

Fitoterapide doğal derin ötektik çözücülerin kullanımı

The use of natural deep eutectic solvents in phytotherapy

Aysu Günaydin^{1*} , Mahfuz Elmastaş² 

¹Fitoterapi Ana Bilim Dalı,
Hamidiye Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, İstanbul,
Türkiye

²Biyokimya Ana Bilim Dalı,
Hamidiye Eczacılık
Fakültesi, Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, İstanbul,
Türkiye

ÖZET

Fitoterapi, bitkisel kökenli ilaçların ve bu ilaçların içerdiği biyolojik olarak aktif bileşiklerin hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımını temel alan, kökeni geleneksel tıp uygulamalarına dayanan tamamlayıcı ve destekleyici bir tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde fitoterapötik ürünlerin etkililiği ve güvenliliği yalnızca bitkisel materyalin türüne değil, aynı zamanda uygulanan ekstraksiyon yöntemine ve kullanılan çözücü sistemine de doğrudan bağlıdır. Geleneksel bitkisel ekstraksiyonlarda yaygın olarak tercih edilen organik çözücüler; toksisite, çevresel sürdürülebilirlik sorunları, sınırlı seçicilik ve çözücü kalıntısı riski gibi önemli dezavantajlar içermektedir. Bu nedenle, yeşil kimya ilkeleriyle uyumlu alternatif çözücü sistemlerine duyulan ihtiyaç giderek artmıştır. Doğal derin ötektik çözücüler (DDÖÇ), iki veya daha fazla doğal bileşimin güçlü hidrojen bağları yoluyla etkileşime girmesi sonucu oluşan ve ayarlanabilir fizikokimyasal özellikler sergileyen yenilikçi çözücü sistemleri olarak tanımlanmaktadır. Literatürde, DDÖÇ kullanılarak fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve saponinler gibi çeşitli sekonder metabolit gruplarının, klasik çözücülere kıyasla daha yüksek ekstraksiyon verimi, yüksek biyolojik aktivite ve artmış stabilite gösterdikleri bildirilmektedir. Bu derlemede, fitoterapide DDÖÇ kullanımının bilimsel altyapısı, DDÖÇ bileşenleri ve ekstraksiyon prensipleri ile geleneksel çözücü sistemlerine karşı avantajları ve mevcut sınırlamaları ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fitoterapi, doğal derin ötektik çözücüler, DDÖÇ, yeşil kimya, ekstraksiyon, sekonder metabolitler

ABSTRACT

Phytotherapy is a complementary therapeutic approach rooted in traditional medicine and based on the use of herbal drugs and their biologically active constituents for the prevention and treatment of diseases. Today, the efficacy and safety of phytotherapeutic products depend not only on the plant species used, but also directly on the extraction method and solvent system applied. Organic solvents commonly used in conventional herbal extraction processes present important drawbacks, including toxicity, environmental concerns, limited selectivity, and the risk of residual solvent contamination. For this reason, there is an increasing demand for alternative solvent systems that are compatible with the principles of green chemistry. Natural deep eutectic solvents (NADES) are innovative solvent systems formed by strong hydrogen-bond interactions between two or more natural compounds, resulting in mixtures with tuneable physicochemical properties. Numerous studies have reported that the use of NADES can enhance the extraction efficiency, stability, and biological activity of various classes of secondary metabolites, including phenolic compounds, flavonoids, alkaloids, terpenoids, and saponins, compared to conventional solvents. This review outlines the scientific background of NADES in phytotherapy, discusses their components and extraction mechanisms, and evaluates their advantages and current limitations relative to traditional solvent systems.

Keywords: Phytotherapy, natural deep eutectic solvents, NADES, green chemistry, extraction, secondary metabolites

Önerilen atf:

Günaydin, A., & Elmastaş, M. (2026). Fitoterapide doğal derin ötektik çözücülerin kullanımı. *Bütünlüyci ve Anadolu Tıbbi Dergisi*, 7(1), 15-25.
<https://doi.org/10.53445/batd.1906090>

*İletişim:
gunaydinaysu@gmail.com

ORCID ID:
0000-0001-6726-5511

Geliş:
9 Mart 2026

Kabul:
18 Nisan 2026

Yayın:
28 Nisan 2026



Fitoterapi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, tıbbi bitkilerin ve bunların türevlerinin (fitoterapötikler veya fitotıbbi ürünler), kimyasal bileşenlerinin farmakolojik özellikleriyle ilişkili olarak, hastalıkları önleyici veya tedavi edici amaçlarla doğru kullanımını sağlayan bir tıp disiplini olarak tanımlanmaktadır (Allegra vd., 2023).

Tıbbi bitkilerin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Başlangıçta insanlar bitkileri beslenme amacıyla kullanmış, ancak zamanla tıbbi özelliklerinin keşfedilmesiyle birlikte tıbbi bitkiler, insan topluluklarında sağlığın geliştirilmesi için önemli bir kaynak haline gelmiştir. Dünya nüfusunun yaklaşık %80'i hastalıkların tedavisinde fitokimyasal bileşikler kullanmaktadır. Bitkiler tarafından üretilen fenolikler, flavonoidler, alkaloidler, saponinler ve terpenoidler gibi sekonder metabolitler, bitkilerin savunma sisteminin bileşenleri olmakla birlikte, çeşitli hastalıkların tedavisinde kayda değer bir terapötik potansiyel göstermektedir (Riaz vd., 2023).

1. Geleneksel bitkisel ekstraksiyon çözücüler ve sınırlılıkları

Tıbbi bitkilerin ekstraksiyonu, alkaloidler, flavonoidler, terpenler, saponinler, steroidler ve glikozitler gibi aktif bitkisel bileşenlerin veya sekonder metabolitlerin, uygun bir çözücü ve standart bir ekstraksiyon yöntemi kullanılarak inert ya da inaktif materyalden ayrılması sürecidir. Uygun ekstraksiyon yönteminin seçimi; bitkisel materyalin yapısına, kullanılan çözücüye, çözücünün pH'ına, sıcaklığa ve çözücü-örnek oranına bağlıdır. Ayrıca, elde edilecek son ürünün kullanım amacına göre de değişkenlik gösterir. Genel olarak, su, metanol ve etanol gibi polar çözücüler polar bileşiklerin ekstraksiyonunda kullanılırken; hekzan ve diklorometan gibi apolar çözücüler apolar bileşiklerin ekstraksiyonunda tercih edilmektedir (Abubakar & Haque, 2020).

Aseton, metanol, etanol veya bunların karışımları gibi geleneksel olarak kullanılan çözücüler organik çözücülerdir. Ancak bu çözücüler; yüksek maliyet, karmaşık üretim süreçleri, yüksek toksisite ve düşük geri dönüşürülebilirlik kapasitesi gibi dezavantajları nedeniyle yeşil kimya ve sürdürülebilirlik hedefleriyle yeterince uyumlu değildir. Bu nedente, yeşil ve sürdürülebilir yaklaşımların önem kazanmasıyla birlikte, araştırmacılar geleneksel çözücülerin yerine kullanılacak alternatif

çözücü sistemlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır (Zhou vd., 2023).

Bu derleme, fitoterapide doğal derin ötektik çözücülerin (DDÖÇ) kullanımını, ekstraksiyon performansını etkileyen temel parametreler üzerinden karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda HBA/HBV bileşimi, su içeriği, viskozite ve ekstraksiyon tekniğinin; verim, seçicilik, stabilite ve biyolojik aktivite üzerindeki etkileri literatür verileri temelinde değerlendirilmiştir. Derlemenin özgün katkısı, DDÖÇ'lerin fitoterapötik ekstraksiyonlardaki potansiyelini, etkili olduğu koşullar, yöntemsel sınırlılıklar ve güvenilirlik yönleriyle birlikte bütüncül olarak ortaya koymasıdır.

