlerinde probiyotik kullanımını teşvik etmek ve uygun dozajları belirlemek için daha fazla kılavuz ve rehberlik materyali hazırlanmalıdır. Bu önlemler, kadınların sağlık ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik etkili bir strateji olabilir.

KAYNAKLAR

1. Gupta V, Garg R. Probiotics. Indian journal of medical microbiology. 2009;27(3):202-9.
2. Biçer D, Gülsüm D, Eminoğlu DÖ. Probiyotikler ve Periodontal Sağlık. Selcuk Dental Journal. 2022;9(2):706-12.
3. Shafie M, Rad AH, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M. The effect of probiotics on mood and sleep quality in postmenopausal women: a triple-blind randomized controlled trial. Clinical Nutrition ESPEN. 2022;50:15-23.
4. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. New Microbiol. 2013;36(3):229-38.
5. Harahap IA, Suliburska J. Can probiotics decrease the risk of postmenopausal osteoporosis in women? PharmaNutrition. 2023:100336.
6. Turrone F, Van Sinderen D, Ventura M. Genomics and ecological overview of the genus Bifidobacterium. International journal of food microbiology. 2011;149(1):37-44.
7. Andrews R, Lacey A, Roach H, Tomlinson R, Kidd EJ, Bache K. Evaluating the Effects of Probiotics on Menopause-specific Health Outcomes: A Systematic Review & Meta-analysis. 2023.
8. IŞİDAN H. Probiyotikler. Aquaculture Studies. 2009;2009(1):9-12.
9. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of Lactobacillus reuteri in human health and diseases. Frontiers in microbiology. 2018;9:757.
10. LV M. Antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesi ve Clostridium difficile hastalığının tedavisi için probiyotiklerin meta-analizi. Am J Gastroenterol. 2006;101:812-22.
11. Gogineni VK, Morrow LE, Malesker M. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. J Prob Health. 2013;1(1):1-11.
12. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. The lancet. 2003;361(9356):512-9.
13. Collado MC, Gueimonde M, Salminen S. Probiotics in adhesion of pathogens: mechanisms of action. Bioactive foods in promoting health: Elsevier; 2010. p. 353-70.

14. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59(3):325-32.
15. Slover CM, Danziger L. Lactobacillus: a review. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2008;30(4):23-7.
16. Ürkek B, Şengül M, Erkaya T. Saccharomyces boulardii'nin fermente süt ürünlerinde kullanımı. *Akademik Gıda*. 2014;12(2):108-13.
17. McFarland LV, Bernasconi P. Saccharomyces boulardii? A review of an innovative bi-therapeutic agent. *Microbial ecology in health and disease*. 1993;6(4):157-71.
18. Yu X, Lin C, Yu J, Qi Q, Wang Q. Bioengineered Escherichia coli Nissle 1917 for tumour-targeting therapy. *Microbial biotechnology*. 2020;13(3):629-36.
19. Couvigny B, Thériat C, Gautier C, Renault P, Briandet R, Guédon E. Streptococcus thermophilus biofilm formation: a remnant trait of ancestral commensal life? *PloS one*. 2015;10(6):e0128099.
20. Mercenier A. Molecular genetics of Streptococcus thermophilus. *FEMS microbiology reviews*. 1990;7(1-2):61-77.
21. Hols P, Hancy F, Fontaine L, Grossiord B, Prozzi D, Leblond-Bourget N, et al. New insights in the molecular biology and physiology of Streptococcus thermophilus revealed by comparative genomics. *FEMS microbiology reviews*. 2005;29(3):435-63.
22. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Mruczyk K, Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekologia Polska*. 2020;91(7):412-6.
23. Larsen B, Monif GR. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(4):e69-e77.
24. Vanechoutte M. The human vaginal microbial community. *Research in microbiology*. 2017;168(9-10):811-25.
25. Bolton M, Van Der Straten A, Cohen CR. Probiotics: potential to prevent HIV and sexually transmitted infections in women. *Sexually transmitted diseases*. 2008;35(3):214-25.
26. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes and infection*. 2000;2(5):543-6.
27. Farage MA, Miller KW, Sobel JD. Dynamics of the vaginal ecosystem—hormonal influences. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2010;3:IDRT. S3903.
28. Hernández-Rodríguez C, Romero-González R, Albani-Campanario M, Figueroa-Damián R, Meraz-Cruz N, Hernández-Guerrero C. Vaginal microbiota of healthy pregnant Mexican women is constituted by four Lactobacillus species and several vaginosis-associated bacteria. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2011;2011.
29. Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, Galarza JM, Barragán V, Machado A. Vaginal microbiota evaluation and lactobacilli quantification by qPCR in pregnant and non-pregnant women: a pilot study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:303.
30. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *The Lancet*. 2007;369(9577):1961-71.
31. Jarzabek-Bielecka G, Pawlaczyk M, Pawlaczyk M, Pawlaczyk M, Pisarska-Krawczyk M, Wojtyła-Buciora P, et al. The problem of inflammation of the female genital system—assessment of girls' knowledge about prevention and treatment. *Medycyna Rodzinna*. 2018.

32. Jagodzinski A, Zielinska E, Laczanski L, Hirnle L. The early years of life. Are they influenced by our microbiome? *Ginekologia polska*. 2019;90(4):228-32.
33. Group PGSE. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of Macmiror Complex 500. *Ginekologia polska*. 2012;83(12):956-9.
34. Jarzabek-Bielecka G, Pawlaczyk M, Pisarska-Krawczyk M, Kędzia W, Mizgier M. Sexually transmitted diseases in adolescents. *Current Gynecologic Oncology*. 2015;13(1):20.
35. Skłodowska A, Pawlaczyk M, Jarzabek G. Aspekty kliniczne zapalenia sromu i pochwy u dziewczynek w wieku przedpokwitaniowym (Clinical aspects of vulvovaginitis in pre-pubertal girls). *Przegl Derm*. 2011;1(98):48-9.
36. Parsapure R, Rahimiforushani A, Majlessi F, Montazeri A, Sadeghi R, Garmarudi G. Impact of health-promoting educational intervention on lifestyle (nutrition behaviors, physical activity and mental health) related to vaginal health among reproductive-aged women with vaginitis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(10).
37. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu K-f, Goldenberg RL, et al. Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women, 3. *The Journal of nutrition*. 2007;137(9):2128-33.
38. Al-Ghazzewi F, Tester R. Biotherapeutic agents and vaginal health. *Journal of Applied Microbiology*. 2016;121(1):18-27.
39. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44:S16-S8.
40. Westney OE, Westney LS, Johnson AA, Knight EM, Oyemade UJ, Cole OJ, et al. Nutrition, genital tract infection, hematologic values, and premature rupture of membranes among African American women. *The Journal of nutrition*. 1994;124:S987-S93.
41. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(3):394-8.
42. Tuddenham S, Ghanem KG, Caulfield LE, Rovner AJ, Robinson C, Shivakoti R, et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-Bacterial Vaginosis. *Reproductive health*. 2019;16:1-8.
43. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC women's health*. 2019;19:1-6.
44. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature Reviews Microbiology*. 2011;9(1):27-38.
45. Bastani P, Homayouni A, Ziyadi S, Tabrizian V. Dairy probiotic foods and bacterial vaginosis: a review on mechanism of action. *Probiotics*, ed EC Rigobelo (Croatia: Intech publishing). 2012:445-56.
46. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11).
47. Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond EF. Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2003;98(2):420-30.
48. Moore J, Barlow D, Jewell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998;105(12):1322-5.

49. Öden Akman A. Primer dismenoreisi olan ve olmayan ergenlerde ovulasyon sıklığının belirlenmesi.
50. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M, Gynaecology C, Group F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane database of systematic reviews*. 1996;2015(7).
51. Judkins TC, Dennis-Wall JC, Sims SM, Colee J, Langkamp-Henken B. Stool frequency and form and gastrointestinal symptoms differ by day of the menstrual cycle in healthy adult women taking oral contraceptives: a prospective observational study. *BMC Women's Health*. 2020;20:1-9.
52. Dennis-Wall JC, Culpepper T, Nieves Jr C, Rowe CC, Burns AM, Rusch CT, et al. Probiotics (Lactobacillus gasseri KS-13, Bifidobacterium bifidum G9-1, and Bifidobacterium longum MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;105(3):758-67.
53. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(9):1057-64.
54. Beke M, Burns AM, Weir S, Solch RJ, Judkins TC, Nieves Jr C, et al. Validation of a novel quality of life questionnaire: the Digestion-associated Quality of Life Questionnaire (DQLQ). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2022;20(1):53.
55. Majoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrheal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD001751.
56. Judkins TC, Oula M-L, Sims SM, Langkamp-Henken B. The effect of a probiotic on gastrointestinal symptoms due to menstruation in healthy adult women on oral contraceptives: randomized, double-blind, placebo-controlled trial protocol. *Trials*. 2022;23(1):481.
57. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Frontiers in physiology*. 2015;6:129628.
58. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8:1-15.
59. Lebeer S, Ahannach S, Wittouck S, Gehrman T, Eilers T, Oerlemans E, et al. Citizen-science map of the vaginal microbiome. 2022.
60. Korschuh S, Jayaprakash T, Dolatabadi A, Dayo E, Ramay H, Sycuro L. O02. 3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2021.
61. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(supplement_1):4680-7.
62. van De Wijgert JH, Gill AC, Chikandiwa A, Verwijs MC, Kelly HA, Omar T, et al. Human papillomavirus infection and cervical dysplasia in HIV-positive women: potential role of the vaginal microbiota. *AIDS*. 2020;34(1):115-25.
63. Oerlemans E, Ahannach S, Wittouck S, Dehay E, De Boeck I, Ballet N, et al. Impacts of menstruation, community type, and an oral yeast probiotic on the vaginal microbiome. *Mosphere*. 2022;7(5):e00239-22.

64. Amabebe E, Anumba DO. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli. *Frontiers in medicine*. 2018;5:181.
65. Mitchell CM, Srinivasan S, Zhan X, Wu MC, Reed SD, Guthrie KA, et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: a cross-sectional analysis. *Menopause*. 2017;24(10):1160-6.
66. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *The ISME journal*. 2007;1(2):121-33.
67. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901-7.
68. van de Wijgert JH, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Research in microbiology*. 2017;168(9-10):859-64.
69. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(1):97. e1-. e6.
70. Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Pharmacology*. 2019;864:172660.
71. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, Wong EB. Determinants of vaginal microbiota composition. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:467.
72. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PloS one*. 2010;5(4):e10197.
73. Kaur H, Merchant M, Haque MM, Mande SS. Crosstalk between female gonadal hormones and vaginal microbiota across various phases of women's gynecological life-cycle. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:503746.
74. Jarosik GP, Land CB, Duhon P, Chandler Jr R, Mercer T. Acquisition of iron by *Gardnerella vaginalis*. *Infection and immunity*. 1998;66(10):5041-7.
75. Lopes dos Santos Santiago G, Cools P, Verstraelen H, Trog M, Missine G, Aila NE, et al. Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PloS one*. 2011;6(11):e28180.
76. Achilles SL, Hillier SL. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota. *Aids*. 2013;27:S5-S15.
77. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MR, Tetel MJ, et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise. *MSphere*. 2020;5(4):10.1128/msphere.00593-20.
78. Borges S, Silva J, Teixeira P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(3):479-89.
79. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy vaginal microbiota and influence of probiotics across the female life span. *Frontiers in microbiology*. 2022;13:819958.
80. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2007;10(6):729-34.
81. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69(3):434-41.

82. Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, Samimi M, Mofid V, Shidfar F, et al. Effects of daily consumption of probiotic yoghurt on inflammatory factors in pregnant women: a randomized controlled trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2011;14(8):476.
83. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;104:S25-S6.
84. Lindsay KL, Walsh CA, Brennan L, McAuliffe FM. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(8):772-8.
85. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PloS one*. 2012;7(6):e36466.
86. Laker RC, Wlodek ME, Connelly JJ, Yan Z. Epigenetic origins of metabolic disease: the impact of the maternal condition to the offspring epigenome and later health consequences. *Food Science and Human Wellness*. 2013;2(1):1-11.
87. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*. 2014;6(237):237ra65-ra65.
88. Thomas DW, Greer FR, Nutrition Co, Section on Gastroenterology H, Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217-31.
89. Gomez A, Barrett H, Callaway L, Nitert M. Probiotics and pregnancy. *Current diabetes reports*. 2015;15(1):567.
90. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational diabetes: overview with emphasis on medical management. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(24):9573.
91. Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2098-105.
92. Jawad F, Ejaz K. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016;66(9 Suppl 1):S5-7.
93. Ruszała M, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Kimber-Trojnar Ź, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzela B. Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus 2.0. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(8):4364.
94. Rodriguez Q, Mahdy H. Gestational diabetes. 2019.
95. Assaf-Balut C, de la Torre NG, Calle-Pascual AL, de la Torre NG, Durán A, Jiménez I, et al. Detection, treatment and prevention programs for gestational diabetes mellitus: The St Carlos experience. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2020;67(5):342-50.
96. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, Lucisano G, Giunta L, D'ANNA R, et al. Effects of myo-inositol on glucose variability in women with gestational diabetes. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2018;22(19).
97. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80.
98. Dugoua J-J, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2009;31(6):542-52.

99. Vitacolonna E, Masulli M, Palmisano L, Stuppia L, Franzago M. Inositols, Probiotics, and gestational diabetes: clinical and epigenetic aspects. *Nutrients*. 2022;14(8):1543.
100. Babadi M, Khorshidi A, Aghadavood E, Samimi M, Kavossian E, Bahmani F, et al. The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2019;11:1227-35.
101. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2017;9(5):461.
102. Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical nutrition*. 2011;30(2):156-64.
103. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2008;101(11):1679-87.
104. Luoto R, Laitinen K, Nermes M, Isolauri E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition*. 2010;103(12):1792-9.
105. Isolauri E, Rautava S, Collado M, Salminen S. Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(8):713-9.
106. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Mesgari Abbasi M. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2015;33(1):1-8.
107. Monteiro NE, Queirós LD, Lopes DB, Pedro AO, Macedo GA. Impact of microbiota on the use and effects of isoflavones in the relief of climacteric symptoms in menopausal women—A review. *Journal of functional foods*. 2018;41:100-11.
108. Prior JC. Perimenopause and menopause as oestrogen deficiency while ignoring progesterone. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):1-.
109. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):4012-20.
110. Beral V, Banks E, Reeves G, Bull D. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *The Lancet*. 2003;362(9392):1330-1.
111. Vieira AT, Castelo PM, Ribeiro DA, Ferreira CM. Influence of oral and gut microbiota in the health of menopausal women. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:298600.
112. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50.
113. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. Influence of probiotic supplementation on climacteric symptoms in menopausal women-A mini review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018:43-6.
114. Yu J, Cao G, Yuan S, Luo C, Yu J, Cai M. Probiotic supplements and bone health in postmenopausal women: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*. 2021;11(3):e041393.

115. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
116. Chen KLA, Liu X, Zhao YC, Hieronymi K, Rossi G, Auvil LS, et al. Long-term administration of conjugated estrogen and bazedoxifene decreased murine fecal β -glucuronidase activity without impacting overall microbiome community. *Scientific reports*. 2018;8(1):8166.
117. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *Journal of translational medicine*. 2012;10:1-11.
118. Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. Spotlight on the gut microbiome in menopause: current insights. *International Journal of Women's Health*. 2022;1059-72.
119. Indira M, Venkateswarulu T, Abraham Peele K, Nazneen Bobby M, Krupanidhi S. Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. *3 Biotech*. 2019;9(8):306.
120. Wu S, Yoon S, Zhang Y-G, Lu R, Xia Y, Wan J, et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015;309(5):G341-G9.
121. Rizzoli R, Biver E. Are probiotics the new calcium and vitamin D for bone health? *Current osteoporosis reports*. 2020;18:273-84.
122. Harahap IA, Suliburska J. Probiotics and isoflavones as a promising therapeutic for calcium status and bone health: A narrative review. *Foods*. 2021;10(11):2685.
123. Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli MR, Yekaninejad MS, Rostamian A, Keshavarz SA. Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017;36(7):497-506.
124. Sapra L, Dar HY, Bhardwaj A, Pandey A, Kumari S, Azam Z, et al. *Lactobacillus rhamnosus* attenuates bone loss and maintains bone health by skewing Treg-Th17 cell balance in Ovx mice. *Scientific reports*. 2021;11(1):1807.

