

SAPONOZİTLERİN BİYOLOJİK ETKİ VE KULLANIŞLARI - I

Erdem YEŞİLADA*

ÖZET:

Saponozit taşıyan droglar, gerek Doğu ve gerekse Batı tababetinde, yüzyıllardır tedavide kullanılmaktadır. Saponozitler, genel olarak, antitusif, ekspektoran ve antifungal-antibiyotik aktivitelerinin yanı sıra, değişik farmakolojik etkiler de göstermektedir. Ancak gastro-intestinal kanaldan absorpsiyonlarının zayıf olması ve intravenöz olarak verildiklerinde gösterdikleri kuvvetli hemoliz nedeniyle, tedavide dahilen kullanışı sınırlıdır. Araştırmacılar, bu dezavantajların giderilip, saponozitlerden yararlanmanın yollarını aramaktadırlar.

THE BIOLOGICAL EFFECTS AND USAGE OF SAPONINS

SUMMARY

Saponin-containing plants have been used as therapeutics in both Eastern and Western medical sciences since centuries. In addition to their general activities, such as antitussif, expectorant and anti-fungal-antibiotic effects, saponins have also various pharmacological activities. Due to their very slight absorption from gastrointestinal tract and hemolytic effect in their intravenous application, internal usage of saponins in therapy is very restricted. Researchers have been searching for the ways of getting use of the saponins in therapy by bringing resolution to these disadvantages.

SAPONOZİTLERİN BİYOLOJİK ETKİ VE KULLANILIŞLARI

Saponozitler sulu çözeltileri çalkalandığında kalıcı köpük veren, kolesterol ile güç çözünen kompleksler meydana getiren, genellikle triterpenik ve steroidal bir aglikona sahip heterozitlerdir. Genel bir saponozit özelliği olarak bilinen, alyuvarları hemoliz etme özelliği, son yıllarda bu tip etki göstermeyen saponozitlerin tespit edilmesi ile tanımdan çıkartılmıştır. Buna karşılık, antifungal antibiyotik aktivite genel bir saponozit özelliği olarak tanımlara girmiştir.

Saponozitler bitkiler aleminde geniş bir yayılış gösterirler. Orta Asya ve Güney Kazakistan'da yetişen 104 bitki familyasına ait 1730 tür üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında, 627 türde triterpenik ve 127 türde ise steroidal yapıda saponozitlerin bulunduğu tespit edilmiştir(1). Yani, taranan bitkilerin yaklaşık % 76'sı saponozit taşımaktadır.

Saponozit taşıyan droglar bilhassa Uzak-Doğu tababetinde (Çin, Japon, Hint) yüzyıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Şüphesiz, bu droglardaki bütün etkilerin saponozitlerden ileri geldiğini düşünmek yanlış olur. Bu etkilerden han-

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Sıhhiye-ANKARA

gilerinin saponozitler tarafından meydana getirildiği, ancak 1970'li yıllardan sonra tespit edilebildi. Önceleri saponozit taşıyan droglar ve saponozit ekstraktları üzerinde yapılan çalışmalar, gelişen araştırma yöntemleri sayesinde, bu droglardan izole edilen saponozitlerin üzerinde yoğunlaşmıştır.

Saponozitlerin biyolojik etkileri iki ana grup altında incelenebilir(2):

I. Genel Etkiler: Bütün saponozitlerin az veya çok gösterdiği etkiler bu grup altında toplanmıştır.

II. Özel Etkiler: Bazı saponozitlerin gösterdiği, bazılarının ise göstermediği etkiler bu grupta incelenmiştir.

I. GENEL ETKİLER

Saponozitlerin kolesterol ile kompleks oluşturma ve yüzey aktivite gibi genel özelliklerine dayanan ekseptoran ve antibiyotik etki bu grupta incelenecektir.

A. Ekseptoran ve Antitusif Etki

Saponozitlerin en çok bilinen etkisidir. Saponozit taşıyan çok sayıda drog, gerek Doğu ve gerekse Batı tababetinde, yüzyıllardan beri öksürük preparatlarında yer almaktadır. Saponozitlerin solunum sistemi üzerinde yaptığı irritasyona bağlı olarak, burun-boğaz sistemi, bronşlar ve akciğer dokusunda mukoza sekresyonunun artması ile ekseptoran etki ortaya çıkar. Ayrıca saponozitlerin yüzey aktif özelliği sümüğün sıvı hale geçmesine yardım eder. Polygala senega kökleri (R.Senegae) (Polygalaceae), Glycyrrhiza glabra kökleri (R.Liquiritiae) (Leguminosae) ve Platycodon grandiflorum kökleri (R.Platycodi) (Campanulaceae) bu amaçla kullanılan drogların başında gelmektedir. TAKAGI ve ark. (3), Bupleurum falcatum köklerinden (Umbelliferae) izole edilen ham saponozitlerin ve P.grandiflorum köklerinden izole edilen ham platikodinlerin antitusif etkileri yanında, ham platikodinlerin ayrıca ekseptoran etkisi bulunduğunu de-neyssel olarak göstermişlerdir.

