

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



PROJE BAŞLIĞI
RESVERATROL YÜKLÜ LİPOZOMAL FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE
ANTİDİYABETİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Proje No: TCD-2015-6112

Proje Türü: Çok Disiplinli Araştırma Projesi (CDA)

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Yrd. Doç. Dr. Çiğdem YÜCEL
Eczacılık Fakültesi

Araştırmacılar
Doç. Dr. Yeşim AKTAŞ
Yrd. Doç. Dr. Gökçe ŞEKER KARATOPRAK
Eczacılık Fakültesi

Kasım 2016

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı TCD-2015-6112 kodlu proje ile destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne teşekkürlerimizi sunarız.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	6
3.1 Gereç	6
3.1.1 Kullanılan Kimyasallar	6
3.1.2 Kullanılan Aletler ve Malzemeler	6
3.2 Yöntem	6
3.2.1 Etkin madde miktar tayini	6
3.2.2 Formülasyonların geliştirilmesi ve karakterizasyonu	7
3.2.3 Sitotoksite testi	7
3.2.4 Salım çalışmaları	7
3.2.5 Hücre geçiş çalışmaları	7
3.2.6 Stabilite çalışmaları	8
3.2.7 Glukoz ve insülin tayini	8
3.2.8 Antioksidan aktivite tayini	8
4. BULGULAR	9
4.1 Etkin madde miktar tayini	9
4.2 Formülasyonların geliştirilmesi ve karakterizasyonu	9
4.3 Sitotoksite testi	9
4.4 Salım çalışmaları	10
4.5 Hücre geçiş çalışmaları	11
4.6 Stabilite çalışmaları	12
4.7 Glukoz ve insülin tayini	14
4.8 Antioksidan aktivite tayini	15
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	17
6. KAYNAKLAR	21
7. EKLER	24

ÖZET

Diyabet, pankreastaki beta hücrelerinden insülin yapımının yetersiz oluşu ya da üretilen insülinin yeterince etki göstermemesi nedeni ile karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasındaki bozuklukla karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi, hasta eğitimi, yaşam tarzının değiştirilmesi, fiziksel aktivitenin arttırılması ve ilaç tedavileri ile sağlanmaktadır. Pankreasta bulunan beta hücrelerinin temel fonksiyonu, plazmadaki glukozun fizyolojik oranının devamlılığını sağlamak amacıyla yeterli biyoaktif insülinin salımıdır. Bu beta hücrelerinin hasarı sonucunda ise insülin yetmezliği ve diyabet gözlenir. Resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben) (RSV), pek çok bitkide var olan doğal polifenolik bir bileşiktir. Güçlü antioksidan etkili resveratrol, diyabette insülinin etkinliğini artırarak, pankreastaki insülin salımını gerçekleştiren beta hücrelerini koruyarak ve kan glukoz seviyesini düşürerek etkili olmaktadır. Çalışmamızda RSV yüklü lipozomal formülasyonlar geliştirilmiş, glukoz ile indükleyerek ve streptozosin ile inhibe ederek diyabetik hale getirilen pankreatik beta hücreleri üzerinde formülasyonların antidiyabetik ve antioksidan etkinliği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, lipozomal formülasyon, antidiyabetik etki, antioksidan aktivite

ABSTRACT

Diabetes is a chronic disease that takes place because of insufficient insulin build in the beta cells located in pancreas or inability of the insulin to act resulted in an imbalance in the carbohydrate, lipid and protein metabolism. The treatment of disease is provided with patient education, lifestyle modification, increasing physical activity and drug treatment. The primary function of beta cells in the pancreas is supplying the sufficient bioactive insulin release for the continuity of physiological rate of glucose in the plasma. Insulin deficiency and diabetes are observed in a result of damage to the beta cells. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) (RSV) is a strong antioxidant and polyphenolic compound mainly found in plants. RSV is effective in diabetes by increasing insulin activity, protecting insulin-releasing beta cells and decreasing blood glucose level. In our study, we developed RSV loaded liposomal formulations and evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of formulations on beta cells that were made diabetic with glucose induction and streptozocin inhibition.

Key Words: Resveratrol, liposomal formulation, antidiabetic effect, antioxidant activity

1.GİRİŞ

Diyabet, Langerhans adasının pankreatik beta hücrelerinden salınan insülin sekresyonunda ya da insülin aktivitesinde azalma sonucu gözlenen, vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı ve idrardan glukoz atılımı ile karakterize olan, sürekli bakım gerektiren bir hastalıktır. Dünya genelinde en hızla artan hastalıklardan biri olup hala tam bir tedavi şekli bulunamamıştır. Diyabet insülin bağımlı Tip I ve insülin bağımsız Tip II diyabeti olmak üzere iki tiptedir. Tip II diyabette Langerhans adacıklarının beta hücresi hasar gördüğü için insülin yetmezliği ya da yokluğu gözlenir.

Resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı, asma yaprağı, keçiboynuzu ve yabanmersininde bulunan polifenolik bir bileşiktir. RSV'ün güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra, kanser tedavisinde, kalbi korumada, enflamasyon ve diyabet tedavisinde de etkin rol oynadığı bilinmektedir. RSV, antioksidan etkisiyle diyabette oluşan oksidatif stresi azaltmakta ve kan glukoz seviyesini düşürmektedir.

Mikro ve nanopartiküler ilaç şekilleri konvansiyonel ilaç şekilleriyle sağlanan tedavi etkinliğinin artırılması, tedavide kullanılan terapötik dozun ve yan etkilerinin azaltılması amacıyla üzerinde yoğun olarak çalışılan bir gruptur. Hastanın yaşam kalitesini artırmak, daha düşük dozda, dozlama aralığını uzatarak yan ve zararlı etkilerden arınmak amacını karşılayacak olan nano ve mikropartiküler sistemler ile kontrollü salım sistemlerinin kullanımı artmıştır.

Hücre kültürü, hücrelerin kontrollü koşullar altında canlılık özellikleri korunarak yaşatılmasına dayanan bir laboratuvar işlemi olup *in vivo-in vitro* arası özellik gösterirler. Hücre kültürü çalışmalarının *in vivo* korelasyonunun yüksek olmasıyla birlikte ilaç absorpsiyonunun *in vitro* olarak değerlendirilmesinde de günümüzde yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Hücre kültürü çalışmalarında insülin salımını sağlayan pankreatik beta hücreleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda, RSV yüklü lipozomal ilaç şekilleri geliştirilmiş ve geliştirilen bu formülasyonların, insülin salımı yapan ve glukoz ve streptozosin ile diyabetik hale getirilen pankreatik beta hücreleri üzerindeki antidiyabetik ve diyabette görülen oksidatif stresi azaltıcı etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus, pankreastaki beta hücrelerinden insülin yapımının yetersiz oluşu ya da üretilen insülinin yeterince etki göstermemesi nedeni ile, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasındaki bozuklukla karakterize kronik bir hastalıktır (1,2). Diyabette oluşan yüksek kan glukozu ile oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğu görüşü birçok çalışma ile desteklenmiştir. Yapılan çalışmalarda diyabet ile serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin diyabet etiyolojisinde ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu da bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Antioksidanlar, diyabette oluşan oksidatif stresin ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler oluşturabilirler (3).

Resveratrol (RSV), yetmiş ikiden fazla bitki türünde bulunan, güçlü antioksidan, antienflamatuar, kardiyoprotektif, antitümör aktivitesi yanı sıra kan şekerini düşürücü etkisiyle diyabet tedavisinde insan sağlığına yararlı bir bileşiktir (4-6). Elde edilen en son deneysel verilerde RSV'ün diyabetten korunmada ve bazı diyabetik komplikasyonları hafifletmede faydalı olduğu bildirilmektedir (2). RSV *cis* ve *trans* yapısal izomere sahip olup, *trans* izomeri biyolojik olarak daha aktif bulunmuştur. *Trans*-RSV'ün ışıktan korunarak 42 saate kadar, pH 1-7 arasında tamponlarda 28 güne kadar stabil kalabildiği, *cis*-RSV'ün kararsız olduğu ve bu nedenle ticari olarak bulunmadığı, sadece nötral pH'da stabil olabildiği belirtilmiştir (7). Suda çözünürlüğü zayıf olan RSV yüksek membran geçirgenliği sergiler ve biyofarmasötik sınıflandırma sisteminde Sınıf II'de yer alır. RSV'ün sudaki zayıf çözünürlüğü, kolay okside olabilmesi, kısa yarılanma ömrü ve hızlı eliminasyonu nedeniyle etkinliği kısıtlanmaktadır. RSV'ün biyoyararlanımını artırmak için çeşitli formülasyonlar, RSV'ün ışıktan korunarak stabilitesini artırmak, sudaki çözünürlüğünü artırmak, istenen bölgeye hedefleme ve/veya uzatılmış salımını sağlamak amacıyla geliştirilmeye çalışılmıştır (5,7). Çeşitli mikro ve nano ilaç taşıyıcı sistemler bütün bu beklentilere hizmet edebilen, etkin maddeyi hapsederken etkinliğini artıran sistemlerdir. Bu sistemlerden biri olan lipozomlar, lipit çift tabaka ve sulu faz olmak üzere iki kısımdan oluşan kolloidal yapıda küresel veziküllerdir. Yapısında vücudun yapıtaşı olan fosfolipitler bulunur ve bu sebeple biyolojik membrana benzerler. Biyolojik olarak uyumlu, parçalanabilir, toksik olmayan yapıya sahiptirler. Düşük olan biyoyararlanımı iyileştiren lipozomlar yarı ömrü kısa ilaçların vücutta kalış süresini artırarak hastanın ilaçtan yararlanmasını en üst düzeye ulaştıran sistemlerdir. Lipozomlar, kozmesötik ve farmasötik alanda geniş kullanım alanına sahiptirler (8-10). Polietilen glikol (PEG), toksik, immunojenik ve antijenik olmayan, suda yüksek çözünürlüğe sahip, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and