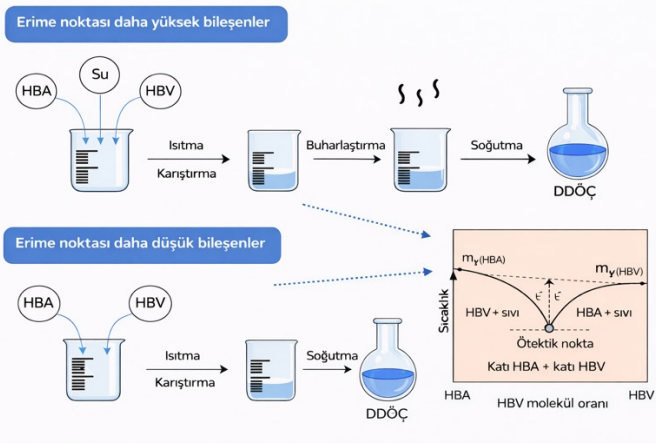
2. Yeşil kimya yaklaşımı ve doğal derin ötektik çözücüler kavramının ortaya çıkışı

Yeşil çözücüler, çevre dostu ve görece güvenli özelliklere sahip alternatif çözücü sistemleridir. Doğal derin ötektik çözücüler (DDÖÇ), kolin, aminler, şekerler, poliialkoller ve karboksilik asitler gibi günlük beslenmemizde bolca bulunan bileşenlerden oluşmaktadır. DDÖÇ'ler, yeşil kimya ilkeleriyle tamamen uyumlu olup; düşük maliyet, kolay temin edilebilen bileşenler, basit hazırlanma süreci ve düşük toksisite profili gibi birçok avantaj sunmaktadır (Cvjetko Bubalo vd., 2018).

Geleneksel yöntemlerle elde edilen piperin, kurkumin ve baikalin gibi bazı bitkisel bileşikler; düşük çözünürlük, sınırlı stabilite ve yetersiz biyoyararlanım gibi dezavantajlar göstermektedir. DDÖÇ kullanımının, bu bileşiklerin çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyoaktivitesini artırarak raf ömrü ve biyoyararlanım üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği gözlenmiştir (Hikmawanti vd., 2021).

3. Doğal derin ötektik çözücülerin bileşenleri

DDÖÇ, şekerler, şeker alkolleri, polioller, amino asitler, organik asitler ve organik bazlar gibi doğal bileşenlerden oluşan, hidrojen bağ vericisi (HBV) ve hidrojen bağ alıcısı (HBA) olarak tanımlanan iki veya daha fazla bileşenin oluşturduğu bir karışımdır. Bu bileşenler belirli molar oranlarda bir araya geldiğinde, moleküller arası hidrojen bağları oluşur ve bu etkileşimler sonucunda, bileşenlerin tek başına sahip oldukları erime noktalarından daha düşük erime noktasına sahip sıvı bir sistem meydana gelir (Li, 2022).



Şekil 1. Yüksek ve düşük erime noktasına sahip bileşenler kullanılarak DDÖÇ hazırlanması (Li vd., 2023)
(HBA: Hidrojen bağı alıcısı; HBV: Hidrojen bağı vericisi;
DDÖÇ: Doğal derin ötektik çözücü)

Dai ve arkadaşları, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kullanarak DDÖÇ sistemlerinde hidrojen bağlarının varlığını göstermiş ve suyun da DDÖÇ oluşumuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bileşiklerin yapısının DDÖÇ oluşumu ve stabilitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir; HBV veya HBA sayısının, fonksiyonel grupların uzaysal yapısının ve bağların konumunun bu süreçte önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Dai vd., 2013).

DDÖÇ hazırlanmasında ilk adım, çözücü sistemini oluşturacak bileşenlerin seçilmesidir. Derin ötektik çözücü hazırlanmasında en yaygın kullanılan hidrojen bağı alıcısı (HBA) bileşeni kolin klorürdür. Bunun yanı sıra, kolin klorürün yapısal bir analogu olan betain de HBA olarak kullanılabilir; ancak literatürde, betain kullanılarak derin ötektik çözücü hazırlanmasının kolin klorüre kıyasla daha zor olduğu bildirilmektedir. Doğal derin ötektik çözücüler (DDÖÇ), Derin Ötektik Çözücü (DÖÇ) sistemlerinin doğal kaynaklı bir türevi olarak kabul edilmektedir. DDÖÇ'ler, ötektik karışımı oluşturan bileşenlerin bitkilerin kendi metabolizmalarında yer alan birincil metabolit gruplarından (şekerler, organik asitler ve bazlar ile amino asitler gibi) seçilmesi nedeniyle "doğal" olarak tanımlanmaktadır. Literatürde DDÖÇ sistemleri genel olarak beş ana grupta sınıflandırılmaktadır: (i) asit ve baz bileşenlerinden oluşan, iyonik sıvı benzeri DDÖÇ'ler; (ii) yalnızca şekerlerden ya da şeker-polialkol kombinasyonlarından oluşan nötral DDÖÇ'ler; (iii) şeker veya polialkol ile organik asit içeren nötral DDÖÇ'ler; (iv) şeker veya polialkol ile organik baz içeren nötral DDÖÇ'ler; ve (v) amino asitler ile organik asitler veya şekerlerden

oluşan amino asit bazlı DDÖÇ'ler (Hikmawanti vd., 2021; Huang vd., 2019).

Çok sayıda çalışma, DDÖÇ sistemlerinin bileşen yapısına bağlı olarak hem hidrofilik hem de hidrofobik fitokimyasal bileşiklerinin ekstraksiyonunda etkin şekilde kullanılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca sulu DDÖÇ ailesi gibi hidrofilik karakterdeki bazı DDÖÇ sistemlerinin, geleneksel çözücü olan suyun aksine belirli lipofilik bileşiklere de çözebildiği rapor edilmiştir (Liu vd., 2018).

Derin ötektik çözücülerin hazırlanmasında ısıtma ve karıştırma (termal karıştırma olarak da adlandırılır), mikrodalga, ultrasonikasyon, öğütme, dondurarak kurutma ve vakum altında buharlaştırma gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler arasında en yaygın tercih edilen yaklaşım, ısıtma ve karıştırma yöntemidir. Bu yöntemde, bileşenler belirli miktarda su ilavesiyle veya su eklenmeden bir araya getirilir ve ardından su banyosunda ya da ısıtıcı tabla üzerinde 50–100 °C sıcaklık aralığında, berrak ve homojen bir sıvı elde edilene kadar ısıtılarak karıştırılır. Isıtma ve karıştırma yöntemi, uygulaması kolay, düşük maliyetli ve güvenli bir hazırlama yöntemi olmakla birlikte, diğer yöntemlere kıyasla daha uzun hazırlama süresi gerektirmektedir (Zhang vd., 2022; Mohd Fuad vd., 2021).

Birçok DDÖÇ sistemi, yüksek viskoziteye sahip olabilir. DDÖÇ sistemlerinde su içeriğinin artırılmasının; ekstraksiyon veriminin iyileşmesine, viskozitenin azalmasına, kütle transferinin artmasına ve çözücünün bitkisel matris içerisinde daha kolay difüze olmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (Percevault vd., 2021). Az miktarda su ilavesi (%10–30), kütle transferini ve difüzyonu artırırken; aşırı seyreltme (%50'nin üzerinde) ötektik yapının bozulmasına yol açarak karışımın konvansiyonel bir sulu çözeltiye dönüşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, DDÖÇ sistemlerinin stabilitesinden ve çözücü özelliklerinden sorumlu olan hidrojen bağı etkileşimlerinin korunabilmesi için su ilavesinin kontrollü bir şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır (Martins vd., 2025).