Bölüm 5

NANOPARTİKÜL TOKSİSİTESİNE GÜNCEL BİR BAKIŞ

İbrahim ÖZÇELİK¹
Zeliha Duygu ÖZDAL²
Kübra Gizem YILDIZTEKİN³

NANOTEKNOLOJİ

Richard P Feynman Aralık 1959'da Amerikan Fizik Derneği'nde yaptığı "There's Plenty of Room at the Bottom" isimli konuşmasıyla maddelerin boyutlarını küçülterek etkinliklerinin arttırılabileceği fikrini ortaya atmış ve nanoteknolojinin öncüsü olmuştur (1). Metrenin milyarda birini (10^{-9}) ifade eden 'nano' öneki Yunanca 'cüce' sözcüğünden türetilmiştir. 'Nanoteknoloji' terimi ise ilk olarak 1974'te Japon bilim adamı Norio Taniguchi'nin materyalleri nanometre cinsinden ifade etmesiyle kullanılmıştır. Özellikle 100 nm'nin altındaki boyut aralığı ilgi çekmektedir. Çünkü bu boyutlardaki materyaller, daha büyük boyutlardaki aynı materyallerle karşılaştırıldığında 2 ana faktörde önemli bir değişiklik görülmektedir: yüzey alanı ve kuantum etkisi. Bu iki faktör; materyalin reaktivitesini, dayanıklılığını, optik özelliklerini ve *in vivo*'daki etkinliğini geliştirmektedir. Bu boyuttaki materyaller *in vivo*'da artan emilimden yüksek toksisiteye kadar değişebilen etkiler göstermektedir (2). İlerleyen yıllarda nanoteknolojiye olan ilgi oldukça artmış ve gıda, tarım, sağlık, kozmetik, otomotiv gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır (3, 4). Günümüzde de halen birçok alanda çok sayıda araştırmaya konu olmaya devam etmektedir.

NANOPARTİKÜLLER

Farmasötik amaçla kullanılan nanopartiküller, boyutları 1-1000 nm aralığında değişen, etken maddenin çözündüğü, enkapsüle edildiği, adsorbe edildiği veya

¹ Arş. Gör. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji AD, ibrahim.ozcelik@erzincan.edu.tr, 0000-0002-4291-6442

² Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, zeliha.ozdal@erzincan.edu.tr, 0000-0001-5273-3407

³ Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji AD, gyildiztekin@erzincan.edu.tr, 0000-0002-0750-2631

Nanopartiküllerin kristal yapısı, yüzey yükü, yüzey modifikasyonları ve boyutu hücre penetrasyonunu değiştirmekte ve bu değişim biyolojik sistemlerle etkileşimde ve toksik etkinin şiddetinde artışa sebep olmaktadır (54, 102, 103).

Nanopartikül toksisitesi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, nanopartiküllerin toksik etkileri ve toksik etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sebeple nanopartikül toksisitesi üzerinde yeni araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (18).

KAYNAKÇA

1. Liveri VT. Controlled synthesis of nanoparticles in microheterogeneous systems: Springer Science & Business Media; 2006.
2. Thassu D. PYaDM. Nanoparticulate Drug Delivery Systems: An Overview. In: Thassu D. PYaDM, editor. Nanoparticulate Drug Delivery Systems. 166. 270 Madison Avenue, New York, NY 10016: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007. p. 1-31.
3. Malik S, Muhammad K, Waheed Y. Nanotechnology: A Revolution in Modern Industry. *Molecules*. 2023;28(2).
4. Taha TB, Barzinjy AA, Hussain FHS, Nurtayeva T. Nanotechnology and Computer Science: Trends and advances. *Memories - Materials, Devices, Circuits and Systems*. 2022;2:100011.
5. J. K. Nanoparticulate Carriers for Drug Delivery to the Brain In: Torchilin VP, editor. Nanoparticulates as Drug Carriers. Northeastern University, USA: Imperial College Press; 2006. p. 527-47.
6. Pishko ASZaMV. Nanotechnology for Cancer Chemotherapy. In: Melgardt M. de Villiers PA, Glen S. Kwon, editor. *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects: Nanotechnology in Drug Delivery*. 10. New York, NY 10013, USA: Springer; 2009. p. 491-518.
7. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017;9(2).
8. Sengel-Turk C, Haşçıçek C. Polimerik nanopartikuler ilaç taşıyıcı sistemlerde yüzey modifikasyonu. 2009.
9. Jia L. Nanoparticle Formulation Increases Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: Approaches Experimental Evidences and Theory. *Current Nanoscience*. 2005;1(3):237-43.
10. Vasif Hasırcı NH. Controlled Release Systems. In: Vasif Hasırcı NH, editor. *Fundamentals of Biomaterials*. New York, USA: Springer; 2018. p. 257-79.
11. Avramovic N, Mandic B, Savic-Radojevic A, Simic T. Polymeric Nanocarriers of Drug Delivery Systems in Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2020;12(4).
12. Kumar EcaA. Nanoparticles in Drug Delivery Systems. In: Arun Kumar HMM, Adam Friedman, Eric R. Blough, editor. *Nanomedicine in Drug Delivery*. USA: CRC Press; 2013. p. 1-22.
13. Khan Y, Sadia H, Ali Shah SZ, Khan MN, Shah AA, Ullah N, et al. Classification, synthetic, and characterization approaches to nanoparticles, and their applications in various fields of nanotechnology: A review. *Catalysts*. 2022;12(11):1386.

14. Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*. 2022;20(1):262.
15. Mayank D. Bhavsar DBSaMMA. Polymeric Nanoparticles for Delivery in the Gastro-Intestinal Tract In: Torchilin VP, editor. *Nanoparticulates as Drug Carriers*. Northeastern University, USA: Imperial College Press; 2006. p. 609-48.
16. Kadhum WR, Majeed AA, Saleh RO, Ali E, Alhajlah S, Alwaily ER, et al. Overcoming drug resistance with specific nano scales to targeted therapy: Focused on metastatic cancers. *Pathology - Research and Practice*. 2024;255:155137.
17. Başaran A, Baydar T, Ündeğer Bucurgat Ü, Aydın Dilsiz S, Erkekoğlu Ü, Girgin G, et al. *TOKSİKOLOJİ*. 2020.
18. Najahi-Missaoui W, Arnold RD, Cummings BS. Safe Nanoparticles: Are We There Yet? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):385.
19. Asharani P, Wu YL, Gong Z, Valiyaveetil S. Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models. *Nanotechnology*. 2008;19(25):255102.
20. Paidari S, Ibrahim SA. Potential application of gold nanoparticles in food packaging: a mini review. *Gold Bulletin*. 2021;54:31-6.
21. Saikia BK, Saikia J, Rabha S, Silva LF, Finkelman R. Ambient nanoparticles/nanominerals and hazardous elements from coal combustion activity: Implications on energy challenges and health hazards. *Geoscience Frontiers*. 2018;9(3):863-75.
22. Duffin R, Tran L, Brown D, Stone V, Donaldson K. Proinflammogenic Effects of Low-Toxicity and Metal Nanoparticles In Vivo and In Vitro: Highlighting the Role of Particle Surface Area and Surface Reactivity. *Inhalation Toxicology*. 2007;19(10):849-56.
23. Popescu T, Matei CO, Vlaicu ID, Tivig I, Kuncser AC, Stefan M, et al. Influence of surfactant-tailored Mn-doped ZnO nanoparticles on ROS production and DNA damage induced in murine fibroblast cells. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18062.
24. Buchman JT, Hudson-Smith NV, Landy KM, Haynes CL. Understanding nanoparticle toxicity mechanisms to inform redesign strategies to reduce environmental impact. *Accounts of chemical research*. 2019;52(6):1632-42.
25. Jiang J, Oberdörster G, Elder A, Gelein R, Mercer P, Biswas P. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? *Nanotoxicology*. 2008;2(1):33-42.
26. Aillon KL, Xie Y, El-Gendy N, Berkland CJ, Forrest ML. Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity. *Advanced drug delivery reviews*. 2009;61(6):457-66.
27. Ha H-K, Kim JW, Lee M-R, Jun W, Lee W-J. Cellular Uptake and Cytotoxicity of β -Lactoglobulin Nanoparticles: The Effects of Particle Size and Surface Charge. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2015;28(3):420-7.
28. Yallapu MM, Ebeling MC, Jaggi M, Chauhan SC. Plasma proteins interaction with curcumin nanoparticles: implications in cancer therapeutics. *Current drug metabolism*. 2013;14(4):504-15.
29. Gattoo MA, Naseem S, Arfat MY, Mahmood Dar A, Qasim K, Zubair S. Physicochemical properties of nanomaterials: implication in associated toxic manifestations. *BioMed research international*. 2014;2014(1):498420.
30. Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, Yasin J, Kazzam EE, Ali BH. Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in multiple organs of mice acutely exposed to amorphous silica nanoparticles. *International journal of nanomedicine*. 2016:919-28.

31. Sonavane G, Tomoda K, Makino K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size. *Colloids and Surfaces B: Bio-interfaces*. 2008;66(2):274-80.
32. De Jong WH, Hagens WI, Krystek P, Burger MC, Sips AJ, Geertsma RE. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials*. 2008;29(12):1912-9.
33. Braakhuis HM, Park MV, Gosens I, De Jong WH, Cassee FR. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and fibre toxicology*. 2014;11:1-25.
34. Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alrokayan SA. Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status. *Nanomedicine*. 2015;10(15):2365-77.
35. Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicology letters*. 2006;163(2):109-20.
36. Zhang X-F, Liu Z-G, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(9):1534.
37. De Matteis V, Rinaldi R. Toxicity assessment in the nanoparticle era. *Cellular and molecular toxicology of nanoparticles*. 2018:1-19.
38. Tarantola M, Pietuch A, Schneider D, Rother J, Sunnick E, Rosman C, et al. Toxicity of gold-nanoparticles: synergistic effects of shape and surface functionalization on micromotility of epithelial cells. *Nanotoxicology*. 2011;5(2):254-68.
39. Hsiao I-L, Huang Y-J. Effects of various physicochemical characteristics on the toxicities of ZnO and TiO₂ nanoparticles toward human lung epithelial cells. *Science of the total environment*. 2011;409(7):1219-28.
40. Chellappa M, Anjaneyulu U, Manivasagam G, Vijayalakshmi U. Preparation and evaluation of the cytotoxic nature of TiO₂ nanoparticles by direct contact method. *International journal of nanomedicine*. 2015;10(sup2):31-41.
41. Lee M-K, Lim S-J, Kim C-K. Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity of paclitaxel-loaded sterically stabilized solid lipid nanoparticles. *Biomaterials*. 2007;28(12):2137-46.
42. Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS. Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. *Polymers*. 2023;15(7):1596.
43. Champion JA, Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(13):4930-4.
44. Lee JH, Ju JE, Kim BI, Pak PJ, Choi E-K, Lee H-S, et al. Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-shaped nanoparticles to murine macrophage cells. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2014;33(12):2759-66.
45. Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjugate chemistry*. 2004;15(4):897-900.
46. Huang H, Lai W, Cui M, Liang L, Lin Y, Fang Q, et al. An evaluation of blood compatibility of silver nanoparticles. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-15.
47. Platel A, Carpentier R, Becart E, Mordacq G, Betbeder D, Nesslany F. Influence of the surface charge of PLGA nanoparticles on their in vitro genotoxicity, cytotoxicity, ROS production and endocytosis. *Journal of Applied Toxicology*. 2016;36(3):434-44.

48. Wang J-Y, Chen J, Yang J, Wang H, Shen X, Sun Y-M, et al. Effects of surface charges of gold nanoclusters on long-term in vivo biodistribution, toxicity, and cancer radiation therapy. *International journal of nanomedicine*. 2016;3475-85.
49. Yin H, Too H, Chow G. The effects of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite. *Biomaterials*. 2005;26(29):5818-26.
50. Bartczak D, Baradez M, Merson S, Goenaga-Infante H, Marshall D, editors. Surface ligand dependent toxicity of zinc oxide nanoparticles in HepG2 cell model. *Journal of Physics: Conference Series*; 2013: IOP Publishing.
51. Malvindi MA, De Matteis V, Galeone A, Brunetti V, Anyfantis GC, Athanassiou A, et al. Toxicity assessment of silica coated iron oxide nanoparticles and biocompatibility improvement by surface engineering. *PloS one*. 2014;9(1):e85835.
52. De Matteis V, Cascione M, Brunetti V, Toma CC, Rinaldi R. Toxicity assessment of anatase and rutile titanium dioxide nanoparticles: The role of degradation in different pH conditions and light exposure. *Toxicology in vitro*. 2016;37:201-10.
53. Johnston CJ, Driscoll KE, Finkelstein JN, Baggs R, O'Reilly MA, Carter J, et al. Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica. *Toxicological Sciences*. 2000;56(2):405-13.
54. Manzanares D, Ceña V. Endocytosis: the nanoparticle and submicron nanocompounds gateway into the cell. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):371.
55. Sutunkova M, Katsnelson B, Privalova L, Gurvich V, Konysheva L, Shur VY, et al. On the contribution of the phagocytosis and the solubilization to the iron oxide nanoparticles retention in and elimination from lungs under long-term inhalation exposure. *Toxicology*. 2016;363:19-28.
56. Tang H, Feng X, Zhang T, Dai Y, Zhou Z, Chen H, et al. Stability, pharmacokinetics, biodistribution and safety assessment of folate-conjugated pullulan acetate nanoparticles as cervical cancer targeted drug carriers. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2015;15(9):6405-12.
57. Champion JA, Mitragotri S. Shape induced inhibition of phagocytosis of polymer particles. *Pharmaceutical research*. 2009;26:244-9.
58. Adjei IM, Sharma B, Labhasetwar V. Nanoparticles: cellular uptake and cytotoxicity. *Nanomaterial: impacts on cell biology and medicine*. 2014:73-91.
59. Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WC. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano letters*. 2006;6(4):662-8.
60. Nativo P, Prior IA, Brust M. Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles. *ACS nano*. 2008;2(8):1639-44.
61. Desai N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. *The AAPS journal*. 2012;14(2):282-95.
62. Onoue S, Yamada S, Chan H-K. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *International journal of nanomedicine*. 2014:1025-37.
63. Wu T, Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *Journal of Applied Toxicology*. 2018;38(1):25-40.
64. Tran C, Buchanan D, Cullen R, Searl A, Jones A, Donaldson K. Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhalation toxicology*. 2000;12(12):1113-26.
65. Couto D, Freitas M, Costa VM, Chisté RC, Almeida A, Lopez-Quintela MA, et al. Biodistribution of polyacrylic acid-coated iron oxide nanoparticles is associated

- with proinflammatory activation and liver toxicity. *Journal of Applied Toxicology*. 2016;36(10):1321-31.
66. Teodoro JS, Silva R, Varela AT, Duarte FV, Rolo AP, Hussain S, et al. Low-dose, sub-chronic exposure to silver nanoparticles causes mitochondrial alterations in Sprague-Dawley rats. *Nanomedicine*. 2016;11(11):1359-75.
 67. Shrivastava R, Raza S, Yadav A, Kushwaha P, Flora SJ. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug and chemical toxicology*. 2014;37(3):336-47.
 68. Khanna P, Ong C, Bay BH, Baeg GH. Nanotoxicity: an interplay of oxidative stress, inflammation and cell death. *Nanomaterials*. 2015;5(3):1163-80.
 69. Sierra MI, Valdés A, Fernández AF, Torrecillas R, Fraga M. The effect of exposure to nanoparticles and nanomaterials on the mammalian epigenome. *International journal of nanomedicine*. 2016:6297-306.
 70. Shyamasundar S, Ng CT, Lanry Yung LY, Dheen ST, Bay BH. Epigenetic mechanisms in nanomaterial-induced toxicity. *Epigenomics*. 2015;7(3):395-411.
 71. Smolkova B, El Yamani N, Collins AR, Gutleb AC, Dusinska M. Nanoparticles in food. Epigenetic changes induced by nanomaterials and possible impact on health. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;77:64-73.
 72. Stoccoro A, Karlsson HL, Coppedè F, Migliore L. Epigenetic effects of nano-sized materials. *Toxicology*. 2013;313(1):3-14.
 73. Y DL. Limited Usefulness Of In Vitro Toxicity Data in Hazard Identification of Nanomaterials. *Open Access Journal of Toxicology*. 2017;1(2).
 74. Park EJ, Lee GH, Yoon CY, Jeong U, Kim Y, Cho MH, et al. Biodistribution and Toxicity of Spherical Aluminum Oxide Nanoparticles. *Journal of Applied Toxicology*. 2015;36(3):424-33.
 75. Horie M, Kato H, Fujita K, Endoh S, Iwahashi H. In Vitro Evaluation of Cellular Response Induced by Manufactured Nanoparticles. *Chemical Research in Toxicology*. 2011;25(3):605-19.
 76. Kumbıçak Ü. Bakır-çinko Alaşım Nanopartiküllerinin in Vitro Sitotoksik Ve Genotoksik Etkilerinin Araştırılması [Ph.D.]. Turkey: Bursa Uludag University (Turkey); 2013.
 77. Love SA, Maurer-Jones MA, Thompson JW, Yu L, Haynes CL. Assessing Nanoparticle Toxicity. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2012;5(1):181-205.
 78. Işık K. Farklı Özellikteki ZnO Nanopartiküllerinin Fibroplast Hücreleri Üzerindeki Etkilerinin In Vitro Olarak Değerlendirilmesi [Master's]. Turkey: Anadolu University (Turkey); 2010.
 79. Dykman LA, Khlebtsov NG. Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects. *Acta Naturae*. 2011;3(2):34-55.
 80. Lara HH, Ayala-Núñez NV, Ixtepan Turrent LdC, Rodríguez Padilla C. Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2010;26(4):615-21.
 81. Kuppusamy P, Ichwan SJ, Al-Zikri PN, Suriyah WH, Soundharrajan I, Govindan N, et al. In Vitro Anticancer Activity of Au, Ag Nanoparticles Synthesized Using *Commelina nudiflora* L. Aqueous Extract Against HCT-116 Colon Cancer Cells. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173(2):297-305.