Panax pseudoginseng ssp. japonicus (Araliaceae) bitkisinin kökleri (Japon Ginsengi) antitusif ve ekseptoran olarak kullanılan diğer bir drogtur. LEE ve ark. (4) drogtan izole ettikleri saponozitlerden şiketsusaponin-III'ün (ŞS-III) kodenin fosfata yakın antitusif etkisinin yanı sıra, ŞS-III ve ŞS-IV'ün amonyum klorür kadar kuvvetli ekseptoran etkisi bulunduğunu, buna karşılık ŞS-V'in bu tip bir etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir.

B. Antibiyotik Etki

Arpa ve buğdayda hastalık yapan Ophiobolus graminis mantarına, aynı familya (Graminae) bitkisi, yulafın (Avena sativa) dayanıklılık göstermesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. MAIZEL ve ark. (5) bitkiden izole ettikleri avenasin isimli maddenin, denenin 45 mantar ve bakteriden 16'sına kuvvetli inhibitör etki gösterdiğini ve bu maddenin oleanen yapısında pentasiklik bir triterpen heteroziti olduğunu tespit etmişlerdir.

Saponozit taşıyan drogların eskiden beri bazı mantar ve bakteri enfeksiyonlarında kullanıldığı bilinmekle beraber, bu etkinin drogta bulunan hangi maddelerden ileri geldiği, uzun yıllar incelenmemiştir. Daha sonra gipsofilasaponin, asi-tikozit, oksiasiatikozit (6), tomatın gibi saponozit yapısında maddelerin antimikrobik özellikleri tespit edilmiştir. Ancak bütün saponozitlerin az veya çok antimikrobik bir aktiviteye sahip olduğu ilk olarak TSCHESCHE ve WULFF'un (7) dikkatini çekmiştir. Araştırmacılar çok sayıda steroidal ve triterpenik saponozitin, agar difüzyon yöntemi ile, mikrobiyolojik spektrumunu incelemişler ve saponozitlerin çoğunda zayıf bir antibakteriyel aktivite yanında, belirgin bir antifungal aktivite gözlemişlerdir. Denenen saponozitler içinde Cyclamen ve Primula türlerinden (Primulaceae) elde edilen saponozitler en geniş spektruma sahiptirler ve hem antibakteriyel hem de antifungal aktivite göstermektedirler. Nitekim FERENCZY ve ark. (8), 2500 değişik bitki türünün ekstraktlarının antifungal aktivitesini, ince

tabaka kromatografisi yöntemi ile incele-
mişlerdir. Araştırmacılar bitkilerin çoğunda
tespit edilen antifungal aktiviteli maddeler-
in hemen hemen hepsinin hemolitik akti-
vite gösterdiğini, dolayısıyla saponozit ya-
pısında olmaları gerektiğini ileri sürmüş-
lerdir.

WOLTERS, yaptığı çok sayıda araştır-
ma ile antifungal antibiyotik aktivitenin
genel bir saponozit özelliği olarak kabul
edilmesini teklif etmiştir (9-13). WOL-
TERS saponozitlerin antifungal antibiyoti-
k aktivitelere etki eden, yapıya ait,
faktörleri şu şekilde belirlemiştir:

a. Monodezmozidik spirostanol sapo-
nozitler kuvvetli bir antifungal aktiviteye
karşılık, bakterilere hemen hemen etkisiz-
dirlir.

b. Monodezmozidik triterpenik sapo-
nozitler, genel olarak spirostanol sapon-
ozitlerden daha az aktiftirler. Fakat bu
maddeler, denenilen bütün bileşikler için-
de, en geniş etki spektrumuna sahiptir ve
bilhassa bakterilere karşı belirgin etkileri
vardır.

c. 4-5 mol oz taşıyan saponozitler en
kuvvetli antifungal aktiviteyi gösterirler-
ken, 2-3 mol oz taşıyanların daha zayıf,
aglikonların ise çok zayıf etkisi tespit
edilmiştir.

d. Bisdezmozidik steroidal ve triterpe-
nik saponozitlerin gösterdiği düşük anti-
biyotik aktivite, zayıf hemolitik özellik
ile paralellik göstermektedir.

