

eISSN: 2564-6524



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**ECZACILIK FAKÜLTESİ**  
**DERGİSİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY**  
**OF**  
**ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt / Vol : 43**  
**Sayı / No : 3**  
**Yıl / Year : 2019**

**eISSN: 2564-6524**



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ  
DERGİSİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY  
OF  
ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt / Vol: 43  
Sayı / No: 3  
Yıl / Year: 2019**



---

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ

---

(Ankara Ecz. Fak. Derg.)

eISSN: 2564-6524

**Sahibi:**

**Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY**

**Baş Editör:**

**Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,*

*06100 Tandoğan-ANKARA,*

*Tel: 0 312 203 30 69*

*Faks: 0 312 213 10 81*

*e-posta: [iyildiz@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iyildiz@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Editörler:**

**Prof. Dr. Canan HASÇİÇEK**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [cogan@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:cogan@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Doç. Dr. İlker ATEŞ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [iates@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iates@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Doç. Dr. Özgür ÜSTÜNDAĞ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [ozakca@ankara.edu.tr](mailto:ozakca@ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Banu KAŞKATEPE**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [bkaskatepe@ankara.edu.tr](mailto:bkaskatepe@ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Aslı KOÇ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [akoc@ankara.edu.tr](mailto:akoc@ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Serkan ÖZBİLGİN**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı*

*e-posta: [ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Kayhan BOLELLİ, AMRSC**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [bolelli@ankara.edu.tr](mailto:bolelli@ankara.edu.tr)*

**Dr. Bio. Mesut HÜRKUL**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı*

*e-posta: [mhurkul@ankara.edu.tr](mailto:mhurkul@ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Gizem GÜLPINAR**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı*

*e-posta: [gaykac@ankara.edu.tr](mailto:gaykac@ankara.edu.tr)*

## Editorial Danışma Kurulu:

Prof. Dr. Füsün ACARTÜRK	Gazi Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Fügen AKTAN	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nurten ALTANLAR	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nuray ARI	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Rudolf BAUER	Graz Üniversitesi, Graz, AVUSTURYA
Prof. Dr. Benay CAN EKE	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Alfonso Miguel Neves CAVACO	Lizbon Üniversitesi, Lizbon, PORTEKİZ
Prof. Dr. Nina CHANISHVILI	George Eliava Bak., Mik. ve Vir. Enstitüsü, Tiflis, GÜRCİSTAN
Prof. Dr. Bezhan CHANKVETADZE	Ivane Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, Tiflis, GÜRCİSTAN
Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Athina GERONIKAKI	Aristotelesçi Selanik Üniversitesi, Selanik, YUNANİSTAN
Prof. Dr. Hakan GÖKER	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Vesna MATOVIC	Belgrad Üniversitesi, Belgrad, SIRBİSTAN
Prof. Dr. Milan STEFEK	Slovak Bilim Akademisi, Bratislava, SLOVAK CUMHURİYETİ
Prof. Dr. Zühre ŞENTÜRK	Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, TÜRKİYE
Prof. Dr. Istvan TOTH	Queensland Üniversitesi, AVUSTRALYA
Prof. Dr. Fikriye URAS	Marmara Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE
Prof. Dr. Selen YEGENOĞLU	Hacettepe Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (*Ankara Ecz. Fak. Derg.*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin resmi bilimsel bir dergisidir. 1971 ve 2010 yılları arasında basılı olarak yayımlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olarak (Ocak-Mayıs-Eylül) yayımlanır. Bu dergi açık erişim, hakemli bir dergi olup, Türkçe veya İngilizce olarak farmasötik bilimler alanındaki önemli gelişmeleri içeren orijinal araştırmalar, derlemeler ve kısa bildirimler için uluslararası bir yayın ortamıdır. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazar(lar)ına aittir. Dergiye gönderilen makalelerin daha önce tamamen veya kısmen başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımı için başka bir yere başvuruda bulunulmamış olması gereklidir. Makaleler derginin yazım kurallarına uymalıdır.

## Tarandığı İndeksler

- Scopus
- Google Scholar (GS)
- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- Scimago Journal & Country Rank (SJR)
- OpenAIRE
- UDLEdge (i-Focus, i-Future, i- Journals)

Web adresi: <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr/>

---

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY OF ANKARA UNIVERSITY**

---

**(J. Fac. Pharm. Ankara)**

**eISSN: 2564-6524**

**Owner:**

**Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY**

**Editor-in-Chief:**

**Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

*Ankara University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry*

*Tel: 0 312 203 30 69*

*Fax: 0 312 213 10 81*

*e-mail: [efd.editor@ankara.edu.tr](mailto:efd.editor@ankara.edu.tr)*

**Editors:**

**Prof. Canan HASÇİÇEK, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology*

*e-mail: [cogan@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:cogan@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assoc. Prof. İlker ATEŞ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology*

*e-mail: [iates@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iates@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assoc. Prof. Özgür ÜSTÜNDAĞ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry*

*e-mail: [ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology*

*e-mail: [ozakca@ankara.edu.tr](mailto:ozakca@ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Banu KAŞKATEPE, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology*

*e-mail: [bkaskatepe@ankara.edu.tr](mailto:bkaskatepe@ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Aslı KOÇ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry*

*e-mail: [akoc@ankara.edu.tr](mailto:akoc@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Serkan ÖZBİLGİN, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy*

*e-mail: [ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Kayhan BOLELLİ, Ph.D. AMRSC**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry*

*e-mail: [bolelli@ankara.edu.tr](mailto:bolelli@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Mesut HÜRKUL, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany*

*e-mail: [mhurkul@ankara.edu.tr](mailto:mhurkul@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Gizem GÜLPINAR, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacy Business Administration*

*e-posta: [gaykac@ankara.edu.tr](mailto:gaykac@ankara.edu.tr)*

### **Editorial Advisory Board:**

Prof. Dr. Füsün ACARTÜRK	Gazi University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Fügen AKTAN	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Nurten ALTANLAR	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Nuray ARI	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Rudolf BAUER	University of Graz, Graz, AUSTRIA
Prof. Dr. Benay CAN EKE	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Alfonso Miguel Neves CAVACO	University of Lisbon, Lisbon, PORTUGAL
Prof. Dr. Nina CHANISHVILI	George Eliava Institute of Bac., Mic. and Vir., Tbilisi, GEORGIA
Prof. Dr. Bezhan CHANKVETADZE	Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, GEORGIA
Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Athina GERONIKAKI	Aristotelian University of Thessaloniki, Thessaloniki, GREECE
Prof. Dr. Hakan GÖKER	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Vesna MATOVIC	University of Belgrade, Belgrade, SERBIA
Prof. Dr. Milan STEFEK	Slovak Academy of Sciences, Bratislava, SLOVAK REPUBLIC
Prof. Dr. Zühre ŞENTÜRK	Yuzuncu Yil University, Van, TURKEY
Prof. Dr. Istvan TOTH	University of Queensland, AUSTRALIA
Prof. Dr. Fikriye URAS	Marmara University, Istanbul, TURKEY
Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU	Hacettepe University, Ankara, TURKEY

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University (*J. Fac. Pharm. Ankara*) is official scientific journal of Ankara University Faculty of Pharmacy. It was published between 1971 and 2010 as a print.

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University is published three times (January-May-September) a year. It is an international medium, an open access, peer-reviewed journal for the publication of original research reports, reviews and short communications in English or Turkish on relevant developments in pharmaceutical sciences. All the articles appeared in this journal are published on the responsibility of the author(s). The manuscript submitted to the journal should not be published previously as a whole or in part and not be submitted elsewhere. The manuscripts should be prepared in accordance with the requirements specified.

### **Indexing and Abstracting**

- Scopus
- Google Scholar (GS)
- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- Scimago Journal & Country Rank (SJR)
- OpenAIRE
- UDLEdge (i-Focus, i-Future, i- Journals)

**Web address:** <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr/>

# İÇİNDEKİLER / CONTENTS 43(3), 2019

## Özgün Makaleler / Original Articles

Sayfa / Page

- Roman SHCHERBYNA - **MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF SOME NEW DERIVATIVES OF 4-SUBSTITUTED-3-(MORPHOLINOMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIOLES** - BAZI YENİ 4-SÜBSTİTÜE-3-(MORFOLİNOMETİL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-5-TİYOL TÜREVLERİNİN MİKRODALGA YARDIMIYLA SENTEZİ 220
- Songül KARAKAYA, Mehmet KOCA, Fatma YEŞİLYURT, Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU - **ANTIOXIDANT AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITIES OF JUGLANS REGIA L. GROWING IN TURKEY** - TÜRKİYE'DE YETİŞEN *JUGLANS REGIA* L.'NİN ANTIOKSIDAN VE ANTİKOLİNESTERAZ AKTİVİTELERİ 230
- Aydan KAYSERİLİ, Mithat KIYAK - **İLAÇ SEKTÖRÜNDE AR-GE FAALİYETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ** - ASSESSMENT OF R&D ACTIVITIES IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR 239
- Emrah BİLGENER, Ali ÜNAL - **ECZACILIK HİZMETLERİNDEN MEMNUNİYETİN BELİRLENMESİ ÇORUM İLİ ÖRNEĞİ** - DETERMINING OF SATISFACTION FROM PHARMACY SERVICES ÇORUM CITY SAMPLE 259
- Derlemeler / Reviews**
- Hatice ERSÖZ SEÇER, Sevgi ŞAR - **İLAÇTA PATENT VE SAĞLIĞA ERİŞİM HAKKI** - PHARMACEUTICAL PATENTS AND RIGHT TO HEALTH 274
- Didem ORAL, Anıl YİRÜN, Pınar ERKEKOĞLU - **HELICOBACTER PYLORİ NİN NEDEN OLDUĞU EPIGENETİK VE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER VE GASTRİK KARSİNOJenez Gelişiminde Rollerİ** - EPIGENETIC AND GENETIC CHANGES CAUSED BY *HELICOBACTER PYLORI* AND THEIR ROLES IN GASTRIC CARCINOGENESIS 285
- Ş. Rumeysa OSMANLIOĞLU DAĞ, Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN - **KİNOA (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.) ÜZERİNE BİR DERLEME** - A REVIEW ON QUINOA (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.) 309
- Elif Ayça DEDEOĞLU, Meriç KÖKSAL - **ANTİKANSER İLAÇLARIN HEDEF BAZLI TASARIMINDA FARKLI MEKANİZMALARLA ETKİLİ İNDOL TÜREVLERİ** - A REVIEW ON INDOLE DERIVATIVES WITH DIVERSE MECHANISM IN THE TARGET-BASED DESIGN OF ANTICANCER DRUGS 334







## MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF SOME NEW DERIVATIVES OF 4-SUBSTITUTED-3-(MORPHOLINOMETHYL)-4H-1,2,4- TRIAZOLE-5-THIOLES

*BAZI YENİ 4-SÜBSTİTÜE-3-(MORFOLİNOMETİL)-4H-1,2,4-TRİAZOL-5-TİYOL  
TÜREVLERİNİN MİKRODALGA YARDIMIYLA SENTEZİ*

**Roman SHCHERBYNA\***

Zaporizhzhya State Medical University, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicological  
and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhya, Ukraine

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this work is to synthesize new series of 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4- $R_1$ -4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines and 4-((4- $R_1$ -5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines using a microwave synthesis system.

**Material and Method:** As starting compounds are used 4- $R_1$ -3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles (where,  $R_1$ =H, methyl, ethyl, phenyl, amino). Synthesis was carried out using a microwave synthesis system Milestone Flexi Wave. The structure of synthesized compounds is confirmed by the use of modern methods of analysis  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR spectroscopy, elemental analysis and gas chromatography-mass spectrometry (GS/MS).

**Result and Discussion:** As a result of the conducted experiment, the synthesis method is optimized for 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4- $R_1$ -4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines and 4-((4- $R_1$ -5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines by microwave irradiation. It was established that the reactions proceed to the end in all described conditions, but the reaction with the parameters  $t=10$  min,  $T=160$  °C is the most technologically optimal. This approach has allowed reducing energy costs and increasing the yield of target compounds. As a result, a class of new derivatives of 1,2,4-triazole has been obtained, which can be used in further pharmacological studies as valuable biological agents.

**Keywords:** 1,2,4-triazole; microwave-assisted synthesis; heterocyclic

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Roman Shcherbyna  
e-mail: rscherbyna@gmail.com

**ÖZ**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, mikrodalga sentez sistemi kullanarak 4-((5-((sikloheksilmetil)tiyo)-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)morfolinler ile 4-((4-R<sub>1</sub>-5-(piridin-2-iltiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)morfolinlerin yeni serisini sentezlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Başlangıç bileşikleri olarak 4-R<sub>1</sub>-3-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyoller (burada, R=H, methyl, ethyl, phenyl, amino) kullanılır. Sentez, bir mikrodalga sentez sistemi Milestone Flexi Wave kullanılarak gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı modern analiz yöntemleri olan <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR-spektroskopisi, element analizi ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GS/MS) kullanılarak doğrulandı.

**Sonuç ve Tartışma:** Yapılan deney sonucunda sentez yöntemi mikrodalga ışınımla 4-((5-((sikloheksilmetil)tiyo)-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)morfolinler and 4-((4-R<sub>1</sub>-5-(piridin-2-iltiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)morfolinler için optimize edilmiştir Tanımlanan tüm koşullar altında reaksiyonların sonuna kadar geldiği ancak reaksiyonun t = 10 min, T = 160 °C parametreleri ile teknolojik olarak en uygun olduğu tespit edilmiştir. Bu yaklaşım enerji maliyetlerini düşürmeyi ve hedef bileşiklerin verimini artırmayı sağlamıştır. Sonuç olarak, ileri farmakolojik çalışmalarda biyolojik bileşikler olarak kullanılabilir bir yeni 1,2,4-triazol türevi sınıfı elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,2,4-triazol; mikrodalga sentezi; heterosiklik

**INTRODUCTION**

Synthetic organic chemistry has made significant progress in recent times [1, 2]. Thus, the synthetic strategy actively examines modern approaches to optimizing the process of creating new molecules [3, 4]. One of the options for this optimization is the use of microwave synthesis systems, which allow not only to increase the final output of reaction products but also to significantly accelerate its yield [5-7].

Derivatives of 1,2,4-triazole are widely used not only in medicine and pharmacy [8, 9] but also in agriculture [10]. Thus, **Tryfuzol**<sup>®</sup> (piperidine 2-(5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate) provides high immunomodulatory, antioxidant and hepatoprotective properties [8]. New compound 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine shows high antifungal and antimicrobial activities [9]. In our previous studies, the ability of 2-((5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts to influence the growth of blackberries propagules is shown [10].

The derivatives of 1,2,4-triazole are pharmacologically valuable molecules which are also essential syntones in organic synthesis. It is noted that derivatives of 4-R-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles are able to exhibiting anti-TB activity and affecting the cultures of *M. bovis* [11]. Further, the S-derivatives of 1,2,4-triazole-5-thioles exhibit diuretic and antipyretic activity [12-15].

The analysis of scientific literature data indicates that the creation of new drugs of synthetic origin is based on the chemical substance hetero- and alkyl- cyclic characters. Therefore, the introduction into the structure of 4-R<sub>1</sub>-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol these radicals as substitutes is relevant, has got practical significance and requires further study [16].

Known reactions of arylation of derivatives of 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazol-3-thioles with 2-chloropyridine, 5-chloro-1-methyl-4-nitro-1H-imidazole, 9-chloro-2-ethoxy-6-nitroacridine in alkaline

environment. However, the lack of classical methods for conducting the reaction is long enough boiling (more than 30 hours) and in some cases low practical yields (less than 70%) of reaction products [17].

Therefore, the purpose of this work was to conduct a reaction of the interaction of derivatives of 4-R<sub>1</sub>-3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol with (bromomethyl)cyclohexane and 2-chloropyridine using the Milestone Flexi Wave microwave synthesis system.

## MATERIAL AND METHOD

### *Chemicals*

The initial compounds 4-R<sub>1</sub>-3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles (**1-5**) were synthesized at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of the Zaporizhzhya State Medical University (Ukraine) and purified by recrystallization with content of the main component  $\geq$  98% [18]. The (bromomethyl)cyclohexane (assay-99%), 2-chloropyridine (assay-99%), sodium hydroxide (reagent grade, 97%, flakes), 1-propanol (anhydrous, 99,7%) and 2-propanol (99,5%) were obtained from SIGMA-ALDRICH (Germany).

### *Equipment*

To achieve the purpose, the following devices were used. Milestone Flexi Wave microwave synthesis system (technical specifications: rotor SK-15, minimum volume - 10 ml, maximum volume - 100 ml, maximum temperature - 300 °C, maximum working pressure - 100 bar, maximum shutter speed 220 °C - 30 min).

The melting point is defined by the open capillary method on the OptiMelt MPA100 device with platinum RTD sensor and temperature measurements to 400°C with 0.1°C resolution.

The elemental analysis of synthesized compounds was established by the universal analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard - sulfanilamide).

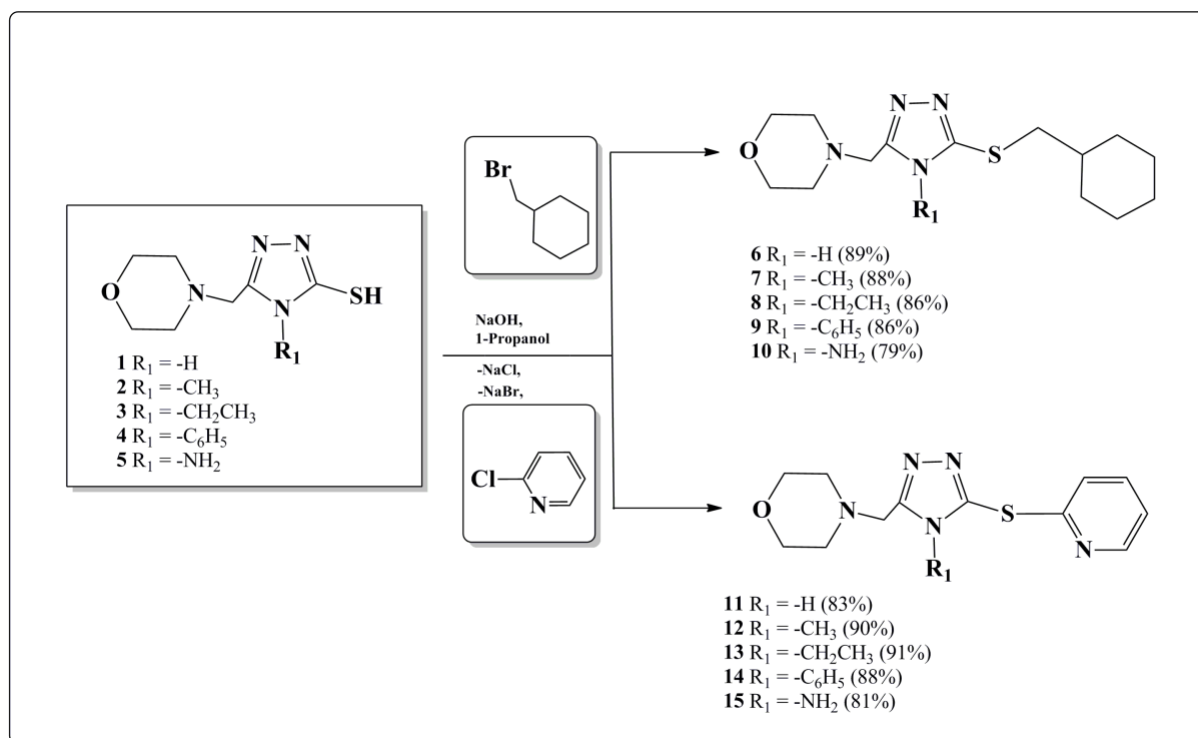
The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra (at 400 MHz and 100 MHz) were recorded in DMSO-d<sub>6</sub> on a Varian MR-400 spectrometer and analysed with ADVASP™ Analyzer program (Umatek International Inc.); chemical shifts are reported in ppm ( $\delta$  scale) down field with residual protons of the solvent (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  = 2.49 ppm) as internal standard.

The completeness of the reactions and the individuality of the resulting compounds were controlled by the gas chromatograph Agilent 7890B with a 5977B mass spectrometry detector. The column is DB-5ms 30 m x 250  $\mu$ m x 0.25  $\mu$ m with length. The gas-carrier speed (helium) is 1.6 ml / min. Injection volume - 0.5  $\mu$ l. Separation of the flow is 1:50. The temperature of the sampling unit is 230° C  $\rightarrow$  12° C / s  $\rightarrow$  275° C. Thermostat temperature: programmable, 240° C (1 minute delay)  $\rightarrow$  5° C / min  $\rightarrow$  280° C. (delay 1 min.). The total time of examination is 10 min. Temperature of interface

GS/MS - 280°C; ion sources - 230°C; quadrupole mass analyzer - 150°C. Type of ionization: EI with an electron energy of 70 eV. The range of mass numbers that was scanned: 30-500 m/z.

## RESULT AND DISCUSSION

To achieve the goal, as starting materials were used 4- $R_1$ -3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles (**1-5**) which were synthesized and described by us earlier [18]. Synthesis 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4- $R_1$ -4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (**6-10**) was realized due to the interaction of initial thiols **1-5** with (bromomethyl)cyclohexane with adding the equivalent of sodium hydroxide in 1-propanol (**Fig. 1**). Synthesis 4-((4- $R_1$ -5-(pyridin-2-ylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (**11-15**) carried out by the interaction of the above-mentioned 4- $R_1$ -3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles (**1-5**) with 2-chloropyridine in the presence of an equivalent amount of sodium hydroxide in 1-propanol (**Fig. 1**).



**Figure 1.** Synthesis of 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4- $R_1$ -4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)-morpholines (**6-10**) and 4-((4- $R_1$ -5-(pyridin-2-ylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines (**11-15**).

In both cases, the reactions were carried out in the Milestone Flexi Wave microwave system. There were three series of experiments, which differed in reaction time, temperature and radiation power. Thus, in the first series, the reaction was carried out for 40 minutes (the radiation power of 600 W, the temperature of the reaction mixture was 140 °C), the second series of 20 minutes (radiation power 700 W, temperature of the reaction mixture of 150 °C), the third series of 10 minutes (radiation

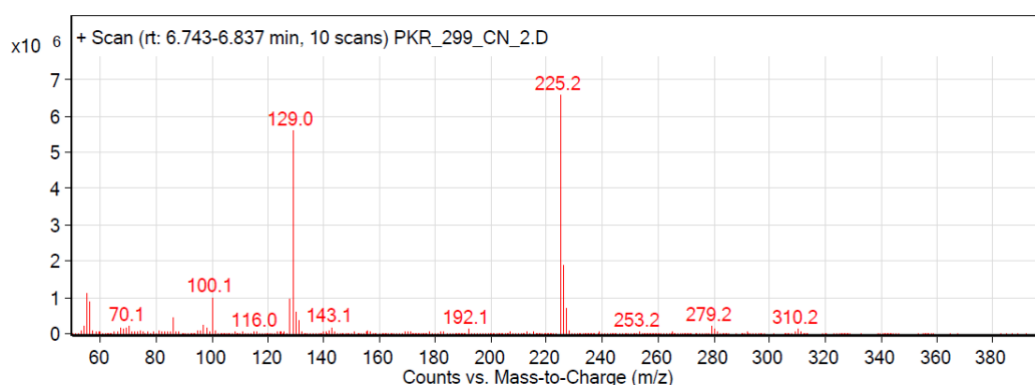
power 800 W, temperature of the reaction mixture 160 °C). The reaction was monitored by gas chromatography.

The structure of the synthesized compounds was determined by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, elemental analysis and gas chromatography-mass spectrometry (GS/MS).

It is noted that in all cases the reactions run to the end and leads to the formation of the corresponding target compounds. By analyzing the GS / MS chromatogram of the solution the reaction mixture of the compound 4-((4-methyl-5-(pyridin-2-ylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (**12**) the individual peak at 13.580 min is identified which corresponds to a marked compound with an area of 98.17%.

Thus, it was found that the reactions run to the end in all conditions, but the reaction with the parameters  $t = 10$  min,  $T = 160$  °C and radiation power 800 W is the most technologically optimal.

Analyzing the GS/MS chromatogram 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (**7**), an individual compound with a retention time 6.806 min was fixed. In the MS spectrum there is a molecular peak with a value of 310.2 ( $m/z$ ), which corresponds to the calculated theoretical value of 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine compound (**7**) (**Fig. 2**).



**Figure 2.** Mass spectrum of 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (**7**).

$^1\text{H}$  NMR spectra of compounds **6-10** indicate the presence of protons of the cyclohexane fragment, which are slightly shielded and manifest in a strong field in the form of a widespread multiplet in the range  $\delta$  1.24-1.55 ppm. Additionally, in the spectra of these compounds there are characteristic doublets of methyl groups ( $-\text{CH}_2-$ ) which bind the cyclohexane moiety with the sulfur atom of the 1,2,4-triazole nucleus in the range of  $\delta$  4.12-4.19 ppm. The  $^1\text{H}$  NMR spectras of the substances **11-15** are characterized by the corresponding signals of the 2-pyridine radical which resonate by peaks with characteristic multiplicity in the range of 7.13-8.44 ppm. In the  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data of the compound **6**, the most characteristic signal of  $\delta$  25.3-41.0 ppm indicates the availability of the cyclohexyl radical.

In the spectrum of compound **15**, there are carbon atomic signals of about  $\delta$  120.5-149.6 ppm which indicate the presence of the 2-pyridine nucleus. The obtained elemental analysis values are in good agreement with theoretical data. Furthermore, the molecular weight and individuality of all compounds (**6-15**) were confirmed by GS/MS. In substances chromatograms, there are individual peaks of the synthesized compounds, and the mass spectra of these compounds showed a molecular peak corresponding to the exact theoretical mass.

**General produce of the 4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines (6-10).**

In a 50 ml thermostable flask to 0.01 mol of the corresponding initial thiols (3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**1**), 4-methyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**2**), 4-ethyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**3**), 4-phenyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**4**), 4-amino-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**5**)) in 30 ml of 1-propanol, add 0.01 mol of sodium hydroxide (pre-dissolved in a minimum amount of distilled water) and heat in a water bath until it is completely dissolved. Transfer the reaction mixture to the reaction flask for microwave synthesis and add 0.01 mol (bromomethyl)cyclohexane. In the reaction flask place a magnetic stirrer, set in the microwave system to conduct the reaction. After passing the reaction time (40 min, 20 min, 10 min) check the pH of the reaction mixture which should be at pH = 7 (according to the universal indicator). The reaction mixture is filtered, the filtrate is evaporated. The obtained substances for analysis are recrystallized from 2-propanol.

**General produce of the 4-((4-R<sub>1</sub>-5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholines (11-15).**

In a 50 ml thermostable flask to 0.01 mol of the corresponding initial thiols (3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**1**), 4-methyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**2**), 4-ethyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**3**), 4-phenyl-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**4**), 4-amino-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol (**5**)) in 30 ml. 1-propanol, add 0.01 mol of sodium hydroxide (pre-dissolved in a minimum amount of distilled water) and heat in a water bath until it is completely dissolved. Transfer the reaction mixture in the reaction flask to microwave synthesis and add 0.01 mol of 2-chloropyridine. In the reaction flask place a magnetic stirrer, set in the microwave system to conduct the reaction. After passing the reaction time (40 min, 20 min, 10 min) check the pH of the reaction mixture which should be at pH = 7 (according to the universal indicator). The reaction mixture is filtered, the filtrate is evaporated. The obtained substances for analysis are recrystallized from 2-propanol.

*4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (6)*. White solid with 89% yield, m.p. 118–120 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.24-1.53 (10H, m, cyclohexyl), 1.64 (1H, m, cyclohexyl), 2.52 (4H, t, morpholine), 3.54-3.66 (4H, t, morpholine), 4.12 (2H, d,  $J = 6.3$ Hz, -

CH<sub>2</sub>-), 4.33 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 157.3, 152.8, 66.3, 53.7, 53.3, 40.9, 32.5, 32.1, 26.3, 25.3.; GS/MS: 296 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 56.72; H, 8.16; N, 18.90; S, 10.82. Found: C, 56.99; H, 8.14; N, 18.93; S, 10.87.

*4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (7)*. White solid with 88% yield, m.p. 155–157 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25-1.55 (10H, m, cyclohexyl), 1.67 (1H, m, cyclohexyl), 2.52 (4H, t, morpholine), 3.60 (4H, t, morpholine), 3.72 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.89 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 4.12 (2H, d, *J* = 5.73 Hz, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 153.8, 144.0, 66.3, 53.7, 40.9, 37.7, 32.5, 32.1, 26.3, 25.3; GS/MS: 310 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 58.03; H, 8.44; N, 18.05; S, 10.33. Found: C, 58.19; H, 8.46; N, 18.07; S, 10.35.

*4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (8)*. Yellow solid with 86% yield, m.p. 66–68 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.31 (3H, t, -CH<sub>3</sub>), 1.40-1.55 (10H, m, cyclohexyl), 1.69 (1H, m, cyclohexyl), 2.55 (4H, t, morpholine), 3.66 (4H, t, morpholine), 3.89 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-), 3.97 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 4.17 (2H, d, *J* = 5.83 Hz, -CH<sub>2</sub>-); GS/MS: 324 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 59.22; H, 8.70; N, 17.27; S, 9.88. Found: C, 59.29; H, 8.72; N, 17.23; S, 9.85.

*4-((5-((cyclohexylmethyl)thio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (9)*. Yellow solid with 86% yield, m.p. 84–86 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35-1.51 (10H, m, cyclohexyl), 1.65 (1H, m, cyclohexyl), 2.57 (4H, t, morpholine), 3.62 (4H, t, morpholine), 3.79 (2H, d, *J* = 7.34 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.13 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7.19 (1H, t, -Ar), 7.42 (2H, dddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.3, 0.5 Hz, -Ar), 7.66 (2H, dddd, *J* = 8.0, 1.4, 1.2, 0.5 Hz -Ar); GS/MS: 372 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 64.48; H, 7.58; N, 15.04; S, 8.61. Found: C, 64.69; H, 7.56; N, 15.06; S, 8.64.

*3-((cyclohexylmethyl)thio)-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine (10)*. White solid with 79% yield, m.p. 199–201 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33-1.50 (10H, m, cyclohexyl), 1.63 (1H, m, cyclohexyl), 2.55 (4H, t, morpholine), 3.66 (4H, t, morpholine), 3.82 (2H, d, *J* = 7.29 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 4.19 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.79 (2H, s, -NH<sub>2</sub>-); GS/MS: 311 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 53.99; H, 8.09; N, 22.49; S, 10.30. Found: C, 54.09; H, 8.06; N, 22.53; S, 10.27.

*4-((5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (11)*. Yellow solid with 83% yield, m.p. 92–94 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.52 (4H, t, morpholine), 3.60 (4H, t, morpholine), 4.14 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7.15-7.27 (2H, m, Pyridin), 7.75 (1H, t, Pyridin), 8.44 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, Pyridin); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 159.9, 157.3, 152.8, 149.5, 136.1, 122.3, 120.4, 66.3, 53.7, 53.3. GS/MS: 277 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 51.97; H, 5.45; N, 25.25; S, 11.56. Found: C, 52.09; H, 5.47; N, 25.21; S, 11.53.

*4-((4-methyl-5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (12)*. Yellow solid with 90% yield, m.p. 118-120 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.50 (4H, t, morpholine), 3.21 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.63 (4H, t, morpholine), 4.19 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7.13-7.24 (2H, m, Pyridin), 7.70 (1H, t, Pyridin), 8.41 (1H, ddd, *J* = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, Pyridin); GS/MS: 291 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS:



C, 53.59; H, 5.88; N, 24.04; S, 11.00. Found: C, 53.67; H, 5.90; N, 24.06; S, 11.02.

*4-((4-ethyl-5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (13)*. Yellow solid with 91% yield, m.p. 151-153 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.41 (3H, t, -CH<sub>3</sub>), 2.52 (4H, t, morpholine), 3.64 (4H, t, morpholine), 3.99 (2H, q, -CH<sub>2</sub>-), 4.20 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7.18 (1H, t, Pyridin), 7.33 (1H, m, Pyridin), 7.83 (1H, t, Pyridin), 8.44 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, Pyridin).GS/MS: 305 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 55.06; H, 6.27; N, 22.93; S, 10.50. Found: C, 55.12; H, 6.28; N, 22.95; S, 10.53.

*4-((4-phenyl-5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine (14)*. Yellow solid with 88% yield, m.p. 179-181 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.56 (4H, t, morpholine), 3.69 (4H, t, morpholine), 4.21 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 7.11-7.14 (1H, m, -Ar), 7.21-7.27 (1H, m, Pyridin), 7.37 (1H, d, Pyridin), 7.53 (2H, t, -Ar), 7.70 (2H, dddd, J = 8.1, 1.4, 1.2, 0.5 Hz, -Ar), 7.89 (1H, t, Pyridin), 8.44 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, Pyridin).GS/MS: 353 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS: C, 61.17; H, 5.42; N, 19.81; S, 9.07. Found: C, 61.23; H, 5.44; N, 19.85; S, 9.05.

*3-(morpholinomethyl)-5-(pyridin-2-ylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-amine (15)*. Yellow solid with 81% yield, m.p. 143-145 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.51 (4H, t, morpholine), 3.66 (4H, t, morpholine), 4.17 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 5.69 (2H, s, -NH<sub>2</sub>-), 7.13-7.25 (2H, m, Pyridin), 7.73 (1H, t, Pyridin), 8.40 (1H, J = 7.8, 1.4, 0.5 Hz, Pyridin); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 160.3, 159.9, 152.8, 149.5, 136.1, 122.3, 120.4, 66.3, 53.7, 53.3; GS/MS: 292 (m/z); Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS: C, 49.30; H, 5.52; N, 28.75; S, 10.97. Found: C, 49.54; H, 5.54; N, 28.79; S, 10.94.

As a result of the study, a new class of 1,2,4-triazole derivatives was obtained by using the microwave synthesis system. The use of modern optimized approaches, in particular, the microwave synthesis system, has made it possible to optimize the method of obtaining data for derivatives of 4-R<sub>1</sub>-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. The structure of the synthesized compounds is confirmed by the complex use of modern methods of analysis: <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, elemental analysis and GS/MS. The resulting compounds can be used as objects of further biological research.

## REFERENCES

1. Arnold, F.H. (2018). Directed Evolution: Bringing New Chemistry to Life. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(16), 4143-4148.
2. Gerry, C.J., Schreiber, S.L. (2018). Chemical Probes and Drug Leads from Advances In Synthetic Planning And Methodology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(5), 333.
3. Minozzi, C., Caron, A., Grenier-Petel, J.C., Santandrea, J., Collins, S.K. (2018). Heteroleptic Copper (I)-Based Complexes for Photocatalysis: Combinatorial Assembly, Discovery, and Optimization. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(19), 5477-5481.

4. Bédard, A.C., Adamo, A., Aroh, K.C., Russell, M.G., Bedermann, A.A., Torosian, J., Jamison, T.F. (2018). Reconfigurable System For Automated Optimization Of Diverse Chemical Reactions. *Science*, 361(6408), 1220-1225.
5. Mermer, A., Demirbaş, N., Şirin, Y., Uslu, H., Özdemir, Z., Demirbaş, A. (2018). Conventional And Microwave Prompted Synthesis, Antioxidant, Anticholinesterase Activity Screening And Molecular Docking Studies Of New Quinolone-Triazole Hybrids. *Bioorganic chemistry*, 78, 236-248.
6. Basoglu Ozdemir, S., Demirbas, N., Demirbas, A., Ayaz, F. A., Çolak, N. (2018). Microwave-Assisted Synthesis, Antioxidant, and Antimicrobial Evaluation of Piperazine-Azole-Fluoroquinolone Based 1,2,4-Triazole Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(12), 2744-2759.
7. Aljohani, G., Said, M.A., Lentz, D., Basar, N., Albar, A., Alraqa, S.Y., Ali, A.A.S. (2019). Microwave-Assisted Synthesis of Mono-and Disubstituted 4-Hydroxyacetophenone Derivatives via Mannich Reaction: Synthesis, XRD and HS-Analysis. *Molecules*, 24(3), 590-604.
8. Bushueva, I., Parchenko, V., Shcherbyna, R., Safonov, A., Kaplaushenko, A., Gutyj, B., Hariv, I. (2017). Tryfuzol-New Original Veterinary Drug. *J. Fac. Pharm. Ankara/Ankara Ecz. Fak. Derg*, 41(1), 42-49.
9. Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., Hunchak, V. (2018). Evaluation Of Acute And Subacute Toxicity Of Oil Liniment Based On 4-((5-(Decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine. *J. Fac. Pharm. Ankara/Ankara Ecz. Fak. Derg*, 42 (1), 43-52. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/jfpanu/issue/42653/514314>.
10. Shcherbyna, R.O., Danilchenko, D.M., Parchenko, V.V., Panasenko, O.I., Knysh, E.H., Hromykh, N.A., Lyholat, Y.V. (2017). Studying Of 2-((5-R-4-R-1-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOWA Variety) Propagules. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 8(3), 975-979.
11. Shcherbyna, R.O., Parchenko, V.V., Safonov, A.A., Bushueva, I.V., Zazharskiy, V.V., Davydenko, P.O., Borovic, I.V. (2018). Synthesis and Research Of The Impact Of New Derivatives Of 4-R-3-(Morpholinomethyl)-4H-1,2,4-Triazole-5-thiol On Cultural Attributes Of Pathogenic *M. Bovis*. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 9(2), 70-79.
12. Samelyuk, Y. G., Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-Alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, Containing Methoxyphenyl Substituents at C5atoms, Their Antipyretic Activity, Propensity To Adsorption And Acute Toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.
13. Rud, A.M., Kaplaushenko, A.G., Pruglo, Y.S., Frolova, Y.S. (2018). Establishment Of Diuretic Activity Indicators For (3-Thio-4-R-4-H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols And Their Derivatives. *Aktual'ni Pitannâ Farmaceutičnoi i Medičnoï Nauki ta Praktiki*, 2018(2), 215-219.
14. Hulina, Y.S., Kaplaushenko, A.G. (2018). Synthesis, Physicochemical Properties And Further Transformations In The Series 5-((1H-tetrazol-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-thiols. *Biopharmaceutical Journal*, 10 (1), 26-30.

15. Ignatova, T.V., Kaplaushenko, A.H., Frolova, Y.S. (2018). The Synthesis, Study Of 6-((5-Phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alkyl, heteryl)methanimines And Their Derivatives. *Žurnal organičnoj ta farmacevtičnoj himij*, 16(4 (64)), 34-39.
16. Shcherbyna, R.O. (2014). Pharmacological Activity Analysis Of The 1,2,4-Triazole Derivatives. *Pharmaceutical Journal*, (4), 145-150.
17. Kaplaushenko A. Synthesis, Structure And Biological Activity Of 4-Mono And 4,5-Di-Substituted 1,2,4-Triazoles-3-thione.(Doctoral dissertation, AG Kaplaushenko- Zaporizhzhya, 2012.-387p).
18. Shcherbyna, R.A., Panasenko, A.I., Knysh, E.G., Varinsky, B.A. (2014). Synthesis And Physicochemical Properties Of 2-((4-R-3-(morpholinomethylene)-4H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetic Acids. *Aktual'ni Pitannâ Farmaceutičnoj i Medičnoj Nauki ta Praktiki*, 3 (16), 18-21.



## ANTIOXIDANT AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITIES OF *JUGLANS REGIA* L. GROWING IN TURKEY

*TÜRKİYE'DE YETİŞEN JUGLANS REGIA* L. 'NİN ANTIÖKSİDAN VE  
ANTIÖKSİDAN AKTİVİTELERİ

Songül KARAKAYA<sup>1,\*</sup>, Mehmet KOCA<sup>2</sup>, Fatma YEŞİLYURT<sup>3</sup>, Ahmet  
HACİMÜFTÜOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ataturk University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Erzurum, Turkey

<sup>2</sup>Ataturk University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry,  
Erzurum, Turkey

<sup>3</sup>Ataturk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Erzurum,  
Turkey

### ABSTRACT

**Objective:** World's ageing population continues to grow older together with high percentage prevalence of Alzheimer's disease encourage science to find herbs or biologic compounds which can be utilized for it prophylaxis. *Juglans regia* L. is not simply an agricultural product, its fruits, leaves, barks, stems, pericarps, and flowers are all utilized for diversified medicinal usages. In the present investigation, we examined the anticholinesterase and antioxidant capacities of the lyophilized aqueous extracts of leaves from *J. regia*.

**Material and Method:** Phenolic contents and antioxidant activity were assessed by Folin-Ciocalteu's, qualitative/quantitative DPPH and TBA methods. Anticholinesterase activity was assessed by Ellman's method.

**Result and Discussion:** The total phenolic content was found 478.32 mg/g. The extract indicated antioxidant activity with DPPH test ( $IC_{50}$ : 123.66  $\mu$ g/mL) and TBA assay ( $IC_{50}$ : 209.23  $\mu$ g/mL). Moreover, the extract of *J. regia* indicated remarkable inhibition towards acetylcholinesterase (40.09%) and butyrylcholinesterase (56.23%) enzymes. These data propose that *J. regia* can be utilised a potency for pharmaceutical products which get antioxidant and anticholinesterase activity.

**Keywords:** Antioxidant, Anticholinesterase, *Juglans regia*, Juglandaceae

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Songül Karakaya  
e-mail: ecz-songul@hotmail.com.tr

**ÖZ**

**Amaç:** Dünyanın yaşlanan nüfusu, Alzheimer hastalığının yüksek oranda prevalansı ile birlikte yaşlanmaya devam etmekte ve bilimi, profilakside kullanılacak bitkileri veya biyolojik bileşikleri bulmaya teşvik etmektedir. *Juglans regia* L. basit tarımsal bir ürün değildir, meyvelerinin, yapraklarının, kabuklarının, gövdelerinin, perikarplarının ve çiçeklerinin farklı tıbbi kullanım alanları bulunmaktadır. Bu çalışmada, *J. regia*'nın yapraklarının liyofilize sulu ekstraktlarının antikolinesteraz ve antioksidan kapasitelerini inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Fenolik içerik ve antioksidan aktivite Folin-Ciocalteu, kalitatif/kantitatif DPPH ve TBA yöntemleri ile belirlenmiştir. Antikolinesteraz aktivite ise Ellman metodu ile değerlendirilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Total fenolik içerik 478.32 mg/g olarak bulunmuştur. Örnekler DPPH (123.66 µg/mL) ve TBA (209.23 µg/mL) testleri ile antioksidan aktivite göstermiştir. Ayrıca, ceviz ekstresi, sırasıyla asetilkolinesteraz (%40.09) ve butirilkolinesteraz (%56.23) enzimlerine karşı önemli ölçüde inhibisyon göstermiştir. Bu veriler, *J. regia*'nın, antioksidan ve antikolinesteraz aktivitesi alan farmasötik ürünler için bir potansiyel olarak kullanılabileceğini önermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, Antikolinesteraz, *Juglans regia*, Juglandaceae

**INTRODUCTION**

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative brain ailment and the most extensive case of dementia. In AD, neurons in other zones of the brain are at the end injured or slumped as much as, inclusionary those that let a human to do fundamental body functions such as walk and deglutition. The folk in the last degrees of the ailment are bed-bound and take around-the-clock care. AD is at the end lethal [1]. Many concerns could be grouped as irregular AD, where a major risk factor is an age. Wherefore the aging population, it is awaited that AD will be a hassle socio-economic difficulty in the forthcoming years [2]. Oxidative stress comes about through injury to nerves or metal conglomeration is also sorely connected to the pathogenesis of AD, it is rather substantial to own both antioxidant and anticholinesterase potencies for a medication nominee towards AD [3].

Antioxidants could do out ROS and crack inflammatory pathways. The using of antioxidants is utility in AD progress [4]. A lot of studies have been done on the biologic effects of herbs which are exploited conventionally as memory enhancers and acetylcholinesterase [5,6].

The genus *Juglans* L. (Juglandaceae) includes a few species and is largely deployed around the world. Barks, green walnuts, kernels, shells, leaves, and seeds are utilized in the pharmaceutic and cosmetics industries. Leaves are smoothly present in plentiful amounts. The leaves of walnuts are thought-out to be a resource of medical service components and have been intensely utilized in folk medicine for the curation of haemorrhoids, diarrhea, venous deficiency, fungal or microbial infections and hypoglycemia [7]. Member of walnut is significant resources of nuts and woods, in the moderate districts along with the world. *Juglans regia* L. is not simply an agricultural product, pericarps, leaves, stems, flowers, fruits, ligneous membranes and barks of it are all utilized for diversified medical usages [8]. The walnut tree is its well-recognized member, composing a significant plant of deciduous trees grown principally in moderate regions and cultivated commercially along the United States, North Africa, western South America, southern Europe, and East Asia [9].

Hence, the aim of the presented research is the original search on against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) enzymes along with antioxidant potentials of aqueous extracts from leaves of *J. regia*.

## MATERIAL AND METHOD

### Plant material

The plant was collected by authors from Şenyurt village, Tortum, Erzurum (Turkey) in May 2018. Voucher examples are stored in AUEF (Herbarium of Atatürk University Faculty of Pharmacy) (AUEF 1362).

### Chemicals

Methanol (Merck), Dichloromethane (Merck), Ethyl acetate (Merck), n-Butanol (Merck), Folin-Ciocalteu reagent (Molychem 31740), Gallic acid (Riedel de Haen), Phosphate buffer (Biomatik A3602), DPPH<sup>o</sup> reagent (Sigma, 84077-81-6), Ferric chloride (Sigma 7705-08-0), Thiobarbituric acid (SigmaAldrich T5500), Ascorbic acid (SigmaAldrich A1300000), Brain extract (B3635), Butylated hydroxytoluene (Sigma-Aldrich B1378), Rutin (R5143), Propyl gallate (P5,330-6), Chlorogenic acid (C3878), TLC plates (Merck), TRIZMA HCL (Sigma T5941-500G), Magnesium Chloride Hexahydrate (Sigma M2670-100G), Sodium Chloride (Isolab 969.036.1000), 5,5-Dithio-Bis(2-Nitrobenzoic Acid) (Sigma D8130-5G), Acetylthiocholine Iodide (Sigma A5751-5G), S-Butyrylthiocholine Iodide Crystalline (Sigma B3253-5G), Albumin Bovine Fraction V Powder (Sigma A2153-10G), Cholinesterase, Acetyl Type V1-S Fromele (Sigma C3389-500UN).

### Preparation of extract

50 g of leaves of *Juglans regia* were grounded and macerated with 300 mL of distilled water for 8 h/3 days at 30 to 35°C. The aqueous extract was filtered, frozen (Sanyo Medical Freezer, Germany) and lyophilized (Christ® Gamma 2-16 LSC, Germany) to give an aqueous extract of leaves. 5.78 g of extract was obtained.

### Total phenolic content

The total polyphenol content of the extract was done referring to Karakaya et al., 2018 [10]. The procedure was recapped 3 times.

### Antioxidant activity

#### Qualitative DPPH

The qualitative DPPH of the extract was done referring to Karakaya et al., 2018 [10]. The procedure was recapped 3 times.

### Quantitative DPPH

The quantitative DPPH of the extract was done referring to Karakaya et al., 2018 [10]. The IC<sub>50</sub> values of examples were specified through linear regression analysis and testings were carried out in triplicate. In seven concentrations: 10 mg/mL, 5 mg/mL, 2.5 mg/mL, 1.25 mg/mL, 0.625 mg/mL, 0.3125 mg/mL, 0.15625 mg/mL were done.

### Anti-lipid peroxidation activity

The anti-lipid peroxidation activity of the extract was done referring to Karakaya et al., 2018 [10]. The IC<sub>50</sub> values were assessed through linear regression analysis. Seven varied concentrations (0.016-1 mg/mL) of examples were studied in this analysis. Chlorogenic acid, rutin, and propyl gallate were prepared as reference compounds in seven varied concentrations (0.000064-1 mg/mL), and chlorogenic acid and rutin were utilized in the same concentration interval.

### Detection of AChE and BuChE inhibition activities

The detection of AChE and BuChE inhibition activities of the extract was done referring to Karakaya et al., 2018 [10]. This procedure was recapped 3 times. Entire data were remarked as mean  $\pm$  SE of 3 independent testings. 25  $\mu$ L of varied four concentrations of the inhibitor extract (20, 10, 5 and 2.5  $\mu$ g/mL) were studied.

### Statistical analysis

Entire data are specified as mean  $\pm$  SE and changes were statistically analysed by way of ANOVA one-way analysis dogged by way of complementary analysis of Bonferroni ( $P < 0.05$ ), conceived to indicated statistic relevance.

## RESULT AND DISCUSSION

The extract of *Juglans regia* was studied regarding antioxidant capacity potential. The data of the sample regarding the content of total phenolics are presented in Table 1.

**Table 1.** Total phenolic contents of the leaves lyophilized aqueous extract from *Juglans regia*.

Tested example	Total phenolic contents (mg/g) $\pm$ SD*
Aqueous lyophilized extracts	478.32 $\pm$ 2.09

\*Standard deviation

The total phenolic content was found 478.32 mg/g. Quantitative DPPH analysis results were presented as IC<sub>50</sub> values ( $\mu$ g/mL) in Table 2.

**Table 2.** DPPH radical scavenging activity of lyophilized aqueous extract of leaves from *Juglans regia* ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Tested examples	IC <sub>50</sub> values ( $\mu\text{g/mL}$ ) $\pm$ SD*
Aqueous lyophilized extracts	123.66 $\pm$ 2.90
Chlorogenic acid	2.41 $\pm$ 0.58
Propyl gallate	0.005 $\pm$ 0.21
Rutin	3.05 $\pm$ 0.89

\*Standard deviation

Besides, *J. regia* extract showed the radical scavenging effect when compared the references chlorogenic acid, rutin, and propyl gallate. The sample indicated antioxidant activity with DPPH test and TBA methods (123.66 and 209.23 $\mu\text{g/mL}$ , respectively). The findings of TBA assay from examples were presented as IC<sub>50</sub> values ( $\mu\text{g/mL}$ ) in Table 3.

**Table 3.** Antioxidant activities of lyophilized aqueous extract of leaves from *Juglans regia* in the TBA test.

Tested examples	IC <sub>50</sub> values ( $\mu\text{g/mL}$ ) $\pm$ SD*
Aqueous lyophilized extracts	209.23 $\pm$ 1.92
Chlorogenic acid	12.98 $\pm$ 4.89
Propyl gallate	3.44 $\pm$ 2.05
Rutin	9.65 $\pm$ 3.09

\*Standard deviation

*J. regia* presented antioxidant activity on liposome in comparison to the chlorogenic acid and rutin. A correl between total phenol content, DPPH, and TBA assay analysis was gained.

Anticholinesterase potential of the extract was revealed by way of colorimetric Ellman's method [11], within a few alternations through commercially existing donepezil as a reference [12]. *In vitro* acetylcholinesterase of specimens at 100  $\mu\text{g/mL}$  were represented in Table 4.

Depends on enzyme inhibition data *J. regia* demonstrated remarkable stoppage activities towards to acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, it has been indicated substantial inhibition against AChE (40.09  $\pm$  2.99%) and BuChE (56.23  $\pm$  1.77%) at 100 mg/mL.



**Table 4.** *In vitro* AChE and BuChE inhibitory activities of lyophilized aqueous extract of leaves from *Juglans regia* at 100 µg/mL.

Tested examples	Enzyme kind	Percentile of inhibition ± S.E.M <sup>a</sup> against AChE and BuChE
Aqueous	AChE	40.09 ± 2.99
lyophilized extracts	BuChE	56.23 ± 1.77
Donepezil	AChE	100.0 ± 0.99
	BuChE	99.12 ± 1.17

<sup>a</sup>Standard error of the mean

*J. regia* extract has been characterized by a remarkable high content of total phenolics. Previously, antioxidant activities of the leaves extracts of *J. regia* were studied and it was found that walnut leaves cultivars presented strong antioxidant capacity ( $EC_{50} < 1$  mg/mL) [13]; another study indicated that leaf extract had antioxidant activity with DPPH scavenging test ( $EC_{50}$ : 0.143 mg/mL) [9]. Previous studies were performed on the antioxidant activity of a leaf extract from *J. regia* [14-16].

It was determined a remarkable correl between antioxidant capacity and content of total phenolics in previous explorations [17,18] as well. Previous studies showed that *J. regia* extracts scavenged DPPH radical in variable degrees; but, they did not scavenge DPMD and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. The dichloromethane and water extracts were only able to put out SO (10.09 ± 1.38%) and NO (24.09 ± 2.19%) radicals, in order of, at low level. The extracts indicated either low or no BChE inhibition and no AChE inhibition [19]. Another study displayed that methanolic extract of *J. regia* was able to inhibit and defibrillate fibrillar amyloid β- protein. Likewise, it was reported that two of its main components in the plant, gallic and ellagic acid, play as "dual-inhibitors" of the enzyme acetylcholinesterase. These findings recommend that this plant may reduce the risk or delay the onset of AD [20].

Alzheimer, a neurodegenerative ailment caused by oxidative stress, is a cholinergic impairment in the brain. Exclusively, an impairment in the acetylcholine summation released from cholinergic synapses has been qualified. A method of healing has been advanced to augment or remain the sum of acetylcholine through inhibiting acetylcholinesterase.

This search represented that the *J. regia* extract has inhibitory activity on AChE and BuChE along with antioxidant potential.

Most principally, *Juglans regia* had markable antioxidant and anticholinesterase activities. Thereof, we could conclude that *J. regia* can make use of in AD and can utilise a plantal alternating to synthetic medicaments which should be further certificated.

## REFERENCES

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2018, 14, 367–429.
2. Karch, S., Broichhagen, J., Schneider, J., Böning, D., Hartmann, S., Schmid, B., Tripa, P., Palmisano, R., Alzheimer, C., Johnsson, K., Huth, T (2018). A new fluorogenic small-molecule labeling tool for surface diffusion analysis and advanced fluorescence imaging of  $\beta$ -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 based on silicone rhodamine: SiR-BACE1. *J Med Chem*, 61, 6121–6139.
3. Ustun, O., Senol, F.S., Kurkcuoglu, M., Orhan, I.E., Kartal, M., Baser, K.H.C (2012). Investigation on chemical composition, anticholinesterase and antioxidant activities of extracts and essential oils of Turkish *Pinus* species and pycnogenol. *Industrial Crops and Products*, 38, 15–123.
4. Ferreira, A., Proenc, C., Serralheiro, M.L.M., Araujo, M.E.M (2006). The *in vitro* screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *J Ethnopharmacol*, 108, 3–37.
5. Luz, D.A., Pinheiro, A.M., Silva, M.L., Monteiroa, M.C., Prediger, R.D., Maiaa, C.S.F., Andrad, E, Júniora, F (2016). Ethnobotany, phytochemistry and neuropharmacological effects of *Petiveria alliacea* L. (Phytolaccaceae): A review. *J Ethnopharmacol*, 185, 182–201.
6. Perry, E.K., Pickering, A.T., Wang, W.W., Houghton, P, Perry, N.L (1998). Medicinal Plants and Alzheimer's Disease: Integrating Ethnobotanical and Contemporary Scientific Evidence. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 4, 419–428.
7. Sharafati-Chaleshtori, R., Sharafati-Chaleshtori F., Rafieian, M (2011). Biological characterization of Iranian walnut (*Juglans regia*) leaves. *Turk J Biol*, 35, 635–639.
8. Zhang, Z., Liao, L., Moore, J., Wua, T., Wang, Z (2009). Antioxidant phenolic compounds from walnut kernels (*Juglans regia* L.). *Food Chemistry*, 113(1), 160–165.
9. Carvalho, M., Ferreira, P.J., Mendes, V.S., Silva, R., Pereira, J.A., Jerónimo, C., Silva, B.M (2010). Human cancer cell antiproliferative and antioxidant activities of *Juglans regia* L. *Food and Chemical Toxicology*, 48(1), 441–447.

10. Karakaya, S, Koca, M, Kilic, C.S., Coskun, M (2018). Antioxidant and anticholinesterase activities of *Ferulago syriaca* Boiss. and *F. isaurica* Peşmen growing in Turkey. *Med Chem Res*, 27, 1843–1850.
11. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andresjr, V., Featherstone, R.M (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*, 7, 88–95.
12. Yerdelen, K.Ö., Tosun, A (2015). Synthesis, docking and biological evaluation of oxamide and fumaramide analogs as potential AChE and BuChE inhibitors. *Med Chem Res*, 24, 588–602.
13. Pereira, J.A., Oliveira, I, Sousa, A., Valentao, P., Andrade, P.B., Ferreira, I.C.F.R., Ferreres, F., Bento, A., Seabra, R., Estevinho, L (2007). Walnut (*Juglans regia* L.) leaves: Phenolic compounds, antibacterial activity and antioxidant potential of different cultivars. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 2287–2295.
14. Almeida, I.F., Fernandes, E., Lima, J.L.F.C., Costa, P.C., Bahia, M.F (2008). Walnut (*Juglans regia*) leaf extracts are strong scavengers of pro-oxidant reactive species. *Food Chemistry*, 106, 1014–1020.
15. Amaral, J.S., Seabra, R.M., Andrade, P.B., Valentao, P., Pereira, J.A., Ferreres, F (2004). Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves. *Food Chemistry*, 88, 373–379.
16. Santos, A., Barros, L., Calhelha, R.C., Duenas, M., Carvalho, A.M., Santos-Buelga, C., Ferreira, I.C.F.R (2013). Leaves and decoction of *Juglans regia* L.: Different performances regarding bioactive compounds and *in vitro* antioxidant and antitumor effects. *Industrial Crops and Products*, 51, 430–436.
17. Sytar, O., Bruckova, K., Hunkova, E., Zivcak, M., Kiessoun, K., Brestic, M (2015). The application of Multiplex fluorimetric sensor for analysis flavonoids content in the medical herbs family Asteraceae, Lamiaceae, Rosaceae. *Biological research*, 48(5): DOI: 10.1186/0717-6287-48-5.
18. Granato, D., Shahidi, F., Wrolstad, R., Kilmartin, P., Melton, L.D., Hidalgo, F.J., Miyashita, K., Camp, J., Alasalvar, C., Ismail, A.B., Elmore, S., Birch, G.G., Charalampopoulos, D., Astley, S.B., Pegg, R., Zhou, P., Finglas, P (2018). Antioxidant activity, total phenolics and flavonoids contents: Should we ban *in vitro* screening methods? *Food Chemistry*, 264, 471–475.

19. Erdogan, O.I., Suntar, I.P., Akkol, E.K (2011). *In vitro* neuroprotective effects of the leaf and fruit extracts of *Juglans regia* L. (walnut) through enzymes linked to Alzheimer's disease and antioxidant activity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 62(8), 781–786.
20. Taha, N.A., Al-wadaan, M.A (2011). Utility and importance of walnut, *Juglans regia* Linn: A review. *African Journal of Microbiology Research*, 5(32), 5796–5805.