82. Ozdal ZD, Sahmetlioglu E, Narin I, Cumaoglu A. Synthesis of gold and silver nanoparticles using flavonoid quercetin and their effects on lipopolysaccharide induced inflammatory response in microglial cells. *3 Biotech.* 2019;9(6):212.
83. Öztürk AA, Çevikelli T, Tilki EK, Güven UM, Kıyan HT. Ketorolac Tromethamine Loaded Nano-Spray Dried Nanoparticles: Preparation, Characterization, Cell Viability, COL1A1 Gene Simulation and Determination of Anti-inflammatory Activity by *In vivo* HET-CAM Assay. *Current Drug Delivery.* 2023;20(6):830-40.
84. Maurer-Jones MA, Haynes CL. Toward Correlation in In Vivo and In Vitro Nanotoxicology Studies. *The Journal of Law Medicine & Ethics.* 2012;40(4):795-801.
85. Liao L, Zhang M, Liu H, Zhang X, Xie Z, Zhang Z, et al. Subchronic Toxicity and Immunotoxicity of MeO-PEG-poly(D,L-lactic-co-glycolic Acid)-Peg-OMe Triblock Copolymer Nanoparticles Delivered Intravenously Into Rats. *Nanotechnology.* 2014;25(24):245705.
86. Kim JS, Sung JH, Ji JH, Song KS, Lee JH, Kang CS, et al. In Vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles After 90-Day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure. *Safety and Health at Work.* 2011;2(1):34-8.
87. Wang W, Deng L, Huang P, Xu S, Xu L, Lv N, et al. Toxicity And in Vivo biological Effect of the Nanoparticulate Self-Supported Hydrogel of a Thermosensitive Copolymer for Non-Invasive Drug Delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2013;102(1):17-29.
88. Zhang XD, Yang J, Song S, Long W, Chen J, Shen X, et al. Passing Through the Renal Clearance Barrier: Toward Ultrasmall Sizes With Stable Ligands for Potential Clinical Applications. *International Journal of Nanomedicine.* 2014:2069.
89. Deng Y, Zhang Y, Lemos B, Ren H. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific reports.* 2017;7(1):46687.
90. Yang Y-F, Chen C-Y, Lu T-H, Liao C-M. Toxicity-based toxicokinetic/toxicodynamic assessment for bioaccumulation of polystyrene microplastics in mice. *Journal of hazardous materials.* 2019;366:703-13.
91. Deng Y, Zhang Y, Qiao R, Bonilla MM, Yang X, Ren H, et al. Evidence that microplastics aggravate the toxicity of organophosphorus flame retardants in mice (*Mus musculus*). *Journal of hazardous materials.* 2018;357:348-54.
92. Mattsson K, Johnson EV, Malmendal A, Linse S, Hansson L-A, Cedervall T. Brain damage and behavioural disorders in fish induced by plastic nanoparticles delivered through the food chain. *Scientific reports.* 2017;7(1):11452.
93. Yong CQY, Valiyaveetil S, Tang BL. Toxicity of Microplastics and Nanoplastics in Mammalian Systems. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5).
94. Mohr K, Sommer M, Baier G, Schöttler S, Okwieka P, Tenzer S, et al. Aggregation behavior of polystyrene-nanoparticles in human blood serum and its impact on the in vivo distribution in mice. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* 2014;5(2).
95. Gopinath PM, Saranya V, Vijayakumar S, Mythili Meera M, Ruprekha S, Kunal R, et al. Assessment on interactive prospectives of nanoplastics with plasma proteins and the toxicological impacts of virgin, coronated and environmentally released-nanoplastics. *Scientific reports.* 2019;9(1):8860.
96. Pan D, Vargas-Morales O, Zern B, Anselmo AC, Gupta V, Zakrewsky M, et al. The effect of polymeric nanoparticles on biocompatibility of carrier red blood cells. *PloS one.* 2016;11(3):e0152074.

97. Li T, Albee B, Alemayehu M, Diaz R, Ingham L, Kamal S, et al. Comparative toxicity study of Ag, Au, and Ag–Au bimetallic nanoparticles on *Daphnia magna*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010;398(2):689-700.
98. Raies AB, Bajic VB. *In Silico Toxicology: Computational Methods for the Prediction of Chemical Toxicity*. Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science. 2016;6(2):147-72.
99. Böhmert L, König LM, Sieg H, Lichtenstein D, Paul N, Braeuning A, et al. *In Vitro Nanoparticle Dosimetry for Adherent Growing Cell Monolayers Covering Bottom and Lateral Walls*. *Particle and Fibre Toxicology*. 2018;15(1).
100. Vedani A, Smieško M. *In Silico Toxicology in Drug Discovery — Concepts Based on Three-Dimensional Models*. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2009;37(5):477-96.
101. Adki KM, Murugesan S, Kulkarni YA. *In Silico and In Vivo Toxicological Evaluation of Paeonol*. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(10).
102. De Jong WH, Borm PJ. *Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards*. *Int J Nanomedicine*. 2008;3(2):133-49.
103. Isama K. *In vitro safety evaluation of nanomaterials--cellular response to metal oxide nanoparticles*. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2014;134(6):731-5.

Bölüm 6

DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE İLAÇ UYGULAMALARI

Meltem VURAL¹
Emrah ÖZAKAR²
Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR³

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), hücrelerdeki insülin direncinin artması ya da pankreasın insülin sekresyonundan kaynaklı metabolik bir hastalıktır.¹ DM ve DM'ye bağlı ölümler dünya çapında sürekli olarak artan ciddi bir sorundur.^{2,3} İstatistiksel analizler sonucu 2030 yılına kadar küresel yetişkin nüfusun %10'u yani yaklaşık 578 milyon insanın diyabet hastası olacağı düşünülmektedir.³

DM, hastalarının yaklaşık %15'inde ayak ülserleri de gelişmektedir.⁴ Diyabetik ayak ülserleri, diyabetin önemli ve ciddi bir komplikasyonunu temsil etmektedir. Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Bir diyabetik ayak ülserinin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilen beş yıllık mortalite oranı %42 olarak tahmin edilmektedir.⁵ Bu derlemenin amacı, diyabetik ayak ülseri hakkında geniş bilgi vermenin yanı sıra tedavisindeki yeni yaklaşımları nanoteknolojik ve biyoteknolojik gelişmeler doğrultusunda incelemektir.

DM'NİN TÜRLERİ

Tip I DM

Tip I DM, hastalarının yalnızca %5 ila %10' unu oluşturan genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan; kronik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır.^{1,6} Başlangıç yaşı ergenlik ya da çocukluk dönemi olsa da bazen semptomlar çok geç yaşta

¹ Eczacı, mltnvrl1907@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-2336-4750

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, emrahozakar@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7443-208X

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji AD, rukiyeso@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2972-8084

türetilen ürünlerin doku rejenerasyonunu uyarma ve diyabetik ayak ülserli bireyler için sonuçları geliştirme kapasitesini doğrulamaktadır.⁴⁷

SONUÇ

Diyabetik ayak ülseri tedavisindeki yeni teknolojik gelişmeler sayesinde hastaların yaşam kalitesini artırma ve yara iyileşme süreçlerini kısaltma artık mümkün hale gelmiştir. Yeni tedavi yöntemleri ve teknolojilerin sunduğu imkanlar ile geliştirilen ilaçlı ve ilaçsız girişimler, geleneksel tedavi protokollerine kıyasla daha hızlı iyileşme, daha az komplikasyon ve yaraların tedavilerinde belirgin bir iyileşmesini sağlama potansiyeline sahiptir. Bu sayede sağlık kuruluşlarına başvuruların ve tedavilerde görülen hasata uyum problemlerinin de azalması öngörülmektedir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan DM'un en önemli komplikasyonlarından olan diyabetik ayak ülseri, hastalarının yaşam kalitelerinin de artırılması ve bu hastaların hem iş gücü olarak hem de sosyal olarak topluma daha fazla katkı yapması sağlanabilmektedir.

Özellikle kullanılan nanoteknolojik yaklaşımlar inorganik birleşenlerin kullanımı, akıllı pansumanların ve sensörlerin geliştirilmesi diyabetik ülserlerin etkin ve güvenli bir şekilde tedavi edilmesine yönelik yeni fırsatlar sunmaktadır. Ancak bu teknolojik gelişmelerin klinik uygulamalardaki etkinliği ve hasta popülasyonu üzerindeki etkileri daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Diyabetik ülserlerin multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerektiği unutulmamalı ve yeni teknolojik gelişmelerin bu multidisipliner ağa nasıl entegre edileceği de göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33(Supplement_1), S62-S69.
2. Karri, VVSR., Kuppusamy, G., Talluri, SV., et al. Current and emerging therapies in the management of diabetic foot ulcers. *Current Medical Research and Opinion*. 2016; 32(3):519-542.
3. Lemp, JM., Bommer, C., Xie, et al. Quasi-experimental evaluation of a nationwide diabetes prevention programme. *Nature*. 2023; 624(7990):138-144.
4. Lim, JZM., Ng Natasha, SL; Thomas, C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2017; 110(3):104-109.
5. Everett, E., Mathioudakis, N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1411(1):153-165.
6. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2017; 3(1):1-17.
7. DeFronzo, RA., Ferrannini, E., Groop, L., et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015; 1(1):1-22.

8. Sweeting, A., Wong, J., Murphy, HR., et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2022; 43(5):763-793.
9. Harding, JL., Pavkov, ME., Magliano, DJ., et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62:3-16.
10. Choudhury, H., Pandey, M., Lim, YQ., et al. Silver nanoparticles: Advanced and promising technology in diabetic wound therapy. *Materials Science and Engineering: C*. 2020; 112:110925.
11. Syafril, S. (2018, March). Pathophysiology diabetic foot ulcer. In *IOP Conference series: earth and environmental science* (Vol. 125, No. 1, p. 012161). IOP Publishing.
12. Armstrong, DG., Boulton, AJ., Bus, SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(24):2367-2375.
13. Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, ML., Rodriguez-Lazalde, J., et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. *Medicina*. 2019; 55(11):714.
14. Yazdanpanah, L., Nasırı, M., Adarvishi, S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6(1):37.
15. Da Silva, J., Leal, EC., Carvalho, E., et al. Innovative functional biomaterials as therapeutic wound dressings for chronic diabetic foot ulcers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(12):9900.
16. Sorber, R., Abularrage, CJ. (2021, March). Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams. In *Seminars in vascular surgery* (Vol. 34, No. 1, pp. 47-53). WB Saunders.
17. Venmathi Maran, B. A., Jeyachandran, S., & Kimura, M. A Review on the Electrospinning of Polymer Nanofibers and Its Biomedical Applications. *Journal of Composites Science*. 2024; 8(1):32.
18. Liu, M., Wei, X., Zheng, Z., et al. Recent advances in nano-drug delivery systems for the treatment of diabetic wound healing. *International Journal of Nanomedicine*. 2023; 1537-1560.
19. Bhandari, R., Sharma, A., & Kuhad, A. Novel nanotechnological approaches for targeting dorsal root ganglion (DRG) in mitigating diabetic neuropathic pain (DNP). *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 12:790747.
20. Yaqoob, SB., Adnan, R., Rameez K., et al. Gold, silver, and palladium nanoparticles: A chemical tool for biomedical applications. *Frontiers in Chemistry*. 2020; 8:376.
21. Vijayakumar, V., Samal, SK., Mohanty, S., et al. Recent advancements in biopolymer and metal nanoparticle-based materials in diabetic wound healing management. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019; 122:137-148.
22. Lau, P., Bidin, N., Islam, S., et al. Influence of gold nanoparticles on wound healing treatment in rat model: photobiomodulation therapy. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2017; 49(4):380-386.
23. Loera-Valencia, R., Neira, RE., Urbina, BP., et al. Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;155:113708.
24. Sivaraj, D., Noishiki, C., Kosaric, N., et al. Nitric oxide-releasing gel accelerates healing in a diabetic murine splinted excisional wound model. *Frontiers in Medicine*. 2023; 10:1060758.
25. Fan, X., Gao, Y., Yang, F., et al. A copper single-atom cascade bionanocatalyst for treating multidrug-resistant bacterial diabetic ulcer. *Advanced Functional Materials*. 2023; 33(33):2301986.

26. Geng, X., Liu, K., Wang, J., et al. Preparation of ultra-small copper nanoparticles-loaded self-healing hydrogels with antibacterial, inflammation-suppressing and angiogenesis-enhancing properties for promoting diabetic wound healing. *International Journal of Nanomedicine*. 2023; 3339-3358.
27. Yusuf AA., Adeleke, OA. Nanofibrous scaffolds for diabetic wound healing. *Pharmaceutics*. 2023; 15(3):986.
28. Karabulut, B., Kerimoğlu, O., Uğurlu, T. Dendrimers-drug delivery systems. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2015; 5(1): 31-40.
29. Kwon, MJ., An, S., Choi, S., et al. Effective healing of diabetic skin wounds by using nonviral gene therapy based on minicircle vascular endothelial growth factor DNA and a cationic dendrimer. *The Journal of Gene Medicine*. 2012; 14(4):272-278.
30. Xu, Y., Hu, Q., Wei, Z., et al. Advanced polymer hydrogels that promote diabetic ulcer healing: mechanisms, classifications, and medical applications. *Biomaterials Research*. 2023; 27(1):36.
31. Garland, NT., Song, JW., Ma, T., et al. A miniaturized, battery-free, wireless wound monitor that predicts wound closure rate early. *Advanced Healthcare Materials*. 2023; 12(28):2301280.
32. Bhushan, P. (2021). Correlating the Effect of Dynamic Variability in the Sensor Environment on Sensor Design.
33. Baykan, H., Kara, M. Demonstration of the effectiveness of epidermal growth factor in diabetic foot ulcers. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022; 12(6):827-831.
34. Tang, N., Zheng, Y., Jiang, X., et al. Wearable sensors and systems for wound healing-related pH and temperature detection. *Micromachines*. 2021; 12(4):430.
35. Vijejan, V., Mohammed, SA., Ahmad, R., et al. (2022, December). Early Detection of Diabetic Foot Ulcers through Wearable Shoe Design. In 2022 4th International Conference on Artificial Intelligence and Speech Technology (AIST) (pp. 1-5). IEEE.
36. Bemnowicz, P., Yang, GZ., Anastasova, S., et al. (2013, May). Wearable electronic sensor for potentiometric and amperometric measurements. In 2013 IEEE International Conference on Body Sensor Networks (pp. 1-5). IEEE.
37. Zhang, M., Zhao, X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 162:1414-1428.
38. Erdem, R. Nanolif bazlı yara örtüsü yüzeyi geliştirilmesi. 2013. PhD Tezi. Marmara Üniversitesi (Türkiye).
39. Wong, WF., Ang, KP., Sethi, G., et al. Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery. *Medicina*. 2023; 59(4):778.
40. Obaidat, R., Shameh, AA., Aljarrah, M., et al. Preparation and evaluation of polyvinylpyrrolidone electrospun nanofiber patches of pioglitazone for the treatment of atopic dermatitis. *AAPS PharmSciTech*. 2022; 23(1):51.
41. Karataş, A., Sonakın, Ö. Mikrofabrikasyon teknolojisi ve ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde uygulamaları. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2007; 36(1): 47-74.
42. Zhang, J., Liu, H., Yu, Q., et al. Hair derived microneedle patches for both diabetic foot ulcer prevention and healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2022; 9(1):363-374.
43. Saboia-Dantas, CJ., Dechichi, P., Fech, RL., et al. Progressive platelet rich fibrin tissue regeneration matrix: Description of a novel, low cost and effective method for the treatment of chronic diabetic ulcers—Pilot study. *Plos One*. 2023;18(5):e0284701.