Saponozitlerin antifungal antibiyotik
aktivitelerini ne şekilde gösterdikleri, yine
WOLTERS tarafından izah edilmiştir: sapon-
ozitlerin fungusların hücre membran-
larında bulunan steroller ile kompleks
meydana getirmesi, bu etkinin esasını
oluşturmaktadır. Hücre membranlarında
sterol taşımayan bakterilere saponozitle-
rin etkisi olması da bu teoriyi doğrula-
maktadır(10). Nitekim steroidal sapon-
ozitlere benzer bir yapı gösteren kardenolit
heterozitleri, sterollerle kompleks teşkil
etmediklerinden zayıf antifungal aktivite
göstermektedirler(11). Steroller ve fosfo-
lipitler hücre membranlarında sıvı kristal-
ler halindedirler. Hücre membranlarında
bulunan sterollerin saponozitlerle çözün-

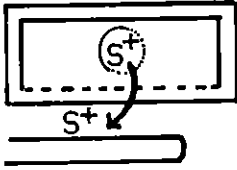
meyen kompleksler oluşturması sonucu,
hücre membranları daha katı bir şekle dö-
nüşmekte ve membranların üzerinde olu-
şan 80 \AA çapında hegzagonal delikler-
den hücre muhtevası, etrafındaki ortama
sızmaktadır(14). Bu dönüşümsüz değişik-
likler neticesinde hücre ölmektedir.

Bu bilgiler, son yıllara kadar saponozit-
lerin antifungal etkilerini açıklayan tek
mekanizma olmuştur. Ancak SEGAL(15)
1975 yılında bu etkiyi açıklayan, yeni bir
mekanizma daha ileri sürmüştür. Araştı-
cıların sıçan eritrositlerinde elde ettikleri
gözlemlere göre; steroller hücre membran-
larının lipit kısmında bulunur, dolayısıyla
bunlar sadece sudaki çözünürlüğü az olan
saponozit aglikonları ile reaksiyona gire-
bilirler. O halde suda çözünen monodez-
mozidik saponozitlerin sterollerle etkile-
şebilmesi için, bir β -glikozidaz enzim ak-
tivitesi ile aglikonlarına hidroliz olması ge-
rekmemektedir. Ancak aglikonlar çözünü-
rlükleri az olduğundan intraselüler sıvıda
derhal çökeceklerdir. Bu nedenle bu hid-
roliz ve çökme olaylarının hücre memb-
ranlarının çok yakınında cereyan etmesi
gerekmektedir. Nitekim araştırmacıların sı-
çan eritrositleri ve fungusların hücre
membranlarında β -glikozidazları ve agli-
konları tespit etmeleri, bu düşünceyi doğ-
rulamaktadır. O halde, saponozitlerin
membranelitik etkisi için sadece hücre
membranlarında sterollerin bulunması
yetmemekte, ayrıca saponoziti aglikonu-
na hidroliz edecek bir β -glikozidaz enzi-
min bulunması gerekmektedir. SEGAL bu
iki husustan birinin olmaması halinde sapon-
ozitlerin hücre membranlarına etki
edemeyeceklerini ileri sürmüştür.

SCHÖNBECK ve SCHLÖSSER yaptık-
ları çok sayıda çalışma ile WOLTERS ve
SEGAL'in bulgularını doğrulamışlardır.
Araştırmacılar saponozitlerin antifungal et-
kilerinin şu şekilde olabileceğini ileri sür-
müşlerdir(14);

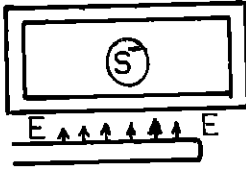


(a)

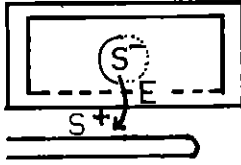


(b)

Vakuolünde aktif monodezmozidik saponozit (S^+) taşıyan bir hücreye patojenin hifi yaklaştığında membranelitik enzim (E) salgılar (a). Bunun sonucunda hücre zarı parçalanarak saponozit hücreler arası boşluğa çıkar ve mantar hifleri aktif saponozit ile karşılaşır (b).

