FEN BİLİMLERİ ALANINDA GÜNCEL PERSPEKTİFLER

Editör:
PROF. DR. MEHMET HAKAN MORCALI

BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

Fen Bilimleri Alanında Güncel Perspektifler

Editör: Prof. Dr. Mehmet Hakan Morcalı

ISBN: 978-625-5436-28-3

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-11-11
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

Ftalosiyanin Gömülü Elektrospun Nanolifler ve Güncel Uygulamaları 1
YUSUF YILMAZ

Moleküler Baskılanmış Hidrojeller: Tasarım, Sentez ve Güncel Uygulama Alanları 13
BAHAR ALAŞEHİRLİ

Tıbbi ve Aromatik Bitkilerde Biyoaktif Bileşikler 36
NACİYE İREM YİKRİK, AHMET ORAL SARIOĞLU

BÖLÜM 1

FTALOSİYANİN GÖMÜLÜ ELEKTROSPUN NANOLİFLER VE GÜNCEL UYGULAMALARI

YUSUF YILMAZ[1]

Giriş

Ftalosiyanin gömülü elektrospun nanolifler, ışıkla veya analitle etkileşen bir molekülün, işlenebilir ve geri kazanılabilir bir lifli yapıya taşınması fikrine dayanır. Bu yaklaşımın bilimsel değeri, ftalosiyaninin yalnızca bir polimer içerisinde bulunmasından kaynaklanmaz. Molekülün lifteki dağılımı, çevre ortamına erişilebilirliği ve kullanım sırasında korunması, elde edilen işlevi birlikte belirler. Dolayısıyla tasarımın merkezinde "hangi ftalosiyanin daha etkindir?" sorusuyla birlikte "bu etkinlik lif içerisinde ne ölçüde korunur?" sorusu bulunmalıdır.

Bu bölüm, ftalosiyanin içeren elektrospun nanoliflerin hazırlanmasını ve güncel uygulamalarını yapı, işlev ve kanıt ilişkisi üzerinden ele almaktadır. Fiziksel gömme, kimyasal bağlama ve yüzey immobilizasyonu birbirinden ayrılmakta; fotodinamik antimikrobiyal kullanım, organik kirletici giderimi ve kimyasal algılama örnekleri değerlendirilmektedir. Özellikle 2025 ve 2026 tarihli çalışmalar, bu malzemelerin biyolojik ve analitik işlevler

[1]Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Naci Topçuoğlu Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojisi Bölümü, ORCID: 0000-0003-4363-0427

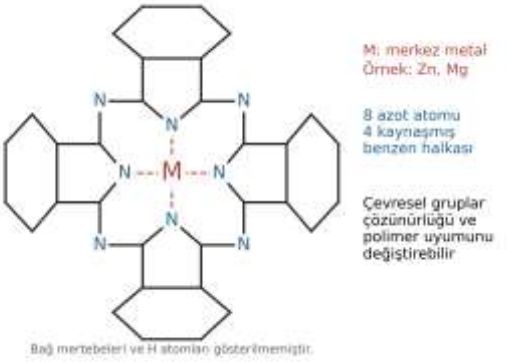
bakımından çeşitlendiğini göstermektedir (Clementi et al., 2025; Ömür et al., 2026; Yılmaz et al., 2026). Ancak laboratuvar başarısının uygulamaya aktarılması, moleküler etkinliğin yanı sıra malzeme kararlılığı ve ölçüm koşullarının denetlenmesini gerektirir.

Ftalosiyanin yapısı ve işlevsel tasarım

Ftalosiyaninler, geniş konjuge makrohalkaları nedeniyle ışıkla etkileşim açısından ilgi çeken moleküllerdir. Merkez atomunun ve çevresel grupların değiştirilmesi, farklı moleküler tasarımların karşılaştırılmasını mümkün kılar. Çinko ve platin ftalosiyaninlerin fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerinin birlikte incelenmesi, metal seçiminin elektronik yapıdan bağımsız değerlendirilemeyeceğini göstermektedir (Yilmaz et al., 2014). Bir nanolif tasarımında da ftalosiyanin adı tek başına yeterli bir tanımlama değildir; metal merkezi, sübstitüentler, yük durumu ve bağlanma biçimi açıkça belirtilmelidir.

Şekil 1'de dört izoindol biriminin aza köprüleriyle birleştiği makrohalka gösterilmektedir. Merkez metal dört iç azotla etkileşir. M simgesi genel metal merkezini temsil eder; metalsiz H_2Pc yapısında bu bölgede iki iç N–H grubu bulunur (Lo et al., 2020). Fotodinamik kullanımda molekülün ışığı soğurması, yararlı oksidatif etkinliğin yalnızca ilk aşamasıdır. Uyarılmış durumların oluşumu ve çevredeki oksijenle etkileşim, moleküler tasarımın malzeme içerisinde korunmasına bağlıdır. Bu nedenle çözeltide ölçülen bir fotokimyasal özelliği, doğrudan katı lifli membranın özelliği olarak kullanmak uygun değildir. Polimer ortamı moleküller arası uzaklığı, yerel hareketliliği ve reaktif türlerin hedefe erişimini değiştirebilir. Bu bölüm açısından temel tasarım ölçütü, yüksek yükleme miktarından önce, erişilebilir ve işlevini koruyan ftalosiyanin miktarıdır.

Şekil 1 Metalloftalosiyaninin atom bağlantılarını gösteren iskelet şeması



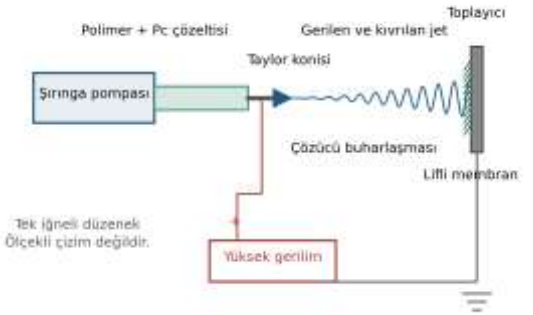
Kaynak: Lo et al. (2020) temel alınarak bu bölüm için özgün çizim. Bağ mertebeleri, H atomları ve çevresel sübstitüentler gösterilmemiştir.

Elektrospinning ve ftalosiyaninin liflere yerleştirilmesi

Elektrospinning işleminde malzeme tasarımı, çözelti hazırlama aşamasında başlar. Polimerin lif oluşturma kapasitesi ile ftalosiyaninin seçilen ortamda dağılabilmesi birlikte değerlendirilmelidir. Çözelti bileşiminin değiştirilmesi yalnızca aktif molekül miktarını değiştirmez; üretim kararlılığını ve oluşan lifin yapısını da etkileyebilir. Bu nedenle ftalosiyanin içermeyen polimer membran, her üretim serisinde karşılaştırma numunesi olarak yer almalıdır. Aynı cihaz ayarlarında çalışılması, farklı çözeltilerin mutlaka aynı morfolojiyi vereceği anlamına gelmez.

Şekil 2'de şırınga pompası çözeltinin iğneye beslenmesini, yüksek gerilim kaynağı elektrik alanın oluşturulmasını ve toplayıcı liflerin biriktirilmesini sağlar. İğne ucundaki Taylor konisinden çıkan jet, gerilme ve çözücü kaybı sırasında lifli yapıya dönüşür. Gerilim, besleme debisi ve iğne–toplayıcı uzaklığı çözelti özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir (Xue et al., 2019).

Şekil 2 Tek iğneli elektrospinning cihazının temel bileşenleri



Kaynak: Xue et al. (2019) temel alınarak bu bölüm için özgün çizim. Düzenek ölçekli değildir.

Fiziksel gömmede ftalosiyanin, polimer çözeltisine eklenerek lif üretimi sırasında matrise dahil edilir. Bu yol, ayrı bir bağlama reaksiyonuna ihtiyaç duymadan kompozit oluşturmayı sağlar. Buna karşılık molekülün lif kesitindeki konumu ve sıvı ortama geçişi ayrıca araştırılmalıdır. Polimerin içerisinde tutulan toplam molekül miktarı ile yüzeyden erişilebilen miktar birbirinden farklı olabilir. Antimikrobiyal veya katalitik uygulamada bu ayrım, hem etkinlik hem de kullanım süresince kararlılık açısından önem taşır.

Kimyasal bağlamada ftalosiyanin ile taşıyıcı arasında tanımlı bir bağ kurulması hedeflenir. Galstyan ve Strokov'un (2022) çalışmasında silisyum(IV) ftalosiyanin türeviyle çapraz bağlanan PVA ve PVA–kitosan nanolifleri incelenmiştir. Çalışma, taşıyıcı bileşiminin değiştirilmesinin, yalnızca fotosensitizer miktarını artırmaktan daha etkili olabildiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, polimeri pasif bir destek olarak görmenin yetersizliğini gösterir. Bununla birlikte kimyasal bağlama, tüm tasarımlarda daha yüksek etkinlik sağlayan evrensel bir çözüm olarak değerlendirilmemelidir.

Yüzey immobilizasyonunda ise aktif bileşen, önceden üretilmiş liflere yerleştirilir. Gümrükçü et al. (2021), elektrospinning ile hazırlanan TiO_2 lifleri üzerinde solvotermal yöntemle

ftalosiyanin yapıları oluşturmuştur. Burada elde edilen malzeme, polimer içerisinde fiziksel olarak gömülmüş bir ftalosiyanin sistemiyle aynı kategoriye konulmamalıdır. Bu tür örneklerin bölüm kapsamında değerlendirilme nedeni, elektrospun liflerin farklı taşıyıcı mimarilere dönüştürülebilmesidir. Üretim rotasının doğru adlandırılması, çalışmalar arasında sağlıklı karşılaştırmanın ön koşuludur.

Şekil 3, fiziksel gömme ile kimyasal bağlama ve yüzey immobilizasyonu arasındaki konumsal farkı özetlemektedir. İşaretler tek tek moleküllerin ölçekli görüntüleri değildir; aktif bileşenin taşıyıcıyla ilişkisini temsil eder.

Şekil 3 Ftalosiyaninin lifli taşıyıcıya yerleştirilme biçimleri



Kaynak: Galstyan & Strokov (2022) ve Gümrükçü et al. (2021) temel alınarak bu bölüm için özgün kavramsal çizim.

Karakterizasyon ve kanıtların birlikte değerlendirilmesi

Karakterizasyonun amacı yalnızca bileşenlerin varlığını göstermek değil, önerilen yapı ile gözlenen işlev arasında tutarlı bir ilişki kurmaktır. Örneğin bir mikrografta liflerin görülmesi, ftalosiyaninin moleküler ölçekte homojen dağıldığını kanıtlamaz. Benzer biçimde element sinyali, belirli bir kimyasal bağın kurulduğunu tek başına göstermez. Bu bölüm için önerilen değerlendirme yaklaşımı, her ölçümün yanıtladığı soruyu ve yanıtlayamadığı soruyu açıkça ayırmaktır.

Lif çapının değerlendirilmesinde yalnızca ortalama değer verilmesi yerine dağılımın ve görüntü örnekleme yönteminin bildirilmesi yararlıdır. Boncuklanma, lif birleşmesi ve membran boyunca değişkenlik, kullanım koşullarındaki davranış açısından ayrıca ele alınmalıdır. Optik incelemede ise ftalosiyaninin çözeltideki spektrumu ile membranın spektrumu karşılaştırılırken ışık saçılması ve ölçüm geometrisi dikkate alınmalıdır. Spektral farklılıklar, diğer bulgularla desteklenmeden doğrudan yeni bağ oluşumuna atfedilmemelidir.

Kullanım sonrası karakterizasyon, başlangıç ölçümleri kadar değerlidir. Tekrarlanan çevrimlerden sonra optik yanıtın, morfolojinin ve mekanik bütünlüğün izlenmesi, etkinlik kaybının olası nedenlerini ayırmaya yardımcı olur. Sıvı fazdaki ftalosiyanin veya metal miktarı da ölçülebiliyorsa, lifteki aktif bileşenin korunması daha güçlü biçimde değerlendirilebilir. Böylece "yeniden kullanılabilir" ifadesi yalnızca membranın deney kabından çıkarılabilmesini değil, işlevin korunmasını ifade eder.

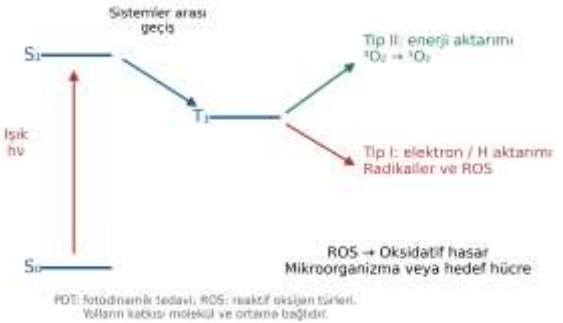
Fotodinamik antimikrobiyal uygulamalar

Fotodinamik antimikrobiyal membranların hedefi, ışıkla etkinleşen molekülü mikroorganizmayla temas edebilen bir arayüzde tutmaktır. ZnPc–jelatin membranları üzerine yapılan çalışmada görünür ışık altında Escherichia coli için 3,4–3,6 $\log_{10}$, Staphylococcus aureus için 3,9–4,1 $\log_{10}$ düzeyinde canlı bakteri azalması bildirilmiştir. Aynı araştırmada membran ekstraktlarıyla Vero hücreleri üzerinde sitouyumluluk değerlendirmesi yapılmıştır (Clementi et al., 2025). Bu sonuçlar, antibakteriyel etkinlikle hücresel uyumluluğun aynı malzeme geliştirme sürecinde araştırılabileceğini göstermektedir.

Şekil 4'te S_0 temel singlet durumu, S_1 uyarılmış singlet durumu ve T_1 triplet durumu ifade eder. Tip II yolunda triplet oksijene enerji aktarımı singlet oksijen oluşturur; Tip I yolunda elektron veya hidrojen aktarımı radikal süreçlere katkı verir. PDT

tedavi bağlamını, antimikrobiyal fotodinamik inaktivasyon ise mikroorganizmaların hedeflenmesini ifade eder. Nanolif içerisinde her iki yolun payı, fotosensitizer ve ortam koşullarına bağlıdır (Lo et al., 2020).

Şekil 4 PDT mekanizmasında Tip I ve Tip II fotokimyasal yollar



Kaynak: Lo et al. (2020) temel alınarak bu bölüm için özgün mekanizma şeması. Enerji düzeyleri ölçekli değildir.

Bununla birlikte belirtilen logaritmik azalma, çalışmanın kendi deney koşullarına aittir. Başlangıç bakteri yükü, ışık dozu, temas süresi ve kültür koşulları değiştirilmeden farklı yayınların sonuçlarını doğrudan sıralamak doğru olmaz. Hücre ekstraktı testi de ışık altında doku temasıyla yürütülen bir uygulamanın bütün biyolojik etkilerini temsil etmez. Bu nedenle yara örtüsü veya antibakteriyel yüzey önerisi, klinik başarının kanıtlandığı biçiminde sunulmamalıdır.

Yılmaz et al. (2026), poli(akrilonitril-ko-vinil asetat) nanoliflerine ZnPc veya MgPc dahil ederek antimikrobiyal ve antibiyofilm işlevleri incelemiştir. Çalışmada ışık altında mikrobiyal canlılığın yüzde 90'ın üzerinde baskılandığı bildirilmiştir. Bu örnek, aynı taşıyıcı içerisinde farklı metal merkezlerinin karşılaştırılması ve birden fazla biyolojik yanıtın birlikte değerlendirilmesi bakımından güncel bir katkıdır. Bununla birlikte yüzde canlılık baskılanması, kullanılan ölçüm doğrulanmadan koloni sayısına dayalı logaritmik azalmayla eşdeğer kabul edilmemelidir.

Antibiyofilm kullanımında deneyin hedefi ayrıca tanımlanmalıdır. Biyofilm oluşumunun önlenmesi ile olgun biyofilmin azaltılması farklı sorulardır. Bir yüzeyde tutunmanın azalması, yerleşmiş biyofilmin tamamen ortadan kalktığını göstermez. Önerilen deney düzeninde boş membran, karanlıkta ftalosiyaninli membran ve yalnızca ışık uygulaması karşılaştırmaları yer almalıdır. Böyle bir düzen, taşıyıcının, ışığın ve fotosensitizerin katkılarını birbirinden ayırmaya yardımcı olur.

Organik kirletici giderimi ve fotokatalitik membranlar

Organik kirletici gideriminde lifli taşıyıcının avantajı, aktif bileşenin işlem sonrasında ayrılmasını kolaylaştıran bir yapı sağlamasıdır. Gümrükçü et al. (2021), TiO_2 üzerindeki ftalosiyanin türevlerini metilen mavisinin fotobozunmasında karşılaştırmış ve yeniden kullanım davranışını incelemiştir. Araştırmada ışınlamadan önce karanlıkta adsorpsiyon dengesi için bekleme yapılması, adsorpsiyon ile ışık etkisinin ayrılmasına yönelik önemli bir deney adımıdır. Ancak bu UV ışınlamalı sistemin sonuçları, doğrudan görünür ışık veya güneş ışığı performansı olarak aktarılmamalıdır.

Kirletici giderimi çalışmalarında renk kaybının anlamı özellikle dikkatle değerlendirilmelidir. Boyanın karakteristik soğurma bandının azalması, molekülün kromofor yapısının değişmesiyle ilişkili olabilir; tam mineralizasyon iddiası için ilave kanıt gerekir. Bu bölümde önerilen değerlendirme, renk giderimini toplam organik karbon, dönüşüm ürünleri ve mümkün olduğunda işlem sonrası toksisite bulgularıyla birlikte ele almaktır. Böylece görünür biçimde berraklaşan bir çözeltinin, çevresel açıdan daha güvenli hale geldiği varsayımından kaçınılır.

Kinetik incelemede başlangıç derişiminin nasıl tanımlandığı açık olmalıdır. Karanlık adsorpsiyondan önceki derişim ile ışınlama başlangıcındaki derişim aynı amaç için kullanılmamalıdır. Görünür hız sabitleri de ışık şiddeti, reaktör geometrisi ve membran miktarından bağımsız malzeme sabitleri değildir. Dolayısıyla

yeniden kullanım deneylerinde aynı çalışma koşullarının korunması ve her çevrimin başlangıç durumunun tanımlanması, performans değişiminin yorumunu güçlendirir.