44. Mastrogiacomo, M., Nardini, M., Collina, MC., et al. Innovative cell and platelet rich plasma therapies for diabetic foot ulcer treatment: The allogeneic approach. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; 10:869408.
45. Cazzell, S., Moyer, PM., Samsell, B., et al. A prospective, multicenter, single-arm clinical trial for treatment of complex diabetic foot ulcers with deep exposure using acellular dermal matrix. *Advances In Skin & Wound Care*. 2019; 32(9):409-415.
46. Tettelbach, WH., Cazzell, SM., Hubbs, B., et al. The influence of adequate debridement and placental-derived allografts on diabetic foot ulcers. *Journal of Wound Care*. 2022; 31(9):16-26.
47. Oropallo, A., Goodwin, A., Morrissey, M., et al. Human amnion chorion membrane allografts in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A literature review. *Advances in Skin & Wound Care*. 2021; 34(4):1-7.

Bölüm 7

OKRATOKSİNİN ANTİKANSER AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

**İrem Sena KÜÇÜK¹
Neşe Başak TÜRKMEN²**

1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin normal hücre bölünmesine benzemeyerek, düzensiz, kontrolsüz biçimde süratli olarak apoptozdan kaçarak bölünüp çoğalması ile meydana gelmektedir (1). Metastaz yapma niteliğine sahip olan ve tümör oluşmasına sebep olan bir rahatsızlık olup 100'den fazla tipleri bulunmaktadır (1, 2). Bugün dünyada sık yaşanması ve mortalite oranının fazla olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir. Kanser bulaşıcı bir rahatsızlık olmayıp dikkat edilmesi gereken erken teşhis ile tedavidir (2). Bugünkü kanser tedavisinde öncelikle uygulanan tedavi şekilleri, cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoterapi, vücudun immün sistemini destekleme ve hormon tedavisi olmaktadır (2). Kanser olduğunu gösteren belirtiler, kökenini aldığı dokuya bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bazı durumlarda herhangi bir bulgu olmaksızın sağlık muayanesinde de teşhis belirlenebilir (2).

Son zamanlarda ise prostat kanseri erkek popülasyonunun en ciddi problemi olarak bildirilmiştir. Prostat kanserinin etiyojisi net belli olamamakla birlikte, birden çok etken rol alabilmektedir (2). Bunlar, benign prostat hiperplazisi (BPH), yaş, beslenme düzeni, genetik yatkınlık, meslek, çevresel etmenler, ırksal etkenler, hormonlar, vazektomi, enfeksiyon olarak açıklanabilir (2, 3). Prostat kanseri görülme sıklığı olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da bir numarada; Türkiye ve dünyada ise iki numarada yer almaktadır (3). Avrupa'da prostat kanseri, akciğer ve kolorektal kanserlerini geride bırakarak en çok görülen kanser olmuştur (3). Türkiye'de ise 70 yaş üstünde bir numarada, bütün yaş gruplarında da iki numarada görülmektedir (3).

¹ İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD

² Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Toksikoloji AD, nese.basak@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5566-8321

SONUÇ

Mikotoksinlerin besinlerde neden olduğu kontaminasyon, besin güvenliğinin sağlanması ve canlıların sağlığını güvende tutması bakımından yoğun denetime alınması gereken ciddi problemlerdendir. Mikotoksinlerin hayvanlarda ve insanlardaki zararlı etkileri uzun süre üzerine düşünülen konu olmuştur. Fakat kemoterapötik ajanların kullanımı sonucu görülen istenmeyen etkiler ve maliyet, araştırmacıları kanser tedavisinde doğal toksinlerin uygulanması konusunda araştırma yapmalarını sağlamıştır.

Literatür araştırmaları yapıldığında mantarların genellikle kanser tedavisinde uygulanabilecek birçok önemli metabolit oluşturduğu görülmüştür. Mikotoksinler hakkında yapılan çalışmalarda, hücrede apoptoz mekanizmalarını indükledikleri için bu toksinlerin antikanser ajan olabilecekleri düşünülmüştür.

Tıp dünyasının en önemli problemlerinden biri olan kanser, ölümlü sonuçlanan ilk beş hastalık arasında bulunmaktadır. Mikotoksinler, kanser tedavisine dirençli kanser hücreleri ve tedaviye engel olan edinilmiş ilaç direncine karşı yeni bir tedavi şekli olabilir. Bu bağlamda kanser hastalarına yeni bir umut oluşturabilirler.

Fakat mikotoksinlerin insanlarda tehlikesiz doz aralıklarının saptanması için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte mikotoksinlerin yapı ve toksisite ilişkileri, mekanizmaları açıklanmalı ve risk değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Kanserle olan mücadeleyi kolaylaştırmak için literatürde daha önce çalışılmamış *in vitro* hücre hatlarında ve mikotoksin türevlerinde araştırma yapılarak, yan etkileri en düşük seviyeye indirilmiş yeni ajanlar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Başak Türkmen N. Pembrolizumab Verilen Sıçanlarda Olası Testis Toksisitesine Karşı Aromataz İnhibitörlerinin Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi; 2019.
2. Başak N. Schiff Bazı Bakır-Mangan Kompleksinin Prostat Kanseri Hücre Hatlarında Sitotoksitesinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2010.
3. Binal Z. Prostat kanseri Kök Hücre Kültürü ile Kök Hücre İçermeyen Prostat Kanseri Hücre Kültüründe Mtor ve Ml18 Moleküllerinin İmmunoflorans Yöntemi ile Karşılaştırılması ve Mtor Yolağının Prostat Kanseriindeki Yeri. Üroloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İzmir: Ege Üniversitesi; 2018.
4. Arslanbaş E, Baydan E. Domuzlarda yaygın görülen zehirlenmeler: 1. mikotoksin zehirlenmeleri. Veteriner Hekimler Derneği Dergisi; 2010; 81:9-12.
5. Can N, Duraklı Velioglu S. Bitki çaylarında mikrobiyal kalite ve mikotoksin varlığı. Erzincan University Journal of Science and Technology; 2018; 11: 362-380.

6. Veyisoğlu G. Fusarium Oxysporum Yp9b'nin Tanısı Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Özellikleri. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Rize: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi; 2019.
7. Şahindokuyucu F, Mor F, Oğuz MN, Karakaş Oğuz F. Burdur ilinde toplanan silajlarda mikotoksin varlığının ve düzeylerinin araştırılması. Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi; 2010; 29: 49-54.
8. Özçelik S. Patulin üretimine etki eden bazı faktörler. *Gıda*; 1982.p 7.
9. Özcan Z. Okratoksin A Güdümlü Karsinogenez Mekanizmalarının Hk-2 Hücrelerinde Sinyal İleti Yolakları ve Proteom Düzeyinde İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı. Doktora tezi, Gebze: Gebze Teknik Üniversitesi; 2015.
10. Yavaş A. Isparta İlinden Toplanan Çiğ, Pastörize ve Uht Sütlerde Okratoksin A Miktarının Tespiti. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2022.
11. Yavuz Türel G, Şahin Calapoğlu N. Mikotoksinler ve moleküler düzeydeki etkileri. *SdÜ Tıp Fakültesi Dergisi* ;2017; 24: 13-28.
12. Yüce H, Başak Türkmen N, Şenkal S, Özek DA, Bulut E, Doğan A, Ünüvar S. Patulinin karaciğer ve akciğer kanseri hücre hatları üzerindeki *in vitro* antitümör aktivitesi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi; 2022; 46: 393-404.
13. Yüce H, Ünüvar S. Mikotoksinlerin *in vitro* ve *in vivo* antikanser aktivitelerinin değerlendirilmesi. *Journal Of Literature Pharmacy Sciences*;2022;11: 51-143.
14. Büyükertaş A. Farklı Mantar Türlerinin İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Biyolojik Aktivitesinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Bilecik: Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi; 2021
15. Yardan T, Eden AO, Baydın A, Arslan B, Vural K. Mantar zehirlenmeleri. *Journal Of Experimental and Clinical Medicine*; 2008; 25: 75-83
16. El MA. Ekmeklik Buğdaylarda Mikotoksinlerin (Aflatoksin-Okratoksin A- Zearale-non) Miktarlarının Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi; 2023
17. Armutçu Çorman C. Okratoksin A Tayini İçin Monolitik Afinite Kolonlarının Hazırlanması ve İki-Boyutlu Hplc Sisteminde Çevrimiçi Analizlerin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi; 2017
18. Kadioğlu C. Firik Buğdaylarda Okratoksin A (OTA) Varlığının Tespiti. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Hatay: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi; 2018.
19. Mamur S. Fusarik asit ve enniatin-a mikotoksinlerinin insan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi; 2018; 22: 133-40.
20. Deveci O, Sezgin E. Süt ve ürünlerinde aflatoksin m1 ve ülkemizdeki durum. *Akademik Gıda*;2016; 4: 11-16.
21. Yılmaz K. Sivas İlinde Bazı Hayvancılık İşletmelerinde Kullanılan Sığır Besi Yemlerinde Okratoksin-A Düzeylerinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi; 2015.
22. Tunail N. Funguslar ve mikotoksinler. *Gıda Mikrobiyolojisi ve Uygulamaları, Genişletilmiş*; 2000; 2: 1-50.

23. Tiryaki O, Seçer E, Temur C. Yemlerde mikotoksin oluşumu, toksisiteleri ve mikotoksin kalıntı analizleri. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*; 2011; 21: 44-58.
24. Türköz Bakırcı G. Tahıl ve tahıl ürünlerinin aflatoksin, okratoksin a, zearalenon, fumonisin ve deoksinivalenol mikotoksinleri yönünden incelenmesi. *Akademik Gıda* 2014; 12: 46-56.
25. Şengül Ö. Okratoksin A'nın Diabetojenik Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi; 2016.
26. Gökmen E. Siyah Aspergillus Suşları Tarafından Kuru Üzüm Besiyerinde Okratoksin A (OTA) Oluşumunun İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi; 2016
27. Oruç HH. Mikotoksinler ve tanı yöntemleri. *Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*; 2005;24: 105-110.
28. Ulusoy M. Entomopatojen Fungusların Sentezlediği Beauverisinin Bazı Tarım Zararlıları Üzerindeki Etkisinin Araştırılması. Biyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2022.
29. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*; 2004; 15: 91-96.
30. Öziç R. Çeşitli Tahıl Unlarındaki Mikotoksijenik Fungusların Tanımlanarak Temel Mikotoksin Potansiyellerinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı. Doktora tezi, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi; 2011.
31. Topdemir A. Hazır Elma ve Domates Suları ile Domates Salçalarında Alternaria Toksinlerinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2010.
32. Maldar BM. Buğday (*Triticum aestivum L.*)'dan İzole Edilen Endofitik Fungusların, Buğdayın Gelişimine Etkisi ile Kök Boğazı Çürüklük Etmeni *Fusarium culmorum*'a Karşı Biyolojik Mücadele Potansiyeli Üzerinde Araştırmalar. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitki Koruma Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2019.
33. Karaman EF. Zearalenon ve Metabolitlerinin Enerji Metabolizmasında Rol Oynayan Genler Üzerine Etkilerinde Epigenetik Değişikliklerin İn Vitro İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2018
34. Çelik AB. İstanbul Piyasasında Satışa Sunulan Bazı Mısır ve Mısır Ürünlerinde Zearalenon (Zea) Düzeylerinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Tekirdağ: Namık Kemal Üniversitesi; 2010.
35. Konar N, Poyrazoğlu ES, Demir K, Haspolat I, Artık N. Fitoöstrojenler: bitkisel kaynaklı östrojenik bileşikler. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*; 2011;1: 69-75.
36. Ulusoy M. Entomopatojen Fungusların Sentezlediği Beauverisinin Bazı Tarım Zararlıları Üzerindeki Etkisinin Araştırılması. Biyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2022.
37. Becit M, Aydın S, Baydar T. Mikotoksinlerin genotoksik etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal Of Pharmacy Sciences*; 2017; 6: 59-76
38. Akkühah Şenol G. Gliotoksin'in Farklı Meme Kanseri Hücre Hatlarındaki Kinetik Etkilerinin Değerlendirilmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2020.

39. Prosperini A, Meca G, Font G, Ruiz MJ. Study of the cytotoxic activity of beauvericin and fusaproliferin and bioavailability *in vitro* on Caco-2 cells. *Food and Chemical Toxicology*; 2012; 50: 2356–2361.
40. Hoque N, Hasan CM, Rana MS, Varsha A, Sohrab MH, Rahman KM. Fusaproliferin, a fungal mycotoxin, shows cytotoxicity against pancreatic cancer cell lines. *Molecules*; 2018; 23: 3288.
41. *T-2 Toxin: essential data. CBWInfo.com. Archived from the original on October 12; 2008.*
42. Borthwick AD. 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, Reactions, Medicinal Chemistry, and Bioactive Natural Products. *Chemical Reviews*; 2012; **112** (7): 3641–3716.

Bölüm 8

KOENZİM Q10'UN ETKİ MEKANİZMASI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

İsmail YUMŞAK¹
Elif TOKU²
Özlem ALPTEKİN³

1. GİRİŞ

Koenzim Q10 (CoQ₁₀); hücrede sentezlenebilen ve yağda çözünebilen benzokinon yapılı bir bileşiktir. Mitokondriyal enerji üretiminde elektron taşıyıcısı olarak kritik bir role sahiptir. Kalp yetmezliği, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak kullanımı araştırılmış ve etkinliği tartışılmıştır (1,2).

CoQ₁₀, mitokondri'nin iç zar sisteminde bulunmakla birlikte tüm biyolojik sistemlerde bulunur. Uzunluklarına göre sınıflandırılan ubikinon formları bulunmaktadır. Bu formlar CoQ_n olarak gösterilir. Formüldeki n sayısı zincirdeki izoprenoid sayısını gösterir (1,3).

CoQ₉(2,3-dimetoksi-5-metil-6-nonaprenil-1,4-benzokinon) sıçanlarda bulunan baskın formdur. İnsanlarda ve uzun yaşayan diğer memelilerde ise CoQ₁₀(2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon) formu baskın olarak bulunur. CoQ₁₀ insanda kalp, böbrek ve karaciğerde yüksek oranlarda bulunur. Poliizoprenoid zincirinin uzunluğu ise molekülün hidrofobik lipit çift katmanındaki stabilitesiyle ilgilidir (1,4).