4. Doğal derin ötektik çözücülerin bitkisel ekstraksiyonda kullanımı

Doğal bileşiklerin ekstraksiyonu için ideal DDÖÇ sistemi ne çok yüksek ne de çok düşük viskoziteye sahip olmalıdır. DDÖÇ'in bitkisel matristen hedef bileşiklere çözme kapasitesi; bileşen türü, mol kesri ve su içeriğinin ayarlanmasıyla modifiye edilebilmektedir. Uygun DDÖÇ

seçiminin yanı sıra, ekstraksiyon yöntemi ve koşulları da kütle transferini artırmak ve denge süresini kısaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu amaçla ısıtma, ultrason ve mikrodalga destekli yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır (Hikmawanti vd., 2021).

Wang vd., yaban mersini yapraklarından klorojenik asidin ekstraksiyonu için farklı DDÖÇ sistemlerini karşılaştırmış ve kolin klorür-1,3-bütandiol (2:1) bileşiminin negatif basınçlı kavitasyon ekstraksiyonu (NPCE) ile en yüksek verimi sağladığını bildirmiştir. Bu yöntem, düşük sıcaklıkta (59 °C) ve kısa sürede (24 dk) yüksek ekstraksiyon etkinliği sunmuştur (Wang vd., 2017). Benzer şekilde Peng vd., *Lonicera japonica* çiçeklerinden fenolik bileşiklerin ekstraksiyonunda mikrodalga destekli ekstraksiyonun (MDE), ultrason ve geleneksel ısıtmalı yöntemlere kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (Peng vd., 2016).

DDÖÇ ile ekstraksiyon performansı tek bir faktöre değil; çözücü bileşimi, su oranı, viskozite ve ekstraksiyon tekniği arasındaki etkileşime bağlıdır. HBA/HBV bileşimi seçiciliği doğrudan etkilerken, kontrollü su ilavesi viskoziteyi azaltarak kütle transferini artırabilmektedir; buna karşılık aşırı su ilavesi ötektik yapıyı zayıflatarak çözücünün etkinliğini azaltabilmektedir. Ultrason ve mikrodalga gibi destekli teknikler verimi artırabilse de bu etki her bitki matriksi ve her DDÖÇ sistemi için aynı değildir. Bu nedenle DDÖÇ hazırlama ve ekstraksiyon süreci, temel prensipleri doğru değerlendirildiğinde esnek ve uyarlanabilir bir sistem sunmakta; bileşen seçimi, oran optimizasyonu, su içeriği ve uygun ekstraksiyon tekniğinin birlikte ele alınması, DDÖÇ'lerin fitoterapötik ekstraksiyonlarda etkin kullanımını mümkün kılmaktadır.

5. Fitoterapide doğal derin ötektik çözücülerin kullanım alanları

5.1. Fenolik bileşikler ve flavonoidler

Fenolik bileşikler bitkilerde yaygın bulunan ve güçlü antioksidan özellikleri nedeniyle özellikle oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesinde önem taşıyan sekonder metabolitlerdir. Bitkisel fenolikler; fenolik asitler, flavonoidler, tanenler ile daha az yaygın olan stilbenler ve lignanları kapsamaktadır. Ekstraksiyonlarında metanol, etanol, aseton ve bunların sulu karışımları sıklıkla kullanılmakta olup, çözücü seçimi ekstraksiyon verimini doğrudan etkilemektedir. Fenoliklerin çözünürlüğü hem bitkisel matriksin yapısına hem de çözücünün polaritesine bağlıdır; ayrıca farklı yapısal çeşitlilik nedeniyle tüm

fenolikler için geçerli tek bir evrensel ekstraksiyon yöntemi bulunmamaktadır (Dai & Mumper, 2010).

Barbieri vd., biberiye (*Rosmarinus officinalis* L.) üzerinde yürüttükleri çalışmada fenolik bileşiklerin ekstraksiyonu için HBA olarak kolin klorür; HBV olarak gliserol, laktik asit, 1,2-propandiol ve oksalik asit kullanmış, sisteme %10 (a/a) su ilave etmiştir. DDÖÇ sistemleri, 40 °C'de, 50–60 Hz frekansta ve 120 dakika süreyle ultrason destekli ekstraksiyon (UDE) yöntemiyle hazırlanmıştır. Sonuçlar, saf etanol ile elde edilen ekstraktların kinetik sabitinin (k_a) ve yarı ömrünün ($t_{1/2}$), DDÖÇ bazlı ekstraktlara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, DDÖÇ sistemlerinin fenolik bileşiklerin stabilizasyonunda etanole göre daha yüksek bir koruyucu kapasiteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Barbieri vd., 2020).

Doldolova vd. çalışmasında, zerdeçal ekstraktları mikrodalga destekli ekstraksiyon (MDE) yöntemiyle; kolin klorür, laktik asit, fruktoz ve sakkaroz kombinasyonlarından oluşan beş farklı DDÖÇ kullanılarak hazırlanmıştır. Yanıt yüzey metodolojisi ile optimize edilen koşullarda, çoğu DDÖÇ sistemi (fruktoz-kolin klorür içeren hariç) literatürde yaygın kullanılan %80 metanol:sudan daha yüksek toplam antioksidan kapasite ve kurkumin içeriği sağlamıştır. Çalışma, MDE ile birlikte kullanılan DDÖÇ sistemlerinin kurkumin ve antioksidan bileşiklerin ekstraksiyonu için etkili ve sürdürülebilir bir yöntem sunduğunu ortaya koymaktadır (Doldolova vd., 2021).

Dai vd., DDÖÇ kullanılarak elde edilen antosiyanin ekstraktlarının analizinde, bazı DDÖÇ sistemlerinin asitleştirilmiş metanol ile karşılaştırılabilir ekstraksiyon verimleri sağladığını göstermiştir. Ayrıca, siyanidin belirlenmiş DDÖÇ ortamlarında asitleştirilmiş etanole kıyasla daha yüksek stabilite sergilediği rapor edilmiştir. Bu bulgular, DDÖÇ sistemlerinin antosiyaninlerin ekstraksiyonu ve depolanmasında zararlı organik çözücülere karşı çevre dostu ve etkin bir alternatif sunduğunu ortaya koymaktadır (Dai vd., 2016).

Oomen vd., *Scutellaria baicalensis* kabuğundan flavonoidlerin ekstraksiyonunda sitrik asit bazlı dört farklı DDÖÇ sistemini (%20–60 su içeriği) değerlendirmiştir. Baicalein, scutellarein, wogonin ve oroxylin A gibi aglikon flavonoidlerin DDÖÇ ile ekstraksiyon verimi, sulu metanole kıyasla 2–6 kat daha yüksek bulunurken; glikozit formlar için artış 1,5–1,8 kat ile sınırlı kalmıştır. Bu sonuçlar, DDÖÇ sistemlerinin farklı hidrofilitikteki bileşiklerin

ekstraksiyonunda etkili olduğunu göstermektedir (Oomen vd., 2020).

Jeong vd. çalışmasında, *Camellia sinensis* (yeşil çay) yapraklarından kateşinlerin, özellikle epigallokateşin-3-gallat (EGCG) ekstraksiyonu için betain-gliserol-glukoz (4:20:1) ve %30 su içeren DDÖÇ sistemi kullanılmıştır. Ultrason destekli ekstraksiyon (UDE) yöntemi, oda sıcaklığında uygulanmıştır. Sonuçlar, DDÖÇ sisteminin %70 etanol ve diğer konvansiyonel çözümlere kıyasla EGCG ekstraksiyonunda daha yüksek verim sağladığını göstermiştir. Ayrıca, DDÖÇ ortamında EGCG düzeylerindeki azalma, geleneksel çözümlere kıyasla daha düşük bulunmuş ve bu durum DDÖÇ'in kateşin stabilitesini daha iyi koruduğunu ortaya koymuştur (Jeong vd., 2017).