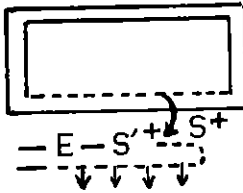


(c)

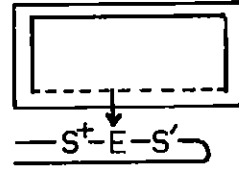


(d)

Eğer vakuolde aktif olmayan bisdezmozidik saponozit (S^-) varsa (c), hücrede o ana kadar ayrı olarak depolanmış olan aktive edici enzim vasıtasıyla, (S^-) aktif monodezmozidik türevine (S^+) dönüşür ve mantar hiflerine etki eder (d).

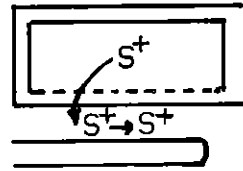


(e)



(f)

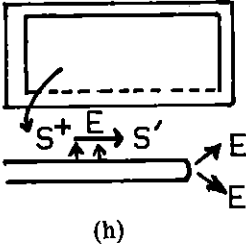
Eğer saponozitlerin etkisi için gerekli sterol ve β -glikozidaz enzimi mantar hifinin hücre membranında mevcut ise (e), aktif monodezmozidik saponozit molekülü (S^+) enzim vasıtasıyla aglikonuna (S'^+) dönüştükten sonra, hif membranında bulunan steroller ile kompleks teşkil eder. Bunun sonucunda mantar hücre zarı tahrip olur ve plazma dışarı sızarak hücre ölür. Bu durum saponozitlerden kolay etkilenen mikroorganizmalar için iyi bir örnektir. Mantar hücre zarı sterol veya β -glikozidaz enzimi taşııyorsa, aktif saponozit (S^+) patojen mikroorganizmayı etkilemeyecektir(f). Araştırmacılar bu durumu açıklamak için Phytophthora ve Pythium türlerini kullanmışlardır(16). Her iki patojen türü de, sterol sentezi yapmaz ve gelişmeleri için sterole ihtiyaçları yoktur. Bu nedenle saponozitlerden etkilenmezler. Ancak sterollü ortamda kültüre alındıklarında sterol ile birleşerek hücre zarına alırlar ve neticede saponozitlerden etkilenir hale gelirler(17).



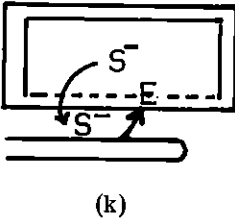
(g)

Mantar hücre duvarları aktif saponoziti (S^+) etki yerine varmadan inaktif türevine dönüştürebilecek enzimler taşıyabilir (g). Bu durum eskin ve theasaponinlerin bazı mantarlara etki etmemesine örnek sayılabilir. Her iki saponozit de E halkasından esterleşmiştir, hidroliz sırasında ester gruplarının kopması ile inaktif türevine dönüşürler(18). Hücre çeperlerinde este-

raz tipi enzimler taşıyan mantarların bu tip saponozitlere karşı direnç göstermesi, bu enzim aktivitesi ile açıklanabilir.



Mantar hücre çeperleri β -glikozidaz enzimi taşıyabilir (g) veya hifin gelişmesi ile ortama difüze olabilecek β -glikozidaz tipi enzimler üretebilir (h). Her iki durumda da aktif saponozitler (S^+), inaktif türevlerine (S^-) hidroliz olacaktırlar. Hücre dışına bu tip enzimler salgılayan patojenlere örnek olarak *Septoria lycopersici*, *Alternaria solani*, *Fusarium avenaceum*, *Helminthosporium avenae* gösterilebilir(19, 20). Araştırmacılar *Avena sativa* bitkisinde bulunan yüksek antifungal aktiviteli saponozit *avenasinlerin*, *Fusarium avenaceum*'un hücre çeperlerinde bulunan β -glikozidazların etkisi ile inaktif *avenaminlere* dönüştüğünü tespit etmişlerdir(20).