## İLAÇ SEKTÖRÜNDE AR-GE FAALİYETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF R&D ACTIVITIES IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR

Aydan KAYSERİLİ<sup>1,\*</sup>, Mithat KIYAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Doktora, Tuzla,  
İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Okan Üniversitesi Öğretim Üyesi, Tuzla, İstanbul

### ÖZ

**Amaç:** Son yıllarda, kamu teşviklerine bağlı olarak ilaç araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) faaliyetleri artmıştır. Bu araştırmanın amacı ilaç Ar-Ge faaliyetlerinin, ulusal ve uluslararası ilaç firmalarının Ar-Ge'ye bakış açılarının ve uluslararası ilaç firmalarının Türkiye'deki Ar-Ge yatırımlarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma nitel bir araştırma olup, veri toplamak için bireysel derinlemesine görüşme tekniği kullanılmıştır. Görüşmeler, Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AİFD) ve İlaç İşverenler Sendikası (İEİS) üyesi olan on altı ilaç firması, yedi üniversite, Sağlık Bakanlığı, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Türk Eczacılar Birliği (TEB), Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV) ve TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) ile gerçekleştirilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Ulusal ilaç firmalarının Ar-Ge faaliyetlerini katma değeri yüksek ilaçlar üzerine yoğunlaştırmaları gerekmektedir. Bayraktutan ve Bidırdı [10] teknoloji ve rekabetçilik konulu araştırmalarında, Ar-Ge yapan ve teknoloji geliştirmeye önem veren ülke ve işletmelerin uluslararası piyasalarda rekabet avantajı kazanabileceklerini belirtmişlerdir. Biyobenzer ilaçlar teknoloji transferi için ilk adım olmasına rağmen, endüstrinin gelecekte orijinal biyoteknolojik ilaç Ar-Ge'sine geçip geçemeyeceği bilinmemektedir. Türkiye'de kümelenmelere ve etkin bir Ar-Ge ekosistemine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Araştırma ve geliştirme, biyoteknoloji, ilaç endüstrisi, ekosistem

### ABSTRACT

**Objective:** In recent years, drug research and development (R&D) activities have increased due to public incentives. The aim of this study is to assess pharmaceutical R&D activities, the perspective of national and international pharmaceutical companies on R&D as well as R&D investments of international pharmaceutical companies in Turkey.

**Material and Method:** This study is a qualitative research and individual in-depth interview technique was employed for data collection. Interviews were conducted with sixteen pharmaceutical companies which were the members of Association of Research-Based Pharmaceutical Companies and Pharmaceutical

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Aydan Kayserili  
e-mail: aydankayserili@yahoo.com

*Manufacturers Association of Turkey, with seven Universities, and Ministry of Health, Ministry of Industry and Technology, Turkish Pharmacists Association, the Economic Policy Research Foundation of Turkey, and the Marmara Research Center.*

**Result and Discussion:** *The national pharmaceutical companies need to focus R&D activities on high added value drugs. Bayraktutan and Bırdı [10] emphasized in their research on technology and competitiveness that the countries and the enterprises which perform R&D and give importance to technology development will gain a competitive advantage in international markets. Although biosimilar drugs are the first step in technology transfer, it is unknown whether the industry will switch to original biotechnology drug R&D in the future. There is a need for clusters and an effective R&D ecosystem in Turkey.*

**Keywords:** *Research and development, biotechnology, pharmaceutical industry, ecosystem*

## GİRİŞ

Bir ülkenin ekonomik ve sosyal açıdan gelişebilmesi için öncelikle sağlıklı bir topluma ihtiyacı vardır. Sağlıklı bir toplum yaratılması ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesinde en önemli faktörlerden biri olan ilacın kurallara bağlı üretilmesi ve ihtiyacı olan herkese zamanında ulaştırılabilmesi, günümüzde devletin en önde gelen sosyal sorumluluğudur [1]. Bir toplumun sağlık düzeyi ile ekonomik gelişmişliği arasında ilişki söz konusudur [2]. Gelişmiş ülkelerde sağlık için ayrılan kaynaklar gelişmekte olan ülkelere göre çok daha fazla olduğu için, bu ülkelerde yaşayan bireylerin sağlık konusunda bilgi ve farkındalıkları daha yüksektir [2]. Dünya da ortalama yaşam süresinin uzaması ve nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak, kronik hastalıklar artmıştır. Bu değişen sağlık eğilimleri sonucunda, ilaç firmaları kronik hastalıkların tedavisi için yenilikçi ilaçlar geliştirmeye ağırlık vermişlerdir.

İlaç sektörü en yüksek araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) potansiyeline sahip küresel bir endüstridir [1]. Bir yandan kanser gibi uzun süreli tedavi gerektiren hastalıklarda yaşam kalitesinin artırılması için ihtiyaç duyulan yeni ilaçların keşfi, diğer yandan ise küresel ilaç pazarında artan rekabet, devlet müdahalesi ve denetimi gibi nedenler ilaç endüstrisinin diğer endüstrilerden farklılaşmasına neden olmuştur [1]. İlaç sektöründeki Ar-Ge diğer sektörlerle kıyaslandığında, farklı özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Temel araştırma ve klinik araştırma olarak ikiye ayrılması ve klinik araştırma sürecinin insan katılımlı olması, ilaç sektörü Ar-Ge'sini diğer sektörlerden ayıran başlıca özelliktir. İlaç sektöründeki Ar-Ge, yeni molekül bulma, var olan moleküller için yeni kullanım alanlarının bulunması veya yan etkisi olan bir ilacın tekrar değerlendirilmesini kapsayan temel ve klinik araştırmalar ile uzun ve maliyetli bir süreçtir [3]. Bugün yeni bir molekülün keşfinin eşik değeri milyar dolarlarla ifade edildiği gibi ilaç olarak piyasaya sunulmasına kadar geçen süre ise on yılı aşmaktadır [1]. Biyoteknoloji ve nanoteknoloji günümüzün ilaç endüstrisinde devrim yaratabilecek teknolojiler olarak görülmektedir [1].

Dünyada Ar-Ge'ye en fazla kaynak ayrılan ilaç sektöründe Ar-Ge yapar hale gelmek, yayılma etkisinin yanında sürdürülebilir bir ekonomik büyüme için de önemlidir [4]. Türkiye'de Gayrisafi

Yurtiçi Hasılasın dan (GSYH) genel Ar-Ge faaliyetlerine ayrılan pay, gelişmiş ve bazı gelişmekte olan ülkelere (OECD toplam, Çin, G. Kore,) kıyasla daha düşüktür [5]. İlaç Ar-Ge'sine ayrılan pay ise çok daha düşüktür. Türkiye'de ilaç Ar-Ge faaliyetleri, kamunun Ar-Ge teşvikleri sayesinde bir ivme kazanmış olmasına rağmen hala yetersizdir. Bazı ulusal ilaç firmaları bu teşvikleri alarak biyobenzer ilaç Ar-Ge'sine yatırım yapmakta veya yapmayı planlamaktadır. Uluslararası ilaç firmaları Türkiye' de Ar-Ge merkezi açmayı planlamamaktadır. Bazı uluslararası ilaç firmalarının, pazar büyüklüğü, düşük maliyet ve ilaç geliştirme modelinin yeniden yapılandırılmasına katkı sağlaması açısından Ar-Ge merkezlerini Avrupa ve ABD'den Çin'e kaydırmaya başladıkları görülmektedir [6].

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada veri toplama tekniği olarak bireysel derinlemesine görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Bu görüşmeler, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından Ar-Ge merkezleri tescilli olan ulusal ve uluslararası ilaç firmalarının üst düzey veya Ar-Ge bölüm sorumluları ile dünyada Ar-Ge'ye en çok yatırım yapan uluslararası ilaç firmalarının Türkiye'deki ofislerinde çalışan yetkili kişilerle yapılmıştır. Bu görüşmeleri gerçekleştirebilmek için firmaların üst düzey yönetimlerine yazı yazılarak izin ve randevu istenmiştir. Öncelikle Ar-Ge ile ilgili çalışmalar yapan ve/veya ilaç firmaları ile ortaklık içinde bulunan üniversiteler belirlenmiş ve bu üniversitelerin bölüm başkanları veya dekanlarına yazı yazılarak görüşme izni istenmiştir. Bakanlık ve Kurum düzeyinde de randevu talebi için gereken resmi yazışmalar yapılmıştır. T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Ar-Ge ve Teknolojileri Politikaları dairesinden bir uzman ile İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurum Başkan'ının belirlediği bir daire başkanı ile görüşülmüştür. TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) sorumlu başkanın yönlendirdiği, konu ile bilgi ve deneyime sahip bir yönetici ile görüşülmüştür. Sivil Toplum Kuruluşlarından, Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV) ve Türk Eczacılar Birliğinden (TEB) yetkili kişilerle görüşülmüştür. Tablo 1-4' de sırasıyla nitel araştırmaya katılmış olan ilaç firmaları, üniversiteler, kamu kurum ve kuruluşları ve sivil toplum kuruluşları (STK) lokasyonları ile listelenmiştir.

Bu araştırmada, veri toplamak için yarı yapılandırılmış soru formu kullanılmıştır. İlaç firmaları, üniversiteler, kamu kurum ve kuruluşları ile STK'lar için ayrı ayrı soru formları hazırlanmıştır. Soru formlarında birçok temel soru aynı olmakla birlikte, bazı farklı sorular da yer almaktadır.

İlaç firmaları, üniversiteler, kamu kurum ve kuruluşları ile STK'lar için hazırlanan soru formlarında bulunan temel başlıklar aşağıda verilmiştir:

- i. Türkiye İlaç Sektörünün Genel Değerlendirilmesi (olumlu & olumsuz yönleri ile),
- ii. Türkiye İlaç Sektörünün Ar-Ge Faaliyetleri Yönünden Değerlendirilmesi,
- iii. Türkiye İlaç Sektöründe Uluslararası İlaç Firmalarının Yatırımlarının Değerlendirilmesi,
- iv. Ar-Ge'nin Rekabet Gücüne ve Ekonomiye Etkisinin Değerlendirilmesi.

**Tablo 1.** Nitel araştırmaya katılan ilaç firmaları

<b>Sıra No</b>	<b>Firmalar</b>	<b>Lokasyon</b>
1	Abdi İbrahim	İstanbul
2	Amgen /Mustafa Nevzat	İstanbul
3	Astra Zeneca	İstanbul
4	Arven İlaç	İstanbul
5	Glaxo Smith Kline	İstanbul
6	İlko İlaç	Ankara
7	Nobel İlaç	İstanbul
8	Novartis	İstanbul
9	Onko İlaç	Kocaeli
10	Pharmaactive İlaç	Tekirdağ
11	Pfizer	İstanbul
12	Roche	İstanbul
13	Sanofi	İstanbul
14	Sanovel	Silivri
15	Santa Farma	Kocaeli
16	Zentiva	Lüleburgaz

**Tablo 2.** Nitel araştırmaya katılan üniversiteler

<b>Sıra No</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Lokasyon</b>
1	Ankara Üniversitesi	Ankara
2	Boğaziçi Üniversitesi	İstanbul
3	Ege Üniversitesi	İzmir
4	Hacettepe Üniversitesi	Ankara
5	İstanbul Üniversitesi	İstanbul
6	İstanbul Teknik Üniversitesi	İstanbul
7	Koç Üniversitesi	İstanbul



**Tablo 3.** Nitel araştırmaya katılan kamu kurum ve kuruluşları

Sıra No	Bakanlık/ Kurum	Lokasyon
1	T.C Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Ankara
2	T.C Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı	Ankara
3	TÜBİTAK Marmara Araştırma Enstitüsü	Gebze

**Tablo 4.** Nitel araştırmaya katılan Sivil Toplum Kuruluşları (STK)

Sıra No	Kurum	Lokasyon
1	Türk Eczacılar Birliği (TEB)	Ankara
2	Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV)	Ankara

Soru formundaki her bir sorunun altında, katılımcının yanıtlanmadığı durumda sorulmak üzere hazırlanmış ayrıntılı sorularda bulunmaktadır. İlaç firmaları için hazırlanan sorular ise hem ulusal hem de uluslararası ilaç firmalarına sorulmuştur.

Temel konuların amaç, anlam ve kapsam açısından değerlendirmesini yapmak amacıyla üç ilaç firması ve bir üniversite ile pilot görüşmeler yapılmıştır. Elde edilen geri bildirimlerden yararlanılarak soru formları revize edilmiştir. Görüşmeler esnasında veri kayıplarını önlemek için ses kayıt cihazı kullanılmıştır. Katılımcılara görüşmelerde kayıt yapılacağı önceden belirtilmiş ve onayları alınmıştır. Her bir görüşme yaklaşık 45-60 dakika sürmüştür. Bireysel derinlemesine görüşmeler 2017 yılı içinde gerçekleştirilmiştir.

Nitel araştırma yöntemi olarak tasarlanan bu araştırmada “İçerik analizi” yapılmıştır. Bulguların tanımlanması ve yorumlanması kodlara göre gruplandırılmıştır. Analiz sürecinde, öncelikle görüşme kayıtları ve yazılı formlar deşifre edilip, çözümlemeler yapılmıştır.

İlaç firması, üniversite, kamu kurum ve kuruluşları ile STK’dan katılımcıların iç görülerinin analizinde, ifadelerin benzerliklerine göre gruplandırmalar yapılmıştır. Çözümlemelerde, görüşüne başvuru alan ilaç firma yöneticilerine, üniversite öğretim üyelerine, kamu ve sivil toplum kuruluşlarında çalışan yöneticilere birer kod numarası verilerek (İL1, Ü1, K1, STK1 gibi) söyledikleri direkt olarak aktarılmıştır.

Araştırmaya katılan ilaç firma yöneticilerine Tablo 5’deki gibi birer kod tayin edilmiştir. Bu sıralama Tablo 1’de verilen ilaç firma sıralamasından farklıdır. Tablo 5’de üst düzey yönetim olarak ifade edilen görevler: İşletme tepe yöneticisi (CEO), genel müdür ve icra kurul üyeliğidir.

**Tablo 5.** Nitel araştırmaya katılan ilaç firma temsilcilerinin çalıştığı birimler için kodlama

Sıra No	Çalıştığı Birim	Kod
1	Ar-Ge	İL1
2	Medikal	İL2
3	Ar-Ge	İL3
4	Üst Düzey	İL4
5	Üst Düzey	İL5
6	Üst Düzey	İL6
7	Ar-Ge	İL7
8	Klinik Araştırmalar	İL8
9	Kurumsal İletişim	İL9
10	Üst Düzey	İL10
11	Pazarlama	İL11
12	Üst Düzey	İL12
13	Medikal	İL13
14	Ar-Ge	İL14
15	Ar-Ge	İL15
16	Ar-Ge	İL16

Üniversitelerden katılan öğretim üyelerine Tablo 6'daki gibi birer kod tayin edilmiştir. Tablo 6'daki sıralama Tablo 2'de yer alan üniversite sıralamasından farklıdır.

**Tablo 6.** Nitel araştırmaya katılan fakülte, enstitü ve bölüm için kodlama

Sıra No	Çalıştığı Birim	Kod
1	Yaşam Bilimleri Enstitüsü	Ü1
2	Eczacılık Fakültesi	Ü2
3	Eczacılık Fakültesi	Ü3
4	Biyoteknoloji Enstitüsü	Ü4
5	Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	Ü5
6	Eczacılık Fakültesi	Ü6
7	İlaç Geliştirme & Farmakokinetik Araştırma – Uygulama Merkezi	Ü7

Bakanlık ve TÜBİTAK MAM'da görev yapan katılımcılara Tablo 7'deki gibi birer kod verilmiştir. Bu sıralama Tablo 3'de verilen sıralamadan farklıdır.

**Tablo 7.** Nitel araştırmaya katılan bakanlık / kurum ve kodlama

Sıra No	Çalıştığı Birim	Kod
1	Sanayi ve Teknoloji Dairesi	K1
2	Klinik Araştırmalar Dairesi	K2
3	Biyoteknoloji Bölümü	K3

Tablo 8’de STK’da çalışan yetkililer için verilen kodlar gösterilmiştir. Bu tablodaki sıralama Tablo 4’de verilen sıralamadan farklıdır.

**Tablo 8.** Nitel araştırmaya katılan STK’lar ve kodlama

Sıra No	Çalıştığı Birim	Kod
1	İnovasyon Çalışmaları Bölümü	STK1
2	İştirakler Koordinatörlüğü	STK2

## SONUÇ VE TARTIŞMA

### İlaç Sektörünün Genel Değerlendirilmesi

Katılımcılardan ilaç sektörünü olumlu ve olumsuz yönleriyle değerlendirmeleri istenmiştir. Elde edilen ortak görüşler Tablo 9-10’da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** İlaç sektörünün genel olarak olumlu yönleriyle değerlendirilmesi üzerine ortak görüşler (İlaç Sektörü / Kamu Kurum ve Kuruluşları / STK)

Sektör ile İlgili Olumlu Yönler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eski ve köklü bir sektördür.</li> <li>GMP (İyi Üretim Uygulamaları) sertifikası sayesinde üretim ve ürün kalitesi artmıştır.</li> <li>Konvansiyonel ilaç üretimi ve ihracatında başarılıdır.</li> <li>İlaç pazarı nüfusa paralel büyümekte ve ilaç sektörünün üretim kapasitesi yüksektir.</li> </ul>

İL5 kodlu katılımcı “İlaç pazarı, dünyanın 16. büyük pazarı olmasına rağmen, nüfusa oranla küçük ve kişi başı ilaç harcamaları düşüktür” şeklinde görüşünü belirtirken, üç katılımcı ise yukarıda söylenenlere ek olarak “İlaç pazarının hacim bazında büyümesine rağmen Türk lirasının ABD doları karşısında değer kaybetmesinden dolayı pazar değer bazında küçülmüştür” diye eklemiştir. İL1 kodlu katılımcı “Sektörde çok sayıda eğitilmiş ve kalifiye beyaz yakalı çalışan bulunmaktadır. Türkiye yurtdışına yönetici ihraç etmektedir” şeklinde görüş belirtmiştir. Ü6 kodlu katılımcı ise ilaç sektöründen çok

olumlu bahsetmiştir. “Sektörde çalışanların eğitim düzeyi gayet tatmin edicidir ve üniversitemiz sektörün istihdam kalitesinin artmasına katkı sağlamaktadır” diye belirtmiştir. Ü2 kodlu katılımcı “İlaç sektörü aşamalar kaydetmiştir. Önce lisans altında ilaç üretmiştir. Lisanslarını kaybetme noktasında Ar-Ge yapmaktan başka çareleri kalmamıştır” diye belirtmiştir. STK1 kodlu katılımcı ise “İlaç sektörü, Sağlık ve Maliye Bakanlığı politikalarının ilgi odağı olmuş, fakat hiçbir zaman sanayi politikalarının temel konusu olmamıştır” diye ilaç sektörünü özetlemiştir.

**Tablo 10.** İlaç sektörünün genel olarak olumsuz yönleriyle değerlendirilmesi üzerine ortak görüşler (İlaç Sektörü / Kamu Kurum ve Kuruluşları / STK)

Sektör ile ilgili Olumsuz Yönler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Referans fiyat sistemi ve geri ödeme aşamasındaki indirimler nedeni ile ilaç fiyatları önemli oranlarda düşmüştür.</li> <li>Düşük fiyat ve sabit kur politikası ilaç firmalarının kârlılığını düşürmekte ve yatırım yapmalarını zorlaştırmaktadır.</li> <li>Antikanser ilaçlar için ruhsatlandırma süresi 210 günü geçmektedir.</li> <li>Yurtdışı GMP denetim süreçleri (AB dahil) ruhsatlandırma süreçlerini olumsuz etkilemektedir.</li> <li>İlaçların geri ödeme listesine girmeleri uzun sürmektedir.</li> <li>Mevzuatlar hızlı değiştiği için takip zorlaşmıştır.</li> </ul>

### İlaç Ar-Ge Faaliyetlerinin Genel Değerlendirilmesi

İlaç firmaları, üniversite, kamu kurum ve kuruluşları ve STK katılımcılarının büyük çoğunluğu Tablo 11-13’ de verilen ortak görüşlerde birleşmişlerdir. Tablo 11’de ilaç firmalarının Türkiye’deki Ar-Ge faaliyetleri üzerine ortak değerlendirmeleri yer almaktadır.

Uluslararası ilaç firma katılımcılarının çoğunluğu;

- Türkiye’de klinik araştırma merkezlerinin nitelik ve nicelik olarak iyi bir duruma geldiği için hızlı ve kaliteli veri aldıklarını,
- Türkiye’de klinik araştırma yapabilmek için etik süreçlerin uzunluğunun yanında, bu merkezler de ara kadrolar olmadığı için araştırmadan sorumlu öğretim üyelerinin idari işler, dersler ve klinik araştırma iş yükü arasında kalarak zorlandıklarını,
- Türkiye’nin küresel klinik araştırmalardan aldığı payın hala yetersiz olduğu ve klinik araştırmaların Türkiye’de yapılması için diğer ülkelerle bir rekabetin söz konusu olduğunu belirtmişlerdir.

**Tablo 11.** Türkiye ilaç sektöründe Ar-Ge faaliyetlerinin genel olarak değerlendirilmesi üzerine ilaç firmalarının ortak görüşleri

Ar-Ge Faaliyetlerinin Değerlendirilmesi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sadece jenerik ve eşdeğer ilaca yönelik Ar-Ge yapılmaktadır.</li> <li>• Biyoteknolojik ürünlerde yurtdışına bağımlılık devam etmektedir.</li> <li>• Devletin verdiği Ar-Ge teşvikleri Ar-Ge'nin önünü açmıştır.</li> <li>• Ar-Ge teşvikleri yeni molekül geliştirmek için yeterli değildir.</li> <li>• Biyoteknoloji alanında kalifiye eleman bulmak zordur.</li> <li>• Türkiye'nin GSYH'dan genel Ar-Ge'ye ayırdığı pay düşük olduğu gibi, ilaç Ar-Ge'sine ayrılan pay ise çok daha düşüktür.</li> <li>• Yerleşme politikaları sayesinde konvansiyonel ilaçların büyük çoğunluğu artık Türkiye'de üretilmektedir.</li> <li>• Uluslararası ilaç firmaları Türkiye'de sadece klinik araştırmalar yapmaktadır.</li> <li>• Kamu –üniversite - sanayi arasında koordinasyon eksikliği vardır.</li> </ul>

İL13 kodlu katılımcı ise “Türkiye’de klinik araştırma yapmak Batı Avrupa’ya kıyasla daha ucuz, ama Doğu Avrupa’ya göre daha pahalı. Fakat Doğu Avrupa’da Türkiye’de olduğu gibi kapsamlı bir sağlık güvence sistemi yok” diye ilave etmiştir. Türkiye’de klinik araştırmalar yapan firmalar Faz I klinik araştırması için sağlıklı gönüllü bulma konusunda zorluk çektiklerini belirtmişlerdir. Uluslararası ilaç firma katılımcılarının çoğu, Türkiye ilaç sektöründe düşük fiyat politikaları nedeniyle ilaçta kârlılığın düştüğü ve ülkenin yabancı ilaç firma yatırımcıları için cazibesini kaybettiğini dile getirmiştir. İL13 kodlu katılımcı ayrıca “Konjuge pnömokok aşısını üretmek için firmamız Türkiye’ye büyük yatırım yapmıştır. Böylece, ABD ve İrlanda’dan sonra dünyadaki 3. büyük aşı tesisi Türkiye’de kurulmuştur” diye belirtmiştir. Aynı katılımcı “Bu yatırımla Türkiye’ye teknoloji transferi yapıldı” diye eklemiştir. Uluslararası ilaç firma katılımcılarının çoğu, Türkiye’de ki mevcut patent ve fikri mülkiyet hakları yasasının güçlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir.

İlaç firma katılımcılarının çoğu üniversite-sanayi iş birliğinin yetersiz olduğunu dile getirmişlerdir. Katılımcılar uluslararası ilaç firmalarının genellikle klinik araştırmalar için üniversiteler ile iş birliği yaptıklarını belirtirken, bazı ulusal ilaç firmalarının da üniversiteler veya kurumlarla biyobenzer ürün Ar-Ge çalışmaları için iş birliği içinde olduklarından bahsetmişlerdir. İL1 kodlu katılımcı “Sanayi Tezleri (San-Tez) Projesi gibi üniversite-sanayi iş birliği destek programları pek başarılı olamadı” diye belirtmiştir. İL10 kodlu katılımcı “İlaç firması üniversite ile ortaklıktan kısa sürede ticarileşecek bir ürün beklerken, üniversitede yayın yapmak konusunda ısrar etmektedir. İlaç firmaları da araştırmaların gizliliği için yayına sıcak bakmıyor. Dolayısıyla üniversite ve ilaç

firmalarının beklentileri birbirinden farklı” diye görüş bildirmiştir. Katılımcılar, üniversitelere araştırma konusunda herhangi bir baskının olmadığını belirtmişlerdir.

İlaç firma katılımcılarının yaklaşık yarısı tarafından yerelleşme politikaları sayesinde Türkiye’de biyobenzer ilaç üretiminin artmasının beklenmekte olduğu belirtilmiştir. Eğer orijinal ilacın benzeri Türkiye’de üretilirse, o ithal biyoteknolojik ürünün geri ödeme listesinden çıkartılmasının söz konusu olacağı vurgulanmıştır. Proteini ithal ederek, Türkiye’de sadece dolun yapılmasının Ar-Ge sayılmaması gerektiğinin altı ayrıca çizilmiştir.

İlaç firma katılımcılarının yaklaşık yarısı ilaç ithalatının ilaç ihracatından fazla olduğu için ilaca bağlı cari açığın gittikçe arttığını vurgulamışlardır. Birçok katılımcı biyoteknolojik ilaç ithalatının ekonomi için bir yük olduğunu vurgularken, Türkiye’de üretilen biyobenzer ilaç sayısının azlığına dikkat çekmiştir.

İL7 kodlu katılımcı “Üniversite-sanayi-devlet arasında koordinasyon eksikliği olduğundan, bir orkestra şefi, önderlik edecek bir kurum gerekmektedir.” diye ekleme yapmıştır. İL4 kodlu katılımcı ise. “Yatırımlar büyük, kümelenme olması gerekmekte, yatırımlar daha çok Türkiye odaklı.” demiştir. İL8 kodlu katılımcı “Firma klinik araştırmayı Türkiye de yapıyorsa, bir Ar-Ge puan sistemi çıkıyor ve ruhsatlandırma süreci kısalıyor.” diye ekleme yapmıştır.

**Tablo 12.** Türkiye ilaç sektöründe Ar-Ge faaliyetlerinin genel olarak değerlendirilmesi üzerine üniversitelerin ortak görüşleri

<b>Ar-Ge Faaliyetlerinin Değerlendirilmesi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulusal ilaç firmaları yenilikçi ilaç geliştirmekte geç kalmıştır.</li> <li>• Ulusal ilaç firmalarının önceliği yenilikçi ilaç Ar-Ge’si olmadığı için Türkiye rekabette geride kalmıştır.</li> <li>• Yenilikçi ilaç Ar-Ge maliyeti yüksek olduğu ve risk içerdiği için ulusal ilaç firmaları bu işe girmek istememektedir.</li> <li>• Kamuya yönelik devlet teşviklerinin artmasına rağmen, herkes bu teşviklerden faydalanamamaktadır.</li> <li>• Üniversite-sanayi iş birlikleri daha çok klinik araştırmalar için gerçekleşmektedir.</li> <li>• Devlet teşvikleri sayesinde yeni yeni biyobenzer ilaç Ar-Ge’si ve üretimine yatırım yapılmaya başlanmıştır.</li> <li>• Yurtdışında olduğu gibi Ar-Ge’yi fonlayıcı yatırım kuruluşları yoktur (girişimci sermaye).</li> </ul>

Tablo 12’ de üniversitelerden katılımcıların ilaç sektöründeki Ar-Ge faaliyetleri ile ilgili ortak görüşleri verilmiştir. Üniversite katılımcılarının çoğu, kamu-sanayi ve üniversite arasında koordinasyon

eksikliğinden, Ar-Ge ile ilgili kurultaylar olduğu halde bunları koordine edecek, paydaşları bir araya getirecek bir kurumun mevcut olmadığından ve öğretim üyelerinin zamanlarının büyük çoğunluğunu idari & bürokratik işler ve dersler ile geçirdikleri için klinik araştırmalara zaman ayıramadıklarından söz etmiştir.

Üniversite katılımcılarının yaklaşık yarısı biyobenzer ilaçların teknoloji transferi için bir fırsat olduğunu bildirmiştir. Fakat, katılımcılar ulusal ilaç firmalarının biyobenzerlerden orijinal biyoteknolojik ilaç geliştirmeye geçmeleri konusunda şüpheleri olduklarını dile getirmişlerdir. Ü3 kodlu katılımcı “Biyobenzer ilaç pazarı büyüyecek ve rekabet artıca fiyatların düşmesi söz konusu olacak” diye eklemeye yapmıştır. Üniversiteden iki katılımcı ise (Ü1, Ü3) biyobenzer üretiminin beklenildiği kadar kârlı olmayacağını bildirmiştir. Yine aynı katılımcılar “İlaç sektörüne ve kamuya TÜBİTAK Kamu Kurumları Araştırma ve Geliştirme Projelerini Destekleme Programı (KAMAG 1007) kanalı ile stratejik yatırım teşvikleri verilmiştir. Bu teşvikler ile biyobenzer ilaç Ar-Ge’si ve üretiminin Türkiye’de önü açılmıştır” diye görüşünü bildirmiştir. TÜBİTAK 1501 Sanayi Ar-Ge Projeleri Destekleme Programında KOBİ-üniversite iş birliği şartı aranmasının da olumlu olduğu belirtilmiştir. Ü3 kodlu katılımcı “ABD de olduğu gibi üniversitelerin start-up (yeni girişim)’lerle iş birliği içinde olması gerekmektedir” diye belirtmiştir. Birkaç katılımcı da ilaç Ar-Ge faaliyetlerinin hiçbir meslek grubunun himayesine girmemesi gerektiğini belirtirken, multidipliner bir yaklaşım içinde çalışılması gerektiğinin altını çizmişlerdir. Katılımcılar, üniversitelerden ilginç bir fikir ya da proje çıktığında, araştırmacıların ne yapacaklarını bilmediklerini ve yerli ilaç firmalarına güvenmedikleri için de TÜBİTAK veya yurtdışından destek aradıklarını dile getirmişlerdir.

K2 kodlu katılımcı “Formülasyon geliştirmede bilgi birikimi arttı. Bu birikimin orijinal ilaç geliştirilmesine aktarılması lazım” diye görüş bildirmiş, “Ulusal ilaç firmaları eğer teknolojiyi geliştiremiyorsa stratejik ortaklık ile teknoloji transferi yapmalı” diye de eklemiştir.

K1 kodlu katılımcı “2013 de sağlık öncelikli alanlardan biri olarak belirlendiği için İlaç Ar-Ge’si TÜBİTAK tarafından çeşitli programlar ile desteklenmektedir. TÜBİTAK1003 Öncelikli Alanlar Ar-Ge projeleri destekleme program çağrıları yapıldı. TÜBİTAK 5746 Araştırma ve Geliştirme Faaliyetlerinin Desteklenmesi, TÜBİTAK 4691 Teknoloji Geliştirme Bölgeleri (Teknopark), TÜBİTAK 1503 Proje Pazarlarını destekleme, TÜBİTAK 1511 Öncelikli Alanlar Araştırma Teknoloji Geliştirme ve Yenilik Projeleri destekleme, Tescilli Ar-Ge Merkezlerine Vergisel Muafiyetler, Teknolojik Ürün Yatırım Destek programları gibi projelerde Teşvikler ağırlıkla biyobenzer, onkoloji ve aşı alanlarında verilmektedir” diye bilgi vermiştir.

K3 kodlu katılımcı “TÜBİTAK’tan proje desteği almak için sunulan projenin teşvik alıp almayacağı değerlendirme panelinde bulunan öğretim üyelerine bağlı.” diye belirtmiştir. “Bazen çok iyi olan projeler destek almıyor” şeklinde görüş bildirmiştir. “TÜBİTAK ile ortak proje yapıldığı zaman

firma, TÜBİTAK'a 6 ayda bir rapor veriyor ve bu rapor onaylanınca bütçe desteği çıkıyor" diye ekleme yapmıştır.

K2 kodlu katılımcı "Hastanelerde klinik araştırma birimleri yok. Klinik hemşire ve eczacı yok. Sadece Hacettepe ve Ankara Üniversitelerinde klinik araştırma personel kadrosu var." diye belirtmiştir. Ayrıca "Klinik araştırmalar öğretim üyelerinin performans değerlendirmesi kapsamında değil." şeklinde ekleme yapmıştır. Aynı katılımcı "Klinik araştırmalar için döner sermayeye yatırılan paradan öğretim üyelerine ödenen yüzde artırılacak, ayrıca araştırmada çalışan teknik personele de bir pay ayrılacak." diye de eklemiştir.

STK1 kodlu katılımcı "Ar-Ge hiçbir zaman ilaç sektörünün odağı olmadı. Ar-Ge maliyetli ve uzun bir süreçtir. Temel araştırmalar üniversitelerde başlar, sonra sanayiye geçer. Ne yazık ki Türkiye'de üniversite-sanayi iş birliği devreye girmedi." diye belirtmiştir. Aynı kodlu katılımcı "Türkiye biyobenzer ilaç Ar-Ge'sinde Çin, Güney Kore ve Hindistan gibi ülkelerin gerisinde kalmıştır." diye de eklemiştir.

### **Türkiye'de Yeni Bir Molekül Geliştirilmesi**

İlaç firma katılımcılarının çoğu aşağıdaki ortak görüşlerde birleşmişlerdir:

- Yeni bir molekül geliştirmek pahalı, uzun ve riskli bir süreçtir.
- Devlet savunma ve otomotiv sektöründe de olduğu gibi bu girişime öncülük yapmalı ve destek sağlamalıdır.
- Konvansiyonel ilaçta yeni molekül geliştirme fırsatı kaçırılmış, şimdi ise ulusal ilaç firmaları biyobenzerlere odaklanmıştır. Biyobenzerler de orijinal değildir.

İL3 kodlu katılımcı "Türkiye sadece biyobenzer üreten bir ülke olabilir, ama büyük moleküllerde de ABD, Güney Kore ve Çin gibi ülkeler lider." diye belirtmiştir. İL12 kodlu katılımcı "Devlet yenilikçi ilaca mı yoksa jenerik ilaca mı destek verecek ona karar vermelidir." diye görüş bildirmiştir. İL7 kodlu katılımcı "Ar-Ge için çalışanlarına güvenen ve arkasında duran iyi niyetli bir yatırımcı lazım." şeklinde görüşünü paylaşmıştır. İL 8 kodlu katılımcı "Yeni bir molekül geliştirmek için yerli ilaç firmalarının, aralarında bir iş birliği veya bir konsorsiyum oluşturulması çok zor. Oysa yurtdışında firmalar bir araya gelebiliyorlar ve birlikte çalışıyorlar." diye belirtmiştir.

Üniversite katılımcılarının çoğu, "Endüstri gerçekten Ar-Ge yapmak istiyorsa ulusal ilaç firmaları yenilikçi ilaca odaklanmalıdır." diye görüş bildirmiştir. Üniversiteden birkaç katılımcı ise üniversitelerin yenilikçi ilaç geliştirmede aşamalar kaydettiklerinin altını çizmiştir. Aynı katılımcılar, üniversitelerin de pre-klinik, Faz I ve Faz II yapma imkânları olduğunu, fakat Faz III'e geldiklerinde kaynak yetersizliği nedeniyle bir ilaç firması ile stratejik iş birliği yapma zorunluluğu duyduklarını ifade etmişlerdir. Ü1 kodlu katılımcı "Yenilikçi ilaç geliştirecek azmin ve tutkunun olması gerekiyor. Biz bunu başarıyoruz." diye belirtmiştir.



STK2 kodlu katılımcı “İki tip Ar-Ge çalışması vardır. Bunlardan birincisi bazı ilaç firmalarında gerçekleşen araştırma yapmadan geliştirme, diğeri de kamuda veya üniversitelerde gerçekleşen yeni molekülden başlayarak ilacı geliştirmek.” diye özetlemiştir. Aynı kodlu katılımcı “Eczacı, kimyacı, doktor, biyolog ve genetikçilerin teorik bilgileri tam, ama ilaç pre-klinik araştırma alanında yeterlilikleri zayıf.” diye eklemiştir.

K2 kodlu katılımcı “Yeni molekül geliştirmek için üniversite-sanayi iş birliği gerekmektedir.” diye belirtmiştir. K1 kodlu katılımcı ise “Devlet teşvik verirken üniversite-sanayi iş birliklerinin olmasını koşul koymaktadır.” şeklinde görüş bildirmiştir. K3 kodlu katılımcı ise “Teşvikler, Türkiye’de Ar-Ge’nin önünü açtı. Biyobenzerler bu yönde ilk adımdır.” diye ifade etmiştir.

STK1 kodlu katılımcı “Türkiye’de ki ulusal ilaç firmalarının yeni bir molekül geliştirmesi olası gözükmemektedir. Kamu, yeni bir molekül geliştirme konusunda ilaç sektörüne yönlendirme yapmamaktadır.” şeklinde görüşünü bildirmiştir. Aynı kodlu katılımcı “Uluslararası ilaç firmalarının Ar-Ge verimlilikleri azaldığı için Ar-Ge iş modelleri değişmektedir. Artık Ar-Ge klasik anlamda ilaç firmalarının içinden çıkmamaktadır. İlaç firmaları start-up firmaları olarak Ar-Ge’lerini güçlendirmektedir. Türkiye’de ilaç Ar-Ge’sinin güçlenmesi için biyoteknoloji start-up’ları ortaya çıkmalıdır. Bu alanda Merck Sharp Dohme desteğiyle gerçekleştirilen ve biyoteknoloji girişimci ve start-up’larını tek çatı altında toplayan BIO Start-up Programı 2016 yılında hayata geçirilmiştir.” diye ifade etmiştir.

STK 2 kodlu katılımcı “Yenilikçi bir ilaç geliştirmek için yaklaşık 10.000 molekül taranıyor ve bunların içinden sadece biri ilaç oluyor. Dünya ilaç Ar-Ge’sine 150 milyar dolar ayırırken, Türkiye yaklaşık 60 milyon dolarlık bütçe ayırmıştır. Bu miktar yeterli değildir.” diye belirtmiştir. Aynı katılımcı “Biyoteknoloji de gerideyiz. Türkiye’de geliştirilmiş biyobenzer ilaç olarak sadece Fraven adlı ürün var. Diğer biyobenzerler henüz geliştirilme aşamasında.” diye eklemiştir. Bu katılımcı Türkiye’nin onkoloji, diyabet ve kardiyoloji gibi önemli alanlarda Ar-Ge araştırması yapması gerektiğini de vurgulamıştır. Aynı katılımcı “Kamu yeni molekül geliştirilmesi için teşvikleri molekül araştırma safhasında da sağlamalıdır. Devletin ilgili bakanlıklarının molekül bazlı geliştirmelere uyguladığı destek ve vergi muafiyeti yanlıştır. Ürün geliştirme aşamasında gerekli finansal avantajlar ürünün ticarileşmesine bağlı olarak verilmektedir. Oysa bu aşamaya gelinceye kadar şirketlerin en büyük maliyetini Ar-Ge oluşturmaktadır” diye belirtmiştir.

### **Uluslararası İlaç Firmalarının Türkiye’de Yatırım Yapmama Nedenleri**

İlaç firma katılımcılarının ortak cevapları aşağıdaki başlıklar altında toplanmıştır:

- i. *Ekosistem:* Uluslararası ilaç firmalarının Ar-Ge merkezlerini Türkiye’ye de açmalarını cazip kılacak bir ortam ve iklim bulunmamaktadır. Türkiye beyinleri ve yetenekleri çekememektedir.

- ii. *Kümelenme*: Türkiye’de diğer ülkelerde mevcut olan kümelenme modeli bulunmamaktadır. Türkiye’ye uygun bir Ar-Ge kümelenme modelinin geliştirilmesi gerekmektedir. Katılımcıların yaklaşık yarısı Güney Kore ilaç Ar-Ge modelinin Türkiye için bir örnek teşkil ettiğini bildirmiştir.
- iii. *Eğitim*: Türkiye’de eğitim sistemi zayıftır. Üniversitelerin dünya standartlarında olması gerekmektedir. Temel bilimler zayıftır ve güçlendirilmelidir. Ar-Ge açısından güçlü bir ülke olmak için eğitime önem verilmelidir.
- iv. *Yabancı yatırımlar*: Uluslararası ilaç firmalarının Türkiye’ye yatırım yapmalarını cazip kılacak bir teşvik modeli (vergi muafiyeti vb.) yoktur. Firmalar genellikle İrlanda, İsviçre, Singapur gibi ülkelere yatırım yapmaktadır.
- v. *Ülkenin rekabet gücü*: Türkiye rekabet gücü açısından orta düzeyde bir ülkedir. Küresel Rekabetçilik Endeksinde Türkiye orta sıralarda yer almaktadır.
- vi. *İstikrar*: ekonomik istikrar ve güven ortamı, yabancı yatırımcılar için çok önem taşımaktadır.
- vii. *Ar-Ge merkezleri*: Uluslararası ilaç firmalarının dünyada sınırlı sayıda Ar-Ge merkezleri vardır. Genelde bu merkezler ABD, Almanya, İsviçre, İngiltere, Fransa, Japonya ve Singapur gibi gelişmiş ülkelerde bulunmaktadır. Çin’e Ar-Ge yatırımı yapan uluslararası firma sayısı da şimdilerde artmaya başlamıştır. İL5 kodlu katılımcı “Türkiye’de araştırma kültürü yok, alt yapı yok, yetişmiş kalifiye eleman yok” diye ilave etmiştir. İL8 kodlu katılımcı ise “Uluslararası firmalar Türkiye’ye know-how getirmek istemiyor. Türkiye’de sadece klinik araştırma yapıyorlar.” diye belirtmiştir. Aynı katılımcı “Ar-Ge büyük firmaların tekelinde.” diye ekleme yapmıştır. İL14 kodlu katılımcı ise “Düşük fiyat politikaları yüzünden, bazı uluslararası ilaç firmaları yeni onkoloji ilaçlarını Türkiye’de pazara sunmayı istememektedir.” diye belirtmiştir.
- viii. *Üniversiteler*: Devlet üniversitelerinde kaynak sıkıntısı söz konusudur. Bu nedenle üniversiteler zor durumdadır. Ayrıca üniversitelere araştırma yapın şeklinde bir baskı da mevcut değildir.
- ix. *Patent / fikri mülkiyet hakları*: Türkiye’de güçlü fikri mülkiyet hakları ve patent yasası olmadığı için uluslararası firmaların yatırım yapma konusunda tereddütleri bulunmaktadır. İL12 kodlu katılımcı “Türkiye’deki patent yasaları için çekincemiz yok. Fakat, uluslararası ilaç firmaları Ar-Ge’lerini Türkiye’ye getirmek istemiyor. Bunun nedenlerinden biri beyinlerin Türkiye yerine başka ülkelerde çalışmak ve yaşamak istemeleridir.” diye görüşünü belirtmiştir. Aynı katılımcı “Yerleşme politikaları doğrultusunda, patenti geçen biyolojik ilaçlarımızın biyobenzerleri Türkiye’de üretiliyorsa biz firma olarak o biyolojik ilaçları burada üretmeyi düşünmüyoruz.” şeklinde ekleme yapmıştır.

İL15 kodlu katılımcı “Güney Kore’de devlet araştırmacıya laboratuvar, eleman, karşılıksız finansal destek gibi her türlü imkânı sunuyor” diye belirtmiştir. İL10 kodlu katılımcı ise “Teknoloji Batı’dan Doğu’ya zıpladı ve Türkiye’ye uğramadı. Batı’da hala yenilikler var. Bari bunlar Doğu’ya

kayarken Türkiye'ye uğrasın" diye görüşünü belirtmiştir. İL7 kodlu katılımcı ise "Batı'da olmadık, Doğu'da olmadık. Bu nedenle kendimiz olmalıyız. Kendimize özgü bir Ar-Ge modeli yaratabilmeliyiz." diye düşüncesini paylaşmıştır.

Üniversite katılımcılarının çoğunluğu şu ortak görüşlerde birleşmiştir:

- i. Bazı üniversitelerde tam anlamıyla laboratuvar çalışması yapılamamaktadır.
- ii. Temel bilimlerin güçlendirilmediği bir ülkeden gerçek Ar-Ge çıkmaz.
- iii. Öğretim üyeleri kendi kariyerlerini bilimden daha çok düşünmektedir.
- iv. Türkiye'de Ar-Ge kültürü ve bilim hafızası yoktur.
- v. Türkiye yatırım için cazip bir ülke olmasına rağmen bir güven ortamı mevcut değildir.

Katılımcılardan bazıları da şu görüşleri paylaşmıştır: Uluslararası ilaç firmaları beyinler nerdeyse oralara yatırım yapmaktadır. Türkiye'de yüksek teknoloji konusunda bilgili ve deneyimli insan sayısı azdır.

Ü5 kodlu katılımcı "Türkiye'de liyakat sistemi yok. İşin başına işi bilenlerin gelmesi gerekir." şeklinde düşüncesini aktarmıştır. Ü2 kodlu katılımcı "Eczacılık Fakültemizde öğrenmek arzusu içinde olan çok parlak bir gençlik var. Onlara yol açmalıyız ki Türkiye'de kalsınlar." şeklinde görüş belirtmiştir. Ü3 kodlu katılımcı "Drug target (ilaç-hedef) araştıran bir tek Boğaziçi Üniversitesi Yaşam Bilimleri merkezi var, başka bir üniversite bulunmamaktadır." diye görüş belirtmiştir. Ü2 kodlu katılımcı "Amerika menfaati nerdeyse oraya gidiyor, bunun için her şeyi yapıyor. Biz ülke olarak bir araya gelemiyoruz." diye belirtmiştir. Aynı katılımcı "Bugüne kadar üniversiteler ilaç firmalarına çok fazla katkı sağlayamadı, ama şimdi durum farklı. Bazı üniversitelerde ilaç araştırma ya da yaşam bilimleri merkezleri kuruldu. Artık ilaç sektörü ile birlikte araştırma yapabiliyoruz." diye ifade etmiştir. Ü3 kodlu araştırmacı "Türkiye uluslararası bilimsel ağı içinde değil. Eğer Aziz Sancar Türkiye'den aday olsaydı Nobel ödülünü kazanamazdı. Bilimsel araştırmaların merkezindeki bir ülkeden katıldığı için kendisine bu şans tanındı." demiştir.

Kamudan K2 kodlu katılımcı "Uluslararası ilaç firmaları zaten her yere Ar-Ge merkezi açmıyor. Uluslararası ilaç firmalarının üretim tesislerini kapatmaları da sorun değil çünkü ulusal ilaç firmalarının üretim kapasiteleri düşük. Fason üretim sayesinde bu kapasite artacak. Kümelenme modeli üzerinde çalışılıyor. Üniversite ve sanayi iş birliklerinin artması gerekiyor. Ar-Ge için birkaç model üzerinde çalışılıyor. Yeni kurulan TÜSEB'in sektörde paydaşları bir araya getirmesi planlanıyor. Temel bilimlerin güçlendirilmesi için burs vermeye başlanmıştır." şeklinde görüşlerini aktarmıştır. Kamudan K3 kodlu katılımcı ise "Devlet teşvikleri Ar-Ge'nin önünü açtı. Sektörün artık yenilikçi ilaca geçmesi lazım. Uluslararası ilaç firmaları Ar-Ge'lerini Türkiye'ye getirmez." şeklinde görüş belirtmiştir.

STK1 kodlu katılımcı "Türkiye'de Ar-Ge ekosistemini tetikleyici güçler maalesef yok. Türkiye'de Ar-Ge ekosisteminde eksik olan aktörler var. Bunlar; Singapur'da olduğu gibi Biopolis

(biyoteknoloji alanında) tarzı kümelenmeler, fonlayıcılar (girişim sermayesi vb.), tematik parklar ve inkübasyon merkezleridir.” diye görüşlerini belirtmiştir. Aynı katılımcı “Devlet teşvikleri yabancı sermayeyi Türkiye’ye getirmek için yeterli değil.” diye ekleme yapmıştır.

STK2 kodlu katılımcı “Uluslararası ilaç firmaları siyasi ve ekonomik istikrarsızlık ve fiyatlandırma politikaları gibi nedenlerden dolayı Türkiye’ye yatırım yapmak istemiyorlar. Uluslararası denetim kontrolü olan GMP’yi kabul ettiğimiz için Türkiye artık her ülkeye ilaç satabilir. Bunun bize avantaj sağlaması gerekir.” diye görüşünü bildirmiştir. Aynı katılımcı “Devletin sanayiye güçlendirmesi gerektiği gibi üniversiteleri de güçlendirmesi lazım. Akademisyenlerin Ar-Ge konusunda çekinceleri var ve yetersiz kalıyorlar. Kurların artması ile ilaç Ar-Ge maliyetleri de gittikçe artmaktadır. Bu da ilaç firmalarını korkutmaktadır. Uluslararası ilaç firmaları nadir hastalıkların tedavisi için olan ürünlerini fiyat politikaları nedeni ile Türkiye’ye getirmemektedir.” şeklinde ekleme yapmıştır.

### **İlaç Sektöründe Ar-Ge’nin Rekabet Gücüne ve Ekonomiye Etkisi**

İlaç firma katılımcılarının çoğunun ortak görüşü “Ar-Ge bir firmanın sürdürülebilirliği için çok önemlidir. Ar-Ge yapmayan firmalar zaman içinde gerileyerek yok olabilir. İnovasyon döngüsünün ilk basamağı olan Ar-Ge faaliyetlerinin ilk çıktısı patenttir. Firmaların rekabet ve ekonomik gücü patentli ürünleri sayesinde artar. Ulusal ilaç firma katılımcılarının çoğu patent başvuru sayılarını artırdıklarını belirtmiştir. İL3 kodlu katılımcı “Önemli olan patent başvurularında nicelik değil, nitelik olmalıdır. Formülasyonda en küçük bir değişiklik bile yeni bir patent oluyor.” diye belirtmiştir. İL12 kodlu katılımcı “Uluslararası ilaç firmaları yenilikçi ilaçtan ve biyolojikten bahsederken, gidip biyobenzer üretiyorlar. Bu firmalar da jenerik üreticileri gibi davranıyor.” diye görüş bildirmiştir. İL14 kodlu katılımcı “Uluslararası ilaç firmaları patentleri sayesinde küresel pazarda yüksek rekabet gücüne sahipler.” şeklindeki görüşünü belirtmiş ve “Uluslararası ilaç firmaları patentleri sayesinde, küresel pazarda 20 yıllık bir korunma elde ediyorlar ve bu şekilde tekelleşiyorlar.” diye eklemiştir.

İL10 kodlu katılımcı “Biyobenzer ilaç geliştirdikten sonra bunu dünyaya pazarlamalıyız” şeklinde görüşünü paylaşmıştır. İL5 kodlu katılımcı “Küresel oyuncu olabilmek için alt yapı gerekiyor. Hadi yeni bir molekül bulduk diyelim, bunu dünyaya nasıl pazarlayacağız? Bu güçte olabilmek için dünyanın her yerine ulaşabilmek gerekiyor.” diye görüş bildirmiştir.

İlaç firma katılımcılarının çoğu, Türkiye’nin dışa bağımlılıktan kurtulması için ilaç firmalarının katma değeri yüksek ürün Ar-Ge’sine odaklanması gerektiğini ve yenilikçi ilaç Ar-Ge’si yapılmadığı sürece Türkiye ilaç sektörünün rekabet gücünün zayıf kalacağını belirtmiştir.

Üniversite katılımcılarının çoğunun görüşü ise “Ar-Ge, sektörün sürdürülebilirliği için gereklidir ve ilaçta dışa bağımlılıktan kurtulmak gereklidir. Türkiye Ar-Ge’ye GSYH’ sını dan daha fazla kaynak ayırmalıdır. Şu an genel Ar-Ge payı %1’in altında olup, diğer bazı gelişmekte olan ülkelere göre çok daha düşüktür.” şeklindedir. Ü3 kodlu katılımcı “Türkiye’de, ABD’deki gibi “Girişimci yatırımcılarının (venture capitalist) olmaması bir dezavantaj.” diye belirtmiştir. Ü1 kodlu katılımcı “Türkiye’de

gerçekleştirilen Ar-Ge projeleri dünyada daha çok değer buluyor. Bizim Ar-Ge'sini yaptığımız ilaca yurtdışından maddi destek geldi. Türkiye'de bu türlü destek sağlayacak yatırım şirketleri yok.” diye belirtmiştir. Ü1 kodlu katılımcı ise “Güney Kore'de LG ve Samsung gibi teknoloji firmaları ilaç Ar-Ge'sine yatırım yapıyor. Türkiye'de bu tür kuruluşlar inşaat yapmayı tercih etmektedirler.” diye görüş bildirmiştir.

STK1 kodlu katılımcı “Katma değeri yüksek ürünler üretip, ihraç etmeliyiz. Ayrıca teknoloji transferinin Türkiye'nin rekabet gücüne ve ekonomisine katkısı büyük.” diye belirtmiştir. Aynı katılımcı “Ar-Ge'si güçlü firmalar küresel ilaç pazarına hükmetmektedirler. Tüm Türkiye Ar-Ge'si için harcanan para, Roche ilaç firmasının Ar-Ge yatırımlarından çok daha az” diye ekleme yapmıştır. STK2 kodlu katılımcı “Yenilikçi ilaç Ar-Ge'sinin rekabet gücüne ve ekonomiye etkisi vardır. Ar-Ge sayesinde şu an %60 gibi kapasiteyle çalışan üretim tesislerinin kapasiteleri artacak. Sonuçta, bu artış istihdam üzerine olumlu bir etki gösterecektir.” şeklinde görüşünü dile getirmiştir. Aynı katılımcı “Dışa bağımlılığın azalmasının ekonomiye direkt etkisi olacağı gibi, psikolojik etkisinin de olacağı kesindir.” diye ekleme yapmıştır. Yine aynı katılımcı “Yerelleşme politikaları sayesinde konvansiyonel ilaçta ithalat azalmıştır. Kutu bazında ülkemizde tüketilen her 100 kutu ilaç ürününün 80' i yerli üretime taşınmıştır. Değer bazında ise her 100 liranın 45 lirası yerli ilaç ile karşılanmıştır.” diye eklemiştir.

### **İlaç Ar-Ge Harcamaları ve Yatırımları**

Ulusal ilaç firma katılımcıları firmalarının gelirlerinin yaklaşık %5-6'sını Ar-Ge'ye ayırdıklarını belirtirken, uluslararası ilaç firma katılımcıları ise bu oranın yaklaşık %15-20 arası olduğunu belirtmiştir. Birçok ulusal ilaç firma katılımcısı firmalarının biyobenzer Ar-Ge'sine yatırım yaptığını belirtmiştir. Bu yatırımları ya kendi öz kaynakları ve/veya devlet teşvikleri ile gerçekleştirdiklerini ifade etmişlerdir. Ulusal ilaç firma katılımcılarının çoğu, biyobenzer ilaç Ar-Ge'si için uluslararası firmalarla stratejik ortaklıklar yaparak, teknoloji transferini gerçekleştirdiklerini ya da gerçekleştirilmeyi planladıklarını belirtmiştir. 2020'lerden sonra Türkiye'de biyobenzer ilaç sayısının artması beklenmektedir. Biyobenzer Ar-Ge'si ve üretimine yatırım yapan firmalar, biyobenzerleri sadece Türkiye'de değil, yurtdışında da pazarlamayı hedeflemektedir. İL4 kodlu katılımcı “Düşük fiyat politikaları biyoteknolojik ilaçları etkilediği gibi biyobenzer yatırımcısını da etkiler” diye görüş bildirmiştir. Aynı katılımcı “Global rakipleriniz çok daha büyük bir ölçek için yatırım yapıyorsa, yerli ilaç firmalarının biyoteknolojik ürünleri Türkiye dışında da pazarlaması lazım.” diye görüş belirtmiştir. İL7 kodlu katılımcı “Biyobenzerlerde bir oyuncu olmak istiyorsanız, hücreden başlamak gerekir. Bütün kademeleri anlamak ve deneyim kazanmak gerekiyor.” şeklinde bir ifadede bulunmuştur. İL15 kodlu katılımcı “Biyoteknolojik ürünleri geliştirme durumumuz, yeni molekülü geliştirmekten daha olanaklı.” diye belirtmiştir. İL10 kodlu katılımcı ise “Ar-Ge'ye bütünsel bakmak lazım. Türkiye de bu bakış açısı yok. Ar-Ge'ye proje bazlı olarak bakılıyor. Ar-Ge geniş bir bakış açısı gerektirir.” şeklinde konu ile ilgili düşüncelerini paylaşmıştır.

Katılımcılar, uluslararası ilaç firmalarının birçok hastalığın tedavisi için biyoteknolojik ilaçlar geliştirmekte olduklarını belirtirken, ulusal ilaç firmalarının da kanser, kan hastalıkları, romatizma ve merkezi sinir sistemi gibi belli terapötik kategorilerde biyobenzer ilaçlar geliştirmeyi ve üretmeyi hedeflediklerini ifade etmişlerdir. Uluslararası ilaç firmaları yeni bir Ar-Ge modeli olarak start-up firmalarını alarak, Ar-Ge'ye yatırım yapmayı tercih eder konuma gelmişlerdir.

Bazı uluslararası ilaç firmaları da bölgesel güçlenmek için bazı ülkelerde yerli ilaç firmalarını alarak yatırım yapmaktadırlar. Bu yatırımlara örnek olarak Recordati'nin Yeni İlaç firmasını ve Amgen'inde Mustafa Nevzat ilaç firmasını alması örnek gösterilmiştir.

Araştırmanın nitel safhasından elde edilen bulgular, ulusal ilaç firmalarının yüksek Ar-Ge harcaması gerektiren yenilikçi ilaç Ar-Ge'si yerine, jenerik /eşdeğer ilaç Ar-Ge'sine yoğunlaştıkları ve genelde yeni kombinasyonlar veya yeni formülasyonlar geliştirdiklerini göstermiştir. Canan'ın "Çok uluslu ilaç şirketlerinin ilaç Ar-Ge'si üzerine etkileri" başlıklı Üretim Kongresinde sunduğu çalışmada İspanya, Macaristan, Polonya ve Türkiye örnekleri verilmiştir [7]. Canan bu araştırmasında, ilacın ileri teknoloji içeren sektörler grubuna girdiğini ve Ar-Ge yoğunluğu en yüksek olan sektör olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, Türkiye'deki yerel ilaç şirketlerinin Takipçi Stratejisi (yüksek Ar-Ge harcamaları yapmaktansa, geniş bir alanda yabancı şirketlerden teknoloji alımını hedefleyen strateji) izlediğini, yani yüksek Ar-Ge harcamalarından kaçındıklarını bildirmiştir. Canan'ın bu makalesi bireysel derinlemesine görüşmelerden elde edilen bulguları desteklemektedir [7].