Wu vd. çalışmasında, *Rheum palmatum* L.'dan toplam antrakininlerin ekstraksiyonu için DDÖÇ sistemleri değerlendirilmiştir. Bileşimi laktik asit-glukoz-su (LGH) olan DDÖÇ'in en yüksek ekstraksiyon verimini sağladığı belirlenmiştir. Bu koşullarda, aloe-emodin, rhein, ve emodin gibi antrakininler yüksek verimle elde edilmiştir. Bulgular, LGH bazlı DDÖÇ'in çevre dostu ve etkili bir ekstraksiyon ortamı sunduğunu göstermektedir (Wu vd., 2018).

Fenolik bileşikler ve flavonoidler açısından mevcut çalışmalar birlikte yorumlandığında, DDÖÇ başarısının özellikle çözücü bileşiminin hedef bileşiğin hidrofilik/lipofilik karakterine ne ölçüde uyum sağladığına bağlı olduğu görülmektedir. Örneğin, aglikon flavonoidlerde elde edilen belirgin verim artışları, daha düşük polariteye sahip bileşiklerin uygun DDÖÇ sistemleriyle daha etkin çözünebildiğini düşündürürken; glikozit formlarda artışın daha sınırlı kalması, ekstraksiyon performansının bileşik yapısına göre değiştiğini göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda stabilite avantajının da bildirilmiş olması, DDÖÇ'lerin yalnızca ekstraksiyon verimi açısından değil, ekstraktın depolama ve formülasyona uygunluğu açısından da değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, farklı bitki matrisleri, farklı su oranları ve farklı analiz koşulları kullanılması nedeniyle çalışmalar arasında doğrudan nicel karşılaştırma yapmak her zaman mümkün değildir.

5.2. Alkaloidler

Alkaloidler; mikrobiyal, bitkisel ve hayvansal kökenli, yapısal olarak oldukça çeşitli doğal bileşikler olup hem

geleneksel tıpta faydalı etkiler (örneğin kınakına kabuğu) hem de toksik etkiler (örneğin ergot alkaloidleri) ile ilişkilendirilmektedir. Günümüzde alkaloidler, antibakteriyel ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir araştırma odağı olmaya devam etmekte ve hem doğal hem yarı sentetik hem de sentetik türevleri kemoterapötik potansiyelleri açısından incelenmektedir. Alkaloidlerin biyolojik önemleri nedeniyle, son yıllarda yeni ekstraksiyon ve saflaştırma teknikleri geliştirilmiştir. Özellikle çözücü seçimi ve ekstraksiyon koşulları, alkaloidlerin çözünürlüğü ve geri kazanımı üzerinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle alkaloid ekstraksiyonunda yöntem ve çözücü optimizasyonu büyük önem taşımaktadır. Geleneksel ekstraksiyon yöntemleri ile modern teknikler karşılaştırıldığında, kullanılan yöntemin hem elde edilen verimi hem de ekstraktın kimyasal bileşimini belirgin şekilde etkilediği görülmektedir (Cushnie vd., 2014; Belwal vd., 2018).

Sut vd. çalışmasında, berberinin DDÖÇ içinde çözüldürülerek *in vivo* uygulanması ilk kez değerlendirilmiştir. Gıda sınıfı bileşenlerle hazırlanan farklı DDÖÇ/berberin çözeltileri farelere 50 mg/kg oral dozda verilmiş ve berberin düzeyleri LC-MS/MS ile ölçülmüştür. Sonuçlar, DDÖÇ içinde verilen berberinin kan konsantrasyonunun sulu süspansiyona kıyasla 2-20 kat arttığını ve farmakokinetik profilinin anlamlı şekilde değiştiğini göstermiştir. Bu bulgular, DDÖÇ sistemlerinin düşük biyoyararlanıma sahip doğal bileşikler için etkili çözücü ve taşıyıcı sistemler olabileceğini ortaya koymaktadır (Sut vd., 2017).

Torres-Vega vd. çalışmasında, *Peumus boldus*'tan biyoaktif bileşiklerin ekstraksiyonu için yedi farklı DDÖÇ sistemi kullanılmıştır. Ekstraksiyon etkinliği, boldin ve toplam fenolik içerik (TPC) miktarları belirlenerek değerlendirilmiş ve kimyasal profilleri analiz edilmiştir. Test edilen çözümler arasında kolin klorür-laktik asit (DDÖÇ4) ve prolin-oksalik asit (DDÖÇ6), boldin ekstraksiyonunda sırasıyla $0,427 \pm 0,018$ ve $2,362 \pm 0,055$ mg/g bitki değerleriyle en yüksek verimi sağlamış ve metanol ile sudan daha etkili bulunmuştur. En yüksek toplam fenolik içerik ise DDÖÇ6 ile elde edilmiş ($179,442 \pm 3,79$ mg GAE/g) ve metanol ekstraktlarıyla benzer düzeyde bulunmuştur. Analizler sonucunda 9 alkaloid ve 22 fenolik bileşik tanımlanmıştır. Çalışma, DDÖÇ'lerin *P. boldus* biyoaktiflerinin ekstraksiyonu için çevre dostu ve etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir (Torres-Vega vd., 2020).

Alkaloidler açısından DDÖÇ sistemlerinin avantajı yalnızca ekstraksiyon verimindeki artışla sınırlı değildir. Özellikle düşük biyoyararlanıma sahip bazı alkaloidlerde, çözücünün taşıyıcı ortam gibi davranarak çözünürlük ve absorpsiyonu etkileyebildiği gösterilmiştir. Bu durum, DDÖÇ'lerin yalnızca ekstraksiyon çözücüsü değil, bazı koşullarda farmasötik performansı da etkileyebilen işlevsel bir ortam olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu etkinin tüm alkaloidler için geçerli olduğu söylenemez; çünkü sonuçlar bileşiğin yapısına, çözücü bileşimine ve uygulama yoluna göre değişebilmektedir.

5.3. Terpenoidler ve Saponinler

Saponinler, bitkilerde yaygın olarak bulunan ve steroidal veya triterpenoid bir aglikon ile bir veya daha fazla şeker zinciri içeren glikozit yapılu bileşiklerdir. Son yıllarda kolesterol düşürücü ve antikanser etkileri gibi sağlık üzerindeki olumlu etkilerine dair artan kanıtlar nedeniyle yeniden ilgi odağı haline gelmiştir. Saponinlerin ekstraksiyonunda en yaygın olarak su, metanol, etanol veya su-alkol karışımları tercih edilmektedir. Kullanılan çözücü; ekstraksiyon verimini, saponin karışımının bileşimini ve ekstraktın fizikokimyasal özelliklerini doğrudan etkileyebilmektedir. Geleneksel çözücü ekstraksiyon yöntemleri yaygın olmakla birlikte, güncel çalışmalar ekstraksiyon süresini ve çözücü tüketimini azaltırken verim ve kaliteyi koruyan daha gelişmiş tekniklere yönelmektedir (Güçlü-Üstündağ & Mazza, 2007).

Pan vd. çalışmasında, *Artemisia annua*'dan artemisinin ekstraksiyonu için DDÖÇ sistemleri ultrason destekli ekstraksiyon (UDE) ile kullanılmıştır. Yanıt yüzey metodolojisi (RSM) ile optimize edilen koşullarda en iyi sonuç; 1:20 katı-sıvı oranı, 48 °C sıcaklık, yaklaşık 33 dakika süre ve %62,8 sulu DDÖÇ konsantrasyonu altında elde edilmiştir. Mekanizma incelemelerinde kuantum kimyasal hesaplamalar ve taramalı elektron mikroskopu kullanılmış; ekstraksiyonda hidrojen bağı ve Van der Waals etkileşimlerinin temel rol oynadığı, ayrıca DDÖÇ'in bitki hücre duvar yapısını bozarak verimi artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, DDÖÇ ile ultrason destekli artemisinin ekstraksiyonu etkili, çevre dostu ve uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmiştir (Pan vd., 2021).