Kimyasal algılama uygulamaları

Ftalosiyaninli nanoliflerde işlev, yalnızca ışıkla tetiklenen reaksiyonlarla sınırlı değildir. Ömür et al. (2026), ZnPc ince film ile PVA/ZnPc elektrospun nanoliflerini sulu ortamda metal iyonlarının algılanması için kuvars kristal mikroterazi yöntemiyle karşılaştırmıştır. Nanolif ve ince film için duyarlılık sıralamalarının farklı bulunması, taşıyıcı biçiminin analitik yanıta katıldığını göstermektedir. Çalışmada Cu^{2+} için algılama sınırı ince filmde 0,14 ppm, nanolifte 0,19 ppm olarak verilmiştir.

Bu karşılaştırma, nanolif biçiminin her analitik ölçütte otomatik üstünlük sağlamadığını da ortaya koyar. Tasarımın değerlendirilmesinde yalnızca yanıt büyüklüğü yerine algılama sınırı, seçicilik, yanıtın tekrarlanabilirliği ve geri dönüşü birlikte ele alınmalıdır. Kuvars kristal mikroterazi yanıtı yorumlanırken yüzeydeki iyon etkileşimi ile sıvı ortam ve film davranışının katkıları ayrıca düşünülmelidir. Analitik performansın uygulamaya taşınması için farklı iyonların birlikte bulunduğu örneklerde doğrulama yapılması uygun bir sonraki adımdır.

Ölçek büyütme ve araştırma öncelikleri

Ölçek büyütmenin temel ölçütü, laboratuvar numunesinin büyütülmesi değil, aynı işlevsel kaliteyle tekrar üretilebilmesidir. Bu bölümün değerlendirmesine göre üretim kontrolü, yükleme miktarını, lif dağılımını, membran kalınlığını ve kullanım sonrası kararlılığı birlikte kapsamalıdır. Yalnızca başlangıç etkinliğini en yüksek yapan formülasyonun seçilmesi, uzun süreli uygulama için yeterli bir karar zemini oluşturmaz. Aktif bileşenin tutulması ile hedefe erişiminin dengelenmesi, farklı uygulamalarda yeniden ele alınmalıdır.

Gelecek çalışmalarda karşılaştırılabilir deney düzenleri ve açık performans tanımları öncelik taşımalıdır. Antimikrobiyal kullanımda logaritmik canlılık azalması, fotokatalizde kimyasal dönüşüm ve sensörlerde analitik seçicilik farklı başarı ölçütleridir. Bunları tek bir "yüksek etkinlik" ifadesiyle birleştirmek, tasarımın güçlü ve zayıf yönlerini görünmez kılar. Uygulama odaklı araştırma, hedef işlevi baştan tanımlamalı ve malzemenin o işlevi hangi koşullarda koruduğunu göstermelidir.

Sonuç

Ftalosiyanin içeren elektrospun nanolifler, moleküler tasarım ile lifli taşıyıcı mimarisinin birlikte değerlendirildiği işlevsel malzemelerdir. Güncel birincil çalışmalar antimikrobiyal membranlar ve iyon algılama bakımından somut örnekler sunarken, elektrospun inorganik taşıyıcılar fotokatalitik uygulamalar için tamamlayıcı bir yaklaşım oluşturmaktadır. Bu bölümün temel çıkarımı, başarıyı toplam ftalosiyanin miktarıyla açıklamanın yetersiz olduğudur. Erişilebilirlik, dağılım, kullanım sırasında korunma ve deney koşulları birlikte belirleyicidir.

Araştırmalarda başlangıç etkinliği kadar, bu etkinliğin mekanizması ve kullanım süresince korunması da gösterilmelidir. Fiziksel gömme ile kimyasal bağlama arasındaki seçim; doğrulanmış yapı, hedef işlev ve kullanım sonrası kararlılık birlikte değerlendirilerek yapılmalıdır.

Kaynakça

Clementi, R., Vargas, M. A., Cid, M., Salvatierra, N., Comín, R., & Tempesti, T. (2025). Biocompatible Zn-phthalocyanine/gelatin nanofiber membrane for antibacterial therapy. *Macromolecular Bioscience, 25*(1), Article 2400334. https://doi.org/10.1002/mabi.202400334

Galstyan, A., & Strokov, K. (2022). Influence of photosensitizer concentration and polymer composition on photoinduced antimicrobial activity of PVA- and PVA-chitosan-based electrospun nanomaterials cross-linked with tailor-made silicon(IV) phthalocyanine. *Photochemical & Photobiological Sciences, 21*, 1387–1398. https://doi.org/10.1007/s43630-022-00229-9

Gümrükçü, S., Özçeşmeci, M., Sezer, E., Ustamehmetoğlu, B., & Hamuryudan, E. (2021). In-situ synthesis of phthalocyanines on electrospun TiO_2 nanofiber by solvothermal process for photocatalytic degradation of methylene blue. *Turkish Journal of Chemistry, 45*(6), 2034–2045. https://doi.org/10.3906/kim-2108-14

Lo, P.-C., Rodríguez-Morgade, M. S., Pandey, R. K., Ng, D. K. P., Torres, T., & Dumoulin, F. (2020). The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. *Chemical Society Reviews, 49*(4), 1041–1056. https://doi.org/10.1039/c9cs00129h

Ömür, B. C., Can, N., & Altındal, A. (2026). A comprehensive experimental study on heavy metal ion sensing performance of ZnPc and its electrospun nanofibers. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics, 37*, Article 659. https://doi.org/10.1007/s10854-026-17052-y

Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chemical Reviews, 119*(8), 5298–5415. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593

Yilmaz, Y., Mack, J., Şener, M. K., Sönmez, M., & Nyokong, T. (2014). Photophysical and photochemical properties and TD-DFT calculations of novel zinc and platinum phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 277*, 102–110. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2013.12.010

Yılmaz, Y., Aytan Kılıçarslan, F., Erdoğmuş, A., Gonca, S., Ermiş, E., & Özdemir, S. (2026). Multifunctional bioactive nanofibers: Harnessing metallophthalocyanines for superior antimicrobial and photodynamic therapy. *ChemistrySelect, 11*(5), Article e06517. https://doi.org/10.1002/slct.202506517

BÖLÜM 2

MOLEKÜLER BASKILANMIŞ HİDROJELLER: TASARIM, SENTEZ VE GÜNCEL UYGULAMA ALANLARI

BAHAR ALAŞEHİRLİ[1]

Giriş

Moleküler olarak baskılanmış polimerler (MIP'ler), belirli hedef moleküllerin seçici olarak tanınması ve bağlanması için tasarlanmış yenilikçi bir sentetik malzeme sınıfıdır. Bu polimerler, moleküler tanıma mekanizmalarını taklit edecek şekilde sentezlenir ve çeşitli hedef moleküller için yüksek seçicilik sergiler (Kapase, Jadhav, Peralta, & Carlos, 2025) . Son yıllarda, MIP'ler; sensörler için tanıma elemanları olarak büyük potansiyel göstermiş ve "yapay reseptörler" olarak adlandırılmıştır. Moleküler olarak baskılanmış polimerler, üretimi kolay, daha ucuz, iyi stabilite ve tekrarlanabilirliğe sahip özel polimer malzemelerdir ve doğal reseptörlere en iyi alternatif olarak kabul edilirler (Niu, Du, Wu, Yang, & Chen, 2024). Moleküler baskılama kavramı ilk olarak 1931'de Polyakov tarafından ortaya atılmıştır (Polyakov, 1931). MIP'lerin sentezinde üç ana adım vardır. İlk adımda, bir şablon

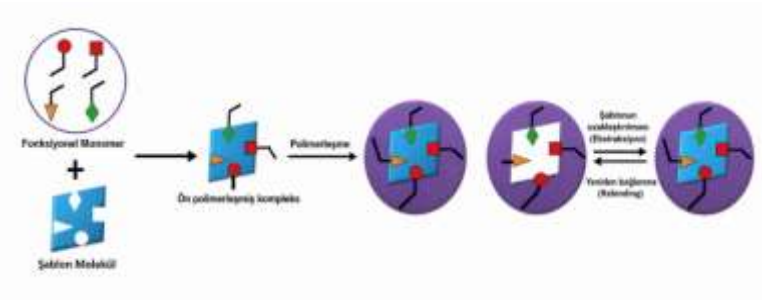
[1]Öğr. Gör. Gaziantep Üniversitesi, Naci Topçuoğlu Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojisi Bölümü, ORCID: 0000-0003-0921-4390

molekülü (yani bir baskılama bileşiği), seçilen fonksiyonel monomer(ler) ile bir ön polimerizasyon kompleksi oluşturur. Daha sonra, ön polimerizasyon kompleksi polimerizasyon işlemi sırasında çapraz bağlanır. Son aşamada, şablon polimerik matristen çıkarılır ve ideal olarak geride iyi tanımlanmış üç boyutlu boşluklar veya bağlanma bölgeleri bırakılır. Bu prosedürde yaygın olarak kullanılan şablon, ilaçlar ve kimyasallar gibi küçük bir moleküldür (Zahedi, Ziaee, Abdouss, Farazin, & Mizaikoff, 2016).

MIP Tasarım ve Sentez Yöntemleri

Tipik bir moleküler baskılama işlemi, seçilen şablon molekül ile onunla tamamlayıcı etkileşimler kurabilecek fonksiyonel monomerlerin ön-kompleksleşmesini takiben gerçekleştirilir. Bu ön-kompleksleşme sonucunda oluşan şablon–monomer kompleksleri, bir başlatıcı ve uygun bir çapraz bağlayıcı varlığında polimerizasyona tabi tutulur; böylece üç boyutlu, çapraz bağlı bir polimer matrisi meydana gelir. Polimerizasyonun ardından uygun solventlerle gerçekleştirilen şablon ekstraksiyonu, şablon molekülünün uzaklaştırılmasını sağlar. Elde edilen bu fonksiyonel kompozit materyal, özgül tanıma kapasiteleri ve hedef moleküle karşı seçici afinite gösterdiği için moleküler baskılanmış polimer (MIP) olarak tanımlanır. Şekil 1'de geleneksel MIP oluşumunun şematik gösterimini göstermektedir (Sajini, Gigimol, & Mathew, 2019; Włoch & Datta, 2019).

Şekil 1. *MIP sentez mekanizması*



Kaynak: (Sajini, Gigimol, & Mathew, 2019)

Moleküler baskılanmış polimerlerin (MIP) sentezinde kullanılan temel stratejiler, şablon molekülü ile ön-polimerizasyon aşamasındaki fonksiyonel monomerler arasındaki etkileşim tipine göre iki ana grupta incelenir: kovalent ve non-kovalent baskılama. Ayrıca bu iki ana yaklaşımın daha ileri türevleri olan yarı-kovalent baskılama, metal-aracılı (metal-koordinasyon) baskılama ve konuk-konak inklüzyonuna dayalı tasarımlar sayılabilir (Sajini & Mathew, 2021; Vasapollo, ve diğerleri, 2011).

Kovalent Baskılama Yaklaşımı

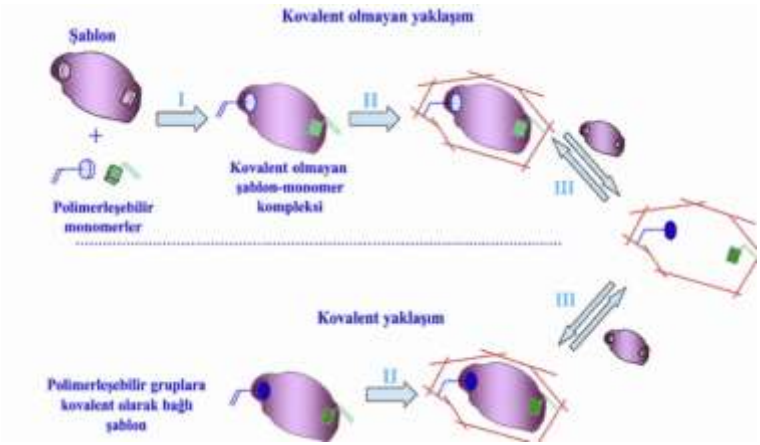
Kovalent baskılama yönteminde, genellikle şablon molekülleri ve fonksiyonel monomerler arasında geri dönüşümlü kovalent bağlar kullanılarak kararlı polimerler oluşturulur. Polimerizasyondan sonra, şablon molekülü kimyasal parçalanma yoluyla uzaklaştırılır. Analitin bağlanması aynı kovalent etkileşimler yoluyla gerçekleşir. Bu tekniğin temel avantajı, monomer/şablon kompleksinin stokiyometrik olması ve dolayısıyla polimer içindeki bağlanma bölgelerinin daha homojen bir dağılımına yol açmasıdır (Gavrila, Ionita, & Toader, 2025; Wulff & Sarhan, 1972). Ayrıca, hedefin MIP'ye bağlanması üzerine kovalent bağların yeniden kurulması gerekliliği, bağlanma kinetiğini yavaşlatabilir. Bu son sorunu çözmek için Whitcombe ve çalışma arkadaşları, baskı oluşumu sırasında yalnızca kovalent bağların kullanılmasını, hedefin MIP'ye bağlanmasının ise kovalent olmayan etkileşimlerle gerçekleşmesini önermişlerdir (Whitcombe, Rodriguez, Villar, & Vulfson, 1995).

Kovalent Olmayan Baskılama Yaklaşımı

Arshady ve Mosbach tarafından tanımlanan kovalent olmayan yaklaşım, şablon molekülü ile seçilmiş monomerler arasında polimerizasyon öncesinde oluşan nispeten zayıf kovalent olmayan etkileşimlere (ör. hidrojen bağları, iyonik etkileşimler)

dayanmaktadır. Basitliği ve geniş bir monomer çeşitliliğine olanak vermesi nedeniyle, bu yöntem MIP hazırlamada açık ara en yaygın olarak kullanılandır (Arshady & Mosbach, 1981). Bu yöntemle bağlanma ve salınım oranları, hafif koşullar altında oldukça hızlıdır ve karmaşık kimyasal reaksiyonlar gerektirmez. Bununla birlikte, kovalent olmayan bağların bağlanma gücü, kovalent bağlar kadar iyi değildir ve çevresel koşullardan etkilenir, bu da baskılamanın ana hatlarının yeterince net olmamasına neden olur (Dong, ve diğerleri, 2021). Şekil 2'de kovalent ve kovalent olmayan baskılama tekniklerinin şematik gösterimi yer almaktadır (Turiel & Esteban, 2020).

Şekil 2. Kovalent ve kovalent olmayan yaklaşım ile MIP sentez mekanizması



Kaynak: (Turiel & Esteban, 2020)

Yarı Kovalent Baskılama Yaklaşımı

Yarı kovalent veya hibrit baskılama tekniği, hem kovalent hem de kovalent olmayan baskılama süreçlerini içerir; moleküler baskılama sırasında kovalent bağlar oluşur, ancak yeniden bağlanma sırasında hedef molekül monomerle kovalent olmayan etkileşimlerle bağlanır (Ansari, 2017). Yarı kovalent etkileşim, kovalent yöntemin yüksek afinite ve özgüllük avantajlarının yanı sıra, kovalent olmayan

yöntemin hafif tanıma koşulları, hızlı bağlanma ve salınım hızı avantajlarına da sahiptir. Bununla birlikte, kovalent yöntemdeki şablon sınırlamasını hala çözememektedir ve zahmetli kimyasal sentez ve ayırma da gelişimini engellemiştir (Dong, ve diğerleri, 2021). Whitcombe ve arkadaşlarının keşfetmiş olduğu bu baskılama yönteminde daha geniş bir polimerizasyon koşulları yelpazesine uygun olduğu ve dendrimer sentezinde, halka açma metatez polimerizasyonunda veya baskılı emülsiyonda uygulama alanı olduğu görülmüştür (Whitcombe, Rodriguez, Villar, & Vulfson, 1995).

Moleküler Baskılanmış Hidrojellerin Tasarım İlkeleri

Şablon Molekül Seçimi

Şablonun özellikleri ve işlevselliği, MIP sentezinde büyük önem taşımaktadır; çünkü bu unsurlar, kullanılan baskılama yönteminden bağımsız olarak, şablon molekülü ile seçilen fonksiyonel monomerlerin fonksiyonel grupları arasındaki etkileşimleri yönlendirmektedir. Şablon, düşük fiyata büyük miktarlarda kolayca bulunabilmesi, baskılama koşulları altında çözünürlük göstermesi ve hedef analit veya analitlerle iyi çapraz reaktivite gösteren bölgeler oluşturması gibi karakteristik özelliklere sahip olmalıdır (Mohsenzadeh, ve diğerleri, 2024). Bir şablon hakkında sorulması gereken önemli sorular şunlardır:

1. Şablon herhangi bir polimerleşebilir grup içeriyor mu,
2. Şablon, serbest radikal polimerizasyonu potansiyel olarak engelleyebilecek veya yavaşlatabilecek bir işlevsellik içeriyor mu, örneğin bir tiyol grubu veya bir hidrokinon grubu ve
3. Şablon, orta derecede yüksek sıcaklıklarda (örneğin, kimyasal başlatıcı olarak AIBN kullanılıyorsa 60 °C

civarında) veya UV ışınlamasına maruz kaldığında kararlı olacak mı? (Cormack & Elorza, 2004).

MIP sentezinde; pestisitler, amino asitler, steroidler, ilaçlar, peptitler ve şekerler gibi küçük organik moleküller şablon olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Azizi, Shahhoseini, Langille, Akhoondi, & Bottaro, 2021; Teixeira, Reis, Peppas, Gomes, & Domingues, 2021; Zhou, Sheth, Zhou, & Song, 2020). MIP üretim sürecinde kullanılan bazı tipik şablon molekülleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Proteinler ve hücreler gibi daha büyük organik bileşikler için özel baskılama stratejileri önerilmiştir. Daha büyük şablonlar esnek değildir ve baskılama işlemi sırasında iyi tanımlanmış bağlayıcı sorbentlerin üretimine yardımcı olmaz. Bu biyomoleküllerin uzaklaştırılması zordur, yeniden bağlanma aşamasında polimer ağına nüfuz edemezler ve biyomoleküler yapıyı bozarak hedef moleküle karşı daha az seçiciliğe sahip olurlar. Bu sorunların üstesinden gelmek için genellikle biyomoleküler baskılama için yüzey baskılama teknikleri kullanılır (Sajini & Mathew, 2021).