Bu nitel araştırmadan elde edilen bulgulara göre, Türkiye'de bir Ar-Ge kültürü olmadığı gibi, eğitim sisteminin sonucu olarak ta analitik düşünen öğrenciler yetişmemekte ve ilaç Ar-Ge'sinde multidisipliner bir ekip anlayışı bulunmamaktadır. "Tarım, Sağlık ve Ar-Ge" başlıklı makalesinde, Türkiye'de eğitim sisteminin ilköğretimden itibaren sorgulayıcı ve analitik nitelikte olmadığını, genelde ekip çalışmasına yatkın olunmadığını ve multidisipliner bir anlayışın yerleşmemiş olmasını eksik yönlerimiz olarak ifade etmiştir [8]. Tarım'ın makalesinde, Türkiye'de bir Ar-Ge kültürü oluşmadıkça, Ar-Ge ile ilgili ne kadar teşvik verilirse verilsin başarılı sonuç alınamaz şeklinde görüş bildirmiştir [8]. Bu makale de, araştırmadan edilen bulguları desteklemektedir.

Bu nitel araştırmadan elde edilen bulgular, uluslararası ilaç firmalarının Türkiye'de Ar-Ge'nin sadece "GE" sine hizmet ettikleri, diğer bir deyişle sadece klinik araştırma yaptıkları ve bir Ar-Ge merkezi kurmayı düşünmedikleri yönündedir. Ayrıca, elde edilen bulgular bazı uluslararası ilaç firmalarının pazarın cazipliği ve düşük maliyetler nedeni ile Ar-Ge merkezlerini ABD ve AB'den Asya ülkelerine özellikle de Çin'e kaydırmaya başladıklarına dikkat çekmiştir. Pamukçu ve Erdil'in, araştırmalarından elde ettikleri bulgular da molekül düzeyinde araştırmaların hala gelişmiş ülkelerde gerçekleştiği ve küresel eğilim doğrultusunda ilaç geliştirme merkezlerinin ABD ve AB'den gelişmekte olan ülkelere kaydığı şeklindedir [9]. Bu araştırma da bireysel derinlemesine görüşmelerinden elde edilen bulguları desteklemektedir.

Bu nitel araştırmadan elde edilen bulgular, Ar-Ge ve yüksek teknolojinin firmaların ve ilaç endüstrisinin rekabet gücüne etkisinin olduğunu hatırlatan yönde olmuştur. Bayraktutan ve Bıdırdı “Teknoloji ve Rekabetçilik: Temel Kavramlar ve Endeksler Bağlamında Bir Değerlendirme” başlıklı araştırmalarında geleceğin teknolojilerini tasarlayan, teknoloji stratejisini oluşturan, Ar-Ge yapan ve teknoloji geliştirmeye önem veren ülke ve şletmelerin uluslararası piyasalarda rekabet avantajı kazanacaklarını belirtmişlerdir [10]. Bu makale de bireysel derinlemesine görüşmelerinden elde edilen bulguları desteklemektedir.

Yeni bir molekül geliştirmek pahalı, uzun ve riskli bir süreç olduğu için ulusal ilaç firmaları bugüne kadar yeni bir molekül geliştirme gayreti göstermemişlerdir. Türkiye’den yeni bir molekül çıkması günümüz koşullarında imkânsız görölmektedir. Fiyatlandırma politikaları ve kur artışı yatırımcıyı olumsuz olarak etkilemektedir. Devletin savunma ve otomotivde olduğu gibi, yeni molekül Ar-Ge’sine de öncülük etmesi beklenmektedir. Ar-Ge merkezleri Sanayi ve Teknoloji bakanlığından tescilli olan ilaç firmalarının sayısı arttığı halde, ulusal ilaç firmaları katma değeri yüksek ilaç Ar-Ge’si yerine eşdeğer ürün Ar-Ge’sine yoğunlaşmıştır.

Türkiye’de Ar-Ge’nin güçlenebilmesi için öncelikle eğitim sisteminin güçlendirilmesi gerekmektedir. Bugün, Türkiye’deki öğrenciler uluslararası PISA testlerinde okuma, matematik ve bilimde Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ortalamasının altındadır. Türkiye sıralamada ortalarda hatta sonlara doğru yer almaktadır. Türkiye’de Ar-Ge kültürünün yerleşmemiş olması, dünya standartlarında üniversitelerin, araştırma merkezlerinin olmaması, temel bilimlerin zayıf olması, birçok ülkede mevcut olan tematik kümelerin ülkemizde olmaması, girişimci sermaye eksikliği ve sanayi-üniversite iş birliklerinin yeterli olmaması gibi nedenlerden dolayı Türkiye, ilaç Ar-Ge faaliyetlerinde gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkenin gerisinde kalmıştır.

Ar-Ge ekosisteminin paydaşları üniversiteler, araştırma merkezleri, kamu, özel sektör ve girişimcilerdir. Yenilikçilik, bu paydaşların uygun ortam koşullarında birbirleriyle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ekosistemi besleyen ortam koşullarını ise, finansal kaynaklar ve teşvik mekanizmaları, yasal düzenlemeler, eğitim ve insan kaynakları ile yatırım ortamı faktörleri oluşturmaktadır [11].

Türkiye’de etkin bir Ar-Ge ekosistemi oluşturulmalıdır. Bu ekosistem içindeki paydaşlar arasında güçlü bir iletişim ağı kurulması sağlanarak, birlikte çalışmaları teşvik edilmelidir. Kamunun öncülüğünde ulusal ilaç firmalarının bir araya gelmesi ve orijinal biyoteknolojik ilaç geliştirmek için bir konsorsiyum oluşturmaları sağlanabilir. Sonuçta, bu konsorsiyumdan çıkabilecek patentli ürünler sayesinde Türk ilaç sektörünün rekabet gücü artacaktır. Ayrıca, bütün ilgili kurumların üstünde ulusal bir Ar-Ge enstitüsü kurulmalı ve Ar-Ge faaliyetlerinin koordinasyonu bu kurumun öncülüğünde yürütölmelidir. Kamu, orijinal biyoteknolojik ilaç Ar-Ge konusunda kararlı olan ilaç firmalarına daha fazla teşvikler sağlayabilir ve aynı zamanda bu teşviklerin patente dönüşmesi konusunda sıkı bir takip

mekanizması kurabilir. Türkiye'nin biyobenzer ilaçtan orijinal biyoteknolojik ilaca geçebilmesi için stratejik bir yol haritasına ihtiyacı bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği (TOBB) (2008). Türkiye İlaç Sektörü Raporu, TOBB yayınları s. v –vi Ankara. Erişim: 11 Kasım 2017. <https://www.tobb.org.tr/Documents/yayinlar/ilac%20rapor.pdf>.
2. Ersöz, F. (2008). Türkiye ile OECD Ülkelerinin Sağlık Düzeyleri ve Sağlık Harcamalarının Analizi. *İstatistikçiler Dergisi: İstatistik ve Aktüerya*, 1(2), 95-104.
3. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği (AIFD) (2012). Türkiye İlaç Sektörü 2023 Vizyon Raporu, PWS, Türkiye, s.25. Erişim 12 Nisan 2016 [www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2017/03/AIFD-VIZYON-2023-RAPORU.pdf](http://www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2017/03/AIFD-VIZYON-2023-RAPORU.pdf)
4. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV) (2016). İlaç Üretim ve İhracat Ekosistem Raporu, s.14. Erişim 12 Nisan 2018, [https://www.tepav.org.tr/upload/files/1474902833-4.Ilac\\_Uretim\\_ve\\_Ihracat\\_Ekosistemi\\_Raporu.pdf](https://www.tepav.org.tr/upload/files/1474902833-4.Ilac_Uretim_ve_Ihracat_Ekosistemi_Raporu.pdf)
5. OECD (2017). Gross Domestic Spending on R&D. Erişim 12 Mart 2018, <https://data.oecd.org/rd/gross-domestic-spending-on-r-d.htm>
6. Grimes, S., Miozzo, M. (2015). Big Pharma's Internationalization of R&D to China. *European Planning Studies*, 23(9), 1873-1894.
7. Canan, A. (2014). Çok Uluslu İlaç Şirketlerinin Ar-Ge Üzerindeki Etkileri - İspanya, Macaristan, Polonya ve Türkiye Örnekleri. Üretim Ekonomisi Kongresi, 21-22 Mart; 6: İstanbul.
8. Tarım, M. (2016). Sağlık Politikaları ve Ar-Ge", 2016 Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu. Erişim: 1 Ocak 2017, <http://www.sdplatform.com/Dergi/810/Saglik-politikalari-ve-Ar-Ge.aspx>
9. Erdil, E. Pamukcu, T. (2011). Analysing R&D Activities of Foreign Enterprises in Emerging Economies: Lessons from Turkey Paper. Technology Transfer Society Meetings, University of Augsburg, September 21-23, 26-27 Bavaria, Germany.
10. Bayraktutan Y., Bıdırdı H. (2016). Teknoloji ve Rekabetçilik: Temel Kavramlar ve Endekslik Bağlamında Bir Değerlendirme. *Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi*, (8),11.
11. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı (TEPAV) (2015). İlaç Ar-Ge Ekosistemi Hızlandırıcı Araç Seti, s.3. Erişim: 20 Mart 2018, [https://www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2017/04/Ilac\\_ArGe\\_Ekosistemi\\_Hizlandirici\\_Arac\\_Seti.pdf](https://www.aifd.org.tr/wp-content/uploads/2017/04/Ilac_ArGe_Ekosistemi_Hizlandirici_Arac_Seti.pdf)





## ECZACILIK HİZMETLERİNDEN MEMNUNİYETİN BELİRLENMESİ ÇORUM İLİ ÖRNEĞİ

DETERMINING OF SATISFACTION FROM PHARMACY SERVICES CORUM CITY  
SAMPLE

Emrah BİLGENER<sup>1,\*</sup>, Ali ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çorum, Türkiye

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Çorum, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Sağlıkta Dönüşüm Programı sonrasında serbest eczaneler toplumun her kesimine artık sosyal güvence kapsamında eczacılık hizmeti sunmaya başlamıştır. Günümüzde eczaneler, sadece reçete içeriğinin hazırlanıp sunulduğu bir kurumdan ziyade erişilebilirliği, eczacıların eğitimi ve bilgileri ile ilaç veya sağlık danışmanlığı açısından toplumun önemli bir sağlık noktası haline gelmektedir. Bu süreçte hizmeti alan hastaların eczacılık hizmetlerinden memnuniyetleri ölçülerek bir durum değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ölçüm aracı olarak Sakharkar (2015) ve arkadaşları tarafından geliştirilen, Okuyan (2016) ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılan Eczacılık Hizmetleri ile ilgili Hasta Memnuniyeti Anketi (The Patient Satisfaction with Pharmacy Services Questionnaire-PSPSQ 2,0) kullanılmıştır. Ölçek Çorum il merkezinde yaşayan bireylere uygulanmıştır. Örneklem grubuna 445 kişi dâhil edilmiştir. Verilerin analizi için frekans testleri, hipotez ve çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Elde edilen sonuçlara göre, hastaların öğrenim durumu, eczane seçimindeki süreklilik, bakım kalitesi, iletişim ve genel memnuniyet durumları arasında ilişki tespit edilmiştir. Hasta ve eczacı arasındaki iyi iletişimin müşteri/hasta sadakatini olumlu etkileyeceği ve sonucunda kalitenin ve memnuniyetin artacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Eczane, Eczacılık Hizmetleri, Hasta Memnuniyeti, Çorum

### ABSTRACT

**Objective:** After Health Transformation Program, community pharmacies have started to provide pharmaceutical services to all society under social security. Today, pharmacies are becoming an important healthcare point of the community in terms of their accessibility, education and knowledge of pharmacists and medication or health consultancy, rather than a institution where only the prescription's content is prepared and presented. In this process, it was aimed to evaluate the situation of the patients who received the service by

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Emrah Bilgener  
e-mail: emrahbilgener@hitit.edu.tr

*measuring their satisfaction with the pharmaceutical services.*

**Material and Method:** *In study as a measuring tool 'The Patient Satisfaction with Pharmacy Services Questionnaire' (PSPSQ 2.0) was used which developed by Sakharkar (2015) et al. Turkish validity study was conducted by Okuyan (2016) and friends. The scale was applied to individuals living in the city center of Çorum. 445 people were included in the sample. Frequency tests, hypothesis and multiple comparison tests were used for data analysis.*

**Result and Discussion:** *According to the results obtained, the relationship between education level of patients, continuity in the choice of pharmacy, quality of care, communication and general satisfaction were determined. It should be taken into consideration that good communication between patient and pharmacist will positively affect customer / patient loyalty and consequently quality and satisfaction will increase.*

**Keywords:** *Pharmacy, Pharmacy Services, Patient Satisfaction, Çorum*

## GİRİŞ

Sağlık kurumları için müşteri hastalardır. Engiz hasta tanımını; “Hasta bir sağlık kuruluşunun ürettiği ve sunduğu sağlık hizmetlerinden haberdar ve bu hizmetlerden yararlanma fırsatı olan veya daha önce bu hizmetlerden yararlanmış kişilerin tümüdür” şeklinde yapmıştır [1]. Son yıllarda müşteri merkezli hizmet anlayışının benimsenmesi ile sağlık hizmetlerinde de kalite yönetimi ön plana çıkmıştır [2]. Eczacılık hizmeti üreten eczanelerin temel hizmet alanı reçeteli ve reçetesiz olarak sınıflandırılan ilaçları hastalara sunmaktadır. Eczacılar, hastanın kullandığı ilaçların takibi ve değerlendirilmesi, klinik açıdan ilaç etkileşmelerinin tespiti ve hekime bildirilmesi, hastalara sağlık araç-gereçlerinin doğru kullanılışları hakkında bilgilendirme yapılması yanı sıra sağlık sorunları konusunda danışmanlık hizmetlerini de sunmaktadırlar [3]. Eczacılar, insanların sağlık problemleri hakkında başvurdukları sağlık profesyonelleri arasındadır. Kronik hastalıklarda eczacılar yıllarca hastalarını takip etmektedirler ve hastalarına sağlık konularında da bilgi vererek önemli bir eğitici rol üstlenmektedir [4]. Bu nedenle eczacılar, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi hastaları ile kuvvetli iletişimde bulunmak zorundadırlar [5, 6].

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan sağlık hizmeti sunucularının basamaklandırılması hakkındaki 2019/10 sayılı genelge ile 6197 sayılı kanun kapsamında faaliyet gösteren serbest eczaneler 1. Basamak sağlık kuruluşu olarak tanımlanmıştır [7]. Serbest Eczaneler birinci basamak sağlık kuruluşu olarak konumlandırılmalarına rağmen aslında ticari kuruluşlardır. Eczanelerin ticari faaliyet alanları Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmektedir. Resmi gazetede yayınlanan 12 Nisan 2014 tarih ve 28970 sayılı ‘Eczacılar Ve Eczaneler Hakkında Yönetmelik’ ile eczacıların haksız rekabete yol açacak ilan, reklam, kurye ile dağıtım, internetten satış gibi pazarlama faaliyetleri kısıtlanmıştır [8]. İlaç fiyatları da devlet tarafından belirlendiği için serbest eczanelerin temel pazarlama faaliyetlerini kullanmaları kısıtlanmıştır.

İşletmeler değişen şartlara uyum sağlayabilmek için müşteri beklentilerini karşılamak ve varlıklarını sürdürmek zorundadırlar. Satın almış olduğu mal veya hizmetten memnun kalan müşteri, işletmeye karşı sadakatini ve bağlılığını artırmaktadır. Bunun sonucu olarak işletme gelirlerinde artış görülmektedir [9]. Hizmet sektörünün büyümesi ile müşteri memnuniyeti, sadakatinin ve güveni

işletmelerin hizmet kalitesi üzerine çalışmalarını etkilemiştir. İnsanlar gereksinimlerine cevap verecek ürünleri alırlar. Eğer beklentileri karşılanıyorsa bu durum memnuniyet olarak tanımlanır. Ancak, tüm bireylerin beklentileri farklıdır. Beklentilerine cevap aldığı müddetçe insanlar üründen veya hizmetten memnun kalırlar. Artan rekabet koşullarında insanların beklentilerine göre hareket etmek gerekmektedir. Müşteri memnuniyeti psikoloji ile de ilişkilendirilmektedir. Mutlu ve iyi hissedilen bir müşteri işletmeden memnun olarak ayrılmaktadır [10]. Memnun kalan müşterilerin daha fazla ürün satın alma yolunu tercih ettikleri belirlenmiştir. Çünkü işletmenin sunduğu diğer hizmet ve ürünlerden de yararlanmak istemektedirler. İnsanların işletme ile ilgili pozitif düşünceler besleyerek çevresi ile paylaşması işletmenin olumlu bir imaja sahip olmasına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca memnuniyet arttıkça insanların işletmeye olan sadakati artmaktadır [11]. Olumsuz mesaj daha hızlı yayılmaktadır. İnsanlar olumsuz olayları anlatmaya ve paylaşmaya daha meyillidirler [12].

Müşteri memnuniyeti modern pazarlama anlayışının temel amaçlarından biridir. Müşteri memnuniyetinin ve bireysel alternatiflerin artırılması işletmelerin sosyal sorumluluklarının gereğidir [9]. Tıbbi bakım kalitesini değerlendirmede kullanılan kriterlerden birisi olan hasta memnuniyeti ise, sağlık sektöründe modern pazarlama anlayışının temelini oluşturmaktadır [12]. Kovacic ve Denis (2013) tarafından yapılan araştırmada hasta memnuniyetinin önemli unsurları; sağlık hizmetinin erişilebilirliği, profesyonellik ve sağlık hizmet sunucularının davranışları, sağlık kurumlarının organizasyonu ve donanımı olarak ortaya konmuştur [13]. Bu araştırmadan da görüldüğü gibi, hastanın eczaneye erişimi, eczacının ve eczane çalışanlarının davranışları ve eczanenin fiziksel ve donanımsal durumu gibi etmenler memnuniyeti etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Çünkü bu faktörler hastaların memnuniyeti ve sağlık kurumunu tekrar tercih etmesi açısından farklar yaratmaktadır [13]. Bu nedenle Türkiye’de serbest eczacılar son yıllarda eczanelerini büyütme, çalışan sayısını artırmak ve eğitmek, ürün çeşitlerini artırmak, sağlık kuruluşlarının yakınına taşınmak ve daha hızlı hizmet verebilmek için teknolojik yatırımlar yapmak gibi yöntemleri seçmişlerdir. Ayrıca genç ve dinamik yeni eczacılar ile rakip eczane sayısındaki artış ve düşen kârlılık nedeniyle eczacıları eczanelerinde daha fazla zaman geçirmeye, hizmet sunumunda kalite ve hizmet çeşitlerini artırmaya mecbur bırakmıştır. Artık günümüzde eczacılar ilaç ve sağlık danışmanlığı konularını içeren eczacılık hizmetlerinde rekabet etmek zorunda kalmışlardır.

Geçmişte yaşanan tecrübeler, müşteri beklentilerini etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Hizmeti daha önce alan bir müşteri, hiç tecrübesi olmayan bir müşteriye göre daha düşük bir beklentiye sahip olacaktır. Çünkü hizmeti alacağı zaman ne gibi durumlarla karşılaşacağını bilmektedir. Beklentilerin farkında olunması işletme açısından memnuniyetin sağlanması için önemlidir [14]. Müşteri ticari işletmenin, kendisinin iyiliği ve problemlerinin çözülmesi için çaba sarf ettiğini görmelidir. Modern pazarlama anlayışında müşterinin ne talep ettiği daha önemlidir. Bu nedenle müşterinin ne talep ettiğinin bilinmesi işletme için gereklidir. Müşteri ile her zaman iletişim kurarak

talep ve beklentilerini anlanmak ve öğrenmek gereklidir [15]. İletişim sağlık hizmetlerinde de bir kalite unsuru olarak kabul edilmektedir [16]. Birbirinden farklı özelliklere sahip birçok hasta grubuyla etkileşim içinde olan eczacılar; hastaların memnuniyeti ve tedavinin doğru anlaşılıp uygulanabilmesi açısından etkili iletişim yöntemlerini kullanmak durumundadır [17]. Tedavisi ile yakından ilgilenildiğini, gerekli açıklamaların anlaşılır bir şekilde yapıldığını ve kendisi ile iyi bir iletişim kurulduğunu hisseden ve gören hasta aldığı hizmetten memnun kalacak ve ilerleyen süreçte ihtiyaç duyduğu zaman eczacılık hizmeti için tekrar aynı eczaneye müracaat edecektir. Eczacının hastalarının beklentilerinin farkında olması memnuniyetin sağlanmasına yardımcı olacak ve en önemlisi zaman tasarrufu sağlayacaktır.

Sosyal güvenlik kurumlarının birleşerek tek çatı altında toplanmasından sonra serbest eczacılar tüm vatandaşlara artık sosyal güvence kapsamında hizmet vermeye başlamışlardır. Artan iş yükünün yanı sıra, serbest eczacılar eczacılık hizmeti sunumunda kontrol ve inisiyatifleri dışında farklı problemler de yaşamaktadır. Bu problemler hasta memnuniyeti açısından önemlidir. Çünkü, Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile belirlemiş olduğu geri ödeme şartları (kronik ilaç kullanım raporları, ilaç kullanım süreleri, reçete teşhis ve dozaj bilgileri vb.), muayene ücreti, jenerik ilaç fiyat farkı, reçete kutu katkı payı, ithal ilaçlara ulaşım sıkıntısı gibi nedenlerin eczacılık hizmetinden beklenen memnuniyeti etkilediği düşünülmektedir. Eczacılık hizmetleri ile ilgisi olmayan bu bürokratik problemleri çözmek eczacıların sorunu haline gelmiştir. Eczacılar ilaç ve sağlık danışmanlığı hizmeti sunumunun yanında taraf olmadıkları halde bu alanlarda da hastalara hizmet vermek ve problemin çözümünde taraf olmak zorunda kalmışlardır. Gerçekleştirilen bu çalışmada birçok farklı etkileyici faktörleri içeren eczacılık hizmetlerinden hastaların memnuniyetinin ölçülerek bir durum değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, yüz yüze görüşme tekniği ile saha çalışması yapılmıştır. Ölçüm aracı olarak, Sakharkar [18] ve arkadaşları tarafından geliştirilen, Okuyan ve arkadaşları [19] tarafından Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılan 'Eczacılık Hizmetleri ile ilgili Hasta Memnuniyeti Anketi' (The Patient Satisfaction with Pharmacy Services Questionnaire-PSPSQ 2,0) kullanılmıştır. Araştırma uygulaması için Hitit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli araştırma izni alınmıştır (Karar No. 2018-53). Ölçek Çorum il merkezinde yaşayan bireylere 01.09.2018-31.03.2019 tarihleri arasında uygulanmıştır. Araştırmaya katılan bireylerin yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmış ve Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır. Çalışmanın evreni Çorum merkez nüfusu olan 294.807 kişiden oluşmaktadır. Bu sayıdaki bir evrenden alınması gereken minimum örneklem sayısı 383,70 kişidir. Araştırma yapılırken örneklem sayısı yüksek tutulmaya çalışılmış, toplam 500 anket dağıtılmıştır. Dağıtılan anketlerden uygun / hatasız şekilde doldurulan 445 anket

çalışmada kullanılmış, 55 anket hatalı veya eksik doldurulmuş olması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Örneklem hesaplamasında aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$n = \frac{no}{1 + no/N}$$

$$no = \frac{t^2 \cdot s^2}{d^2}$$

Bu formülde N evren büyüklüğünü, n örneklem büyüklüğünü, t tablo z değerini (0,05 için 1,96), s evren için tahmin edilen standart sapma değerini (0,5), d kabul edilebilir sapma toleransını (0,05) göstermektedir [20]. Bu formüle göre örneklem büyüklüğü aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$no = \frac{1,96^2 \cdot 0,5^2}{0,05^2} = 384,16$$

$$n = \frac{384,16}{1 + 384,16/294,807} = 383,70$$

Verilerin analizinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Analiz aşamasında ölçek geçerliliği için faktör analizi yapılmış, güvenilirlik için Cronbach's Alpha değeri hesaplanmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı veriler için frekans analizleri yapılmış, bulgular sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hipotez testlerinde ise, bağımsız örneklerde 't' testi ile tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunan değişkenlerde farkın kaynağının belirlenmesi için Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için korelasyon analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için ise sırasıyla herbir alt faktörün bağımlı değişken olarak tasarlandığı doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır.

Sakharkar ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan çalışmada ölçeğin son şekli 20 soru içerecek şekilde oluşturulmuştur. Orijinal ölçek; Bakım Kalitesi, Hasta Eczacı İlişkisi, Genel Memnuniyet olmak üzere üç alt faktörlü şekilde oluşturulmuştur. Ölçeğin güvenilirlik düzeyi (Cronbach's alpha) ölçek genelinde 0,98; alt faktörlerde ise bakım kalitesi 0,96; eczacı hasta ilişkisi 0,96 ve genel memnuniyet 0,88 olarak belirlenmiştir. Okuyan ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında da orijinal ölçeğe uygun şekilde üç faktörlü yapı varlığını korumuş ve ölçek güvenilirliği 0,96 olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmada elde edilen bulgulara göre, Sakharkar vd. (2015) ile Okuyan vd. (2016) tarafından yapılan çalışmalara uyumlu şekilde ölçeğin üç alt faktöre ayrıldığı tespit edilmiştir. Faktör analizi sonuçlarına göre ölçeğin üç alt faktöre ayrıldığı görülmektedir. 1-9. sorular “Bakım Kalitesi”, 10 - 16. sorular “Hasta Eczacı İlişkisi”, 17-20. sorular “Genel Memnuniyet” alt faktörleri altında yer almaktadır. Ölçek güvenilirliği 0,897; alt faktörlerin güvenilirliği ise bakım kalitesi 0,810; hasta eczacı ilişkisi 0,904 ve genel memnuniyet 0,862 olduğu belirlenmiştir. Mevcut olan üç faktörlü yapıda varyansın % 65,043’ü açıklanmaktadır. Elde edilen analiz sonuçlarına göre ölçek orijinaline ve geçerlilik güvenilirlik çalışmasındaki yapıya uyumlu şekilde kullanılmıştır.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmada, araştırma grubunun demografik özellikleri ile eczacılık hizmetini kullanım alışkanlıklarına dair değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre demografik özelliklere göre eczacılık hizmetlerinden memnuniyet düzeylerinin farklılaştığı tespit edilmiştir.

Araştırmada, demografik değişkenler olarak cinsiyet, yaş, öğrenim durumu, medeni durum, aylık gelir, kronik hastalık sayısı ve ilaç alınan eczane verileri kullanılmıştır. Araştırma grubunun demografik özelliklerine göre dağılımı, Tablo 1’de görülmektedir. Araştırmaya katılanların %57,3’ü erkek ve %47,7’si kadındır [Tablo 1].

Yapılan analizlerde araştırma grubunun medeni durum ile bakım kalitesi alt faktörü ( $p=0,619$ ), hasta eczacı ilişkisi alt faktörü ( $p=0,441$ ), genel memnuniyet alt faktörü ( $p=0,930$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Araştırma grubunun kronik hastalık durumları ile bakım kalitesi alt faktörü ( $p=0,265$ ), hasta eczacı ilişkisi alt faktörü ( $p=0,651$ ), genel memnuniyet alt faktörü ( $p=0,881$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Cinsiyet, yaş, eğitim durumu, aylık gelir ve ilaç alınan eczane değişkenleri ile ölçeğin alt faktörleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1:** Demografik Özellikler

Değişkenler	Alt Değişkenler	Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	255	57,3
	Kadın	190	42,7
	Toplam	445	100,0
Yaş	18-30	255	57,3
	31-50	130	29,2
	51-70	50	11,2
	70 üzeri	10	2,2
	Toplam	445	100,0
Eğitim Durumu	İlköğretim	87	19,6
	Ortaöğretim	39	8,8
	Lise	115	25,8
	Üniversite	204	45,8
	Toplam	445	100,0
Medeni Durum	Evli	203	45,7
	Bekar	242	54,3
	Toplam	445	100,0
Aylık Gelir (Türk Lirası)	0-2000	281	63,1
	2000-4000	128	28,8
	4000 üzeri	36	8,1
	Toplam	445	100,0
Kronik Hastalık Sayısı	0	347	78,0
	1	64	14,4
	2	23	5,2
	3	9	2,0
	4 üzeri	2	,4
	Toplam	445	100,0
İlaç alınan eczane	Sürekli aynı eczaneye giderim	116	26,1
	Sürekli gittiğim birkaç eczane var	152	34,2
	En yakın eczaneden alırım, sürekli gittiğim bir eczane yok	177	39,8
	Toplam	445	100,0

**Tablo 2:** Cinsiyet Durumuna Göre Ölçeğin Alt Faktörlerinden Alınan Puanların Dağılımı

	Cinsiyet	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	t	p
Bakım kalitesi	Erkek	255	28,5461	7,88077	-1,043	0,298
	Kadın	190	29,3276	7,73688		
Hasta eczacı ilişkisi	Erkek	255	18,7810	6,35588	-2,080	<b>0,038</b>
	Kadın	190	20,0128	5,93762		
Genel memnuniyet	Erkek	255	11,1206	3,49126	-1,003	0,316
	Kadın	190	11,4421	3,13422		

Cinsiyet durumu ile bakım kalitesi ve genel memnuniyet alt faktörleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Cinsiyet durumu ile hasta eczacı ilişkisi arasında anlamlı fark görülmüştür. Fark incelendiğinde kadınların ortalamasının erkeklerin ortalamasından daha yüksek olduğu belirlenmiştir [Tablo 2].

**Tablo 3:** Yaş Durumuna Göre Ölçeğin Alt Faktörlerinden Alınan Puanların Dağılımı

Alt Faktörler	Yaş	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	F	p
Bakım kalitesi	18-30	255	29,7613	7,27278	3,610	<b>0,013</b>
	31-50	130	28,2510	8,36803		
	51-70	50	26,0475	8,40917		
	70 üzeri	10	28,7375	7,96639		
Hasta eczacı ilişkisi	18-30	255	19,2880	6,50438	0,245	0,865
	31-50	130	19,5857	5,82047		
	51-70	50	18,7057	5,83719		
	70 üzeri	10	19,1714	5,52906		
Genel memnuniyet	18-30	255	11,6020	3,29271	2,517	0,058
	31-50	130	10,9154	3,42918		
	51-70	50	10,3850	3,36254		
	70 üzeri	10	11,3000	2,48272		

Yaş durumuna ile hasta eczacı ilişkisi ve genel memnuniyet alt faktörleri arasında anlamlı fark bir fark görülmezken, yaş durumu ile bakım kalitesi alt faktörü arasında anlamlı bir fark görülmüştür [Tablo 3]. Çoklu karşılaştırma amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre 18-30 yaş aralığındaki kişilerin ortalamasının 51-70 yaş aralığında olanların ortalamasından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [Tablo 3]. Yaşı daha genç olanların bakım kalitesine daha çok önem verdikleri, yaş ilerledikçe bakım kalitesine dair önemin azaldığı şeklinde yorumlanabilir. 51-70 yaşa sahip kişilerin, muhtemelen kronik ve yaşa bağlı hastalıklarının fazla olduğu, birden fazla miktarda ilaç ve dolayısıyla eczacılık



hizmeti kullandıkları düşünüldüğünde bakım kalitesine dair değerlendirmelerinin rutin hale gelmiş olduğundan, aldıkları hizmeti yeterli gördükleri düşünülebilir.

**Tablo 4:** Eğitim Durumuna Göre Ölçeğin Alt Faktörlerinden Alınan Puanların Dağılımı

Alt Faktörler	Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	F	p
Bakım Kalitesi	İlköğretim	87	25,7687	7,87476	6,705	<b>0,000</b>
	Ortaokul	39	27,8622	7,78625		
	Lise	115	29,8228	7,49755		
	Üniversite	204	29,8695	7,66456		
Hasta Eczacı İlişkisi	İlköğretim	87	18,4499	5,33543	2,320	0,075
	Ortaokul	39	18,0733	5,08318		
	Lise	115	20,4186	5,92916		
	Üniversite	204	19,2815	6,79980		
Genel Memnuniyet	İlköğretim	87	10,2701	3,10575	7,463	<b>0,000</b>
	Ortaokul	39	9,7500	3,16384		
	Lise	115	11,7696	3,21611		
	Üniversite	204	11,6789	3,39151		

Yapılan analizlerde araştırma grubunun eğitim durumları ile bakım kalitesi alt faktöründe ve genel memnuniyet alt faktöründe istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir, eğitim durumları ile hasta eczacı ilişkisi alt faktöründe istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir [Tablo 4].

Çoklu karşılaştırma amacıyla yapılan Tukey HSD testi ile elde edilen sonuçlara göre, bakım kalitesi alt faktöründe lise ve üniversite mezunu katılımcıların ortalamalarının ilköğretim mezunu katılımcılardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel memnuniyet alt faktöründe ise lise ve üniversite mezunu katılımcıların ortalamalarının ilköğretim ve ortaokul mezunu katılımcılardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [Tablo 4]. Bu sonuçlara göre öğrenim durumunun hasta eczacı ilişkisi ve bakım kalitesi ile ilişkili olduğu ve öğrenim düzeyi daha yüksek olan katılımcıların bakım kalitesinin ve genel memnuniyet düzeyinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Öğrenim düzeyi yüksek hastalar ile yükseköğrenim görmüş olan eczacıların iletişiminin daha iyi olduğu düşünülebilir. Bunun bir sonucu olarak daha iyi hizmet almak ve hizmet alacağı yeri daha iyi seçmek söz konusu olabilir. Çünkü eğitim düzeyi arttıkça sağlık okuryazarlığı artmaktadır [21]. Ayrıca yükseköğrenim düzeyine sahip hastaların sağlık okuryazarlığına ilişkin alt yapısı daha iyi olduğu için eczanelerdeki hizmetleri daha iyi algılayarak daha yüksek fayda ve memnuniyet sağlayacakları da düşünülebilir.

**Tablo 5:** Aylık Gelir Durumuna Göre Ölçeğin Alt Faktörlerinden Alınan Puanların Dağılımı

Alt Faktörler	Gelir Durumu (TL)	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	F	p
Bakım kalitesi	0-2000	281	28,3688	7,40552	2,289	0,103
	2000-4000	128	29,3867	8,39768		
	4000 üzeri	36	31,0660	8,56037		
Hasta eczacı ilişkisi	0-2000	281	18,6594	6,07817	5,066	<b>0,007</b>
	2000-4000	128	20,0871	6,01880		
	4000 üzeri	36	21,5873	7,09394		
Genel memnuniyet	0-2000	281	11,2073	3,37036	0,593	0,553
	2000-4000	128	11,2051	3,38658		
	4000 üzeri	36	11,8403	2,99234		

Aylık gelir durumu ile bakım kalitesi ve genel memnuniyet alt faktörlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Aylık gelir durumu ile hasta eczacı ilişkisi alt faktörü arasında anlamlı fark tespit edilmiştir [Tablo 5]. Çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre geliri 0-2000 TL arası olanların ortalamasının geliri 4000 TL ve üzeri olanlardan daha düşük olduğu görülmüştür [Tablo 5]. Bu durum, artan gelir düzeyi ile kişilerin bilgi seviyesinin ve yaşam kalitesinin yükselmiş olacağı varsayılarak eczacılık hizmetlerinden yararlanırken daha fazla beklentiler ile iletişime daha açık oldukları şeklinde yorumlanabilir.

Yapılan analizlerde araştırma grubunun sürekli gidilen eczane durumları ile bakım kalitesi, hasta eczacı ilişkisi ve genel memnuniyete alt faktörleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir [Tablo 6]. Çoklu karşılaştırma test sonuçlarına göre her üç alt faktörde de sürekli aynı eczaneye giden katılımcıların ortalamalarının sürekli gittiği eczane olmayıp en yakın eczaneden ilaçlarını aldığını belirtenlerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [Tablo 6]. Bu sonuç, sürekli aynı eczaneden ilaç hizmeti almanın eczacı ile hasta arasındaki ilişkiyi ve sadakati geliştirdiği için eczacının daha iyi hizmet vermesini sağladığı şeklinde yorumlanabilir. Çünkü müşteriler mal ve hizmetlerinden memnun oldukları işletmelere derin bir bağ ile bağlanmaktadır [22].

**Tablo 6:** Sürekli Gidilen Eczane Durumuna Göre Ölçeğin Alt Faktörlerinden Alınan Puanların Dağılımı

Alt Faktörler	Sürekli Gidilen Eczane	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	F	p
Bakım Kalitesi	Sürekli aynı eczaneye giderim	116	31,5151	8,36543	10,177	<b>0,000</b>
	Sürekli gittiğim birkaç eczane var	152	28,5625	7,52596		
	En yakın eczaneden alırım, sürekli gittiğim bir eczane yok	177	27,4251	7,29225		
Hasta Eczacı İlişkisi	Sürekli aynı eczaneye giderim	116	20,9039	6,36538	8,046	<b>0,000</b>
	Sürekli gittiğim birkaç eczane var	152	19,5855	6,36617		
	En yakın eczaneden alırım, sürekli gittiğim bir eczane yok	177	18,0210	5,69573		
Genel Memnuniyet	Sürekli aynı eczaneye giderim	116	12,0474	3,52505	6,022	<b>0,003</b>
	Sürekli gittiğim birkaç eczane var	152	11,3257	3,36618		
	En yakın eczaneden alırım, sürekli gittiğim bir eczane yok	177	10,6822	3,10076		

Ölçeğin alt faktörleri arasında yapılan korelasyon analizine göre, bakım kalitesi ile hasta eczane ilişkisi ve genel memnuniyet alt faktörleri arasında ve hasta eczacı ilişkisi ile genel memnuniyet alt faktörleri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir [Tablo 7]. Bu durum, hasta ile eczacı arasındaki ilişkinin, bakım kalitesinin ve genel memnuniyet düzeyinin birbirini etkileyerek artışa sebep olduğu şeklinde yorumlanabilir.

**Tablo 7:** Ölçeğin Alt Faktörleri Arasındaki İlişkiye Yönelik Korelasyon Analizi

Alt Faktörler		Bakım kalitesi	Hasta Eczacı İlişkisi	Genel Memnuniyet
Bakım Kalitesi	r	1		
	p			
Hasta Eczacı İlişkisi	r	0,655**	1	
	p	0,000		
Genel Memnuniyet	r	0,656**	0,669**	1
	p	0,000	0,000	

**Tablo 8:** Ölçek Alt Faktörlerine Yönelik Çoklu Doğrusal Regresyon Analizleri

Model	Standardize Edilmemiş Katsayılar		Standart Katsayılar	t	R	R <sup>2</sup>	F	p	Durbin-Watson	
	B	Std. Hata	Beta							
1*	Sabit Değer	8,914	0,957		0,719	0,517	236,250	0,000	1,710	
	Hasta Eczacı İlişkisi	0,495	0,056	0,393						8,883
	Genel Memnuniyet	0,924	0,103	0,395						8,931
*Bağımlı değişken: Bakım kalitesi										
2**	Sabit Değer	1,884	0,818		0,725	0,526	245,028	0,022	2,104	
	Bakım Kalitesi	0,266	0,039	0,342						6,851
	Genel Memnuniyet	0,817	0,092	0,443						8,880
** Bağımlı değişken: Hasta Eczacı İlişkisi										
3***	Sabit Değer	2,207	0,430		0,726	0,527	245,798	0,000	1,884	
	Bakım Kalitesi	0,165	0,0219	0,387						8,931
	Hasta Eczacı İlişkisi	0,221	0,023	0,411						9,476
*** Bağımlı değişken: Genel memnuniyet										

Ölçek alt faktörlerinin birbirleri üzerindeki etkisinin belirlenmesi için yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre; Bakım kalitesi alt faktörünün bağımlı değişken olarak alındığı modelde diğer değişkenlerin etkisi olmadan bakım kalitesinin 8,914 düzeyinde olduğu, hasta eczacı ilişkisi alt faktöründeki bir birim artışın bakım kalitesi üzerinde 0,495 düzeyinde artışa yol açtığı, genel memnuniyet alt faktöründeki bir birimlik artışın ise bakım kalitesi alt faktörü üzerinde 0,924 düzeyinde bir artışa sebep olduğu belirlenmiştir. Hasta eczacı ilişkisi alt faktörünün bağımlı değişken olarak alındığı modelde diğer değişkenlerin etkisi olmadan hasta eczacı ilişkisinin 1,884 düzeyinde olduğu, bakım kalitesi alt faktöründeki bir birim artışın hasta eczacı ilişkisi üzerinde 0,266 düzeyinde artışa yol açtığı, genel memnuniyet alt faktöründeki bir birimlik artışın ise hasta eczacı ilişkisi alt faktörü üzerinde 0,817 düzeyinde bir artışa sebep olduğu belirlenmiştir. Genel memnuniyet alt faktörünün bağımlı değişken olarak alındığı modelde diğer değişkenlerin etkisi olmadan genel memnuniyetin 2,207 düzeyinde olduğu, bakım kalitesi alt faktöründeki bir birim artışın genel memnuniyet üzerinde 0,165 düzeyinde artışa yol açtığı, hasta eczacı ilişkisi alt faktöründeki bir birimlik artışın ise genel memnuniyet ilişkisi alt faktörü üzerinde 0,221 düzeyinde bir artışa sebep olduğu belirlenmiştir [Tablo 8]. Çoklu regresyon analizi sonuçlarına göre alt faktörlerin birbiri üzerinde etkili olduğu, herhangi bir alt faktöre ilişkin düzeyin yükseltilmesi için diğer alt faktörlerin de geliştirilmesinin gerekli ve yararlı olduğu söylenebilir.

Korelasyon ve regresyon sonuçlarının bir arada değerlendirilmesiyle iletişim, bakım süreci ve memnuniyet arasındaki ilişki net olarak ortaya çıkmaktadır. Hastanın eczacılık hizmetinden sağlayacağı fayda öncelikle hizmetin kalitesinden yani hastanın sağlık sorununun giderilmesinden geçmektedir. İyi iletişim ile kaliteli bakım iyi eczacılık hizmeti sağlanmakta ve neticesinde memnuniyet artmaktadır.

Yapılan bir çalışmada hastaların çoğu (%93, 6) eczane müracaatlarının genel amacını ilaç satın almak olarak belirtmişlerdir [17]. Bu nedenle, hastalarıyla iyi iletişim geliştirerek, ilaçlarını en doğru şekilde kullanmalarını sağlamak eczacıların öncelikli amacıdır [23]. Eczacılık hizmetlerinin toplum açısından en önemli özelliği tedaviden en iyi sonucun alınması için hastaların kullandıkları ilaçları güvenli, bilinçli, uygun doz ve zamanda kullanmalarını sağlamaktır.

‘Sağlık Hizmeti Sağlayıcıları ve Sistemleri Hastane Tüketici Değerlendirmesi’ (HCAHPS) ölçeği ile yapılan başka bir çalışmada hemşirelerin ve hekimlerin hastalarla iletişimi, hastane personelinin hasta ihtiyaçlarına gösterdiği ilgi, hastanın acısının nasıl giderildiği, kullanılan ilaçlar hakkında açıklanması, taburcu olurken kritik bilgilerin verilip verilmediği, hasta odalarının temizliği ve sükûneti vb. faktörlerin tedavi başarısını etkilediği düşünülmüştür [24]. Bu nedenle hastanın eczaneden ve eczacıdan duyacağı memnuniyetin tedavi başarısını artıracacağı düşünülmektedir.

Eğitim seviyesinin artması ile insanların hastalıklar ve ilaçlar hakkında bilinçlenmesi, hastaların beklentilerinin artması, sosyal medya ve internet ortamlarında bilgi kirliliğinin oluşması eczacılık hizmetlerinin önemini artırmaktadır. Bu gibi olumlu ve olumsuz gelişmeler nedeniyle eczacılar verdikleri bilginin hastanın seviyesine uygun olup olmadığından emin olmalıdır [25]. İletişim sağlık bakımında kalite göstergeleri arasında yer aldığından eczacıların iyi iletişim becerilerine sahip olmaları gerekmektedir.

Ayrıca eczacılar hastalarının cinsiyet, gelir durumu eğitim düzeyi gibi sosyo-demografik özelliklerini de dikkate almalıdırlar. Çünkü yapılan bir araştırmada sosyo-demografik özellikler eczacılık hizmetlerinde hasta memnuniyeti ile belirgin şekilde ilgili olduğu tespit edilmiştir [26].

Sonuç olarak elde edilen bulgular ışığında çalışmaya dâhil edilen örneklem içerisinde;

- Kadınlar erkeklere göre eczacılık hizmetlerinden daha yüksek memnuniyete sahiptirler
- Yaşı genç olanlar (18-30) eczacılık hizmetlerinde bakım kalitesine daha çok önem vermektedirler
- Eğitim seviyesi arttıkça bakım kalitesinden memnuniyet artmaktadır.
- Gelir düzeyi arttıkça eczacılık hizmetlerinden genel beklenti artmaktadır.
- Sürekli aynı eczanenin tercih edilmesi genel memnuniyetin artmasını sağlamaktadır.
- Eczacı-hasta ilişkisi arttıkça bakım kalitesi ve genel memnuniyet artmaktadır.

Eczacılık hizmetlerinde kalitenin artırılması, hasta ve hasta yakınlarının eczacılık hizmetlerinden memnun olmaları için; eczacının sıkı bir iletişim ortamı oluşturulması, müşteri/hasta sadakatinin sağlanması gerekmektedir. Doğal olarak eczacılık hizmetlerine ilişkin pazarlama

kısıtlamaları içinde olan eczacıların ancak iletişim kanallarının güçlenmesi ile doğru mesajları hastalarına iletmeleri mümkündür. Fiyat ve reklam rekabeti olmayan eczacılar aslında müşterileri olan hastaları iyi analiz ederek ihtiyaçlarını karşılama yolunu tercih etmelidirler. İlgi ve güler yüz göstererek problemlerini çözmelidirler. Çünkü eczaneye başvuran her hasta veya hasta yakını ciddi veya hafif bir rahatsızlık olsun yaşanan bu olumsuz durumdan dolayı sağlıklı bir iletişim kurmakta sıkıntı yaşayabilmektedir. Eczacı, hasta veya hasta yakınının ihtiyaçlarını anlamalı ve hastalığı iyileştirecek çözümleri üretmeli ve sunmalıdır. Gelişen ve değişen bu süreçte eczacıların meslek içi eğitimlerle bilimsel bilgilerinin güncel tutulması ve kişiler arası iletişim eğitimleri daha iyi hizmet vermelerini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Engiz, O. (1997). Sağlık hizmetlerinde hasta tatmini hastane yöneticiliği, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd., İstanbul, 61-87
2. Yılmaz, M. (2001). Sağlık bakım kalitesinin bir ölçütü: hasta memnuniyeti. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 5 (2), 69-74
3. Eraslan, Z.B., Şar, S. (2005) Sürekli Mesleki Eğitimin Serbest Eczacılıkta Önemi Üzerinde Bir Çalışma. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 34 (4), 263-285
4. Özçelikay, G., Çok, F. (1997). Ankara'daki eczacıların aids konusunda bilgi düzeyleri ve eğitim gereksinimleri. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 26 (1), 13-21
5. Şirin, S.R., Vatanartıran, S. (2014). PISA 2012 Değerlendirmesi: Türkiye İçin Veriye Dayalı Eğitim Reformu Önerileri. Yayın no: TÜSİAD-T/2014-02/549.
6. Kansanahoa, H., Isonen-Sjölund, N., Pietila, K., Airaksinen, M., Isonen, T. (2002). Patient counselling profile in a Finnish pharmacy. Patient Education and Counseling, 47, 77-82
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, 'Sağlık Hizmeti Sunucularının Basamaklandırılması Hakkında Genelge, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sayı: 2019/10, Erişim Adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/30975,tara0006pdf.pdf?0>.
8. 'Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelik', Resmi gazete, 12/04/2014, 28970
9. Midilli, Ö. (2011). Hizmet Sektöründe Müşteri Memnuniyetinin Pazarlamaya Etkisi, Kadir Has Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek lisans Tezi, s.36
10. Bulut, Y. (2011). Otellerde müşteri memnuniyeti ve bir uygulama örneği. Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi, 4 (18), 390-403
11. Baytekin, P. (2005). Toplam Kalite Hedefinde Müşteri Memnuniyetinden Müşteri Sadakatine. Yeni Düşünceler Dergisi, 1 (1), 41-52
12. İslamoğlu, A., Altunışık R. (2007) Satış ve Satış Yönetimi, Sakarya Yayıncılık, Adapazarı, s.19

13. Kovacic, N., Klapan, D. (2013). Quality management in healthcare industry: Interdisciplinary management research. Josip Juraj Strossmayer University of Osijek Faculty of Economics, 9, 227-238
14. Sandıkçı, M. (2007). Müşteri memnuniyeti ölçülmesi ve sandıklı hüdai kaplıcası'nda bir alan araştırması. Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 9 (11), 39-53
15. Özgüven, N. (2008). Hizmet Pazarlamasında Müşteri Memnuniyeti ve Ulaştırma Sektörü Üzerinde Bir Uygulama, Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, s. 663
16. Hargie, O.D.W., Morrow, N.C., Woodman, C. (2000). Pharmacists' evaluation of key communication skills in practice. Patient Education and Counseling, 39, 61-70.
17. Aksu B., Yeğen G., Yeşilada A. (2019) Eczacı-Hasta İletişimi Konusunda İstanbul İli Anket Çalışması, Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 43 (1), 28-43.
18. Sakharkar, P., Bounthavong, M., Hirsch, J.D., Morello, C.M., Chen, T.C., Law, A.V. (2015). Development and validation of PSPSQ 2.0 measuring patient satisfaction with pharmacist services. Research in Social and Administrative Pharmacy, 11 (4), 487-498
19. Okuyan, B., Hücum, H., Sancar, M., Ay P., İzzettin F. (2016). Kronik hastalarda hasta odaklı eczacılık hizmetleri ile ilgili memnuniyet anketinin türkçe validasyonu. Clinical and Experimental Health Sciences, 6 (4), 150-154
20. Gürbüz, S., Şahin, F. (2016). Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemler, 3. Baskı, Seçkin Yayıncılık, Ankara, s.131
21. Davis, T.C., Michielutte, R., Askov, E.N., Williams, M.V., Weiss, B.D. (1998). Practical assessment of adult literacy in health care. Health Education and Behavior, 25, 613-624.
22. Öz, Ö. (2006). Birebir Pazarlamada Müşterilerin Sadakat Göstergelerinin İncelenmesi: Örnek Bir Firmada Araştırma. Akdeniz Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, s.3
23. Van Wijk, BLG., Klungel, O.H., Heerdink, E.R., de Boer, A. (2005). Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: A systematic review. Annals Pharmacotherapy, 39, 319-328.
24. Farley, H., Enguidanos, E.R., Coletti C.M., Honigman, L., Mazzeo, A., Pinson ,T.B., Reed, K., Wiler, J.L. (2014). Patient satisfaction surveys and quality of care: An information paper. Annals of Emergency Medicine, 64 (4), 351-357
25. Lyra, D.P., Rocha, C.E., Abriata, J.P., Gimenes, F.R.E., Gonzalez, M.M., Pelá, IR. (2007). Influence of pharmaceutical care intervention and communication skills on the improvement of pharmacotherapeutic outcomes with elderly brazilian outpatients. Patient Education and Counselling, 68 (2), 186-192
26. Lee, S., Godwin, O.P., Kim, K., Lee, E. (2015). Predictive factors of patient satisfaction with pharmacy services in south korea: A crosssectional study of national level data. PLoS ONE, 11 (10), 1-9



## İLAÇTA PATENT VE SAĞLIĞA ERİŞİM HAKKI

### PHARMACEUTICAL PATENTS AND RIGHT TO HEALTH

Hatice ERSÖZ SEÇER<sup>1\*</sup>, Sevgi ŞAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Türk Patent ve Marka Kurumu, Yenimahalle, ANKARA

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, Tandoğan,  
ANKARA

#### ÖZ

**Amaç:** İlaç, patente konu olan bir buluş olarak değerlendirildiğinde, sağlık ve ilaca ulaşmanın önemi düşünüldüğünde diğer buluşlardan ayrılmaktadır. Sağlık hakkı temel insanlık haklarımızdan biriyken patent ise fikri mülkiyet haklarının olmazsa olmazlarından. Patent, verdiği tekel olma hakkı aracılığıyla buluş sahibini ödüllendirmekte, yaratıcılığı ve keşfi teşvik ettiği düşünülmekte olduğu için patentli bir ürünün fiyatı da yüksek olmaktadır. Bugün dünyada milyonlarca insan patent koruması altındaki ilaçlara yüksek fiyatlarından ötürü ulaşamamakta ve temel hak olan sağlık hakkından mahrum kalmaktadır. Bu derlemede sağlık hakkı ile patent hakkı arasında yaşanan çatışma ve çözüm yollarına ilişkin durumun ortaya konulması amacıyla yürütülen politikalar ve yaklaşımlar açıklanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık hakkı ve patent hakları arasındaki sorunların ve çözümlerin belirlenip derlenmesi için, sağlık bilimleri ve hukuk alanındaki veri tabanlarından yararlanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Patent sisteminin maliyetinin dünyadaki tüm ülkelerin vatandaşları tarafından paylaşıldığı ancak, faydasının ağırlıklı olarak gelişmiş ülke vatandaşlarının küçük bir kısmına yarar sağladığı bilinmektedir. Sağlık hakkı ile fikri mülkiyet hakkı arasında yaşanan çatışmanın kaynağında, patent hakkının ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesi yatmaktadır. Ekonomik ve ticari bir hak olan patent hakkının Ticaretle Bağlantılı Fikri Mülkiyet Anlaşması (TRIPs) ile ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesi ile birlikte sağlık ve temel ilaçlara erişim hakkının korunmasında kamu kurum ve kuruluşlarını hukuki düzenlemeleri oldukça önemlidir. Patent korumasının sağlığa erişim hakkına engel teşkil etmemesi için patentli ilacın karşılanmasında ilaçlarla ilgili düzenleyici kurum ve kuruluşlara oldukça önemli görevler düşmektedir. Zorunlu lisans ve paralel ithalata ilişkin düzenlemeler bu konuda örnek gösterilebilir. Devlet, teknolojiyi geliştirmek için, patent korumasının rolü ile kamu yararı arasında dengeleyici politikalar izlemelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç, patent, sağlığa erişim

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Hatice Ersöz Seçer  
e-mail: haticeersozsecer@gmail.com



**ABSTRACT**

**Objective:** *Drugs, being a patentable invention and considering the importance of accessing to health and itself, are distinguished from other inventions. Health is a fundamental human right and patent protection is one of the intellectual property rights. Because the patent rewards the inventor with the right to be a monopoly and is thought to encourage creativity and further inventions, so the price of a patented product is high. Today, millions of people in the world are unable to access pharmaceuticals under patent protection due to their high prices and are deprived of their basic right to health. In this review, approaches to the conflict between patent rights and right to health and the policies pursued regarding the subject are explained.*

**Material and Method:** *The databases in the health sciences and law field were used to evaluate the policies and approaches carried out in order to reveal the situation related to conflict and solution paths between right to health and patent rights.*

**Result and Discussion:** *The cost of the patent system is shared by the citizens of all countries of the world, but only small portions of the citizens of developed countries enjoy the benefits of the patent system. The source of the conflict between the right to health and intellectual property rights lies in the extension of the patent rights to include pharmaceuticals. With the extension of the patent right which is an economic and commercial one to include medicines with the Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPs), the legal regulations of public institutions and organizations on the right to health and access to essential medicines are of great importance. In order to ensure that patent protection does not interfere with the right to health pharmaceutical regulatory authorities and organizations play a significant role in providing a patented drug. The regulations on compulsory licenses and parallel imports are examples of this. The state should pursue balancing policies between the role of patent protection and the public interest to improve technology.*

**Keywords:** *drug, patent, right to health*

**GİRİŞ**

Sağlık hakkı temel insanlık haklarımızdan biridir. Patent ise buluşun sahibine sınırlı süre üretme, satma ihraç etme gibi tekel hakkı sağlayan bir fikri mülkiyet hakkıdır. Patent hakkı, temel ilaçlara erişim hakkından daha eski, ancak önemi temel ilaçlar gibi yirminci yüzyılın son çeyreğinde öne çıkan bir konudur.

İlk bakışta, ilacın patente konu olan diğer buluşlardan farkı olmamasına rağmen, hastalıkları tedavi etmesi, hastalıkların tanısında ve sağlığın korunmasında kullanılmasından dolayı, ilaçlar insan hayatının vazgeçilemez unsurlarındandır. İlaçtaki patent koruması ilacın geliştirilmesinde uzun ve maliyetli sürecin bir mükâfatı ve onu keşfedenin daha sonraki Ar-Ge harcamalarının finansmanını sağlaması nedeniyle fikri mülkiyetin önemli bir unsurudur. Tüm bunlar patent koruması altındaki ilacın yüksek fiyatlardan satılmasına ve halkın ona erişiminin kısıtlanmasına neden olmaktadır. Kamu sağlığını koruma noktasında özellikle salgınların ve bulaşıcı hastalıkların engellenmesi de büyük önem taşımaktadır. Kamu sağlığının risk altına girmesi durumunda patent hakları ve ülkeler arası anlaşmalar büyük tartışmalara neden olmaktadır. Çalışmamızda bu durumun oluşturduğu etik problem insan hakkı ve fikri mülkiyet hakkı perspektifinden incelenmiştir. Sonuç olarak kamu yararı ve fikri mülkiyet bağlamında bu etik sorunun çözümü üzerine dengeleyici yaklaşımlar açıklanmıştır.

## Patent Konusu Olarak İlaç

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilacı; “*fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir madde*” olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre temel ilaçlar, nüfusun çoğunluğunun tıbbi bakım ihtiyaçlarını karşılayan ilaçlardır. Bu ilaçlar her zaman uygun miktarlarda ve yeterli dozda, kişi ve toplulukların karşılayabileceği bir fiyattan temin edilebilir olmalıdır [1].

İlaç sektörünün en önemli gereksinimi olan Ar-Ge faaliyetleri, molekül bulma, bilinen moleküllerin yeni kullanım alanlarını bulma ve yan etkisi fazla olan bir ilacın revizyonunu kapsayan temel araştırma, klinik testlerin gerçekleştirildiği klinik araştırma kısmı ile birlikte uzun ve maliyetli bir süreci kapsamaktadır [2].

İlaç sektöründe inovasyon, orijinal ilaç üreticisi firmaların alanı olarak görölse de jenerik ilaç firmaları da birçok farklı alanda inovatif faaliyet göstermekte ve yeniliklere büyük yatırımlar yapmaktadır. Genel olarak ilaç firmaları tarafından yapılan bu faaliyetler; yeni molekül keşi, mevcut bir ürünün farklı doz veya formunun geliştirilmesi, kontrollü salınım sistemlerinin geliştirilmesi, kombine ürünlerin yapılması, hasta uyuncunu kolaylaştıran ambalaj sistemlerinin geliştirilmesi veya tasarlanması, biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçların geliştirilmesi şeklinde olmaktadır. Ülkemizde ilaç endüstrisinin ana faaliyet alanını jenerik ilaçlar oluşturmaktadır [3].

Aday ilaç molekülleri üzerinde dört fazdan oluşmak üzere klinik öncesi ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bunlar etkinlik ve güvenliğin test edildiği faz 1, faz 2 çalışmaları, çok sayıda hasta gönüllü üzerinde yapılan geniş çaplı etkinlik ve güvenliğin test edildiği faz 3 ve ilacın piyasaya çıkışı sonrasında yapılan faz 4 çalışmalarıdır.