2. GENEL BİLGİLER

CoQ₁₀ (Şekil 1), kinon ve 10 izoprenoid içerdiği için hidrofobiktir. Redoks aktivitesinden dolayı enzimler için kofaktör olarak görev alır. Elektron Taşıma Sisteminde (ETS) ATP üretimi sürecinde Kompleks I ve Kompleks II'den Kompleks III'e elektron taşımacılığı yapar (Şekil 2) (5).

¹ Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, ismaillyumsak@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-1373-1717

² Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, eliftoku01@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-4836-9888

³ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, oalptekin@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0458-7609

aydınlatılamamıştır. Bu nedenle CoQ₁₀'un moleküler düzeyde etki mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Varela-López A, Giampieri F, Battino M, Quiles JL. Coenzyme Q and its role in the dietary therapy against aging. *Molecules*.2016;18:21(3):373. <https://doi.org/10.3390/molecules21030373>
2. Ercan P, El S. Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi*. 2010;3(2):192-200.
3. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *European journal of clinical nutrition*. 1999;53(10):764-70. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600880.
4. Åberg F, Appelkvist E-L, Dallner G, Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1992;295(2):230-4. doi: 10.1016/0003-9861(92)90511-t.
5. Stefely JA, Pagliarini DJ. Biochemistry of mitochondrial coenzyme Q biosynthesis. *Trends in biochemical sciences*. 2017;42(10):824-843. doi: 10.1016/j.tibs.2017.06.008.
6. Campisi L, La Motta C. The use of the coenzyme Q10 as a food supplement in the management of fibromyalgia: A critical review. *Coenzyme Q10 in fibromyalgia. Antioxidants*. 2022;11(10), 1969. <https://doi.org/10.3390/antiox11101969>
7. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(6):591-8. doi: 10.1080/07315724.2001.10719063.
8. Hoppe Professor Dr U, Bergemann J, Diembeck W, Ennen J, Gohla S, Harris I, Jacob J, Kielholz J, Mei W, Pollet D, Schachtschabel D, Sauermann G, Schreiner V, Stäb F, Steckel F. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*. 1999;9(2-4):371-8. doi: 10.1002/biof.5520090238.
9. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomości lekarskie*. 2004;57(9-10):453-5.
10. Akan M. Yaşlanma ile koenzim Q10 ve antioksidanların ilişkisi. Yüksek lisans tezi, Gaziantep, 2011.
11. Crane FL. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S2-7. doi: 10.1016/j.mito.2007.02.011.
12. Green DE, Loomis WF, Auerbach VH. Studies on the cyclophorase system; the complete oxidation of pyruvic acid to carbon dioxide and water. *Journal of Biological Chemistry* 1948;172(2):389-403.
13. Abdul-Rasheed OF, Farid YY. Development of a new high performance liquid chromatography method for measurement of coenzyme Q10 in healthy blood plasma. *Saudi Medical Journal* 2009;30(9):1138-43.
14. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*. 2007;7: S41-S50. doi: 10.1016/j.mito.2007.02.006.
15. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et biophysica acta*. 1995;1271(1):195-204. doi: 10.1016/0925-4439(95)00028-3.

16. Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J. Coenzyme Q10: from bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(14):2240-2257.
doi: 10.1080/10408398.2018.1442316.
17. Nakamura T, Ohno T, Hamamura K, Sato T. Metabolism of coenzyme Q10: biliary and urinary excretion study in guinea pigs. *Biofactors*. 1999;9(2-4):111-9.
doi: 10.1002/biof.5520090205. PMID: 10416022.
18. Bentinger M, Dallner G, Chojnaki T, Swiezewska E. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rat. *Free Radical Biology and Medicine*. 2003;34 (5):563-575.
doi: 10.1016/s0891-5849(02)01357-6.
19. Rauchova H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiological reviews*. 2021; 70(Suppl 4): 683–714.
doi: 10.33549/physiolres.934712.
20. Aaseth J, Alexander J, Alegahen U. Coenzyme Q10 supplementation – In ageing and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021;7:111521.
doi: 10.1016/j.mad.2021.111521.
21. Oparil S, Czarina Acelajado M, Bakris G. L., Berlowitz DR, Cífková R, Dominicczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4, 18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
22. Digiesi V, Cantini F, Oradei A, Bisi G, Guarino GC, Brocchi A, Bellandi F, Mancini M, Littarru GP. Coenzyme Q10 in essential hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*. 1994;15 (Supplement 1):257-263. doi: 10.1016/0098-2997(94)90036-1.
23. Rabanal-Ruiz Y, Llanos-González E, Alcain FJ. The Use of Coenzyme Q10 in cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2021;10(5):755. doi: 10.3390/antiox10050755.
24. Kimura I, Kimura M, Tsuneki H, Sasaoka T, Koya S. Can Coenzyme Q10 lead to improvement of essential hypertension?: a long-term case study. *Journal of Health Science*. 2008;54(5): 571-575. Doi: 10.1248/jhs.54.571
25. Mthembu SXH, Orlando P, Silvestri S, Ziqubu K, Mazibuko-Mbeje SE, Mabhida SE, Nyambuya TM, Nkambule BB, Muller CJF, Basson AK, Tiano L, Dlodla PV. Impact of dyslipidemia in the development of cardiovascular complications: Delineating the potential therapeutic role of coenzyme Q10. *Biochimie*. 2023;204:33-40. doi: 10.1016/j.biochi.2022.08.018.
26. Bentinger M, Tekle M, Dallner G. Coenzyme Q--biosynthesis and functions. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010; 21:396(1):74-9.
doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.147.
27. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:168-74. doi: 10.1016/j.mito.2007.03.002.
28. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Medical Science Monitor*. 2014;6:20:2183-8.
doi: 10.12659/MSM.890777.
29. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;21:13:3647-3655. doi: 10.2147/DDDT.S223153.

30. Zhang P, Yang C, Guo H, Wang J, Lin S, Li H, Yang Y, Ling W. Treatment of coenzyme Q10 for 24 weeks improves lipid and glycemic profile in dyslipidemic individuals. *Journal of clinical lipidology*. 2018;12(2):417-427. doi: 10.1016/j.jacl.2017.12.006.
31. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *The American journal of cardiology*. 2007;15:99(10):1409-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.063.
32. Al Saadi T, Assaf Y, Farwati M, Turkmani K, Al-Mouakeh A, Shebli B, Khoja M, Essali A, Madmani ME. Coenzyme Q10 for heart failure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(2):CD008684. doi: 10.1002/14651858.CD008684.pub3.
33. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;24:17(1):196. doi: 10.1186/s12872-017-0628-9.
34. Abdin AA, Hamouda HE. Mechanism of the neuroprotective role of coenzyme Q10 with or without L-dopa in rotenone-induced parkinsonism. *Neuropharmacology*. 2008;55(8):1340–1346. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.033.
35. Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, Miller GW, Yagi T, Matsuno-Yagi A, Greenamyre JT. Mechanism of toxicity in rotenone models of parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(34):10756–10764. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-34-10756.2003.
36. Zou L, Che Z, Ding K, Zhang C, Liu X, Wang L, Li A, Zhou J. JAC4 alleviates rotenone-induced parkinson's disease through the inactivation of the NLRP3 signal pathway. *Antioxidants*. 2023;12(5):1134. doi: 10.3390/antiox12051134.
37. Park HW, Park CG, Park M, Lee SH, Park HR, Lim J, Paek SH, Choy YB. Intrastriatal administration of coenzyme Q10 enhances neuroprotection in a Parkinson's disease rat model. *Scientific Reports* 2020;10:9572. doi: 10.1038/s41598-020-66493-w.
38. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Thirumalai D, Palaniappan B. Role of tau protein in alzheimer's disease: the prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;163:1599–617. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327.
39. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. oxidative stress and the amyloid beta peptide in alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450–64. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014.
40. Chang P-S, Chou H-H, Lai T-J, Yen C-H, Pan J-C, Lin P-T. Investigation of coenzyme Q10 status, serum amyloid- β , and tau protein in patients with dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.910289.
42. Yamagishi K, Ikeda A, Moriyama Y, Chei C-L, Noda H, Umesawa M, Cui R, Nagao M, Kitamura A, Yamamoto Y, Asada T, Iso H. Serum coenzyme Q10 and risk of disabling dementia: the circulatory risk in communities study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2014;237:400–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.017.
42. Fišar Z, Hroudová J. COQ10 and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Antioxidants*. 2024;13:191. <https://doi.org/10.3390/antiox13020191>.
43. Karakahya RH, Özcan TŞ. Salvage of the retinal ganglion cells in transition phase in alzheimer's disease with topical coenzyme Q10: is it possible? *Graefe's archive for clinical and experimental Ophthalmology* 2020;258:411–8. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. doi: 10.1007/s00417-019-04544-3.

44. Komaki H, Faraji N, Komaki A, Shahidi S, Etaee F, Raoufi S, Mirzaei F. Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*. 2019;147:14–21. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.025.
45. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383:1084–94. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9.
46. Blake R, Trounce IA. Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes. *Biochimica Et Biophysica Acta G, General Subjects/Biochimica Et Biophysica Acta General Subjects (Online)*. 2014;1840:1404–12. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.11.007.
47. Alkholy UM, Abdalmonem N, Zaki A, Elkoumi MA, Hashim MIA, Basset MAA, Salah HE. The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes. *Jornal De Pediatria* 2019;95:224–30. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.12.005.
48. Shen Q, Pierce JD. Supplementation of coenzyme Q10 among patients with type 2 diabetes mellitus. *Healthcare*. 2015;3:296–309. doi: 10.3390/healthcare3020296.
49. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:7273. doi: 10.3390/ijms23137273.
50. Alfonso-Muñoz EA, De Las Matas RB-S, Boronat JM, Martín JCM, Desco C. Role of oral antioxidant supplementation in the current management of diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:4020. doi: 10.3390/ijms22084020.
51. Ates O, Bilen H, Keles S, Alp HH, Keleş MS, Yıldırım K, Öndaş O, Pınar LC, Civelekler M, Baykal O. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *International Journal of Ophthalmology*. 2013;18:6(5):675-9. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.24.
52. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *BioFactors*. 2008;32:199–208. doi: 10.1002/biof.5520320124.
53. Yeung CK, Billings FT, Claessens AJ, Roshanravan B, Linke L, Sundell MB, Ahmad S, Shao B, Shen DD, Ikizler TA, Himmelfarb J. Coenzyme Q10 dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect on oxidative stress. *BMC Nephrology* 2015;16:183. doi: 10.1186/s12882-015-0178-2.
54. Tsai I-C, Hsu C-W, Chang C-H, Tseng P-T, Chang K-V. Effectiveness of Coenzyme Q10 supplementation for reducing Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:883251. doi: 10.3389/fphar.2022.883251.
55. Zhang T, He Q, Xiu H, Zhang Z, Liu Y, Chen Z, Hu H. Efficacy and Safety of Coenzyme Q10 Supplementation in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Sciences*. 2023;30:1033–48. doi: 10.1007/s43032-022-01038-2.
56. Iwase S, Kawaguchi T, Yotsumoto D, Doi T, Miyara K, Odagiri H, Kitamura K, Ariyoshi K, Miyaji T, Ishiki H, Inoue K, Tsutsumi C, Sagara Y, Yamaguchi T. Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and l-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, rando-

- mized, exploratory trial (JORTC-CAM01). *Supportive Care in Cancer*. 2016;24:637–46. doi: 10.1007/s00520-015-2824-4.
57. Gasmi A, Björklund G, Mujawdiya PK, Semenova Y, Piscopo S, Peana M. Coenzyme Q10 in aging and disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2024;64(12):3907-3919. doi: 10.1080/10408398.2022.2137724.
 58. Alarcón-Vieco E, Martínez-García I, Sequí-Domínguez I, Rodríguez-Gutiérrez E, Moreno-Herráiz N, Pascual-Morena C. Effect of coenzyme Q10 on cardiac function and survival in heart failure: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Food & Function*. 2023;14(14):6302-6311. doi: 10.1039/d3fo01255g.
 59. Mantle D, Millichap L, Castro-Marrero J, Hargreaves IP. Primary coenzyme Q10 deficiency: an update. *Antioxidants* 2023;12(8):1652. doi: 10.3390/antiox12081652.
 60. Mantle D, Hargreaves IP. Coenzyme Q10 and Autoimmune Disorders: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4576. doi: 10.3390/ijms25084576.
 61. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, Alsayegh AA, Almohmadi NH, Saad HM, Batiha GE. Pros and cons for statins use and risk of parkinson's disease: an updated perspective. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2023;11. doi: 10.1002/prp2.1063.
 62. Bell G, Thoma A, Hargreaves IP, Lightfoot AP. The role of mitochondria in Statin-Induced myopathy. *Drug Safety Published* 2024;47(7):643-653. doi: 10.1007/s40264-024-01413-9.
 63. Justus W, Hossain MF. Evaluating the impact of CoQ10 on dyslipidemia and statin-induced myopathy: a systematic review on clinical trials. *Am J Nat Med Facts*. 2024;1(2):1-6.
 64. Liu Z, Tian Z, Zhao D, Liang Y, Dai S, Liu M, Hou S, Dong X, Zhaxinima N, Yang Y. Effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;108:232–49.
 65. Gromova OA, Torshin I Yu. Molecular pharmacology of coenzyme Q10 in the context of treatment of hyperlipidemic conditions. *Farmakoekonomika*. 2023;16:345–57.
 66. Ibrahim M, Shaheen N. Comparative study of prophylactic role of vitamin D versus coenzyme Q10 against statin induced myopathy in adult male albino rats: histological & immunohistochemical study. *The Egyptian Journal of Histology*. 2022;46(2): 1022-1038.
 67. Cicero A, Fogacci F, Giovannini M, Tocci G, Borghi C. Effect of coenzyme Q10 on muscular strength in elderly patients with statin-associated asthenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Hypertension*. 2023;41:e152–e153.
 68. Zakaria S, Elshazly AM, Alaa R, Elsebaey S. Dantrolene and coenzyme Q10 as a suggested combination therapy to statin-induced myopathy in high fat diet rats: A possible interference with ROS/ TGF- β / Smad4 signaling pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2024;485:116900.
 69. Bagheri S, Haddadi R, Saki S, Kourosh-Arami M, Rashno M, Mojaver A, Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17.

70. Mantle D, Lopez-Lluch G, Hargreaves IP. Coenzyme Q10 Metabolism: a review of unresolved issues. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:2585.
71. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez J A. G. Coenzyme Q10 and dementia: a systematic review. *Antioxidants*. 2023;12:533.
72. Inoue R, Miura M, Yanai S, Nishimune H. Coenzyme Q10 supplementation improves the motor function of middle-aged mice by restoring the neuronal activity of the motor cortex. *Scientific Reports*. 2023;13.
73. Tripathi S, Mishra R, Singh G. Neuroprotective potential of coenzyme Q10. In: Elsevier eBooks. 2024. 493–508.
74. Bhusal CK, Uti DE, Mukherjee D, Alqahtani T, Alqahtani S, Bhattacharya A, Akash S. Unveiling nature's potential: promising natural compounds in Parkinson's disease management. *Parkinsonism & Related Disorders (Online)/Parkinsonism & Related Disorders*. 2023;115:105799.
75. Celik ND, Ozben S, Ozben T. Unveiling parkinson's disease through biomarker research: current insights and future prospects. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2024;;1–17.

Bölüm 9

PEYNİR ALTI SUYUNDAN WHEY PROTEİN ÜRETİMİ VE UYGULAMA ALANLARININ ARAŞTIRILMASI

Ayşe Selenga BULUT¹

GİRİŞ

Whey protein, süt ürünlerinin işlenmesi sırasında ortaya çıkan bir yan ürün olan peynir altı suyundan elde edilen değerli bir protein kaynağıdır. Peynir altı suyu proteini bileşenleri çeşitli fonksiyonel ve besleyici özellikler taşır. Peynir altı suyu proteininin, sağlık üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu protein, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Örneğin, kanser, HIV, hepatit B, kalp hastalıkları ve osteoporoz gibi durumlarla mücadelede yardımcı olabilir. Ayrıca, bu proteinin antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu da belirlenmiştir. Bu faydalar, peynir altı suyu proteininin belirli bileşenlerine bağlanabilir. (1)

Bu çalışma, whey proteinin bileşimini, fraksiyon ürünlerini ve terapötik özelliklerini detaylıca incelerken, aynı zamanda peynir altı suyunun bileşimini ve ultrafiltrasyon, santrifüj ve liyofilizasyon yöntemleri ile whey proteinin nasıl elde edildiğini de araştırmaktadır. (2)

Peynir altı suyu, genellikle bir atık ürün olarak görülse de bu çalışma onun bir hammadde olarak işlenebileceğini ve whey protein olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır. Whey proteinin çeşitli uygulama alanları ve terapötik etkileri, onun sadece bir protein takviyesi olmanın ötesinde, sağlık ve beslenme alanında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. (3)

Whey Protein Nedir?