Lanjekar vd. çalışmasında, *Glycyrrhiza glabra*'dan glisirizik asit (GA) ekstraksiyonu için kolin klorür-karboksilik asit bazlı DDÖÇ sistemleri değerlendirilmiştir. Ön tarama sonucunda en yüksek verim, kolin klorür-laktik asit (1:1 mol oranı) bileşimli DDÖÇ ile elde edilmiştir. Optimize edilen

koşullar (%30 su içeriği, 40:1 sıvı/katı oranı, 40 °C, 400 rpm, 30 dakika) altında 53,72 ± 0,57 mg/g GA verimi sağlanmıştır. DDÖÇ yöntemi, geleneksel ekstraksiyon tekniklerine kıyasla hem daha yüksek verim hem de daha güçlü *in vitro* antiinflamatuvar aktivite (eritrosit membran stabilizasyon testi) göstermiştir. Ayrıca yöntem enerji açısından verimli ve ekonomik bulunmuştur. SEM analizleri bitki matriksindeki yapısal değişimi, FTIR analizleri ise DDÖÇ içindeki hidrojen bağlarını doğrulamıştır. Bu çalışma, DDÖÇ sistemlerinin triterpen saponinlerin ekstraksiyonunda etkili, sürdürülebilir ve çevre dostu bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (Lanjekar & Rathod, 2021).

Li vd. çalışmasında, *Panax notoginseng* saponinlerinin ekstraksiyonu için ultrason destekli DDÖÇ yöntemi kullanılmıştır. En uygun çözücü olarak kolin klorür-üre (1:2) belirlenmiş; %45 su içeriği, 47 °C ve 36 dakika koşullarında yüksek verim elde edilmiştir. DDÖÇ'in ekstraksiyon etkinliği sudan daha yüksek, %70 metanol ile benzer bulunmuştur. Ayrıca DDÖÇ ekstraktı, inflamatuvar sitokinleri daha güçlü baskılamış ve antikoagülan etki göstermiştir. Bu sonuçlar, DDÖÇ'in saponin ekstraksiyonunda etkili ve biyolojik açıdan aktif ekstraktlar sağlayabildiğini göstermektedir (Li vd., 2024).

Petrochenko vd. çalışmasında, *Aralia elata* köklerinden triterpen saponinlerin ekstraksiyonunda DDÖÇ sistemlerinin potansiyeli değerlendirilmiştir. LC-MS temelli kantitatif analizle toplam kök, kök kabuğu ve kök özünde 20 triterpen saponin tanımlanmış; bunların 9'u bu bitkide ilk kez rapor edilmiştir. Test edilen asit bazlı DDÖÇ'lerin tamamı saponinleri başarıyla ekstrakte etmiş; en yüksek verim kolin klorür-malik asit (1:1) ve kolin klorür-laktik asit (1:3) karışımlarıyla elde edilmiştir. On üç metabolit için DDÖÇ, su ve etanole kıyasla daha yüksek ekstraksiyon etkinliği göstermiştir. Bulgular, DDÖÇ temelli protokollerin *A. elata* köklerinin ekstraksiyonunda alkollerin yerine geçebileceğini göstermektedir (Petrochenko vd., 2023).

Terpenoidler ve saponinler için bildirilen sonuçlar, DDÖÇ sistemlerinin özellikle hücre duvarı ile çözücü etkileşimini artıran destekli ekstraksiyon teknikleriyle birlikte kullanıldığında belirgin avantaj sağlayabildiğini göstermektedir. Bu gruptaki bileşikler için başarı, yalnızca çözücü seçimine değil, aynı zamanda viskozitenin uygun düzeye çekilmesine ve bitki matriksinden salımın kolaylaştırılmasına bağlıdır. Bazı çalışmalarda su ve etanole göre daha yüksek verim bildirilmiş olsa da, bu üstünlük tüm sistemler için evrensel değildir. Bu nedenle

DDÖÇ'lerin terpenoid ve saponin ekstraksiyonundaki başarısı, bileşik sınıfı kadar bitkinin matris özellikleri ve

optimize edilmiş proses koşulları çerçevesinde değerlendirilmelidir.

Tablo 1. DDÖÇ sistemlerinin farklı sekonder metabolitlerin ekstraksiyonunda kullanımına ilişkin çalışmaların özeti

Yazar	Bitki	DDÖÇ Bileşimi (HBA:HBV)	Hedef Bileşik(ler)	Ekstraksiyon Yöntemi	Temel Bulgular
Barbieri vd.	<i>Rosmarinus officinalis</i>	HBA: kolin klorür; HBV: gliserol, laktik asit, 1,2-propandiol, oksalik asit + %10 (a/a) su	Toplam fenolik bileşikler	UDE	DDÖÇ ekstraktları etanole göre daha yüksek stabilite (k_a ve $t_{1/2}$) göstermiştir.
Doldolova vd.	<i>Curcuma longa</i>	Kolin klorür bazlı kombinasyonlar (LA, fruktoz, sakkaroz)	Kurkumin, toplam antioksidan kapasite	MDE	Çoğu DDÖÇ, %80 metanol:sudan daha yüksek kurkumin ve TAC sağlamıştır.
Dai vd.	<i>Catharanthus roseus</i>	1,2-propandiol-kolin klorür; laktik asit-glukoz; prolin-malik asit; malik asit-kolin klorür; glukoz-kolin klorür; glukoz-fruktoz-sakkaroz	Antosiyaninler (siyanidin)	UDE	Bazı DDÖÇ sistemleri asitleştirilmiş metanol ile benzer verim ve daha yüksek stabilite sağlamıştır.
Oomen vd.	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Sitrik asit; β -alanin, glukoz, ksilitol veya prolin (1:1) (%20-60 su)	Baicalein, scutellarein, wogonin, oroxylin A	UDE	Aglikon flavonoidler için 2-6 kat daha yüksek verim; glikozitlerde 1,5-1,8 kat artışı.
Jeong vd.	<i>Camellia sinensis</i>	Betain : Gliserol : Glukoz (4:20:1) + %30 su	EGCG	UDE (oda sıcaklığında)	%70 etanolden daha yüksek verim ve daha iyi stabilite.
Wu vd.	<i>Rheum palmatum</i>	Laktik asit : Glukoz (5:1) + %10 su	Antrakınonlar (rhein, emodin vb.)	UDE	Yüksek ekstraksiyon verimi; çevre dostu alternatif.
Sut vd.	Standart berberin	Şekerler, amino asitler, organik asitler ve diğer azot içeren bileşikler (üre, kolin klorür vb.)	Berberin	Vakum altında buharlaştırma ve ısıtma	DDÖÇ ile berberin kan düzeyi 2-20 kat artmıştır.
Torres-Vega vd.	<i>Peumus boldus</i>	Kolin klorür : LA; Prolin : Oksalik asit	Boldin, fenolikler	UDE	Metanol ve sudan daha yüksek boldin verimi.
Pan vd.	<i>Artemisia annua</i>	L-karnitin : İzorsorbid (1:2)	Artemisinin	UDE	Su ve etanolden daha yüksek ekstraksiyon; hücre duvarı bozulması gözlenmiştir.
Lanjekar vd.	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Kolin klorür : Laktik asit (1:1) + %30 su	Glisirizik asit	Konvansiyonel karıştırma (30 °C \pm 2)	53,72 mg/g GA; antiinflamatuvar aktivite artışı.
Li vd.	<i>Panax notoginseng</i>	Kolin klorür : Üre (1:2) + %45 su	Saponinler	UDE	%70 metanol ile benzer; sudan üstün verim ve biyolojik aktivite artışı.
Petrochenko vd.	<i>Aralia elata</i>	Kolin klorür : Malik asit (1:1); Kolin klorür : Laktik asit (1:3)	Triterpen saponinler	Sürekli karıştırma ile maserasyon ve UDE	13 metabolitte su ve etanolden daha yüksek verim.