Tüm bu süreçlerin ardından ilacın piyasaya sunulması için ruhsatlandırılması gerekmektedir. Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırma işlemleri, Avrupa Birliği mevzuatına uyum çalışmaları çerçevesinde hazırlanan ve 19.01.2005 tarihinde yürürlüğe giren “Beşi Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği” hükümlerine göre Sağlık Bakanlığı’na bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılmaktadır. Yine bu yönetmeliğe göre jenerik ilaçların ruhsatlandırılırken, orijinal ilacın ruhsatlandırılması sürecinde istenen bilgi ve belgelerin pek çoğu istenmemekle birlikte, kısaltılmış başvuru hakkı çerçevesinde orijinal ilacın biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliliğini gösteren verilerinin sunulması gerekmektedir [4].

Ülkemizde ilaçların fiyatlandırılması, 30.06.2007 tarihli ve 2007/12325 sayılı Beşi İlaçların Fiyatlandırılmasına Dair Karar hükümleri gereğince ürünün Fransa, İtalya, İspanya, Portekiz ve Yunanistan olmak üzere beş ülkedeki depocuya satış fiyatlarından en düşük olanı referans fiyat olarak kabul edilmesiyle yapılmaktadır [5].

Orijinal bir ilaç piyasaya girdiğinde, patent korumasının varlığına bağlı olarak, firmaya karını maksimize edebilmesi için uzun süreli bir pazar gücü sağlamaktadır. Orijinal ilaç firmaları karını

artıracak fiyat düzeyini belirlerken Ar-Ge maliyetlerini ve yüksek sabit maliyetleri dikkate almaktadır. Buna karşın jenerik üreticiler ise fiyatlarını çoğu zaman orijinal ilacın fiyatına ve rakip jenerik ilaç üreticilerine göre belirlemektedir. Dolayısıyla orijinal ilaç piyasasında firmalar arasındaki rekabetin Ar-Ge faaliyetleri tarafından belirlendiği buna karşın jenerik ilaç piyasasında ise büyük ölçüde diğer jenerik firmaların fiyat ile ilgili davranışlarının belirleyici olduğu söylenebilir.

İlacın hastaya ulaşma sürecinde ilacın geliştirilip ruhsat aldıktan sonra fiyatlandırmanın ardından bir diğer etmen de geri ödemedir. İlaçların geri ödemesine ilişkin usul ve esaslar, 2007 yılı itibariyle Sosyal Güvenlik Kurumu Geri Ödeme Komisyonu tarafından yürütülmektedir. Geri Ödeme Komisyonu'nun kararları doğrultusunda, Maliye Bakanlığı tarafından yayınlanan Tedavi Yardımına İlişkin Uygulama Tebliği ile Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği, ilaç alımlarının usul ve esaslarını düzenlemektedir. İlaç sanayinin büyümesi, ilaç pazarında sürekli artan rekabet, sosyal güvenlik kurumlarının yaşadığı mali sorunlar, ulusal ve uluslararası ilaç politikaları, sağlık-ilaç harcamaları, eşdeğer ilaç uygulamaları, paralel ticaretteki faaliyetler ilaçların fiyatlandırılmasına ve geri ödemeye ilişkin politikaları önemli kılmıştır [3].

### **Sağlık Hakkı - İlaça Erişim Hakkı**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı, "*sadece hastalık ya da uzun süreli bir sakatlığın yokluğu değil, bütün bir fiziksel, ruhsal ve sosyal gönenc durumudur*" şeklinde tanımlanmaktadır [1].

Sağlığın bir hak olarak adlandırılmasında terminolojik farklılıklar söz konusudur. Bu hak çeşitli belgelerde tıbbi bakım hakkı, sağlığın korunması hakkı ya da erişilebilir en yüksek sağlık standardı hakkı şeklinde adlandırıldığı görülmektedir [6].

Birleşmiş Milletler Özel Raportörü Paul Hunt, Erişilebilir En Yüksek Sağlık Standardı'nı Raporu'nda, sağlık hakkını başka bazı özel alt başlıklara ayrılabilen genel bir hak kategorisi olarak değerlendirmiş ve bu hakkı "*temel ilaçlara erişilmesini de içerecek şekilde, hastalıkların kontrolü, önlenmesi ve tedavisidir*" şeklinde tanımlamıştır [7].

Erişilebilir en yüksek sağlık standardı hakkı DSÖ'nün Anayasası'nın kabul edildiği 1946 yılından bu yana uluslararası toplum tarafından temel bir hak olarak tanınmaktadır. Ayrıca, İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi bir yaptırım gücüne sahip olmasa da, sağlık hakkının gerek ulusal gerekse uluslararası alanda hukuki olarak tanınması yolunda atılmış çok önemli bir adımdır [6].

### **Fikri ve Sınai Haklar**

Fikri ve sınai mülkiyet hakları, genel olarak yaratıcı düşüncenin ortaya çıkardığı fikri ürünlere ilişkin düzenlemeleri konu almaktadır [8].

Fikir ürünleri hukuk düzeni tarafından korunurken fikir ve sanat eserleri üzerindeki haklar ve sınai haklar olmak üzere iki tür hak söz konusudur. Fikri haklar, fikir ve sanat eserleri ile sınai hakların

bir üst kavramını oluşturmaktadır. Fikir ve sanat eserleri, eser sahibinin yaratıcılığının ve kişisel özelliklerinin esere yansıdığı ürünlerdir [9].

Sınai hakların konusunu oluşturan ürünler ise eser sahibinin kişisel özelliklerini yansıtmazlar. Genelde teknik eser niteliğindedirler. Sınai haklar, maddi olmayan mallar üzerinde kurulan ve sahibine o hak üzerinde tekel sağlayan haklardır [10].

Fikri mülkiyet haklarının teknolojik gelişmeye katkıda bulunmak, belli alanlarda özel sektör katılımını teşvik etmek için sağlanan ve yasal olarak tanınan haklar olarak nitelendirilebilir [11]. Bu açıdan fikri mülkiyet, mülkiyetin önemi ve yaygınlığı sürekli artan bir şeklidir. Dolayısıyla, bir insan hakkı olarak fikri mülkiyet lehine ileri sürülen iddialar ile mülkiyet hakkı lehine ileri sürülen iddialar arasında benzerlik bulunmaktadır [12].

Ülkemiz, sınai haklar alanında dünyada ilk düzenleme yapan ülkelerdendir. Ülkemizde sınai mülkiyete ilişkin düzenlemeler, ilk olarak başlangıcı 13.-14. yüzyıllara dayanan ahilik müessesesi içinde yer almaktadır. Ahilik sistemi Batıdaki lonca sisteminden farklı olarak buluşa dayanmakta, böylece yenilikçilik teşvik edilmektedir. Ülkemizde sınai mülkiyet alanındaki Avrupa ile benzer hukuki düzenlemeler, 1870'li yıllara kadar uzanmaktadır. 1871 tarihli Eşya-i Ticariyeye Mahsus Alamet-i Farikalara Dair Nizamname ve 1879 tarihli İhtira Beratı Kanunu marka ve patent konularında ülkemizdeki yasal korumanın temelini teşkil etmektedir (İhtira Beratı Kanunu Fransız Patent Kanunu'nun tercümesi şeklindedir). Bu düzenlemeler ile Türkiye, sınai mülkiyet haklarında koruma sağlayan ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktadır [13].

### **İlacın Patente Konu Olması**

Fikri ve sınai mülkiyet hakları her endüstri için önemli olmakla birlikte, ilaç endüstrisinde yeniliklerin teşviki ve orijinal ilaçların piyasaya sunulabilmesi için bu haklar hayati derecede önem arz etmektedir [14].

İlacı insan sağlığı için değerli ve faydalı kılan, geliştirilmesinin ardındaki uzun süreli ve kapsamlı klinik araştırmalardır. Bir ilacın yüksek maliyeti, formülün keşfi ve ilaç seklinin geliştirilmesinden ve bu konudaki araştırmaların uzun sürmesinden kaynaklanmaktadır [15].

İlaçlar, patente konu olan diğer buluşlardan farklı olmamasına karşın, insanı hastalıklardan koruması ya da hastalığın tanısında/tedavisinde kullanılmasıyla yeri doldurulamaz bir özellik olarak gösterilmektedir [16].

Sivil toplum örgütleri patenti ilaca erişimde engel olarak görürlerken, orijinal ilaç üreticileri patentin ilaca erişimde engel olmadığını, asıl engelin tıbbi altyapı yetersizliği olduğunu ileri sürmektedirler. Özellikle birçok ülkede AIDS hastalarının ilaca erişimlerinde yaşanan zorluklarla birlikte ilacın patente konu olması tartışılmaya başlanmıştır [17].

Günümüzde bilgiye dayalı ekonominin yaygınlık kazanması nedeniyle ülkelerin ekonomik gelişmelerinde en önemli etkenlerden birinin teknolojik gelişmelerin sanayiye uygulanması olduğu kabul edilmektedir. Teknolojik gelişmelerin kaynağını ise buluşlar oluşturmaktadır. Buluş sahiplerinin buluşlarının patentle korunması ise teknik bilginin yaygınlaştırılması, buluş sahibini korunması ve yeni buluşlar için teşvik edilmesini sağlamaktadır [18].

Sağlık hakkı ile fikri mülkiyet hakkı arasında yaşanan çatışmanın kaynağında, patent hakkının ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesi yatmaktadır. İlaçlarda patent korumasının gerekliliğine ilişkin çeşitli iddialar dile getirilmektedir. Birincisi, patent buluş sahibini ödüllendirmekte ve bu nedenle de yaratıcılığı ve keşfi teşvik etmektedir. İkinci olarak, patent korumasıyla sağlanan kazanç, yüksek maliyetleri olan Ar-Ge faaliyetlerinin finansmanında kullanılmaktadır [19].

BM İnsani Kalkınma Raporu'nun gösterdiği gibi, TRIPs Sözleşmesi'nden istifade eden ülkeler teknolojik açıdan ilerlemiş ülkelerdir. Gelişmiş ülkelerin tüm patentlerin %97'sini, küresel şirketlerin de tüm teknoloji ve ürün patentlerinin %90'ını elinde bulundurduğu tahmin edilmektedir. Bu rapor TRIPs Sözleşmesi'nin kabulüne giden süreçte, Big Pharma olarak adlandırılan az sayıda uluslararası ilaç firmalarının lobi faaliyetlerinin önemli payı olduğu iddialarını da destekler niteliktedir [20].

1980'ler ve 1990'ların başında ABD ve bazı Avrupa ülkeleri, gelişmekte olan pek çok ülkede fikri mülkiyet korumasının yetersizliği savından yola çıkarak aşırı memnuniyetsizliklerini dile getirmeye başlamışlar ve bu ülkeler Uruguay Oturumu'nun en önemli önceliklerinden birini fikri mülkiyet haklarının güncelleştirilmesi olarak belirlemişlerdir. Bu çabaların meyvesi de Uruguay Oturumu'nun bölümü olarak onaylanan TRIPs Sözleşmesi olmuştur [21].

Fikri mülkiyetin bazı kategorileri için asgari koruma standartları belirleyen TRIPs Sözleşmesi ve ona dayanan uygulamalar, insan hakları ile fikri mülkiyet hakları konusundaki tartışmaların doğasını temelden değiştirmiştir [11].

TRIPs Sözleşmesi Dünya Ticaret Örgütü'nün üyelerine Fikri mülkiyet hakları konusunda çeşitli standartlar ve yükümlülükler veren bir anlaşma olup, sağlık hakkı ve ilaca erişimi en çok ilgilendiren maddesi, ilaçların da patent ile korunmasını zorunlu kılmasıdır. Patent hakkının ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesi, sağlık hakkı ile patent hakkı arasında çatışmayı daha da arttırmıştır.

Bu sözleşmeyle ilaçlar ve zirai ürünlerin de patent korumasına dâhil edilmesi girişimleri, müzakereler sırasında ve sonrasında pek çok bilim insanı ve insan hakları savunucusunun insan haklarına yönelik kaygılarını dile getirmelerine ve itirazlarına neden olmuştur [22].

Bu itirazların temelinde daha önce de vurgulandığı gibi, patentlerin belli bir dönem için ürün ve imalat süreci üzerinde tekel olma hakkıyla sonuçlanması ve bunun neticesinde ilaç firmalarının ilaçlar üzerinde sahip olacağı mutlak hakkın ya da tekel olma hakkının yaratacağı sosyal adaletsizlikler gelmektedir [20].

Bugün İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)/ Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) hastalığının tedavisinde kullanılan pek çok ilaç, patent koruması altındadır. BM İnsani Kalkınma Raporu'na göre, süreç patentinin yanında ürünlerin de patent kapsamına alınmasıyla Kanser ve HIV/AIDS ilaçları gibi yaşam kurtaran ilaçların yerel firmalar tarafından daha ucuz fiyatlarla üretilmesi ihtimalini büyük oranda azaltmıştır [11].

Buna göre, TRIPs Sözleşmesi'nin uygulanması, herkesin bilimsel gelişmelerden ve onun uygulamalarından yararlanma hakkı, sağlık hakkını da içerecek şekilde insan haklarının temel doğasını yeterli şekilde yansıtmadığı için, TRIPs Sözleşmesi'nde somutlaşan fikri mülkiyet rejimiyle uluslararası insan hakları hukuku arasında açık bir çatışma mevcuttur.

Diğer taraftan, az sayıda çok uluslu ilaç firmaları dünya ilaç pazarının büyük bölümünü elinde bulundurmaktadır. Örneğin, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya küresel ilaç pazarının %80'ini oluşturmaktadır ve kalan %20'nin sadece %1'ini Afrika ülkeleri oluşturmaktadır [23].

Hunt'a göre, çok uluslu firmalar ilaç üretimlerini ağırlıklı olarak, piyasa değeri olan (hipertansiyon, obezite ya da depresyon gibi) hastalıklara yönelik gerçekleştirmektedir. Ancak gelişmiş Batı ülkelerinde artık ender görülen ama dünyanın pek çok ülkesinde hala ölümcül hastalıkların başında gelen sıtma, verem gibi hastalıklar ya da sadece belli ülkelerde görülen tropikal hastalıklara yönelik ilaç üretimi, piyasa değeri taşımadığı için görmezden gelinmektedir [7].

İddia edilenin aksine TRIPs Sözleşmesi'nin az gelişmiş ülkelerde sıklıkla görülen ama serbest piyasada maddi karşılığı olmayan hastalıklar için ilaç üretilmesini teşvik ettiğine dair açık bir neden ya da delil bulunmamaktadır. Bu yüzden, birçok çevre tarafından fikri mülkiyet hukukunun, öncelikle az sayıda egemen çok uluslu şirketleri (Big Pharma) korumaya hizmet ettiğini düşünülmektedir [20].

Bazı ülkeler patentin sağlık hakkını etkilememesi için ödül sistemi ya da zorunlu lisans yollarıyla patent ile sağlık hakkını bağdaştırmaya ve ortak bir yol bulmaya çalışmışlardır [17].

### **İlaçlarda Zorunlu Lisans Uygulaması**

Lisans sözleşmeleri, ekonomik ve ticari değeri olan bir sınaî hakkı münhasıran kullanma hakkına sahip olan kişinin (lisans veren) sahip olduğu bu hakkın kullanımını, lisans bedeli karşılığında kısmen veya tamamen bir başkasına (lisans alana) devrettiği sözleşmelerdir [3].

İlaç patenti ile hak sahibine tanınan inhisari yetkilerin kamu sağlığı üzerinde olumsuz etki yapma olasılığı durumunda bu yetkiler "Zorunlu Lisans" yoluyla sınırlandırılabilir. Kamu yararı gerekçesi ile zorunlu lisans verme yetkisi ülkemizde Bakanlar Kurulundadır [24].

TRIPs üyesi ülkeler 2001 yılında Doha Deklarasyonu'nda kamu sağlığı/yararı için zorunlu lisans kararı olsa bile bu durum, ilaç üretimi için teknik donanıma sahip olmayan ülkeler için ilaçları ithal etme olanağı sağlamıştır [25].

Bu deklarasyona uyum çerçevesinde 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu'nda 129. maddenin birinci fıkrasının (ç) bendinde zorunlu lisans verilme koşullarına “30.04.2013 tarihli ve 6471 sayılı Kanun’la katılmamız uygun bulunan TRIPs Sözleşmesini Değiştiren Protokole Katılmamızın Uygun Bulduğuna Dair Kanunda belirtilen şartların sağlanması halinde başka ülkelerdeki kamu sağlığı sorunları sebebiyle eczacılık ürünlerinin ihracatının söz konusu olması” maddesi eklenmiştir [24].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

İlaç patentlerinin tarihsel gelişimine bakıldığında diğer patent konularından farklı bir gelişim izlediği görülmektedir. İlacın bir buluş olarak patente konu olması, ilacın sağlık ile yakın ilişkisi ve ilaca özel kimi sorunlar göz önüne alındığında diğer buluşlardan ayrılmaktadır.

Bu anlamda ilaç patentleri açısından önemli olan nokta, insanların sağlık hakkı ile buluş sahibinin fikri mülkiyet hakkının dengelenmesi ve bu yapılırken de sağlık hakkının insan için vazgeçilmezliğinin göz ardı edilmemesi gerekliliğidir.

Bir ilacın pazara ulaşması, yeni bir etken maddenin araştırılmaya başlanmasından itibaren, ortalama 12-13 yıllık bir çalışmanın ürünü olmaktadır. İncelenen her 10.000 molekülden ortalama olarak en fazla iki tanesi laboratuvarlarda tüm Ar-Ge aşamalarını geçerek pazara sürülebilir bir ilaca dönüşebilmektedir. İlacın geliştirilmesindeki tüm bu maliyetli süreç ise patent koruması ve patentin piyasada oluşturduğu tekel ile telafi edilebilmektedir.

Patentin ilaca erişimde engel olduğunu düşünen kimi ülkelerde sadece farmakolojik ürünlerin üretim yöntemlerine patent verilmesi, ilaçların ve diğer farmakolojik ürünlerin patente konu olamaması yoluna gidilmektedir. Bu durum, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önem kazanan bir yöntemdir. Çünkü bu ülkelerdeki teknolojik ve mali yetersizlikler, yeni ilaçların üretilmesini oldukça zorlaştırmaktadır [17].

Patent sisteminin maliyetinin dünyadaki tüm ülkelerin vatandaşları tarafından paylaşılırken, faydasının ağırlıklı olarak gelişmiş ülke vatandaşlarının küçük bir kısmına yarar sağlaması da bir diğer önemli husustur.

Ekonomik/ticari bir hak olarak patent hakkının, TRIPs Sözleşmesi'yle ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesiyle, sağlık ve temel ilaçlara erişim hakkının korunmasında rol oynaması gereken karar mekanizmaları (özellikle sözleşmeye taraf olan ülkelerde) ve dolayısıyla bu hakkın korunmasında rol oynayabilecek olan ilgili kamu kurum ve kuruluşların hukuki düzenlemeleri oldukça önemlidir. Patent korumasının sağlığa erişim hakkına engel teşkil etmemesi için patentli ilaçların karşılanmasında ilaçla ilgili düzenleyici kurum ve kuruluşlara oldukça önemli görevler düşmektedir. Zorunlu lisans ve paralel ithalata ilişkin düzenlemeler bu konuda örnek gösterilebilir.

Bugün bir insan hakkı olarak çeşitli uluslararası belgelerde de yer alan fikri mülkiyet hakkının olmazsa olmazı olarak nitelendirilen patent hakkının ilaçları da kapsayacak şekilde genişletilmesi

aslında, insan hakkı niteliği taşıyan sağlık ve tıbbi bakım hakkının hayata geerilmesinde engel oluşturmaktadır. İlaç patentleriyle az sayıda ilaç firması yüksek kârlar elde ederken, milyonlarca insan temel ilaçlara eriŐemediđi için hastalık ve ölümlerle baş etmeye çalıŐmaktadır.

Ayrıca jenerik ilaç üreticilerinin orijinal ilaca yönelmesi ve buna yönelik Ar-Ge yatırımı yapması da oldukça önemlidir. Çünkü yabancı sermayeli Őirketler tarafından piyasaya çıkan patentli ilaçlar döviz cinsinden ülkelere giriş yaptığı için sağliğa erişim hakkına bir engel de döviz kurudur. Bu sebeple yerli ilaç sanayi Ar-Ge'ye daha fazla yatırım yapmalı, kamunun sanayiye yönelik teşvik sistemleri bu alanda yođunlaŐtırılmalıdır.

Geri deme politikası; karakteristik biçimde Őeffaf olmalıdır, etkili yeni tedavilerin makul bir süre içinde hastaların yararlanmasına imkân sağlayacak lde esnek, tedavinin klinik faydalarının ve ekonomik etkilerinin değerlendirilmesinde gcl olmalıdır. Geri deme politikalarının uygulanmasında amaç halk sağliğını korumak, eŐitlik ve adalet ilkelerine dayalı ilaca erişimi sağlamak ve Sosyal Güvenlik Kurumlarının btce hedefleri doğrultusunda ilaç harcamalarını kontrol altına almaktır. Düzenleyici otoriteler, ilaç Şirketlerinin karlarını maksimize etme çabası ve ilaç fiyatlarının halkın alım gücünün üstüne çıkmaması denkleminde dengeleyici bir rol üstlenmelidir.

Toplumun sağliğının sürdürülmesi ve iyileŐtirilmesinde en önemli faktörlerden biri olan ilacın belirli kurallara uygun olarak üretilerek, ihtiyacı olan kişilere, ihtiyaç duydukları anda ulaŐtırmak devletin vatandaŐa karşı sorumlulukları arasındadır.

İlaçta patent koruması ile ilgili olarak kamu sağliğının tehlikeye girmesi durumunda Türk Hukukunda yer alan “Zorunlu Lisans” sistemiyle patentin verdiği yetkiler sınırlandırılmaktadır. Kamu yararı gerekçesiyle, örneğin önlenemeyen bir salgın olması gibi bir durumda halk sağliğının korunması için ilaçlar zorunlu lisans yoluyla retilenilecektir. Ayrıca Doha Deklarasyonu ve ülkelerin bu deklarasyona uyumlu mevzuatları da kamu sağliğı için büyük bir geliŐmedir. Kamu yararı ve patent hakkı arasındaki dengenin sağlanması ve bu tür önemli adımların atılmasında önemli rol oynayan faktör Őüphesiz bu konudaki kamuoyu gücüdür.

Aynı zamanda jenerik firmalar da bu kamuoyu oluŐturma sürecinde ve düzenleyici otoriteleri halkın yararına kararlar alma konusunda itici bir gttir.

Paralel ithalat ile tüketiciler patentli ürünü yalnızca bulunduğu ülke piyasasında değil dünya piyasasındaki en düşük fiyattan elde edebilmektedir. Bu bakımdan paralel ithalat halkın ilaca eriŐimini kolaylaŐtırmaktadır.

Herkesin sağliğa ve sağlık hizmetlerine eŐit ulaşma hakkının olduğu, sağlık hizmetlerinin kalitesinin yüksek olduğu, dayanıŐma üzerine kurulu ve tüm toplumun katılımına açık olarak yapılandırılmış bir sağlık sistemi insanın temel hakkıdır. Bu nedenle devlet, bilgi ve teknolojinin ilerleyebilmesi için patent korumasının rolü ile kamu yararı arasında uyumlu politikalar izlemelidir.



**KAYNAKLAR**

1. World Health Organization. (2000). The use of essential drugs: ninth report of the WHO expert committee, Erişim tarihi: 20.03.2019 Erişim adresi: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2281e/>.
2. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu. (2015). Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2015-2018, Erişim tarihi: 30.05.2019 Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/SaglikEndustrileriKoordinasyon/EK-1%20T%C3%BCrkiye%20%C4%B0la%C3%A7%20Sekt%C3%B6r%C3%BC.pdf>
3. Yar, Z. (2017). İlaç patentinin ilaç endüstrisi ve kamu sağlığı üzerine etkisinin paralel ithalat kapsamında değerlendirilmesi. Türk Patent ve Marka Kurumu, Uzmanlık Tezi, s. 32-33.
4. Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu Web sitesi. (2019). İlaç ruhsatlandırma. Erişim tarihi: 20.03.2019, Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilac-ruhsatlandirma>
5. Resmi Gazete (2017). Beşeri Tıbbi Ürünlerin Fiyatlandırılması Hakkında Tebliğ. Erişim: 30.05.2019, Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/09/20170929-11.htm>.
6. Leary, A.V. (1994). The right to health in international human rights law, health and humanrights, 1(1), 24-56.
7. United Nations. (2003). Economic, Social and Cultural Rights. Erişim tarihi: 08.05.2019 Erişim adresi: <https://www.un.org/womenwatch/ods/E-CN.4-2003-58-E.pdf>
8. Hirsch, E. (1948). Fikri ve Sınai Haklar, Ankara Üniversitesi, Ankara.
9. Oğuzman, K., Barlas N. (2005). Medeni Hukuk, Beta Yayınları, İstanbul.
10. Şehirli, F.H. (1998). Patent Hakkının Korunması, Turhan Kitabevi, Ankara, s.4.
11. Cullet, P. (2007). Human rights and intellectual property protection in the TRIPs era. Human Rights Quarterly. 29, 403-430.
12. Hettinger, C.E. (1989), Justifying intellectual property, Philosophy and Public Affairs. 18(1), 31-52.
13. Türk Patent ve Marka Kurumu Web sitesi. (2019). Tarihçe. Erişim tarihi:06.03.2019, Erişim adresi: <https://www.turkpatent.gov.tr/TURKPATENT/commonContent/History>
14. Tekdemir, Y. (2012). İlaç endüstrisinde Ar-Ge ve fikri mülkiyet haklarının önemi. Erişim tarihi: 06.03.2019, Erişim adresi: [https://www.rekabet.gov.tr/\(X\(1\)S\(3pxoeykqxam15qh5lj1c0xh\)\)/tr/Sayfa/Yayinlar/diger-calismalar/rekabet-yazilari?icerik=055ce3bf-9523-44f3-bd02-1bcf7aeb39dd](https://www.rekabet.gov.tr/(X(1)S(3pxoeykqxam15qh5lj1c0xh))/tr/Sayfa/Yayinlar/diger-calismalar/rekabet-yazilari?icerik=055ce3bf-9523-44f3-bd02-1bcf7aeb39dd)
15. Baykara, T., Çaylı, H., Çelik, H., Tokat, M., Ünal, T. (2003). Türkiye’de ilaçta veri koruması ve uygulamasının mali etkileri. Pfizer İlaçları Ltd. Şti., Ankara, s. 6-8.
16. Abacıoğlu, N., Dikmen, A. (2005). Meta olarak ilaçta sınai ve fikri mülkiyet rejiminin ekonomi politiği. Türkiye Sosyalist İktisat Kongresi-Bildiriler, İstanbul, s.9.
17. Barton, J., (2004). TRIPs and the global pharmaceutical market. Health Affairs, 23(3), 146-154.

18. Chapman R.A. (2001). Approaching intellectual property as a human right: obligations related to article. 15(I) (c), Copyright Bulletin, Unesco Publishing, XXXV(3), 4-36. Erişim tarihi: 30.05.2019 Erişim adresi: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000125505>
19. Joseph, S. (2003). Pharmaceutical corporations and access to drugs: the ‘fourth wave’ of corporate. Human Rights Quarterly 25(2), 431.
20. Loff, B., Heywood, M. (2002). Patents on drugs: manufacturing scarcity or advancing health. Journal of law, medicine and ethics,30, 621-631.
21. Resmi Gazete. (1995). 25.02.1995 tarihli 22213 sayılı Resmi Gazete, TRIPs Anlaşması: Ticaretle BaŐlantılı Fikri Mülkiyet Hakları Anlaşması Erişim tarihi: 19.06.2019 Erişim adresi: [http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/22213\\_1.pdf](http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/22213_1.pdf).
22. Heins, V. (2008). Human rights, intellectual property, and struggles for recognition. Human Rights Review, 9(2), 213-232.
23. Sterckx, S. (2004). Patents and access to drugs in developing countries: an ethical analysis. Developing World Bioethics, 4(1), 58-75.
24. Resmi Gazete. (2017). 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu. Erişim: 30.05.2019, Erişim adresi: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170110-9.htm>.
25. World Trade Organization. (2001). Doha Deklarasyonu. Erişim tarihi: 20.03.2019 Erişim adresi: <https://www.who.int/medicines/areas/policy/tripshealth.pdf?ua=1>



# **HELICOBACTER PYLORI'NİN NEDEN OLDUĞU EPIGENETİK VE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER VE GASTRİK KARSİNOJENEZ GELİŞİMİNDE ROLLERİ**

## **EPIGENETIC AND GENETIC CHANGES CAUSED BY HELICOBACTER PYLORI AND THEIR ROLES IN GASTRIC CARCINOGENESIS**

**Didem ORAL<sup>1</sup>, Anıl YİRÜN<sup>1</sup>, Pınar ERKEKOĞLU<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06100, Ankara, Türkiye

### **ÖZ**

**Amaç:** *Helicobacter pylori* mide mukozasında kolonize olan bir bakteridir ve dünya genelinde en yaygın enfeksiyon hastalıklarından birisidir. *Helicobacter pylori*'nin gastrik kanser ve mukoza-assosiyel lenfoid doku (MALT) lenfomaya neden olduğuna dair bulgular vardır. Bu bakterinin gastrik karsinogenez gelişimindeki etki mekanizmaları ile ilgili pek çok çalışma yapılmış olup, hem epigenetik hem de genetik mekanizmaların bu süreçte etkili olduğu belirtilmektedir. Bu derlemede, *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu gastrik karsinogenez sürecindeki epigenetik ve genetik mekanizmalar değerlendirilecektir.

**Gereç ve Yöntem:** *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu epigenetik ve genetik değişiklikler ve gastrik karsinogenez gelişimindeki rolünün tespiti için yapılan çalışmaların kapsamlı olarak derlenebilmesi için başta PUBMED olmak üzere sağlık bilimleri alanındaki veri tabanları kullanılmış ve özellikle de son on yılda bu konuda yayınlanan makalelerden yararlanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu karsinogenezin gelişiminde kronik inflamasyonun yol açtığı oksidatif stres, bakteriyel virülans faktörleri, konakçıya bağlı intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin bir bütün olarak tetiklediği epigenetik ve genetik mekanizmalar rol oynamaktadır. Ancak, bu *Helicobacter pylori*'nin yol açtığı tüm epigenetik ve genetik değişiklikler henüz tam olarak anlaşılmamış olup, daha fazla *in vivo* ve *in vitro* mekanistik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Helicobacter pylori*, epigenetik mekanizmalar, DNA hasarı, gastrik karsinogenez

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Pınar Erkekoglu  
e-mail: erkekp@yahoo.com, erkekp@hacettepe.edu.tr

**Submitted/Gönderilme:** 25.03.2019 **Accepted/Kabul:** 08.07.2019

**ABSTRACT**

**Objective:** *Helicobacter pylori* is a bacteria which colonizes in the gastric mucosa and it is one of the major infectious diseases throughout the world. There are findings pointing out that *Helicobacter pylori* can cause gastric cancer and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. There are several studies on the mechanism of action of this bacterium and it is indicated that both epigenetic and genetic mechanisms are effective in this process. In this review, we will evaluate epigenetic and genetic mechanisms caused by *Helicobacter pylori* through gastric carcinogenesis development.

**Material and Method:** In order to review the epigenetic and genetic mechanisms caused by *Helicobacter pylori* and their roles in gastric carcinogenesis development comprehensively, the health sciences databases including PUBMED were used and particularly the scientific papers on these subject published in the last ten years were used.

**Result and Discussion:** The epigenetic and genetic mechanisms caused by chronic inflammation (like oxidative stress, bacterial virulence factors, intrinsic and extrinsic factors) may trigger the gastric carcinogenesis development by *Helicobacter pylori* as a whole. However, all of the epigenetic and genetic alterations caused by *Helicobacter pylori* are not yet fully understood and more *in vivo* ve *in vitro* mechanistic studies are needed.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, epigenetic mechanisms, DNA damage, gastric carcinogenesis

**GİRİŞ**

Kanser, çeşitli protoonkogenler ve tümör süpresör genlerde meydana gelen genetik ve epigenetik değişimlerin birikimi sonucunda ortaya çıkan çok basamaklı bir süreçtir. Genetik değişimler DNA sekansında meydana gelen kromozom yapısındaki ya da sayısındaki mutasyonlarla karakterize iken, geri dönüşlü epigenetik değişimlerde gen sekansında değişim olmamaktadır ve bu değişimler geri dönüşlüdür. Epigenetik değişimler başlıca histon asetilasyonu ve DNA metilasyonundan oluşmaktadır. Kromozomal bölgeler, asetillendiklerinde ya da hipometilasyona uğradığında transkripsiyonel olarak aktive olurlarken, deasetillendiklerinde ya da hipermetilasyona uğradıklarında transkripsiyonel olarak inaktive olmaktadır. Dolayısıyla, bu değişimler kromozomal mutasyonlara yol açmaktadır [1]. Kronik inflamasyon sırasında inflamatuvar yanıtla oluşan proinflamatuvar sitokinler, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif azot türevleri (RAT)'ı kapsayan mediatörleri tümör bağlantılı çeşitli genlerde nokta mutasyonu, delesyon, duplikasyon, rekombinasyon ve metilasyon gibi çeşitli mekanizmalar aracılığı ile genetik ve epigenetik değişimleri indükleyebilirler. Tüm bunlara ek olarak, inflamasyon aynı zamanda çeşitli tümör bağlantılı mRNA veya proteinlerin üretimlerinde görevli microRNA (miRNA)'ların ekspresyonunda da etkili olabilmektedir. Kronik inflamasyonla indüklenen bu moleküler olaylar sonucunda normal hücresel fonksiyonların da dahil olduğu pek çok önemli yolak değişebilmekte ve böylece inflamasyon kaynaklı karsinogenez gelişimi hızlanabilmektedir [2].

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla virüsler, bakteriler ve parazitlerin neden olduğu kronik inflamasyonun dünya genelinde yılda 1,6 milyon inflamasyon kaynaklı kanser vakasına yol açtığı ve birçok bakteri türünün ürettiği toksinlerin kronik enfeksiyona ek olarak hücre siklusunda bozulmaya ve hücre büyümesinde değişimlere neden olduğu gösterilmiştir [3, 4]. Patogen ajanların salgıladıkları

genotoksinler ve onkoproteinler aracılığı ile de konakçı hücre genomunda mutasyona neden olabildikleri, bu proteinlerin aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarında da değişimlere yol açtıkları bilinmektedir [5]. Son yıllarda kronik bakteriyel infeksiyonların kanser gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmış ve birçok bakteri infeksiyonunun onkojenez üzerindeki etkisi gösterilmiştir [6]. Yapılan bu çalışmalarda birçok bakteri türünün kronik infeksiyon ya da ürettikleri toksinler yoluyla hücre siklusunun bozulmasına yol açtıkları, karsinojenik kimyasallara benzer şekilde normal hücre büyümesini etkileyebildikleri, apoptoz yolaklarında değişimlere neden olabildikleri ve farklı tiplerde DNA hasarları oluşturabildikleri belirtilmiştir. Örneğin *Salmonella typhimurium*'un mesane kanserine, *Streptococcus bovis*'in kolon kanserine ve *Chlamydia bovis*'in akciğer kanserine neden olduğuna dair bulgular mevcuttur [4,7].

Dünya genelinde en yaygın infeksiyon hastalıklarından biri olan ve dünya popülasyonunun yaklaşık %40-%50'sini infekte ettiği tahmin edilen *Helicobacter pylori*'nin ise gastrik kanser ve mukoza-assosiyel lenfoid doku (MALT) lenfomaya neden olduğuna dair kesin bulgular olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından "Grup I karsinojen (insanda kesin karsinojen) olarak sınıflandırıldı" bilinmektedir [4,7]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla, *Helicobacter pylori* kronik infeksiyonunun ROT/RAT'nin oluşumunu indüklediği; bunun sonucunda gastrik kanser gelişimine neden olan oksidatif/nitrozatif DNA hasarı oluşumunda etkin rol oynadığı bildirilmiştir. Gastrik inflamasyon şiddetinin, konakçının genetik özelliklerinin ve immün cevabının, başta diyet olmak üzere çevresel faktörlerin ve bakteriye özgü faktörlerin tümünün bir bütün olarak gastrik kanser gelişimde etkili olduğu gösterilmiştir [8]. Yapılan çalışmalar *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörlerinin de gastrik kanser gelişiminde etkin rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca *Helicobacter pylori*'nin, virülans faktörlerinden ve ROT oluşumundan bağımsız olarak da genotoksik etkiye neden olduğuna dair bulgular da mevcuttur [9].

### ***Helicobacter pylori***

*Helicobacter pylori*, yaklaşık 3 µm uzunluğunda ve 5 µm çapında gram negatif, üreaz pozitif, mikroaerofilik, heliks biçimli ve flagellalı bir bakteridir [10,11]. İki veya altı adet yaklaşık 3 µm uzunluğunda ünipolar flagellası vardır ve bu yapılar *Helicobacter pylori*'nin, gastrik mukoza içinde hareket etmesini ve kolonize olmasını sağlar. Yapılan çalışmalar mikroaerofilik olan *Helicobacter pylori*'nin optimal yaşama koşullarının yüksek nemli ortamda, pH 5,5-8'de, %2-%5 oksijen ve %5-%10 karbon dioksit seviyelerinde olduğunu göstermiştir [12]. Düşük parsiyel oksijen basınçlı, yüksek konsantrasyonlarda gastrik ve sindirim enzimleri içeren gastrik mukozada kolonize olan *Helicobacter pylori*, gastrik ortamdaki pH'yı salgıladığı üreaz enzimi ile yükseltir ve ünipolar flagellası ile mide duvarı mukozasının iç tabakalarına hareket ederek ortama adapte olur [13]. *Helicobacter pylori* üreaz, katalaz, müsinaz, lipaz gibi enzimleri, nötrofil aktive edici protein (NAP), dış membran proteini (OMP)

gibi proteinleri içermesinin yanısıra, ayrıca lipopolisakkarit (LPS), vakuole edici sitotoksin A (VacA) ve sitotoksin assosiyasyon gen A (CagA) gibi birçok virülans faktörlerine de sahiptir. Bu faktörler aracılığı ile patojenik etki gösterdiği bilinmektedir [14]. Kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanserlerin başlıca etkeni olan *Helicobacter pylori*'nin oral-oral ve feka-oral yolla bulaştığı gösterilmiştir [11].

Gastrik kanserler dünya genelinde kanser nedenli ölümlerinde ikinci sırada yer almakta olup, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni tanı ile ve gene yılda yaklaşık 750.000 ölümlü vaka ile sonuçlanmaktadır. Gastrik kanserler çok faktörlü bir hastalık olup risk faktörleri arasında çevresel faktörler, genetik faktörler ve patojen-konakçı ilişkisi yer almaktadır. Ayrıca tüm bu parametrelerin bir arada olduğu çoklu faktörler de hastalığa yol açabilir. Gastrik kanserler Doğu Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde dünya genelindeki vakaların 2/3'nü kapsamakta olup, bu vakaların %42'sinin Çin'de görüldüğü bildirilmiştir. Gastrik kanserler, ülkemizde kadınlarda en sık görülen 4. kanser tipidir; erkeklerde ise en sık görülen 5. kanser tipi olarak belirlenmiştir. Ülkemizde kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında akciğer, meme, lenf ve kan doku kanserlerini takiben gastrik kanserler 4.sırada yer alırken; erkeklerde kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserini takiben 2. sırada yer almaktadır. Türkiye'de mide kanserinin erkeklerde insidansı 12,9/100000; kadınlarda ise 6,8/100,000'dir [6,15, 16]. Gastrik kanserlerin ve MALT lenfomaların zemininde uzun süreli kronik gastrik inflamasyonun yatmakta olduğu bilinmektedir. Gastrik kanser gastrit, atropik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ve sonrasında diffüz veya intestinal tip gastrik karsinoma şeklinde bir seyir gösterebilmektedir [17]. *Helicobacter pylori* gastrik kolonizasyonu genel olarak asemptomatiktir. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu gastrik mukoza hasarında doğrudan veya dolaylı olarak pek çok faktör rol oynamaktadır. Konağın inflamatuvar cevabı, üreaz ya da VacA gibi spesifik virülans faktörler gastrik epitelial hücrelerde hasara ve gastrik mukosal bariyerin bozulmasına neden olmaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonucu gastrik karsinogenезin oluşumuna yol açan etmenler Şekil 1'de gösterilmiştir.

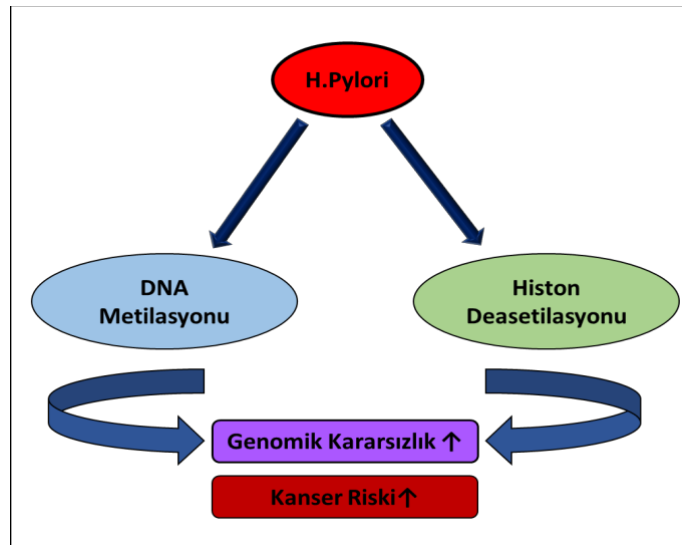


Şekil 1. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonucu gastrik karsinogenезin oluşumuna yol açan etmenler

*Helicobacter pylori*'nin insanda kronik gastrit, peptik ülser ve adenokarsinoma gibi çeşitli patolojilere yol açma mekanizmaları ile ilgili uzun yıllardır çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışma yapılmış ve pek çok bulgu elde edilmiştir [18]. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve adenokarsinoma arasındaki neden-sonuç ilişkisini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen veriler *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun DNA hasarına ve mutasyona yol açmasının yanı sıra DNA onarımını da inhibe edebildiğini göstermiştir [19].

### ***Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinojenez gelişiminde yol açtığı epigenetik değişikliklerle ilgili yapılan çalışmalar**

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile başlayan inflamatuvar sürece bakteriyel faktörlerle aktive edilen nötrofiller, makrofajlar ve gastrik epitelyal hücreler tarafından oluşturulan ROT ve NOS'un eşlik etmesi sonucunda, 8-oksodeaoksiguanozin (8-oxodG)/8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) gibi DNA baz hasarlarının olduğu gösterilmiştir [20]. *Helicobacter pylori*'nin midedeki kolonizasyonu gastrik mukozada dirençli ve aktif inflamatuvar yanıtı neden olmakta ve inflamasyon ürünlerinin indüklediği ROT ve 8-OHdG birikimi de dahil olmak üzere, mutajenik DNA hasarları gastrik karsinojenez gelişimini tetiklemektedir [21]. Yapılan çalışmalarda gastrik yüzeyle ve foveolar epitelyal hücrelerle doğrudan temasta olan *Helicobacter pylori*'nin bakteriyel ürünleri aracılığıyla, hücrenin moleküler dengesini ve hücre içi moleküler çevreyi doğrudan bozabildiği ve aynı zamanda bu süreçte oluşan antibakteriyel inflamatuvar yanıtın aktive olmasıyla başta interlökin 8 (IL-8) olmak üzere sitokinlerin de bu hasarda etkin rol oynadığı gösterilmiştir [22]. Ayrıca, *Helicobacter pylori* ürünlerinin hücre siklusunu da etkileyebileceği belirlenmiştir [23]. *Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinojenez gelişiminde etkili epigenetik etki mekanizmaları Şekil 2'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.** *Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinojenez gelişiminde epigenetik etki mekanizmaları.

*Helicobacter pylori* ile indüklenen gastrik karsinogenez gelişiminde sırasıyla görülen atropik gastrit, intestinal plazi, displazi ve karsinoma şeklinde gelişen mekanizmalar zincirinde öncelikle özelleşmiş pariyetal hücrelerin kaybı, gastrik epitelyal prekürsör hücre maturasyonunda ve hücre migrasyonunda kritik rol oynayan hücrelerarası iletişimin bozulması ve hücrel farklılaşmalarda meydana gelen değişimler ortaya çıkar. Takiben, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile tetiklenen sitokinler, kemokinler, serbest radikaller (ROT ve RAT), prostaglandinler, büyüme faktörleri ve matriks metalloprotenazlarının yanı sıra bakteriyel virülans faktörleri ile karsinogenezin tetiklenmesine yardımcı olur. Gastrik kanser tipleri içinde intestinal tip adenogastrik karsinoma en yaygın türdür. Gastrit, progresif intestinal metaplazi, displazi ve sonunda gastrit kansere ilerleyen histopatolojik basamaklarla ilerler [20]. Mongolian gerbiller ile yapılan bir çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun N-metil-N-nitrozamin (MNU) ile indüklenen mide karsinogenezini artırdığı, sadece MNU verilen ve MNU+ *Helicobacter pylori* ile infekte grupların karşılaştırılması ile gösterilmiştir. Uzun süre (62 ve 72 hafta boyunca) *Helicobacter pylori* ile infekte olan gerbillerin 2/3'ünde gastrik adenokarsinoma geliştiği gözlenmiştir. Yine benzer bir çalışmada *Helicobacter pylori* ile 24 haftalık inokulasyonun ardından gerbillerde atropik gastrit, intestinal metaplazi ve sonunda da gastrik karsinogenez gelişimi şeklinde çok adımlı bir sürecin geliştiği gösterilmiştir [24]. Bu basamaklar içinde prekanseröz basamak olarak tanımlanan intestinal metaplazi (IM), gastrik mukozanın yerini intestinal epitelyum benzeri bir morfolojik yapının alması ile dikkati çekmektedir. *Helicobacter pylori*'nin hem IM hem de gastrik kanser oluşumunda önemli etken olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla distal gastrik antruma kolonize olan *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu inflamasyon, hücreler arası bağlantıların bozulması ve gen mutasyonlarına ek olarak özellikle tümör supresör genlerde anormal DNA metilasyonuna da yol açmaktadır. Major epigenetik değişimlerden biri olan DNA metilasyonu CpG dinükleotidi içerisindeki sitozin halkasının 5. karbonuna bir metil grubunun bağlanmasıyla meydana gelmektedir. DNA metilasyonu hücrelerin normal gelişim sürecinde meydana gelmesine rağmen CpG adacıklarının aberan metilasyonu karsinogenez sürecinde hücre büyümesini tetiklemektedir. Gastrik karsinogenezde DNA aberan metilasyonu çok sık görülmekte olup, *Helicobacter pylori* ile gelişen kronik inflamasyonunun gastrik epitelyal hücrelerde aberan metilasyona yol açtığı bilinmektedir. Birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma sonucunda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrik karsinogenez gelişimine neden olabilen gen promotör hipermetilasyonlarını ve belirli spesifik gen metilasyonlarını indüklediği; aynı zamanda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu şiddetinin DNA metilasyon seviyeleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir [20, 25-27].

Xie ve ark. (2017)'nin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile global DNA metilasyonu ve gastrin hücresi promotör genlerinin metilasyon seviyeleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları bir çalışmada, gastrik mukozal GES-1 hücre serisi ve gastrik kanser SGC-7901 hücre serisi ile *Helicobacter pylori* NCTC 11637 CagA+ suşu kullanılmıştır. GES-1 ve SGC-7901 hücrelerine



pcDNA3.1::cagA ve pcDNA3.1:GFP ve negatif kontrol için de PCDNA3.1/Zeo(-) transfeksiyonu yapıldıktan sonra bu hücre grupları *Helicobacter pylori* ile infekte edilerek meydana gelen gastrin mRNA transkripsiyonu, global metilasyon ve gastrin metilasyonu analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda *Helicobacter pylori* CagA+ ile infekte GES-1 ve SGC-7901 hücrelerinde genomik DNA metilasyon seviyelerinin sırasıyla %49,4 ve %18,8 oranlarında azaldığı, pcDNA3.1::cagA transfeksiyonu yapılan GES-1 ve SGC-7901 hücrelerinde genomik DNA seviyelerinin sırasıyla %17,05 ve %25,6 oranlarında azaldığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak gastrin promotör bölgelerinde tespit edilen 24 metilasyon alanlarından 9 CpG alanının metilasyon düzeylerinin de *Helicobacter pylori* CagA+ ile infekte olan ve pcDNA3.1::CagA transfeksiyonu yapılan hücrelerde kontrol hücrelerine göre önemli oranda azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre *Helicobacter pylori* CagA pozitif zincirlerinin gastrik mukozal ve gastrik kanser hücrelerinde genom metilasyonunda ve bazı CpG alanlarının gastrin promotör noktalarının metilasyonunda azalmaya neden olduğu iddia edilmiştir [26]. Ushijima ve ark.(2006)'nın yaptıkları bir çalışmada 11 *Helicobacter pylori* pozitif hastadan ve 11 *Helicobacter pylori* negatif sağlıklı gönüllüden alınan biopsi örneklerinden elde edilen 48 gendeki CpG adacıklarının promotör bölgelerindeki metilasyon oluşumları incelenmiştir. Her iki grupta 10 gende metilasyon meydana gelmez iken, kalan 38 gende *Helicobacter pylori* pozitif olan grupta yaygın olarak metilasyon meydana geldiği tespit edilmiştir [28].

*Helicobacter pylori* infeksiyonunun neden olduğu gen metilasyonu ile ilgili başka bir çalışmada, infeksiyonunun E-cadherin genine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 35 gastrik biopsi örneğinden 8 normal mukoza, 21 intestinal metaplazi, 26 primer adenokarsinoma ve 32 metastatik lenf nodu DNA örneği çalışılmıştır. Örnekler metilasyona spesifik PCR analiz yönetimi ile değerlendirilmiştir. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarının %53'ünde E-cadherin metilasyonu tespit edilirken *Helicobacter pylori* negatif olan hastalarında %94 oranında E-cadherin metilasyonu negatif olarak bulunmuştur. Elde edilen veriler sonucunda, intestinal metaplazisi (IM) olan, primer ya da metastatik kanserli hatta metaplazisi ya da displazisi olmayan; ancak *Helicobacter pylori* pozitif olan hastalarda E-cadherin metilasyonunun meydana geldiği tespit edilmiş ve yapılan çeşitli analizler sonucunda *Helicobacter pylori*'nin E-cadherin metilasyonu için en önemli faktör olduğu düşünülmüştür. Bu veriler doğrultusunda, *Helicobacter pylori* infeksiyonunun nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) ve siklooksijenaz 2 (COX-2) gibi inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla transkripsiyonal aktivasyonu indükleyebileceği iddia edilmiştir [28,29]. Gastrik karsinogenez gelişiminde *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörleri (VagA ve CagA) tek başlarına etkindir; ayrıca, *Helicobacter pylori* kronik infeksiyonunun tetiklediği mediyatörlerin de indükte sitidin deaminaz (AID) aracılığıyla NF- $\kappa$ B aberran ekspresyonunu tetiklerler. Passenger genlerin CpG adacıklarında oluşan metilasyon ve *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasındaki ilişki üzerine yapılan kantitatif metilasyon analizleri, gastrik mukozadaki yüksek metilasyon seviyeleri

ile *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasında bağlantı olduğunu ve *Helicobacter pylori*'nin eredikasyonu ile bu metilasyon düzeylerinin azaldığını göstermektedir [30].

Maekita ve ark. (2006) *Helicobacter pylori* ve DNA metilasyon düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, *Helicobacter pylori* pozitif ve *Helicobacter pylori* negatif sağlıklı gönüllülerden aldıkları biopsi örneklerinde çoklu CpG adacıklarındaki ve bu alanlardaki metilasyon düzeylerini ölçmüşlerdir. Ayrıca, gastrik kanser gelişiminde aberran DNA metilasyonunun bir risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi amacıyla da normal gastrik mukoza, gastrik kanserli ancak nonkanseroz gastrik mukoza bölgelerinden alınan biopsi örneklerinde metilasyon düzeylerini belirlenmişlerdir. Bu amaçla, metilasyona dirençli ancak susturucu gen olan p16'nın promotör CpG adacıklarında 2 bölge ve metilasyona hassas ancak tümör supresör gen ekspresyonu özelliğinde olmayan 8 gen bölgesi [liyizil oksidaz (LOX), filamin (FLNc), HRAS benzeri süpresör (HRASLS), kalp ve nöral krest derivesi ekspresör 1 (HAND1), trombomodülin (THBD) ve aktin ilişkili protein 2/3 kompleks subünite 1B (p14ARF)] metilasyona özgü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile analiz edilmiştir. Analizler sonucunda midenin *corpus* bölgesinden alınan biopsi örneklerinde *Helicobacter pylori* pozitif olan grupta metilasyon seviyelerinin *Helicobacter pylori* negatif gruba göre, p16 geninin CpG adacıklarında belirlenen bölgesinde yaklaşık 303 kat; diğer gen bölgelerinde ise ortalama 17 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, midenin antrum bölgesinden alınan biopsi örneklerinde p16 geninin CpG adacıklarındaki ilgili bölgedeki metilasyon düzeylerinin 54 kat; diğer gen bölgelerinde ise ortalama 16 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler doğrultusunda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun CpG adacıklarının ilgili bölgelerinde değişen oranlarda metilasyonu indüklediği ve bununla birlikte gastrik karsinogenez gelişimine predispozan olduğu iddia edilmiştir [32].

Huang ve ark. (2018)'nin yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada *Helicobacter pylori* ile enfekte gastrik epitelyum biopsi örneklerinde IM gelişimine neden olan subklonal mutasyonlar ve DNA metilasyon değişimleri gösterilmiştir. IM'li belirli örneklerde çok sık olmamakla birlikte klonal mutasyonlara da rastlanmıştır. Yapılan bu çalışmada *Helicobacter pylori* ile enfekte normal gastrik epitelyal hücrelerde subklonal TP53 mutasyonları ve fokal promotör hipermetilasyonlar tespit edilirken, *Helicobacter pylori* ile enfekte intestinal metaplazi örneklerinde klonal F-kutusu/WD tekrar içeren protein 7 (FBXW7) ve nadiren kromozom 8q amplifikasyonu [MYC protoonkogeni (MYC) dahil], telomeraz kısalması ve fokal promotör hipermetilasyonlar tespit edilmiştir [33]. Yao ve ark.'nın yaptıkları bir benzer bir çalışma ile *Helicobacter pylori* infeksiyonunun IM'den kanser oluşumuna kadar uzanan gastrik karsinogenez sürecinde hMHI'de dahil olmak üzere çeşitli genlerin promotör bölgelerinin CpG adacıklarında meydana gelen metilasyonda etkin rol oynadığı belirtilmiştir [34].

*Helicobacter pylori* infeksiyonunun DNA metilasyonuna neden olduğuna dair gastrik biopsi örnekleriyle yapılan çalışmalardan elde edilen veriler hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir. Niwa ve ark. (2010)'nin Moğol gerbillerle yaptıkları bir çalışmada, *Helicobacter pylori* infeksiyonu sonrasında

gastrik mukozada oluşan aberan DNA metilasyonunun geçici ve kalıcı bileşenlerden oluştuğu ve bu oluşumların *Helicobacter pylori* bakterisinden çok oluşan infeksiyonla bağlantılı inflamatuvar yanıtta kaynaklandığı iddia edilmiştir. Bu çalışmada, deney grupları olarak N-metil-N-nitrozüre (MNU) ve N-metil-N-nitrozüre ile indüklenmiş moğol gerbil gastrik kanser hücre serileri (MGC1 ve MGC2); gastrik kanser oluşturmak amacıyla içme suyu yoluyla MNU verilen ve sonrasında da MNU ile inoküle edilen erkek moğol gerbil grubu; *Helicobacter pylori* pozitif insan gastrik biyopsileri; *Helicobacter pylori* negatif insan gastrik biopsi örneği ve 14 gastrik kanser biopsi örneği kullanılmıştır. Tüm örnekler kantitatif PCR ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, gerbil gastrik kanser hücre serilerinin CpG adacıklarında aberan metilasyon meydana geldiği ve *Helicobacter pylori* ile infekte edilen grupta 10 adacık bölgesinin spesifik olarak metillendiği gösterilmiştir. Maruziyet süresinin etkisinin araştırılması amacıyla artan inkübasyon sürelerinde *Helicobacter pylori* ile infekte edilen örneklerle yapılan analizlerde infeksiyonu takip eden 5. haftadan 10. haftaya kadar olan sürede metilasyon düzeylerinin artmaya başladığı ve 50. haftada en yüksek düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. Sonrasında, *Helicobacter pylori* ile infekte gruba bakteriyel kolonizasyonu etkilemeyen bir immüno-supresan olan siklosporin A verildiğinde metilasyon düzeylerinin 10. ile 20. haftadan sonra dikkat çekici oranda düştüğü; ancak *Helicobacter pylori* ile enfekte olmayan gerbillerle kıyaslandığında daha yüksek oranlarda metilasyonun görüldüğü belirlenmiştir. Bu verilerin sonucunda *Helicobacter pylori*'nin ciddi infeksiyona yol açtığı ve bu infeksiyonun gastrik kanser riskini artıran metilasyon düzeylerinde artışa ve birikime neden olduğu öne sürülmüştür [35].

Epigenetik değişikliklerden biri olan histon modifikasyonu kısaca nükleozomları meydana getiren histonlarda çeşitli etkenlerle indüklenen metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubiquitinasyon gibi değişimlerdir. Histon modifikasyonları sonucunda oluşan gen regülasyonu, DNA onarımı ve hücre büyümesindeki değişimler doğumsal kusurlara yol açabileceği gibi, yaşlanmadan kanser gelişimine kadar geniş spekturumda etkilere neden olabilir [36]. Xia ve ark. (2008)'nin NCI-N87 ve primer gastrik hücrelerde yaptıkları bir çalışma ile *Helicobacter pylori*'nin hücre siklusunda görevli p21<sup>WAF1</sup> proteininin ekspresyonunu upregüle ettiği; artan p21<sup>WAF1</sup> ekspresyonunun ise gastrik kanser gelişiminde etkin rol oynayan histon deasetilaz 1 (HDAC1)'in artışına ve histon 4 (H4)'ün hiperasetilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [37]. Fehri ve ark.'nin yaptıkları bir başka çalışmada ise, gastrik epitelyal hücrelerinde *Helicobacter pylori*'nin histon 3 (H3) fosforilasyonunu bakterinin tip IV salgı sistemi (T4SS) virülans faktörüne bağlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gastrik mukoza hücreleri MOI100 dozunda *Helicobacter pylori* sitotoksin assosiye gen A (CagA) pozitif ve vaküole edici toksin A (VacA) pozitif ve mutant *Helicobacter pylori* (VacA negatif ve CagA negatif) suşları ile infekte edilmiştir. Uygulamalar sonrasında hücrelerdeki histon fosforilasyonu düzeyleri Western blot tekniği ile değerlendirildiğinde, CagA pozitif ve VacA pozitif *Helicobacter pylori* ile infekte hücrelerde H3Ser10 fosforilasyonunda belirgin azalma tespit edilirken, mutant *Helicobacter pylori* suşları ile

infekte edilen hücrelerde H3Ser10 fosforilasyonunda herhangi bir azalma görülmemiştir [38]. Ding ve ark. (2010)'nın yaptıkları benzer bir çalışmada, AGS, fare fibroblast hücreleri ve MKN45 hücre serisi kullanılarak 12 ile 144 saat arası artan sürelerde *Helicobacter pylori* (CagA pozitif ve VacA pozitif) ve mutant *Helicobacter pylori* suşlarıyla infekte edilmiş ve sonrasında örnekler Western blot ve PCR ile değerlendirilmiştir. *Helicobacter pylori* ile infekte AGS ve MKN45 hücre gruplarında ve biopsi örneklerinde H3See10 defosforilasyonunda maruziyet süresine bağlı olarak artış olduğu ve ayrıca *Helicobacter pylori* (CagA pozitif) ile infekte gruplarda en yüksek artışın meydana geldiği tespit edilmiştir [39].