İnaktif bisdezmozidik saponozitlerin (S^-), vakuolden açığa çıktıktan sonra, enzimatik olarak aktif türevlerine dönüştüğünden daha önce bahsetmiştik (d). Ancak patojen mikroorganizma, aktive edici enzimi inhibe eden maddeler üretiyorsa, inaktif bisdezmozidik saponozit değişmeden kalacaktır (k). Bu durum, araştırmacılar tarafından, *Hedera helix* (Araliaceae) bitkisi üzerinde yapılan çalışmalar ile açıklanmıştır(21). Bitkinin yapraklarında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunan

hederasaponinler bisdezmozidik yapıdadır. Bitki hücrelerinin mekanik yolla veya bir parazit vasıtasıyla tahrip olması sonucunda, bitkide bulunan enzim sistemleri inaktif bisdezmozidik saponozitleri, yüksek fungusit aktiviteli monodezmozidik formlarına dönüştürmektedir (α - ve β -hederin). Bu saponozitlerin yüksek fungusit aktivitelere rağmen, bazı funguslara etkisiz olması araştırmacının dikkatini çekmiştir; *Cellototrichum hedericola*, *Phyllisticta concentrica*, *Pestalotia microspora* gibi funguslar bitkide hastalık yapmaktadır. Araştırmacı bu fungusların inaktif saponozitin aktif formuna dönüşümünü engelleyen bir madde taşıyıp taşımadığını araştırmış, ancak bu tip bir madde tespit edememiştir. Araştırmacı bu kez, bu fungusların inaktif saponozitin aktif formuna dönüşümünü sağlayan enzimi kısmen inhibe edici bir maddenin sentezini yapabileceklerini düşünmüş ve böyle bir maddenin varlığını tespit etmiştir. Bu maddenin etkisi ile ortamda α -hederin miktarı, yeterli konsantrasyona ulaşamadığından, funguslara etkisiz kalmaktadır.

Hedera helix saponozitleri, kuvvetli antifungal aktiviteyi yanında, antibakteriyel aktivite de göstermektedir. TSCHECHER ve WULFF(7) bitkinin taşıdığı saponozitlerden hederasaponin C'nin *Staphylococcus aureus* 2438 suşuna, CUCU ve ark.(22) ise saponozit karışımının denen 22 bakterinin tümüne, özellikle gram (+) bakterilere, bakterisit etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Antibakteriyel aktivite az sayıda saponozitin sahip olduğu bir özelliktir. Primulik asit hem antifungal ve hem de antibakteriyel aktivite gösterir(9). CUCU ve ark.(22,23) bu tip saponozitler taşıyan *Primula acaulis* (Primulaceae) bitkisinin saponozit karışımının antikandidal etkisinin nistatin ve stamisininden daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bitkinin saponozitlerinin sulu gliserinli çözeltisinin, oral candidosis ve viral stomatidise karşı yüksek aktiviteye sahip olduğunu, çoğu çocuk olan hastalar üzerindeki klinik denemelerle, göstermişlerdir.

WOLTERS(9) *Aesculus hippocastanum* (Hippocastanaceae) tohumlarından elde edilen eskin ve türevi sodyum eskina-tında da yüksek antifungal aktivitesi bulunduğunu bildirmiştir. KRAUSE(24) eskinin denenen 30 dermatofit mantar üzerinde kuvvetli inhibe edici etkisi bulunduğunu tespit etmiştir.

HILLER (25) eskine benzer yapıda ester saponozitler taşıyan *Eryngium planum* ve *Sanicula europea* (Umbelliferae) bitkilerinin saponozitlerinin *Candida albicans* ve *Torulopsis glabrata*'ya karşı kuvvetli fungusid etki gösterdiğini, denenen *Candida* türlerine karşı ise *Sanicula* saponozitlerinin daha aktif olduğunu bildirmiştir. Yine aynı familya bitkisi, *Astrantia* türleri bisdezmozidik saponozitler taşımaktadır ve antifungal aktivite göstermemektedir. Ancak bu saponozitin, O-açıl ozidik bağlı oz zincirinin kopması ile, ester yapıda saponozitler gibi etki gözlenmektedir(26).

ÖZER(27), Türkiye'de yetişen bazı saponozit taşıyan bitki köklerinden elde edilen ham saponozit karışımlarının antifungal aktivitesini incelemiştir. Araştırmanın sonuçları (Tablo 1)'de gösterilmiştir.

Tablodan da görüldüğü gibi en kararlı ve yüksek antifungal aktiviteyi *P.pruinosa* ssp. *pruinosa* saponozitleri göstermiştir. Diğerlerinde konsantrasyonun düşmesi ile etki son derece azalmaktadır. *Candida albicans*'a ise *G.arrostii* ve *G.bicolor* yüksek aktivite gösterirken, diğerleri etkisiz kalmaktadır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu makalede, saponozitlerin biyolojik etki ve kullanımları ile ilgili olarak genel etkileri bölüm olarak verilmiştir. Genel etkiler içerisinde saponozitlerin ekspektoran ve antitusif etkileri ile antibiyotik özellikleri literatür verileri ışığında değerlendirilmiştir. Bir başka makalede yayımlanacak özel etkiler çerçevesinde genel bir tartışma yapılacaktır.