Tablo 1. MIP sentezinde kullanılan tipik şablon molekülleri

Tür	Örnekler
Biyomakromoleküller	Lizozim; adenozin; 3′,5′-siklik monofosfat (cAMP); sığır serum albümini (BSA)
Organik moleküller	Pestisitler: atrazin; 2,4-diklorofenoksiasetik asit; benzimidazol fungisitleri Endokrin bozucu kimyasallar: bisfenol A; östradiol; östron; polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) Patlayıcılar: 2,4,6-trinitrotoluen (TNT) Farmasötikler: tetrasiklin; kinolonlar; propranolol; digoksin; sülfonamidler Amino asitler ve peptitler: tirozin; alanin; tripeptitler; helikal peptitler; sinşona alkaloidleri; peptitlerin N-terminal histidin dizileri Şekerler: D-fruktoz; D-glikoz; D-galaktoz

İyonlar	Pb(II); Sr(II); Hg(II); $CH_3Hg(I)$; Cd(II); Cu(II); Cr(III); Fe(III); Ni(II); UO_2^{2+}; Th(IV); Eu(III); As(III); PO_4^{3-}
Hücreler ve virüsler	Tütün mozaik virüsü; sığır lösemi virüsü; dang virüsü; bağırsak hedefli T

Kaynak: (Sajini & Mathew, 2021)

Çapraz Bağlayıcı Monomerlerin Seçimi

Moleküler olarak baskılanmış polimerlerin tanıma yeteneği ve fiziksel ve kimyasal özellikleri, çapraz bağlanma derecesine ve çapraz bağlayıcının doğasına büyük ölçüde bağlıdır (Muhammad, Nur, Piletska, Yimit, & Piletsky, 2012). MIP'nin polimerizasyon işlemi sırasında, şablon moleküllerinin etrafındaki fonksiyonel monomerleri sabitlemek için bir çapraz bağlayıcı kullanılır ve böylece şablonların ortadan kaldırılmasından sonra bile oldukça sert bir çapraz bağlı polimer oluşturulur. Baskılama işlemi sırasında, çapraz bağlayıcı üç ana işlevi yerine getirir: (i) polimer ağının morfolojisini kontrol etmek (makro gözenekli mi, mikro jel tozu mu yoksa jel tipi mi), (ii) baskılanmış bağlanma bölgesini stabilize etmek ve (iii) polimer ağına mekanik stabilite kazandırmak.

Çapraz bağlayıcının türü ve miktarı, MIP'nin seçiciliği ve bağlanma kapasitesi üzerinde yansıtıcı etkilere sahiptir. Daha az miktarda çapraz bağlayıcı, düşük çapraz bağlanma derecesi nedeniyle kararsız mekanik özelliklere yol açarken, çok yüksek miktarda çapraz bağlayıcı, MIP'nin birim kütlesi başına tanıma bölgelerinin sayısını azaltacaktır. Moleküler baskılama için uygun birçok çapraz bağlayıcı bilinmektedir ve bunlardan bazıları şablon molekülüyle anında kompleks oluşturarak fonksiyonel monomerler gibi davranabilmektedir. Moleküler baskılama ile uyumlu çok sayıda çapraz bağlayıcı bilinmektedir; bunların birkaçı aynı anda şablonla kompleks oluşturarak işlevsel monomerler gibi davranabilir. Birkaç bilinen çapraz bağlayıcının kimyasal yapıları Tablo 2'de gösterilmiştir (Cormack & Elorza, 2004; Sajini & Mathew, 2021).

Tablo 2. MIP sentezi için kullanılan bazı çapraz bağlayıcı moleküller

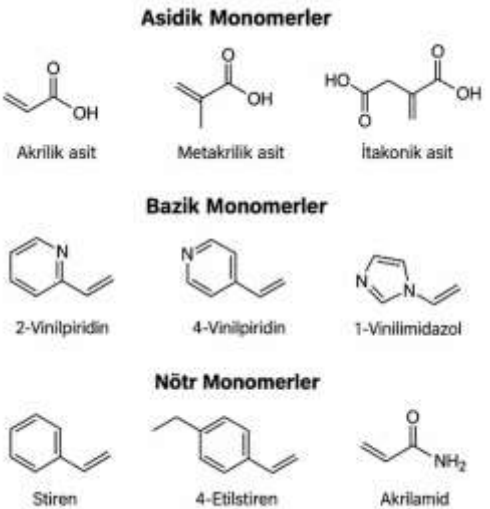
Örnekler
p-Divinilbenzen (DVB)
Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA)
Tetrametilen dimetakrilat (TDMA)
N,N-Metilen bisakrilamid (MDAA)
1,4-Fenilen diakrilamid
N,N-Etilen bismetakrilamit
N,N-Heksametilen bismetakrilamit
Pentaeritritol triakrilat (PETRA)
1,4-Diakriloil piperazin (DAP)
2,6-Bisakriloilamidopiridin
3-Diizopropenil benzen (DIP)

Kaynak: (Cormack & Elorza, 2004)

Fonksiyonel Monomerlerin Seçimi

Moleküler baskılanmış polimerlerin (MIP) sentez başarısını belirleyen en kritik bileşenlerden biri fonksiyonel monomerlerdir. Fonksiyonel monomerler, moleküler baskılama teknolojisinde bağlanma etkileşimlerinin kurulması ve meydana gelen polimerin bağlanma bölgelerinin afinitesi üzerinde doğrudan belirleyicidir. Ön-polimerizasyon aşamasında, fonksiyonel monomerler şablon moleküller ile etkileşime girer. Bu aşamada kararlı bir şablon–monomer kompleksinin oluşması, baskılama işleminin başarısı açısından hayati önem taşır (Hasanah, Safitri, Zulfa, Neli, & Rahayu, 2021). Genel kabul gören yaklaşıma göre; şablon ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşim ne kadar kuvvetli olursa, polimerizasyon öncesi oluşan kompleks o derece kararlı olmakta ve bu durum elde edilen polimerin baskılama verimini doğrudan artırmaktadır (Sánchez-González, ve diğerleri, 2019). En yaygın olarak kullanılan (Şekil 3) üç tip fonksiyonel monomer vardır. Bunlar asidik, bazik ve nötr monomerler olarak sınıflandırılmaktadır.

Şekil 3. Bazı fonksiyonel monomerlerin kimyasal yapıları



Çözücü Seçimi

Çözücü, polimerizasyondaki tüm bileşenleri, yani şablonu, fonksiyonel monomerleri, çapraz bağlayıcıyı ve başlatıcıyı tek bir faza getirme işlevini görür. Bununla birlikte, makro gözenekli polimerlerde gözeneklerin oluşmasından da sorumlu olması bakımından ikinci önemli bir işlevi vardır (Chen, Wang, Lu, Wu, & Li, 2016; Cormack & Elorza, 2004). Çözücüler reaksiyonlar için bir ortam görevi görür ve MIP oluşturmak için gereken belirli bileşenlerden şablon ile fonksiyonel monomer arasındaki ön-polimerizasyon kompleksini de desteklemesi gerekir. Özellikle kovalent olmayan baskılama yaklaşımında çözücünün polaritesi ve protik ya da aprotik karakteri, hidrojen bağları ve iyonik etkileşimler gibi tanıma etkileşimlerinin gücünü etkileyebilir. Bu nedenle düşük polariteli veya apolar organik çözücüler, bazı sistemlerde şablon–monomer etkileşimlerini daha az bozdukları için tercih edilir (Niu, Du, Wu, Yang, & Chen, 2024; Xie, Xiao, Li, Xie, & Li, 2020). MIP yapımında çözücüler, tüm başlangıç malzemeleriyle etkileşime girmeli ve onları çözmelidir, ancak polimerizasyon reaksiyon süreci

sırasında çok fazla müdahale etmemelidir (Anene, Kalfat, Chevalier, & Hbaieb, 2020). Bir MIP'nin sentez sürecinde yüksek bir çözünme değeri kullanıldığında, çözücü moleküler etkileşim bölgesini koruyacak ve monomer ile şablon arasındaki güçlü etkileşimi zayıflatacak, böylece MIP'nin moleküler tanıma yeteneğini nispeten zayıf hale getirecektir.

Sonuç olarak uygun çözücü, bileşenlerin çözünürlüğü, şablon–monomer kompleksinin kararlılığı, hedeflenen gözenek ve hidrojel özellikleri ile uygulama ortamının gereklilikleri birlikte değerlendirilerek seçilmelidir. Sentez ortamı ile şablonun uzaklaştırılmasında veya yeniden bağlanma deneylerinde kullanılan çözücülerin aynı olması zorunlu değildir; her aşamadaki çözücü, ilgili işlemden beklenen işleve göre belirlenmelidir. Son seçim, farklı çözücü koşullarında hazırlanan MIP'lerin bağlanma davranışı ve yapısal özellikleri karşılaştırılarak doğrulanmalıdır.

Moleküler Baskılanmış Hidrojellerin Güncel Uygulama Alanları

Geleneksel Uygulamalar

Moleküler baskılanmış polimerlerin geleneksel uygulamaları başlıca kromatografi ve elektroforez, kimyasal algılama (sensör) ve kataliz alanlarında yoğunlaşmaktadır. Bu uygulamalarda MIP'lerin şablon moleküle özgü tanıma bölgelerinden yararlanılır. Moleküler baskılanmış hidrojeller de benzer tanıma prensibine dayanır, su alarak şişebilen ve esnek bir ağ yapısına sahip olmaları nedeniyle uygulama ortamına göre ayrıca değerlendirilir (Schirhagl, 2014).

Kromatografi, baskılanmış polimerlerin kullanıldığı ilk uygulama alanıdır. Karmaşık karışımların bileşenlerinin ayrılması, analiz ve numune hazırlama sürecinde çok önemli bir adımdır. Nispeten kolay üretilebilmeleri ve kalıplarına karşı yüksek seçiciliğe sahip olmaları nedeniyle, baskılanmış polimerler iyi ayırma malzemeleridir (Yang, Wang, Jiang, Li, & Liu, 2016). MIP'lerin yararlı olduğunun kanıtlandığı ve kromatografi yöntemine benzerlik

gösteren bir diğer ayırma bilimi alanı ise elektroforezdir. ***Elektroforez*** sırasında, analit karışımı, bir elektrik alanı (kromatografideki yerçekimi veya basınç yerine) tarafından sabit bir fazdan geçmeye zorlanır. Kromatografi ve elektroforez arasında (özellikle baskılanmış malzeme gereksinimleri açısından) birçok benzerlik vardır. Hareketli fazın malzemeden geçmesine izin vermek için, malzemenin bir dereceye kadar gözenekli olması gerekir. Ayrıca, bağlanma bölgelerinin yoğunluğu maksimum olmalıdır (Schweitz, Spégel, & Nilsson, 2001). Literatürde, gözenekli yığın polimerlerin sıvı kromatografisinde (HPLC) hemoglobini sığır serum albümininden ayırmak için kullanıldığı (Li, ve diğerleri, 2012) ve öğütülmüş yığın polimerlerin, propranololün enantiyomerlerinin ayrılması gibi uygulamalarda kullanıldığı görülmektedir (Walshe, Garcia, Howarth, Smyth, & Kelly, 1997).

MIP'lerin bir diğer geleneksel kullanım alanı olan ***kimyasal sensör***lerin çalışma prensibi ise hedef analite özgü bağlanma bölgelerinden yararlanılarak analitin seçici biçimde belirlenmesi ilkesine dayanır. Kimyasal sensör uygulamalarında yalnızca tek bir bağlanma olayı gerçekleştiğinden, seçicilik kromatografiye kıyasla daha büyük önem taşır (Kadhem, Gentile, & de Cortalezzi, 2021). Moleküler baskılanmış polimer (MIP) temelli biyosensörler; küçük moleküllerden proteinlere (Schirhagl, Podlipna, Lieberzeit, & Dickert, 2010), virüslere (Jenik, ve diğerleri, 2009) ve hatta bütün hücrelere (Cesewski & Johnson, 2020) kadar farklı hedefler için geliştirilmiştir. Örneğin; Gıda analizinde Cutaia ve arkadaşları, bal örneklerindeki temel furanik aldehitlerin tayini için elektropolimerize polipirol-MIP içeren voltametrik bir sensör geliştirmiş ve sensörü gerçek bal örneklerinde uygulamıştır. Araştırmacılar, sensörün furaldehit ailesinin toplam içeriğini tarama amacıyla belirleme potansiyelini ortaya koymuştur (Cutaia, Prosperi, Zanoni, & Alberti, 2025). Bir başka çalışmada ise atık su örneklerinde Bisfenol A'yı (BPA) seçici olarak tespit edebilen, elde

taşınabilir, kolorimetrik, akıllı telefon tabanlı ve seçici eleman olarak MIP film kullanılan bir sensör sistemi geliştirilmiştir. Böylece sistem, atık sudaki BPA düzeylerinin gerçek zamanlı izlenmesini sağlayarak su arıtma süreçlerinin etkin yönetimini ve çevre ile halk sağlığının korunmasını destekler (Yarynka, ve diğerleri, 2024). Bu örnekler, MIP'lerin hedef analite göre tasarlanabilen tanıma bölgeleri sayesinde çevresel, farmasötik ve gıda analizlerinde kimyasal sensörlerin seçicilik ve saha uygulaması potansiyelini artırabileceğini göstermektedir.

MIP'ler, belirli kimyasal tepkimeleri hızlandıran ***katalitik materyaller*** olarak da kullanılabilir. Katalizörler, tepkime sırasında tüketilmeden kimyasal reaksiyonların hızını artırır; bunu çoğunlukla aktivasyon enerjisini düşürerek gerçekleştirir. Moleküler baskılanmış polimerlerde, reaksiyonun önemli bir ara ürününü tanıyıp kararlı hâle getirebilecek boşluklar oluşturulması, bu polimerlerin katalitik işlev kazanmasını sağlayabilir. Ayrıca baskılanmış boşluklar, işlevsel grupları koruyabilir veya reaksiyona girecek bölgeleri uygun konumda bir araya getirebilir. Bu özellikleri sayesinde MIP'ler, belirli reaksiyonları hızlandırmak üzere tasarlanabilen yapay katalizörler olarak da kullanılabilir (Cieplak, Korol, & Sharma, 2025; He, ve diğerleri, 2023).

Yeni Uygulamalar

Moleküler baskılanmış polimerlerin (MIP) özgün bağlanma özellikleri, bu materyallerin ilaç salımı, kristalizasyon ve hücre kültürü gibi yeni uygulamalarda değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

MIP'lerin biyomedikal alandaki en umut vadeden yeni uygulama alanlarından biri kontrollü ve hedeflenmiş ***ilaç salım sistemleri***dir (Kakkar & Narula, 2022; Yilmaz, ve diğerleri, 2025). Örneğin kansere karşı etkili olduğu bilinen birçok ilaç, ciddi yan etkileri nedeniyle kullanılamaz. Diğer ilaçların vücut sıvılarında

çözünürlüğü çok düşüktür veya bağışıklık sistemi tarafından parçalanır ve bu nedenle ihtiyaç duyulan vücut bölgesine asla ulaşamazlar. İlaç dağıtımı, ilacı bünyesine katabilen, ihtiyaç duyulan bölgeye ulaştırabilen ve orada serbest bırakabilen malzemeler aramaktadır. MIP'ler, bir şablon molekülünü tersine çevrilebilir şekilde bünyesine katabilir. Bu özellik, ilaç dağıtımında oldukça arzu edilen bir özelliktir ve bu da onları bu alan için ilginç adaylar haline getirir (van Nostrum, 2005; Liu & Poma, 2021).

MIP'lerin biyoteknolojik alandaki dikkat çeken uygulamalarından biri de makromoleküllerin ***kristalizasyon*** süreçlerinin tetiklenmesi ve kontrol edilmesidir. Proteinlerin üç boyutlu yapılarının X-ışını kristalografisi ile aydınlatılması, yüksek çözünürlüklü kırınım sağlayabilecek yeterli büyüklükte ve düzenli kristallerin elde edilmesine bağlıdır. Ancak birçok proteinin düzensiz ve esnek yapısı nedeniyle kristallenmesi oldukça zordur. MIP'lerin kristalizasyonu yönlendirme potansiyeli ilk olarak kalsit baskılı polimerlerin, aragonit (kalsiyum karbonatın başka bir polimorfu) büyümesini destekleyen koşullar altında kalsit çekirdeklenmesini indükleyebildiği gösterilmiş (D'Souza, ve diğerleri, 1999), ardından bu yaklaşım biyomakromoleküllere uyarlanmıştır. Saridakis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen öncü çalışmada, hedef proteinler şablon olarak kullanılarak hazırlanan moleküler baskılanmış polimerlerin kristal çekirdeklenmesini (nükleasyon) doğrudan başlattığı ve kristal oluşum hızını kayda değer ölçüde artırdığı kanıtlanmıştır (Saridakis, ve diğerleri, 2011). Böylece yapılan çalışmalarla birlikte MIP'lerin, kristalleştirilmesi zor olan ve daha önce kristal hâle getirilememiş proteinlerde kristal oluşumunu başlatabildiği ve kristal oluşum hızını da önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Reddy, ve diğerleri, 2012).

MIP'lerin biyomedikal alandaki bir diğer umut vadeden yeni uygulaması ise, canlı organizmada doğal antikorların işlevini taklit edebilen ***yapay (biyomimetik) antikorlar*** olarak tasarlanmalarıdır

(Neblea, ve diğerleri, 2025; Tse Sum Bui & Haupt, 2022). Amaç, hastalara verilebilecek ve bağışıklık tepkisinde doğal antikorların yerini alabilecek belirli bir seçiciliğe sahip parçacıklar üretmektir. Bu doğrultudaki ilk öncü çalışmalardan birinde Shea ve grubu, arı zehrinde bulunan ve alyuvarları parçalayan (hemolitik) toksik bir peptit olan melittini hedef alan akrilamid esaslı baskılanmış nanopartiküller tasarlamıştır (Hoshino, ve diğerleri, 2009). Araştırmacılar, geliştirilen nanopartiküllerin melittine başarıyla bağlanarak bu toksinin alyuvarları parçalamasını engellediğini göstermiş ve böylece MIP parçacıklarının toksik ajanları nötralize edebilen biyomimetik antikorlar olarak kullanılabileceğini laboratuvar ortamında ortaya koymuştur.