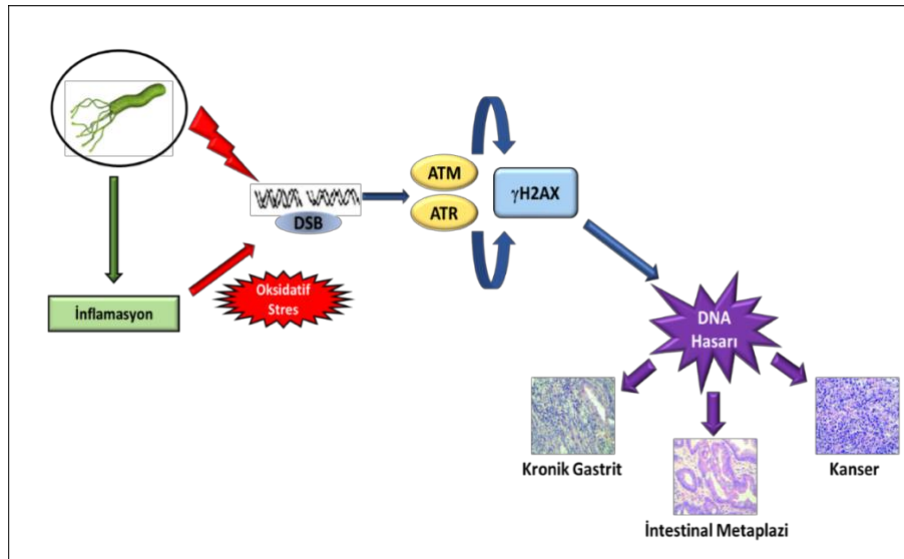
*Helicobacter pylori* karsinogenez gelişiminde konakçı hücre kromatini modifikasyonu ile özellikle DNA onarımını etkileyebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Santos ve ark. (2018) *Helicobacter pylori* infeksiyonunun virulans faktörlerine de bağlı olarak H3 ve H4 histon hiperasetilasyonu ve promotor bölgelerinin hipometilasyonu yoluyla serin/treonin protein kinaz (ATM) regülasyonunda dolayısıyla DNA hasarı onarımında epigenetik değişimlere yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada AGS ve HGC27 hücre hatlarının 4 saat boyunca *Helicobacter pylori* virülan tip (cagPAI pozitif, VacA pozitif, s1m1) ve *Helicobacter pylori* mutant tip suşları ile enfekte edilmesi sonucunda meydana gelen epigenetik değişiklikler immünofloresans boyama ve moleküler metodlarla gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* ile infeksiyonun neden olduğu genotoksik stres ile oluşan DNA hasar immünofloresans metotla incelenmiş ve hücre çekirdeklerinde özellikle virülan *Helicobacter pylori* ile enfekte hücrelerde kontrol grubuna göre fosforile histon 2 varyantı X ( $\gamma$ -H2AX) odaklarında anlamlı oranda artış tespit edilmiştir. *Helicobacter pylori*'nin indüklediği DNA hasarı ve ATM aktivasyonu arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla, ATM mRNA düzeyleri kantitatif PCR ile ölçüldüğünde ATM mRNA düzeylerinin virülan *Helicobacter pylori* suşu ile infekte AGS ve HGC27 hücre gruplarında artış gösterdiği, infeksiyon sonucunda H3 ve H4 histonlarında yüksek oran oranda asetilasyon meydana geldiği ve bunun sonucunda da ATM promotor bölgesinde ekspresyon artışı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda *Helicobacter pylori*'nin DNA çift sarmal kırıkları (DSB)'nin oluşumunu tetiklediği ve ardından DNA hasar yanıtı olarak ATM aktivasyonuna yol açtığı belirtilmiştir [40].

### ***Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinogenez gelişiminde yol açtığı genetik değişikliklerle ilgili yapılan çalışmalar**

DNA'da görülen en ciddi hasarlar DSB'ler olup; çoğunlukla ionize radyasyon, ultraviyole ışınlar ve bazı kimyasal ajanlara maruziyet sonucunda meydana gelmektedir [41]. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun epitelyal ve mezenşimal hücrelerde DSB'lere yol açarak ATM, ataksi telenjiektazi ve Rad3-ilşikili protein (ATR) ve kontrol noktası kinaz 2 (CHK2) hücre siklusu kontrol proteinlerini ve dolayısıyla  $\gamma$ -H2AX birikimini tetiklediği; bu yolla gastrik karsinogenez gelişiminde en önemli etkenler

olan genetik instabilite ve kromozomal aberasyonlara neden olduğu yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir [9, 42, 43].

Çift sarmal kırıklarının tespitinde en yaygın kullanılan biyogösterge  $\gamma$ -H2AX kullanılan bir belirteçtir ve  $\gamma$ -H2Ax'in aşırı ekspresyonu gastrik kanserlerin gelişimi ve prognozu ile korelasyon göstermekte olup, *Helicobacter pylori*'nin indüklediği gastrik karsinogenezin başlangıç dönemlerinde belirgin artış göstermektedir. *Helicobacter pylori*'nin indüklediği gastrik karsinogenez gelişimi ile  $\gamma$ -H2AX ekspresyon düzeylerini arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Xie ve ark. (2014)'nin yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada 56 kronik gastritli, 53 IM'li, 47 displazili ve 146 gastrik kanser olan (toplam *Helicobacter pylori* pozitif 312 hasta) alınan gastrik biopsi örneğinde  $\gamma$ -H2AX ekspresyonu immünohistokimyasal boyama ile ve Western blot ile incelenmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda tüm gruplarda  $\gamma$ -H2AX'in epitelial hücrelerin çekirdeklerinde biriktiği ve bu birikimin kronik gastritten gastrik kansere doğru artış gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan yarı-kantitatif analizlerde ise, normal gastrik biopsi örnekleriyle karşılaştırıldığında immünohistokimyasal bulgulara paralel olarak  $\gamma$ -H2AX ekspresyonu kronik gastritte %48,2; IM'de %73,5; displazide %89 ve gastrik kanserde ise %89,7 oranlarında bulunmuştur. Elde edilen veriler doğrultusunda,  $\gamma$ -H2AX ekspresyonundaki *Helicobacter pylori* infeksiyonunun kronik gastritten displaziye kadar ilerleyen süreçle korelasyon gösterdiği, gastrik kanserli hastalardan alınan biyopsilerde görülen  $\gamma$ -H2AX ekspresyonunun kronik gastrite göre daha yüksek oranda seyrettiği; ancak displaze göre daha düşük oranlarda seyrettiği ve bu durumun tümör progresyonu sırasında genomik instabilitenin yeniden düzenlenmesinden kaynaklanabileceği iddia edilmiştir [43].



**Şekil 3.** *Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinogenez gelişiminde genetik etki mekanizmaları. DSB: DNA çift sarmal kırıkları; ATM/ATR: serin/treonin protein kinaz;  $\gamma$ -H2AX: fosforile histon 2 varyantı X

*Helicobacter pylori*'nin genotoksik etkilerinden biri de DNA hasarı onarım faktörlerine etki ederek DNA hasarında birikime yol açmasıdır. Yapılan çalışmalarla *Helicobacter pylori*'nin, DNA hasarı yanıtında görevli proteinlerin ekspresyonuna etki ettiği ve özellikle transkripsiyon alanları ile bağlantılı olan kromozom bölgelerinde bu DNA hasarlarının lokalize olarak biriktirdiği gösterilmiştir. Koepfel ve ark. (2015)'nin yaptıkları çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonrasında insan gastrik adenokarsinoma (AGS), MKN74 ve primer gastrik epitel hücrelerinde meydana gelen DNA hasarları ve DNA hasarı yanıtı DNA hasarı yapan çeşitli genotoksik ajanlarla (etoposid, hidroksil üre,  $\gamma$ -IR ve  $H_2O_2$  gibi) karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Bunun için AGS hücreleri sırasıyla, enfeksiyon çokluğu 50 (MOI50) uygulanarak *Helicobacter pylori* CagA pozitif suşu, 10  $\mu$ M etoposid, 250 mM  $H_2O_2$ , 10 Gy  $\gamma$ -IR ve 10  $\mu$ M hidroksi üre ile 6 ve 18 saatlik sürelerde inkübe edilerek Western blot yöntemi ile değerlendirilmiştir. Farklı genotoksik ajan uygulanan tüm AGS gruplarında DSB'leri belirlemek için  $\gamma$ -H2AX indüksiyonunda ve aynı zamanda DNA hasarı yanıtı proteinlerinde artış görülürken *Helicobacter pylori* ile infekte edilen hücrelerde  $\gamma$ -H2AX indüksiyonu ve DNA hasar yanıtı proteinlerinde azalma görülmüştür. Ayrıca, *Helicobacter pylori* dışındaki tüm mutajenlerde ATR ve DSB onarım proteini MRE11A (MRE11) proteinlerinde fosforilasyon meydana gelirken, *Helicobacter pylori* ile infekte hücrelerde bu aktivasyonun bloke olduğu belirlenmiştir. *Helicobacter pylori*'nin aynı zamanda ATP interakte protein (ATRIP)'nin fosforilasyonunu azalttığı ve MRE11 ile birlikte MRN kompleksinin bir parçasını oluşturan nibrin kompleksi (NBS1/NBN)'nin düzeylerinde azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında *Helicobacter pylori* ile enfekte edilen hücrelere hidroksil üre de uygulanmış ve birlikte uygulama ile oluşan DNA hasar onarım proteinlerindeki azalmanın hidroksil ürenin tek başına gösterdiği etkiden daha güçlü olduğu bulunmuştur. Yapılan analizlerde *Helicobacter pylori* ve IR'nin oluşturduğu maruziyet sürelerine bağlı olarak oluşan DNA hasarı karşılaştırıldığında, AGS ve MKN74 hücrelerin *Helicobacter pylori* ile 6 saatlik inkübasyon süresi sonunda oluşan  $\gamma$ -H2AX birikiminin 10 Gy  $\gamma$ -IR ile 18 saatlik inkübasyon sonucunda oluşan  $\gamma$ -H2AX düzeylerinde olduğu bulunmuştur. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu virulans faktörleri açısından karşılaştırıldığında AGS hücrelerinde CagA pozitif suşlarının DNA hasarında ve DNA hasarı onarım yollarının inhibe edilmesinde daha potent etkiye sahip olduğu belirlenmiştir; *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun aynı zamanda MRE11 proteinin fosforilasyonuna spesifik etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca CagA pozitif suşlar ile daha baskın olmakla birlikte, tüm *Helicobacter pylori* suşlarında  $\gamma$ -H2Ax indüksiyonu ve DNA kırıklarının birikimi Comet deneyi ile gösterilmiştir. AGS ve MKN74 hücrelerinde *Helicobacter pylori* ile enfeksiyon sonrasında DNA kırık düzeylerinin maruziyet süresine bağlı olarak arttığı; bununla beraber AGS hücrelerinde maruziyetin ilk saatlerinde kırık miktarının hızla artıp, 6- 18 saatlerde ise sabit bir düzeye ulaştığı belirlenmiştir. Diğer taraftan, MKN74 hücrelerinde bu sürecin daha geç gerçekleştiği bulunmuştur. *Helicobacter pylori* ile oluşan DNA kırıklarının çoğunluğunun DSB olduğu ve DNA hasarlarının özellikle 8q kromozom bacağında biriktiği

belirlenmiştir. Çalışmada son olarak *Helicobacter pylori* infeksiyonunun DNA onarımına olan etkisi transkripsiyonel açıdan incelenmiş ve DNA hasarı cevabında infeksiyon süresine bağlı olarak NBS1, ATR, MLH1 ve TP53 genlerinin downregüle olduğu ve *Helicobacter pylori* infeksiyonunun DNA hasarına yol açmasının yanı sıra DNA onarım kapasitesinde de azalmaya neden olarak karsinojenez gelişiminde etkili olabileceği ifade edilmiştir [45].

DNA onarım mekanizmalarından biri olan baz ekzisyon onarımında (BER) apürinik/aprimidinik endonükleaz enzimi anahtar rol oynamaktadır. Apürinik/apirimidik (AP) endonükleaz 1 (APE-1) ökaryot hücrelerde bulunan çeşitli DNA lezyonlarının (oksidasyon, metilasyon, deaminasyon, depürinasyon ve hidroksilasyon gibi) onarımında ve BER yolağında görev alan bir endonükleazdır. Hücre çekirdeği ve mitokondride lokalize olan APE-1 ekspresyonunun *Helicobacter pylori* infeksiyonu sonucunda azaldığı gösterilmiş; yanlış eşleşme onarımı (MMR) ve BER’de görevli genlerin downregülasyonunun gastrik kanserin başlamasında en önemli mekanizmalardan biri olabileceği belirtilmiştir [46, 47]. Ding ve ark.(2010)’nın Kato III, NCI-N87 ve AGS hücre serileri ve *Helicobacter pylori* pozitif gastrik mukoza biopsi örnekleri ile yaptıkları çalışmada, APE-1/redoks faktörü1 (Ref-1) protein ekspresyonunun *Helicobacter pylori* negatif örneklere göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiş; APE/Ref-1 ekspresyonundaki bu artışın ve akümüülasyonun *Helicobacter pylori* virülans faktörlerinin yanısıra oksidatif stresin neden olduğu ve bu faktörlerin ve infeksiyonun H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aşırı artışını da tetikleyebilecekleri belirtilmiştir [39].

Önemli bir baz hasarı olan 8-OHdG, *Helicobacter pylori* infeksiyonu kaynaklı ROT’un indüklediği başlıca DNA modifikasyonlarından biri olup, 8-OHdG birikimi ile *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrit, gastrik atrofi ve IM arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca *Helicobacter pylori*, infeksiyon kaynaklı serbest radikal artışının indüklemekte ve DNA hasar yanıtında görevli DNA onarım enzimlerin sentezlenmelerine etki etmektedir. Futagami ve ark.’nın (2008) MKN-28 ve AGS hücreleriyle yaptıkları çalışmada, *Helicobacter pylori* infeksiyonunun oksidatif DNA hasarın bir göstergesi olan 8-OHdG oluşumunu ve APE-1 ekspresyonunu anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* ile infekte insan periferik makrofaj hücre dizisi, MKN-28 hücre serisi; 11 *Helicobacter pylori* negatif birey, 17 *Helicobacter pylori* pozitif gastrit kanser hastası ve 22 gastrik adenoma hastasından (11 *Helicobacter pylori* pozitif, 11 *Helicobacter pylori* negatif) biopsi örneği kullanılmıştır. Yapılan kantitatif PCR ve immünohistokimyasal çalışmaların sonucunda, *Helicobacter pylori*’nin makrofaj ve MKN-28 hücrelerinde APE-1 protein ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Gastrik biopsi örnekleri incelediğinde ise, yine APE-1 ekspresyonunun *Helicobacter pylori* pozitif örneklerde önemli derecede arttığı ancak *Helicobacter pylori* eradikasyonu sonrasında bu oranın azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, DNA hasarında fark olmamasına rağmen, *Helicobacter pylori* pozitif ya da *Helicobacter pylori* negatif tüm gastrik kanserli dokularda APE-1 ekspresyonunun *Helicobacter pylori* pozitif gastrik adenoma örneklerine göre daha az meydana geldiği görülmüş; APE-1’in

*Helicobacter pylori* kaynaklı inflamatuvar ve non-neoplastik gastrik hastalıklarda önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir [49].

Karsinogenez gelişiminde başlıca onkogenlerin, büyüme faktörlerin ya da reseptörlerinin aşırı ekspresyonları, mutasyon ya da allelerin kaybından kaynaklanan tümör supresor gen ekspresyonunda zayıflama gibi moleküler mekanizmalara ek olarak DNA yanlış eşleşmeleri ve DNA onarım sistemindeki (örneğin, MMR) eksikliklerden kaynaklanan mutasyon birikimleri de rol oynamaktadır. MMR sistemi, başlıca MutS ve MutL proteinleri olmak üzere 2 set proteinden oluşur. MutS proteinleri insan MutS onarım proteini homolog 2 (hMSH2), insan MutS onarım proteini homolog 3 (hMSH3) ve insan MutS onarım proteini homolog 6 (hMSH6) proteinlerinden oluşurken, MutL proteinleri insan MutL homolog protein 1 (hMLH1), *Helicobacter pylori* MS1, *Helicobacter pylori* MS2 ve insan MutL homolog protein 3 (hMLH3) proteinlerinden oluşmuştur. Yapılan çalışmalarda hMLH1 ve hMSH'nin ana MMR proteinleri olduğunu ve bu proteinlerin eksikliğinde MS2, MS1 ve insan MutL homolog protein 6 (hMSH6) proteinlerinin stabilizasyonunun bozulduğu belirlenmiştir. MMR proteinleri, MutS- $\alpha$  (MSH2 ve MSH6) veya MutS- $\beta$  kompleksi gerektirmektedir. MutS- $\alpha$  baz-baz yanlış eşleşmelerini, küçük insersiyonları ve delesyon loplarnı tanımlarken, MutS- $\beta$  kompleksi sadece küçük insersiyon ve delesyon loplarnın tanımlanmasında görevlidir. Etkin MMR, MutS- $\alpha$  veya MutS- $\beta$  kompleksi ile gerçekleşebilir. Mikrosatellit instabilitesi kanrsinogenez gelişiminde önemli basamaklardan biridir ve gastrik kanserlerde, mikrosatellit instabilitesinin yaygın olduğunda genellikle hMLH1 eksikliği görülürken, hMSH2 eksikliği nadirdir. Yapılan çalışmalarla aktif *Helicobacter pylori* infeksiyonu olan gastrik kanserli hastalarda mikrosatellit instabilitesinin yaygın olduğunu gösterilmiş ve *Helicobacter pylori*'nin gastrik karsinogenez gelişiminde MMR yolağında tek başına etkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, *Helicobacter pylori* infeksiyonunun MMR proteinlerinden hMSH2 ve hMLH1 proteinleri üzerinde etkili olduğu ve ek olarak da diğer MMR proteinlerinde azalmaya neden olduğu da belirlenmiştir [23, 50]. Mikrosatellit instabilitesi ile *Helicobacter pylori* infeksiyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda, IM bölgelerindeki mikrosatellit instabilitesinin aşırı birikiminin gastrik kanser gelişiminde önemli etken olduğu ve yine IM hastalardan alınan gastrik biopsi örneklerinde *Helicobacter pylori* infeksiyonunun oldukça yüksek oranda pozitif olduğu bildirilmiştir. Leung ve ark. (2000)'nin yaptıkları bir çalışmada, 75 IM'li hasta örneğinden alınan (30 gastrik kanser, 26 peptik ülser ve 19 kronik gastritli hasta olmak üzere) gastrik biopsi örnekleri incelendiğinde, bu hastaların %93,3'ünde *Helicobacter pylori* infeksiyonunun var olduğu bulunmuştur. Ayrıca, MMR'de görev alan proteinlerin ekspresyonlarının oksidatif stres varlığında geçici olarak baskılandığı, kronik *Helicobacter pylori* infeksiyonunun neden olduğu oksidatif stresin de mikrosatellit instabilitesi pozitif gastrik kanser gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda mikrosatellit instabilitesi olmayan tümörlerde *Helicobacter pylori*'nin yaygın olmadığı, mikrosatellit instabilitesi pozitif tümörlerde *Helicobacter pylori* suşlarının daha virülan olduğu ve *Helicobacter pylori*'nin



dirençli suşlarıyla infekte bireylerin mikrosatellit instabilitesi gelişimine daha yatkın olduğu belirtilmiştir [50].

Park ve ark. (2005)'nin yaptıkları bir çalışmada kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda ekspresyonlarının düşük olduğu durumlarda mikrosatellit instabilitesine yol açtığı bilinen hMLH1 ve hMLH2 proteinlerinin düzeyleri *Helicobacter pylori* ile infekte gastrit ve peptik ülserli 60 hastadan alınan biopsi örneklerinde immünohistokimyasal tekniklerle hastalığın eredikasyon öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. *Helicobacter pylori* eredikasyonu sonrasında bu proteinlerin ekspresyonlarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir [51]. Kim ve ark. (2002)'nin yaptıkları bir çalışmada ise, *Helicobacter pylori* ve *Helicobacter pylori* virülans faktörlerinin MMR proteinleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada çeşitli hücre serilerinde hücre-bakteri kokültürleri yapılarak ve ayrıca *Helicobacter pylori*'den elde edilen bakteri CagA virülans faktörüyle hücre hatları inkübe edilerek, MMR proteinlerinde meydana gelen değişimler incelenmiştir. Çalışmada, *Helicobacter pylori* CagA virülans faktörünün de etkisinin araştırılması amacıyla CagA pozitif ve CagA negatif olmak üzere 2 farklı bakteri zinciri kullanılmıştır. AGS, KATO-3, NCL-N87, SNU, HCT-116 ve HeLa hücre serileri 4, 12, 24 ve 48 saatlik sürelerde *Helicobacter pylori* suşları (CagA pozitif ve CagA negatif) ile inkübe edilirken, bakteri süspansiyonlarından elde edilen bakteri fraksiyonları da yine aynı hücre serileri ile 24 saat inkübe edilmiştir. Yapılan Western blot, RNA mikroarray hibridizasyonu, PCR ve immünohistokimyasal boyamalar sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, *Helicobacter pylori* ile kokültürü yapılan hücrelerde MMR proteinlerinde önemli düzeyde azalma olduğu, bakterinin başlıca hMHS2 ve hMLH1 proteinlerini etkilediği ve diğer proteinlerdeki azalmanın ikincil olarak geliştiği tespit edilmiştir. Bakteri fraksiyonları ile yapılan çalışmalarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle, *Helicobacter pylori*'nin MMR proteinleri üzerindeki etkisinin bakteriyel ürünler aracılığı ile olduğu, doğrudan bakteriye temasın gerekmediği, öte yandan CagA pozitif ve CagA negatif zincirleri arasında MMR proteinleri açısından fark olmadığından dolayı CagA virülans faktörünün bu etkiye yol açmadığı, ancak *Helicobacter pylori* hücre duvarı yapısında bulunan liposakkaritlerin bu etkiye yol açabileceği ifade edilmiştir [24].

*Helicobacter pylori*'nin MMR onarımı üzerine yapılan bir başka çalışmada ise, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun AGS hücre serisinde, C57BL/6 farelerinde ve kronik gastritli hastalardan alınan biopsi örneklerinde olası genotoksik etkileri PCR, Western blot ve SDS-Page gibi moleküler metotlarla değerlendirilmiştir. AGS hücreleri, MOI100 uygulanarak *Helicobacter pylori* suşu ile 24 saat ve MOI10 dozunda *Helicobacter pylori* uygulanarak 5 gün boyunca inkübe edilirken; C57BL/6 fareleri  $10^6$  cfu/mL olacak şekilde 3 hafta, 6 hafta ve 12 haftalık süre boyunca infekte edilmiştir. Ayrıca 99 hastadan alınan *Helicobacter pylori* pozitif gastrit biopsi örneği de değerlendirilmiştir. Yapılan MMR gen ekspresyonu değerlendirilmelerinde, AGS hücrelerinde 24 saatlik inkübasyonun sonunda kontrol grubuna göre MMR proteinlerinin mRNA düzeylerinde (özellikle MSH1 ve hMSH6) bir miktar düşüş meydana gelirken, bu

düşüşün 5 gün boyunca inkübe edilen hücrelerde daha belirgin olduğu bulunmuştur. C57BL/6 farelerinde MMR'de görev alan genlerin ekspresyonlarında infeksiyon sonrası 3. haftada kontrol grubuna göre azalma tespit edilirken, 12 hafta boyunca infekte edilen grupta herhangi azalma tespit edilmemiştir [45].

*Helicobacter pylori* virülans faktörleri ve neden olduğu DSB arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla Toller ve ark. (2011)'nin yaptıkları *in vitro* çalışmada *Helicobacter pylori*'nin BabA adhezyon virülans faktörüne bağlı olarak DSB'leri arttırdığı görülmüştür. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* infeksiyonu ile oluşan DNA hasarının ATM bağımlı 53BP1 ve MDC1 oluşumlarında ve H2Ax fosforilasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir [9]. Hanada ve ark. (2014)'nin yaptıkları *in vivo* bir çalışma ise DSB'nin biyogöstergeleri olan ATM ve  $\gamma$ -H2AX'in *Helicobacter pylori* ile infekte olan hastalardan alınan gastrik biopsi örneklerinde anlamlı derecede artış gösterdiği bulunmuş ve *Helicobacter pylori* infeksiyonunun neden olduğu DNA DSB oluşumuna bir cevap olarak artan ATM indüksiyonunun kromozom aberasyonlarını önlemekte ya da azaltmakta etkili olduğu düşünülmüştür [10].

p21ras birçok büyüme faktörü tarafından aktive edilebilen ve sinyal iletim yollarında rol alan GTPaz yapısında küçük bir onkoproteindir ve pek çok kanserin patogeneziinde rol oynar. *Helicobacter pylori* ile bağlantılı kronik gastritin kansere dönüşümünde görülen KRAS mutasyonlarında etki olduğu düşünülmektedir. Hiyama ve ark. (2002) 64 *Helicobacter pylori* pozitif kronik gastrit, 99 adet gastrik kanserli *Helicobacter pylori* negatif ancak kronik gastritli ve gastrik kanserli hastadan ve 30 sağlıklı gönüllü den aldıkları gastrik biopsi örnekleri ile yapılan çalışmada tüm gastrik kanserli hastaların %10'unda; ayrıca *Helicobacter pylori* pozitif gastrit kanserli hastaların %48'inde KRAS mutasyonu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar sonuçta gastrik kanser gelişiminde *Helicobacter pylori*'nin KRAS mutasyonlarına neden olan etkili bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir [52].

Oldukça yaygın mutasyon tipi olan CpG nükleotidlerindeki GC→AT tranversiyonu diyetle alınan N-nitrozaminlerden veya gastrik asidik ortamdaki nitratlardan kaynaklanabileceği gibi, *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu akut ve kronik inflamasyondan da kaynaklanabilir. Bu mutasyon CpG dinükleotidlerindeki 5-metilsitozinin deaminasyonunun sitozinin timine dönüşümüne neden olduğu bilinmektedir [51]. *Helicobacter pylori* kaynaklı GC→AT tranversiyonun özellikle p53 ve KRAS genlerinde yaygın olduğu bildirilmiştir [51, 53, 54]. Bu mutasyonlarda kronik inflamasyonun yanı sıra *Helicobacter pylori* virülans faktörleri de önemli etkiye sahiptir. Gastrik mukozada ciddi inflamasyona neden olan ve karsinogenez gelişimini tetikleyen CagA pozitif *Helicobacter pylori* suşlarının, CagA negatif suşlara göre yaklaşık 3,7 kat daha fazla p53 geninde mutasyonlara yol açtığı ve bu mutasyonların çoğunlukla insersiyon/delesyon ve GC→AT tranversiyonu şeklinde görüldüğü gösterilmiştir [53-55]. Transgenik fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun %72 oranında baz yanlış eşleşmeleri ve %28 oranında da kalıp kayması mutasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Touati

ve ark.'nın (2003) yaptığı bir çalışmada *Helicobacter pylori* ile infekte edilen transgenik C57BL6 fareler 6 ve 12 hafta boyunca aynı zamanda yüksek tuzlu/az tuzlu beslenme gruplarına da ayrılmış; bu sürelerin sonunda dekapite edilerek elde edilen örnekler immünohistokimyasal yöntemler ve PCR ile incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda *Helicobacter pylori* pozitif grupta makrofaj ve monositlerde indüklenabilir Nitrik oksit sentaz (iNOS) üretiminde önemli derecede artış görülmüştür. Tam zamanlı PCR (RT-PCR) ile yapılan analizlerde İNOS mRNA ekspresyonunda tuzlu diyetle beslenen nonenfekte kontrol grubuna göre yaklaşık 5 kat artış tespit edilmiştir. Mutasyon tiplerinin incelenmesi amacıyla mideden elde edilen cII transgenleri PCR ile incelenmiş ve 6 haftalık infeksiyon sonrasında *Helicobacter pylori* pozitif grupta kontrol grubuna göre 5 kat daha yüksek oranda mutasyon meydana geldiği; GC→ TA, AT→ CG ve AT→ TA transversiyonlarının çoğunlukta olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, 12 haftalık infeksiyon sonucunda oluşan mutasyon oranı daha düşük olarak tespit edilmiş; bu durumun gastrik epitelyal sistemindeki hücre çoğalması ile hücre ölümü arasındaki denge sisteminden kaynaklanabileceği ve hasara uğrayarak apoptoza giden hücrelerin yerine hücre çoğalmasıyla oluşan yeni hücrelerden dolayı uzun süreli maruziyetteki mutasyon oranının düştüğü öne sürülmüştür [56].

Mitokondrial DNA (mtDNA)'da meydana gelen somatik mutasyonlar pek çok kanser tipinin gelişimiyle yakından bağlantılı olup, *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrik kanserlerin gelişiminde de etkili olduğu bildirilmiştir. mtDNA'nın kompleks yeniden düzenlemeleri ve tek baz eşleşmeleri birtakım sporadik ve maternal genetik dejeneratif hastalıklarla ilgili olup pek çok dokuya etki etmektedir. mtDNA'da meydana gelen mutasyonların çekirdek DNA'sından 10 kat fazla olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, yüksek ROT seviyelerinin mtDNA onarım sistemini çekirdek DNA onarım yollarına göre daha az oranda etkilediği bildirilmiştir. *Helicobacter pylori*'nin çekirdek DNA'sına ek olarak mitokondrial DNA'da da genotoksik etki gösterdiğine dair pek çok *in vitro* ve *in vivo* çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun mtDNA'da mutasyonlara ve mtDNA içeriğinde azalmaya yol açmasına ek olarak, mtDNA onarım mekanizmalarını da zayıflattığını ve özellikle mtDNA'daki D-loop ve elektron transport zincirini kodlayan genlerde mutasyona yol açarak oksidatif fosforilasyonda da zayıflamaya neden olduğu bildirilmiştir [45, 55]. Hiyama ve ark.'nın (2003) yaptıkları bir çalışmada, *Helicobacter pylori*'nin indüklediği gastrik karsinogenez gelişiminde mtDNA'da somatik mutasyonlar meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* pozitif 73 gastrik kanserli hasta ve/veya 75 kronik gastritli hasta ve *Helicobacter pylori* negatif 30 sağlıklı gönülden alınan gastrik biopsi örnekleri mtDNA'da spesifik mononükleotit tekrarı olan D310 mutasyonu mikrosatellit analizleri ile araştırılmıştır. Analizler sonucunda *Helicobacter pylori* pozitif olan gastrik kanserli hastaların %16'sında ve kronik gastritli hastaların %7'sinde mtDNA'da mutasyona rastlanırken, *Helicobacter pylori* negatif kontrollerin hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir. *Helicobacter pylori* pozitif kronik gastritli ve gastrik kanserli hastalarda mtDNA mutasyonları gastrik

kanseri olmayıp sadece kronik gastriti olan *Helicobacter pylori* pozitif hastalara göre %12 daha yüksek oranda iken *Helicobacter pylori* pozitif gastrik kanserli hastalarının %66'sında mtDNA mutasyonu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, *Helicobacter pylori*'nin indüklediği gastrik karsinogenезin erken safhalarında mtDNA mutasyonlarının etkin rol oynayabileceği ifade edilmiştir [51].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar birçok bakteri türünün kronik infeksiyon ya da ürettikleri toksinler yoluyla hücre siklusunun bozulmasına yol açtıkları bilinmektedir. Bakterilerin virülans faktörleri karsinojenik kimyasallara benzer şekilde hücre siklusunda bozulmaya, hücre büyümesinde ve apoptozun gelişiminde değişimlere ve farklı tiplerde DNA hasarlarına neden olabilirler. Kronik inflamasyonun etkilerine ek olarak patojen ajanların salgıladıkları genotoksik virülen faktörleri ve onkoproteinler aracılığı ile de konakçının hücre genomunda mutasyona neden olabildikleri ve bu proteinlerin aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarında da değişimlere yol açabildikleri bilinmektedir [5].

Dünya genelinde en yaygın infeksiyon hastalıklarından biri olan ve dünya popülasyonunun yaklaşık %40-50'sinin infekte olduğu *Helicobacter pylori*'nin gastrik kanser ve MALT lenfomaya neden olduğuna dair kesin bulgular olup, IARC tarafından grup I karsinojen olarak sınıflandırılmıştır [4, 7].

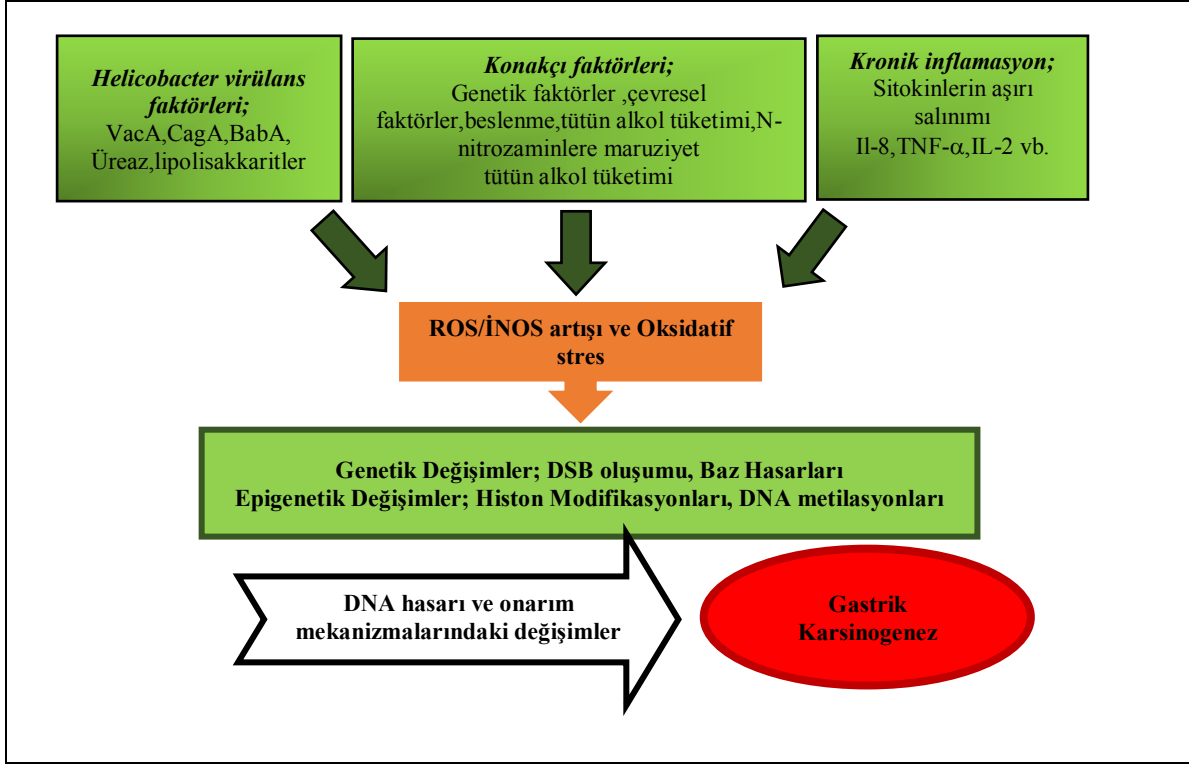
*Helicobacter pylori*'nin neden olduğu karsinogenез, epigenetik ve genetik mekanizmaların bir arada işlediği kompleks bir süreç olup son yıllarda bu konu ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. *Helicobacter pylori* kronik infeksiyonunun ROT /RAT'ın oluşumunu indükleyerek gastrik kanser gelişimine neden olan oksidatif/nitrozatif DNA hasarı oluşumunda etkin rol oynadığı bildirilmiştir. Gastrik inflamasyon şiddetinin, konakçının genetik özellikleri, immün yanıtı, diyeti ve pekçok çevresel faktörlerle değişebildiği bilinmektedir. Ayrıca, bakteriye özgü faktörlerin de gastrik kanser gelişimde etkili olduğu düşünülmektedir. *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörlerinden ve ROT oluşumundan bağımsız olarak da genotoksik etkiye neden olduğuna dair bulgular da mevcuttur. *In vitro* ve *in vivo* birçok çalışmadan elde edilen veriler, *Helicobacter pylori* infeksiyonunun DNA hasarına ve mutasyona yol açtığını göstermiştir; bakterinin bunlara ek olarak DNA onarımını da inhibe ettiğine dair çalışmalar mevcuttur [18, 25, 32, 47, 54].

Gastrik kanserlerde DNA aberan metilasyonu çok sık görülmekte olup, *Helicobacter pylori* kronik inflamasyonunun gastrik epitelyal hücrelerde aberan metilasyona yol açtığı bilinmektedir. Birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma sonucunda *Helicobacter pylori* infeksiyonunun gastrik karsinogenез gelişimine neden olabilen gen promotör hipermetilasyonlarını ve belirli spesifik gen metilasyonlarını indüklediği ve aynı zamanda *Helicobacter pylori* infeksiyonu düzeylerinin DNA metilasyon düzeyleri ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir [20, 25, 32, 54]. Örneğin; IM'li, primer ya da metastatik

kanserli hatta metaplazisi ya da displazisi olmayan ancak *Helicobacter pylori* pozitif olan hastalarda E-cadherin metilasyonunun meydana geldiği tespit edilmiş; *Helicobacter pylori* infeksiyonunun NF- $\kappa$ B ve COX-2 gibi inflamatuvar mediyatörler aracılığıyla transkripsiyonal aktivasyonu indükleyebileceği ifade edilmiştir [28]. Yapılan çalışmalar, *Helicobacter pylori* infeksiyonunun CpG adacıklarının bölgelerine göre değişen oranlarda metilasyonunu indüklediği ve bunun da gastrik karsinogenезin gelişimine predispozan olduğunu göstermektedir [32]. *Helicobacter pylori*'nin, DNA hasar yanıtında görevli proteinlerin ekspresyonlarını etkilediği ve özellikle transkripsiyon alanları ile bağlantılı olan kromozom bölgelerinde DNA hasarlarının lokalize olarak birikime yol açtığı ve ek olarak DNA onarım kapasitesinde de azalmaya neden düşünülmektedir [25]. *Helicobacter pylori* infeksiyonu kaynaklı ROT'un indüklediği başlıca DNA modifikasyonlarından biri de 8-OHdG birikimi olup, ROT oluşumu ile gastrit, gastrik atrofi ve IM arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır [26].

*Helicobacter pylori* infeksiyonu, en ciddi DNA hasarı olan DSB'yi de indüklemektedir. Yapılan çalışmalar, *Helicobacter pylori*'nin ATM, ATR ve CHK2 hücre kontrol noktası proteinlerinin ekspresyonlarını etkilediğini;  $\gamma$ H2AX birikimini tetiklediğini ve bu etkilerle gastrik karsinogenез gelişiminde en önemli etkenlerin başında yer alan genetik instabilite ve kromozomal aberasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda,  $\gamma$ -H2Ax'in epitelyal hücrelerin nükleusunda biriktiği ve bu birikimin kronik gastritten gastrik kanserlere dek artan bir şekilde devam ettiği tespit edilmiştir. Oldukça yaygın mutasyon tipi olan CpG nükleotidlerindeki GC $\rightarrow$ AT tranversiyonu, CpG dinükleotidlerindeki 5-metilsitozinin deaminasyonunun sitozinin timine dönüşümünden kaynaklanmaktadır. *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu GC $\rightarrow$ AT tranversiyonun özellikle p53 ve Kras genlerinde yaygın olduğu düşünülmektedir. Bu mutasyonlarda kronik inflamasyonun yanı sıra *Helicobacter pylori*'nin virülans faktörlerinin de önemli etkilere sahip oldukları ve de özellikle CagA'nın bu tip etkilerinin olabileceği belirtilmiştir [26, 47].

Sonuç olarak, *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu karsinogenезin gelişiminde kronik inflamasyonun neden olduğu oksidatif stres, bakteriyel virülans faktörleri, konakçıya bağlı intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin bir bütün olarak tetiklediği birçok farklı mekanizma rol oynamaktadır (Şekil 4). Ancak, bu tüm mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olup, daha fazla *in vivo* ve *in vitro* mekanistik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



**Şekil 4.** *Helicobacter pylori*'nin yol açtığı gastrik karsinogenez gelişiminde etkili olan tüm mekanizmalar [7, 12, 19].

## KAYNAKLAR

1. Nardone, G., Compare, D., De Colibus, P., de Nucci, G., Rocco, A. (2007). *Helicobacter pylori* and epigenetic mechanisms underlying gastric carcinogenesis. *Digestive Diseases*, 25(3), 225-229.
2. Nakajima, T., Maekita, T., Oda, I., Gotoda, T., Yamamoto, S., Umemura, S., Ichinose, M., Sugimura, T., Ushijima, T., Saito, D. (2006). Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers. *Cancer, Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(11), 2317-2321.
3. Chiba, T., Marusawa, H., Ushijima, T. (2012). Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*, 143(3), 550-563.
4. Kawanishi, S., Hiraku, Y., Pinlaor, S., Ma, N. (2006). Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biological Chemistry*, 387(4), 365-372.
5. Mager, D.L. (2006). Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *Journal of Translational Medicine*, 28, 4, 14.
6. Weitzman, M.D., Weitzman, J.B. (2014). What's the damage? The impact of pathogens on pathways that maintain host genome integrity. *Cell Host & Microbe*, 15(3), 283-294.
7. Correa, P. (2003). *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 12(3), 238s-241s.

8. Nishizawa, T., Suzuki, H. (2015). Gastric Carcinogenesis and Underlying Molecular Mechanisms: *Helicobacter pylori* and Novel Targeted Therapy. *Biomedical Research International*, 2015, 794378.
9. Ladeira, M.S., Bueno, R.C., Dos Santos, B.F., Pinto, C.L., Prado, R.P., Silveira, M.G., Rodrigues, M.A., Bartchewsky, W. Jr., Pedrazzoli, J. Jr., Ribeiro, M.L., Salvadori, D.M. (2008). Relationship among oxidative DNA damage, gastric mucosal density and therelevance of *cagA*, *vacA* and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori*. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(1), 248-255.
10. Toller, I.M., Neelsen, K.J., Steger, M., Hartung, M.L., Hottiger, M.O., Stucki, M., Kalali, B., Gerhard, M., Sartori, A.A., Lopes, M., Müller, A. (2011). Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proceedings of National Academy of Sciences U S A*. 108(36), 14944-14949.
11. Neelapu, N.R.R., Nammi, D., Pasupuleti, A.C.M., Surekka, C. (2014). *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation, ulcer, and cancer: a pathogenesis perspective. *International Journal of Inflammation, Cancer and Integrative Therapy*, 1, 1000113.
12. Blaser, M.J. (1990). *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *Journal of Infectious Diseases*, 161(4), 626-633.
13. Kusters, J.G., van Vliet, A.H., Kuipers, E.J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449-490.
14. Burkitt, M.D., Duckworth, C.A., Williams, J.M., Pritchard, D.M. (2017). *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Disease Models & Mechanisms*, 10(2), 89-104.
15. Junaid, M., Linn, A.K., Javadi, M.B., Al-Gubare, S., Ali, N., Katzenmeier, G. (2016). Vacuolating cytotoxin A (VacA) - A multi-talented pore-forming toxin from *Helicobacter pylori*. *Toxicon*, 118:27-35.
16. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de ve Dünya’da Kanser Epidemiyolojisi. İnternet Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/.../kanser...kanser.../>
17. Zhang, X.Y., Zhang, P.Y., Aboul-Soud, MA. (2017). From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. *Oncology Letters*, 13(2), 543-548.
18. Moss, S.F. (2016). The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 3(2), 183-191.
19. Blaser, M.J. (1992). *Helicobacter pylori*: its role in disease. *Clinical Infectious Diseases*, 15(3), 386-391.
20. Arabski, M., Klupinska, G., Chojnacki, J., Kazmierczak, P., Wisniewska-Jarosinska, M, Drzewoski, J., Blasiak, J. (2005). DNA damage and repair in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa cells. *Mutation Research*, 570(1), 129-135.
21. Valenzuela, M.A., Canales, J., Corvalán, A.H., Quest, A.F. (2015). *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(45), 12742-12756.

22. Farinati, F., Cardin, R., Degan, P., Rugge, M., Mario, F.D., Bonvicini, P., Naccarato, R. (1998). Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut*, 42(3), 351-356.
23. Crabtree, J.E., Farmery, S.M., Lindley, I.J., Figura, N., Peichl, P., Tompkins, D.S. (1994). CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *Journal of Clinical Pathology*, 47(10), 945-950.
24. Kim, J.J., Tao, H., Carloni, E., Leung, W.K., Graham, D.Y., Sepulveda, A.R. (2002). *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*, 123(2), 542-553.
25. Zarrilli, R., Ricci, V., Romano, M. (1999). Molecular response of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori*-induced cell damage. *Cellular Microbiology*, 1(2), 93-99.
26. Xie, Y., Zhou, J.J., Zhao, Y., Zhang, T., Mei, L.Z. (2017). *H. pylori* modifies methylation of global genomic DNA and the gastrin gene promoter in gastric mucosal cells and gastric cancer cells. *Microbiology and Pathology*, 108, 129-136.
27. Huang, H., Tian, J., Xu, X., Liang, Q., Huang, X., Lu, J., Yao, Y. (2018). A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer. *Jornal of BUON*, 23(3), 659-664.
28. Ushijima, T., Nakajima, T., Maekita, T. (2006). DNA methylation as a marker for the past and future. *Journal of Gastroenterology*, 41(5), 401-407.
29. Chan, A.O., Lam, S.K., Wong, B.C., Wong, W.M., Yuen, M.F., Yeung, Y.H., Hui, W.M., Rashid, A., Kwong, Y.L. (2003). Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in gastric cancer. *Gut*, 52(4), 502-506.
30. Chan, A.O., Wong, B.C., Lan, H.Y., Loke, S.L., Chan, W.K., Hui, W.M., Yuen, Y.H., Ng, I., Hou, L., Wong, W.M., Yuen, M.F., Luk, J.M., Lam, SK. (2003). Deregulation of E-cadherin-catenin complex in precancerous lesions of gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterology and Hepatology*, 18(5), 534-539.
31. Maeda, M., Moro, H., Ushijima, T. (2017). Mechanisms for the induction of gastric cancer by *Helicobacter pylori* infection: aberrant DNA methylation pathway. *Gastric Cancer*, 20 (Suppl 1), 8-15.
32. Maekita, T., Nakazawa, K., Mihara, M., Nakajima, T., Yanaoka, K., Iguchi, M., Arai, K., Kaneda, A., Tsukamoto, T., Tatematsu, M., Tamura, G., Saito, D., Sugimura, T., Ichinose, M., Ushijima, T. (2006). High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 12, 989-995.
33. Huang, K.K., Ramnarayanan, K., Zhu, F., Srivastava, S., Xu, C., Tan, A.L.K., Lee, M., Tay, S., Das, K., Xing, M., Fatehullah, A., Alkaff, S.M.F., Lim, T.K.H., Lee, J., Ho, K.Y., Rozen, S.G., Teh, B.T., Barker, N., Chia, C.K., Khor, C., Ooi, C.J., Fock, K.M., So, J., Lim, W.C., Ling, K.L., Ang, T.L., Wong, A., Rao, J., Rajnakova, A., Lim, L.G., Yap, W.M., Teh, M., Yeoh, K.G., Tan, P. (2018). Genomic and Epigenomic Profiling of High-Risk Intestinal Metaplasia Reveals Molecular Determinants of Progression to Gastric Cancer. *Cancer Cell*. 33(1), 137-150.
34. Yao, Y., Tao, H., Park, D.I., Sepulveda, J.L., Sepulveda, A.R. (2006). Demonstration and characterization of mutations induced by *Helicobacter pylori* organisms in gastric epithelial cells. *Helicobacter*, 11(4), 272-286.



35. Niwa, T., Tsukamoto, T., Toyoda, T., Mori, A., Tanaka, H., Maekita, T., Ichinose, M., Tatematsu, M., Ushijima, T. (2010). Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. *Cancer Research*, 70(4), 1430-1440.
36. Zhang, Y., Liu, H., Zhou, K. (2001). Lack of correlation of *vacA* genotype, *cagA* gene of *Helicobacter pylori* and their expression products with various gastroduodenal diseases. *China Medical Journal*, 114(7), 703-706.
37. Xia, G., Schneider-Stock, R., Diestel, A., Habold, C., Krueger, S., Roessner, A., Naumann, M., Lendeckel, U. (2008). *Helicobacter pylori* regulates p21(WAF1) by histone H4 acetylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 369(2), 526-531.
38. Fehri, L.F., Rechner, C., Janssen, S., Mak, T.N., Holland, C., Bartfeld, S., Brüggemann, H., Meyer, T.F. (2009). *Helicobacter pylori*-induced modification of the histone H3 phosphorylation status in gastric epithelial cells reflects its impact on cell cycle regulation. *Epigenetics*, 4(8), 577-586.
39. Ding, S.Z., Goldberg, J.B., Hatakeyama, M. (2010). *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncology*, 6(5):851-862.
40. Santos, J.C., Gambeloni, R.Z., Roque, A.T., Oeck, S., Ribeiro, ML. (2018). Epigenetic Mechanisms of ATM Activation after *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Pathology*, 188(2), 329-335.
41. Jang, S.H., Lim, J.W., Morio, T, Kim H. (2012). Lycopene inhibits *Helicobacter pylori*-induced ATM/ATR-dependent DNA damage response in gastric epithelial AGS cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(3), 607-615.
42. Hanada, K., Graham, D.Y. (2014). *Helicobacter pylori* and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 14(8), 947-954.
43. Hanada, K., Uchida, T., Tsukamoto, Y., Watada, M., Yamaguchi, N., Yamamoto, K., Shiota, S., Moriyama, M., Graham, D.Y., Yamaoka, Y. (2014). *Helicobacter pylori* infection introduces DNA double-strand breaks in host cells. *Infection and Immunity*, 82(10), 4182-4189.
44. Xie, C., Xu, L.Y., Yang, Z., Cao, X.M., Li, W., Lu, N.H. (2014). Expression of  $\gamma$ H2AX in various gastric pathologies and its association with *Helicobacter pylori* infection. *Oncology Letters*, 7(1), 159-163.
45. Koepfel, M., Garcia-Alcalde, F., Glowinski, F., Schlaermann, P., Meyer, T.F. (2015). *Helicobacter pylori* Infection Causes Characteristic DNA Damage Patterns in Human Cells. *Cellular Reproduction*, 11(11), 1703-1713.
46. Machado, A.M., Figueiredo, C., Touati, E., Máximo, V., Sousa, S, Michel, V., Carneiro, F., Nielsen, F.C., Seruca, R., Rasmussen, L.J. (2009). *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clinical Cancer Research*, 15(9), 2995-3002.
47. Machado, A.M., Desler, C., Bøggild, S., Strickertsson, J.A., Friis-Hansen, L., Figueiredo, C., Seruca, R., Rasmussen, L.J. (2013). *Helicobacter pylori* infection affects mitochondrial function and DNA repair, thus, mediating genetic instability in gastric cells. *Mechanisms of Ageing and Development*, 134(10), 460-6.

48. Ding, S.Z., Fischer, W., Kaparakis-Liaskos, M., Liechti, G., Merrell, D.S., Grant, P.A., Ferrero, R.L., Crowe, S.E., Haas, R., Hatakeyama, M., Goldberg, J.B. (2010). Helicobacter pylori-induced histone modification, associated gene expression in gastric epithelial cells, and its implication in pathogenesis. PLoS One, 5(4), e9875.
49. Futagami, S., Hiratsuka, T., Shindo, T., Horie, A., Hamamoto, T., Suzuki, K., Kusunoki, M., Miyake, K., Gudis, K., Crowe, S.E., Tsukui, T., Sakamoto, C. (2008). Expression of apurinic/apyrimidinic endonuclease-1 (APE-1) in H. pylori-associated gastritis, gastric adenoma, and gastric cancer. Helicobacter, 13(3), 209-218.
50. Leung, W.K., Kim, J.J., Kim, J.G., Graham, D.Y., Sepulveda, A.R. (2000). Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. American Journal of Pathology, 156(2), 537-543.
51. Park, D.I., Park, S.H., Kim, S.H., Kim, J.W., Cho, Y.K., Kim, H.J., Sohn, C.I., Jeon, W.K., Kim, B.I., Cho, E.Y., Kim, E.J., Chae, S.W., Sohn, J.H., Sung, I.K., Sepulveda, A.R., Kim, J.J. (2005). Effect of Helicobacter pylori infection on the expression of DNA mismatch repair protein. Helicobacter, 10(3), 179-184.
52. Hiyama, T., Haruma, K., Kitadai, Y., Masuda, H., Miyamoto, M., Tanaka, S., Yoshihara, M., Shimamoto, F., Chayama, K. (2002). K-ras mutation in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in patients with and without gastric cancer. International Journal of Cancer, 97(5), 562-566.
53. Sawa, T., Ohshima, H. (2006). Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. Nitric Oxide, 14(2), 91-100.
54. Shibata, A., Parsonnet, J., Longacre, T.A., Garcia, M.I., Puligandla, B., Davis, R.E., Vogelmann, J.H., Orentreich, N., Habel, L.A. (2002). CagA status of Helicobacter pylori infection and p53 gene mutations in gastric adenocarcinoma. Carcinogenesis, 23(3), 419-424.
55. Touati, E. (2010). When bacteria become mutagenic and carcinogenic: lessons from H.pylori. Mutation Research, 703(1), 66-70.
56. Morgan, C., Jenkins, G.J., Ashton, T., Griffiths, A.P., Baxter, J.N., Parry, E.M., Parry, J.M. (2003). Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. British Journal of Cancer, 89(7), 1314-1319.



## KİNOA (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.) ÜZERİNE BİR DERLEME

### A REVIEW ON QUINOA (*CHENOPODIUM QUINOA* WILLD.)

Ş. Rumeysa OSMANLIOĞLU DAĞ<sup>1\*</sup>, Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, 06560, Ankara,  
Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu derlemede, geçmişle başlayıp kinoa hakkındaki güncel bilgileri, kinoa'nın botanik, kimyasal ve biyolojik özelliklerini, beslenme profilini de kapsayacak şekilde özetlemek amaçlanmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) geleneksel olarak Güney Amerika kültürleri tarafından binlerce yıldır tüketilen ve günümüzde dünya genelinde işlevsel bir gıda olarak dikkat çeken tahıl benzeri (pseudocereal) bir bitkidir. Yüksek miktarda içerdiği protein, lipid, lif, vitamin ve minerallerin yanı sıra mükemmel bir esansiyel amino asit dengesine sahiptir. Kinoa'nın saponinler, fitosteroller, fitoekdisteroitler, fenolikler, betalinler ve glisin betain gibi çok sayıda fitokimyasal madde içerdiği bulunmuştur. Bu bileşikler, metabolik, kardiyovasküler ve gastrointestinal sağlık üzerine faydalı etkiler gösterebilir. Kinoa'nın biyolojik özelliklerini tam olarak anlayabilmek için klinik çalışmaları da kapsayacak şekilde fitokimyasal biyoyararlanımı, etki mekanizmaları ve etkileşimleri üzerinde daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Chenopodium quinoa*, kinoa, tahıl benzeri, tohum

#### ABSTRACT

**Objective:** In this review, it is aimed to summarize current knowledge about quinoa starting with its history then following botanical, chemical and biological, and its nutritional profile.

**Result and Discussion:** Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) is a pseudocereal plant which is traditionally consumed by South American cultures for thousands of years and today it is a remarkable plant worldwide as a functional food. Besides its high protein, lipid, fiber, vitamins and mineral content it is also has an excellent balance of essential amino acids. Quinoa has been found to contain numerous phytochemicals including saponins, phytosterols, phytoecdysteroids, phenolics, betalains and glycine betain. These compounds may exert beneficial effects on metabolic, cardiovascular, and gastrointestinal health. In order to fully understand the biological properties of quinoa, more research is needed on phytochemical bioavailability, mechanisms of action and interactions, including clinical studies.

**Keywords:** *Chenopodium quinoa*, pseudocereal, seed, quinoa

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ş. Rumeysa Osmanlioğlu Dağ  
e-mail: osmanlioglul1@hacettepe.edu.tr

## GİRİŞ

Günümüzde sağlıklı yaşam için dikkat edilmesi gerektiği düşünölen en önemli öğelerden birisi de beslenmedir. Buna bağlı olarak bireylerin daha sağlıklı ve nütrisyon değerleri yüksek gıdalarla beslenmesi için yapılan çalışmalar hızla artmış olup alternatif besin kaynakları araştırılmaktadır. Bitkilere yönelimin arttığı son yıllarda yüksek oranda protein içeren, zengin mineral, vitamin ve lif kaynağı olan tahıl benzeri ürünler (kinoa, karabuğday ve çiya gibi) bu amaç için uygun görölen ve üzerinde araştırmaların devam ettiği, çok eskiden beri bazı kültürler tarafından yaygın bir şekilde kullanılagelen besin kaynaklarındandır.

Kinoa olarak bilinen *Chenopodium quinoa* Willd. Kazayağıgiller (Chenopodiaceae) familyasından tek yıllık bir bitki olup, son yıllarda insan ve hayvan beslenmesi açısından ele alınıp üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bir türdür. Tüm dünyada kinoa yetiştiriciliği, kullanımı ve faydaları hem bilimsel araştırmalarda hem de basın bültenlerinde sıkça yer almaya başlamıştır. Ülkemizde yeni yeni duyulmaya başlayan bu tür ABD’de yaklaşık 10 yıldır çok yaygın olarak tüketilmektedir. Birleşmiş Milletler tarafından 2013 yılı "kinoa yılı" olarak ilan edilmiştir [1].

Kinoanın kendine özgü bir aromasının olması, baskın bir tat ve kokusunun olmaması gibi özelliklerinden dolayı, dünya mutfaklarında tercih edildiği gibi, Türk damak tadına uygunluğu bakımından son zamanlarda oldukça dikkat toplamıştır. Ana yemeklerden, atıştırmalık aperiatif yiyeceklere kadar çok farklı şekillerde kullanım alanı mevcuttur. Kinoa tohumları un şeklinde işlenerek ekmek, makarna ve diğer unlu mamullerin yapımında, buğday veya diğer tahılların unları ile karıştırılarak kullanılabilmektedir [2].