6. Doğal derin ötektik çözücülerin avantajları ve sınırlılıkları

Doğal kaynaklı ve genellikle biyobozunur bileşenlerden oluşmaları nedeniyle DDÖÇ sistemleri yeşil kimya prensipleriyle uyumlu çözücüler olarak değerlendirilmekte ve gıda, farmasötik ile kozmetik endüstrilerinde potansiyel uygulama alanları bulunmaktadır. DDÖÇ'lerin başlıca avantajları; düşük maliyetli, toksik olmayan ve kolay hazırlanabilir olmalarıdır. Literatürde, uygun şekilde optimize edilmiş DDÖÇ sistemlerinin bazı bitkisel

metabolitlerin ekstraksiyonunda geleneksel organik çözücülere kıyasla eşdeğer ya da daha yüksek verim sağlayabildiği bildirilmektedir. Yüksek çözme kapasitesi, metabolit stabilitesini koruyabilme özellikleri ve biyoyumumlulukları, DDÖÇ'lerin ekstraksiyon süreçlerinde sürdürülebilir çözücü sistemleri olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Ayrıca, DDÖÇ bileşenleri ve bu bileşenlerin molar oranları ayarlanarak farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip çözücüler tasarlanabilmekte ve böylece ekstraksiyonda seçicilik artırılabilir (Liu vd., 2018; Ivkovic vd., 2024).

Bunların yanı sıra DDÖÇ çözücü sistemlerinin kullanımına ilişkin bazı sınırlılıklar da literatürde açıkça vurgulanmaktadır. Yüksek viskozite, hedef metabolitlerin difüzyon katsayılarını azaltarak kütle transferinin düşmesine ve ekstraksiyon süresinin uzamasına yol açabilir. Bu durum, ekstrakte edilen bileşiklerin ortam içindeki çözünürlüğünü etkileyerek ekstraksiyon verimliliği üzerinde olumsuz bir etki oluşturabilir. Ayrıca, organik çözücülerden farklı olarak bu ötektik karışımların temel yapısal organizasyonu büyük ölçüde bileşenleri arasındaki moleküller arası etkileşimlere dayanmaktadır. Bu nedenle, söz konusu matrisler su içeriği, sıcaklık ve bileşen oranı gibi faktörlerden kolayca etkilenilmekte ve doğal ürünlerin metabolomik analizinde ek zorluklar doğurabilmektedir (Hikmawanti vd., 2021; Liu vd., 2018).

Bununla birlikte, literatürde sıkça vurgulanan “daha yüksek verim”, “daha iyi stabilite” veya “artmış biyolojik aktivite” gibi üstünlük ifadeleri dikkatli yorumlanmalıdır. Çünkü mevcut çalışmalar; bitki türü, hedef metabolit, DDÖÇ bileşimi, su içeriği, katı/sıvı oranı, sıcaklık, süre ve analitik yöntem bakımından önemli ölçüde heterojendir. Bu heterojen yapı, bir çalışmada bildirilen üstünlüğün başka bir sistem için doğrudan genellenmesini sınırlandırmaktadır. Dolayısıyla DDÖÇ’lerin başarısına ilişkin değerlendirmelerde tekil çalışma sonuçlarından çok, parametreler arası ilişkilerin ve tekrar eden eğilimlerin dikkate alınması daha doğru olacaktır. Bu durum aynı zamanda, gelecekte standardize edilmiş karşılaştırmalı çalışmaların gerekliliğini de açıkça ortaya koymaktadır.

7. Toksikite ve güvenilirlik

Her ne kadar derin ötektik çözücüler sıklıkla zararsız ve toksik olmayan çözücüler olarak tanımlansa da mevcut literatür bu genellemenin her zaman geçerli olmadığını göstermektedir. Çalışmaların büyük bölümü uygulama geliştirmeye odaklanmış olup, toksisite değerlendirmeleri çoğunlukla *in vitro* modellerle sınırlı kalmıştır. *In vivo* ve ekotoksikolojik veriler ise görece yetersizdir. Mevcut veriler, sitotoksik etkilerin kullanılan HBA/HBV türüne, organik asit varlığına bağlı pH değişimlerine, molar oranlara ve viskozite gibi fizikokimyasal özelliklere göre değişebildiğini göstermektedir. Ayrıca farklı biyolojik sistemlerinin farklı duyarlılıklar göstermesi ve başlangıç bileşenlerinin tek başına toksisitelerinin nihai sistem davranışını doğrudan yansıtması, güvenilirlik değerlendirmelerini zorlaştırmaktadır. Standart toksisite protokollerinin sınırlı olması önemli bir eksikliklerdir. Bu nedenle, kapsamlı veri

tabanlarının oluşturulması ve güvenilir tahmin modellerinin geliştirilmesi, biyogüvenlilik profilinin daha net ortaya konması açısından büyük önem taşımaktadır (Lomba vd., 2019; Marchel vd., 2021).

Radošević vd. çalışmasında, kolin klorür bazlı üç farklı derin ötektik çözücü sistemi (glukoz, gliserol ve oksalik asit içeren) ekotoksikolojik açıdan değerlendirilmiştir. *In vitro* toksisite analizleri balık ve insan hücre hatları üzerinde gerçekleştirilmiş; ayrıca buğday tohumlarıyla fitotoksikite ve atıksu mikroorganizmaları kullanılarak biyobozunurluk testleri yapılmıştır. Sonuçlar, kolin klorür:glukoz ve kolin klorür:gliserol sistemlerinin düşük sitotoksikite gösterdiğini ortaya koymuştur. Fitotoksikite sonuçları, seçilen tüm ötektik çözücülerin buğday tohum çimlenmesi üzerinde toksik etki göstermediğini ($EC_{50} > 5000$ mg/L) göstermiştir. Ayrıca kapalı şişe testi sonuçlarına göre tüm sistemler %68–96 mineralizasyon oranlarıyla “kolay biyobozunur” olarak sınıflandırılmıştır. Bulgular, özellikle kolin klorür bazlı derin ötektik çözücülerin çevresel açıdan olumlu bir profile sahip olduğunu ve yeşil teknolojiler kapsamında geniş kullanım potansiyeli taşıdığını göstermektedir (Radošević vd., 2015).

Benlebna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fenolik bileşiklerce zengin GCB-DDÖÇ ekstraktının (gliserol:betain, 2:1 + %10 su) kısa süreli (14 gün, 6 mL/gün) oral uygulanmasının sıçanlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Yüksek doz uygulama; iki sıçanda mortalite, kilo kaybı, yağ dokusu azalması, hepatomegali, artmış oksidatif stres ve kan lipid düzeylerinde yükselme gibi advers etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bulgular, gözlenen olumsuzlukların büyük ölçüde verilen yüksek DDÖÇ dozuna bağlı olabileceğini ve oral biyomolekül taşıyıcısı olarak kullanımda uygun doz ve bileşen seçiminin kritik önem taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle hem etkinlik hem de güvenilirlik açısından optimal formülasyon ve dozun belirlenmesine yönelik ek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Benlebna vd., 2018).