Whey protein, sığır sütünden elde edilen yüksek kaliteli bir protein tozudur. Sütte kazein (%80 civarı) ve whey protein (%20 civarı) bulunur (Şekil 1). Whey, β -lakto-globulin (β -LG), α -laktoalbumin (α -LA), bovine serum albumin (BSA), immünglobulinler ve proteoz peptonu gibi ana bileşenleri ve %1'in altında protein içerir. Ayrıca, laktoferrin, laktolin, glikoproteinler, laktoperoksidaz

¹ Ecz. Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, bulutselenga55@gmail.com,
ORCID iD: 0009-0008-0341-829X

Whey hakkında yapılan araştırmalar, uygulamalar ve terapötik kullanımlar hem ekonomiye hem de sağlığa olumlu etkiler sağlayabilir ve çevresel açıdan da sürdürülebilir bir yaklaşımı destekleyebilir.

KAYNAKLAR

1. **Keri Marshall ND.** Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev.* 2004;9(2):136-156.
2. **Cemiloğlu M.** Peynir altı suyundan farklı tekniklerle protein konsantresi ürünlerinin eldesi [master's thesis]. İstanbul: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı; 2019.
3. **Smithers GW.** Whey and whey proteins—From 'gutter-to-gold'. *Int Dairy J.* 2008;18(7):695-704.
4. **Caessens PW, Daamen WF, Gruppen H, Visser S, Voragen AG.** β -Lactoglobulin hydrolysis. 2. Peptide identification, SH/SS exchange, and functional properties of hydrolysate fractions formed by the action of plasmin. *J Agric Food Chem.* 1999;47(8):2980-2990.
5. **Caessens PW, Visser S, Gruppen H, Voragen AG.** β -Lactoglobulin Hydrolysis. 1. Peptide Composition and Functional Properties of Hydrolysates Obtained by the Action of Plasmin, Trypsin, and Staphylococcus aureus V8 Protease. *J Agric Food Chem.* 1999;47(8):2973-2979.
6. **Van der Ven C, Gruppen H, de Bont DB, Voragen AG.** Correlations between biochemical characteristics and foam-forming and-stabilizing ability of whey and casein hydrolysates. *J Agric Food Chem.* 2002;50(10):2938-2946.
7. **Havea P, Singh H, Creamer LK, Campanella OH.** Electrophoretic characterization of the protein products formed during heat treatment of whey protein concentrate solutions. *J Dairy Res.* 1998;65(1):79-91.
8. **Hollar CM, Parris N, Hsieh A, Cockley KD.** Factors affecting the denaturation and aggregation of whey proteins in heated whey protein concentrate mixtures. *J Dairy Sci.* 1995;78(2):260-267.
9. **Gangurde H, Chordiya M, Patil P, Baste N.** Whey protein. *Scholars' Res J.* 2011;1(2).
10. **Sharma R, Shah N.** Health benefits of whey proteins. *Nutrafoods.* 2010;9:39-45.
11. **Bilal T, Altiner A.** Peynir altı suyunun insan ve hayvanlarda metabolizma üzerindeki etkileri. *Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Derg.* 2017;6(1):29-42.
12. **Vijayalakshmi L, Krishna R, Sankaranarayanan R, Vijayan M.** An asymmetric dimer of β -lactoglobulin in a low humidity crystal form—Structural changes that accompany partial dehydration and protein action. *Proteins.* 2008;71(1):241-249.
13. **Liu X, Shang L, Jiang X, Dong S, Wang E.** Conformational changes of β -lactoglobulin induced by anionic phospholipid. *Biophys Chem.* 2006;121(3):218-223.
14. **Yang MC, Guan HH, Liu MY, Lin YH, Yang JM, Chen WL, Mao SJ.** Crystal structure of a secondary vitamin D3 binding site of milk β -lactoglobulin. *Proteins.* 2008;71(3):1197-1210.
15. **McIntosh GH, Register GO, Le Leu RK, Royle PJ, Smithers GW.** Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *J Nutr.* 1995;125(4):809-816.
16. **Pellegrini A.** Antimicrobial peptides from food proteins. *Curr Pharm Des.* 2003;9(16):1225-1238.

17. **Chaneton L, Sáez JP, Bussmann LE.** Antimicrobial activity of bovine β -lactoglobulin against mastitis-causing bacteria. *J Dairy Sci.* 2011;94(1):138-145.
18. **Chevalier F, Chobert JM, Genot C, Haertlé T.** Scavenging of free radicals, antimicrobial, and cytotoxic activities of the Maillard reaction products of β -lactoglobulin glycosylated with several sugars. *J Agric Food Chem.* 2001;49(10):5031-5038.
19. **Pihlanto-Leppälä A.** Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends Food Sci Technol.* 2000;11(9-10):347-356.
20. **Jelen P.** Bioactive components in milk and dairy products. *Trends Food Sci Technol.* 2010
21. **Liu HC, Chen WL, Mao SJ.** Antioxidant nature of bovine milk β -lactoglobulin. *J Dairy Sci.* 2007;90(2):547-555.
22. **Sharp JS, Becker JM, Hettich RL.** Analysis of protein solvent accessible surfaces by photochemical oxidation and mass spectrometry. *Anal Chem.* 2004;76(3):672-683.
23. **Elias RJ, Bridgewater JD, Vachet RW, Waraho T, McClements DJ, Decker EA.** Antioxidant mechanisms of enzymatic hydrolysates of β -lactoglobulin in food lipid dispersions. *J Agric Food Chem.* 2006;54(25):9565-9572.
24. **Hernández Hernández HL.** Formation and characterization of nanostructured conjugates from tara gum and α -lactalbumin or β -lactoglobulin. *J Agric Food Chem.* 2018.
25. **Gür F, Güzel M, Öncül N, Yıldırım Z, Yıldırım M.** Süt serum proteinleri ve türevlerinin biyolojik ve fizyolojik aktiviteleri. *Akademik Gıda.* 2010;8(1):23-31.
26. **Mix E, Goertsches R, Zett UK.** Immunoglobulins—basic considerations. *J Neurol.* 2006;253:v9-v17.
27. **Madureira AR, Pereira CI, Gomes AM, Pintado ME, Malcata FX.** Bovine whey proteins—Overview on their main biological properties. *Food Res Int.* 2007;40(10):1197-1211.
28. **Majorek KA, Porebski PJ, Dayal A, Zimmerman MD, Jablonska K, Stewart AJ, Minor W.** Structural and immunologic characterization of bovine, horse, and rabbit serum albumins. *Mol Immunol.* 2012;52(3-4):174-182.
29. **De Wit JN.** Nutritional and functional characteristics of whey proteins in food products. *J Dairy Sci.* 1998;81(3):597-608.
30. **Karthikeyan S, Yadav S, Paramasivam M, Srinivasan A, Singh TP.** Structure of buffalo lactoferrin at 3.3 Å resolution at 277 K. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2000;56(6):684-689.
31. **Aşkar Ş, Aşkar TK.** Antimikrobiyel proteinler ve bağışıklıktaki önemi. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017;6(2):82-86.
32. **Hoppe C, Andersen GS, Jacobsen S, Mølgaard C, Friis H, Sangild PT, Michaelsen KF.** The use of whey or skimmed milk powder in fortified blended foods for vulnerable groups. *J Nutr.* 2008;138(1):145S-161S.
33. **Berry TK, Yang X, Foegeding EA.** Foams prepared from whey protein isolate and egg white protein: 2. Changes associated with angel food cake functionality. *J Food Sci.* 2009;74(5):E269-E277.
34. **Tipton KD, Wolfe RR.** Protein and amino acids for athletes. *Food, Nutrition and Sports Performance II.* 2004;104-129.
35. **Morifuji M, Kanda A, Koga J, Kawanaka K, Higuchi M.** Preexercise ingestion of carbohydrate plus whey protein hydrolysates attenuates skeletal muscle glycogen depletion during exercise in rats. *Nutr.* 2011;27(7-8):833-837.

36. **Buckley JD, Thomson RL, Coates AM, Howe PR, DeNichilo MO, Rowney MK.** Supplementation with a whey protein hydrolysate enhances recovery of muscle force-generating capacity following eccentric exercise. *J Sci Med Sport.* 2010;13(1):178-181.
37. **Baer DJ, Stote KS, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Clevidence BA.** Whey protein but not soy protein supplementation alters body weight and composition in free-living overweight and obese adults. *J Nutr.* 2011;141(8):1489-1494.
38. **Kell DB, Heyden EL, Pretorius E.** The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. *Front Immunol.* 2020;11:550441.
39. **Dias KA, da Conceição AR, Pereira SMS, Oliveira LA, da Silva Rodrigues JV, Dias RS, ... Lucia CMD.** Curcumin-Added Whey Protein Positively Modulates Skeletal Muscle Inflammation and Oxidative Damage after Exhaustive Exercise. *Nutrients.* 2022;14(22):4905.
40. **Thongzai H, Matan N, Ganesan P, Aewsiri T.** Interfacial properties and antioxidant activity of whey protein-phenolic complexes: Effect of phenolic type and concentration. *Appl Sci.* 2022;12(6):2916.
41. **Oikawa SY, McGlory C, D'Souza LK, Morgan AK, Saddler NI, Baker SK, ... Phillips SM.** A randomized controlled trial of the impact of protein supplementation on leg lean mass and integrated muscle protein synthesis during inactivity and energy restriction in older persons. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(5):1060-1068.
42. **Kurt CS, Çetintaş I.** Yaşlı Bireylerde Protein ve Egzersizin Önemi. *Kastamonu Univ Sağlık Bil Fakültesi Derg.* 2024;3(1):38-57.
43. **Guo M,** editor. Whey protein production, chemistry, functionality, and applications. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2019.
44. **De Kruif CG, Holt C.** Casein micelle structure, functions and interactions. In: *Advanced dairy chemistry—1 proteins: part a/part b.* Boston, MA: Springer US; 2003. p. 233-276.
45. **Tunick MH.** Whey protein production and utilization: a brief history. In: *Whey processing, functionality and health benefits.* 2008. p. 1-13.
46. **Demirci M, Arıcı M.** Peyniraltı suyunun önemi. *Hasad Dergisi.* 1989;5(4):26-29.
47. **McIntosh GH, Royle PJ, Le Leu RK, Register GO, Johnson MA, Grinstead RL, ... Smithers GW.** Whey proteins as functional food ingredients?. *Int Dairy J.* 1998;8(5-6):425-434.
48. **Guo M, Wang G.** History of whey production and whey protein manufacturing. In: *Whey protein production, chemistry, functionality, and applications.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2019. p. 1-12.
49. **Singh AK, Singh K.** Utilization of whey for the production of instant energy beverage by using response surface methodology. *Adv J Food Sci Technol.* 2012;4(2):103-111.
50. **Pescuma M, Hébert EM, Mozzi F, De Valdez GF.** Functional fermented whey-based beverage using lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2010;141(1-2):73-81.
51. **Dragone G, Mussatto SI, Oliveira JM, Teixeira JA.** Characterisation of volatile compounds in an alcoholic beverage produced by whey fermentation. *Food Chem.* 2009;112(4):929-935.
52. **Zydney AL.** Protein separations using membrane filtration: new opportunities for whey fractionation. *Int Dairy J.* 1998;8(3):243-250.
53. **Morr CV, Ha EYW.** Whey protein concentrates and isolates: processing and functional properties. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1993;33(6):431-476.

54. **Atra R, Vatai G, Bekassy-Molnar E, Balint A.** Investigation of ultra-and nanofiltration for utilization of whey protein and lactose. *J Food Eng.* 2005;67(3):325-332.
55. **Paul F, Arkin YA, Giladi A, Jaitin DA, Kenigsberg E, Keren-Shaul H, ... Amit I.** Transcriptional heterogeneity and lineage commitment in myeloid progenitors. *Cell.* 2015;163(7):1663-1677.
56. **Özcan T, Delikanlı B.** Gıdaların tekstürel özelliklerinin geliştirilmesinde peynir altı suyu protein katkılarının fonksiyonel etkileri. *Uludag Univ Ziraat Fak Derg.* 2011;25(2):77-88.
57. **Üstkoçuncu N, Eroğul O.** Anahtarlamalı Relüktans Motor Tabanlı Medikal Santrifüj Sistemi. *Gazi Univ J Sci Part C Des Technol.* 2018;6(3):536-543.
58. **Chen GQ, Qu Y, Gras SL, Kentish SE.** Separation technologies for whey protein fractionation. *Food Eng Rev.* 2023;15(3):438-465.
59. **Wei W, Chen M, Chen G.** Issues in freeze drying of aqueous solutions. *Chin J Chem Eng.* 2012;20(3):551-559.
60. **Karagül MS, Altuntaş B.** Liyofilizasyon: Genel proses değerlendirmesi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.* 2018;29(1):62-69.
61. **Koluman A, Özkök S, Burkan ZT.** Liyofilizasyonda Kullanılan Farklı Kriyoprotektantların Salmonella typhimurium Üzerine Etkisi. *Akad Gıda.* 2012;10(4):28-30.
62. **Koçan H.** Lornoksikam içeren enjeksiyonluk liyofilize toz ürününün, tasarımıyla kalite (QBD) çerçevesinde, risk değerlendirmesi ile formülasyon tasarımı (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Bölüm 10

BİYOPOLİMER KİTOSANIN OKSİDATİF STRESE VE APOPTOZA ETKİSİ

Figen ÇİÇEK¹
H. Sinem BÜYÜKNACAR²

1. GİRİŞ

Kitosan, antimikrobiyal, antitümöral ve antienflamatuar gibi özelliklere sahip doğal bir biyopolimerdir. Çeşitli kabukluların (yengeç, karides gibi) dış iskeletinde bulunan bir polisakkarit olan kitin'in farklı derecelerde deasetilasyonu neticesinde oluşur (1). Kitosan oligomerleri (COS), düşük molekül ağırlıkları (yaklaşık 3,9 kDa) ve suda çözünürlüklerinin yüksekliği gibi nedenler ile birlikte (2) biyoyumlu, biyogüvenli ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalarıyla biyomedikal çalışmalarda öne çıkmaktadır (3, 4).