Kinoanın benzersiz bir amino asit, karbonhidrat, lipit ve mikro besin profili vardır aynı zamanda besin değerleri çoğu tahıl ürününden daha yüksektir. Kinoanın sağlığa olan faydalarındaki odağın büyük kısmı makro ve mikrobeyin profillerine odaklanmış olsa da, sekonder metabolitlerin de insan sağlığına ve sağlığın korunmasına katkısı bulunmaktadır. Kinoada bildirilen sekonder metabolitlerin başlıca grupları; triterpenoidler (saponinler, fitosteroller ve fitoekdisteroitler), fenolikler, betalinler ve glisin betaindir [3].

Yüksek besin değerleri ve glutensiz oluşunun yanı sıra kinoanın yüksek risk grubu (çocuklar; yaşlılar; laktöz intoleransı, anemi, diyabet, obezite, dislipidemi ve çölyak hastalığı görölen kişiler gibi) için yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler yapısında bulunan çeşitli protein, lif, vitamin, mineral, yağ asitleri ve özellikle de diğer tahıllara nazaran kinoaya önemli bir avantaj sağlayan fitokimyasallar ile bağlantılıdır [4].

### 1. Bitkinin Özellikleri

#### 1.1. Botanik özellikleri

Alem: Plantae

Alt alem: Tracheobionta

Bölüm: Magnoliophyta  
Sınıf: Magnoliopsida  
Takım: Caryophyllales  
Familiya: Chenopodiaceae  
Cins: *Chenopodium* L.  
Tür: *Chenopodium quinoa* Willd. [5]

### 1.1.1. Chenopodiaceae

Genellikle sukkulent veya eklemli otlar ve çalılardır. Yapraklar alternan veya karşılıklı, stipulasız, tam, parçalı veya pennatisekt, genellikle küçük pullara indirgenmiş haldedir. Çiçekler hermafrodit veya tek eşeyli; çiçek durumu dikasyum, spika veya panikula. Periant hiç yok veya 3-5 parçalı, genellikle yeşil, otsu veya zarımsı, değişik şekillerde ekleri vardır ve çoğunlukla meyvede gelişir; segmentler genellikle konnattır. Periant segmentlerinin karşısında bulunan stamenlerin sayısı 0-5 arasında değişir. Ovaryum üst durumludur. Ovül tek, bazaldır. Meyve genellikle bir akendir. Tohum yatay veya dikey; embriyo kıvrık, halka veya spiral şeklindedir [6].

### 1.1.2. *Chenopodium* L.

Tüysüz, unumsu veya glandüler otlar şeklindedir. Yapraklar (en altta olanlar hariç) alternan, düzdür. Çiçekler çok eşeyli; spikalar, panikulalar veya dikasyal simozlar halinde dizilmiştir. Brakteoller yoktur. Periant 3-5 parçalı, yeşil veya membranöz, genişlememiş ve nadiren meyvelerinde etlidir. 0-5 stamen ve 2-3 stigma bulunur. Tohumlar yatay veya dikey; testa çeşitli şekillerde olabilir. Teşhis için olgun tohumlar gereklidir [6].

### 1.1.3. *Chenopodium quinoa* Willd.

*C. quinoa*, 0.20-3 m kadar uzayabilen, köşeli ve oluklu gövdesi üzerinde uzunlamasına yeşil veya kırmızı dalları olan, dallanmış kazık köklü, tek yıllık otsu bir bitkidir. Yapraklar alternan, basit, alt yapraklar daha uzun petioller üzerinde, lamina ovat-rombikten deltoide doğru, kabaca ve düzensiz dişli veya sivri loplara kesilmiş; üst yapraklar eliptik-oblongtan lanseolata doğru değişen şekillerde kenarları dişli ve daha kısa petioller üzerinde bulunur. Çiçek durumu geniş, aksillar ve terminal panikulat, kırmızımsı, morumsu-altın rengi glomerüller halinde çiçek kümelerinden oluşur.

Çiçekler, iki eşeyli, düzenli, küçük, sesil, pentamer, tepaller tabanda konnat, kısa filamentli stamenler ve bazifiks anterler tepallerin karşısındadır. Ovaryum üst durumlu basık küremsi ve hücreli, stilus tüsü iki stigmalı kısadır. Meyve, açılmayan bir aken, perigonyum (içe doğru kıvrık tepaller) tarafından korunur, ince cidarlı ve tek tohumludur. Tohumlar 1-2.6 mm, ince derimsi testa ve endosperma ile birlikte; lentiküler, pürüzsüz, beyaz, sarı, kırmızı, mor, kahverengi veya siyah (varyeteye bağlı olarak) renklidir [7].



Şekil 1. Değişik renkte meyvelere sahip *Chenopodium quinoa* [3].

## 1.2. Sinonimleri

- *Chenopodium album* subsp. *quinoa* (Willd.) Kuntze,
- *Chenopodium album* var. *quinoa* (Willd.) Kuntze,
- *Chenopodium album* f. *subspontaneum* Kuntze,
- *Chenopodium ccoyto* Toro Torrico,
- *Chenopodium ccuchi-huila* Toro Torrico,
- *Chenopodium chilense* Pers. (inval.),
- *Chenopodium guinoa* Krock.,
- *Chenopodium hircinum* f. *laciniatum* (Moq.) Aellen,
- *Chenopodium hircinum* var. *quinoa* (Willd.) Aellen,
- *Chenopodium hircinum* f. *rubescens* (Moq.) Aellen,
- *Chenopodium hircinum* f. *viridescens* (Moq.) Aellen,
- *Chenopodium nuttalliae* Saff.,
- *Chenopodium purpurascens* var. *punctulatum* Moq.,
- *Chenopodium quinoa* var. *laciniatum* Moq.,
- *Chenopodium quinoa* var. *lutescens* Hunz.,
- *Chenopodium quinoa* var. *melanospermum* Hunz.,
- *Chenopodium quinoa* subsp. *milleaenum* Aellen,
- *Chenopodium quinoa* var. *orbicans* Murr,
- *Chenopodium quinoa* f. *purpureum* Aellen,
- *Chenopodium quinoa* var. *rubescens* Moq.,
- *Chenopodium quinoa* var. *viridescens* Moq. [7].

### 1.3. Bilinen Diğer Adları

- *Arjantin*: Dawe, Sawe;
- *Bolivya*: Supha, Jopa, Jupha, Juiru, ra, Qallapi, Vocali, Ayara, Kiuna, Kuchikinwa, Achita, Kinua, Kinoa, Chisaya Mama;
- *Brezilya*: Quinoa;
- *Bulgaristan*: Nemerizliva Laikuchka;
- *Őili*: Dawe, Quinhua;
- *Kolombiya*: Suba, Pasca;
- *ek*: Merlik ilský;
- *Danimarka*: Kvinoa, Quinoa, Rismælde;
- *Flamenke*: Gierstmelde, Quinoa;
- *Estonya*: TŐiili Hanemalts;
- *Ekvator*: Ayara, Kiuna, Kuchikinwa, Achita, Kinua, Kinoa, Chisaya Mama;
- *Finlandiya*: Kinua, Kvinoa;
- *Fransa*: Quinoa, Petit Riz, Riz Du P rou;
- *Almanya*: Quinoa, Reismelde;
- *Macaristan*: Libatop, Mirhaf ;
- *İzlanda*: Frumbyggjanj li, Inkanj li;
- *İtalya*: Farinello;
- *Letonya*: Kvinoja;
- *Norve*: Perumelde, Quinoa;
- *Peru*: Ayara, Kiuna, Kuchikinwa, Achita, Kinua, Kinoa, Chisaya Mama;
- *Polonya*: Komosa Ryżowa;
- *Portekiz*: Arroz-Mi do-Do-Per , Espinafre-Do-Per , Quinoa;
- *İspanya*: Arroz Del Peru, Qunigua, Quina, Quinoa;
- *İsveç*: Mj lm lla, Quinoa [7].

### 1.4. Agroekoloji (Tarım ekolojisi)

Kinoa, geceleri -3°C'den g n boyunca 30°C'ye kadar değişen sıcaklıklarda ve 1.500 mm'den 2.500 mm'ye kadar yıllık yađıŐla optimum b y me koşullarına sahip, serin iklim bitkisidir [7]. G ney Amerika b lgesinde ( zellikle And dağları ve çevresinde), Kolombiya'nın 20° kuzeyinden Őili'nin 40° g neyine kadar olan enlemlerde, deniz seviyesinden 3800 m y kseklige kadar geniş bir çevrede yetiŐtirilmektedir [8].

Kinoa, And yaylalarındaki tarım ekolojisi, kuraklık, don, rüzgar, dolu ve toprak tuzluluğu gibi çeşitli olumsuz iklim faktörlerine bağlı olarak yüksek derecede risk altındadır. Su sıkıntısı, düşük yağış miktarı, nispeten yüksek su tüketim oranı ve su tutma kapasitesinin düşük olduğu zayıf toprakların ortak etkisi bitki üretimine yönelik önemli kısıtlamalardır. And Dağları'nın yüksek kesimlerinde, özellikle Peru'nun güneyinde ve Bolivya'da, önemli günlük sıcaklık farklılıkları ve gece donları yılda 200 gün kadar etkilidir. Topraktaki yüksek tuz seviyeleri, genellikle Bolivya'daki çöllere ve diğer plato bölgelerinde görülür; fakat özellikle sulama uygulanan kuru bölgelerde artış göstermektedir [9].

Kinoa, yarı derin, iyi drene edilmiş, kumlu toprakları tercih eder, ancak killi toprakta da yetişir. Ekotiplere bağlı olarak 4.5-8 pH aralığında büyür. Soğuk ve kurak koşullara karşı toleransı ekotiplere bağlıdır. Bitki don, tuzluluk ve kuraklığa karşı tolerans gösterir ve marjinal, düşük verimli topraklarda da yetişme yeteneğine sahiptir. Kinoa'nın ekolojik açıdan ekstrem koşullar altında yüksek proteinli tahıl üretme kabiliyeti, özellikle Himalayaların yüksek rakımlı bölgelerinde ve Kuzey Hint ovalarında gelecekteki tarımsal sistemlerin çeşitlendirilmesi için önemlidir [7,8].

Kinoa, küf ve diğer bazı hastalıklara neden olan çeşitli patojenler tarafından enfekte olmasına rağmen tüylü küfler kinoa üzerindeki en ciddi patojendir. En dirençli çeşitlerde bile %33-58 verim azalmasına neden olduğu bilinmektedir [10].

Ülkemizin değişik illerinde tohum üretimi için kinoa yetiştiriciliği ile ilgili bazı girişimlerin olduğu bilinmektedir. Ancak bu konuda üreticilerimize yol gösterecek yeterli temel bilgi mevcut değildir. Bitkinin Anadolu iklimine uyumlu olduğu ifadesi birçok haber kaynağında tekrarlanmaktadır. Fakat bu bilgiyi destekleyecek yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır [11].

## 2. Tarihçe

Dünya üzerinde kinoa tarımının ne zaman başladığı kesin olarak bilinmemekle birlikte M.Ö. 3000 yılından beri Orta ve Güney Amerika yerlileri tarafından yetiştirildiği tahmin edilmektedir. Güney Amerika'da And Dağları'nın bitkisi olan kinoa bu bölgedeki eski medeniyetlerden Aztek ve İnkaların başlıca besin maddesini oluşturmuş ve "*tahıl ana*" olarak isimlendirilmiştir. Hala Peru, Ekvator, şili ve Bolivya gibi ölkelerde geniş alanlarda üretilmekte ve Avrupa ölkeleri ile ABD'ye ihraç edilmektedir. ABD (Kaliforniya ve Kolorado), Çin, Kanada, Hindistan'da da yetiştiriciliği yapılmaktadır. Avrupa'ya 1970'lerde getirilmiş ve ilk olarak İngiltere'de yetiştirilmiştir. Bitkinin tarımı son 20 yılda yaygınlaşmıştır [1].

## 3. Kullanılan kısımları ve kullanım şekilleri

Kinoa'nın tohumu, genç yaprakları ve genç başakları besin olarak kullanılırlar. Bütün bu kısımları genellikle acı saponinleri uzaklaştırmak için suya batırılır ve durulanır. Tohumlar geleneksel olarak kavrulur veya öğütölerek toz haline getirilir. Pirinç gibi pişirilebilir, toz haline getirilerek lapa olarak da kullanılabilir. Aynı zamanda kaynatılarak çorbalara eklenebilir, tahıl ya da mısır gevreklerine



eklenerek kahvaltıda tüketelebilir; makarna, pankek ve ekmek yapımında kullanılabilir. Kinoa ayrıca bira, yumuşak fermente içecekler ile sıcak ve soğuk içecekler haline getirilebilir. Hafif fermente bir kinoa içeceği olan "chicha", "İnkaların İçeceği" olarak saygı görür. Besin eksikliği görülen çocuklar için, kinoa ve iki farklı legümanden (*Prosopis chilensis*, *Lupinus albus*) elde edilen ekstre ile ahududu aromalı, yüksek protein içerikli bir içecek geliştirilmiştir [2,7].



Şekil 2. Siyah, kırmızı ve beyaz kinoa tohumları [12].

Kinoa, bal, badem veya çilekle karıştırılarak yüksek proteinli bir yiyecek olarak kahvaltıda tüketelebilir. Peru ve Bolivya'da, kinoa; un, gevrek, ekmek, krep ve kabartılmış tahıl halinde kullanılmak üzere ticari olarak üretilmektedir. Glutensiz ve mayasız ekmek, kek ve kurabiyeleri zenginleştirmek için ya da glutensiz gıda ürünlerinde kısmi buğday olarak kullanılmaktadır. %30'a varan buğday unu karışımı ile somun ekmeği üretiminde kullanılabilir. Kinoa'nın mısır, buğday, arpa veya patatesle karıştırılmasıyla hem dolgun hem de besleyici gıdalar üretilmiştir. Peru ve Bolivya'da beslenme yetersizliği olan çocukların bu tür gıdalarla beslenmesi ile iyi sonuçlar alınmıştır [7]. Ekmek ve makarna formülasyonlarına da giren kinoa'nın bu gıdaların besin değerlerini olumlu yönde etkilediği kanıtlanmıştır [13,14].

Tahıl benzeri (Pseudocereal/Pseudograin) bir besin olarak değerlendiren kinoa, olağanüstü protein kalitesinin yanı sıra kabul edilebilir protein-yağ dengesine bağlı olarak eksiksiz bir gıda olarak tanımlanmaktadır [15,16]. Lizin bakımından yetersiz olan pirinç ve buğdayın aksine yulaf gibi insanlar için dengeli esansiyel amino asitleri içeren mükemmel ve yüksek kaliteli bir protein profili (%15) sağlar. İçinde bulunan mineraller, vitaminler, yağ asitleri ve bunun yanı sıra polifenoller, fitosteroller ve flavonoidler gibi antioksidanlar sayesinde insan beslenmesine nütrasötik avantajlar sağlar. Mineralleri antioksidan enzimlerde kofaktör olarak işlev görür ve zengin proteinlerine daha yüksek değer katar. Glutensiz olması nedeniyle de kolaylıkla sindirilebilir. Ayrıca insan beslenmesi için, diğer bitkisel

gıdalara göre avantaj sağlayan fitohormonları da içerir. Kinoa; znrlk, su tutma kapasitesi (WHC), jelasyon, emlseye olabilme ve köpürme gibi çeşitli işlevsel (teknolojik) zelliklere de sahiptir [7].

Kinoa nişastası uygun fizikokimyasal özellikleri (viskozite, donma stabilitesi gibi) nedeniyle bitkiye farklı kullanım alanları sağlar. Bu özelliklerinden dolayı, kinoanın fonksiyonel gıda olarak kullanımı yaygınlaşmıştır [15-16] ve NASA'nın Kontrollü Ekolojik Yaşam Destek Sisteminde, uzun süreli insanlı uzay uçuşlarında kullanılmak üzere aday gıda ürünü olarak önerilmiştir [17].

Kinoa imlendirilebilir ve filizi salatalarda kullanılabilir. Başaklar turşu yapımında kullanılırken yaprakları ise salatalarda taze olarak tüketilir veya ıspanak gibi pişirilir. Kinoa tohumlarından pH 9'da Q9 ve pH 11'de Q11 olarak adlandırılan protein izolatları hazırlanmıştır. Q9 ve Q11, yüksek düzeyde esansiyel amino asitleri (zellikle lizin) içerir. Protein izolatlarındaki yüksek pH uygulamalarına ve kinoa proteinlerinin doğasına atfedilebilecek bazı farklılıklar bulunmuştur. Q9 ve Q11, bebekler ve çocuklar için değerli bir beslenme kaynağı olarak kullanılabilir. Q9 besleyici içeceklerde; Q11 ise soslar, sosisler ve çorbalar içerisinde kullanılabilir [18].

Çölyak hastalığı (gluten intoleransı) olanlar için kinoa, pirinç, mısır unu ve nişasta bazlı glutensiz gıda ürünleri (krep, rek, önceden pişirilmif pizza ve ekmek gibi) formüle edilmiştir. Formülasyon ve ticari gıda gruplarının incelenen parametrelerinin çoğunda, protein, yağlı nem, kül ve lif içeriğinde önemli farklılıklar bulunmuştur. Ticari rnler karşılaştırıldığında formüle edilmiş krep ve reklerde sırasıyla %88 ve %198 protein artışı gözlenirken formüle edilmiş pizza ve ekmekte daha düşük bir artış gözlenmiştir (%8 ve %22) ancak tüm formülasyon ürünlerinin kimyasal skorları 100'n üstünde bulunmuştur. Formüle edilmiş ürünler içerisinde en fazla kabul edilebilir ürünler (%80'in üzerindeki değerler ile) rekler ve krepler olmuştur. Formüle edilmiş ürünler genel olarak iyi kalitede proteinler ve dokusal özellikler sağlamış, lyak hastalarının beslenmesinde kullanılmak üzere kabul edilebilir yüzdeler sergilemiştir.

alışmalar ayrıca, test edilen lyak hastalarının %100'nn, glutensiz, yağsız fındık ve kinoa unlarından formüle edilmiş kurabiyeleri almaya eğilim gösterdiklerini tespit etmiştir [7]. 1.5 ppm'lik düşük protein içeriği (glutensiz olarak sınıflandırma için CODEX sınırı 20 ppm) dışında vurgulanan arzu edilen özellikler; protein (%8.9), lif (%12.7) ve bozulmaya karşı iyi bir raf ömrü içermektedir. Glutensiz makarnanın geliştirilmiş fonksiyonel özellikleri, amaranth, kinoa ve karabuğdayın bir un karışımı haline getirilmesiyle elde edilebilir. Glutensiz makarna için hamur matriksi %60 karabuğday, %20 amaranth ve %20 kinoa ile geliştirilmiştir [19].

#### 4. Geleneksel kullanım

Kültüre alınmadan önce, doğada yetişen kinoanın muhtemel ilk kullanımı, yaprak ve tohumlarının besin kaynağı olarak tüketilmesi şeklinde olmuştur. Tiahuanaco kültürünün çanak çömlek

üzerinde bulunan morfolojik verilere ilişkin erken kanıtlar, gövdesi boyunca birkaç panikülü olan kinoa bitkisini tasvir etmektedir [20].

Kinoa üzerine yapılan bir derlemede kinoa yaprakları, gövdesi ve tohumunun tıbbi açıdan yararlı edici, diş ağrılarında analjezik, üriner sistem dezenfektanı ve antiinflamatuvar olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Kinoa ayrıca kırık vakaları ve iç kanamaların tedavisi yanında böcek kovucu olarak da kullanılmıştır [7].

### 5. Enerji ve Nütrisyon değerleri

100 gram yenilebilir kısım başına pişirilmemiş kinoa'nın besin değerleri USDA (2016) tarafından Tablo 1'de gösterilen şekilde bildirilmiştir [21].

**Tablo 1.** Pişirilmemiş kinoa'nın besin değerleri

Besin ögesi	Birim	/100g
Su	G	13,28
Enerji	Kcal	368
Enerji	kJ	1,539
Protein	G	14,12
Lipit	G	6,07
Kül	g	2,38
Karbonhidrat	G	64,16
Toplam diyet lifi	G	7,0
Nişasta	G	52,22

Kinoa tanelerinin ve bazı tahılların kimyasal kompozisyonu (g/100g, kuru maddede) Tablo 2'de karşılaştırılmıştır [2].

**Tablo 2.** Kinoa ve diğer tahılların kimyasal kompozisyonları

	Protein	Yağ	Karbonhidrat	Lif	Kül
<b>Kinoa</b>	16.5	6.3	69.0	3.8	3.8
<b>Arpa</b>	10.8	1.9	80.7	4.4	2.2
<b>Mısır</b>	10.2	4.7	81.1	2.3	11.7
<b>Yulaf</b>	11.6	5.2	69.8	10.4	2.9
<b>Pirinç</b>	7.6	2.2	80.4	6.4	3.4
<b>Çavdar</b>	13.4	1.8	80.1	2.6	2.1
<b>Buğday</b>	14.3	2.3	78.4	2.8	2.2

### 5.1. Karbonhidrat ve Lif

Kinoadaki ana bileşen karbonhidratlardır ve kuru ağırlığın %67'sinden %74'üne kadar değişen oranlarda bulunur. Nişasta yaklaşık olarak %52-60'ını oluşturur. Nişastalı bileşik tohumların perispermde bulunur; nişasta basit birimler halinde veya küresel agregalar halinde bulunabilir. Amiloz içeriği pirinç (%17), buğday (%22) ve arpa (%26) gibi tahıllardan daha düşüktür (yaklaşık %11) [22].

Yapılan çalışmalar, kinoa ununun, %11.2 nem, %13.5 ham protein, %6.3 eter özütü, %9.5 ham lif, %1.2 toplam kül, %58.3 karbonhidrat ve 100 g numune başına 120 mg D-ksiloz, 101 mg maltoz, 19 mg glikoz ve 19.6 mg fruktoz içerdiğini göstermiştir. Maltoz oranının yüksek oluşu malt içki formülasyonlarında faydalı olacağını gösterir [23].

Yapılan bir diğer çalışmada pişmiş numunedeki toplam diyet lifi içeriği (%11.0), otoklavda (%13.2), tambur kurutucuda (%13.3) veya ham numunelerde (%13.3) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Numunelerde çözünmeyen diyet lifi fraksiyonu ise ısı işlem ile değişmemiştir. Bununla birlikte, ham kinoaya kıyasla, çözünebilir diyet lif fraksiyonu hem pişirme (%0.9) hem de otoklav (%1.0) ile önemli ölçüde düşürülmüştür [7]. Dondurma-çözülme stabilitesi, düşük jelleşme noktası ve düşük saklama sıcaklıklarında dayanıklılığı nedeniyle, kinoa soslar, çorbalar ve unlar için ideal bir kıvam vericidir. Ayrıca, retrogradasyona direnci, diğer uygulamalarda ve yağlara benzer kremi ve pürüzsüz bir doku elde etmede kinoanın kullanılmasını mümkün kılar [15,16].

### 5.2. Protein

100 gram yenilebilir kısım başına pişirilmemiş kinoanın amino asit değerleri USDA (2016) tarafından Tablo 3'te gösterilen şekilde bildirilmiştir [21].

Besin ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından belirlenen değerlere yakın, mükemmel amino asit dengesi; tiyonik amino asitler ve lizinler ile zengin içeriği olan kinoa, insan yaşamı için gerekli olan tüm amino asitleri sağlayan birkaç bitkiden biridir [24].

Kinoada mevcut proteinlerin büyük çoğunluğu, albüminler (%35) ve globülinler (%37) yanında düşük konsantrasyonlu prolaminler içerir ve bu yüzdeler farklı türlerde farklılık gösterebilir [15]. Meneguetti ve arkadaşları 2010'da kinoa tohumlarından enzimatik hidroliz ile elde ettikleri ve hidrolize kinoa (HQ) adı verdikleri tohum ekstresinin fiziksel ve kimyasal özelliklerini incelemiştir. Bunun sonucunda hidrolize kinoanın özellikle dallanmış zincirli (lösin, izolösin ve valin) esansiyel aminoasitler bakımından zengin olduğunu göstermiştir [25]. Kinoanın, yüksek düzeyde lizin, histidin ve metionin+sistin temin eden, diğer tahıllardan daha yüksek bir protein içeriğine sahip olduğu ve daha dengeli bir protein profili gösterdiği saptanmıştır [26].

And Dağları (Bolivya/Arjantin bölgesi) ve Arjantin'in kuzeybatısında (Encallila bölgesi) bulunan on kinoa kùltivarının protein içerikleri; Encallila bölgesi için 91.5'ten 155.3'e ve Bolivya/Arjantin bölgesi için 96.2'den 154.6 g/kg kuru ağırlığa kadar sıralanmıştır. Esansiyel amino

asit konsantrasyonları sırasıyla 179.9 ila 357.2 ve 233.7 ila 374.5 g/kg protein arasında bulunmuştur. Bolivya/Arjantin bölgesi ile kıyaslandığında Encalilla'da yetişen beş kùltivarın tahıl veriminin daha yüksek; dört kùltivarın ise daha düşük verimde olduğu gözlenmiştir. Hem çevresel faktörlerin hem de iklimin, farklı tarımsal bölgelerde yetişen kinoa çeşitlerinin besin içeriklerini etkilediği bulunmuştur [27].

**Tablo 3.** Pişirilmemiş kinoaanın amino asit değerleri

Amino Asitler	Birim	/100g
Triptofan	G	0.167
Treonin	G	0.421
İzolösin	G	0.504
Lösin	G	0.840
Lizin	G	0.766
Metiyonin	G	0.309
Sistin	G	0.267
Fenilalanin	G	0.593
Tirozin	G	0.203
Valin	G	0.594
Arjinin	G	1.091
Histidin	G	0.407
Alanin	G	0.588
Aspartik asit	G	1.134
Glutamik asit	G	1.865
Glisin	G	0.694
Prolin	G	0.773
Serin	G	0.567

### 5.3. Lipit

100 gram yenilebilir kısım başına pişirilmemiş kinoaanın lipid değerleri USDA (2016) tarafından Tablo 4'te gösterilen şekilde bildirilmiştir [21].

Lipit fraksiyonunun kalitesi ve miktarı nedeniyle, kinoa yağlı bir tohum olarak kabul edilmektedir. Yağ oranı %2.0-% 9.5 arasındadır ve linoleik ve alfa-linolenik asitler gibi esansiyel yağ asitleri açısından zengindir. Yağ içeriği %7 ile mısır (%4.7) ve diğer tahıllardan daha yüksektir ancak soya fasulyesinden (%19.0) daha düşüktür. Kinoa tohumlarının yağ asidi profili mısır ve soya fasulyesi ile karşılaştırıldığında, linoleik (C18:2), oleik (C18:1) ve alfa-linolenik (C18:3) yağ asitlerinin benzer seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Bu yağ asitleri, toplam yağ asidi miktarının %88'ine eşittir [28].

**Tablo 4.** Pişirilmemiş kinoanın lipid değerleri

Lipitler	nite	/100g
Toplam doymuş yağ asitleri	G	0,706
16:0	G	0,6
18:0	G	0,037
20:0	G	0,030
22:0	G	0,030
24:0	G	0,001
Toplam tekli doymamış yağ asitleri	G	1,613
18:1	G	1,420
20:1 farklılaşmamış	G	0,093
22:1 farklılaşmamış	G	0,083
24:1 c		0,017
Toplam oklu doymamış yağ asitleri	G	3,292
18:2	G	2,977
18:3	G	0,260
22:6 n-3 (DHA)	G	0,047
Kolesterol	Mg	0

Kinoa lipidlerinin analiz edilen tüm tohum fraksiyonlarında yüksek miktarlarda nötr lipidler olduğu gözlenmiştir. Trigliseritler, nötr lipidlerin %50'sinden fazlasını oluşturan en büyük fraksiyonlardır. Diğliseritler bütün tohumlarda bulunur ve nötr lipid fraksiyonuna %20 katkı sağlar. Lipofosfatidil etanolamin ve fosfatidil kolin ise toplam polar lipidler içerisinde en bol (%57) olanlarıdır. Bazı araştırmacılar, kinoa lipidlerinin yağ asidi kompozisyonunu şu şekilde tanımlamıştır: toplam doymuş yağ asitleri %19-12.3 (zellikle palmitik asit), toplam doymamış yağ asitleri %25-28.7 (oğunlukla oleik asit) ve toplam çoklu doymamış yağ asitleri %58.3 (zellikle linoleik asit; yaklaşık% 90) [15].

Çıkarılan yağın kimyasal değerleri: asit değerleri; %0.50, iyot değerleri; %54.0, peroksit değerleri; %2.44 ve sabunlaşma değerleri; %192.0 olarak bulunmuştur. Kinoa, yüksek su emme kapasitesine (%147.0), düşük köpürme kapasitesine (%9.0, %2.0) sahiptir. Unu en az %16 ağırlık/hacim'lik bir jelasyon konsantrasyonuna sahiptir. Unun protein çözünürlüğü de değerlendirilmiş ve yaklaşık pH 6.0'da minimum çözünürlük ile pH'ya bağımlı olduğu bulunmuştur [7].

#### 5.4. Vitamin ve Mineral

100 gram yenilebilir kısım başına pişirilmemiş kinoanın mineral ve vitamin miktarları USDA (2016) tarafından Tablo 5'te gösterilen şekilde bildirilmiştir [21].

**Tablo 5.** Pişirilmemiş kinoanın vitamin ve mineral değerleri

<b>Mineraller</b>	<b>Birim</b>	<b>/100g</b>
Ca	Mg	47
Fe	Mg	4,57
Mg	mg	197
P	mg	457
K	Mg	563
Na	Mg	5
Zn	Mg	3,10
Cu	Mg	0,590
Mn	Mg	2,033
Se	µg	8,5
<b>Vitaminler</b>	<b>Birim</b>	<b>/100g</b>
Tiamin	Mg	0.360
Riboflavin	Mg	0.318
Niasin	Mg	1.520
Pantotenik asit	Mg	0.772
Vit B6	Mg	0.487
Toplam folat	µg	184
Kolin	Mg	70.2
Betain	Mg	630.4
Vit A	IU	14
Vit A	µg	1
β-karoten	µg	8
β-kriptoksantin	µg	1
Lutein+zeaksantin	µg	163
Vit E (α-tokoferol)	Mg	2,44
β-tokoferol	Mg	0,08
γ-tokoferol	Mg	4,55
λ-tokoferol	Mg	0,35

Kinoa, vitamin ve mineral bakımından da oldukça zengindir (USDA, 2017). Kinoa tohumlarının vitamin içeriği hakkında sınırlı araştırma olmasına rağmen, yüksek konsantrasyonlarda piridoksin (B6) ve folik asit içerdiği bilinmektedir. 100 g kinoaadaki piridoksin ve folik asit seviyelerinin yetişkinlerin günlük ihtiyaçlarını karşıladığı rapor edilmiştir. 100 g kinoaadaki riboflavinin çocukların ihtiyaçlarının %80'ini ve yetişkinlerin ihtiyaçlarının %40'ını karşıladığı belirtilmektedir [15].

Kinoa diyet için önemli bir kaynak olan niyasinin günlük gereksinimi karşılamamaktadır. Kinoanın tiyamin seviyesi yulaf ve arpaninkinden daha düşük; bununla birlikte, riboflavin, piridoksin

ve folik asit seviyeleri diğer buğday, yulaf, arpa, çavdar, pirinç ve mısır gibi tahıllardan daha yüksektir. Aynı zamanda mükemmel bir E vitamini kaynağıdır [15,29].

Askorbik asit seviyeleri 0-63.0 mg/100 g arasında değişir. Verilen vitamin konsantrasyonları kuru ağırlık için geçerli olduğundan vitamin içeriğiyle ilgili veriler yanıltıcı olabilir. Tatlı ve acı türde kinoa genellikle yıkama işleminde girer. Acı türler, saponinlerden kurtulmak için pişirmeden önce parlatma işlemesine maruz bırakılır. Bütün bu işlemler hammadde içindeki vitamin seviyelerini değiştirebilir [24].

## 6. Fitokimyasallar

Kinoanın benzersiz bir amino asit, karbonhidrat, lipit ve mikro besin profili vardır aynı zamanda besin değerleri çoğu kez diğer tahıl ürünlerinden daha yüksektir. Kinoanın sağlığa olan faydalarındaki odağın büyük kısmı makro ve mikrobeyin profillerine odaklanmış olsa da sekonder metabolitlerinin de insan sağlığına, sağlığın korunmasına katkısı bulunmaktadır. Kinoada bildirilen sekonder metabolitlerin başlıca grupları; triterpenoidler (saponinler, fitosteroller ve fitoekdisteroitler), fenolikler, betalinler ve glisin betainidir [3]. Kinoa tohumlarında bulunan en önemli sekonder metabolitlerin kimyasal yapılarını temsil eden bileşikler Şekil 3'te gösterilmiştir.

Buğday, arpa ve mısır gibi sıklıkla tüketilen hububatlarla kıyasla, kinoanın çok daha besleyici bir besin olduğu düşünülebilir. Kinoa nispeten yüksek kaliteli bir protein içeriğine sahiptir ve fenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşenler içerir ve iyi bir diyet lifi kaynağıdır [30].

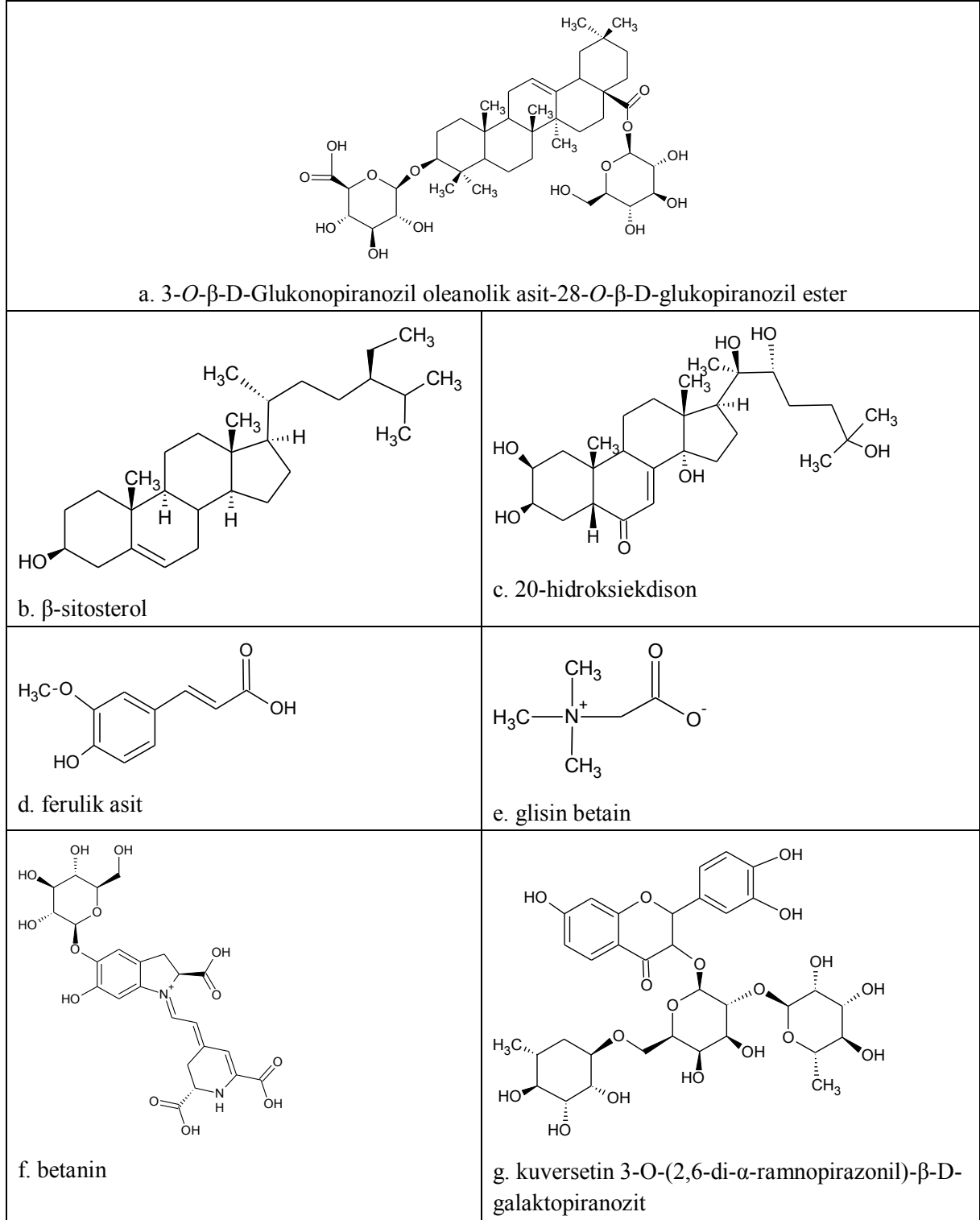
### 6.1. Saponinler

Saponinler, bitkilerde yaygın olarak bulunan ve yapılarında bir triterpen (Şekil 3a) veya steroid ağlikon ve bir veya daha fazla şeker zinciri bulunan çeşitli bileşikler grubudur [31]. Adı (sapo, onis=sabun), kökleri sabun olarak kullanılan *Saponaria* cinsinden gelir. Suda çözünürler ve köpürme çözeltileri oluştururlar [15]. *Chenopodium quinoa*'nın da içinde bulunduğu Chenopodiaceae familyası genellikle triterpenoid glikozit tipindeki saponinleri içerir [32].

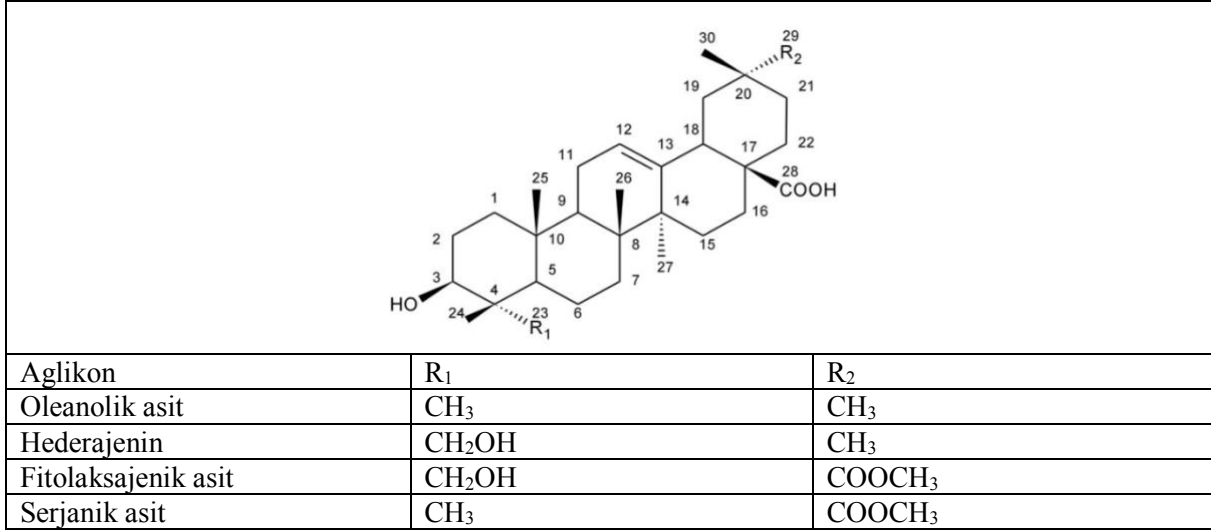
Kinoanın perikarpı saponinler bakımından zengindir. Bir veya daha fazla şeker parçasına sahip olan saponinler steroidal veya triterpenoid ağlikon'dan (çoğunlukla oleanolik asit, hederajenin, fitolaksajenik asit ve serjanik asit) oluşur. Őekerler C-3 ve C-28 pozisyonlarında ağlikon ile bağlantılı olabilir. Ana şeker kısımları glikoz, galaktoz, arabinoz, glukuronik asit ve ksilozdur [3].

Kinoa tohumlarının saponin kimyası son derece çeşitlidir. Yapılan bir çalışmada ham tohum kabuklarında bulunan kompleks triterpen saponinler incelenmiş ve nLC-ESI-MS/MS (nano-HPLC-elektrosprey iyonizasyon-çok kademeli tandem kütle spektrometresi) kullanılarak 19'u önceden bildirilmiş ve 68'i yeni olan saponin bileşiği tespit edilmiştir [33].





**Şekil 3.** Kinoa tohumlarında bulunan ve farmakolojik aktivite gösteren en önemli sekonder metabolitlerin kimyasal yapılarını temsil eden bileşikler gösterilmiştir (a: triterpen saponin, b: fitosterol, c: fitoekdisteroit, d: fenolik asit, e: glisin betain, f: betalain, g: flavonol glikozit).



Şekil 4. *C. quinoa*'da bulunan triterpen saponinlerin aglikonları (Madl ve ark 2006)[33].

Saponinler, kinoanın tadını ve sindirilebilirliğini etkilerler bu sebeple tüketimden önce çıkarılmaları gerekir. "Tatlı kinoa" olarak adlandırılan bazı çeşitler düşük saponin içeriği (<% 0.11 serbest saponinler) içerecek şekilde yetiştirilir, ancak bu türler genelde zararlılara karşı daha az dayanıklıdır ve kuşlar tarafından yenilir. Saponinlerin tatsız özelliklerine rağmen, antifungal, antiviral, antikanser, hipokolesterolemik, hipoglisemik, antitrombotik, diüretik ve antiinflamatuvar etkinlikler de dahil olmak üzere insan sağlığı ile ilgili geniş biyolojik etkinlikleri vardır [16,33].

## 6.2. Fitosteroller

Fitosteroller yapısal olarak kolesterole benzeyen lipofilik bileşiklerdir. Bu benzerlik nedeniyle, kolesterol ile bağırsak absorpsiyonu için yarışır. Bunun sonucunda bağırsaklarda ve karaciğerdeki aterojenik lipoprotein üretimini azaltarak serum kolesterol düzeylerini düşürürler. Ayrıca, fitoesteroller için antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-kanser aktiviteleri tarif edilmiştir [4].

Fitosterol içeriği pek fazla ilgi görmese de, kinoa tohumları 118 mg/100 g kinoa tohumuna kadar fitosterol içerebilir; burada ana bileşenler  $\beta$ -sitosterol (Şekil 3b), kampesterol, brassikasterol ve stigmasteroldür [3, 34]. Ryan ve arkadaşları 2007 de yaptıkları bir çalışmada kinoa tohumlarının  $\beta$ -sitosterol (63.7 mg/100 g), kampesterol (15.6 mg/100 g) ve stigmasterol (3.2 mg/100 g) içediğini ve bu seviyelerin arpa, avdar, darı ve mısırdan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [35].

## 6.3. Fitoekdisteroitler

Kinoanın 138 ila 570  $\mu$ g/g aralığında total fitoekdisteroit içediği gösterilmiştir. Kinoa tohumlarından en az 13 farklı fitoekdisteroit izole edilmiştir. Bunlardan en bol bulunan toplam fitoekdisteroitlerin %62-90'ını oluşturan 20-hidroksiekdizondur (20HE) (Şekil 3c.). Kinoaadaki

fitoekdisterooidlerin en zengin ikinci seti ise makisteron A, 24-epi-makisteron A ve 24(28)-dehidromakisteron A'yı kapsar [3].

20HE'nin biyolojik etkileri üzerine yapılan en yeni çalışmalar, metabolik sendromun ve postmenopozal bozuklukların tedavisinde veya önlenmesindeki potansiyel rolüne odaklanmıştır. Yüksek yağlı diyetle obez yapılan, hiperglisemik farelerle yapılan bir çalışmada 20HE'nin (13 hafta boyunca 10 mg/kg) %41 oranında yağlanmayı azalttığı, insülin duyarlılığını arttırdığı ve kan glikoz düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir [36]. Bu çalışmanın ardından Foucault ve arkadaşları da saf 20HE'nin (3 hafta boyunca 6 mg/gün/kg vücut ağırlığı) ve 20HE bakımından zengin bir kinoa ekstresinin de benzer anti-obezite ve antidiyabetik etkiye neden olduğunu göstermişlerdir [37,38]. Yağlı diyetle beslenen farelerle yapılan üçüncü bir çalışmada, ekdisterooid tedavisinin (12 hafta boyunca 25 veya 50 mg/kg vücut ağırlığı) vücut ağırlığını düşürdüğü, insülin duyarlılığını geliştirdiği ve kas lipid birikiminde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir [39].

#### 6.4. Fenolikler

Fenolikler, en az bir aromatik hidrokarbon halkasına bağlı hidroksil grubundan oluşan, iyi bilinen antioksidan aktiviteye ve oldukça kararlı bir kimyasal yapıya sahip geniş bir sınıftır [40]. Fenolikler ayrıca, hücre sinyali ve metabolizma üzerindeki etkileri nedeniyle antiinflamatuvar, antikanser, antidiyabetik, anti-obezite ve kardiyoprotektif etkileri de içeren bir dizi aktiviteye sahiptir [40, 3]. Fenolikler, fenolik asitler (**şekil 3d**) olarak adlandırılan basit tek halkalı yapılar yanında polifenoller (**şekil 3g**) olarak adlandırılan çok halkalı yapılar halinde de bulunabilirler[3].

Polifenoller, yaygın olarak tüketilen bitki orijinli gıdalarda bulunan biyoaktif sekonder metabolitlerdir. Polifenollerin üç ana türü; *in vitro* güçlü antioksidanlar gibi davranan flavonoidler, fenolik asitler ve tanenlerdir. Bu bileşiklerin sağlık üzerine potansiyel olumlu etkileri vardır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve osteoporoz riskinin azaltılmasında etkili oldukları düşünölmektedir [41].

Ham kinoa tohumlarından ölçölen tanen içeriği %0.5 olarak bulunmuş bunun yanı sıra işlem görmüş ve yıkanmış ham tohumlarda tanen saptanmamıştır [42].

Kırmızı kinoa tohumu, sarı kinoa tohumlarına göre önemli ölçüde daha yüksek TPC (toplam fenolik içerik), TFC (toplam flavonoid içeriği) ve FRAP AA (plazma antioksidan aktivitesinin demir-indirgeme yeteneği) içerdiği gözlenmiştir. Buna ek olarak, pişmiş ve fırınlanmış kinoa tohumlarının son üründe TPC, TFC ve FRAP AA'nın büyük bir kısmını koruduğu gözlenmiştir [43].

#### 6.5. Betalainler

Betalainler betalamik asit olarak bilinen bir çekirdek yapısına sahip olan halka içerisinde azot içeren pigmentlerdir [44]. Bu moleköller, kinoa tonumlarına ve vejetatif kısımlarına sarı, kırmızı ve siyah renk verirler [3]. Betalainler iki alt gruba ayrılır: kırmızı-violet betasiyaninler ve sarı-portakal

betaksantinler. Bu nedenle renkli kinoa tohumlarındaki pigmentlerin kimliklerini açıklığa kavuşturmak yani antosiyanin veya betalain olup olmadıklarını teyit etmek gerekir. Antosiyaninlerin yerine ilk kez betasiyaninlerin (başta betanin (**Şekil 3f**) ve izobetanin olmak üzere) kırmızı ve siyah kinoa tohumlarının pigmentleri oldukları doğrulanmıştır [45].

Gıda katkı maddeleri mevzuatına göre betaninin, doğal kırmızı bir gıda renklendiricisi (E162) olarak "*quantum satis*" yani yeterli miktarda kullanımına izin verilir. Ayrıca kozmetik ve ilaçlarda renklendirici olarak da kullanılır [46]. Kinoa, özellikle tüketilmeyen vejetatif kısımlardan doğal renk bileşenlerinin ekstraksiyonu için aday bir bitkidir. Bununla birlikte, gıda renklendirilmesinde kinoa kaynaklı betalainlerin konsantrasyonu, ekstre edilebilirliği ve stabilitesini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır [3].

## 6.6. Glisin betain

Glisin betain (betain, *N, N, N*-trimetilglisin) (**Şekil 3e**) insan vücudundaki bir osmolit ve metil verici olarak kritik fonksiyonlara sahiptir, ancak kolin dehidrojenaz ile serbest kolinden geri dönüşümsüz bir şekilde sentezlenebileceği için temel bir besin maddesi olarak düşünülmemektedir. Bir osmolit olarak, atık ürünlerin idrar konsantrasyon gradyanına karşı geçmesine izin verir ve aynı zamanda hücreleri ozmotik strese karşı korur [47]. Betain ve onun öncüsü kolin, homosistein regülasyonu için önemlidir ve diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde rol oynar [3]. Batı diyetinin en önemli betain kaynağı tahıl ürünleridir. Diğer tahıl ürünleri ile kıyaslandığında ise en yüksek betain düzeyi kinoa (3900 µg/g) bulunmuştur [47].

## 7. Farmakolojik aktivite

Kinoa, çeşitli hastalıkların riskini azaltma potansiyeline sahip mükemmel bir fonksiyonel gıda örneğidir [16]. Yüksek besin değerleri ve glutensiz oluşunun yanı sıra kinoaanın yüksek risk grubu (çocuklar; yaşlılar; laktoz intoleransı, anemi, diyabet, obezite, dislipidemi ve çölyak hastalığı görülen kişiler) için yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu etkiler yapısında bulunan çeşitli protein, lif, vitamin, mineral, yağ asitleri ve özellikle de diğer tahıllara nazaran kinoaaya önemli bir avantaj sağlayan fitokimyasallar ile bağlantılıdır [4].

Gluten intoleransı olarak da bilinen çölyak hastalığı, ince bağırsağın gluten proteinlerini buğday, arpa ve çavdar tüketirken etkileyen, glutene duyarlı bir enflamatuvar bozukluktur. Kinoaanın gluten içermediği bir çok çalışma ile tespit edilmiştir [48]. Zevallos ve ekibi 2012'de farklı bölgelerde yetişen kinoa kültürleri ile yaptıkları bir çalışmada, çalıştıkları kültürlerin çoğunun ölçülebilir miktarlarda çölyak-toksik epitoplara sahip olmadıklarını göstermişlerdir. Ancak 2 kültürün çölyak hastalığı olan bazı hastalarda adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini aktive edebilecek çölyak-toksik epitoplara sahip olduğu bulunmuştur [49]. Daha sonra 19 çölyak hastası ile yapılan bir çalışmada ise kinoaanın hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir [50].

Kinoa tohumları, doğal antioksidan bileşikler ve özellikle de serbest-çözünür antioksidan fraksiyonu için mükemmel bir kaynaktır [51]. Yüksek antioksidan kapasitesinin içerdiği fenolik bileşikler ve betalainler nedeniyle olduğu düşünölmektedir [52]. Yüksek fenolik bileşimin antioksidan aktiviteye ek olarak  $\alpha$ -glukosidaz ve pankreatik lipaz inhibe edici etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [53]. Carciocchi ve ekibi yaptıkları bir çalışma ile çimlenme ve ardından fırında kurutmanın, kinoa tohumlarının fenolik içeriğini ve antioksidan aktivitesini artırdığını göstermişlerdir [54].

Termal olarak işleme tabi tutulmuş 10 farklı Peru-Andean (Peruvian Andean) tahılı (beş tahıl, üç tahıl benzeri, iki legümen) ile yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabete bağlı hiperglisemi ve hipertansiyona karşı etkileri *in vitro* enzim analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan tahılların kombinasyonu ile Tip 2 diyabette etkili diyet stratejileri geliştirilebileceği düşünölmüş ve ayrıca kinoanın en yüksek antioksidan kapasitesine (%86) sahip olduğu rapor edilmiştir [55]. Pasko ve ekibinin yaptığı bir çalışmada fruktoz (5 hafta boyunca 310 g/kg yem) verilen farelerde; plazma, kalp, böbrek, karaciğer, dalak, akciğer, testis ve pankreasta oluşan oksidatif stres üzerine kinoa tohumları ile desteklenmiş diyetin etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda kinoanın lipit peroksidasyonunu azaltarak ve kan (plazma), kalp, böbrek, testis, akciğer ve pankreasın antioksidan kapasitelerini arttırarak koruyucu bir etki gösterdiği bulunmuştur [56].

Fitosteroller yapısal olarak kolesterole benzeyen lipofilik bileşiklerdir. Bu benzerlik nedeniyle, kolestrolün bağırsak emilimine rekabet ederek bağırsaklarda ve karaciğerdeki aterojenik lipoprotein üretimini azaltırlar, böylece serum kolesterol düzeylerini düşürürler [4]. Farinazzi-Machado ve ekibi kinoanın biyokimyasal ve antropometrik profili ve kan basıncı üzerindeki etkileri ile kardiyovasküler hastalıkların riskini ölçmek için kullanılan parametreleri araştırılmışlardır. Yaşları 18 ile 45 arasında değişen 22 öğrenci 30 gün boyunca kinoa içeren bir çeşit tahıl barı ile beslenmiştir. Glisemik ve biyokimyasal bulgular için 30 günlük çalışmanın öncesine ve sonrasında kan örnekleri toplanarak değerlendirilmiş ve toplam kolesterol, trigliserid ve LDL-C seviyelerinde düşüşler görölmüştür. Diyette kinoa kullanımının kardiyovasküler hastalıklarla ilgili risk faktörlerinin önlenmesi ve tedavisinde yararlı olduğu sonucuna varılmıştır [57]. Takao ve ekibinin yaptığı bir çalışmada ise fareler 4 hafta boyunca kinoa tohumlarından elde edilmiş kinoa proteinlerini (QP) %0, %2.5 ve %5 oranlarında içeren %0.5 lik kolesterol diyeti ile beslenmişlerdir. QP takviyesinin, plazma ve karaciğerdeki total kolesterol düzeyi artışını önemli ölçüde engellediği bulunmuştur. Bu sonuçların ince bağırsakta safra asitlerinin yeniden emiliminin engellenmesi ve kolestrol sentezi ile katabolizmasının kontrolü yoluyla sağlandığı düşünölmüştür [58]. Kinoa gevreği ve mısır gevreğinin etkileri (4 hafta için 25g) test edilmek üzere, kilolu postmenapozal kadınlarda prospektif ve çift-kör çalışmalar yapılmıştır. alışmalar sonucunda kinoa gevreği tüketen grubun serum trigliseritlerinde belirgin bir azalma, toplam kolesterol ve LDL değerlerinde azalma eğilimi ve glutasyon artışı gözlenmiştir [59].

Kinoa, bitkilerin böceklerle karşı savunması ile ilişkilendirilmiş ve biyolojik olarak aktif olan fitoekdisteroitleri içerir. Bu bileşiklerin anabolik, performans artırıcı, anti-osteoporotik, anti-diyabetik, anti-obezite ve yara iyi edici etkisi dahil olmak üzere sağlık üzerine çeşitli etkileri gösterilmiştir [60].

Focault ve ekibinin yaptığı *in vivo* çalışmalar kinoanın antiobezite aktivitesine sahip olduğunu ve obezite ile ilişkili bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde bir besin takviyesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir [37].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) geleneksel olarak Güney Amerika'da binlerce yıldır tüketilen ve günümüzde dünya genelinde işlevsel bir gıda olarak dikkat çeken tahıl benzeri (pseudocereal) bir bitkidir. Sağlıklı bir yaşam için günlük diyetlerde, ekmek, kurabiye, makarna gibi gıdaların üretiminde ve salatalar içerisinde olmak üzere pek çok şekilde tüketilmektedir. Gluten içermeyişi nedeniyle çölyak hastaları tarafından kolay tolere edilebilir. Diğer tahıllarda çok rastlanmayan bir amino asit olan lizin varlığı kinoanın eşsiz bir tahıl olarak değerlendirilmesinde etkilidir. Fenolik bileşikler gibi içerdiği doğal antioksidanlar sayesinde dejeneratif hastalıkların tedavisine yardımcı olmasının yanında literatürde sağlık üzerine farklı etkilerinin incelendiği pek çok çalışma mevcuttur.