Popović vd. çalışmasında, kolin klorür bazlı 12 farklı DDÖÇ sisteminin HT-29, Caco-2, MCF-7 tümör hücre hatları ve MRC-5 normal hücre hattı üzerindeki sitotoksik profili incelenmiştir. Sonuçlar, DDÖÇ’lerin genel olarak düşük sitotoksikite gösterdiğini; ancak HBV olarak organik asit içeren asidik sistemlerin belirgin şekilde daha yüksek sitotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymuştur. Özellikle sitrik asit bazlı sistem, HT-29 hücre hattında en yüksek toksisiteyi göstermiştir ($EC_{50} = 3.91$ mg/mL). Sitotoksik

etkinin büyük ölçüde HBV yapısına ve kullanılan DDÖÇ konsantrasyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, DDÖÇ'lerin gıda, kozmetik ve farmasötik uygulamalarda kullanımında bileşen seçiminin dikkatle yapılması gerektiğini göstermektedir (Popović vd., 2023).

Fitoterapötik uygulamalar açısından bakıldığında, DDÖÇ sistemlerinin güvenliliği yalnızca çözücü bileşenlerinin tek tek "doğal" veya "biyouyumlu" olmasına dayanarak değerlendirilmemelidir. Uygulamada asıl belirleyici olan; nihai ekstraktın kullanım yolu (oral, topikal vb.), maruziyet süresi, uygulanacak doz, formülasyonda çözücü kalıntısının bulunup bulunmadığı ve bitkisel bileşiklerle çözücü arasındaki olası etkileşimlerdir. Özellikle oral fitoterapötik ürünlerde sistemik maruziyet, topikal ürünlerde ise irritasyon ve lokal tolerabilite ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle DDÖÇ temelli ekstraktların pratik kullanıma aktarılabilmesi için sitotoksikite verilerinin yanı sıra dozlandırma, tolerabilite, uzun dönem maruziyet ve uygulama yoluna özgü güvenlilik değerlendirmelerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, DDÖÇ sistemlerinin çevre dostu ve potansiyel olarak güvenli çözücüler olmakla birlikte, kullanım alanına özgü doz, bileşen ve formülasyon parametrelerinin dikkatle optimize edilmesi ve güvenliliklerinin çok yönlü biçimde doğrulanması gerektiği anlaşılmaktadır.

Sonuç

Bu derleme kapsamında mevcut literatür incelendiğinde, doğal derin ötektik çözücülerin (DDÖÇ) fitoterapötik ekstraksiyon alanında önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmektedir. Bununla birlikte mevcut veriler, ekstraksiyon başarısının tek bir faktörden değil; HBA/HBV bileşimi, su içeriği, viskozite ve uygulanan ekstraksiyon tekniği arasındaki etkileşimden kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Özellikle uygun çözücü bileşimi ile kontrollü su oranının birlikte optimize edilmesi, hem kütle transferi hem de çözücüye özgü etkileşimlerin korunması açısından belirleyici görünmektedir.

Literatürde birçok çalışmada fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler, terpenoidler ve saponinler için geleneksel çözücülere kıyasla eşdeğer ya da daha yüksek ekstraksiyon verimi; bazı durumlarda ise daha iyi stabilite veya biyolojik aktivite bildirilmiştir. Ancak bu bulguların yorumunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü çalışmalar arasında bitkisel

matriks, çözücü kompozisyonu, su oranı, proses koşulları ve analiz yöntemleri açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum, DDÖÇ sistemlerine ilişkin üstünlük iddialarının evrensel değil, çoğu zaman matriks ve bileşik sınıfına özgü olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, DDÖÇ sistemleri fitoterapi alanında yenilikçi ve sürdürülebilir çözücü sistemler olarak dikkat çekmektedir. Ancak bu alanın klinik ve endüstriyel açıdan daha güçlü biçimde ilerleyebilmesi için standardize edilmiş karşılaştırmalı çalışmaların yapılması, elde edilen sonuçları etkileyen faktörlerin daha açık biçimde ortaya konması ve güvenlilik verilerinin uygulamaya dönük olarak güçlendirilmesi gerekmektedir. Gelecekte standart ve valide metodolojilerin geliştirilmesi ve kapsamlı toksisite çalışmalarının yürütülmesiyle DDÖÇ sistemlerinin ekstraksiyon süreçlerindeki kullanımının daha güvenilir ve bilimsel temelde değerlendirilmesi sağlanacaktır.

Yazar katkıları

AG: Literatür araştırması, veri toplama ve makalenin ilk taslağının yazımı; ME: Çalışma konusunun önerilmesi, danışmanlık, makalenin gözden geçirilmesi ve son onay.

Çatışma beyanı

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansal destek beyanı

Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 12(1), 1-10. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_175_19
- Allegra, S., De Francia, S., Turco, F., Bertaggia, I., Chiara, F., Armando, T., Storto, S., & Mussa, M. V. (2023). Phytotherapy and Drugs: Can Their Interactions Increase Side Effects in Cancer Patients?. *Journal of Xenobiotics*, 13(1), 75-89. <https://doi.org/10.3390/jox13010007>
- Barbieri, J. B., Goltz, C., Cavalheiro, F. B., Toci, A. T., Igarashi-Mafra, L., & Mafra, M. R. (2020). Deep eutectic solvents applied in the extraction and stabilization of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) phenolic compounds. *Industrial Crops and Products*, 144, 112049. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112049>

- Belwal, T., Ezzat, S. M., Rastrelli, L., Bhatta, I. D., Daglia, M., Baldi, A., Devkota, H. P., Orhan, I. E., Patra, J. K., Das, G., Anandharamakrishnan, C., Gomez-Gomez, L., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2018). A critical analysis of extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, industrial uses and optimization strategies. *Trends in Analytical Chemistry*, 100, 82–102. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.018>
- Benlebna, M., Ruesgas-Ramón, M., Bonafos, B., Fouret, G., Casas, F., Coudray, C., Durand, E., Cruz Figueroa-Espinoza, M., & Feillet-Coudray, C. (2018). Toxicity of Natural Deep Eutectic Solvent Betaine:Glycerol in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(24), 6205–6212. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01746>
- Cushnie, T. P. T., Cushnie, B., & Lamb, A. J. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(5), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001>
- Cvjetko Bubalo, M., Vidović, S., Radojčić Redovniković, I., & Jokić, S. (2018). New perspective in extraction of plant biologically active compounds by green solvents. *Food and Bioprocess Processing*, 109, 52–73. <https://doi.org/10.1016/J.FBP.2018.03.001>
- Dai, J., & Mumper, R. J. (2010). Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. *Molecules*, 15(10), 7313–7352. <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>
- Dai, Y., Rozema, E., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2016). Application of natural deep eutectic solvents to the extraction of anthocyanins from *Catharanthus roseus* with high extractability and stability replacing conventional organic solvents. *Journal of Chromatography A*, 1434, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.037>
- Dai, Y., van Spronsen, J., Witkamp, G. J., Verpoorte, R., and Choi, Y. H. (2013b). Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. *Analytica Chimica Acta*, 766, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.019>
- Doldolova K., Bener M., Lalikoğlu M., Aşçı Y. S., Arat R., Apak R. (2021). Optimization and modeling of microwave-assisted extraction of curcumin and antioxidant compounds from turmeric by using natural deep eutectic solvents. *Food Chemistry*, 353, 129337. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129337>
- Güçlü-Üstündağ, Ö., & Mazza, G. (2007). Saponins: Properties, applications and processing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(3), 231–258. <https://doi.org/10.1080/10408390600698197>
- Hikmawanti, N. P. E., Ramadon, D., Jantan, I., & Mun'im, A. (2021). Natural Deep Eutectic Solvents (NADES): Phytochemical Extraction Performance Enhancer for Pharmaceutical and Nutraceutical Product Development. *Plants*, 10(10), 2091. <https://doi.org/10.3390/plants10102091>
- Huang, J., Guo, X., Xu, T., Fan, L., Zhou, X., & Wu, S. (2019). Ionic deep eutectic solvents for the extraction and separation of natural products. *Journal of Chromatography A*, 1598, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.03.046>
- Ivkovic, D., Cvijetic, I., Radoicic, A., Stojkovic-Filipovic, J., Trifkovic, J., Krstic Ristivojevic, M., & Ristivojevic, P. (2024). NADES-based extracts of selected medicinal herbs as promising formulations for cosmetic usage. *Processes*, 12(5), 992. <https://doi.org/10.3390/pr12050992>
- Jeong K. M., Ko J., Zhao J., Jin Y., Yoo D. E., Han S. Y., Lee J. (2017). Multi-functioning deep eutectic solvents as extraction and storage media for bioactive natural products that are readily applicable to cosmetic products. *Journal of Cleaner Production*, 151, 87–95. <https://doi.org/10.1016/J.JCLEPRO.2017.03.038>
- Lanjekar, K. J., & Rathod, V. K. (2021). Green extraction of glycyrrhizic acid from *Glycyrrhiza glabra* using choline chloride based natural deep eutectic solvents (NADESs). *Process Biochemistry*, 102, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.11.023>
- Li, D. (2022) Natural deep eutectic solvents in phytonutrient extraction and other applications. *Frontiers in Plant Science*, 13, 1004332. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1004332>
- Li, M., Rao, C., Ye, X., Wang, M., Yang, B., Wang, C., Guo, L., Xiong, Y., & Cui, X. (2023). Applications for natural deep eutectic solvents in Chinese herbal medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1104096. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1104096>
- Li, M., Rao, C., Wang, C., Cui, X., & Xiong, Y. (2024). Natural deep eutectic solvents-based selective extraction of saponins from *Panax notoginseng*: Process optimization, chemical profiling, and bioactivities evaluation. *Separation and Purification Technology*, 341, 126882. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2024.126882>
- Liu, Y., Friesen, J. B., McAlpine, J. B., Lankin, D. C., Chen, S. N., & Pauli, G. F. (2018). Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. *Journal of Natural Products*, 81(3), 679–690. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00945>
- Lomba, L., Ribate, M. P., Sangüesa, E., Concha, J., Garralaga, M. P., Errazquin, D., García, C. B., & Giner, B. (2019). Deep eutectic solvents: Are they safe? *Applied Sciences*, 9(21), 4654. <https://doi.org/10.3390/app9214654>