Son olarak MIP'lerin yeni uygulama alanlarından biri de ilaç keşfidir (Ye & Haupt, 2004). İlaçların etkisi çoğunlukla belirli biyolojik hedeflere bağlanarak bu hedeflerin işlevlerini uyarmalarına veya baskılamalarına dayanır. Bu nedenle, hedef proteinlerin etkinliğini engelleyebilen inhibitörlerin belirlenmesi, yeni ilaç adaylarının geliştirilmesinde önemli bir adımdır. MIP'ler, bu tür moleküllerin tanınması ve taranması amacıyla araştırılmaktadır. Mosbach ve arkadaşları, bu yaklaşımı hormon öncüllerinin etkin biçimlerine dönüşümünde rol oynayan kallikrein enzimine yönelik inhibitörlerin geliştirilmesinde incelemiştir. Çalışmada, yeni inhibitör yapılarının enzimin aktif bölgesinde kendiliğinden bir araya gelmesinden yararlanılmıştır. Araştırma düzeyindeki bu yaklaşım, moleküler baskılama teknolojisinin potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Yu, Ye, Haupt, & Mosbach, 2002).

Sonuç

Moleküler baskılanmış hidrojeller, hedef moleküllere özgü bağlanma bölgelerini hidrojellerin su alabilen ve esnek ağ yapısıyla

birleştiren işlevsel malzemelerdir. Bu özellikleri, seçici moleküler tanımanın sulu ortamlarda gerçekleştirilmesi ve farklı uygulama gereksinimlerine göre düzenlenebilmesi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Bu bölümde ele alınan tasarım ilkeleri; şablon molekül, fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcı ve çözücü seçiminin bir bütün olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar, moleküler baskılama tekniğinin son yıllarda malzeme türleri ve uygulama alanları bakımından önemli ölçüde çeşitlendiğini göstermektedir. Moleküler baskılama teknolojisinin ayırma, kimyasal algılama ve kataliz gibi geleneksel uygulamaların yanı sıra kontrollü ilaç salımı, protein kristalizasyonu, biyomimetik antikor geliştirme ve ilaç keşfi gibi alanlarda da değerlendirildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, moleküler baskılanmış hidrojeller seçici tanıma ve bağlanma gerektiren uygulamalar için geliştirilmeye açık bir malzeme platformudur. Bu potansiyelin uygulamaya dönüştürülebilmesi için seçicilik, bağlanma kapasitesi, tekrar kullanılabilirlik ve yapısal kararlılığın gerçek kullanım koşullarında doğrulanması; biyomedikal uygulamalarda ise biyouyumluluk, toksisite ve kullanım amacına göre biyobozunurluğun değerlendirilmesi gerekmektedir. Tasarım, sentez ve performans değerlendirmesinin birlikte yürütülmesi, bu malzemelerin güvenilir ve amaca uygun sistemlere dönüştürülmesinde belirleyici olacaktır.

Kaynakça

Anene, A., Kalfat, R., Chevalier, Y., & Hbaieb, S. (2020). Design of Molecularly Imprinted Polymeric Materials: The Crucial Choice of Functional Monomers. *Chemistry Africa, 3*(3), 769-781. doi:10.1007/s42250-020-00180-1

Ansari, S. (2017). Combination of molecularly imprinted polymers and carbon nanomaterials as a versatile biosensing tool in sample analysis: Recent applications and challenges. *Trends in Analytical Chemistry, 93*, 134-151. doi:10.1016/j.trac.2017.05.015

Arshady, R., & Mosbach, K. (1981). Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Makromol Chem, 182*, 687-692.

Azizi, A., Shahhoseini, F., Langille, E., Akhoondi, R., & Bottaro, C. (2021, 12). Micro-gel thin film molecularly imprinted polymer coating for extraction of organophosphorus pesticides from water and beverage samples. *Analytica Chimica Acta, 1187*, 339135. doi:10.1016/J.ACA.2021.339135

Cesewski, E., & Johnson, B. (2020). Electrochemical biosensors for pathogen detection. *Biosensors and Bioelectronics, 159*(112214). doi:10.1016/J.BIOS.2020.112214

Chen, L., Wang, X., Lu, W., Wu, X., & Li, J. (2016). Molecular imprinting: perspectives and applications. *Chem Soc Rev, 45*(8), 2137-2211. doi:10.1039/c6cs00061d

Cieplak, M., Korol, D., & Sharma, P. (2025). Molecularly Imprinted. *ACS Applied Materials & Interfaces, 17*(51), 68815-68840. doi:10.1021/ACSAMI.5C14646

Cormack, P., & Elorza, A. (2004). Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 804*(1), 173-182. doi:10.1016/j.jchromb.2004.02.013

Cutaia, A., Prosperi, S., Zanoni, C., & Alberti, G. (2025). Molecularly imprinted polypyrrole-based electrochemical sensor for furaldehydes determination in Italian honey samples. *Scientific Reports, 15*(1), 19293. doi:10.1038/s41598-025-04802-x

Dong, C., Shi, H., Han, Y., Yang, Y., Wang, R., & Men, J. (2021). Molecularly imprinted polymers by the surface imprinting technique. *European Polymer Journal, 145*(110231). doi:10.1016/j.eurpolymj.2020.110231

D'Souza, S., Alexander, C., Carr, S., Waller, A., Whitcombe, M., & Vulfson, E. (1999). Directed nucleation of calcite at a crystal-imprinted polymer surface. *Nature, 398*(6725), 312-316. doi:10.1038/18636

Gavrila, A., Ionita, M., & Toader, G. (2025). Recent Advances in Molecularly Imprinted Polymers and Emerging Polymeric Technologies for Hazardous Compounds. *Polymers (Basel), 17*(8). doi:10.3390/polym17081092

Hasanah, A., Safitri, N., Zulfa, A., Neli, N., & Rahayu, D. (2021). Factors Affecting Preparation of Molecularly Imprinted Polymer and Methods on Finding Template-Monomer Interaction as the Key of Selective Properties of the Materials. *Molecules, 26*(18). doi:10.3390/molecules26185612

He, D., Li, T., Dai, X., Liu, S., Cui, X., & Shi, F. (2023). Construction of Highly Active and Selective Molecular Imprinting Catalyst for Hydrogenation. *Journal of the American*

Chemical Society, 145(38), 20813-20824. doi:10.1021/JACS.3C04576

Hoshino, Y., Urakami, T., Kodama, T., Koide, H., Oku, N., Okahata, Y., & Shea, K. (2009). Design of Synthetic Polymer Nanoparticles that Capture and Neutralize a Toxic Peptide. *Small, 5*(13), 1562-1568. doi:10.1002/SMLL.200900186

Jenik, M., Schirhagl, R., Schirk, C., Hayden, O., Lieberzeit, P., Blaas, D., . . . Dickert, F. (2009). Sensing Picornaviruses Using Molecular Imprinting Techniques on a Quartz Crystal Microbalance. *Analytical Chemistry, 81*(13), 5320-5326. doi:10.1021/AC8019569

Kadhem, A., Gentile, G., & de Cortalezzi, M. (2021). Molecularly Imprinted Polymers (MIPs) in Sensors for Environmental and Biomedical Applications: A Review. *Molecules, 26*(20), 6233. doi:10.3390/MOLECULES26206233

Kakkar, V., & Narula, P. (2022). Role of molecularly imprinted hydrogels in drug delivery - A current perspective. *Int J Pharm, 625*, 121883. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121883

Kapase, S., Jadhav, S., Peralta, M., & Carlos, L. (2025). Molecularly Imprinted Polymers (MIPs): Synthesis, Applications and Recent Advances in Water Remediation. *ACS Applied Polymer Materials, 7*(16), 10358-10394. doi:10.1021/acsapm.5c02039

Li, X., Bai, L., Wang, H., Wang, J., Huang, Y., & Liu, Z. (2012). Preparation and characterization of enrofloxacin-imprinted monolith prepared with crowding agents. *Journal of Chromatography A, 1251*, 141-147. doi:10.1016/J.CHROMA.2012.06.050

Liu, R., & Poma, A. (2021). Advances in Molecularly Imprinted Polymers as Drug Delivery Systems. *Molecules, 26*(12), 3589. doi:10.3390/MOLECULES26123589

Mohsenzadeh, E., Ratautaite, V., Brazys, E., Ramanavicius, S., Zukauskas, S., Plausinaitis, D., & Ramanavicius, A. (2024). Design of molecularly imprinted polymers (MIP) using computational methods: A review of strategies and approaches. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 14*(3), e1713. doi:10.1002/WCMS.1713;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Muhammad, T., Nur, Z., Piletska, E., Yimit, O., & Piletsky, S. (2012). Rational design of molecularly imprinted polymer: the choice of cross-linker. *Analyst, 137*(11), 2623-2628. doi:10.1039/c2an35228a

Neblea, I., Iordache, T., Sarbu, A., Chiriac, A., Gavrila, A., Trica, B., . . . Zaharia, A. (2025). Biomimetic Molecularly. *ACS Applied Bio Materials, 8*(3), 2215-2228. doi:10.1021/ACSABM.4C01757

Niu, J., Du, M., Wu, W., Yang, J., & Chen, Q. (2024). Advances in the selection of functional monomers for molecularly imprinted polymers: A review. *J Sep Sci, 47*(16), e2400353. doi:10.1002/jssc.202400353

Polyakov, M. (1931). Adsorption properties and structure of silica gel. *Zhurnal Fizicheskoi Khimii, 2*, 799-805.

Reddy, S., Phan, Q., El-Sharif, H., Govada, L., Stevenson, D., & Chayen, N. (2012). Protein Crystallization and Biosensor Applications of Hydrogel-Based Molecularly Imprinted Polymers. *Biomacromolecules, 13*(12), 3959-3965. doi:10.1021/BM301189F

Sajini, T., & Mathew, B. (2021). A brief overview of molecularly imprinted polymers: Highlighting computational design, nano and photo-responsive imprinting. *Talanta Open, 4*(100072). doi:10.1016/j.talo.2021.100072

Sajini, T., Gigimol, M. G., & Mathew, B. (2019). A brief overview of molecularly imprinted polymers supported on titanium dioxide matrices. *Materials Today Chemistry, 11*, 283-295. doi:10.1016/j.mtchem.2018.11.010

Sánchez-González, J., Peña-Gallego, Á., Sanmartín, J., Bermejo, A., Bermejo-Barrera, P., & Moreda-Piñeiro, A. (2019). NMR spectroscopy for assessing cocaine-functional monomer interactions when preparing molecularly imprinted polymers. *Microchemical Journal, 147*, 813-817. doi:10.1016/j.microc.2019.03.088

Saridakis, E., Khurshid, S., Govada, L., Phan, Q., Hawkins, D., Crichlow, G., . . . Chayen, N. (2011). Protein crystallization facilitated by molecularly imprinted polymers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*(27), 11081-11086. doi:10.1073/PNAS.1016539108

Schirhagl, R. (2014). Bioapplications for molecularly imprinted polymers. *Analytical Chemistry, 86*(1), 250-261. doi:10.1021/ac401251j

Schirhagl, R., Podlipna, D., Lieberzeit, P., & Dickert, F. (2010). Comparing biomimetic and biological receptors for insulin sensing. *Chemical Communications, 46*(18), 3128-3130. doi:10.1039/C000936A

Schweitz, L., Spégel, P., & Nilsson, S. (2001). Approaches to molecular imprinting based selectivity in capillary electrochromatography. *Electrophoresis, 22*(19), 4053-4063.

doi:10.1002/1522-2683(200111)22:19<4053::AID-ELPS4053>3.0.CO;2-H

Teixeira, S., Reis, R., Peppas, N., Gomes, M., & Domingues, R. (2021). Epitope-imprinted polymers: Design principles of synthetic binding partners for natural biomacromolecules. *Science Advances, 7*(44). doi:10.1126/SCIADV.ABI9884;WEBSITE:WEBSITE:AAAS-SITE;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:SCIADV;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Tse Sum Bui, B., & Haupt, K. (2022). Molecularly Imprinted Polymer Hydrogel Nanoparticles: Synthetic Antibodies for Cancer Diagnosis and Therapy. *Chembiochem, 23*(8), e202100598. doi:10.1002/cbic.202100598

Turiel, E., & Esteban, A. (2020). Molecularly imprinted polymers. *Handbooks in Separation Science, Solid-Phase Extraction* (s. 215-233). içinde doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816906-3.00008-X

van Nostrum, C. (2005). Molecular imprinting: A new tool for drug innovation. *Drug Discovery Today: Technologies, 2*(1), 119-124. doi:10.1016/J.DDTEC.2005.05.004

Vasapollo, G., Sole, R., Mergola, L., Lazzoi, M., Scardino, A., Scorrano, S., & Mele, G. (2011). Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective. *International Journal of Molecular Sciences, 12*(9), 5908-5945. doi:10.3390/IJMS12095908

Walshe, M., Garcia, E., Howarth, J., Smyth, M., & Kelly, M. (1997). Separation of the Enantiomers of Propranolol by Incorporation of Molecularly Imprinted Polymer Particles as

Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis. *Analytical Communications, 34*(4), 119-122. doi:10.1039/A701250K

Whitcombe, M., Rodriguez, M., Villar, P., & Vulfson, E. (1995). A New Method for the Introduction of Recognition Site Functionality into Polymers Prepared by Molecular Imprinting: Synthesis and Characterization of Polymeric Receptors for Cholesterol. *Journal of the American Chemical Society, 117*(27), 7105-7111. doi:https://doi.org/10.1021/ja00132a010

Włoch, M., & Datta, J. (2019). Synthesis and polymerisation techniques of molecularly imprinted polymers. *Comprehensive Analytical Chemistry, 86*, 17-40. doi:10.1016/BS.COAC.2019.05.011

Wulff, G., & Sarhan, A. (1972). The Use of Polymers with Enzyme-Analogous Structures for the Resolution of Racemates. *Angewandte Chemie International Edition, 11*, 341-344.

Xie, L., Xiao, N., Li, L., Xie, X., & Li, Y. (2020). Theoretical Insight into the Interaction between Chloramphenicol and Functional Monomer (Methacrylic Acid) in Molecularly Imprinted Polymers. *International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol. 21, Page 4139, 21*(11), 4139. doi:10.3390/IJMS21114139

Yang, S., Wang, Y., Jiang, Y., Li, S., & Liu, W. (2016). Molecularly Imprinted Polymers for the Identification and Separation of Chiral Drugs and Biomolecules. *Polymers, 8*(6), 216. doi:10.3390/POLYM8060216

Yarynka, D., Honcharenko, A., Gorbach, L., Piletska, E., Piletsky, S., Brovko, O., & Sergeyeva, T. (2024). Validation of a smartphone-compatible MIP-based sensor for bisphenol A determination in wastewater samples. *Analytical and*

Bioanalytical Chemistry, 416(29), 7121-7129. doi:10.1007/S00216-024-05616-Y

Ye, L., & Haupt, K. (2004). Molecularly imprinted polymers as antibody and receptor mimics for assays, sensors and drug discovery. *Analytical and Bioanalytical Chemistry, 378*(8), 1887-1897. doi:10.1007/S00216-003-2450-8

Yilmaz, E., Küçük, B., Aslan, Y., Erdem, Ö., Saylan, Y., Inci, F., & Denizli, A. (2025). Theranostic advances and the role of molecular imprinting in disease management. *iScience, 28*(4). doi:10.1016/J.ISCI.2025.112186

Yu, Y., Ye, L., Haupt, K., & Mosbach, K. (2002). Formation of a Class of Enzyme Inhibitors (Drugs), Including a Chiral Compound, by Using Imprinted Polymers or Biomolecules as Molecular-Scale Reaction Vessels. *Angew. Chem. Int. Ed., 41*(23). doi:https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021202)41:23<4459::AID-ANIE4459>3.0.CO;2-2

Zahedi, P., Ziaee, M., Abdouss, M., Farazin, A., & Mizaikoff, B. (2016). Biomacromolecule template-based molecularly imprinted polymers with an emphasis on their synthesis strategies: a review. *Polymers for Advanced Technologies, 27*(9), 1124-1142. doi:10.1002/pat.3754

Zhou, J., Sheth, S., Zhou, H., & Song, Q. (2020). Highly selective detection of l-Phenylalanine by molecularly imprinted polymers coated Au nanoparticles via surface-enhanced Raman scattering. *Talanta, 211*, 120745. doi:10.1016/J.TALANTA.2020.120745

BÖLÜM 3

TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERDE BİYOAKTİF BİLEŞİKLER

NACİYE İREM YİKRİK[1]

AHMET ORAL SARIOĞLU [2]

Giriş

Tıbbi ve aromatik bitkiler, sahip oldukları kimyasal çeşitlilik ve biyolojik açıdan önemli doğal bileşikleri nedeniyle farmasötik araştırmalar, gıda teknolojisi, kozmetik endüstrisi ve biyoteknoloji alanlarında önemli bir doğal kaynak grubunu oluşturmaktadır. Bitkilerin farklı organlarında sentezlenen ve biriktirilen doğal bileşikler; bitkinin büyüme ve gelişme süreçlerinin düzenlenmesinde, çevresel streslere yanıtında ve diğer canlılarla etkileşimlerinde çeşitli işlevler üstlenmektedir. Bu bileşiklerin kimyasal yapılarının, biyosentetik kökenlerinin ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi, bitkisel kaynakların bilimsel temelde

[1]Öğr. Gör. Gaziantep Üniversitesi, Nizip Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, ORCID: 0000-0002-6426-9610
[2]Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi, Naci Topçuoğlu Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojisi Bölümü, ORCID: 0000-0001-7787-7968

değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (Yan & Kljakić, 2023) .