Kitosanın biyoyararlılığı büyük ölçüde katyonik yapısından kaynaklanmaktadır (5). Bu katyonik yapı, örneğin bakteri hücre duvarına bağlanarak hasar oluşturabilmekte ve hatta hücre duvarını geçerek bakteri DNA'sında bozulmalara yol açabilmektedir (5). Kitosanın kolay parçalanabilirliği nedeniyle vücutta ilaç gibi çeşitli terapötik ajanların hedeflenmesinde (ilaç iletimi) ve bunların vücutta taşınmasında kullanılan bir moleküldür. İlaç yüklü kitosan nanopartiküllerinin kararlı, geçirgen ve biyolojik olarak aktif olduğu gösterilmiştir (6). Biyopolimer aynı zamanda yara iyileşmesinin incelendiği araştırmalarda da kullanılmaktadır. İnsan ekstraselüler matriksindeki glikozaminoglikanlara yapısal benzerliği nedeniyle, kitosan doku mühendisliğinde tercih edilen bir polimerdir: Kitosan ve COS, özellikle kemik yapı iskeleleri olarak kompozitlerde sıklıkla tercih edilmektedir (7). Ayrıca, glukozamin ve N-asetilglukozamin birimlerinden oluşan bir polisakkarit olarak, biyolojik sistemlerde granülasyonun hızını etkileyerek yara iyileşmesinde anlamlı bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (8). Kitosanın, anti-diyabetik etkileri de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, kitosan

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik AD, feicek@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9640-3522

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Farmakoloji AD, hsgokturk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2893-0037

çalışmada, kitosanın OA'nın eklem içi tedavisi için umut verici bir materyal olduğu ifade edilmiştir. Kitosanın kondrosit apoptozuna etkileri incelendiğinde, sıçan diz ekleminden elde edilen kondrositlerde yapılan *in vitro* deneylerde, karboksilmetillenmiş kitosanın sodyum nitroprusside (SNP) tarafından indüklenen NO kaynaklı kondrosit apoptozunu p38 ve kaspaz 3 inhibisyonu yoluyla önlediği gösterilmiştir (42). Aynı grubun aynı metodolojiyi kullanarak gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, kitosanın mitokondri kaynaklı apoptozu kısmen de olsa azalttığı bildirilmiştir (43). Genetik olarak modifiye edilmiş *Escherichia coli* (ETEC) ile inkübe edilen IPEC-J2 epitel hücre hattı üzerinde yapılan deneylerde, COS'un ETEC hücrelerinin IPEC-J2'lere yapışmasını önemli ölçüde engellediği, transmembran proteinleri occludin ve claudin-1'in ekspresyonlarındaki enfeksiyon nedeni ile oluşan değişiklikleri önlediği gösterilmiştir. Ayrıca, *E. coli*'nin IPEC-J2 hücrelerine bulaşmasının apoptozun belirgin şekilde artmasına neden olurken, COS inkübasyonunun kaspaz-3 artışını engelleyerek apoptoz artışını önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (44).

4. SONUÇ

Sağlık alanındaki uygulamalardaki kullanımı açısından geniş bir yelpazeye sahip olan kitosanın hücre canlılığı üzerindeki etkileri literatürde gösterilmiştir. Biyopolimerin özellikle apoptoz ve oksidatif stres modülasyonunda öne çıkması hücrel sinyalizasyonda da önemli bir potansiyele sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Molekülün farklı hücrel yollarda rol oynayarak antioksidan, antiinflamatuvar ve anti tümör özellikleri göstermesi, hastalık tedavisinde dikkate değer bir molekül olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle ileriye yönelik çalışmalar kitosanı klinik çalışmalar için hedef bir molekül haline getirmektedir.

KAYNAKÇA

1. Younes I, Hajji S, Frachet V, Rinaudo M, Jellouli K, Nasri M. 2014. Chitin extraction from shrimp shell using enzymatic treatment. Antitumor, antioxidant and antimicrobial activities of chitosan, *International journal of biological macromolecules*, 69, 489-98.
2. Lodhi G, Kim YS, Hwang JW, Kim SK, Jeon YJ, Je JY, et al. 2014. Chitooligosaccharide and its derivatives: preparation and biological applications, *BioMed research international*, 2014, 654913.
3. Xia W, Liu P, Zhang J, Chen J. 2011. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides, *Food hydrocolloids*, 25(2), 170-9.
4. Islam MS, Islam MM. Physical and chemical properties of sustainable polymers and their blends. *Advances in Sustainable Polymer Composites*: Elsevier; 2021. p. 37-57.

5. Kumar A, Kumar A. 2020. The virtuous potential of chitosan oligosaccharide for promising biomedical applications, *Journal of Materials Research*, 35(9), 1123-34.
6. Matalqah SM, Aiedeh K, Mhaidat NM, Alzoubi KH, Bustanji Y, Hamad I. 2020. Chitosan nanoparticles as a novel drug delivery system: a review article, *Current drug targets*, 21(15), 1613-24.
7. Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña-Koppel DA, Quiñones-Olvera LF. 2015. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine, *BioMed research international*, 2015(1), 821279.
8. Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, et al. 1999. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs, *Biomaterials*, 20(15), 1407-14.
9. Kondo Y, Nakatani A, Hayashi K, Ito M. 2000. Low molecular weight chitosan prevents the progression of low dose streptozotocin-induced slowly progressive diabetes mellitus in mice, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(12), 1458-64.
10. Miura T, Usami M, Tsuura Y, Ishida H, Seino Y. 1995. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of chitosan in normal and neonatal streptozotocin-induced diabetic mice, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 18(11), 1623-5.
11. Zou Y, Wang Y, Zhang S, Wu Y, Liu X. 2019. Chitooligosaccharide Biguanide Repairs Islet β -Cell Dysfunction by Activating the IRS-2/PI3K/Akt Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats, *Advanced Therapeutics*, 2(5), 1800136.
12. Liu S-H, Cai F-Y, Chiang M-T. 2015. Long-term feeding of chitosan ameliorates glucose and lipid metabolism in a high-fructose-diet-impaired rat model of glucose tolerance, *Marine drugs*, 13(12), 7302-13.
13. Morgunova GV, Klebanov AA. 2019. Age-related AMP-activated protein kinase alterations: From cellular energetics to longevity, *Cell Biochemistry and Function*, 37(3), 169-76.
14. Kunanusornchai W, Witoonpanich B, Tawonsawatruk T, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. 2016. Chitosan oligosaccharide suppresses synovial inflammation via AMPK activation: An in vitro and in vivo study, *Pharmacological Research*, 113, 458-67.
15. Tao W, Sun W, Liu L, Wang G, Xiao Z, Pei X, et al. 2019. Chitosan oligosaccharide attenuates nonalcoholic fatty liver disease induced by high fat diet through reducing lipid accumulation, inflammation and oxidative stress in C57BL/6 mice, *Marine drugs*, 17(11), 645.
16. Hsieh Y-L, Yao H-T, Cheng R-S, Chiang M-T. 2012. Chitosan reduces plasma adipocytokines and lipid accumulation in liver and adipose tissues and ameliorates insulin resistance in diabetic rats, *Journal of Medicinal food*, 15(5), 453-60.
17. Azuma K, Osaki T, Minami S, Okamoto Y. 2015. Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides, *Journal of functional biomaterials*, 6(1), 33-49.
18. Kim S. 2018. Competitive biological activities of chitosan and its derivatives: Antimicrobial, antioxidant, anticancer, and anti-inflammatory activities, *International journal of polymer science*, 2018(1), 1708172.
19. Fong D, Hoemann CD. Chitosan immunomodulatory properties: perspectives on the impact of structural properties and dosage. Taylor & Francis; 2018. p. FSO225.

20. Qiao Y, Bai X-F, Du Y-G. 2011. Chitosan oligosaccharides protect mice from LPS challenge by attenuation of inflammation and oxidative stress, *International immunopharmacology*, 11(1), 121-7.
21. Lee SW, Park HJ, Pei Y, Yeo Y, Hong S. 2020. Topical application of zwitterionic chitosan suppresses neutrophil-mediated acute skin inflammation, *International journal of biological macromolecules*, 158, 1184-93.
22. Sharma D, Arora S, Banerjee A, Singh J. 2021. Improved insulin sensitivity in obese-diabetic mice via chitosan Nanomicelles mediated silencing of pro-inflammatory Adipocytokines, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 33, 102357.
23. Wardani G, Nugraha J, Mustafa MR, Kurnijasanti R, Sudjarwo SA. 2022. Antioxidative Stress and Antiapoptosis Effect of Chitosan Nanoparticles to Protect Cardiac Cell Damage on Streptozotocin-Induced Diabetic Rat, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 3081397.
24. Chen S-K, Hsu C-H, Tsai M-L, Chen R-H, Drummen GP. 2013. Inhibition of oxidative stress by low-molecular-weight polysaccharides with various functional groups in skin fibroblasts, *International journal of molecular sciences*, 14(10), 19399-415.
25. Adhikari HS, Yadav PN. 2018. Anticancer activity of chitosan, chitosan derivatives, and their mechanism of action, *International Journal of Biomaterials*, 2018(1), 2952085.
26. Mattaveewong T, Wongkrasant P, Chanchai S, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. 2016. Chitosan oligosaccharide suppresses tumor progression in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer through AMPK activation and suppression of NF- κ B and mTOR signaling, *Carbohydrate polymers*, 145, 30-6.
27. Huang B, Xiao D, Tan B, Xiao H, Wang J, Yin J, et al. 2016. Chitosan oligosaccharide reduces intestinal inflammation that involves calcium-sensing receptor (CaSR) activation in lipopolysaccharide (LPS)-challenged piglets, *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(1), 245-52.
28. Muanprasat C, Chatsudthipong V. 2017. Chitosan oligosaccharide: Biological activities and potential therapeutic applications, *Pharmacology & therapeutics*, 170, 80-97.
29. Luo Z, Dong X, Ke Q, Duan Q, Shen L. 2014. Downregulation of CD147 by chitooligosaccharide inhibits MMP-2 expression and suppresses the metastatic potential of human gastric cancer, *Oncology letters*, 8(1), 361-6.
30. Li G, Wang S, Deng D, Xiao Z, Dong Z, Wang Z, et al. 2020. Fluorinated chitosan to enhance transmucosal delivery of sonosensitizer-conjugated catalase for sonodynamic bladder cancer treatment post-intravesical instillation, *Acs Nano*, 14(2), 1586-99.
31. Nam K-S, Kim M-K, Shon Y-H. 2007. Inhibition of proinflammatory cytokine-induced invasiveness of HT-29 cells by chitosan oligosaccharide, *Journal of microbiology and biotechnology*, 17(12), 2042-5.
32. Benchamas G, Huang G, Huang S, Huang H. 2021. Preparation and biological activities of chitosan oligosaccharides, *Trends in Food Science & Technology*, 107, 38-44.
33. Bozkurt G, Mothe AJ, Zahir T, Kim H, Shoichet MS, Tator CH. 2010. Chitosan channels containing spinal cord-derived stem/progenitor cells for repair of subacute spinal cord injury in the rat, *Neurosurgery*, 67(6), 1733-44.
34. Itoh S, Suzuki M, Yamaguchi I, Takakuda K, Kobayashi H, Shinomiya K, et al. 2003. Development of a nerve scaffold using a tendon chitosan tube, *Artificial organs*, 27(12), 1079-88.

35. Kim M, Park SR, Choi BH. 2014. Biomaterial scaffolds used for the regeneration of spinal cord injury (SCI).
36. Cho Y, Shi R, Borgens RB. 2010. Chitosan produces potent neuroprotection and physiological recovery following traumatic spinal cord injury, *Journal of experimental biology*, 213(9), 1513-20.
37. Dou J, Ma P, Xiong C, Tan C, Du Y. 2011. Induction of apoptosis in human acute leukemia HL-60 cells by oligochitosan through extrinsic and intrinsic pathway, *Carbohydrate polymers*, 86(1), 19-24.
38. Fernandes JC, Sereno J, Garrido P, Parada B, Cunha MF, Reis F, et al. 2012. Inhibition of bladder tumor growth by chitooligosaccharides in an experimental carcinogenesis model, *Marine drugs*, 10(12), 2661-75.
39. Wimardhani YS, Suniarti DF, Freisleben HJ, Wanandi SI, Siregar NC, Ikeda M-A. 2014. Chitosan exerts anticancer activity through induction of apoptosis and cell cycle arrest in oral cancer cells, *Journal of oral science*, 56(2), 119-26.
40. Mehmood T, Pichyangkura R, Muanprasat C. 2023. Chitosan Oligosaccharide Promotes Junction Barrier through Modulation of PI3K/AKT and ERK Signaling Intricate Interplay in T84 Cells, *Polymers*, 15(7), 1681.
41. Comblain F, Rocasalbas G, Gauthier S, Henrotin Y. 2017. Chitosan: A promising polymer for cartilage repair and viscosupplementation, *Bio-medical materials and engineering*, 28(s1), S209-S15.
42. He B, Tao H, Liu S, Wei A, Pan F, Chen R, et al. 2016. Carboxymethylated chitosan protects rat chondrocytes from NO-induced apoptosis via inhibition of the p38/MAPK signaling pathway, *Molecular Medicine Reports*, 13(3), 2151-8.
43. He B, Wu F, Li X, Liu Y, Fan L, Li H. 2020. Mitochondrial dependent pathway is involved in the protective effects of carboxymethylated chitosan on nitric oxide-induced apoptosis in chondrocytes, *BMC complementary medicine and therapies*, 20, 1-10.
44. Na K, Wei J, Zhang L, Fang Y, Li X, Lu S, et al. 2022. Effects of chitosan oligosaccharides (COS) and FMT from COS-dosed mice on intestinal barrier function and cell apoptosis, *Carbohydrate polymers*, 297, 120043.

Bölüm 11

HALK ARASINDA GRİP TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİLER

**Süleyman Burak BAYINDIR¹
Seçil KARAHÜSEYİN²**

GİRİŞ

Üst solunum yolu hastalıkları özellikle kış aylarında hastaneye başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda bulunmaktadır. Burun, sinüs, yutak, gırtlak, kulak bölgelerinde ortaya çıkan her türlü enfeksiyon üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde nitelendirilmektedir. Bakteriyel nedenlerle ortaya çıkabildiği gibi büyük bir çoğunluğu da viral nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Viral enfeksiyonlar antibiyotik tedavisi gerektirmemektedir (Ulusoy Ünver, 2016). Grip, influenza virüslerinin neden olduğu üst solunum yolları hastalıklarından biridir. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve öksürük gibi semptomlarla kendini göstermektedir (Kaygusuz ve Gül, 2018). Viral kaynaklı üst solunum yolu hastalıkları dünya çapında yüksek mortaliteye yol açan pandemilere neden olmuştur. 21. yüzyılın ilk çeyreği içerisinde kuş gribi, domuz gribi, SARS-CoV, MERS-CoV ve Covid-19 pandemileri tüm dünyayı etkisi altına almış ve insanlığı birçok alanda zor duruma sokmuştur (Şekeroğlu ve Gezici, 2020).

Grip tedavisinde üç sınıf antiviral ilaç kullanılmaktadır. Bunlar noraminidaz inhibitörleri, selektif endonükleaz inhibitörleri, adamantanlardır. Aşılama ise grip rahatsızlığından korunma yöntemlerindedir (Kaygusuz ve Gül, 2018).

Bitkilere, yüzyıllardır çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla başvurulmaktadır. Günümüzde ise mevcut ilaçların yan etkilerinden uzaklaşmak isteyen insanlar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (Ege ve Elmastaş, 2020). Ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre bitkilerle tedavide grip ve soğuk algınlığı nedeniyle bitkilere başvurma dördüncü sırada yer almaktadır (Bellikci Koyu, 2020). Grip tedavisinde bitkilere başvurma sebeplerinden bir tanesi de mevcut

¹ Ecz. Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi AD, e mail: burakby2000@gmail.com,

² Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakognozi AD, skarahuseyin@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3515-2974

Sık kullanıma sahip gruplardan bir diğeri ise müsilaj taşıyan bitkilerdir. Bu bağlamda kullanılan hatmi, ihlamur gibi bitkiler, müsilaj taşıyan droglar olarak bilinip göğüs yumuşatıcı etkisi bilinmektedir.

Bileşiminde bulunun yüksek miktardaki C vitamini sebebiyle antioksidan kapasitesi yüksek kuşburnu bitkisinin meyvaları neredeyse her bölgede kullanım alanına sahiptir.