- Marchel, M., Cieśliński, H., & Boczkaj, G. (2021). Deep eutectic solvents microbial toxicity: Current state of the art and critical evaluation of testing methods. *Journal of Hazardous Materials*, 404, 124109. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124109>
- Martins, K. P., Hernandez Brito, N. L., Costa, G. B., Silva Ramos, J., Silvestre Barbosa Alessi, A. C., Santos, T. A., Melo da Silva, A. E., Machado, I. F., Medeiros Marques, L. L., Droval Arcain, A. A., & Reitz Cardoso, F. A. (2025). Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) in Food Systems: Emerging Applications, Extraction Efficiency, Safety Concerns, and Regulatory Challenges. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 73(52), 32982–32994. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c11656>
- Mohd Fuad, F., Mohd Nadzir, M., Harun@Kamaruddin, A. (2021). Hydrophilic natural deep eutectic solvent : a review on physicochemical properties and extractability of bioactive compounds. *Journal of Molecular Liquids*, 339, 116923.
- Oomen, W. W., Begines, P., Mustafa, N. R., Wilson, E. G., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. (2020). Natural Deep Eutectic Solvent Extraction of Flavonoids of *Scutellaria baicalensis* as a Replacement for Conventional Organic Solvents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3), 617. <https://doi.org/10.3390/molecules25030617>
- Pan, Z., Bo, Y., Liang, Y., Lu, B., Zhan, J., Zhang, J., & Zhang, J. (2021). Intermolecular interactions in natural deep eutectic solvents and their effects on the ultrasound-assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua*. *Journal of Molecular Liquids*, 326, 115283. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115283>
- Peng, X., Duan, M., Yao, X., Zhang, Y., Zhao, C., Zu, Y., & Fu, Y. (2016). Green extraction of five target phenolic acids from *Lonicerae japonicae* Flos with deep eutectic solvent. *Separation and Purification Technology*, 157, 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.10.065>
- Percevault, L., Limanton, E., Gauffre, F., Lagrost, C. ve Paquin, L. (2021). Extraction of plant and algal polyphenols using eutectic solvents. S. Fourmentin, M. Costa Gomes ve E. Lichtfouse (Editörler), *Deep eutectic solvents for medicine, gas solubilization and extraction of natural substances* içinde (ss. 241–306).
- Petrochenko, A. A., Orlova, A., Frolova, N., Serebryakov, E. B., Soboleva, A., Flisyuk, E. V., Frolov, A., & Shikov, A. N. (2023). Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Triterpene Saponins from *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(8), 3614. <https://doi.org/10.3390/molecules28083614>
- Popović, B. M., Gligorijević, N., Arandelović, S., Macedo, A. C., Jurić, T., Uka, D., Mocko-Blažek, K., & Serra, A. T. (2023). Cytotoxicity profiling of choline chloride-based natural deep eutectic solvents. *RSC advances*, 13(6), 3520–3527. <https://doi.org/10.1039/d2ra07488e>
- Radošević, K., Bubalo, M. C., Srček, V. G., Grgas, D., Dragičević, T. L., & Redovniković, I. R. (2015). Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 112, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.09.034>
- Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mteawa, A. G., Uche, C. Z., & Aslam, M. A. (2023). Phytobioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. *Food Science & Nutrition*, 11, 2500–2529. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3308>
- Sut, S., Faggian, M., Baldan, V., Poloniato, G., Castagliuolo, I., Grabnar, I., Perissutti, B., Brun, P., Maggi, F., Voinovich, D., Peron, G., & Dall'Acqua, S. (2017). Natural Deep Eutectic Solvents (NADES) to Enhance Berberine Absorption: An *In Vivo* Pharmacokinetic Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(11), 1921. <https://doi.org/10.3390/molecules22111921>
- Torres-Vega, J., Gómez-Alonso, S., Pérez-Navarro, J., & Pastene-Navarrete, E. (2020). Green Extraction of Alkaloids and Polyphenols from *Peumus boldus* Leaves with Natural Deep Eutectic Solvents and Profiling by HPLC-PDA-IT-MS/MS and HPLC-QTOF-MS/MS. *Plants*, 9(2), 242. <https://doi.org/10.3390/plants9020242>
- Wang, T., Xu, W., Wang, S., Kou, P., Wang, P., Wang, X., & Fu, Y. (2017). Integrated and sustainable separation of chlorogenic acid from blueberry leaves by deep eutectic solvents coupled with aqueous two-phase system. *Food and Bioprocess Technology*, 105, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2017.07.010>
- Wu, Y. C., Wu, P., Li, Y. B., Liu, T. C., Zhang, L., & Zhou, Y. H. (2018). Natural deep eutectic solvents as new green solvents to extract anthraquinones from *Rheum palmatum* L. *RSC advances*, 27(8), 15069–15077. <https://doi.org/10.1039/c7ra13581e>
- Zhang, X., Zhu, P., Li, Q., & Xia, H. (2022). Recent Advances in the Catalytic Conversion of Biomass to Furfural in Deep Eutectic Solvents. *Frontiers in Chemistry*, 10, 911674. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.911674>
- Zhou, M., Fakayode, O. A., & Li, H. (2023). Green Extraction of Polyphenols via Deep Eutectic Solvents and Assisted Technologies from Agri-Food By-Products. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(19), 6852. <https://doi.org/10.3390/molecules28196852>