Biyoaktif bileşikler, belirli biyolojik sistemler veya süreçler üzerinde ölçülebilir bir etki oluşturabilen doğal ya da sentetik molekülleri kapsayan geniş bir kavramdır. Tıbbi ve aromatik bitkiler bağlamında bu kavram, başta fenolik bileşikler, flavonoidler, terpenler, terpenoidler, alkaloidler, saponinler ve çeşitli glikozitler olmak üzere farklı kimyasal sınıflara ait bitkisel bileşikleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Söz konusu bileşikler kimyasal yapı, çözünürlük, uçuculuk, kararlılık ve biyolojik etki bakımından önemli farklılıklar göstermektedir. Bu çeşitlilik, bitkisel materyallerin yalnızca tür düzeyinde tanımlanmasını değil, aynı zamanda kimyasal bileşimlerinin ayrıntılı olarak karakterize edilmesini de gerekli kılmaktadır (Muyumba et al., 2021) .

Biyoaktif bileşiklerin biyosentezi, bitkilerin genetik özellikleri ve metabolik süreçlerinin yanı sıra ışık, sıcaklık, su durumu, toprak özellikleri ve biyotik stresler gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle aynı bitki türünün farklı genotiplerinde ve yetiştirme koşullarında kimyasal bileşim değişiklik gösterebilmektedir. Geleneksel yetiştirme uygulamalarının yanı sıra bitki doku kültürü, elisitör uygulamaları ve moleküler biyoteknoloji yöntemleri, hedef bileşiklerin biyosentez mekanizmalarının anlaşılması ve üretimlerinin iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Kumar & S. Singh, 2023). Biyoaktif bileşiklerin araştırılması; uygun ekstraksiyon ve izolasyon yöntemlerinin seçilmesini, kimyasal bileşenlerin güvenilir analitik tekniklerle tanımlanmasını ve biyolojik aktivitelerin geçerli deneysel yöntemlerle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Kromatografik ve spektroskopik teknikler, bitkisel ekstraktların kimyasal profillerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, bitkisel ürünlerin kalite kontrolünde doğru bitki

materyalinin tanımlanması, kimyasal profilin değerlendirilmesi ve olası kontaminantların belirlenmesi önem taşımaktadır (Muyumba et al., 2021; World Health Organization, 2011). Biyoaktif bileşiklerin biyolojik aktiviteleri değerlendirilirken deneysel bulguların kanıt düzeyi dikkate alınmalıdır. Laboratuvar ortamında gözlenen bir etkinlik, doğrudan insanlarda klinik yarar sağlandığını göstermemektedir. Bu nedenle biyoyararlanım, metabolizma, doz, toksikolojik özellikler ve güvenlilik gibi unsurların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu bölümün amacı, tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan başlıca biyoaktif bileşik sınıflarını kimyasal özellikleri ve biyosentetik kökenleri açısından incelemek; bileşiklerin oluşumunu ve birikimini etkileyen faktörleri açıklamak; ekstraksiyon, izolasyon ve analitik karakterizasyon yöntemleri ile biyolojik aktivitelerini değerlendirmek ve modern biyoteknolojik yaklaşımlar, güvenlilik ve standardizasyon konularını bütüncül bir çerçevede ele almaktır.

Tıbbi ve Aromatik Bitkilerde Biyoaktif Bileşiklerin Oluşumu ve Biyosentezi

Tıbbi ve aromatik bitkiler, farklı kimyasal yapılara ve biyolojik özelliklere sahip çok sayıda doğal bileşiği sentezleyebilen önemli bitkisel kaynaklardır. Bu bitkilerde bulunan fenolik bileşikler, terpenoidler, alkaloidler, saponinler ve çeşitli glikozitler, bitkilerin metabolik faaliyetleri sonucunda oluşmaktadır. Biyoaktif bileşiklerin sentezi, bitkinin genetik yapısı ve fizyolojik özellikleriyle ilişkili olmakla birlikte gelişim dönemi, çevresel koşullar ve stres faktörleri tarafından da düzenlenmektedir. Bu nedenle tıbbi ve aromatik bitkilerde biyoaktif bileşiklerin oluşumunun anlaşılması, hem bitkisel materyalin kimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi hem de hedef bileşiklerin üretiminin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (Kumar & S. Singh, 2023; Ramawat & Merillon, 2008).

Bitkilerde biyoaktif bileşiklerin oluşumu, primer metabolizma ile özelleşmiş metabolizma arasındaki biyokimyasal ilişkiye dayanmaktadır. Primer metabolizma; fotosentez, solunum, karbonhidrat, amino asit, protein ve lipid sentezi gibi temel yaşamsal süreçleri kapsarken, özelleşmiş metabolizma bitkinin savunma mekanizmaları, çevresel koşullara uyumu ve diğer organizmalarla etkileşimlerinde görev alan çeşitli bileşiklerin sentezini içermektedir. Geleneksel olarak sekonder metabolitler şeklinde tanımlanan bu bileşikler, günümüzde bitki fizyolojisindeki işlevlerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte özelleşmiş metabolitler olarak da adlandırılmaktadır. Bu metabolitlerin biyosentezinde kullanılan karbon iskeletleri ve öncül moleküller büyük ölçüde primer metabolik yollardan sağlanmaktadır (Kumar & S. Singh, 2023; Shi et al., 2024).

Aromatik bitkilerin karakteristik koku özelliklerinin oluşumunda önemli rol oynayan terpen ve terpenoidlerin biyosentezi ise başlıca mevalonat (MVA) ve metileritritol fosfat (MEP) yolları üzerinden gerçekleşmektedir. Bu yollar aracılığıyla oluşan izopentenil difosfat (IPP) ve dimetilallil difosfat (DMAPP), terpenoidlerin temel beş karbonlu öncüllerini oluşturmaktadır. MVA yolu ağırlıklı olarak sitozolde, MEP yolu ise plastidlerde gerçekleşmekte olup iki yol arasında metabolik düzeyde etkileşim bulunmaktadır. Bu öncüllerden geranil difosfat (GPP), farnesil difosfat (FPP) ve geranilgeranil difosfat (GGPP) gibi ara ürünler sentezlenmekte; söz konusu ara ürünler farklı terpenoid gruplarının oluşumunda kullanılmaktadır. Terpen sentazlar ve diğer modifiye edici enzimler, oluşan bileşiklerin kimyasal çeşitliliğini belirleyen temel unsurlar arasındadır. Terpenoid biyosentezinin tıbbi ve aromatik bitkilerdeki önemli örnekleri, uçucu yağ içeren türlerde görülmektedir. *Mentha* türlerinde mentol ve menton, *Lavandula* türlerinde linalool ve linalil asetat, *Thymus* ve *Origanum* türlerinde

ise timol ve karvakrol gibi bileşikler karakteristik uçucu yağ profillerinin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu bileşiklerin sentezi ve birikimi, bitki türüne ve kemotipine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Özellikle Lamiaceae familyasına ait birçok aromatik bitkide uçucu yağ bileşenlerinin üretimi ve depolanması, yaprak ve çiçek yüzeylerinde bulunan salgı tüyleriyle ilişkilidir. Bu nedenle uçucu yağ bileşenlerinin oluşumu değerlendirilirken biyosentetik yolların yanı sıra salgı yapılarının gelişimi ve metabolitlerin hücresel dağılımı da dikkate alınmalıdır (Bergman et al., 2024).

Tıbbi bitkilerde önemli bir diğer biyoaktif bileşik grubu olan alkaloidlerin biyosentezi ise çoğunlukla amino asit metabolizmasıyla ilişkilidir. Ornitin, lizin, tirozin ve triptofan gibi amino asitler, farklı alkaloid gruplarının oluşumunda öncül moleküller olarak görev yapmaktadır. Bu öncüller çeşitli dekarboksilasyon, oksidasyon, metilasyon ve halkalaşma reaksiyonları sonucunda farklı alkaloid yapılarına dönüştürülmektedir. Örneğin *Papaver somniferum* L. bitkisinde bulunan benzilizokinolin alkaloidleri tirozin türevli metabolik yollarla sentezlenirken, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don bitkisindeki monoterpen indol alkaloidleri triptofan kökenli bileşiklerle terpenoid öncüllerin birleşmesini içeren biyosentetik süreçler sonucunda oluşmaktadır. Bu örnekler, tıbbi bitkilerde biyoaktif bileşiklerin oluşumunun farklı metabolik yollar arasındaki etkileşimlerle gerçekleşebildiğini göstermektedir (Liu et al., 2023; Shi et al., 2024).

Tıbbi ve aromatik bitkilerde biyoaktif bileşiklerin biyosentezi, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkisi altında düzenlenmektedir. Biyosentetik enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonu, transkripsiyon faktörleri, bitkisel hormonlar ve hücresel sinyal mekanizmaları metabolit üretiminde önemli rol

oynamaktadır. Özellikle ışığın, fenolik bileşikler, terpenoidler ve alkaloidlerin biyosentezinde görev alan genlerin düzenlenmesini etkilediği; bu etkinin transkripsiyonel, transkripsiyon sonrası ve translasyon sonrası mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebildiği bildirilmektedir (Liu et al., 2023). Bunun yanında sıcaklık, su durumu, mineral beslenme, biyotik stres ve gelişim dönemi gibi faktörler de metabolit miktarını ve bileşim profilini değiştirebilmektedir. Ancak çevresel streslerin etkisi bitki türüne, genotipe, stresin şiddetine ve süresine göre farklılık gösterdiğinden, her stres koşulunun biyoaktif bileşik üretimini artırdığı söylenemez. Biyoaktif bileşiklerin biyosentetik mekanizmalarının anlaşılması, tıbbi ve aromatik bitkilerde hedef metabolitlerin üretimini artırmaya yönelik biyoteknolojik uygulamalara da temel oluşturmaktadır. Bitki doku ve hücre kültürleri, saçak kök kültürleri, elisitör uygulamaları, metabolik mühendislik ve gen düzenleme yöntemleri bu amaçla araştırılan yaklaşımlar arasındadır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizlerin birlikte kullanılması, hedef bileşiklerin sentezinde görev alan genlerin, enzimlerin ve metabolik ağların daha ayrıntılı biçimde ortaya konulmasına olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşımlar, özellikle doğal kaynaklarda düşük miktarlarda bulunan veya üretimi çevresel koşullardan önemli ölçüde etkilenen bileşiklerin kontrollü üretimi açısından potansiyel taşımaktadır (Kumar & S. Singh, 2023; Shi et al., 2024).

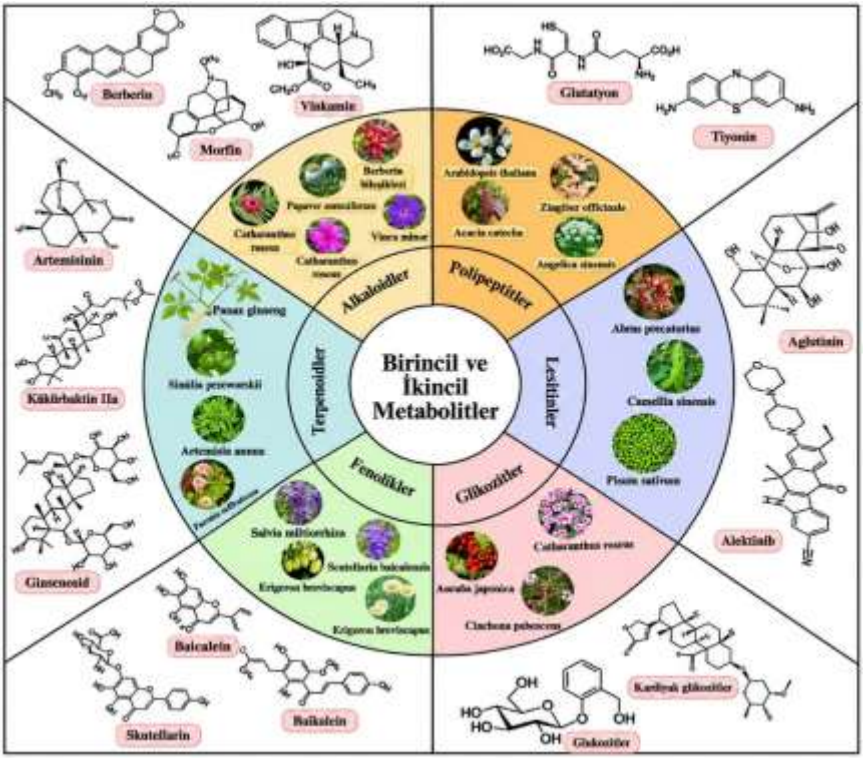
Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerde biyoaktif bileşiklerin oluşumu, primer metabolizmadan sağlanan öncül moleküllerin farklı biyosentetik yollar aracılığıyla dönüştürülmesine dayanmaktadır. Fenolik bileşikler, terpenoidler, alkaloidler ve diğer özelleşmiş metabolitlerin sentezi; enzimatik reaksiyonlar, genetik düzenleme mekanizmaları ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Bu süreçlerin anlaşılması, tıbbi ve aromatik bitkilerin kimyasal çeşitliliğinin açıklanması, hedef

bileşiklerin üretiminin geliştirilmesi ve bitkisel kaynakların sürdürülebilir biçimde değerlendirilmesi bakımından önem taşımaktadır.

Biyoaktif Bileşiklerin Sınıflandırılması ve Kimyasal Özellikleri

Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan biyoaktif bileşikler, kimyasal yapıları, biyosentetik kökenleri ve fizikokimyasal özellikleri bakımından oldukça geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Bu bileşiklerin sınıflandırılmasında moleküler iskelet, fonksiyonel gruplar, azot veya kükürt gibi heteroatomların varlığı ve glikozit bağları gibi yapısal özellikler dikkate alınmaktadır. Başlıca gruplar fenolik bileşikler, terpenler ve terpenoidler, alkaloidler, saponinler ve diğer glikozitler ile kükürt içeren bileşiklerden oluşmaktadır. Ancak bu gruplar her zaman birbirinden kesin sınırlarla ayrılmamaktadır. Örneğin saponinler glikozit yapısında olmakla birlikte aglikonlarının kimyasal özelliklerine göre triterpenoid veya steroidal bileşikler arasında da değerlendirilebilmektedir (Jolly et al., 2024; Ramawat & Merillon, 2008; Tang et al., 2024).

Biyoaktif bileşiklerin kimyasal özellikleri, bitkisel materyalden elde edilme yöntemlerini, analitik tekniklerle belirlenmelerini ve farklı ortamlardaki kararlılıklarını doğrudan etkilemektedir. Molekülün polaritesi, molekül ağırlığı, hidrojen bağı oluşturma kapasitesi, iyonlaşma davranışı ve uçuculuğu, ekstraksiyon çözücülerinin ve analiz koşullarının seçiminde belirleyici olmaktadır. Dolayısıyla biyoaktif bileşiklerin kimyasal sınıflandırılması, yalnızca yapısal benzerliklerin ortaya konulması açısından değil, tıbbi ve aromatik bitkilerin bilimsel ve teknolojik değerlendirilmesi bakımından da önem taşımaktadır.



Şekil 1. *Tıbbi bitkilerden elde edilen biyoaktif ikincil metabolitlerin, biyosentetik kökenlerine göre ayrıntılı bir şekilde sınıflandırılmış temsili kimyasal yapıları (El-Saadony et al., 2025) .*

Fenolik bileşikler, yapılarında en az bir aromatik halkaya doğrudan bağlı hidroksil grubu bulunduran, bitkilerde yaygın olarak görülen doğal bileşiklerdir. Fenolik asitler, flavonoidler, tanenler, stilbenler ve lignanlar bu grubun başlıca alt sınıflarını oluşturmaktadır. Kimyasal çeşitlilikleri; aromatik halka sayısı, hidroksil gruplarının konumu, metoksilasyon, glikozilasyon ve polimerleşme derecesi gibi yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşiklerin polaritesi ve çözünürlüğü, bu fonksiyonel grupların özelliklerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilmektedir. Fenolik asitler genel olarak hidroksibenzoik asit

ve hidroksisinnamik asit türevleri şeklinde sınıflandırılmaktadır. Gallik, protokateşik ve vanilik asit hidroksibenzoik asit türevlerine; kafeik, ferulik, p-kumarik ve sinapik asit ise hidroksisinnamik asit türevlerine örnek olarak gösterilmektedir. Tıbbi ve aromatik bitkilerde önemli bir fenolik bileşik olan rosmarinik asit, özellikle *Salvia*, *Melissa*, *Mentha* ve *Rosmarinus* olarak bilinen *Salvia rosmarinus* türlerinde bulunabilmektedir. Fenolik asitlerin serbest veya esterleşmiş formlarda bulunması, çözünürlüklerini ve kimyasal davranışlarını etkileyebilmektedir.

Flavonoidler, temel olarak iki aromatik halkanın üç karbonlu bir yapı aracılığıyla birbirine bağlandığı C6–C3–C6 karbon iskeletine sahip fenolik bileşiklerdir. Merkezdeki halkanın oksidasyon derecesi, hidroksil gruplarının konumu ve diğer yapısal değişiklikler dikkate alınarak flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavan-3-oller, izoflavonlar ve antosiyanidinler gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Apigenin ve luteolin flavonlara, kersetin ve kemferol flavonollere, naringenin ise flavanonlara örnek olarak verilebilir. Flavonoidlerin önemli bir bölümü bitkilerde glikozit formunda bulunmaktadır. Şeker gruplarının varlığı, molekülün sulu ortamlardaki çözünürlüğünü ve fizikokimyasal özelliklerini değiştirebilmektedir.