Tablo 1. Bazı Ham Saponozitlerin Antifungal Aktivitesi (27)

Fungus Tipleri	<i>Gypsophila arrostii</i>		<i>G. bicolor</i>		<i>G. ericalyx</i>		<i>G. perfoliata</i>		<i>Polygala pruinosa</i>		<i>Saponaria kotschy</i>	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<i>Alternaria solani</i>	+	+	+++	+	++	+	+++	++	++++	++	+++	+++
<i>Aspergillus flavus</i>	++	+	++++	++	++++	+++	++	++	++++	++++	+++	++
<i>A. fumigatus</i>	+++	++	+++	+	++	+	++	+	++	+	++++	+++
<i>A. niger</i>	++	+	O	O	++++	+++	++	O	+++	++++	++	+
<i>A. ochraceus</i>	++	+	++	+	+++	+	++	+	+++	++	++++	++
<i>A. versicolor</i>	O	O	+++	O	++	+	+++	O	+++	++	++	+
<i>Fusarium oxysporum</i>	++	+	++	+	++	+	+	+	++++	++	++	+
<i>Penicillium expansum</i>	++	++	++	+	+++	++	++++	++++	++++	+++	+++	+
<i>Candida albicans</i>	++++	++	+++	++	-	O	O	O	O	O	O	O
Etki Oranı	7/9	3/9	8/9	2/9	8/9	3/9	7/9	3/9	8/9	7/9	8/9	4/9

(1): 800 mg/ml, (2): 200 ug/ml konsantrasyon miselyal üreme, (++++): % 0-20, (+++): % 21-40, (++) : % 41-60, (+): % 61-85, (-): % 86-99, (O): % 100.

KAYNAKLAR:

1. Gubanov, I.A., Libizov, N.J., Gladkikh, A.S., Search for Saponin-containing Plants among the Flora of Central Asia and Southern Kazakhstan. *Farmatsiya (Moskova)*, 10, 23-31, (1970), CA 73, 95408 (1970).
2. Tschesche, R., Wulff, G., *Chemie und Biologie der Saponine. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, 30, 461-606, (1973)
3. Takagi, K., *Pharmacological Studies of Some Oriental Medicinals. Yakhak Hoeji*, 17, 1-8, (1973).
4. Lee, Y.M., Saito, H., Takagi, K., et al., *Pharmacological Studies of Panax japonici Rhizoma II.*, *Chem. Pharm. Bull.* 25, 1391-98, (1977).
5. Maizel, J.V., Burkhardt, H.J., Mitchell, H.K., Avenacin, an Antimicrobial Substance Isolated from *Avena sativa* I. Isolation and Antimicrobial Activity., *Biochemist* 3, 424-31, (1964).
6. Boiteau, P., Pasich, B., Ratsimamanga, A.R., *Les Triterpenoides en Physiologie Vegetale et Animale.* Paris: Gauthier-Villars (1964).
7. Tschesche, R., Wulff, G., Über die Antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen, *Z. Naturforsch.* 20b, 543-46, (1965).
8. Ferenczy, L. Horvath, K., Zsolt, J., Thin-Layer Chromatography of Antifungal Compounds from Higher Plants, *Herb. Hung.* 5, 88-90, (1966), CA. 68, 46992 (1968).
9. Wolters, B., Zur Antimikrobiellen Wirksamkeit Pflanzlicher Steroide und Triterpene, *Planta Med.* 14, 392-400, (1966).
10. idem., Die Wirkung einiger Triterpensaponine auf Pilze, *Naturwiss.* 53, 253-4, (1966).
11. idem., Über die Antibiotische Wirkung Neutraler Steroid-Glykoside mit und Ohne Saponin-charakter, *Planta Med.*, 16, 114-18, (1968).
12. idem., The Antibiotic Action of Saponins III. Saponins as Plant Fungistatic Compounds, *Planta* 79, 77-83, (1968).
13. idem., Zur Verwendung Vorbeschichteter Folien bei der Dünnschicht-Chromatographischen Untersuchung Pflanzlicher Fungistatica, *Planta Med.* 17, 42-50 (1969).
14. Schönbeck, F., Schlösser, E., Prefomed Substance as Potential Protectants, *Encycl. Plant Physiol., New Ser.* 4, 653-8, (1976).
15. Segal, R., Schlösser, E., Role of Glycosidases in the Membranolytic, Antifungal Action of Saponins, *Arch. Microbiol.* 104, 147-50, (1975).
16. Schlösser, E., Sterol Dependent Membranolytic Action of Saponins, *Phytopath.* Z. 74, 91-94, (1972).
17. Defago, G., Role of Saponins in Plant Resistance to Fungal Diseases, *Ber. Schweiz. Bot. Ges.* 87, 79-132, (1977).
18. Schlösser, E., Wulff, G., Structural specificity of Saponin Hemolysis I. Triterpene saponins and Aglycons, *Z. Naturforsch.* 24B, 1284-90, (1969).
19. Lüning, H.U., Waiyaki, B.G., Schlösser, E., Role of Saponins in Antifungal Resistance VIII. Interactions *Avena sativa*-*Fusarium avenaceum*, *Phytopath.* Z. 92, 338-45, 1978.
20. Schlösser, E., Role of Saponins in Antifungal Resistance IV. Tomatin-Dependent Development of Species of *Alternaria* on Tomato Fruits, *Acta Phytopath.* 11, 77-87, 1977.
21. idem., Role of Saponins in Antifungal Resistance II. The Hederasaponins in Leaves of English Ivy, *Zeitsch. für Pflanzenkrank. und Pflanzensch.* 11, 704-10, 1973.
22. Cioaca, C., Margineau, C., Cucu, V., The Saponins of *Hedera helix* with Antibacterial activity, *Pharmazie* 33, 609-10, 1978.
23. Cucu, V., Grecu, L., Antimicrobial Action of Saponins, *Farmacia (Bükreş)* 19, 641-52, 1971.
24. Krause, H., Wienert, V., Die Fungistatische Wirkung von Aescin auf Dermatophyten in vitro, *Arzneim.-Forsch.* 20, 703-05, 1970.
25. Hiller, K., Friedrich, E., Zur Antimykotischen Wirkung von *Astrantia*, *Eryngium* und *Sanicula* Saponinen, *Pharmazie*, 29, 787-88, 1974.
26. idem., Isolating Antimycotically Active Saponin Mixtures from Umbellifers, *Ger. (east)* 114, 256 (Cl. CO7G167/40), 20 Jul. 1975, *Appl.* 180, 025, 22 Jul. 1974.
27. Özer, Y.B., Saponozitlerin Antifungal Etkileri Üzerinde Araştırmalar. *Bilim Uzmanlığı Tezi*, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi, 1981.