Sonuç olarak kadim bir tahıl olan kinoa, modern dünyadaki sağlıklı ve besleyici besin arayışları içerisinde yeniden keşfedilmiş bir gıdayı temsil etmektedir. Kinoanın biyolojik özelliklerini tam olarak anlayabilmek için klinik çalışmaları da kapsayacak şekilde fitokimyasal biyoyararlanımı, etki mekanizmaları ve etkileşimleri üzerinde daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tan, M., Yöndem, Z. (2013). İnsan ve hayvan beslenmesinde yeni bir bitki: Kinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Alinteri*,25(B), 62-66.
2. Demir, M.K., Kılıç, M. (2016). Kinoa: besinsel ve antibesinsel özellikleri. *Journal of food and health science*, 2(3), 104-111.
3. Graf, B.L., Rojas-Silva, P., Rojo, L.E., Delatorre-Herrera, J., Balde'on, M.E., Raskin, I. (2015). Innovations in health value and functional food development of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 14, 431-445.
4. Vilcacundo, R., Hernandez-Ledesma, B. (2017). Nutritional and biological value of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Current Opinion in Food Science*, 14, 1-6.
5. United states department of agriculture site; Natural resources conservation sevices. Retrieved August 22, 2017, from <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=CHQU>

6. Davis, P.H. (1967). Chenopodiaceae. In: P. Aellen (Eds.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands (Vol. 2), (pp.294-300). Edinburgh: University Press.
7. Lim, T.K. (2013). *Chenopodium quinoa*. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Fruits (Vol 5), (pp. 115-131). Springer Science+Business Media Dordrecht.
8. Bhargava, A., Shukla, S., Ohri, D. (2006). *Chenopodium quinoa*; an Indian perspective. *Industrial Crops and Products*, 23, 73–87.
9. Jacobsen, S.E. (2003). The Worldwide Potential for Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*). *Food Reviews International*, 19(1-2), 167-177.
10. Iqbal, M.A. (2015). An Assessment of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) potential as a grain crop on marginal lands in Pakistan. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences*, 15(1), 16-23.
11. Kır, A.E., Temel, S. (2016). İğdir Ovası Kuru Koşullarında Farklı Kinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) eşit ve Populasyonlarının Tohum Verimi ile Bazı Tarımsal zelliklerinin Belirlenmesi. *İğdir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(4), 145-154.
12. Impact Foods International Ltd. site (2016). Retrieved August 22, 2017, from <http://www.impactfoods.co.uk/quinoa>
13. Stikic, R., Glamoclija, D., Demin, M., Vucelic-Radovic, B., Jovanovic, Z., Milojkovic-Opsenica, D., Jacobsen, S., Milovanovic, M. (2012). Agronomical and nutritional evaluation of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa Willd.*) as an ingredient in bread formulations. *Journal of Cereal Science*, 55, 132-138.
14. Lorusso, A., Verni, M., Montemurro, M., Coda, R., Gobbetti, M., Rizzello, C.G. (2017). Use of fermented quinoa flour for pasta making and evaluation of the technological and nutritional features. *LWT-Food Science and Technology*, 78(2017), 215-221.
15. Abugoch James, L.E. (2009). Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*): composition, chemistry, nutritional, and functional properties. *Advances in Food and Nutrition Research*, 58, 1–31.
16. Vega-Gálvez, A., Miranda, M., Vergara, J., Uribe, E., Puente, L., Martínez, E.A. (2010). Nutrition facts and functional potential of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*), an ancient Andean grain: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(15), 2541–2547.
17. Schlick, G., Bubenheim, D.L. (1996). Quinoa: candidate crop for NASA’s controlled ecological life support systems. In: Janick J (ed), Progress in new crops, ( pp 632–640). Arlington: ASHS Press.
18. Abugoch, L.E., Romero, N., Tapia, C.A., Silva, J., Rivera, M. (2008). Study of some physicochemical and functional properties of quinoa (*Chenopodium quinoa Willd*) protein isolates. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(12), 4745–4750.
19. Schoenlechner, R., Drausinger, J., Ottenschlaeger, V., Jurackova, K., Berghofer, E. (2010). Functional properties of gluten-free pasta produced from amaranth, quinoa and buckwheat. *Plant Foods for Human Nutrition*, 65(4), 339–349.
20. Food and Agriculture Organization of the United Nations site. (2013). Retrieved November 13, 2017, from <http://www.fao.org/quinoa-2013/what-is-quinoa/origin-and-history/en/>

21. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 28 slightly revised May, 2016 Full Report (All Nutrients), Quinoa, uncooked. Retrieved November 13, 2017, from <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
22. Jancurová, M., Minarovičová, L., Dandár, A. (2009). Quinoa: a Review. *Czech Journal of Food Sciences*, 27(2), 71-79.
23. Ogungbenle, H.N. (2003). Nutritional evaluation and functional properties of quinoa (*Chenopodium quinoa*) flour. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 54(2), 153-158.
24. Navruz-Varli, S., Sanlier, N. (2016). Nutritional and health benefits of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Journal of Cereal Science*, 69, 371-376.
25. Meneguetti, Q.A., Brenzan, M.A., Batista, M.R., Bazotte, R.B., Silva, D.R., Garcia Cortez, D.A. (2010). Biological effects of hydrolyzed quinoa extract from seeds of *chenopodium quinoa* Willd. *Journal of medicinal food*. 14(6), 653–657.
26. Galwey, N.W. (1992). The potential of quinoa as a multipurpose crop for agricultural diversification: a review. *Industrial Crops and Products*, 1(2–4), 101–106.
27. Gonzalez, J.A., Konishi, Y., Bruno, M., Valoy, M., Prado, F.E. (2012). Interrelationships among seed yield, total protein and amino acid composition of ten quinoa (*Chenopodium quinoa*) cultivars from two different agroecological regions. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(6), 1222–1229.
28. Maradini Filho, A.M., Pirozi, M.R., Da Silva Borges, J.T., Pinheiro Sant'Ana, H.M., Paes Chaves, J.B., Dos Reis Coimbra, J.S. (2017). Quinoa: nutritional, functional and antinutritional aspects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(8), 1618–1630.
29. Alvarez-Jubete, L., Arendt, E.K., Gallagher, E. (2010). Polyphenol composition and in vitro antioxidant activity of amaranth, quinoa buckwheat and wheat as affected by sprouting and baking. *Food Chemistry*, 119 (2), 770-778.
30. Repo-Carrasco-Valencia, R.A., Serna, L.A. (2011). Quinoa (*Chenopodium quinoa*, Willd.) as a source of dietary fiber and other functional components. *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*, 31(1), 225-230.
31. Güçlü-Üstündağ, Ö., Mazza, G. (2007). Saponins: Properties, Applications and Processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(3), 231-258.
32. Sparg, S.G., Light, M.E., Staden, J. (2004). Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 219–243.
33. Madl, T., Sterk, H., Mittelbach, M., Rechberger, G.N. (2006). Tandem mass spectrometric analysis of a complex triterpene saponin mixture of *Chenopodium quinoa*. *American Society for Mass Spectrometry*, 17(6), 795–806.
34. Villacrés, E., Pastor, G., Quelal, M.B., Zambrano, I., Morales, S.H. (2013). Effect of processing on the content of fatty acids, tocopherols and sterols in the oils of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd), lupine (*Lupinus mutabilis* Sweet), amaranth (*Amaranthus caudatus* L.) and sangorache



- (*Amaranthus quitensis* L.). *Global Advanced Research Journal of Food Science and Technology*, 2(4), 44–53.
35. Ryan, E., Galvin, K., O'Connor, T.P., Maguire, A.R., O'Brien N.M. (2007). Phytosterol, squalene, tocopherol content and fatty acid profile of selected seeds, grains, and legumes. *Plant Food Human Nutrition*, 62, 85–91.
  36. Kizelsztejn, P., Govorko, D., Komarnytsky, S., Evans, A., Wang, Z., Cefalu, W.T., Raskin, I. (2009). 20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 296(3), E433–439.
  37. Foucault, A.S., Even, P., Lafont, R., Dioh, W., Veillet, S., Tome, D., Huneau, J.F., Herman, W.H., Quignard-Boulangé, A. (2014). Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiology & Behavior*, 128, 226–231.
  38. Foucault, A.S., Mathe, V., Lafont, R., Even, P., Dioh, W., Veillet, S., Tome, D., Huneau, J.F., Hermier, D., Quignard-Boulangé, A. (2012). Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity*, 20, 270–277.
  39. Wang, Z.Q., Yu, Y., Zhang, X.H., Ribnicky, D., Cefalu, W.T. (2011). Ecdysterone enhances muscle insulin signaling by modulating acylcarnitine profile and mitochondrial oxidative phosphorylation complexes in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 1–10.
  40. Harborne, J.B., Williams, C.A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55, 481–504.
  41. Repo-Carrasco-Valencia, R.A., Hellström, J.K., Pihlava, J.M., Mattila, P.H. (2010). Flavonoids and other phenolic compounds in Andean indigenous grains: quinoa (*Chenopodium quinoa*), kaniwa (*Chenopodium pallidicaule*) and kiwicha (*Amaranthus caudatus*). *Food Chemistry*, 120(2010), 128–133.
  42. Ahamed, N.T., Singhal, R.S., Kulkarni, P.R., Pal, M. (1998). A lesser-known grain, *Chenopodium quinoa*: Review of the chemical composition of its edible parts. *Food and Nutrition Bulletin*, 19(1), 61-69.
  43. Brend, Y., Galili, L., Badani, H., Hovav, R., Galili, S. (2012). Total phenolic content and antioxidant activity of red and yellow quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) seeds as affected by baking and cooking conditions. *Food and Nutrition Sciences*, 3, 1150-1155
  44. Khan, M.I, Giridhar, P. (2015). Plant betalains: Chemistry and biochemistry. *Phytochemistry*, 117, 267–295.
  45. Tang, H., Watanabe, K., Mitsunaga, T. (2002). Characterization of storage starches from quinoa, barley and adzuki seeds. *Carbohydrate Polymers*, 49(1), 13-22.
  46. Esatbeyoğlu, T., Wagner, A.E., Schini-Kerth, V.B., Rimbach, G. (2015). Betanin-A food colorant with biological activity. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(1), 36–47.

47. Ross, A.B., Zangger, A., Guiraud, S.P. (2014). Cereal foods are the major source of betaine in the Western diet—analysis of betaine and free choline in cereal foods and updated assessments of betaine intake. *Food Chemistry*, 145, 859–65.
48. Arneja, I., Tanwar, B., Chauhan, A. (2015). Nutritional composition and health benefits of golden grain of 21st century, quinoa (*Chenopodium quinoa willd.*): A Review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14 (12), 1034-1040.
49. Zevallos, V.F., Ellis, H.J., Suligoj, T., Herencia, L.I., Ciclitira, P.J. (2012). Variable activation of immune response by quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) prolamins in celiac disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 337–344.
50. Zevallos, V.F., Herencia, L.I., Chang, F., Donnelly, S., Ellis, H.J., Ciclitira, P.J. (2014). Gastrointestinal effects of eating quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) in celiac patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 109, 270-278.
51. Laus, M.N., Gagliardi, A., Soccio, M., Flagella, Z., Pastore, D. (2012). Antioxidant activity of free and bound compounds in quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) seeds in comparison with durum wheat and emmer. *Journal of Food Science*, 77, c1150-c1155.
52. Abderrahim, F., Huanatico, E., Segura, R., Arribas, S., Gonzalez, M.C., Condezo-Hoyos, L. (2015). Physical features, phenolic compounds, betalains and total antioxidant capacity of coloured quinoa seeds (*Chenopodium quinoa Willd.*) from Peruvian Altiplano. *Food Chemistry*, 183, 83–90.
53. Tang, Y., Zhang, B., Li, X., Chen, P.X., Zhang, H., Liu, R., Tsao, R. (2016). Bound phenolics of quinoa seeds released by acid, alkaline, and enzymatic treatments and their antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic lipase inhibitory effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64, 1712–1719.
54. Carciochi, R. A., Manrique, G. D., Dimitrov, K. (2014). Changes in phenolic composition and antioxidant activity during germination of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa Willd.*). *International Food Research Journal*, 21(2), 767-773.
55. Ranilla, L.G., Apostolidis, E., Genovese, M.I., Lajolo, F.M., Shetty, K. (2009). Evaluation of indigenous grains from the Peruvian Andean Region for antidiabetes and antihypertension potential using *in vitro* methods. *Journal of Medicinal Food*, 12(4), 704–713.
56. Pasko, P., Barton, H., Zagrodzki, P., Izewska, A., Krosniak, M., Gawlik, M., Gorinstein, S. (2010). Effect of diet supplemented with quinoa seeds on oxidative status in plasma and selected tissues of high fructose-fed rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 65(2), 146-151.
57. Farrinazi-Machado, F.M.V., Barbalho, S.M., Oshiiwa, M., Goulart, R., Pessan J, O. (2012). Use of cereal bars with quinoa (*Chenopodium quinoa W.*) to reduce risk factors related to cardiovascular diseases. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 32(2), 239-244.
58. Takao, T., Watanabe, N., Yuhara, K., Itoh, S., Suda, S., Tsuruoka, Y., Nakatsugawa, K., Konishi, Y. (2005). Hypocholesterolemic effect of protein isolated from quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) seeds. *Food Science and Technology Research*, 11(2), 161-167.
59. Gordillo-Bastidas, E., Díaz-Rizzolo, D.A., Roura, E., Massanés, T., Gomis, R. (2016). Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*), Nutritional Value to Potential Health Benefits: An Integrative Review. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 6(497). Retrieved November 13, 2017, from

<https://www.omicsonline.org/open-access/quinoa-chenopodium-quinoa-willd-from-nutritional-value-to-potential-health-benefits-an-integrative-review-2155-9600-1000497.php?aid=72704>

60. Graf, B.L., Poulev, A., Kuhn, P., Grace, M.H., Lila, M.A., Raskin, I. (2014). Quinoa seeds leach phytoecdysteroids and other compounds with anti-diabetic properties. *Food Chemistry*, 163, 178–185.



## ANTİKANSER İLAÇLARIN HEDEF BAZLI TASARIMINDA FARKLI MEKANİZMALARLA ETKİLİ İNDOL TÜREVLERİ

*A REVIEW ON INDOLE DERIVATIVES WITH DIVERSE MECHANISM IN THE TARGET-  
BASED DESIGN OF ANTICANCER DRUGS*

Elif Ayça DEDEOĞLU<sup>1</sup>, Meriç KÖKSAL<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34755,  
Ataşehir-İstanbul, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Bu derlemenin amacı tübülün polimeraz, histon deasetilaz (HDAC), sirtuin (SIRT), PIM kinaz, DNA topoizomeraz ve sigma reseptörleri gibi farklı mekanizmalarla antikanser etkinlik gösteren doğal ve sentetik indol türevlerinin incelenmesi ve yapı-etki ilişkileri ışığında farklı etki yollarını bağlantısının irdelenmesidir.

**Sonuç ve Tartışma:** İndol çekirdeği, birçok reseptöre ligant olarak uygunluğu ve yüksek reseptör affinitesi sebebiyle antikanser özelliği olan ve klinikte kullanılan birçok ilaç molekülünün iskeletini oluşturmaktadır. Bitkisel ya da marin kaynaklı elde edilen doğal indoller üzerinde doğru modifikasyonlar veya hibrit indollerin tasarlanması ile kanser hücreleri üzerinde seçici biyolojik hedeflere sahip öncü moleküllerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. Seçici biyolojik hedeflere sahip antikanser ilaç geliştirilmesine yönelik araştırmalar ile kanser terapilerindeki yüksek yan etki, düşük etkinlik ve ilaç direnci gibi problemler çözülebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** antikanser, ilaç tasarımı, indol

### ABSTRACT

**Objective:** The review article aims to evaluate natural and synthetic indole derivatives that can act via diverse targets like tubulin polymerase, histone deacetylases (HDACs), sirtuins, PIM kinases, DNA topoisomerases and sigma receptors and to examine SAR studies in literature, coordinated by their biological targets.

**Result and Discussion:** Due to conformity of versatile receptors as a ligand and high receptor affinity, indole has been formed the skeleton of clinically used anticancer molecules. The structural modification of natural compounds derived from plants or marine flora and generation of hybrid indoles make the development of lead compounds, which specifically target to the biological components possible. The studies about

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Meriç Köksal  
e-mail: merickoksal@yeditepe.edu.tr

*development of tumor-specific targeting of anticancer drug may overcome the problems of anticancer therapy like side effect, low potency and drug resistance.*

**Keywords:** anticancer, drug design, indole

## GİRİŞ

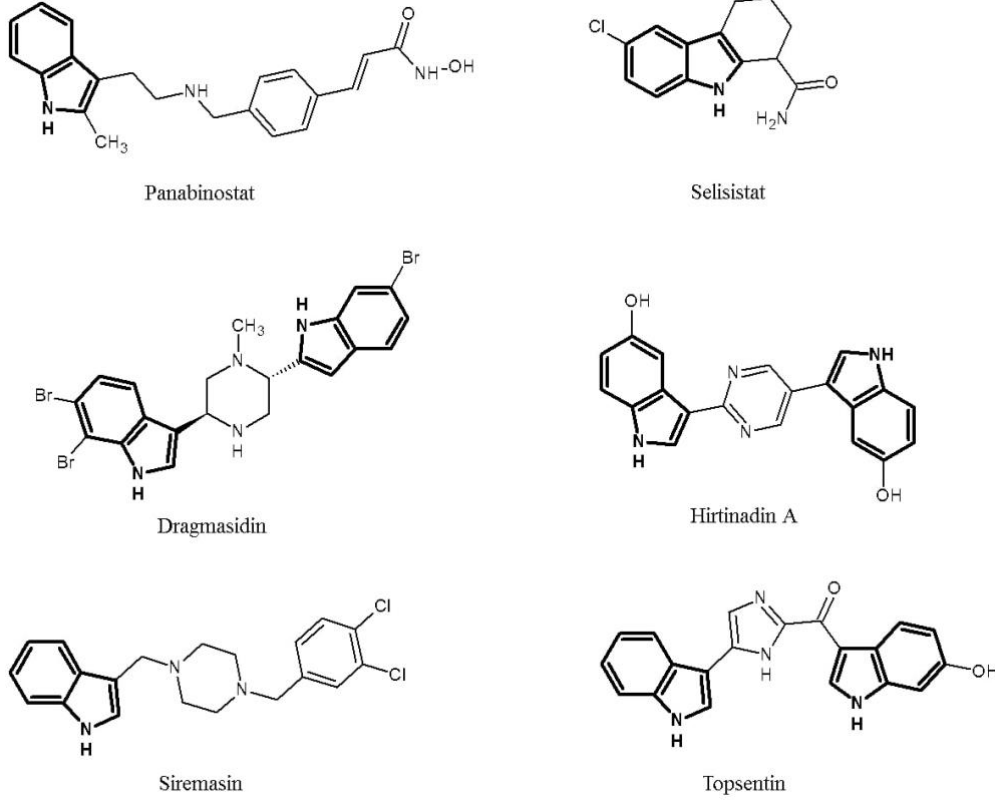
Kanser, genetik veya epigenetik değişimler sonucu hücrenin yapısında meydana gelen anormallik olarak tanımlanır. Bu negatif yönlü değişim, kanser hücrelerinde kontrolsüz ve hızlı gerçekleşmektedir. Ayrıca, kanser hücreleri geçirdikleri mutasyonlar ile fizyolojik baskılayıcılardan kaçabilme ve yayılma (metastaz) özelliklerine sahip olabilmektedir [1-3]. Tümör hücrelerinin bu hızlı ve aktif gelişim süreçleri, kanserin dünya çapında ölüme sebep olan ikinci önemli hastalık olmasına neden olmaktadır [4]. Günümüzde, rutin kanser terapilerinde kullanılan ilaçların düşük seçicilikleri ve çoklu ilaç kullanımlarında oluşturdukları yan etkileri, bu konudaki ilaç araştırmalarının önemini arttırmaktadır [5-7].

Literatürde antikanser etkili moleküllerin tasarımında birçok heterosiklik halka grubu kullanılmıştır [8]. Bunlar içerisinde indol, Evans ve arkadaşları tarafından çeşitli reseptörlere ligant olarak uygunluğu ve yüksek reseptör affinitesi sebebiyle ayrıcalıklı yapı olarak tanımlanmıştır [9]. İndol halkası, elektron bakımında zengin pirol yapısını taşımakta ve içerdiği azot sayesinde kazandığı hidrojen bağı yapabilme kapasitesi ile ilacın farmakokinetik profilini desteklemektedir. Diğer taraftan, yapıya ait aromatik halkanın DNA, RNA ve protein yapılarıyla  $\pi$ - $\pi$  etkileşmesi yaparak dokulara geçiş potansiyelini arttırdığı bildirilmiştir [10]. Bu sebeple, antikanser özelliği olan ve klinikte kullanılan birçok ilaç molekülünde, doğal veya sentetik yollarla elde edilen indol halkası bulunmaktadır (Şekil 1). Antikanser indoller üzerinde yapılan biyolojik değerlendirmeler ve mekanizma çalışmaları, bu bileşiklerin kanser hücrelerinde farklı yolları hedeflediğini göstermiştir [11]. Bu derlemenin amacı, antikanser ilaç tasarımında farklı mekanizmalarla etki gösteren doğal ve sentetik indol türevlerinin incelenmesi ve yapı-etki ilişkileri ışığında farklı etki yolları bağlantısının irdelenmesidir.

### 1. Doğal İndol Türevleri

Klinikte ve klinik araştırma altında olan birçok antikanser etkili indol alkaloidi tanımlanmıştır (Şekil 2) [12, 13]. *Catharantus roseus*'tan izole edilen antimitotik ajanlar vinblastin ve vinkristin, Hodgkin hastalığı, lenfoma, meme ve testis kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [14]. Antikanser indol alkaloitlerine bir diğer örnek geniş antikanser spektrumu ve güçlü antitümöral etkinliği bulunan mitomisin C'dir. Bileşiğin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen DNA ile zincir içi (intra-strand) ve zincirler arası (inter-strand) çapraz bağlar oluşturmak için *in vivo* biyoredüktif aktivasyona uğradığı, böylece DNA replikasyonunu önleyerek antitümöral etki gösterdiği düşünülmektedir [15]. DNA topoizomerazi hedef alan beta karbolin alkaloitleri (harmalin), yüksek antikanser etkinliğe sahiptir [16]. Bisindol alkaloitleri

(dragmasidin D) ve marin alkoloitlerinin (eudistomin K) de lenfositik lösemi, akciğer karsinomu ve kolon kanserine karşı güçlü sitotoksik etkileri belirlenmiştir [17, 18].



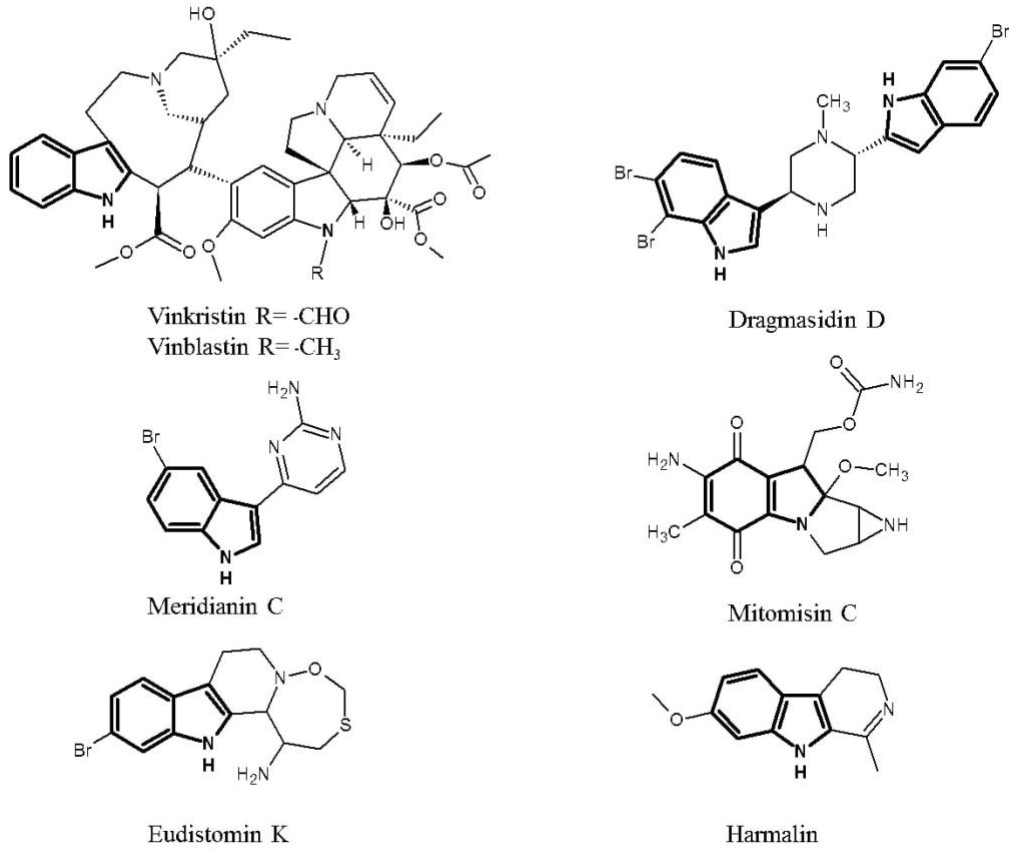
**şekil 1.** Klinikte kullanılan indol yapısı taşıyan antikanser ilaçlar

## 2. Sentetik İndol Türevleri

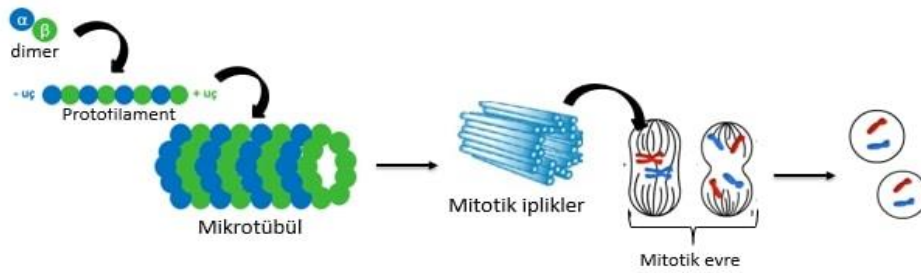
Doğal kaynaklı indol türevlerinin antikanser etkinliğinin belirlenmesi, bu aktiviteye sahip olabilecek sentetik indol molekülleri üzerindeki araştırılmaları tetikleemiştir. Literatürde Fischer sentezi [19] ve Heck reaksiyonu [20] başta olmak üzere birçok metotla sentezlenen indol türevleri, tblin polimerizasyonu, histon deasetilaz (HDAC), sirtuin, PIM kinaz, DNA topoizomeraz ve sigma reseptör inhibisyonu ile antikanser etkinlik göstermektedir [11].

### 2.1. Tblin Polimerasyon İnhibitörleri

Mikrotübüller, zıt yüklü alfa ve beta dimerlerin u uca polimerleşmesinden oluşan silindirik yapılardır. Hücre yapısının hareketliliği, bölünmesi, şeklinin korunması ve intrasellüler geçirgenliği gibi birçok önemli fonksiyona sahiptirler [21]. Ancak, mikrotübüllerin en önemli rolü mitotik evrenin G<sub>2</sub>-M fazında mitotik iç ipliklerini oluşturmaqtır [22]. Mikrotübüllerin yapısının bozulması, anormal iç ipliklerinin oluşmasına ve hücre bölünmesinin engellenmesine sebep olur. Hücre bölünmesindeki bu rolü mikrotübülleri antikanser ilaç hedefi haline getirmiştir (şekil 3) [23].

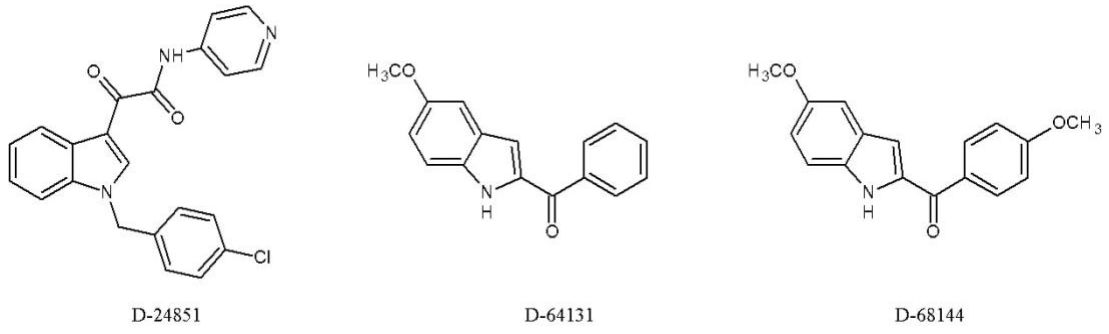


Şekil 2. Doğal kaynaklı indol türevleri



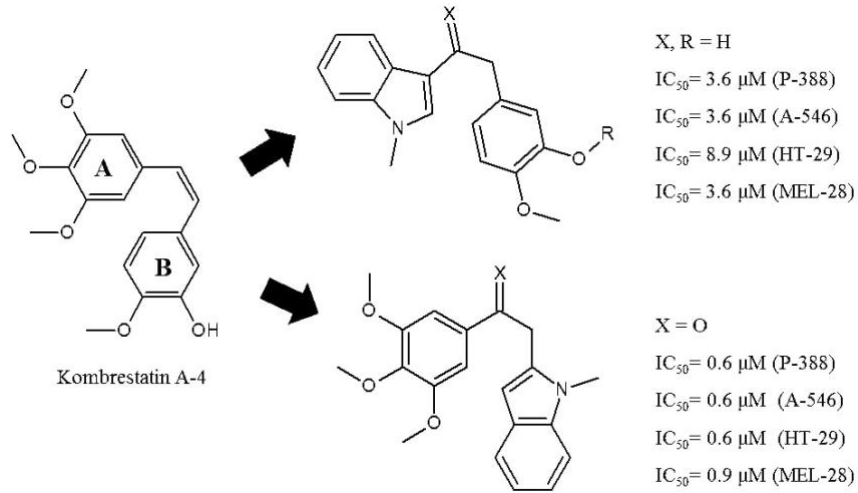
Şekil 3. Mikrotübüllerin hücre çoğalmasındaki rolü

Mikrotübül yapısında vinka, takson ve kolşisin bağlanma bölgesi olmak üzere 3 adet bağlanma bölgesi bulunur [24]. Son yıllarda, birçok indol halkalı tübülün inhibitörü araştırılmış ve genellikle kolşisin bağlanma bölgesine bağlanarak etki ettikleri raporlanmıştır. Bununla ilişkili olarak, bağlanma bölgesine affiniteleri yüksek kolşisin ve kombrestatin A-4 birçok araştırmanın çıkış noktası olmuştur [25, 26]. Baxter Oncology tarafından sentezlenen indol-3-il-gliksilamit (D-24851) ve 2-aroilindoller (D-64131, D-68144) klinik çalışma altında olan indol çekirdekli tübülün polimeraz inhibitörleridir (Şekil 4) [27].



Şekil 4. İndol çekirdekli tübülün polimeraz inhibitörleri

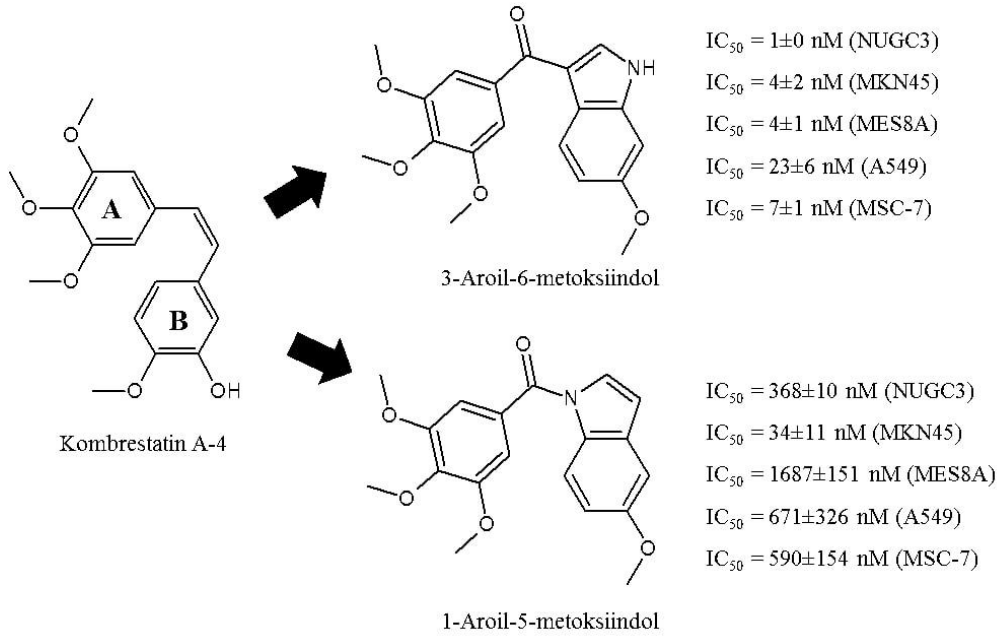
Medarde ve arkadaşları, yapı aktivite çalışmalarından yola çıkarak, kombrestatin A-4'ün aril yapısındaki halkalarından birini farklı heterosiklik yapılarla yer değiştirerek yeni kombrestatin analogları elde etmişlerdir. Sentezlenen heterokombrestatinlerin çeşitli hücre hatlarındaki (P-388, A-549, HT29 ve MEL-28) aktivitesi incelendiğinde etan köprüsünde karbonil grubu taşıyan ve indol halkası içeren moleküllerin daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 5) [28].



Şekil 5. Heteroarilkombrestatin türevleri

Kombrestatin A-4'teki A ve B halkaları arasında bulunan ve yapıyı *cis* konformasyonda tutan çifte bağ zincirinin antikanser aktivite için önemli olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda, Hsieh ve arkadaşları, bu bağı sabit tutarak yapıdaki fenil yerine farklı pozisyonlardan indol halkaları bağlayarak yeni türevler sentezlemişlerdir. Yapı-aktivite çalışmaları incelendiğinde, sentezlenen 3-aroilindol türevlerinin C-6 pozisyonunda metoksi gruplarının varlığında aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca A halkasındaki C-4 veya C-5 metoksi gruplarının çıkarılması sitotoksik aktivite kaybı ile sonuçlanmıştır. Benzer şekilde, 1-aroilindol türevlerinde C-5 metoksi grubu güçlü sitotoksik aktivite için gereklidir (Şekil 6) [29].

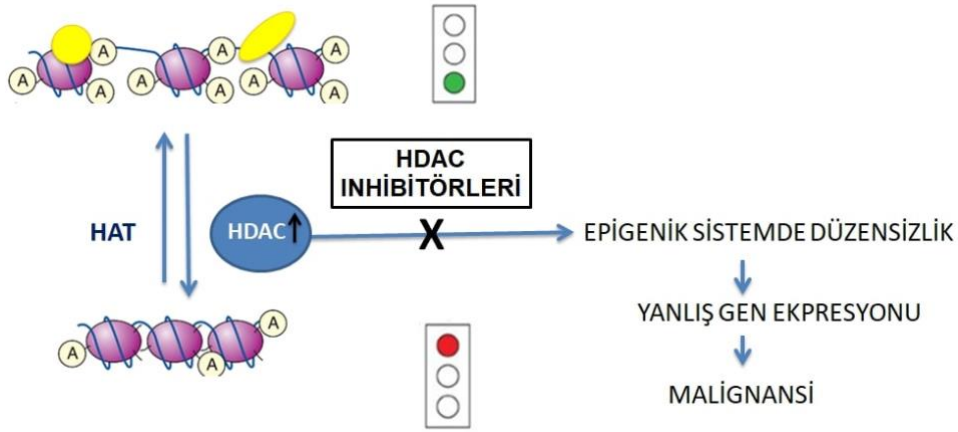




Şekil 6. 3-Aroilindol ve 1-aroilindol halkası ile kombrestatin modifikasyonları

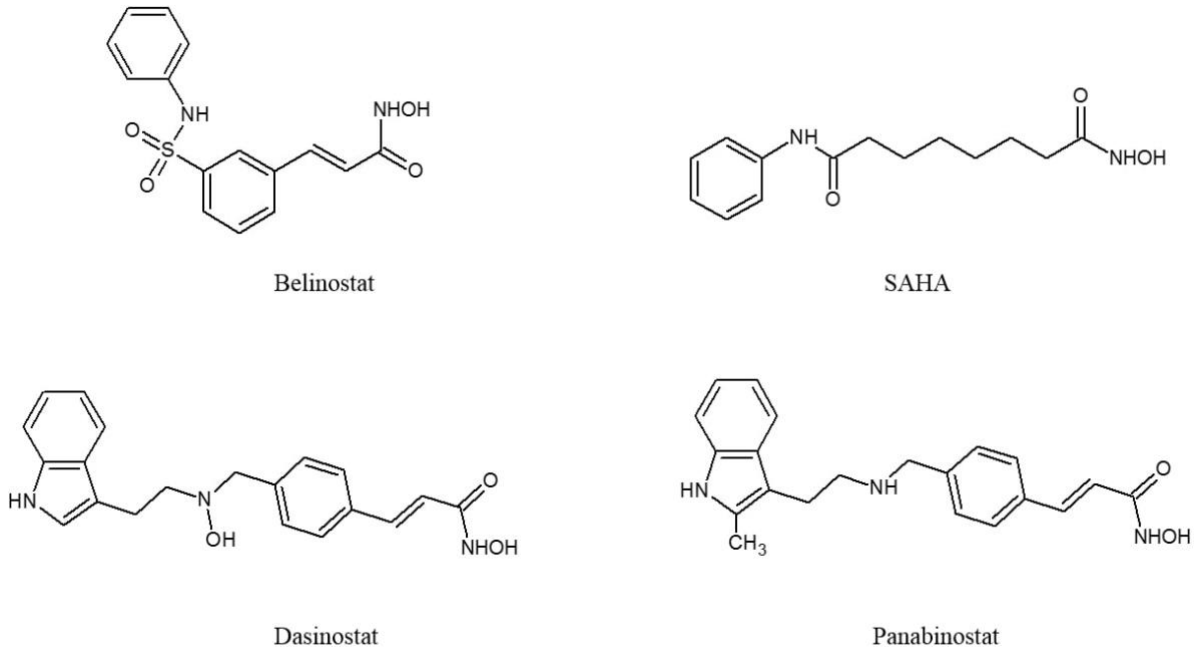
## 2.2. Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Epigenetik, histon protein modifikasyonlarıyla nükleotit dizilimde değişiklik yapmadan gen ifadesinin değişimidir. Histon protein modifikasyonlarının en önemlileri histon asetilasyonu ve deasetilasyonudur. Histon deasetilasyonu ve asetilasyonundan sorumlu histon deasetilaz (HDAC) ve histon asetilaz (HAT) enzimleri epigenik sistemin dengede olmasını ve gen transkripsiyonunun sorunsuz yapılmasını sağlar [30]. Asetillenmiş histonun DNA ile etkileşimi azalır ve transkripsiyon faktörleri kolaylıkla bağlanarak gen transkripsiyonu aktive olur. Histonun deasetillenmesi ise DNA ile arasındaki etkileşimin artması sonucu kondense kromatin oluşmasına neden olur. Bu sıkı yapılı kromatine transkripsiyon faktörleri bağlanamayarak gen transkripsiyonu baskılanır. DNA replikasyonu, hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinde görev alan gen transkripsiyonunun baskılanmasıyla kanser hücrelerinin oluşumu tetiklenir (Şekil 7). Bu durumla ilişkili olarak kanser hücrelerinde HDAC enziminin normal hücrelere kıyasla daha fazla bulunduğu raporlanmıştır [31]. Bugüne kadar tanımlanmış 18 adet HDAC enzim izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar yapılarına göre Sınıf I (HDAC 1, 2, 3), Sınıf IIa (HDAC 4, 7, 9) IIb (HDAC 6,10), Sınıf III (Sirtuin enzim ailesi) ve Sınıf IV (HDAC 11) olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Sınıf I, II ve IV temel kofaktör olarak  $Zn^{+}$  yi kullanırken, Sınıf III,  $NAD^{+}$  a ihtiyaç duymaktadır [32].



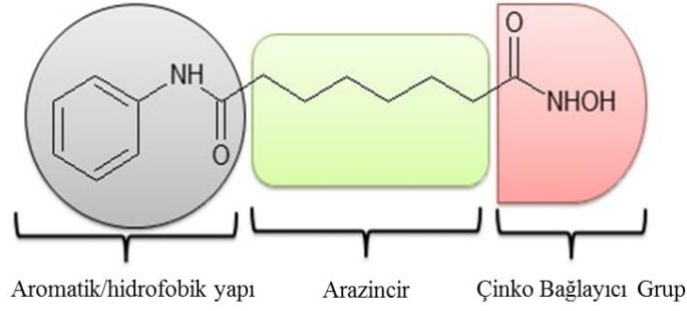
Şekil 7. HDAC inhibitörlerinin etki mekanizması

Antikanser etkili ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında birçok HDAC inhibitörü tasarlanmış ve ruhsatlanarak klinikte kullanıma sunulmuştur [33-35].



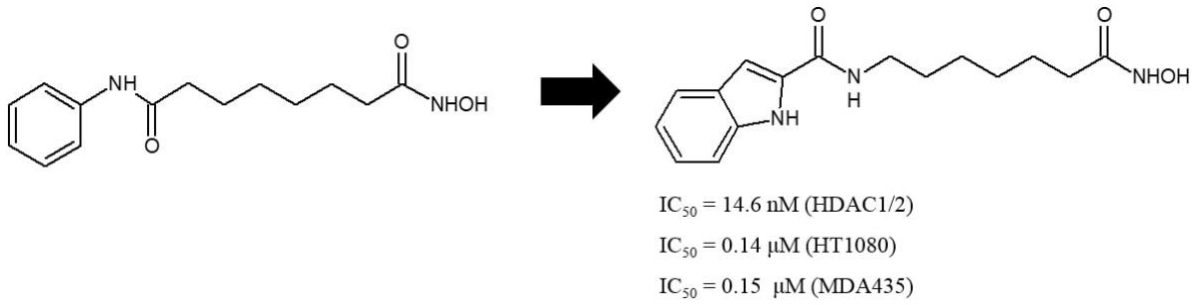
Şekil 8. FDA onaylı HDAC inhibitörleri

Suberoylanilithidroksamik asit (SAHA), 2006 yılında, T hücre lenfoma tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilk HDAC inhibitörüdür [36]. SAHA'nın yapısından yola çıkarak oluşturulan farmakofor modeline göre, HDAC inhibitörleri 3 kısımdan oluşur: i) hidrofobik etkileşiminden sorumlu grup, ii) arazincir grup, iii) çinko bağlayıcı grup (Şekil 9) [37].



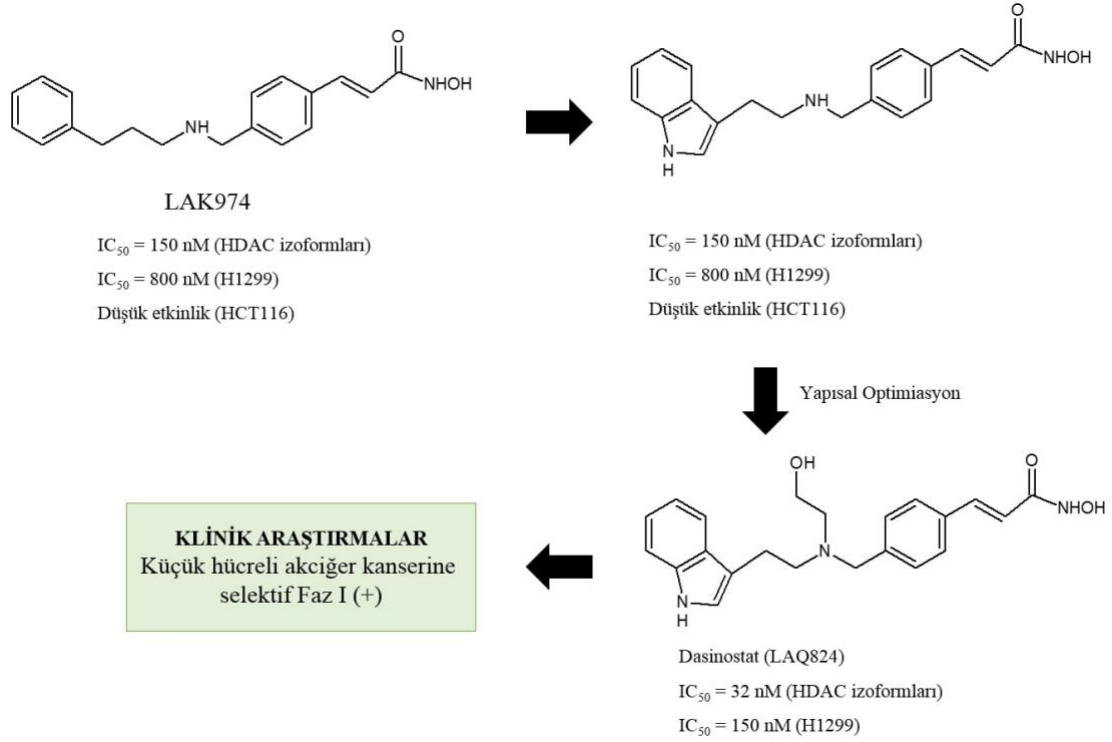
**Şekil 9.** HDAC inhibitörlerinin farmakofor yapısı

Dai ve arkadaşları, aril gruplarında çeşitli heteroatomlara sahip farklı SAHA amit analogları tasarlamış ve sentezlenen moleküllerin HDAC1/2 enzimi üzerindeki inhibisyonları araştırmışlardır. HT1080 ve MDA435 hücre hatlarında yapılan sitotoksisite test sonuçları, aromatik grup olarak indol halkası taşıyan moleküllerin diğer heteroaril türevlerine kıyasla daha yüksek etkili enzim inhibisyonuna sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 10) [38].



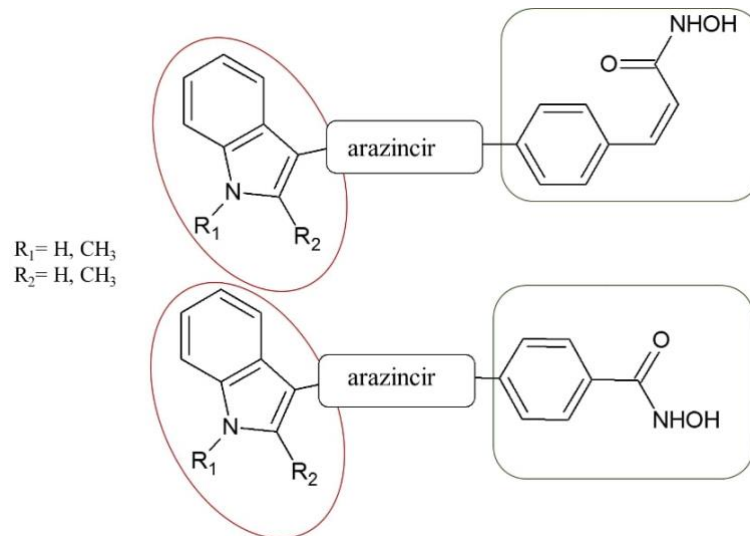
**Şekil 10.** İndol yapılı SAHA amit analogları

Klinik çalışma altındaki veya mevcut HDAC inhibitörlerinin çoğunda indol çekirdeğinin yanı sıra çinko bağlayıcı grup olarak N-hidroksibenzamid veya N-hidroksisinnamamid gruplarının varlığı gözlenmektedir. Benzer yapıdaki moleküller, ilk olarak Novartis tarafından sentezlenmiş fakat HCT116 insan kolon hücreleri ve *in vitro* aktivite çalışmalarında iyi sonuç alınamamıştır. Modifikasyon çalışmalarında, fenilpropilamin yapısıyla aktivite artırılmış ve molekülün yapısal optimizasyonu sonucunda, diğer moleküllerden 2-3 kat daha aktif olan LAQ824 (dasinostat) molekülü elde edilmiştir (Şekil 11) [39].



Şekil 11. Dasinostat optimizasyon aşamaları

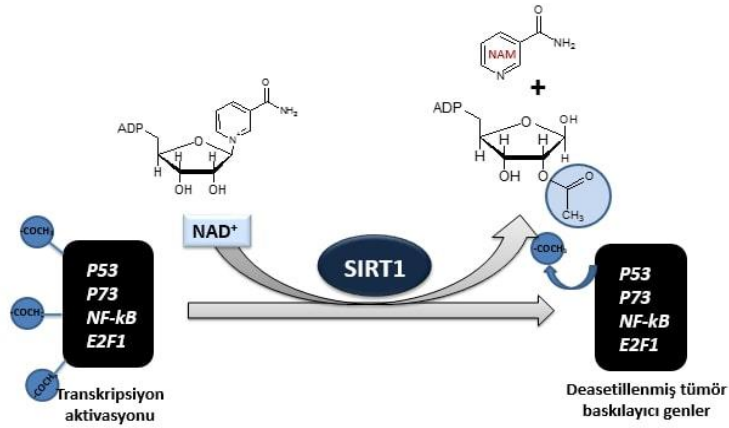
Özet olarak, SAHA farmakofor modelindeki gruplar üzerinde farklı modifikasyonlar yapılarak daha aktif ve seçici HDAC inhibitörleri elde edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar aromatik grup olarak seçilen indol çekirdeğinin yüksek enzim affinitesini desteklemiştir. Çinko bağlayıcı grup olarak seçilen N-hidroksibenzenit ve N-hidroksisinnamamit yapıları da aktiviteyi güçlendirmiştir. İlave olarak, ara zincir grubunun uzunluğunun da aktiviteyi etkilediği belirlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. N-hidroksibenzenit ve N-hidroksisinnamamit yapısındaki SAHA analogları

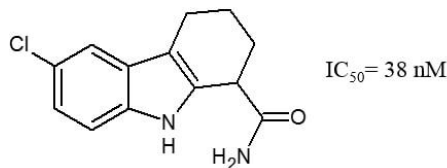
### 2.3. Sirtuin İnhibitörleri

Sirtuin (SIRT),  $\text{NAD}^+$  bağımlı histon deasetilaz enzimidir. SIRT enzim izoformları hücreye heterojen bir şekilde dağılmıştır: SIRT1 ve SIRT2 çekirdek ve sitoplazmada, SIRT3-5 mitokondride, SIRT6 ve SIRT7 çekirdekte yer alır [40]. Bu izoformlar arasında SIRT1'in birçok yolak ile kansere sebep olduğu kanıtlanmıştır. SIRT1 enzimi p53 ve  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 'yi deasetilleyip inaktif hale getirerek kanseri tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda göğüs, kolon, akciğer gibi birçok kanser türünde SIRT1 enzim seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir [41]. Kanserle bu sıkı ilişkisi, araştırmacıların SIRT inhibitörlerine odaklanmasına sebep olmuştur. SIRT1 etki mekanizmasında, ilk aşamada nikotinamid  $\text{NAD}^+$  tan ayrılırken, asetil grubu ADP-riboza bağlanarak *o*-alkilamidat ara ürününü oluşturur. Böylelikle, hedef gendeki aminoasit yapısından asetil grubu eksilmiş olur. Nikotinamid varlığında, nikotinamid yeniden *o*-alkilamidat ara ürününe bağlanıp aynı aminoasit yapısını oluşturabileceği için, nikotinamidin etkili bir SIRT inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Şekil 13). Bu nedenle, geliştirilen çoğu molekülde nikotinamid yapısı temel alınmış ve nikotinamid bağlanma bölgesi üzerinden etkinliğin sürdürülmesi amaçlanmıştır [42, 43].



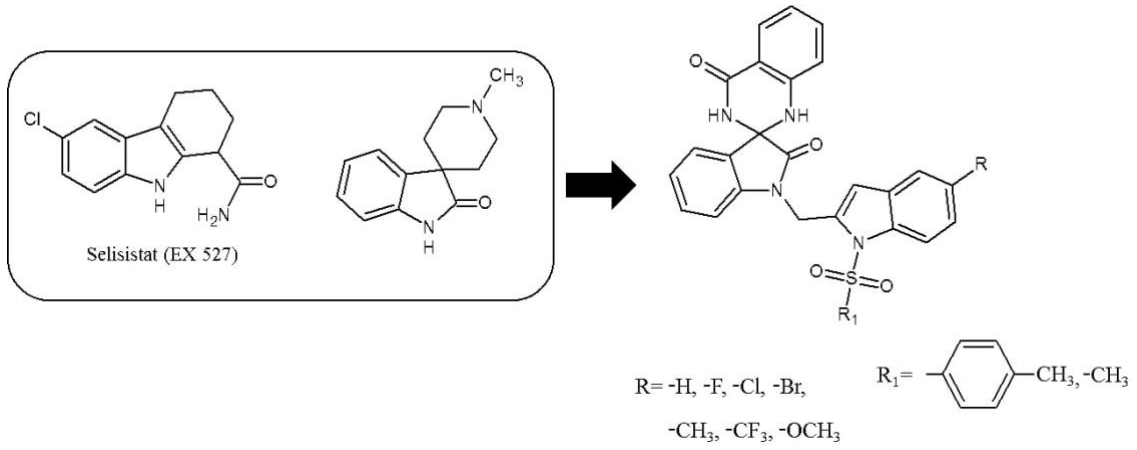
Şekil 13. SIRT1 enzimi etki yolağı

Son yıllarda, birçok indol çekirdekli SIRT inhibitörü geliştirilmiş ve antikanser etkinlikleri incelenmiştir [45-48]. 2005 yılında, Napper ve arkadaşları tarafından sentezlenen selisistat (EX527) molekülü Huntington's hastalığının tedavisi için klinik çalışmalara giren indol yapılu bir SIRT inhibitörüdür. Bileşiğin yüksek aktivitesinin nikotinamid bağlanma bölgesi ile etkileşimden kaynaklandığı bildirilmiştir (Şekil 14) [44].



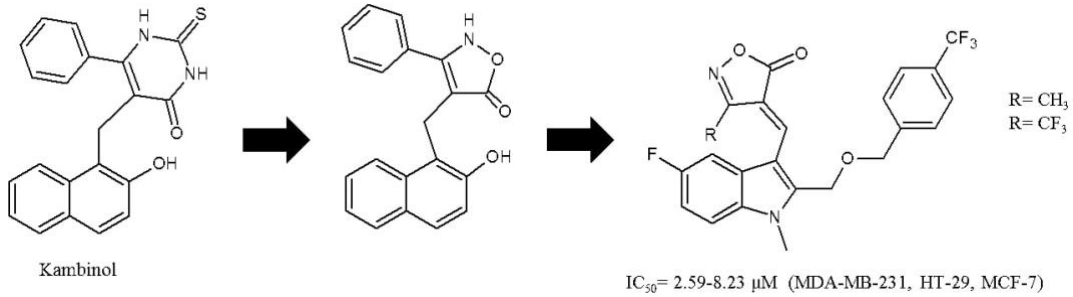
Şekil 14. Selisistat (EX-527) molekül yapısı

Selisistatin bu başarısından yola çıkarak, Rambuba ve arkadaşları, antikanser ajan olarak N-indolimetilspiroindolin-3,2'-kinazolin türevlerini sentezlemişlerdir. Bu moleküller doğal biyoaktif spiroindol olan coerulecine ve E527 molekülü temel alınarak tasarlanmıştır. Moleküllerin etkinliği, memeli SIRT1'in mayalardaki homoloğu olan Sir2 proteini üzerinde denenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre 5-metoksi-N-sulfonylindol taşıyan birleşiklerde güçlü aktivite bulunmuştur (Şekil 15). Yapı etki çalışmalarında 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin çekirdeğinin SIRT1 enziminin hidrofobik cebine yüksek uyum sağladığı, yapıdaki sülfonil grubu ve 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin çekirdeğindeki azot atomunun hidrojen bağı yaparak protein ile etkileşimi arttırdığı gösterilmiştir [45].



Şekil 15. 5-Metoksi-N-sulfonylindol türevleri

Kambinol, SIRT1 inhibitörü olarak tanımlanan moleküller arasındadır [46]. Mahajan ve arkadaşları, kambinolün pirimidindion halkasını izooksazon ile yer değiştirerek SIRT1 inhibisyon aktivitesini arttırmıştır [47]. Panathur ve arkadaşları ise yüksek sitotoksik etkili moleküller elde etmek için indol-izooksazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevlerden 4-triflorometilbenzil eter gruplu bileşiklerde sitotoksitenin arttığı tespit edilmiş, moleküler bağlanma çalışmalarında SIRT1 aktif bölgesindeki Phe297 ve Phe273'ün molekülün hidrofobik kısmıyla, Asp348 ve Ile347'nin ise hidrofilik kısmı ile etkileşiminin olduğu gösterilmiştir [48] (Şekil 16).

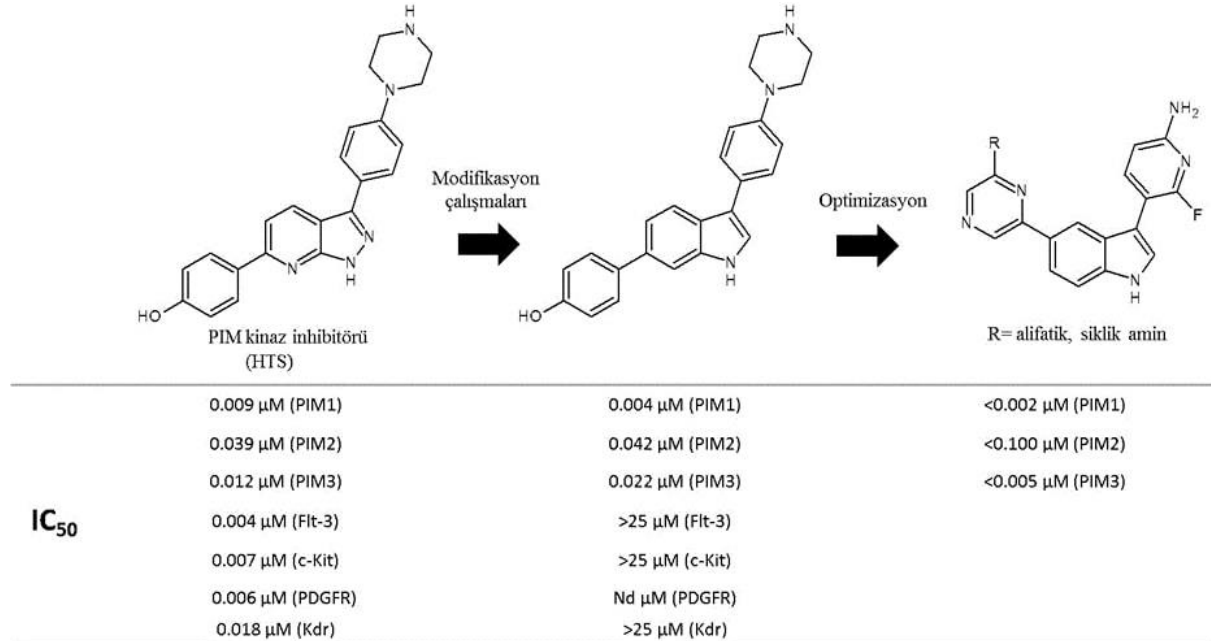


Şekil 16. İndol-izooksazol türevleri tasarımı

## 2.4. PIM İnhibitörleri

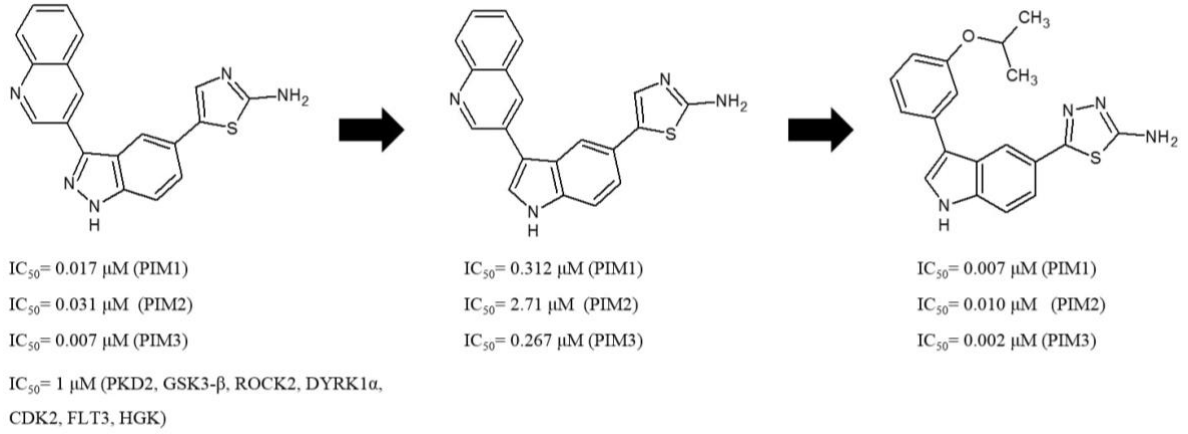
PIM proteinleri, kısa yaşam süreli homolog serin/treonin kinaz ailesinin  $Ca^{+2}$ /kalmodulin-bağımlı protein kinazları kategorisinde yer alır. PIM proteinlerinin 3 izoformu farklı hücrelerde bulunur; PIM1; hematopoetik hücrelerde, PIM2; beyin ve lenf hücrelerinde, PIM3; böbrek, meme ve beyin hücrelerinde yer almaktadır. Tüm izoformlar hücreyel sağ kalımı, proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozu kontrol eden kritik rollere sahiptirler. Bu nedenle 3 izoform da kanserle ilişkilidir ve antikanser aktiviteli PIM kinaz inhibitörleri geliştirilirken üç izoform da hedeflenmiştir [49, 50]. Yapılan kristalografik çalışmalar, PIM enzimlerinin diğer kinazlar gibi ATP bağlanma bölgelerinde iki tane hidrojen bağı yapmadığını göstermiştir. PIM kinazdaki Pro123'ün varlığı sadece bir tane hidrojen bağına imkan tanır ve ligantın hidrojen donor özellikte olması gerekir. Enzimin ATP-bağlanma bölgesini seçici olarak işgal ederek aktivitesini gösteren PIM kinaz inhibitörlerin tasarımında yaygın olarak kullanılan ana çekirdek, hidrojen verici NH grubu içeren indol halkasıdır [51-53].