Tanenler, proteinler ve diğer makromoleküllerle etkileşime girebilen fenolik bileşiklerdir. Genel olarak hidrolize olabilen tanenler ve kondanse tanenler olmak üzere iki temel grupta incelenmektedir. Hidrolize olabilen tanenler, çoğunlukla şeker çekirdeğine ester bağlarıyla bağlanmış fenolik asit birimleri içerirken kondanse tanenler, flavan-3-ol birimlerinin oligomer veya polimerlerinden oluşmaktadır. Stilbenler arasında resveratrol, lignanlar arasında ise çeşitli fenilpropanoid dimerleri bulunmaktadır. Bu grupların kimyasal özellikleri, moleküler büyüklüklerine ve fonksiyonel grup dağılımlarına bağlı olarak farklılık göstermektedir

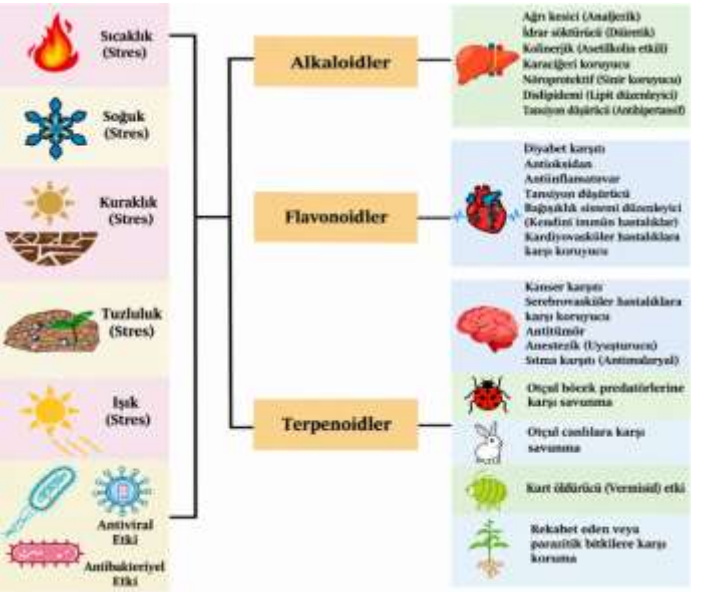
(Ramawat & Merillon, 2008). Fenolik bileşiklerin oksidasyona duyarlılığı, yapılarındaki hidroksil gruplarının sayısı ve konumuyla ilişkilidir. Bununla birlikte fenolik bileşiklerin tamamının aynı çözünürlük veya kararlılık özelliklerine sahip olduğu söylenemez. Ortamın pH değeri, sıcaklık, ışık, oksijen varlığı ve metal iyonlarıyla etkileşimler, farklı fenolik bileşiklerin kimyasal değişimlerini etkileyebilmektedir. Bu özellikler, özellikle ekstraksiyon, depolama ve analitik karakterizasyon süreçlerinde önem taşımaktadır.

Terpenler ve **terpenoidler**, tıbbi ve aromatik bitkilerin uçucu yağlarında ve uçucu olmayan ekstraktlarında yaygın olarak bulunan, yapısal açıdan oldukça çeşitli doğal bileşiklerdir. Terpenler genel olarak hidrokarbon yapısındaki izoprenoid bileşikleri ifade ederken terpenoidler, bu iskeletlerin oksijen içeren veya başka kimyasal değişikliklere uğramış türevlerini de kapsamaktadır. Terpenoidlerin sınıflandırılmasında temel ölçütlerden biri karbon iskeletinin büyüklüğüdür. Buna göre hemiterpenler (C5), monoterpenler (C10), seskiterpenler (C15), diterpenler (C20), sesterterpenler (C25), triterpenler (C30) ve tetraterpenler (C40) şeklinde gruplandırılmaktadır. Bu gösterimler temel karbon iskeletini ifade etmekte olup farklı oksidasyon ve yapısal değişiklikler sonucunda bileşiklerin molekül formülleri değişebilmektedir (Bergman et al., 2024). Mentha türlerinde mentol ve menton, Lavandula türlerinde linalool ve linalil asetat, Thymus ve Origanum türlerinde ise timol ve karvakrol karakteristik monoterpenoid bileşikler arasındadır. Terpenler genel olarak lipofilik özellik gösterirken oksijen içeren fonksiyonel gruplar, terpenoidlerin polaritesini ve kimyasal davranışını değiştirebilmektedir. Özellikle uçucu yağ bileşenlerinin sıcaklık, ışık ve oksijene maruz kalması, bu bileşiklerin oksidasyonuna veya kimyasal dönüşümüne neden olabilmektedir (Bergman et al., 2024).

Alkaloidler, çoğunlukla azot içeren ve farklı kimyasal iskeletlere sahip doğal bileşiklerdir. Yapısal özelliklerine göre indol, izokinolin, tropan, piridin ve kinolizidin alkaloidleri gibi gruplara ayrılmaktadır. *Papaver somniferum* bitkisindeki morfin ve kodein, *Catharanthus roseus* bitkisindeki vinkristin ve vinblastin ile *Atropa belladonna* bitkisindeki atropin, tıbbi bitkilerde bulunan önemli alkaloid örnekleridir. Alkaloidlerin önemli bir bölümü bazik karakter göstermekte ve ortamın pH değerine bağlı olarak farklı iyonlaşma özellikleri sergilemektedir. Serbest baz ve tuz formlarının çözünürlükleri değişebildiğinden, bu özellik alkaloidlerin ekstraksiyonu ve saflaştırılmasında önem taşımaktadır. Bununla birlikte alkaloidlerin kimyasal davranışı, azot atomunun moleküldeki konumuna ve diğer fonksiyonel gruplara bağlı olarak farklılık göstermektedir (Ramawat & Merillon, 2008).

Saponinler, triterpenoid veya **steroidal** yapıda bir **aglikonun şeker zincirleriyle birleşme**si sonucu oluşan **glikozitlerdir**. *Panax ginseng* bitkisindeki ginsenozitler ve *Glycyrrhiza glabra* bitkisindeki glisirizin, bu grubun önemli örnekleri arasında yer almaktadır. Saponinlerin hidrofilik şeker zincirleri ve hidrofobik aglikon içermesi, amfifilik özellik göstermelerini sağlamaktadır. Bu yapısal özellik, bazı saponinlerin sulu ortamlarda köpük oluşturma ve yüzey gerilimini azaltma davranışlarıyla ilişkilidir (El-Saadony et al., 2025; Jolly et al., 2024).

Glikozitler ise şeker bileşeninin farklı kimyasal yapıdaki aglikonlara bağlanmasıyla oluşan geniş bir bileşik grubudur. Fenolik, flavonoid, iridoid ve kardiyak glikozitler bu kapsamda değerlendirilmektedir. Glikozilasyon, bileşiklerin çözünürlüğünü ve kararlılığını etkileyebilirken glikozidik bağların hidrolizi, molekülün kimyasal özelliklerinde değişikliklere neden olabilmektedir (Jolly et al., 2024; Ramawat & Merillon, 2008).



Şekil 2. *Alkaloidlerin, flavonoidlerin ve terpenoidlerin biyotik ve abiyotik streslerde ve insan sağlığındaki işlevleri (Tang et al., 2024).*

Tıbbi ve aromatik bitkilerde başlıca metabolit gruplarının dışında organokükürt bileşikleri, glukozinolatlar ve bazı bitkisel polisakkaritler de bulunmaktadır. Özellikle *Allium sativum* bitkisindeki alliin ve allicin, kükürt içeren bileşiklerin önemli örnekleridir. Brassicaceae familyasındaki bitkilerde bulunan glukozinolatlar ise enzimatik hidroliz sonucunda izotiyosiyanatlar gibi farklı ürünlere dönüşebilmektedir. Bu bileşiklerin kimyasal kararlılıkları, moleküler yapılarına ve ortam koşullarına bağlı olarak değişmektedir (Ramawat & Merillon, 2008).

Bitkisel polisakkaritler ise monosakkarit birimlerinin glikozidik bağlarla birleşmesinden oluşan yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Monosakkarit bileşimi, molekül ağırlığı ve dallanma özellikleri, bu bileşiklerin çözünürlük ve viskozite gibi fizikokimyasal özelliklerini belirlemektedir. Bu kimyasal çeşitlilik,

tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin farklı ekstraksiyon ve analiz yöntemleriyle değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Biyoaktif Bileşiklerin Bitkilerdeki Dağılımı ve Birikimi

Tıbbi ve aromatik bitkilerde biyoaktif bileşiklerin dağılımı ve birikimi, bitki türüne, genetik özelliklere, organ ve doku yapısına, gelişim dönemine ve çevresel koşullara bağlı olarak değişmektedir. Özelleşmiş metabolitler bitkinin bütün organlarında eşit miktarda bulunmamakta; yaprak, çiçek, kök, gövde, tohum ve meyve gibi farklı organlarda değişen miktarlarda birikebilmektedir. Bu farklılıklar, metabolitlerin biyosentezinde görev alan enzimlerin dokuya özgü etkinliği, taşınma süreçleri ve depolama mekanizmalarıyla ilişkilidir (Hazrati et al., 2024; Ramawat & Merillon, 2008). Biyoaktif bileşiklerin birikiminde bitkilerin anatomik yapıları önemli rol oynamaktadır. Özellikle Lamiaceae familyasındaki birçok aromatik bitkide uçucu yağ bileşenleri, yaprak ve çiçek yüzeylerinde bulunan salgı tüylerinde sentezlenmekte ve depolanmaktadır. Bazı bitkilerde ise metabolitler salgı kanalları, salgı boşlukları, süt boruları veya özelleşmiş hücrelerde birikebilmektedir. Örneğin *Mentha*, *Thymus* ve *Salvia* türlerinde salgı tüyleri uçucu yağ bileşenlerinin birikimi açısından önemli yapılardır. Bu nedenle bitki organlarının anatomik özellikleri ve salgı yapılarının yoğunluğu, elde edilebilecek biyoaktif bileşik miktarını etkileyebilmektedir (Gostin & Blidar, 2024). Biyoaktif bileşiklerin miktarı ve bileşimi, aynı türün farklı genotipleri ve kemotipleri arasında da değişiklik gösterebilmektedir. Genetik farklılıklar, biyosentetik enzimlerin etkinliğini ve metabolik yolların düzenlenmesini etkileyerek belirli bileşiklerin daha yüksek veya düşük miktarlarda birikmesine neden olabilmektedir. Bunun yanında bitkinin gelişim dönemi ve hasat zamanı, metabolit içeriğini belirleyen temel faktörler arasındadır. Özellikle vejetatif gelişme,

tomurcuklanma, çiçeklenme ve meyve oluşumu gibi fenolojik dönemlerde biyoaktif bileşiklerin miktarı ve kimyasal profili değişebilmektedir. Bu nedenle hedef bileşiğin en yüksek verim ve uygun kaliteyle elde edilebilmesi için hasat zamanının bitki türüne ve kullanım amacına göre belirlenmesi gerekmektedir (Hazrati et al., 2024).

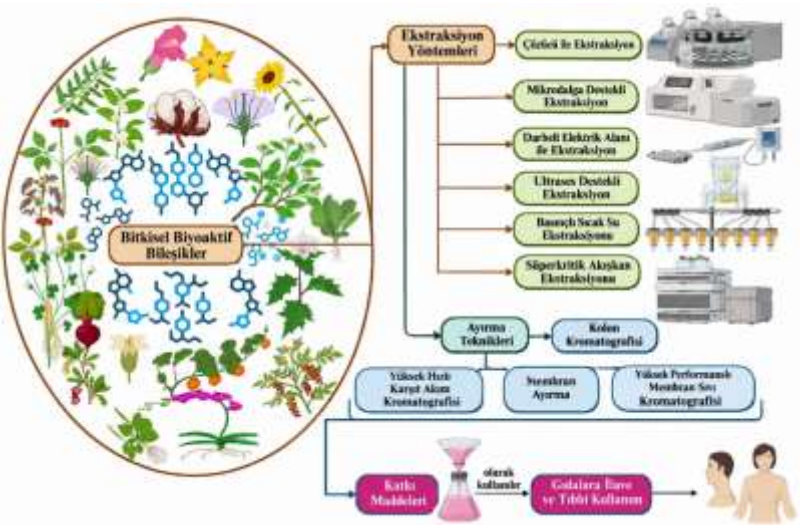
Çevresel faktörler de biyoaktif bileşiklerin birikiminde belirleyici rol oynamaktadır. Işık, sıcaklık, su durumu, toprak özellikleri, mineral beslenme ve tuzluluk gibi abiyotik faktörler, bitkilerin metabolik faaliyetlerini etkileyerek fenolik bileşiklerin, terpenoidlerin ve diğer özelleşmiş metabolitlerin miktarında değişikliklere neden olabilmektedir. Benzer şekilde patojenler, otçullar ve bitkiyle ilişkili mikroorganizmalar gibi biyotik faktörler de savunma mekanizmaları üzerinden metabolit birikimini değiştirebilmektedir. Bununla birlikte çevresel streslerin etkisi her zaman artış yönünde olmamakta; stresin şiddeti, süresi ve bitkinin genetik özelliklerine göre farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Alami et al., 2024; Yu et al., 2024). Biyoaktif bileşiklerin korunması açısından hasat sonrası işlemler de önem taşımaktadır. Kurutma yöntemi, sıcaklık, ışık, oksijen ve depolama süresi, bitkisel materyalin kimyasal bileşimini etkileyebilmektedir. Özellikle uçucu bileşiklerde buharlaşma ve oksidasyon, bazı fenolik bileşiklerde ise enzimatik veya kimyasal dönüşümler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle uygun kurutma ve depolama koşullarının belirlenmesi, hasat sırasında mevcut olan biyoaktif bileşiklerin korunması ve bitkisel materyalin kalitesinin sürdürülebilmesi açısından gereklidir (Nurhaslina et al., 2022).

Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerde biyoaktif bileşiklerin dağılımı ve birikimi, genetik yapı, anatomik özellikler, gelişim dönemi ve çevresel koşulların etkileşimiyle şekillenmektedir. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi, uygun

bitki organının ve hasat zamanının seçilmesine, hedef bileşiklerin veriminin artırılmasına ve bitkisel hammaddelerin standardizasyonuna katkı sağlamaktadır.

Biyoaktif Bileşiklerin Ekstraksiyonu ve İzolasyonu

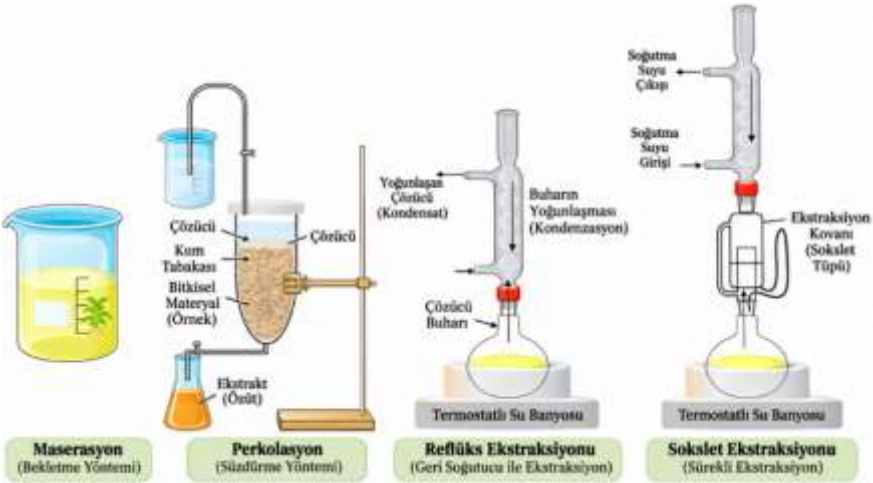
Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan biyoaktif bileşiklerin elde edilmesinde ekstraksiyon ve izolasyon yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. Ekstraksiyon, hedef bileşiklerin bitkisel materyalden uygun çözücü veya fiziksel işlemlerle ayrılmasını sağlarken izolasyon, elde edilen ekstrakttaki bileşiklerin saflaştırılmasını kapsamaktadır. Yöntem seçimi; hedef bileşiğin polaritesi, uçuculuğu, termal kararlılığı ve bitkisel materyalin özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle uygun ekstraksiyon koşullarının belirlenmesi, yalnızca elde edilen ekstrakt miktarını değil, hedef bileşiklerin geri kazanımını ve kimyasal bütünlüğünü de etkilemektedir (Chemat et al., 2012).



Şekil 3. *Gıda katkı maddeleri ve ilaçtaki uygulamalar için bitki yan ürünlerinden biyoaktif bileşikleri izole etmek için yenilikçi ekstraksiyon yöntemleri (El-Saadony et al., 2025)*

Geleneksel Ekstraksiyon Yöntemleri

Geleneksel ekstraksiyon yöntemleri arasında maserasyon, perkolasyon, Soxhlet ekstraksiyonu, Reflü ekstraksiyonu ve distilasyon teknikleri yer almaktadır. Maserasyon, bitkisel materyalin uygun bir çözücü içerisinde belirli süre bekletilmesine dayanırken perkolasyon, çözücünün bitkisel materyal yatağından geçirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Soxhlet yöntemi ise çözücünün buharlaşma ve yoğunlaşma döngüleriyle materyalle tekrarlı temasını sağlamaktadır. Reflü ekstraksiyonu, hammaddedeki aktif bileşenler tamamen ekstrakte edilene kadar uçucu ekstraksiyon çözücüsünü tekrar tekrar ısıtmak ve geri akmak için bir reflü cihazı kullanır. Ekstraksiyon verimliliğini artırırken, büyük miktarda çözücünün uçuculaşma kaybını ve toksik çözücülerin boşaltılmasını önler. Bununla birlikte, bu ekstraksiyon yöntemi, bitki özlerinde veya mutlaklarında bulunan çok sayıda uçucu olmayan aktif bileşen için düşük bir ekstraksiyon verimliliğine sahiptir (Cao et al., 2025). Bu yöntemler fenolik bileşikler, alkaloidler ve diğer uçucu olmayan metabolitlerin elde edilmesinde kullanılabilmekle birlikte işlem süresi, çözücü tüketimi ve sıcaklığa duyarlı bileşiklerin kararlılığı bakımından sınırlılıklar gösterebilmektedir.



Şekil 4. *Dört geleneksel ekstraksiyon tekniği için ekstraksiyon ekipmanının şematik diyagramları (Cao et al., 2025)*

Aromatik bitkilerden uçucu yağ elde edilmesinde ise hidrodistilasyon ve su buharı distilasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrodistilasyonda bitkisel materyal suyla birlikte ısıtılırken su buharı distilasyonunda uçucu bileşikler materyalden geçirilen buharla taşınmaktadır. Her iki yöntemde de uçucu bileşenler yoğunlaştırılarak ayrılmaktadır. Ancak yüksek sıcaklık ve suyla temas, bazı bileşiklerde hidroliz veya kimyasal dönüşümlere yol açabileceğinden elde edilen uçucu yağın bileşimi kullanılan yönteme göre değişebilmektedir (Chemat et al., 2012).

Süperkritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), özellikle uçucu ve lipofilik bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan önemli yöntemlerden biridir. Bu teknikte yaygın olarak tercih edilen karbondioksit, kritik sıcaklık ve basıncın üzerindeki koşullarda sıvı benzeri çözücü yoğunluğu ve gaz benzeri taşınım özellikleri göstermektedir. Süperkritik CO_2, düşük polaritesi nedeniyle terpenler ve diğer lipofilik bileşiklerin ekstraksiyonuna uygunken daha polar bileşiklerin geri kazanımında etanol gibi yardımcı

çözücülerden yararlanılabilmektedir. Basınç, sıcaklık ve yardımcı çözücü oranının ayarlanması, ekstraksiyonun seçiciliğini ve verimini etkileyebilmektedir. Bununla birlikte yüksek ekipman maliyeti ve proses optimizasyonu gereksinimi, yöntemin uygulama koşullarını belirleyen önemli faktörlerdir (El-Saadony et al., 2025).

Basınçlı sıvı ekstraksiyonu ve enzim destekli ekstraksiyon da araştırılan diğer yöntemler arasındadır. Basınçlı sıvı ekstraksiyonunda çözücünün yüksek basınç altında, çoğunlukla yükseltilmiş sıcaklıklarda kullanılması kütle transferini hızlandırabilmektedir. Enzim destekli ekstraksiyonda ise hücre duvarı bileşenlerinin parçalanmasını sağlayan enzimlerden yararlanılmaktadır. Ancak hiçbir ekstraksiyon yöntemi bütün biyoaktif bileşik grupları için eşit derecede uygun değildir; yöntemlerin performansı hedef bileşik ve bitkisel matrise göre değerlendirilmelidir. Ekstraksiyon verimi ve elde edilen ekstraktın kimyasal profili; çözücü polaritesi, sıcaklık, süre, partikül boyutu, katı/çözücü oranı ve ortamın pH değeri gibi değişkenlerden etkilenmektedir. Örneğin su ve etanol gibi polar çözücüler birçok fenolik bileşiğin ekstraksiyonunda kullanılabilirken, düşük polariteli çözücüler bazı lipofilik metabolitler için daha uygun olabilmektedir. Sıcaklığın artırılması çözünürlüğü ve kütle transferini geliştirebilse de ısıya duyarlı bileşiklerin bozunmasına neden olabilir. Bu nedenle ekstraksiyon koşulları belirlenirken toplam ekstrakt veriminin yanında hedef bileşiğin miktarı, saflığı ve kararlılığı da dikkate alınmalıdır (Chemat et al., 2012).

Biyoaktif Bileşiklerin İzolasyonu ve Saflaştırılması

Ekstraksiyon sonucunda elde edilen ürünler çoğunlukla birden fazla bileşik içeren karmaşık karışımlardır. Hedef bileşiklerin ayrılması için sıvı-sıvı ekstraksiyonu, çöktürme, kristallendirme ve çeşitli kromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle kolon kromatografisi, preparatif ince tabaka kromatografisi ve preparatif

yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), doğal bileşiklerin izolasyonunda önemli yer tutmaktadır. Bu yöntemlerde ayrım, bileşiklerin sabit ve hareketli fazlarla farklı düzeylerde etkileşmesine dayanmaktadır. Güncel izolasyon yaklaşımlarında analitik kromatografi ve kütle spektrometrisiyle elde edilen kimyasal profil verileri, hedef bileşiklerin seçilmesine ve uygun saflaştırma koşullarının geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Analitik ölçekte belirlenen ayrım koşulları, gerekli optimizasyonlar yapılarak yarı preparatif veya preparatif ölçeğe aktarılabilmektedir. İzole edilen bileşiklerin saflığı ve kimyasal kimliği ise kromatografik ve spektroskopik analizlerle doğrulanmalıdır (Queiroz et al., 2024).

Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerden biyoaktif bileşiklerin elde edilmesinde yöntem seçimi, bitkisel materyalin özellikleri ve hedef bileşiğin fizikokimyasal yapısıyla uyumlu olmalıdır. Geleneksel yöntemler yaygın kullanımını sürdürürken modern ekstraksiyon ve izolasyon teknikleri, seçicilik, işlem verimliliği ve kaynak kullanımının iyileştirilmesi açısından önemli olanaklar sunmaktadır. Bununla birlikte uygun yöntemin belirlenmesinde ürün kalitesi, enerji ve çözücü tüketimi, maliyet ve tekrarlanabilirlik birlikte değerlendirilmelidir.

Biyoaktif Bileşiklerin Tanımlanması ve Analiz Yöntemleri

Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan biyoaktif bileşiklerin tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesi, bitkisel materyalin kimyasal özelliklerinin ortaya konulması ve kalite kontrolünün sağlanması açısından önem taşımaktadır. Bitkisel ekstraktların karmaşık yapısı nedeniyle analizlerde farklı kromatografik, spektroskopik ve spektrometrik tekniklerden yararlanılmaktadır. Yöntem seçimi; hedef bileşiğin kimyasal yapısına, uçuculuğuna, polaritesine ve analiz amacına göre yapılmaktadır. Güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için uygun örnek hazırlama işlemleri ve

doğrulanmış analitik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir (Muyumba et al., 2021; World Health Organization, 2011).

Ultraviyole-görünür bölge (UV-Vis) spektrofotometrisi, bitkisel ekstraktların belirli kimyasal özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan yaygın yöntemlerden biridir. Folin–Ciocalteu yöntemi toplam fenolik içerik tahmini, alüminyum klorür esaslı **kolorimetrik yöntemle**r ise toplam flavonoid içerik tahmini amacıyla kullanılmaktadır. Bu analizlerin sonuçları genellikle seçilen referans bileşiğin eşdeğeri cinsinden ifade edilmektedir. Bununla birlikte Folin–Ciocalteu reaktifi fenolik olmayan indirgen maddelerle de reaksiyona girebildiğinden sonuçlar mutlak fenolik bileşik miktarı olarak yorumlanmamalıdır. Benzer şekilde toplam flavonoid analizlerinin yanıtı da flavonoidlerin kimyasal yapılarına ve kullanılan deney koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir (Raposo et al., 2024).

Kromatografik yöntemler, bitkisel ekstraktlarda bulunan bileşiklerin ayrılması, tanımlanması ve miktarlarının belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ve yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC), bitkisel materyallerin kimyasal profillerinin karşılaştırılmasında ve ön değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (UHPLC) ise özellikle fenolik bileşikler, flavonoidler, alkaloidler ve diğer uçucu olmayan metabolitlerin analizinde tercih edilmektedir. Uygun dedektörler ve referans standartlarla birlikte kullanıldıklarında hedef bileşiklerin nicel olarak belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Gaz kromatografisi (GC), uçucu ve yeterli termal kararlılığa sahip bileşiklerin analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS), aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağların kimyasal

bileşiminin araştırılmasında önemli bir tekniktir. *Mentha*, *Lavandula*, *Thymus* ve *Origanum* gibi aromatik bitkilerin uçucu yağlarında bulunan monoterpen ve seskiterpenlerin ayrılması ve olası kimliklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bileşiklerin tanımlanmasında kütle spektrumları, alıkonma indeksleri ve mümkün olduğunda referans standartlardan birlikte yararlanılması, sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır (Muyumba et al., 2021).

Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) ve tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS), karmaşık bitkisel ekstraktlarda bulunan bileşiklerin moleküler kütlelerinin ve parçalanma özelliklerinin incelenmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknikler özellikle uçucu olmayan, polar veya ısıya duyarlı metabolitlerin analizinde kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi, bileşiklerin olası molekül formüllerinin belirlenmesine katkı sağlamakla birlikte yalnızca kütle verisi her zaman kesin yapısal tanımlama için yeterli değildir.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ise bileşiklerin moleküler yapılarının aydınlatılmasında kullanılan temel yöntemlerden biridir. Özellikle izole edilmiş doğal bileşiklerin yapısal doğrulamasında bir (1D) ve iki (2D) boyutlu NMR analizlerinden yararlanılmaktadır. Kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve $^{1}H/^{13}C$ NMR verilerinin birlikte değerlendirilmesi, bileşiklerin kimyasal kimliğinin daha güvenilir biçimde ortaya konulmasını sağlamaktadır.

Metabolomik yaklaşımlar, bitkisel örneklerde bulunan çok sayıda metabolitin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. LC-MS, GC-MS ve NMR gibi tekniklerden elde edilen veriler, uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edilerek bitki türleri, genotipler, yetiştirme koşulları veya hasat dönemleri arasındaki kimyasal farklılıkların incelenmesinde kullanılabilmektedir. Bu yaklaşımlar, hedefe yönelik bileşik

analizlerinin yanı sıra daha geniş kapsamlı metabolit profilleme çalışmalarına da katkı sağlamaktadır (Muyumba et al., 2021). Analitik sonuçların güvenilirliği açısından yöntemlerin seçicilik, doğruluk, kesinlik, doğrusallık, tayin sınırı ve miktar tayin sınırı gibi performans özelliklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca örnek hazırlama koşulları, referans standartların uygunluğu ve cihaz performansı analiz sonuçlarını etkileyebilmektedir. Özellikle bitkisel materyallerin kalite kontrolünde kromatografik parmak izi profilleri ile belirli işaretleyici bileşiklerin miktar tayininin birlikte kullanılması, kimyasal bileşimin daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Raposo et al., 2024; World Health Organization, 2011).

Biyoaktif Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri ve Etki Mekanizmaları

Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan fenolik bileşikler, terpenoidler, alkaloidler ve diğer özelleşmiş metabolitler, farklı biyolojik aktiviteleri nedeniyle bilimsel araştırmalara konu olmaktadır. Bu bileşiklerin etkileri kimyasal yapılarına, konsantrasyonlarına ve etkileştikleri hücresel hedeflere bağlı olarak değişmektedir. Özellikle antioksidan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktiviteler, bitkisel biyoaktif bileşiklerin en fazla araştırılan özellikleri arasında yer almaktadır. Bununla birlikte deneysel ortamlarda gözlenen biyolojik etkilerin insanlarda aynı düzeyde ortaya çıkacağı varsayılmamalıdır (Habtemariam, 2023) .

Antioksidan aktivite; biyoaktif bileşiklerin reaktif oksijen türleriyle etkileşime girerek oksidatif süreçleri etkileyebilme kapasitesiyle ilişkilidir. Özellikle flavonoidler, fenolik asitler ve bazı terpenoidler, kimyasal yapılarına bağlı olarak serbest radikallere elektron veya hidrojen aktarabilmekte ve metal iyonlarıyla kompleks oluşturabilmektedir. Ayrıca bazı bileşikler, hücresel antioksidan savunma mekanizmalarının düzenlenmesine katkı

sağlayabilmektedir. Ancak DPPH, ABTS ve FRAP gibi kimyasal testlerde belirlenen antioksidan kapasite, doğrudan canlı organizmadaki biyolojik etkinliği göstermemektedir (Riaz et al., 2023).

Antimikrobiyal Aktivite; tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen uçucu yağlar ve bazı fenolik bileşikler, çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özellikler gösterebilmektedir. Özellikle timol, karvakrol ve öjenol gibi bileşiklerin mikroorganizma hücre zarının bütünlüğünü ve geçirgenliğini etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu değişiklikler, hücresel bileşenlerin kaybına ve enerji metabolizmasının bozulmasına neden olabilmektedir. Bazı uçucu yağ bileşenlerinin biyofilm oluşumu ve mikroorganizmalar arası iletişim mekanizmaları üzerinde de etkileri araştırılmaktadır. Bununla birlikte antimikrobiyal etkinlik, mikroorganizma türüne, bileşiğin konsantrasyonuna ve deney koşullarına bağlı olarak değişmektedir.

Antiinflamatuvar Aktivite; bazı bitkisel biyoaktif bileşikler, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde görev alan hücresel sinyal yollarını etkileyebilmektedir. Özellikle fenolik bileşiklerin NF-κB, MAPK ve Nrf2 gibi sinyal mekanizmalarıyla etkileşimleri araştırılmaktadır. Bu etkiler, deneysel koşullarda proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinde değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. *Salvia rosmarinus* bitkisinde bulunan karnosik asit ve karnosol, antiinflamatuvar etki mekanizmaları incelenen diterpenoid bileşiklere örnek olarak gösterilebilir. Bununla birlikte bu bulguların klinik uygulamalara aktarılması için daha kapsamlı insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Diğer Biyolojik Aktiviteler; bitkisel biyoaktif bileşiklerin antidiabetik, nöroprotektif, antikanser ve immünomodülatör potansiyelleri de araştırılmaktadır. Bu etkiler; enzim aktivitelerinin

düzenlenmesi, hücresel sinyal yollarının değiştirilmesi, oksidatif stres yanıtının etkilenmesi ve hücre çoğalması gibi mekanizmalarla ilişkili olabilmektedir. Ancak bu alanlardaki kanıtların önemli bir bölümü hücre kültürü ve hayvan deneylerinden elde edilmektedir. Bu nedenle deneysel biyolojik aktivite ile insanlarda gösterilmiş tedavi edici etkinlik birbirinden ayrı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerdeki biyoaktif bileşikler, farklı moleküler hedefler üzerinden çeşitli biyolojik etkiler gösterebilmektedir. Bu etkilerin değerlendirilmesinde bileşiğin kimyasal yapısı, uygulanan doz, biyoyararlanım ve deneysel kanıt düzeyi birlikte ele alınmalıdır. Böylece bitkisel kaynaklı bileşiklerin potansiyel kullanım alanları daha güvenilir bir bilimsel temelde değerlendirilebilir (Habtemariam, 2023; Riaz et al., 2023).

Biyoaktif Bileşiklerin Kullanım Alanları

Tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler, kimyasal çeşitlilikleri ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle farmasötik, gıda, kozmetik ve tarım sektörlerinde değerlendirilmektedir. Fenolik bileşikler, terpenoidler, alkaloidler ve diğer özelleşmiş metabolitler; saf bileşik, standardize ekstrakt veya uçucu yağ formunda farklı ürünlerin geliştirilmesinde kullanılabilmektedir. Ancak kullanım alanları, bileşiklerin etkinliği, güvenliliği, kararlılığı ve ilgili mevzuat gerekliliklerine bağlı olarak değişmektedir (Nurzyńska-Wierdak, 2023).

Farmasötik Uygulamalar

Bitkisel biyoaktif bileşikler, ilaç keşfi ve geliştirilmesi açısından önemli doğal kaynaklar arasında yer almaktadır. Özellikle alkaloidler, terpenoidler ve fenolik bileşikler, farklı farmakolojik özellikleri nedeniyle araştırılmaktadır. *Papaver somniferum* kaynaklı morfin, *Catharanthus roseus* kaynaklı vinkristin ve

vinblastin ile *Artemisia annua* kaynaklı artemisinin, bitkisel kökenli bileşiklerin ilaç geliştirme ve tedavi alanındaki önemini gösteren örneklerdir. Bununla birlikte bir bitkisel ekstraktın deneysel biyolojik aktivite göstermesi, doğrudan ilaç olarak kullanılabileceği anlamına gelmemektedir. Farmasötik uygulamalarda etkinlik, güvenlilik, doz ve ürün kalitesinin uygun çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (Ramawat & Merillon, 2008).

Gıda Endüstrisindeki Uygulamalar

Tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen ekstraktlar ve uçucu yağlar, gıda endüstrisinde aroma verici ve çeşitli fonksiyonel bileşenler olarak kullanılmaktadır. Özellikle *Thymus*, *Origanum*, *Salvia* ve *Salvia rosmarinus* türlerinden elde edilen bileşikler, gıdaların duyusal özelliklerinin geliştirilmesi ve oksidatif bozulmanın sınırlandırılması amacıyla araştırılmaktadır. Fenolik bileşiklerin antioksidan özellikleri, yağ içeren gıdalarda oksidatif değişimlerin kontrolüne katkı sağlayabilirken bazı uçucu yağ bileşenleri de mikrobiyal gelişimin sınırlandırılmasında potansiyel göstermektedir. Bununla birlikte ürünün tat ve kokusu, bileşenlerin kararlılığı ve kullanım konsantrasyonu, gıda uygulamalarında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.

Kozmetik Endüstrisindeki Uygulamalar

Bitkisel biyoaktif bileşikler, cilt ve saç bakım ürünlerinde koku verici, antioksidan veya formülasyonun işlevsel özelliklerine katkı sağlayan bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Özellikle fenolik bileşikler, flavonoidler ve bazı terpenoidler; çevresel etkenlere bağlı oksidatif süreçlerin sınırlandırılması ve kozmetik ürünlerin geliştirilmesi açısından araştırılmaktadır. *Lavandula*, *Mentha*, *Salvia* ve *Thymus* türlerinden elde edilen uçucu yağlar ile bitkisel ekstraktlar çeşitli kozmetik formülasyonlarda kullanılabilmektedir. Ancak bitkisel kökenli bileşenlerin ciltte tahriş

veya duyarlılık oluşturabilmesi nedeniyle güvenlilik ve formülasyon uyumluluğunun değerlendirilmesi gerekmektedir (Nurzyńska-Wierdak, 2023).

Tarımsal Uygulamalar

Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan bazı fenolik bileşikler ve terpenoidler, tarımsal üretimde biyopestisit, biyokoruyucu ve biyostimülan geliştirilmesi açısından araştırılmaktadır. Bitkisel ekstraktların ve uçucu yağların bazı zararlı organizmalar üzerindeki etkileri, sentetik pestisitlere alternatif veya tamamlayıcı uygulamaların geliştirilmesine yönelik çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Bunun yanında belirli fenolik bileşiklerin bitki gelişimi ve stres yanıtları üzerindeki etkileri de incelenmektedir. Ancak laboratuvar koşullarında elde edilen olumlu sonuçların tarla koşullarında doğrulanması, uygun dozların belirlenmesi ve hedef dışı organizmalar üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bitkisel biyoaktif bileşikler, farklı endüstrilerde ürün geliştirme açısından önemli olanaklar sunmaktadır. Bu bileşiklerin sürdürülebilir ve güvenilir biçimde kullanılabilmesi için kimyasal karakterizasyon, etkinlik, güvenlilik, standardizasyon ve uygulama koşullarının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Biyoaktif Bileşiklerin Biyoyararlanımı, Güvenliği ve Standardizasyonu

Tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin kullanım potansiyeli, yalnızca biyolojik aktivitelerine değil, organizmada ne ölçüde kullanılabildiklerine ve güvenlilik özelliklerine de bağlıdır. Bileşiklerin kimyasal yapısı, uygulama şekli, metabolik dönüşümleri ve ürünün kalitesi, beklenen biyolojik yanıtı etkileyebilmektedir. Bu nedenle bitkisel kaynaklı ürünlerin değerlendirilmesinde biyoyararlanım, toksikolojik özellikler ve

standardizasyon birlikte ele alınmalıdır (Rudrapal et al., 2024; World Health Organization, 2011).