PHARMACIA YAYIM KOŞULLARI

A) Yazıların Nitelikleri

1. Pharmacia-JTPA, Türk Eczacıları Birliği'nin yayın organı olup, dergide; Eczacılık, ilaç ve sağlıkla ilgili aşağıda belirtilen nitelikteki yazılar yayınlanır.

a) Özgün araştırma Makaleleri: Mesleki açıdan özgün bir araştırmayı bugün ve sonuçlarıyla tanımlayan makale veya kısamakaleler (tamamı en çok 10 daktilo sayfası)

b) Derleme Makaleleri: Mesleki açıdan ilgili konuları, yeterli sayıda bilimsel makaleyi tarayarak, bugünkü bilgi düzeyinde özetleyen ve gerektiğinde değerlendirme veya eleştirel katkı yapan yazılar (tamamı en çok 12 daktilo sayfası).

c) Sosyal Eczacılık : Sosyal Eczacılık kavramına katkı sağlayacak, pekiştirecek veya yeni bir bakış açısı getirecek düzeyde araştırma, inceleme, yorum ve görüş bildiren özgün yazıları ile derleme ve çeviri türünde yazılar (tamamı en çok 10 daktilo sayfası)

d) Bilim Haberleri: Bilimsel ve sosyal içerikli konulara değinen bilgi tazeyici, çeviri, tez ve literatür özetleri ile kongre, konferans, simpozyum, araştırma kuruluşları, yeni buluşlar, yeni ilaçlar, kitap dergi ve süreli gibi haber ve tanıtıcı özellikteki yazılar.

B) Yazım Kuralları :

1. Metinler A4 normuna uygun kağıtlara, daktilo çift aralıklı satırlarla ve 3 kopye olarak yazılmalıdır.

2. Metin başlığı, metne uygun ve açık anlatımlı olmalıdır.

3. Metnin yazar ya da yazarlarının ad, soyad, ünvan, adresleri, türü (Araştırma, Derleme, Sosyal Eczacılık vs.) Ayrı bir kağıda yazılarak metne eklenmelidir.