Tez kapsamında değerlendirilen 48 ildeki etnobotanik çalışmalarda, en sık başvuru alan familyalar 44 il ile lamiaceae familyası 39 il ile rosaceae ve 34 il ile asteraceae familyası şeklinde görülmektedir. En çok tercih edilen bitkiler ise Kuşburnu 37 ilde, nane türleri 34 ilde ve kekik türleri 32 ilde tercih edildiği görülmüştür. En sık kullanılan kısım yapraklar en sık kullanım şekli ise infüzyon olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abak, F. (2018). Şanlıurfa İli Lamiaceae (Ballıbabagiller) Familyasının Florası Bazı Taksonların Fitokimyasal Ve Etnobotanik Özellikleri. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Akan, H. (2015). Flu and Preventive Measures. *The Journal of Turkish Family Physician*, 6(4), 133-141.
- Akgül, A. (2008). Midyat (Mardin) civarında etnobotanik. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Alagöz, Ş. (2023). Oruçlu, Sarı Budak Ve Ballüzüm Köylerinde (Artvin) Etnobotanik Bir Çalışma. Artvin Çoruh Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Albayrak, N. B. (2019). Orhaneli Ve Büyükorhan (Bursa) İlçelerinde Etnobotanik Bir Araştırma. Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Alıç, B., Ocaç, N., & Demir, M. K. (2021). Kara Mürverin (*Sambucus nigra* L.) Besinsel İçeriği ve Fonksiyonel Özellikleri. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2), 1140-1153.
- Alpaslan, Z. (2012). Ergan Dağı (Erzincan)'nın Etnobotanik Özellikleri. Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Altundağ, Ş., & Aslım, B. (2005). Kekiğin bazı bitki patojeni bakteriler üzerine antimikrobiyal etkisi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3(7), 12-14(7)-(6).
- Arasan, Ş. (2022). Kozak Yaylası (Bergama) Ve Çevresinde Etnobotanik Araştırmalar. Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Arı, S. (2014). Afyonkarahisar Ve Civarında Halk Tarafından Kullanılan Bazı Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ayandın, H. (2010). Avşar, Şabanözü Ve Çile Dağı (Polatlı / Ankara) Arasında Kalan Bölgenin Etnobotanik Özellikleri. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Badem, M. (2017). Akkuş (Ordu) Ve Köylerinde Bulunan Bitkilerin Etnobotanik Ve Etnomedikal Özelliklerinin Belirlenmesi Ve Halk İlacı Olarak Kullanılan Türlerin Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- Başer, K. H. C. (2022). kekik. *TÜRKİYE TABİATINI KORUMA DERNEĞİ TABİAT VE İNSAN DERGİSİ*, 1(191).

- Batan, N. (2021). Şanlıurfa İlinin Viranşehir Ve Ceylanpınar İlçelerinin Florasında Bulunan Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Batkan, E. S. (2019). Çardak (Denizli) Yöresinde Etnobotanik Bir Çalışma. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Bellikci Koyu, E. (2020). Türkiye'nin Etnobotanik Veritabanı. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Bozdemir, Ç. (2019). Economic importance and usage fields of oregano species growing in Turkey. *Yuzuncu Yil University Journal of Agricultural Sciences*, 29(3), 583–594.
- Carrat, F., Vergu, E., Ferguson, N. M., Lemaître, M., Cauchemez, S., Leach, S., & Valleuron, A. J. (2008, April 1). Time lines of infection and disease in human influenza: A review of volunteer challenge studies. *American Journal of Epidemiology*, Vol. 167, pp. 775–785. Oxford Academic.
- Çiçek, İ. (2019). Çermik İlçesini ve Köylerini (Diyarbakır) Etnobotanik Özellikleri. Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çorlu, S. (2023). Kemah (Erzincan) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Coşkun Yıldız, M. (2023). Glycyrrhiza Glabra L. (Meyan) Bitkisinin Antiviral Etkinliği Hakkında Bir Değerlendirme. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demir, Ü. (2021). Güroymak (Bitlis)'in Etnobotanik Özellikleri Üzerine Araştırmalar. Bitlis Eren Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Demirci, S. (2010). Andırın (Kahramanmaraş) İlçesinde Etnobotanik Bir Araştırma. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demirel, O. (2021). Sütçüler (Isparta)' De Etnobotanik Bir Çalışma. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Deniz, L. (2008). Uşak Üniversitesi 1 Eylül Kampüsü (Uşak) Florası Ve Etnobotanik Açısından Değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Deprelli, D. E. (2020). Eldeş Köyü (Ilgın/Konya) Ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Doğan, Adnan, Kazankaya, A., Çelik, F., & Uyak, C. (2018). *Kuşburnunun Halk Hekimliğindeki Yeri Ve Bünyesindeki Bileşenler Açısından Yararları*. 2–7.
- Doğan, Ahmet. (2014). Pertek (Tunceli) Yöresinde Etnobotanik Araştırmalar. Marmara Üniversitesi.
- Durmaz, H., Hülül, M., & Celik, H. (2018). Meyan (Glycyrrhiza glabra L.) Bitkisinin Antibakteriyel ve Antioksidan Aktiviteleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7, 37–41.
- Ege, M., & Elmastaş, M. (2020). Antiviral Etkili Fitoterapötikler : Tıbbi Bitkiler ve Fito-kimyasallar. *Bütünleyici ve Anadolu Tıbbi Dergisi Journal of Integrative and Anatolian Medicine*, 1(2), 5–20.
- Elmas, S., & Elmas, O. (2021). Salvia fruticosa'nın (Anadolu Adaçayı) Terapötik Etkileri. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 4(1), 114–137.
- Emre Bulut, G. (2008). Bayramiç (Çanakkale) Yöresinde Etnobotanik Araştırmalar. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Erbaş, S., & Fakir, H. (2012). Türkiye ' nin Batı Akdeniz Yöresinde doğal olarak yetişen dağ çayı (Sideritis libanotica Labill . subsp . linearis (Bentham) Bornm) ve b ayır k ekiği (Origanum sipyleum L .) türlerinin uçucu yağ oranları ve bileşenlerinin belirlenmesi. *SDÜ Orman Fakültesi Dergisi*, 119–122.

- Ercan Oğuztürk, G., Turna, T., Yüksek, T., & Kaval, U. (2021). Bazı Bitki Ekstraktlarının Antiviral Etkileri Üzerine Bir Derleme. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 4(3).
- Erdoğan Usta, B. (2021). Samandere Vadisi (Düzce) Ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. Düzce Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Erdoğan, R. (2011). Sarıveliler (Karaman) Ve Çevresinde Yetişen Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Eroğlu Erik, A. (2019). Afyonkarahisar İlinde Etnobotanik Bir Çalışma. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Furkan, M. K. (2016). Adıyaman İlinde Yetişen Bazı Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri. Adıyaman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Gençay, A. (2007). Cizre (Şırnak)'Nin Etnobotanik Özellikleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Göldağ, R., Göldağ, Ö. G., & Doğan, M. (2022). Beslenme ve Sağlık İçin Kara Mürver'in (*Sambucus nigra* L.) Önemi: Biyolojik Aktiviteleri. *Academic Platform Journal of Halal Life Style*, 4(1), 10–17.
- Güçlü, İ., & Yüksel, V. (2017). Fitoterapide Antiviral Bitkiler. *Deneysel Tıp Dergisi*, 7(13), 25–34.
- Gülden Yılmaz;Kutlu, B. (2010). Grip Polikliniği Verileri Işığında Pandemik İnfluenza Salgını. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 63(3), 73–77.
- Gülen Özel Kaya, Nurgün Küçükboyacı, Fatma Ayaz, M. Mesud Hürkul, M. Erkan Uzunhisarcıklı, A. K. (2010). Ankara Ve Adana'da Aktarlarda "Hatmi" Adı Altında Satılan Drogların Avrupa Farmakopesi'ne Uygunluğunun Değerlendirilmesi. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 39(4), 291–316.
- Güneş, M. E. (2021). Muş İli Merkez İlçesi Ve Köylerinde Etnobotanik Araştırmalar. Bitlis Eren Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Güneş, S. (2010). Karaisalı (Adana) Ve Köylerinde Halkın Kullandığı Doğal Bitkilerin Etnobotanik Yönden Araştırılması. Niğde Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Gürlek, H. (2021). Şanlıurfa'da Tüketime Sunulan Meyan Şerbeti'nin Mikrobiyolojik Kalitesinin Araştırılması. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Karakurt, E. (2014). Kelkit (Gümüşhane) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Karataş, İ., Karataş, R., & Elmastaş, M. (2019). Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Sıcak Su İnfüzyonlarının Sekonder Metabolit İçeriği ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi Determination of Secondary Metabolite Content And Antioxidant Activity of Hot Water Infusion of Som. *GAZİOSMANPAŞA Bilimsel Araştırmalar Dergisi (Gbad)*.
- Kaval, İ. (2011). Geçitli (Hakkari) VE Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kaya, T. (2021). Osmaneli (Bilecik) Çevresinde Tarımsal Biyoçeşitlilik Ve Etnobotanik Araştırmaları. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kayalar, E. (2019). *Salvia officinalis* L. (Tıbbi Adaçayı)'ın Farmasötik Botanik Özellikleri Ve Hızlı Üst Çene Genişletmesinde Yeni Kemik Yapımı Üzerine Etkisinin In Vivo Olarak İncelenmesi. Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kaygusuz, S., & Gül, S. (2018). GRİP Ve Aşı. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(3), 329–344.
- Kazaz, S., Baydar, H., & Erbas, S. (2009). Variations in Chemical Compositions. *Czech Journal of Food Sciences*, 27(3), 178–184.

- Keskinbaş, H. (2023). Osmaniye İlçelerinin Bazı Köylerinde Etnobotanik Araştırmalar. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kızılaslan, Ç. (2008). İzmit Körfezi'nin Güney Kesiminde Etnobotanik Bir Araştırma. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Köse, M. (2019). Güneysu (Rize) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Artvin Çoruh Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kurnaz Karagöz, F. (2013). Suşehri (Sivas) Bölgesinin Etnobotanik Açısından Değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Mart, S. (2006). Bahçe ve Hasanbeyli (Osmaniye) Halkının Kullandığı Doğal Bitkilerin Etnobotanik Yönden Araştırılması. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Milena, P., Mateusz, K., & Agnieszka, K. (2020). Phenolic Composition and Biological Properties of Wild and Commercial Dog Rose Fruits and Leaves. *MDPI*, 1–15.
- Mükemre, M. (2013). Konalga, Sırmalı, Dokuzdam Köyleri (Çatak-Van) Ve Çevrelerinin Etnobotanik Özellikleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Mumcu, Y. (2018). Tekirdağ, Çerkezköy Ve Çevresinde Yetişen Bitkiler Ve Etnobotanik Özellikleri. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Nadiroğlu, M. (2017). Karlıova (Bingöl) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Olgun, Ş. (2019). Arıcak (Elazığ) İlçesinin Etnobotanik Özellikleri. Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Öz, C. (2022). Akçakale Ve Harran (Şanlıurfa) İlçelerinin Etnobotanik Özellikleri. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Özdemir, A. (2019). Erbaa (Tokat)'da Etnobotanik Bir Araştırma. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Özer, H. (2016). Erzurum Çevresinde Doğal Yayılış Gösteren Salvia Türleri ve Tıbbi Özellikleri. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 25(ÖZEL SAYI-2), 340–345.
- Öztürk, Z. (2022). Maçka (Trabzon) İlçesinde Yetişen Bazı Bitkilerin Etnobotanik Özellikleri Ve Peyzaj Değerleri (Artvin Çoruh Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü). Artvin Çoruh Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü. Retrieved from www.aging-us.com
- Özyazgan, C., Ferahoğlu, E., & Kirici, S. (2023). Hatmi (Althaea officinalis L.) Bitkisinin Genel Özellikleri ve Bazı Aktarlardaki Durumu. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1, 29–37.
- Pek, A. İ. (2010). Türkiye Florasında Bulunan Salvia Türleri ve Tehlike Durumları. *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 19(1–2), 30–35.
- Sargın, S. A. (2013). Alaşehir Ve Çevresinde (Manisa) Tarımsal Biyoçeşitlilik Ve Etnobotanik Araştırmaları. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Şekeroğlu, N., & Gezici, S. (2020). Koronavirüs Pandemisi ve Türkiye'nin Bazı Şifalı Bitkileri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(Special Issue on COVID 19), 163–182.
- Selahvarzian, A., Alizadeh, A., & Baharvand, P. A. (2018). Medicinal properties of rosa canina. *Herbal Medicines Journal*, 3(2), 77–84. <https://doi.org/10.5958/2249-7137.2022.00456.6>
- Şenkardeş, İ. (2014). Nevşehir' İn Güney İlçelerinde (Acıgöl, Derinkuyu, Gülşehir, Nevşehir-Merkez, Ürgüp) Etnobotanik Araştırmalar. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Shah, A., & Krishnamurthy, R. (2013). Swine Flu and Its Herbal Remedies. *The International Journal Of Engineering And Science*, 2(5), 68–78.

- Sıcak, Y., Çolak, F. Ö., İlhan, V., Sevindik, E., & Alkan, N. (2013). Köyceğiz Yöresinde Halk Arasında Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Journal of Anatolian Natural Sciences*, 4(2), 70–77.
- Tanaydın, G. (2021). Bigadiç İlçesinin (Balıkesir) Etnobotanik Özellikleri. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tanker, M., & Sezik, E. (1965). *Mentha Pulegium* L. Var. *Hirsuta* Guss.'un Uçucu Yağı Hakkında. *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*
- Tavas, S. (2019). Emet (Kütahya) Yöresinde Etnobotanik Bir Çalışma. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Tekin, A. (2021). Tarihten Günümüze Epidemiler, Pandemiler ve Ekonomik Sonuçları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*.
- Tekkoyun, S. (2023). Çal (Denizli) Yöresinde Etnobotanik Bir Çalışma. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Temiz, B. (2020). Ülkemizde Yetiştirilen Bazı Citrus L. Türleri Üzerine Fitokimyasal Ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları. Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Tetik, F. (2011). Malatya İlinin Etnobotanik Değeri Olan Bitkileri Üzerine Bir Araştırma. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tevent, A. (2020). Çeltikçi (Burdur) İlçesinde Doğal Olarak Yayılış Gösteren Bazı Bitki Taksonlarının Etnobotanik Özellikleri. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Toker, G. (1995). İhlamur Çiçek Ve Kabuklarının Biyolojik Aktivitesi ve Kullanışı. *FABAD J. Pharm. Sci.*
- Torun, F. B., Felek, R., & Harorlu, H. (2022). Türkiye'de Yaygın Olarak Tüketilen Bitki Çaylarının Tıp ve Dış Hekimliğinde Uygulama Alanları: Bitki Çayları ve Sağlık. *Akdeniz Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2(1), 34–44.
- Tütenocaklı, T. (2014). Yenice (Çanakkale ve Çevresinde Tarımsal Bitki Biyoçeşitliliği ve Etnobotanik Araştırmalar. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tuttu, G., Ursavaş, S., & Söyler, R. (2017). İhlamur Çiçeğinin Türkiye 'deki Hasat Miktarları ve Etnobotanik Kullanımı. *Anadolu Orman Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 60–66.
- Uçar, E., & Turgut, K. (2009). Bazı Dağ Çayı (sideritis) Türlerinin In Vitro Çoğaltımı. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 22(1), 51–57.
- Ulusoy Ünver, T. (2016). Grip (İnfluenza)-Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Ve Antimikrobiyal Kullanımının Değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon.
- Ünver, A. (2019). Lamas Çayı Çevresindeki Köylerde (Erdemli, Silifke/Mersin) Etnobotanik Araştırmalar. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Varlı, M., Hancı, H., & Kalafat, G. (2020). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Üretim Potansiyeli ve Biyoyararlılığı. *Research Journal of Biomedical and Biotechnology*, 1(1), 24–32.
- Varlıbaş Odunkıran, Z. (2020). Hatay İlinde Etnobotanik Bir Çalışma. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Vunnava, A. (2014). Review on *Thymus vulgaris* Traditional Uses and Pharmacological Properties. *Medicinal & Aromatic Plants*, 03(04), 3–5.
- Yalçın, S. (2021). Suruç (Şanlıurfa) Aktarlarında Ve Bazı Köylerinde Etnobotanik Bir Araştırma. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Yeşil, Y. (2007). Kürecik (Akçadağ/Malatya) Bucağında Etnobotanik Bir Araştırma. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Yiğit, E. (2019). Tuzluca İlçesinde Doğal Olarak Yetişen Kuşburnu (*Rosa Canina L.*) Meyvelerinin Fitokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Iğdır Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, D. (2019). Datça Yarımadası (Muğla)'nın Etnobotanik Özellikleri. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, Merve. (2022). Tillo (Siirt) Ve Çevresi Etnobotanik Özellikleri. Siirt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, Musa. (2019). Serik Yöresi(Antalya)'nde Etnobotanik Bir Çalışma. Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Zengin, Z. (2020). Gümüşhane Yöresinde Etnobotanik Bir Çalışma. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Zurnacı Akkavak, Y. (2019). Denizli İlinin Bazı İlçelerinin Etnobotanik Özellikleri Üzerine Bir Araştırma. Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.