Nishiguchi ve arkadaşları, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinin türevlerini irdelemiş ve ATP bağı bölgeyle sadece piridin çekirdeği üzerindeki NH yapısının etkileşim yaptığını diğer halka azotların yapmadığını bulmuşlardır. Yapılan modifikasyon çalışmalarında, indol ana yapısına sahip kinazlara karşı etki gösteren yeni moleküller tasarlanmıştır. Çalışma sonuçları, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinin çekirdeği yerine indol içeren yapıların PIM kinazlara seçici olarak aktivite gösterdiğini ortaya koymuş, ayrıca indol türevlerinde yapılan optimizasyonlar ile aktivite artışını sağlayan süstitüentler belirlenmiştir (Şekil 17) [54].



Şekil 17. Selektif PIM inhibitörü 3,5-disüstitüe indollerin modifikasyon ve optimizasyon çalışması

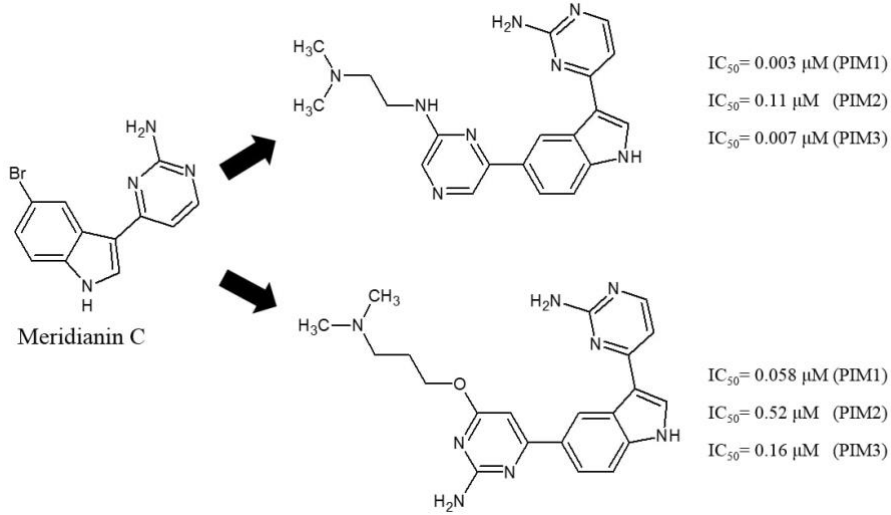
Wu ve arkadaşları, PIM kinaz inhibitör aktivitelerini belirlemek amacıyla 5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini sentezlemiş ve seçici olmayan PIM kinaz aktivite elde etmişlerdir. Çalışmada, moleküllerdeki aminotiyazol grubunun, Asp186, Lys67 ile, indazol grubu NH'nın ise Glu121 ile hidrojen bağı yaparak reseptöre bağlandığı belirlenmiştir. İndazol grubu yerine indol halkası getirilerek oluşturulan yeni seride etkinlik azalmış fakat PIM kinazlara karşı selektivite gözlemlendiği belirlenmiştir. Optimizasyon çalışmalarında, Asp186 ile etkileşen 5 numaralı konum ile glisince zengin bölgeyle etkileşen 3 numaralı konumda değişikliğe gidilmiş ve en etkili bileşiğin 3-(3-izopropoksifenil)-5-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)indol olduğu tespit edilmiştir (Şekil 18) [55].



**Şekil 18.** Selektif PIM inhibitörlerinin optimizasyonu

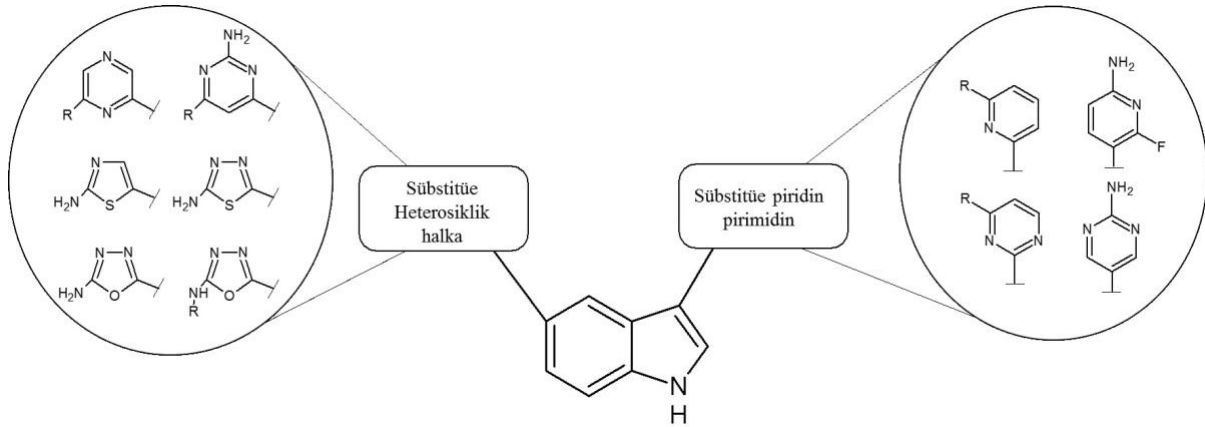
Marin kaynaklı indol alkaloidi olan meridianin C, kuvvetli protein kinaz inhibitörlerindedir [56]. Meridianin C üzerinde bulunan 2-aminopirimidin, proteinin bağlanma bölgesiyle hidrojen bağı yapabilirken hidrofobik etkileşim gözlenmemektedir. More ve arkadaşları, 5 numaralı konumdaki brom atomunu, süstitüe fenil/heteroaril grupları ile yer değiştirerek, enzim ile hidrofobik etkileşimi arttırmayı hedeflemişlerdir. Aktivite sonuçları, bileşiklerde Lys67 ve Glu89 ile etkileşimlerini sağlayarak, etkinliğin arttığını göstermiştir [57]. Meridianin C'nin bromu ile 2-aminopirimidin'in yer değiştirmesi PIM1 de Lys67 ve Glu89 ile etkileşimi sağlamıştır. Benzer şekilde, Lee ve arkadaşları, meridianin C ve literatür çalışmalarından yola çıkarak 3,5-bis(aminopirimidin)indol türevlerini tasarlayarak PIM inhibitör aktivitesini belirlemişlerdir. Sentezlenen türevler içerisinde 5 nolu karbon atomunda 2-aminopirimidin taşıyan molekülde yüksek aktivite bulunmuş, ayrıca piridin halkasına bağlı aminoalkil yapılarının molekülün etkinliğini ve fizikokimyasal özelliklerini iyileştirdiği raporlanmıştır (Şekil 19) [58].





**Şekil 19.** Meridianin C'den hareketle tasarlanan 3,5-bis(aminopirimidinil)indol türevleri

Özetle, tüm yapı-etki ilişkileri değerlendirildiğinde, PIM kinazların diğer kinazlardan farkı, Pro123 içeren yapısı sebebiyle sadece tek hidrojen bağı yapabilmektedir. Bu özelliğinden yola çıkarak seçici PIM inhibitörleri tasarlanmıştır. İndol çekirdeği yapısındaki NH ile tek hidrojen bağına imkan sağlaması nedeniyle diğer kinazlara affinitesi düşükken PIM kinazlara karşı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, hidrofobik etkileşim, enzim affinitesi için büyük önem taşımaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında, araştırmalardaki ana farmakofor yapı 3,5-disüstitüe indol halkasıdır. Beşinci karbona bağlanan aminotiyadiazol, aminoooksodiazol gibi heteroaromatik yapılar enzimle hidrojen bağı etkileşimi yaparak aktiviteyi güçlendirir. Üç numaralı karbon atomuna bağlanan piridin ve pirimidin yapıları glisince zengin kısım ile etkileşimi artırarak aktiviteye katkı sağlar (Şekil 20).

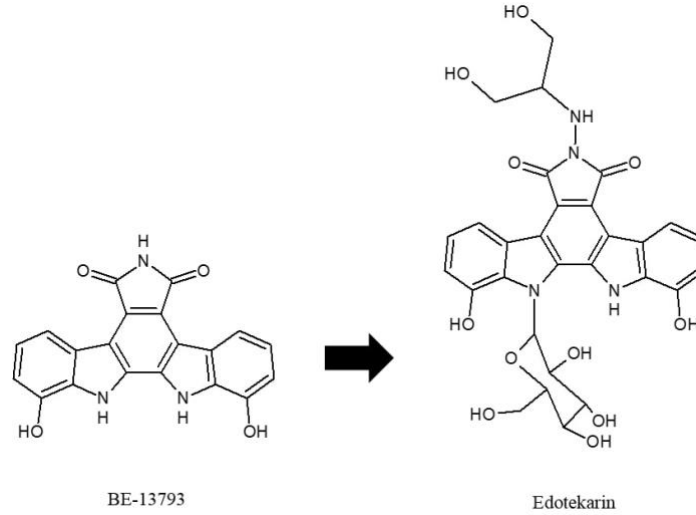


**Şekil 20.** PIM kinaz inhibitörü olarak 3,5-disüstitüe indollerin yapı-aktivite çalışmaları

## 2.5. DNA Topoizomeraz İnhibitörleri

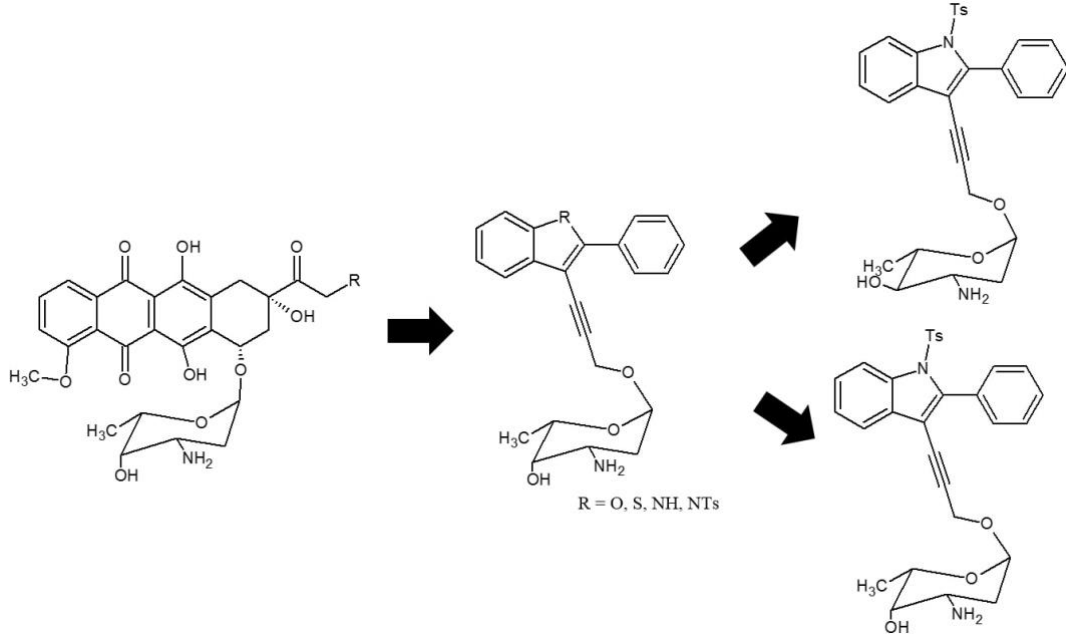
Topoizomerazlar (Top) , DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonunda görev alarak, DNA topolojisini kontrol eden enzimlerdir. Bu enzimler (Top I ve II) DNA'nın üç boyutlu şeklini değiştirdikleri için DNA Topoizomeraz olarak isimlendirilirler. DNA replikasyonu sırasında tek zinciri kırarak komşu zincirle tekrar birleşmesini sağlarlar. Ancak, Top inhibitörleriyle onarılamayan zincir kırıkları hücre ölümüne sebep olur. Bu yüzden, bu enzim birçok antikanser molekül için hedef haline gelmiştir. İnterkalasyon ajanı olarak tanımlanan antikanser bileşikler, planar DNA bazları arasına girerek Top enzimlerine etki ederler [59].

1993 yılında, Banyu ilaç firması tarafından *Streptomyces mobarensis*'ten üretilen indolokarbazol türevi BE13793C, lösemi hücresine karşı iyi etkinlik gösteren topoizomeraz inhibitörüdür. Literatürde bu molekülün modifikasyonu ile çeşitli çalışmalar yapılmış olup, Fukasawa tarafından sentezlenen J-1007088 (edotekarin) güçlü DNA Top inhibitör etkinliğiyle klinikte kullanılmaktadır (Şekil 21) [60].



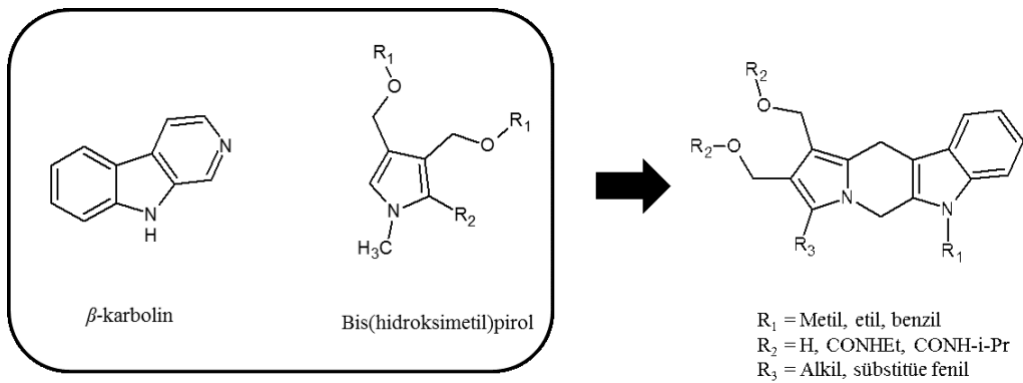
Şekil 21. Edotekarin molekül tasarımı

Antrasiklin antibiyotikleri taşıdıkları antrakınon iskeleti ile DNA interkalatörü olarak hareket ederler. Ancak, antrakınon halkasının serbest oksijen radikallerinin salınışı yüzünden kardiyotoksisiteye sebep olduğu gösterilmiştir [61]. Shi ve arkadaşları, toksisiteye neden olan antrakınon iskeletini basit aromatik halkalarla yer değiştirmişlerdir. Aromatik halka, karbonhidrat grubu ve propargil ara zincir olmak üzere 3 kısım taşıyan maddeler tasarlanarak sentezlenmiştir. İndol halkası taşıyan türevlerde, MCF7, HT29 ve HepG2/C3A hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktivite bulunmuş, ayrıca N-tosilindol molekülleri en güçlü Top I ve Top II inhibisyonu sağlamıştır (Şekil 22) [62].



**Şekil 22.** N-tosilindol molekülleri tasarımı

$\beta$ -Karbolin, DNA Top enzim inhibisyonu ile etki gösteren doğal antikanser bileşiktir. Chaniyara ve arkadaşları,  $\beta$ -karbolin ve yüksek interkalasyon potansiyeline sahip bis(hidroksimetil)pirol bileşiklerinden hareketle yeni türevler hazırlamış ve bileşiklerin antikanser etkilerini irdelemişlerdir (Şekil 23). Aktivite çalışmalarını, birçok türevin çeşitli kanser hücre hatlarında bis(hidroksimetil)pirolden yüksek antiproliferatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Seçilen türevlerde yapılan ksenogreft çalışmasında %99 tümör küçülmesi gözlemlenmiştir ve C3-alkil sübstitüe türevlerin C3-aril sbstitelere oranla daha aktif olduğu belirlenmiştir [63].

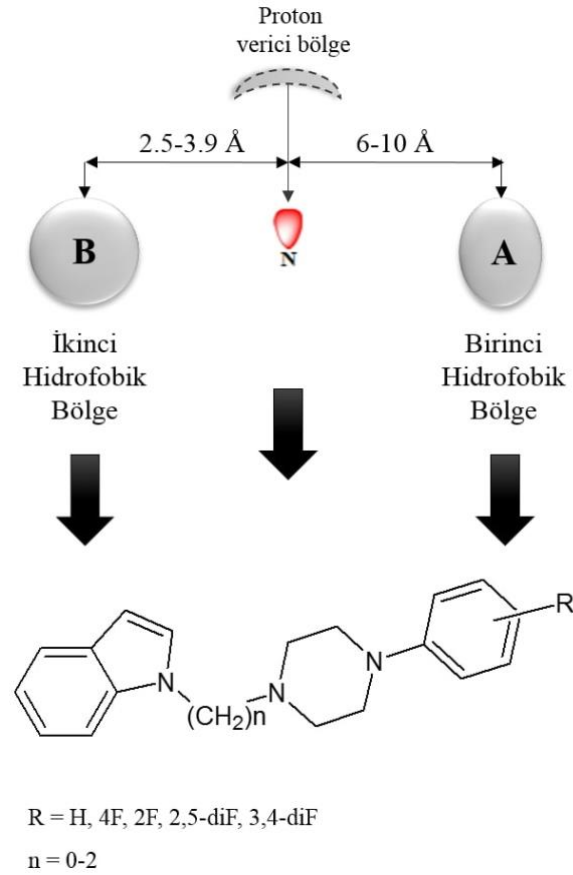


**Şekil 23.** Bis(hidroksimetil)pirol bileşiklerinden hareketle sentezlenen yeni türevler

## 2.6. Sigma Reseptör İnhibitörleri

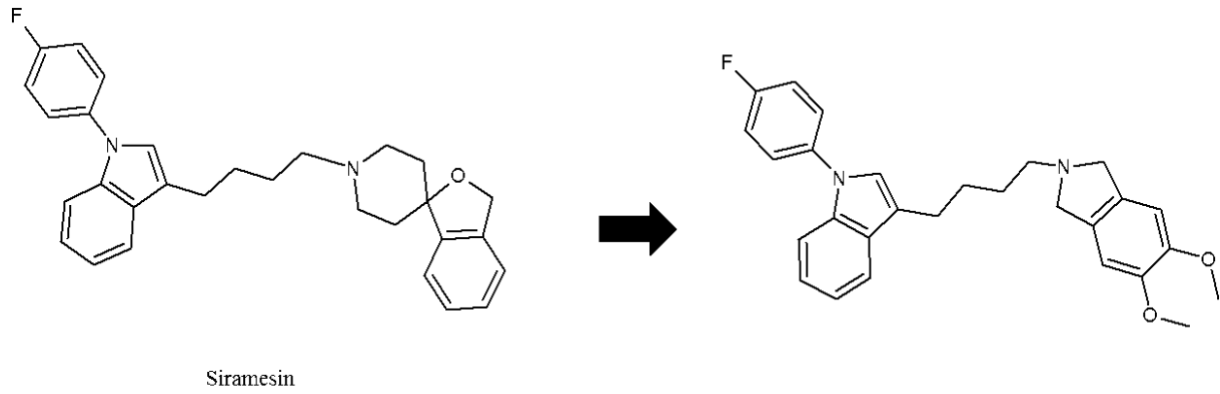
Sigma reseptörleri, merkezi sinir sistemine ve periferik organlara yayılmış halde bulunurlar. Moleküler boyut, farmakolojik aktivite ve biyolojik fonksiyonlarına göre 2 farklı sınıfa ayrılırlar. Sigma-1 ( $\sigma_1$ ) reseptörü, iyon kanalları, lipidler, G proteini kenetli reseptör (GPCR) ve diğer sinyal proteinlerinin düzenlenmesinden sorumluyken, sigma-2 ( $\sigma_2$ ) reseptörü tümör hücrelerinin çoğalmasında rol oynar. Kanser ile ilişkisi ve tümör hücresine seçici toksisitesi nedeniyle antikanser etkili  $\sigma_2$  reseptör inhibitörleri üzerine çalışmalar arttırmıştır [64, 65].

Glennon tarafından oluşturulan farmakofor modeline göre, sigma reseptör ligantlarında belirli uzaklıktaki iki hidrofobik grubun arasında bir bazik amino grup olmalıdır [66]. Yarım ve arkadaşları, bu farmakofor modelinden yola çıkarak çeşitli indol türevleri elde etmişlerdir. Elde edilen türevlerin karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanser hücrelerinde sitotoksik etkileri ve reseptör bağlanma çalışmaları yapılmıştır. Bileşiklerin yapı-etki ilişkisi incelendiğinde, indol ve piperazin halka azotları arasındaki 3 karbonluk mesafe, selektif  $\sigma_2$  reseptör aktivitesini doğurmaktadır. Ayrıca piperazin halkasının 4 numaralı azotu ile fenil halkası arasındaki mesafenin artması özellikle  $\sigma_1$  reseptör aktiviteyi arttırmaktadır [67] (şekil 24).



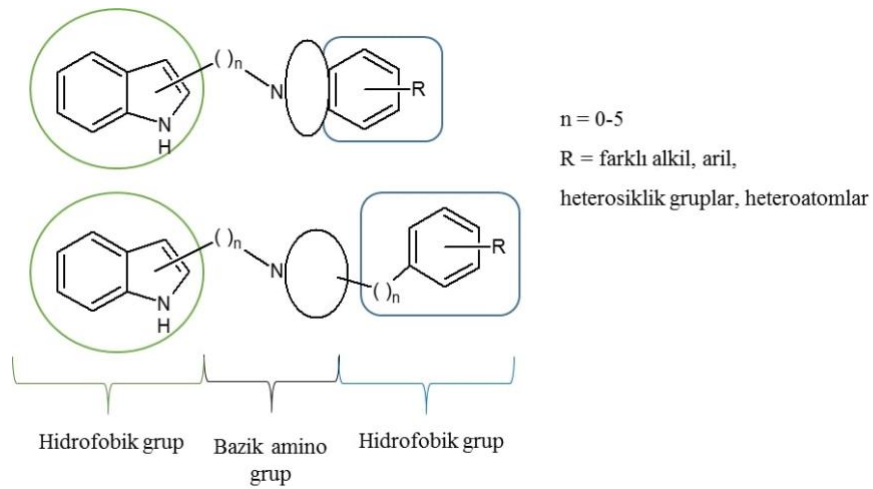
şekil 24. Glennon farmakofor modeline uygun indol türevleri

Siramesin, Lundbeck H tarafından depresyon ve anksiyete tedavisi için geliştirilmiş indol türevi  $\sigma_2$  reseptör agonistidir [68]. İlerleyen çalışmalarda, tümör hücrelerinin ölümünü uyararak antikanser aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır [69]. Bileşik üzerindeki modifikasyon çalışmaları, indol halkasının ve bütülen ara zincirinin  $\sigma_2$  reseptör selektivitesi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur [70]. Xie ve arkadaşları, siramesin analogları sentezleyerek antikanser etkilerini belirlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde, indol halkasının  $\sigma_2$  reseptör seçiciliği için gerekli olduğunu göstermiştir (Şekil 25) [71].



Şekil 25. Siramesin analog molekülü yapısı

Literatür verileri doğrultusunda indol türevi sigma reseptörleri için Glennon farmakofor yapısı yeniden güncellenmiştir. Bu modele göre biri indol olan iki aromatik/hidrofobik grup arasında bazik amino grubu olarak siklik amin bulunur. Grupların doğru modifikasyonu ve optimizasyonu ile güçlü ve selektif yeni sigma reseptör inhibitörleri elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 26) [70].



Şekil 26. İndol yapıli sigma reseptör farmakofor modeli

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Doğal ve sentetik indol türevi birçok bileşik, sitotoksik etkinlikleriyle potansiyel antikanser ilaç molekülü olarak raporlanmıştır. Antikanser indoller üzerinde yapılan mekanizma çalışmaları, bu bileşiklerin kanser hücresine farklı biyolojik yapıları hedef alarak etki ettiğini ortaya çıkarmıŐtır. İndol türevli antikanser ajanlar için tblin polimerizasyonu başta olmak üzere, HDAC, SIRT, PIM kinaz, DNA topoizomeraz ve  $\sigma 2$  reseptörü hedef yapılar olarak tanımlanmıştır. İndol halkasından hareketle sentezlenen HDAC inhibitörlerinin önemli bir kısmı klinik araştırmalara girmiŐ ve antikanser ajan olarak klinik kullanıma sunulmuştur. Bu derlemede, indol halkalı, tümör hücresine seçici HDAC inhibitörlerinin ortaya çıkışı ve bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri iyileŐtirilerek seçiciliğin geliŐtirildiđi çalışmaları özetlenmektedir.

HDAC inhibitörüne benzer Şekilde indol yapılı kinaz inhibitörleri irdelenmiŐ fakat kinazlar arasında seçicilik problemi yaŐanmıŐtır. Kinaz ailesinin 510 üyeli olduğu düşünüldüğünde, selektif kinaz inhibitör tasarımı oldukça zordur. Ancak, PIM kinaz ailesinin kristal yapısı incelendiğinde, ATP'nin adenin kısmı ile sadece 1 hidrojen bağı yaptığı gözlenmiştir. PIM kinazlara özgü bu özellik, indol çekirdeğe sahip, seçici PIM kinaz inhibitör tasarımını mümkün kılmıştır. 3,5-Disbtite indollerin PIM kinaz seçiciliği ve yüksek antikanser etkinliği raporlanmıştır. İndol yapılı DNA topoizomeraz ve  $\sigma$  reseptörlerini hedefleyen yapılarda, ilaç reseptör etkileşimlerini ortaya çıkaran modellemeler, rasyonel ilaç tasarımının kilit noktasıdır.

Sonuç olarak, bitkisel ya da marin kaynaklı elde edilen doğal indoller üzerinde doğru modifikasyonlar veya hibrit indollerin tasarlanması ile kanser hücreleri üzerinde seçici biyolojik hedeflere sahip nc moleküllerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. İlave olarak, kanser hücresinde farklı yolakları hedefleyen hibrit indollerin tasarlanması, tedavide daha etkin ve ilaç direncinin üstesinden gelen yeni bileşiklerin keŐfini de mümkün kılabilecektir. Seçici biyolojik hedeflere sahip antikanser ilaç geliştirilmesine yönelik araştırmalar ile kanser terapilerindeki yüksek yan etki, düşük etkinlik ve ilaç direnci gibi problemler çözülebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Jayashree, B. S., Nigam, S., Pai, A., Patel, H. K., Reddy, N. D., Kumar, N., Rao, C. M. (2015). Targets in anticancer research-A review. *Indian Journal of Experimental Biology*, 53(8), 489-507
2. Evan, G. I., Vousden, K. H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411(6835), 342-348.
3. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
4. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69-90.

5. Emami, S., Dadashpour, S. (2015). Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102, 611-630.
6. Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 30(1), 1-8.
7. Olgen, S. (2018). Overview on anticancer drug design and development. *Current Medicinal Chemistry*, 25(15), 1704-1719.
8. Queiroz, M. J. R., Abreu, A. S., Carvalho, M. S. D., Ferreira, P. M., Nazareth, N., Nascimento, M. S. J. (2008). Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: Antitumor evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(10), 5584-5589.
9. Evans, B. E., Rittle, K. E., Bock, M. G., DiPardo, R. M., Freidinger, R. M., Whitter, W. L., Lundell, G. F., Veber, D. F., Anderson, P. S., Chang, R. S. L., Lotti, V. J., Cerino, D. J., Chen, T. B., Kling, P. J., Kunkel, K. A., Springer, J. P., Hirshfield J. (1988). Methods for drug discovery: Development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(12), 2235-2246.
10. Sa, A., Fernando, R., Barreiro, E. J., Fraga, M., Alberto, C. (2009). From nature to drug discovery: The indole scaffold as a 'privileged structure'. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(7), 782-793.
11. Dadashpour, S., Emami, S. (2018). Indole in the target-based design of anticancer agents: A versatile scaffold with diverse mechanisms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 9-29.
12. Cragg, G. M., Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.
13. Gul, W., Hamann, M. T. (2005). Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sciences*, 78(5), 442-453.
14. Almagro, L., Fernández-Pérez, F., Pedreño, M. (2015). Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: Bioproduction and their effect on human health. *Molecules*, 20(2), 2973-3000.
15. Bradner, W. T. (2001). Mitomycin C: A clinical update. *Cancer Treatment Reviews*, 27(1), 35-50.
16. Shabani, S. H. S., Tehrani, S. S. H., Rabiei, Z., Enferadi, S. T., Vannozzi, G. P. (2015). *Peganum harmala* L.'s anti-growth effect on a breast cancer cell line. *Biotechnology Reports*, 8, 138-143.
17. Kumar, D., Rawat, D. S. (2011). Marine natural alkaloids as anticancer agents. In: K. V. Tiwari (Eds.) *Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry*, (pp. 213-268). Kerala: Research Signpost
18. Lake, R. J., Blunt, J. W., Munro, M. H. G. (1989). Eudistomins from the New Zealand ascidian *Ritterella sigillinoides*. *Australian Journal of Chemistry*, 42(7), 1201-1206.

19. Hutchins, S. M., Chapman, K. T. (1996). Fischer indole synthesis on a solid support. *Tetrahedron Letters*, 37(28), 4869-4872.
20. Yun, W., Mohan, R. (1996). Heck reaction on solid support: Synthesis of indole analogs. *Tetrahedron Letters*, 37(40), 7189-7192.
21. Howard, J., Hyman, A. A. (2003). Dynamics and mechanics of the microtubule plus end. *Nature*, 422(6933), 753-758.
22. Ems-McClung, S. C., Walczak, C. E. (2010). Kinesin-13s in mitosis: Key players in the spatial and temporal organization of spindle microtubules. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 21(3), 276-282.
23. Kaur, R., Kaur, G., Gill, R. K., Soni, R., Bariwal, J. (2014). Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 89-124.
24. Guan, Q., Han, C., Zuo, D., Zhai, M., Li, Z., Zhang, Q., Zhai, Y., Jiang, X., Bao, K., Wu, Y., Zhang, W. (2014). Synthesis and evaluation of benzimidazole carbamates bearing indole moieties for antiproliferative and antitubulin activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 306-315.
25. Woods, J. A., Hadfield, J. A., Pettit, G. R., Fox, B. W., McGown, A. T. (1995). The interaction with tubulin of a series of stilbenes based on combretastatin A-4. *British Journal of Cancer*, 71(4), 705-711.
26. Patil, R., Patil, S. A., Beaman, K. D., Patil, S. A. (2016). Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: Potential new anticancer agents, an update (2013–2015). *Future Medicinal Chemistry*, 8(11), 1291-1316.
27. Brancale, A., Silvestri, R. (2007). Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization. *Medicinal Research Reviews*, 27(2), 209-238.
28. Rey, D. B., Ramos, A. C., Caballero, E., Inchausti, A., Yaluff, G., Medarde, M., Arlas, A. R., Feliciano, S. A. (1999). Leishmanicidal activity of combretastatin analogues and heteroanalogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9(18), 2711-2714.
29. Liou, J. P., Chang, Y. L., Kuo, F. M., Chang, C. W., Tseng, H. Y., Wang, C. C., Yang, Y. N., Chang J. Y., Lee, S. J., Hsieh, H. P. (2004). Concise synthesis and structure-activity relationships of combretastatin A-4 analogues, 1-aryloindoles and 3-aryloindoles, as novel classes of potent antitubulin agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(17), 4247-4257.
30. Gong, F., Miller, K. M. (2013). Mammalian DNA repair: HATs and HDACs make their mark through histone acetylation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 750(1-2), 23–30.
31. Chao, S. W., Chen, L. C., Yu, C. C., Liu, C. Y., Lin, T. E., Guh, J. H., Wang, C. Y., Chen C. Y., Hsu, K. C., Huang, W. J. (2018). Discovery of aliphatic-chain hydroxamates containing indole derivatives with potent class I histone deacetylase inhibitory activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 792-805.
32. Dokmanovic, M., Clarke, C., Marks, P. A. (2007). Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Molecular Cancer Research*, 5(10), 981-989.



33. Küçüköğlü, K. (2013). Histonların asetilasyonu ve Histon deasetilaz inhibitörleri. Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences, 2(2), 55-73.
34. Verma, M., Kumar, V. (2018). Epigenetic Drugs for Cancer and Precision Medicine. In: A. Moskolev, and M. A. Vairserman (Eds.), Epigenetics of Aging and Longevity (pp. 439-451). Cambridge: Academic Press.
35. Atadja, P. (2009). Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. Cancer Letters, 280(2), 233-241.
36. Marks, P. A. (2007). Discovery and development of SAHA as an anticancer agent. Oncogene, 26(9), 1351-1356.
37. Miller, T. A., Witter, D. J., Belvedere, S. (2003). Histone deacetylase inhibitors. Journal of Medicinal Chemistry, 46(24), 5097-5116.
38. Dai, Y., Guo, Y., Guo, J., Pease, L. J., Li, J., Marcotte, P. A., Glaser, K. B., Tapang, P., Albert, D. H., Richardson, P. L., Davidsen, S. K., Michaelides, M. R. (2003). Indole amide hydroxamic acids as potent inhibitors of histone deacetylases. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(11), 1897-1901.
39. Remiszewski, S. W., Sambucetti, L. C., Bair, K. W., Bontempo, J., Cesarz, D., Chandramouli, N., Chen, R., Cheung, M., Cornell-Kennon, S., Dean, K., Diamantidis, G., France, D., Green, M. A., Howell, K. L., Kashi, R., Kwon, P., Lassota, P., Martin, M. S., Mou, Y., Perez, L. B., Sharma, S., Smith, T., Sorensen, E., Taplin, F., Trogani, N., Versace, R., Walker, H., Weltchek-Engler, S., Wood, A., Wu, A., Atadja, P. (2003). N-Hydroxy-3-phenyl-2-propenamides as novel inhibitors of human histone deacetylase with *in vivo* antitumor activity: Discovery of (2E)-N-Hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenamide (NVP-LAQ824). Journal of Medicinal Chemistry, 46(21), 4609-4624.
40. Harting, K., Knöll, B. (2010). SIRT2-mediated protein deacetylation: An emerging key regulator in brain physiology and pathology. European Journal of Cell Biology, 89(2-3), 262-269.
41. Kulić, A., Skerlev, S. M., Plavetić, D. N., Belev, B., Oguić, K. S., Ivić, M., Vrbanec, D. (2014). Sirtuins in tumorigenesis. Periodicum Biologorum, 116(4), 381-386.
42. Villalba, J. M., Alcaín, F. J. (2012). Sirtuin activators and inhibitors. Biofactors, 38(5), 349-359.
43. Botta, G., P De Santis, L., Saladino, R. (2012). Current advances in the synthesis and antitumoral activity of SIRT1-2 inhibitors by modulation of p53 and pro-apoptotic proteins. Current Medicinal Chemistry, 19(34), 5871-5884.
44. Napper, A. D., Hixon, J., McDonagh, T., Keavey, K., Pons, J. F., Barker, J., Yau, W. T., Amouzegh, P., Flegg, A., Halmelin, E., Thomas, R. J., Kates, M., Jones, S., Navia, M. A., Saunders, J. O., Distefano, P. S., Curtis, R. (2005). Discovery of indoles as potent and selective inhibitors of the deacetylase SIRT1. Journal of Medicinal Chemistry, 48(25), 8045-8054.
45. Rambabu, D., Raja, G., Sreenivas, B. Y., Seerapu, G. P. K., Kumar, K. L., Deora, G. S., Haldar D., Rao, B. V. B., Pal, M. (2013). Spiro heterocycles as potential inhibitors of SIRT1: Pd/C-

- mediated synthesis of novel N-indolylmethyl spiroindoline-3, 2'-quinazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(5), 1351-1357.
46. Medda, F., Russell, R. J., Higgins, M., McCarthy, A. R., Campbell, J., Slawin, A. M., Lane, D. P., Lain, S., Westwood, N. J. (2009). Novel cambinol analogs as sirtuin inhibitors: synthesis, biological evaluation, and rationalization of activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(9), 2673-2682.
47. Mahajan, S. S., Scian, M., Sripathy, S., Posakony, J., Lao, U., Loe, T. K., Leko, V., Thalhofer, A., Schuler, A. D., Bedalov, A., Simon, J. A. (2014). Development of pyrazolone and isoxazol-5-one cambinol analogues as sirtuin inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(8), 3283-3294.
48. Panathur, N., Gokhale, N., Dalimba, U., Koushik, P. V., Yogeewari, P., Sriram, D. (2015). New indole-isoxazolone derivatives: Synthesis, characterisation and in vitro SIRT1 inhibition studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(14), 2768-2772.
49. Warfel, N. A., Kraft, A. S. (2015). PIM kinase (and Akt) biology and signaling in tumors. *Pharmacology & Therapeutics*, 151, 41-49.
50. Blanco-Aparicio, C., Carnero, A. (2013). Pim kinases in cancer: diagnostic, prognostic and treatment opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 85(5), 629-643.
51. Cheney, I. W., Yan, S., Appleby, T., Walker, H., Vo, T., Yao, N., Hamatake, R., Hong, Z., Wu, J. Z. (2007). Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1679-1683.
52. Rathi, A. K., Syed, R., Singh, V., Shin, H. S., Patel, R. V. (2017). Kinase inhibitor indole derivatives as anticancer agents: A Patent Review. *Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery*, 12(1), 55-72.
53. Akué-Gédu, R., Rossignol, E., Azzaro, S., Knapp, S., Filippakopoulos, P., Bullock, A. N., Bain, J., Cohen, P., Prudhomme, M., Anizon, F., Moreau, P. (2009). Synthesis, kinase inhibitory potencies, and in vitro antiproliferative evaluation of new Pim kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(20), 6369-6381.
54. Nishiguchi, G. A., Atallah, G., Bellamacina, C., Burger, M. T., Ding, Y., Feucht, P. H., Garcia, P. D., Han, W., Klivansky L., Lindvall, M. (2011). Discovery of novel 3, 5-disubstituted indole derivatives as potent inhibitors of Pim-1, Pim-2, and Pim-3 protein kinases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(21), 6366-6369.
55. Wu, B., Wang, H. L., Cee, V. J., Lanman, B. A., Nixey, T., Pettus, L., Reed, A. B., Wurz, R. P., Guerrero, N., Sastri, C., Winston J., Lipford, J. R., Lee, M. R., Mohr, C., Kristin, L., Andrews, K. L., Tasker, A. S. (2015). Discovery of 5-(1*H*-indol-5-yl)-1, 3, 4-thiadiazol-2-amines as potent PIM inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(4), 775-780.
56. Bharate, S. B., Yadav, R. R., Battula, S., Vishwakarma, R. A. (2012). Meridianins: Marine-derived potent kinase inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 12(7), 618-631.
57. More, K. N., Jang, H. W., Hong, V. S., Lee, J. (2014). Pim kinase inhibitory and antiproliferative activity of a novel series of meridianin C derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(11), 2424-2428.

58. Lee, J., More, K. N., Yang, S. A., Hong, V. S. (2014). 3, 5-Bis (aminopyrimidinyl) indole Derivatives: Synthesis and evaluation of pim kinase inhibitory activities. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 35(7), 2123-2129.
59. Charmantray, F., Martelli, A. (2001). Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 7(17), 1703-1724.
60. Sherer, C., Snape, T. J. (2015). Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 552-560.
61. Pai, V. B., Nahata, M. C. (2000). Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. *Drug Safety*, 22(4), 263-302.
62. Shi, W., Marcus, S. L., Lowary, T. L. (2011). Cytotoxicity and topoisomerase I/II inhibition of glycosylated 2-phenyl-indoles, 2-phenyl-benzo [b] thiophenes and 2-phenyl-benzo [b] furans. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(1), 603-612.
63. Chaniyara, R., Tala, S., Chen, C. W., Zang, X., Kakadiya, R., Lin, L. F., Chen, C. H., Chien S. I., Chou T. C., Tsai T. H., Lee T. C., Shah, A., Su, T. S. (2013). Novel antitumor indolizino [6, 7-b] indoles with multiple modes of action: DNA cross-linking and topoisomerase I and II inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(4), 1544-1563.
64. Kashiwagi, H., McDunn, J. E., Simon, P. O., Goedegebuure, P. S., Xu, J., Jones, L., Chang, K., Johnston, F., Trinkaus, K., Hotchkiss, R. S., Mach, R. H., Hawkins, W. G. (2007). Selective sigma-2 ligands preferentially bind to pancreatic adenocarcinomas: applications in diagnostic imaging and therapy. *Molecular Cancer*, 6(1), 48-60.
65. Ostefeld, M. S., Fehrenbacher, N., Hoyer-Hansen, M., Thomsen, C., Farkas, T., Jäättelä, M. (2005). Effective tumor cell death by  $\sigma$ -2 receptor ligand siramesine involves lysosomal leakage and oxidative stress. *Cancer Research*, 65(19), 8975-8983.
66. Glennon, R. A., Ablordeppey, S. Y., Ismaiel, A. M., El-Ashmawy, M. B., Fischer, J. B., Howie, K. B. (1994). Structural features important for  $\sigma$ -1 receptor binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(8), 1214-1219.
67. Yarim, M., Köksal, M., Schepmann, D., Wunsch, B. (2011). Synthesis and in vitro evaluation of novel indole-based sigma receptors ligands. *Chemical Biology & Drug Design*, 78(5), 869-875.
68. Heading, C. (2001). Siramesine H Lundbeck. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2(2), 266-270.
69. Česen, M. H., Repnik, U., Turk, V., Turk, B. (2013). Siramesine triggers cell death through destabilisation of mitochondria, but not lysosomes. *Cell Death & Disease*, 4(10), e818.
70. Abate, C., Perrone, R., Berardi, F. (2012). Classes of sigma2 ( $\sigma$ 2) receptor ligands: Structure affinity relationship (SAR) studies and antiproliferative activity. *Current Pharmaceutical Design*, 18(7), 938-949.
71. Xie, F., Kniess, T., Neuber, C., Deuther-Conrad, W., Mamat, C., Lieberman, B. P., Liu, B., Mach, R. H., Brust, P., Steinbach, J., Pietzsch, J., Jia, H. (2015). Novel indole-based sigma-2

receptor ligands: Synthesis, structure–affinity relationship and antiproliferative activity. *Medicinal Chemistry Communications*, 6(6), 1093-1103.

## Yayın Koşulları

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (Ankara Ecz. Fak. Derg. - J. Fac. Pharm. Ankara) yılda üç kez (Ocak-Mayıs-Eylül) yayımlanır.
2. Dergiye Eczacılığın her alanında daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış, Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmış makaleler kabul edilir. Deneylerde, insan için “the Declaration of Helsinki” ve hayvan için “European Community Guidelines”’a bağlı kalınmalıdır.
3. Yayın Komisyonuna gelen makaleler en az 2 danışmana gönderilir.
4. Makaleler yayına kabul ediliş sırasına göre yayınlanır.
5. Danışmanlar tarafından önerilen düzeltmelerin yapılması için yazar/ yazarlara geri gönderilen makaleler, düzeltilip yayınlanmak üzere 3 ay içinde tekrar yayın kuruluna gönderilmezse, yeni başvuru olarak işlem görür. Makale yayımlanmadan önce yazarların yayımcıya makalenin “Copyright Transfer Form”unu doldurarak telif hakkını göndermesi gerekmektedir.
6. Yayınlarında intihal olup olmadığı kontrol edilmelidir.
7. Dergimize aşağıdaki makale türleri kabul edilir:
  - a) **Araştırma makalesi:** Türkçe veya İngilizce hazırlanmış, şekiller ve tablolar dahil tamamı en çok 20 A4 kağıdı sayfası olan, orjinal araştırmaların bulgu ve sonuçlarını açıklayan makalelerdir.
  - b) **Derleme:** Türkçe veya İngilizce hazırlanmış, şekil ve tablolar dahil tamamı en çok 25 A4 kağıdı sayfası olan, yeterli sayıda bilimsel makale taranarak, o güne kadarki gelişmeleri özetleyerek ortaya koyan ve sonuçlarını yorumlayarak değerlendiren makalelerdir.
  - c) **Önbilgiler:** Devam etmekte olan bir çalışmanın bulgularını zaman kaybetmeden duyurmak için Türkçe veya İngilizce yazılan en çok 5 A4 kağıdı sayfası olan makalelerdir.

## Yayın Gönderme

Yazarlar makalelerini <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr> adresinden online olarak yükleyeceklerdir.

## Yazım Kuralları

1. Metinler, A4 normunda (21 x 29,7 cm) yazılmış olmalıdır.
2. Bütün tablo ve şekiller metin içindeki yerlerine yazım alanından taşmadan yerleştirilmiş olmalıdır.
3. Metinler A4 normundaki sayfanın sağ ve sol tarafından 2,5 cm., üst ve alt kenarlarından 3 er cm boşluk bırakılarak (ilk sayfada yukarıdan 5 cm) 1.5 satır aralıkla yazılmalıdır. Yayımı kabul edilen makaleler doğrudan “Microsoft Word” dosyası halinde online olarak sisteme yüklenecektir (online submission). Yazı karakteri “Times New Roman” ve 11 punto olmalıdır.
4. Sayfa numaraları makalede belirtilmemelidir.
5. Yazar adı (küçük harf) ve soyadı (büyük harf) koyu olarak başlığın altına üç satır aralık verildikten sonra altına unvan belirtmeden yazılmalıdır. Birden çok yazar varsa virgülle ayrılıp bir boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazarların soyadları üzerine konulacak rakamlarla hemen isimlerin altındaki satıra kurum adları ve posta adresleri açıkça yazılmalıdır.
6. Başlık sayfasında yayın adı, yazar/yazarların adları ve yazışma yapılacak yazarın açık adresi, telefon ve faks numaraları, varsa e-mail adresi belirtilmelidir. Sorumlu yazarın soyadının üstüne (\*) işareti konularak belirtilmelidir. Bu kişinin, açık adresi, fax numarası, telefon numarası ve e-mail adresi başlık sayfasının en altında belirtilmelidir.
7. Tablolar üstlerine, şekiller (formül, grafik, şema, spektrum, kromatogram, fotoğraf v.b.) de altlarına arabik rakamlarla (**Şekil 1.**, **Tablo 2.**) numaralandırılmalıdır. “Tablo”, “Şekil” sözcükleri ile bunlara ait numaralar koyu yazılmalı ve 11 punto olmalıdır. Şekil/Resim (JPG formatında) makale içinde yerleşmiş olmalıdır.
8. Tablo adları Tabloların üstüne ve şekil adları da Şekillerin altına birer satır aralıkla ve bunların genişliğini aşmayacak şekilde 11 punto yazılmalıdır. Tabloya ait açıklama varsa tablonun altına 1 boşluk bırakılarak 9 punto ile yazılmalıdır. Tablo ve Şekiller metin içine yerleştirilirken metin ile aralarında net ayrımı sağlayacak kadar boşluk bırakılmalıdır.
9. Paragraf başları 5 boşluk içeriden başlamalıdır.
10. Uluslararası kısaltmalar kullanılabilir. Metin içinde mililitre için ml; dakika için dak. olarak belirtilen şekliyle yazılmalıdır.
11. Makalelerin bölümleri Başlık, Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Materyal – Yöntem, Sonuç ve Tartışma ve Kaynaklar sırasına uygun olarak hazırlanmalıdır. Derleme makalelerinde Materyal – Yöntem bölümü bulunmayabilir. Bu bölümler birbirlerinden 2 satır aralık ile ayrılmalıdır. Bu bölümleri ifade eden başlıklar 12 punto ile koyu olarak büyük harflerle ve sayfanın solundan başlanarak yazılmalıdır. Bölüm başlıkları ile metin arasında ayrıca aralık bırakılmamalıdır.
  - **Başlık:** Türkçe ve İngilizce olarak büyük harf ve 14 punto ile başlık koyu ve ikinci başlık beyaz olarak yazılmalıdır. Başlık metine uygun, kısa, çalışmayı tanıtıcı ve açık ifadeli olmalıdır.
  - **Özet:** Türkçe ve İngilizce (Abstract) olarak makalelerin başında 200 er kelimeyi geçmeyecek şekilde 10 punto ile, *italik* olarak ve çerçeve içinde yazılmalıdır. Yabancı dilde yazılmış makalelerde mutlaka Türkçe özet bulunmalıdır.
  - **Anahtar kelimeler:** En fazla 5 sözcükten oluşmalı ve özetlerin hemen altına ilgili dilde alfabetik ve *italik* olarak yazılmalıdır.
  - **Giriş:** Araştırmanın amacı ve konuyla ilgili çalışmaların yer aldığı bölüm olmalıdır.
  - **Materyal ve Yöntem:** Kullanılan materyal belirtilerek, uygulanan yöntem hakkında gerekli bilgiler açıkça ifade edilmelidir. Deneylerde hayvan kullanılması durumunda lokal etik komiteden veya ilgili düzenleyici makamlardan onay alınmalıdır ve bilgilendirilmiş onam belgelendirilmelidir.
  - **Sonuç ve Tartışma:** Bulguların verilerek değerlendirildiği bölümdür.
  - **Teşekkür:** Varsa araştırmayı destekleyen kuruluşa ve katkısı olan kişilere kaynaklardan önce yer alan bu bölümde kısaca teşekkür edilebilir.
  - **Kaynaklar:** Kaynak yazım stili Amerikan Psikoloji Derneği’ne (APA) göre dir. Metinde, geçiş sırasına göre köşeli parantez içinde, örneğin: [1,2,...] gibi numaralandırılmalı ve metin

sonunda bu numaralara göre sıralanmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak aralarında 1 satır boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

**i. Makale için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, makalenin tam başlığı derginin adı, cilt no, varsa sayı no (parantez içinde), başlangıç ve bitiş sayfa no, yıl yazar isimlerinden sonra (parantez içinde) olarak yazılmalıdır. Birden fazla yazar varsa hepsi yazılmalıdır. Makalenin adı yazılırken ilk kelimenin ilk harfi büyük diğer kelimelerin ilk harfi küçük yazılmalıdır. Kaynaklarda verilen dergi adları kısaltma yapılmadan açık olarak yazılmalıdır.

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemistry and Pharmacology*, 38, 1709 – 1715.

**ii. Elektronik Makale için:**

Perneger, T. V. and Giner, F. (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for adults who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317. Retrieved August 12, 2005, from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/317/7150/>

**iii. Web sitesi için:**

Clinical Pharmacology Web site. (2001). Retrieved June 16, 2004, from <http://cpip.gsm.com/>

**iv. Kitap için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, kitabın adı, cilt no (varsa), kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

Franke, R. (1984). *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, p.130.

**v. Kitap Bölümü için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, bölümün başlığı, editör/editörlerin soyadı, adının baş harfleri, (Ed./Eds.) ibaresi, kitabın adı, varsa cilt no, kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

Weinberg, E.D. (1979). Antifungal Agents. In: M.E. Wolff and S.E. Smith (Eds.), *Burger's Medicinal Chemistry*, (pp. 531-537). New York: John Wiley and Sons.

12. Bileşiklerin karakterizasyonu ayrı bir paragraf ile gösterilmeli ve yeni bileşiklerin saflıkları ve yapı aydınlatılmaları sağlanmalıdır.

### **Instruction for Authors**

1. The Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University (J. Fac. Pharm. Ankara) is published three times (January-May-September) a year.
2. The Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University publishes articles in every field of Pharmaceutical Sciences. The manuscript to the journal should not be published previously as a whole or in part and not be submitted elsewhere. Manuscript should be written in Turkish or English. The experiments used have to be adhered to the Declaration of Helsinki for humans and European Community Guidelines for animals.
3. All manuscripts will be submitted to a review process by the editors and by qualified at least 2 outside reviewers.
4. Manuscripts are published in order of final acceptance after review and revision.
5. If a manuscript returned to the authors for revision is not received back to the editor within 3 months it will be treated as a new article. When the article is published, the by authors are considered to transfer all rights of the manuscript to the Publisher.
6. Manuscript will be controlled using plagiarism checker.
7. Manuscripts with the following characteristics are accepted:
  - a) **Research article:** Articles written in English or Turkish in scientific format presenting original research. Articles should be printed on A4 size papers not exceeding 20 pages (including tables and figures)
  - b) **Review:** An updated comprehensive review of scientific works on a particular subject. Articles written in English or Turkish should be printed on A4 size papers not exceeding 25 pages (including tables and figures).
  - c) **Rapid communication:** Rapid announcement of the results of a continuing research written in English or Turkish, no longer than 5, A4 size pages.

### **Submission of Manuscripts**

Online submission: <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr>



## Preparation of Manuscript

1. Manuscripts should be typed on A4 size papers marked in 21 x 29,7 cm area.
2. All tables and figures should be inserted in the text, not exceeding text margins.
3. Manuscripts should be typed with 1.5 line spacing with a margin of 2,5 cm on left-hand and right-hand sides, 3 cm on the top (5 cm on the first page) and bottom. Since articles will be loading online, authors are requested to submit their manuscripts as “Microsoft Word” file. Font should be “Times New Roman” with 11 pt font size.
4. Page numbers shouldn't be placed on the pages.
5. Author names (first name with small letters, surname with capital letters, no qualification) should be written allowing 3 line space from the title of the article. Having more than one author, the names should be separated with comma and 1 free space. By using number as superscripts, the institution and mailing address of authors must be indicate on the next line.
6. Title page of the manuscript should include title, authors' names and full mailing addresses. Corresponding author should be indicated by an asteriks (\*). His/Her marking address, a fax, telephone numbers and e-mail address should indicate at the bottom of the title page.
7. All tables and figures/images must be cited in the text consecutively. Every table must have a descriptive title at the top and should be numbered with Arabic numerals (**Table 1.**, **Table 2.**) Please submit tables as editable text and not as images. Figures (chemical formulas, graphics, photographs, chromatographs, spectra etc) should also be numbered with Arabic numerals (**Figure 1.**, **Figure 2.**) Captions should be typed with 11 pt font size. Figures/Images (JPG) should be embedded in the Manuscript file.
8. An appropriate heading of tables and figures should be used for each and typed with 11 pt font size at the top of the table, at the bottom of the figure with one line space. If there is an explanation about the table, it should be written with 1 line space below and should be typed with 9 pt font size. Between text and figures/tables must be adequate space to distinguish each of them.
9. In each paragraph, indentation must be done (5 letter space).
10. International abbreviations should be used. In text ‘ml’ should be used for mililiter and ‘min’ should be used for minute to make harmonize for common abbreviation.
11. Manuscripts should be organise as follows: Title page, Abstract, Keywords, Introduction, Material-Method, Results and Discussion, References. Each section must be separated with 2 line spaces. The section titles must be written with bold capital letters at 12 pt font size. No line spaces between section headings and text.
  - a) **Title:** It should be written in Turkish and English. Font size must be 14 pt as a bold. The title must be appropriate to the text.
  - b) **Abstract:** It should be written in Turkish and English no longer than 200 words, 10 pt, *Italic*. Abstract should be written in a border. If manuscript is written in a foreign language, must include Turkish abstract.
  - c) **Keywords:** Up to 5 key words should be provided in alfabetic and italic at the end of the abstract.
  - d) **Introduction:** It should contain a clear statement of the aim and novelty of the study.
  - e) **Materials and methods:** It should be described in sufficient detail to allow other works to dublicate the study. **If animals are used, authors must indicate that approvals of the relevant regulatory authorities or local ethical commitees were obtained and that appropriate regulatory or local ethical commitee approvals were obtained and that informed consent was documented.**
  - f) **Results and Discussion:** The results must be clearly and concisely described with the help of appropriate illustrative material. The discussion should deal with the interpretation of the

results.

**g) Acknowledgements:** If necessary, this section should be given at the end of the text, before references.

**h) References:** The style of references is that of the American Psychological Association (APA). They should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order in which they first appear in the paper, for example: [1,2,...] Cited publications should be listed in numerical order at the end of the paper. If there is more than one author, all the names of the authors should be written. References should be written with 1 line space between each other and examples are given below;

**i) Article:** Reference to a journal publication (journal names in full, not abbreviated)

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochemistry and Pharmacology*, 38, 1709 – 1715.

**ii) Electronic Article:**

Perneger, T. V. and Giner, F. (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for adults who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317. Retrieved August 12, 2005, from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/317/7150/>

**iii) Web page:**

Clinical Pharmacology Web site. (2001). Retrieved June 16, 2004, from <http://cpip.gsm.com/>

**iv) Book:**

Franke, R. (1984). *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, p.130.

**v) Chapter in a book:**

Weinberg, E.D. (1979). Antifungal Agents. In: M.E. Wolff and S.E. Smith (Eds.), *Burger's Medicinal Chemistry*, (pp. 531-537). New York: John Wiley and Sons.

12. The characterization of compounds should be presented in a separate paragraph and for all new compounds, evidence to confirm both identity and purity have to be provided.

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**YAYIN SAHİBİNİN ADI** : Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY  
**SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜR ADI** : Prof. Dr. İlkay YILDIZ  
**YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ** : Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Dekanlığı, 06100 Tandoğan/Ankara  
**YAYIN İDARİ MERKEZİ ADRESİ TEL** : 0 (312) 203 30 69  
**YAYIN TÜRÜ** : Bilimsel Periyodik Elektronik Dergi, Yılda 3 Sayı

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

<b>Özgün Makaleler / Original Articles</b>	<b>Sayfa / Page</b>
Roman SHCHERBYNA - MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF SOME NEW DERIVATIVES OF 4-SUBSTITUTED-3-(MORPHOLINOMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIOLES - BAZI YENİ 4-SÜBSTİTÜE-3-(MORFOLİNOMETİL)-4H-1,2,4-TRİAZOL-5-TİYOL TÜREVLERİNİN MİKRODALGA YARDIMIYLA SENTEZİ	220
Songül KARAKAYA, Mehmet KOCA, Fatma YEŞİLYURT, Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU - ANTIOXIDANT AND ANTICHOLINESTERASE ACTIVITIES OF JUGLANS REGIA L. GROWING IN TURKEY - TÜRKİYE'DE YETİŞEN JUGLANS REGIA L.'NİN ANTIOKSIDAN VE ANTİKOLİNESTERAZ AKTİVİTELERİ	230
Aydan KAYSERİLİ, Mithat KIYAK - İLAÇ SEKTÖRÜNDE AR-GE FAALİYETLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ - ASSESSMENT OF R&D ACTIVITIES IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR	239
Emrah BİLGENER, Ali ÜNAL - ECZACILIK HİZMETLERİNDEN MEMNUNİYETİN BELİRLENMESİ ÇORUM İLİ ÖRNEĞİ - DETERMINING OF SATISFACTION FROM PHARMACY SERVICES ÇORUM CITY SAMPLE	259
<b>Derlemeler / Reviews</b>	
Hatice ERSÖZ SEÇER, Sevgi ŞAR - İLAÇTA PATENT VE SAĞLIĞA ERİŞİM HAKKI - PHARMACEUTICAL PATENTS AND RIGHT TO HEALTH	274
Didem ORAL, Anıl YİRÜN, Pınar ERKEKOĞLU - HELICOBACTER PYLORİ'NİN NEDEN OLDUĞU EPIGENETİK VE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER VE GASTRİK KARSİNOJenez GELİŞİMİNDE ROLLERİ - EPIGENETIC AND GENETIC CHANGES CAUSED BY HELICOBACTER PYLORI AND THEIR ROLES IN GASTRIC CARCINOGENESIS	285
Ş. Rumeysa OSMANLIOĞLU DAĞ, Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN - KİNOA (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.) ÜZERİNE BİR DERLEME - A REVIEW ON QUINOA (CHENOPODIUM QUINOA WILLD.)	309
Elif Ayça DEDEOĞLU, Meriç KÖKSAL - ANTİKANSER İLAÇLARIN HEDEF BAZLI TASARIMINDA FARKLI MEKANİZMALARLA ETKİLİ İNDOL TÜREVLERİ - A REVIEW ON INDOLE DERIVATIVES WITH DIVERSE MECHANISM IN THE TARGET-BASED DESIGN OF ANTICANCER DRUGS	334