4. Yazının bölümleri olası ise; aşağıdaki dizine uygun olmalıdır.

a) Özet : 100 kelmeye geçmeyecek şekilde Türkçe ve bir yabancı dilde (İngilizce, Fransızca, Almanca) yazılmalıdır. Yabancı dilde özetin başına, metnin adı aynı dilde mutlaka yazılmalıdır.

b) Metin : Çalışmanın özül anlatımını içeren bu bölüm şu alt bölümleri kapsamalıdır.

i) Giriş

ii) Arac, gereç öge yöntemler

iii) Bulgular

iv) Tartışma ve sonuç

c) Kaynaklar

i) Kaynaklar, Metin içinde paranteze alınmış bir sayı ile gösterilmelidir.

ii) Kaynağa verilecek sayı ilgili makalenin metin içinde geçiş sırasına göre düzenlenmeli ve bu sıralama kaynaklar bölümünde gösterilmelidir.

iii) Makale için: Yazarın (varsa diğerlerinin) soyadı ve adının baş harfleri, makalenin adı derginin adı

(varsa Uluslararası kısaltmalar uygun olarak) cilt no, sayı no, başlangıç ve bitiş sayfaları no'ları, yıl.

iv) Kitap için: Yazarın soyadı, adının baş harfleri, cilt kaydı, varsa editörün soyadı, adının baş harfleri, (ed) ibaresi, kitabın adı, basıldığı yer, yayınevının adı, varsa cilt no, sayfa no, basıldığı yıl.

v) Kaynak İhtapın bir bölüm, proje basılmış tez, kongereden alınmış bir tebliği veya rapordan alınmış ise TOBİTAK'ın çıkarmakta olduğu "Doğa Bilim Dergisi'ne gönderilecek makaleler için yazım esasları"na uygun bir biçimde düzenlenmelidir.

5. 4.b de belirtilen alt bölümler daha çok özgün araştırma makaleleri ile ilgili olup, derleme makaleler ve Sosyal Eczacılıkla ilgili makalelerde özet ve girişten sonra konu, sunma biçimine uygun özel başlıklarla verilmeli ve gerekiyorsa tartışma ve sonuç bölümüyle sonlandırılmalıdır.

6. Şekil ve grafikler çini mürekkebi ile aydınlar veya beyaz küse kağıda çizilmeli, resimler parlak fotoğraf kartına siyah-beyaz ve net basılmış olmalı, metinde kullanılan grafik ve fotoğraflar da şekil olarak adlandırılıp numaralandırılmalı ve altlarına şekil alt yazıları yazılmalıdır. Tüm şekil, grafik ve fotoğrafların metin içinde geçeceği yerler ilgili metin sayfası üzerinde kırmızı kalemle işaretlenerek gösterilmelidir.

7. Dergide yayınlanacak makaleler Türkçe dışın-da İngilizce, Fransızca ve Almanca dillerinden birinde de yazılabilir. Yabancı dili için sadece Türkçe özet zorunluluğu vardır. Dergideki Türkçe yazıların 1/3 daha fazla sayıda yabancı dilde yazılmış makale yayınlanmaz.

C) Yazılar İçin Bilgiler :

1. Yayın için gönderilen yazılar yayın kuruluna ulaşma tarih ve sırasına göre değerlendirilmeye alınır.

2. Dergide gönderilen yazıların yayınlanıp yayınlanamayacağına Pharmacia-JTPA yayın kurulu karar verir. Kurul gerektiğinde bilgilerine başvuracağı danışmanların raporlarına bağlı kalarak da değerlendirmeye yapabilir.

3. Bilimsel ve sosyal içerikli yazılardaki görüşlerden yazarı sorumlu olup Pharmacia-JTPA'yi bağlamaz.

4. Dergiyeye gönderilen yazılar geri verilmmez.

5. Düzeltmeler Pharmacia yayın kuruluna bağlı bir yankurula yapılır. Düzeltmelerin gerektiğinde ve bildirilecek tarihler içerisinde yazar tarafından da yapılması istenebilir.

6. Dergiden alıntı veya bir yazının tıpkı basımı ancak bülten adı kaynak gösterilerek yayınlanabilir.

7. Yazılarını gönderirken bilgi verilmesi koşulu ile, yazarların bedelli karşılığında ayrı baskı verilecek tir.

10 ayrı baskı
50 ayrı baskı

Adedi
Adedi

100 T.L.
50 T.L.