Biyoyararlanım ve Metabolizma

Biyoyararlanım, uygulanan bir bileşiğin sistemik dolaşıma değişmeden ulaşma hızı ve miktarıyla ilişkilidir. Ağız yoluyla alınan bitkisel bileşiklerin biyoyararlanımı; çözünürlük, bağırsak geçirgenliği, emilim, metabolizma ve atılım gibi süreçlerden etkilenmektedir. Özellikle bazı polifenoller, sindirim sistemi ve karaciğerde önemli metabolik dönüşümlere uğramakta; bağırsak mikrobiyotası da bu bileşiklerden farklı metabolitlerin oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle tüketilen bileşiğin miktarı ile dolaşımda bulunan ana bileşik veya metabolitlerinin düzeyi her zaman doğrudan ilişkili değildir.

Biyoyararlanım, bireyler arasında da farklılık gösterebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, metabolik enzimlerdeki farklılıklar ve fizyolojik özellikler, özellikle polifenollerin metabolizmasını etkileyebilmektedir. Düşük çözünürlük veya sınırlı emilim gösteren bileşikler için emülsiyon, lipozom ve enkapsülasyon gibi taşıyıcı sistemler araştırılmaktadır. Ancak bu yaklaşımların etkinliği ve güvenliliği, kullanılan bileşiğe ve formülasyona özgü çalışmalarla doğrulanmalıdır (Rudrapal et al., 2024).

Güvenlilik ve Toksikolojik Değerlendirme

Bitkisel kaynaklı bileşiklerin doğal olması, her koşulda güvenli oldukları anlamına gelmemektedir. Bileşiğin türü, dozu, kullanım süresi, uygulama yolu ve bireysel duyarlılık, olası istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasında belirleyici olabilmektedir. Ayrıca bazı bitkisel ürünler, birlikte kullanılan ilaçlarla farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşimlere girebilmektedir. Bu nedenle özellikle yoğunlaştırılmış ekstraktların ve standardize

ürünlerin güvenlilik değerlendirmelerinde toksisite verileri, olası ilaç etkileşimleri ve kullanım koşulları dikkate alınmalıdır (Choudhury et al., 2023). Bitkisel ürünlerin güvenliliği, hammaddenin kalitesiyle de yakından ilişkilidir. Yanlış bitki türünün kullanılması, mikrobiyal kontaminasyon, pestisit kalıntıları, toksik elementler ve mikotoksinler önemli kalite ve güvenlilik riskleri oluşturabilmektedir. Bu nedenle bitkisel materyallerin kimlik doğrulamasının yapılması ve uygun saflık testlerinden geçirilmesi gerekmektedir (World Health Organization, 2011).

Standardizasyon, bitkisel hammaddelerin ve bunlardan hazırlanan ürünlerin tanımlanmış kalite özellikleri bakımından tutarlı olmasını amaçlamaktadır. Bitki türü, kullanılan organ, hasat zamanı, kurutma koşulları ve ekstraksiyon yöntemi gibi değişkenler, ürünün kimyasal bileşimini etkileyebilmektedir. Bu nedenle kalite kontrol sürecinde botanik kimlik doğrulaması, fizikokimyasal analizler ve uygun kimyasal işaretleyicilerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Kromatografik parmak izi profilleri ve belirli işaretleyici bileşiklerin miktar tayini, farklı üretim partileri arasındaki kimyasal tutarlılığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte yalnızca tek bir bileşiğin miktarının belirlenmesi, çok bileşenli bitkisel ürünlerin bütün kalite özelliklerini ortaya koymak için her zaman yeterli değildir. Standardizasyon sürecinde kimyasal profilin yanı sıra saflık, kontaminasyon, depolama koşulları ve ürün kararlılığı da değerlendirilmelidir (World Health Organization, 2011).

Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin güvenilir biçimde değerlendirilebilmesi, biyolojik aktivite verilerinin biyoyararlanım ve toksikolojik bulgularla birlikte yorumlanmasını gerektirmektedir. Uygun kalite kontrol ve standardizasyon uygulamaları ise bitkisel ürünlerin

tutarlılığının, güvenliliğinin ve bilimsel açıdan karşılaştırılabilirliğinin sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

Güncel Yaklaşımlar, Araştırma Eğilimleri ve Gelecek Perspektifi

Tıbbi ve aromatik bitkilerde bulunan biyoaktif bileşiklere yönelik araştırmalar, geleneksel üretim ve analiz yöntemlerinin ötesine geçerek biyoteknoloji, metabolik mühendisliği ve sürdürülebilir üretim yaklaşımlarına yönelmektedir. Özellikle bazı değerli metabolitlerin bitkilerde düşük miktarlarda bulunması, çevresel koşullara bağlı değişkenlik göstermesi ve elde edilmelerinin yüksek maliyet gerektirmesi, alternatif üretim sistemlerinin geliştirilmesini önemli hâle getirmiştir. Bu kapsamda bitki hücre kültürleri, genetik düzenleme ve sentetik biyoloji uygulamaları, hedef bileşiklerin üretimini geliştirmek amacıyla araştırılmaktadır (Bai et al., 2024). Bitki hücre ve doku kültürleri, biyoaktif bileşiklerin kontrollü koşullarda üretilmesine yönelik önemli biyoteknolojik yaklaşımlardır. Metabolik mühendisliği ise belirli biyosentetik yolların düzenlenmesi yoluyla hedef metabolitlerin üretimini artırmayı amaçlamaktadır. Son yıllarda CRISPR/Cas tabanlı gen düzenleme teknolojileri, metabolit biyosentezinde görev alan genlerin işlevlerinin araştırılması ve üretim süreçlerinin iyileştirilmesi açısından öne çıkmaktadır. Bununla birlikte bu uygulamaların başarısı, ilgili metabolik yolların ve düzenleyici mekanizmaların yeterince anlaşılmasına bağlıdır (Gharat et al., 2025) .

Sentetik biyoloji uygulamaları kapsamında bitkisel metabolitlerin biyosentetik yolları, mikroorganizmalar veya alternatif bitkisel üretim sistemlerinde yeniden oluşturulabilmektedir. Böylece doğal kaynaklarda sınırlı miktarda bulunan bazı değerli bileşiklerin daha kontrollü koşullarda üretilmesi hedeflenmektedir. Ancak karmaşık metabolik yolların

yeniden yapılandırılması, üretim veriminin artırılması ve endüstriyel ölçeğe geçiş, geliştirilmesi gereken önemli alanlar arasında yer almaktadır (Bai et al., 2024; Gharat et al., 2025). Biyoaktif bileşiklerin elde edilmesinde çevresel etkilerin azaltılması ve kaynakların verimli kullanılması giderek önem kazanmaktadır. Yeşil ekstraksiyon yaklaşımları; çözücü tüketiminin, enerji gereksiniminin ve atık oluşumunun azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu doğrultuda ultrason destekli ekstraksiyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon ve süperkritik akışkan ekstraksiyonu gibi tekniklerin sürdürülebilirlik açısından değerlendirilmesine yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Bununla birlikte bir yöntemin çevresel üstünlüğü, yalnızca ekstraksiyon verimine göre değil; enerji tüketimi, çözücü geri kazanımı ve prosesin bütününe ilişkin verilerle değerlendirilmelidir (Cannavacciuolo et al., 2024).

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik analizlerin birlikte kullanılması, biyoaktif bileşiklerin biyosentezinde görev alan genlerin, enzimlerin ve düzenleyici mekanizmaların daha kapsamlı biçimde incelenmesini sağlamaktadır. Özellikle yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi ve gelişmiş veri analiz yöntemleri, bitkisel metabolit çeşitliliğinin araştırılmasına ve hedef bileşiklerin belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. Çoklu omik verilerin bütünleştirilmesi, gelecekte bitki türlerine ve dokularına özgü metabolit üretim süreçlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek önemli yaklaşımlar arasındadır (Wang et al., 2024). Gelecekteki çalışmaların, yüksek verimli ve sürdürülebilir üretim sistemlerinin geliştirilmesinin yanı sıra elde edilen bileşiklerin kimyasal kararlılığı, güvenliliği ve standardizasyonuna odaklanması beklenmektedir. Biyoteknolojik üretim, çevre dostu ekstraksiyon ve ileri analitik yöntemlerin bütünleşik kullanımı, tıbbi ve aromatik bitki kaynaklı biyoaktif

bileşiklerin bilimsel ve endüstriyel açıdan daha etkin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç ve Genel Değerlendirme

Tıbbi ve aromatik bitkiler, sahip oldukları zengin kimyasal çeşitlilik sayesinde doğal biyoaktif bileşiklerin önemli kaynakları arasında yer almaktadır. Fenolik bileşikler, terpenoidler, alkaloidler, saponinler ve diğer özelleşmiş metabolitler, farklı kimyasal yapıları ve biyolojik özellikleriyle farmasötik, gıda, kozmetik ve tarım alanlarında önemli bir araştırma ve uygulama potansiyeli sunmaktadır. Bununla birlikte bu bileşiklerin bitkilerdeki dağılımı ve birikimi; genetik özellikler, gelişim dönemi, çevresel koşullar ve yetiştirme uygulamaları gibi birçok faktörün etkileşimine bağlı olarak değişmektedir. Biyoaktif bileşiklerin etkin biçimde değerlendirilebilmesi, uygun ekstraksiyon ve izolasyon yöntemlerinin seçilmesini, kimyasal yapılarının güvenilir analitik tekniklerle belirlenmesini ve biyolojik aktivitelerinin bilimsel kanıtlar doğrultusunda incelenmesini gerektirmektedir. Özellikle deneysel çalışmalarda belirlenen biyolojik etkilerin klinik etkinlikle doğrudan eşdeğer kabul edilmemesi; biyoyararlanım, toksisite, doz ve olası etkileşimlerin birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca bitkisel hammaddelerin ve ürünlerin standardizasyonu, kalite ve güvenlilik açısından temel bir gerekliliktir.

Günümüzde biyoteknolojik üretim sistemleri, metabolik mühendisliği, sürdürülebilir ekstraksiyon teknolojileri ve ileri analitik yaklaşımlar, bitkisel biyoaktif bileşiklerin araştırılması ve değerlendirilmesinde yeni olanaklar sunmaktadır. Gelecekte bu yaklaşımların bütünleşik biçimde kullanılması, hedef bileşiklerin daha verimli ve kontrollü koşullarda elde edilmesine katkı sağlayabilir. Sonuç olarak tıbbi ve aromatik bitkilerin sahip olduğu biyoaktif bileşik potansiyelinin bilimsel ve endüstriyel değere dönüştürülmesi; disiplinler arası araştırmaların geliştirilmesine,

güvenilir üretim süreçlerinin oluşturulmasına ve sürdürülebilir kaynak yönetimine bağlıdır.

Kaynakça

Alami, M. M., Guo, S., Mei, Z., Yang, G., & Wang, X. (2024). Environmental factors on secondary metabolism in medicinal plants: exploring accelerating factors. *Medicinal Plant Biology*, *3*(1), e016. https://doi.org/10.48130/mpb-0024-0016

Bai, Y., Liu, X., & Baldwin, I. T. (2024). Using Synthetic Biology to Understand the Function of Plant Specialized Metabolites. *Annual Review of Plant Biology*, *75*(1), 629–653. https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-060223-013842

Bergman, M. E., Kortbeek, R. W. J., Gutensohn, M., & Dudareva, N. (2024). Plant terpenoid biosynthetic network and its multiple layers of regulation. *Progress in Lipid Research*, *95*, 101287. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2024.101287

Cannavacciuolo, C., Pagliari, S., Celano, R., Campone, L., & Rastrelli, L. (2024). Critical analysis of green extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, and optimization strategies-A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *173*, 117627. https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117627

Cao, S., Liang, J., Chen, M., Xu, C., Wang, X., Qiu, L., Zhao, X., & Hu, W. (2025). Comparative analysis of extraction technologies for plant extracts and absolutes. *Frontiers in Chemistry*, *13*. https://doi.org/10.3389/fchem.2025.1536590

Chemat, F., Vian, M. A., & Cravotto, G. (2012). Green Extraction of Natural Products: Concept and Principles. *International Journal of Molecular Sciences*, *13*(7), 8615–8627. https://doi.org/10.3390/ijms13078615

Choudhury, A., Singh, P. A., Bajwa, N., Dash, S., & Bisht, P. (2023). Pharmacovigilance of herbal medicines: Concerns and future prospects. *Journal of Ethnopharmacology*, *309*, 116383. https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116383

El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Mohammed, D. M., Alkafaas, S. S., Abd El-Mageed, T. A., Fahmy, M. A., Ezzat Ahmed, A., Algopishi, U. B., Abu-Elsaoud, A. M., Mosa, W. F. A., AbuQamar, S. F., & El-Tarabily, K. A. (2025). Plant bioactive compounds: extraction, biological activities, immunological, nutritional aspects, food application, and human health benefits—A comprehensive review. *Frontiers in Nutrition*, *12*. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1659743

Gharat, S. A., Tamhane, V. A., Giri, A. P., & Aharoni, A. (2025). Navigating the challenges of engineering composite specialized metabolite pathways in plants. *The Plant Journal*, *121*(6). https://doi.org/10.1111/tpj.70100

Gostin, I. N., & Blidar, C. F. (2024). Glandular Trichomes and Essential Oils Variability in Species of the Genus Phlomis L.: A Review. *Plants*, *13*(10), 1338. https://doi.org/10.3390/plants13101338

Habtemariam, S. (2023). Anti-Inflammatory Therapeutic Mechanisms of Natural Products: Insight from Rosemary Diterpenes, Carnosic Acid and Carnosol. *Biomedicines*, *11*(2), 545. https://doi.org/10.3390/biomedicines11020545

Hazrati, S., Mousavi, Z., & Nicola, S. (2024). Harvest time optimization for medicinal and aromatic plant secondary metabolites. *Plant Physiology and Biochemistry*, *212*, 108735. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108735

Jolly, A., Hour, Y., & Lee, Y.-C. (2024). An outlook on the versatility of plant saponins: A review. *Fitoterapia*, *174*, 105858. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.105858

Kumar, N., & S. Singh, R. (Eds.). (2023). *Biosynthesis of Bioactive Compounds in Medicinal and Aromatic Plants*. Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-35221-8

Liu, Y., Singh, S. K., Pattanaik, S., Wang, H., & Yuan, L. (2023). Light regulation of the biosynthesis of phenolics, terpenoids, and alkaloids in plants. *Communications Biology*, *6*(1), 1055. https://doi.org/10.1038/s42003-023-05435-4

Muyumba, N. W., Mutombo, S. C., Sheridan, H., Nachtergael, A., & Duez, P. (2021). Quality control of herbal drugs and preparations: The methods of analysis, their relevance and applications. *Talanta Open*, *4*, 100070. https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100070

Nurhaslina, C. R., Andi Bacho, S., & Mustapa, A. N. (2022). Review on drying methods for herbal plants. *Materials Today: Proceedings*, *63*, S122–S139. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.02.052

Nurzyńska-Wierdak, R. (2023). Chemical Diversity, Yield, and Quality of Aromatic Plants. *Agronomy*, *13*(6), 1614. https://doi.org/10.3390/agronomy13061614

Queiroz, E. F., Guillarme, D., & Wolfender, J.-L. (2024). Advanced high-resolution chromatographic strategies for efficient isolation of natural products from complex biological matrices: from metabolite profiling to pure chemical entities. *Phytochemistry Reviews*, *23*(5), 1415–1442. https://doi.org/10.1007/s11101-024-09928-w

Ramawat, K. G., & Merillon, J. M. (Eds.). (2008). *Bioactive Molecules and Medicinal Plants*. Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74603-4

Raposo, F., Borja, R., & Gutiérrez-González, J. A. (2024). A comprehensive and critical review of the unstandardized Folin-Ciocalteu assay to determine the total content of polyphenols: The conundrum of the experimental factors and method validation. *Talanta*, *272*, 125771. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.125771

Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mtewa, A. G., Uche, C. Z., & Aslam, M. A. (2023). Phytobioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. *Food Science & Nutrition*, *11*(6), 2500–2529. https://doi.org/10.1002/fsn3.3308

Rudrapal, M., Rakshit, G., Singh, R. P., Garse, S., Khan, J., & Chakraborty, S. (2024). Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. *Antioxidants*, *13*(4), 429. https://doi.org/10.3390/antiox13040429

Shi, M., Zhang, S., Zheng, Z., Maoz, I., Zhang, L., & Kai, G. (2024). Molecular regulation of the key specialized metabolism pathways in medicinal plants. *Journal of Integrative Plant Biology*, *66*(3), 510–531. https://doi.org/10.1111/jipb.13634

Tang, H., Wang, Q., Xie, H., & Li, W. (2024). The function of secondary metabolites in resisting stresses in horticultural plants. *Fruit Research*, *4*(1), e021. https://doi.org/10.48130/frures-0024-0014

Wang, M., Zhang, S., Li, R., & Zhao, Q. (2024). Unraveling the specialized metabolic pathways in medicinal plant genomes: a

review. *Frontiers in Plant Science*, *15*. https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1459533

World Health Organization. (2011). *Quality control methods for herbal materials*. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789241500739

Yan, L., & Kljakić, A. C. (2023). The Extraction, Characterization and Biological Activity of Natural Products. *Plants*, *12*(19), 3382. https://doi.org/10.3390/plants12193382

Yu, J.-B., Bai, M., Wang, C., Wu, H., & Liang, X. (2024). Regulation of secondary metabolites accumulation in medicinal plants by rhizospheric and endophytic microorganisms. *Medicinal Plant Biology*, *3*(1), e011. https://doi.org/10.48130/mpb-0024-0011


BİDGE