Drug Administration-FDA) tarafından onaylı bir polimerdir. Pegilasyon bazı küçük moleküllerin, makromoleküllerin, peptid-protein yapısında olan moleküllerin, bir veya daha fazla PEG zincirinin bağlanması ile etkin maddenin yarılanma ömrünü uzatarak, dolaşımında daha uzun süre kalmasını sağlayarak terapötik etkinliğinin artırılması işlemidir (11).

Erişkin insanda, ağırlıkları pankreas ağırlığının % 2'si civarında olan yaklaşık 2 milyon ada bulunmaktadır. Adacıklardaki hücreler, morfoloji ve boyanma özelliklerine göre ayrılırlar. Bu hücrelerden biri olan beta hücreleri temel fonksiyonu; vücuttaki tüm dokuların optimal fonksiyonu için besinlere, hormonlara ve sinirsel stimülasyonlara yanıt olarak plazmadaki glikozun fizyolojik oranının devamlılığını sağlamak amacıyla yeterli biyoaktif insülin salgıdır (12). Hücre kültürleri in vivo özellikleri tahmin etmede tercih edilen, ekonomik, zaman kaybını azaltan ve pahalı hayvan çalışmalarını minimuma indiren sistemlerdir (13).

Çalışmamızda, antioksidan etkinliği ile öne çıkan RSV'ün yeni geliştirilen lipozomal formülasyonların antidiyabetik ve antioksidan etkinliği incelenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 GEREÇ

3.1.1 Kullanılan kimyasallar

<i>Trans</i> -Resveratrol	Sigma-ABD
Fosfolipit (Dipalmitoil fosfatidil kolin)	Sigma-ABD
Kolesterol	Sigma-ABD
PEG-PE ₂₀₀₀ (Fosfatidil etanolamin-PEG)	Sigma-ABD
Asetik asit (HPLC Grade)	Merck-Almanya
Metanol (HPLC Grade)	Merck-Almanya
Streptozosin	Sigma-ABD
MTT	Sigma-ABD

3.1.2 Kullanılan Aletler ve Malzemeler

Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi(YBSK)	Agilent 1200 series
Hot plate-Isıtıcı	Heidolph
Partikül büyüklüğü ölçüm aleti	Malvern-Zeta Sizer
Zeta potansiyel ölçüm aleti	Malvern-Zeta Sizer
Rotaevaporatör	Heidolph
Laminar akış steril kabin	Nüve
Su banyosu	Nüve
Terazi	Pioneer
Ultrasonik banyo	Wise Clean
Vorteks	WiseMix

3.2 YÖNTEM

3.2.1 Etkin madde miktar tayini

Projemizde RSV etkin madde miktarının belirlenmesi için yüksek basınçlı sıvı kromatografisinden (YBSK) yararlanılmıştır. Bunun için sabit faz olarak C18 kolon (5_μm, 4.6mm×200 mm) ve hareketli faz olarak metanol:su (50:50) ve % 0.5 asetik asit karışımı kullanılmış olup 306 nm dalga boyunda teşhis edilmiştir (14). Başlangıç olarak RSV için kalibrasyon doğrusu elde edilmiş, daha sonra elde edilen numunelerde RSV miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

3.2.2 Formülasyonların geliştirilmesi ve karakterizasyonu

Boş ve etkin madde yüklü lipozom kuru film (Bangham) metodu ile hazırlanmıştır. Pegile lipozomlarımız ise lipozom süspansiyonuna % 5 mol pegile lipit (DSPE-PEG 2000) ilave edilip 1 saat 37°C’de çalkayıcıda bekletilerek hazırlanmıştır (15).

Hazırlanan formülasyonların *in vitro* karakterizasyon çalışmalarında partikül büyüklüğü ve dağılımı ve zeta potansiyel değerleri foton korelasyon spektroskopisi ve lazer dopler anemometri ile analiz edilmiştir.

Geliştirilen formülasyonlarda yükleme etkinliği, elde edilen lipozom ve pegile lipozom süspansiyonunun santrifüj edilmesinin ardından yüklenmemiş RSV’ün üstteki berrak kısım (süpernatant)’dan YBSK ile tayin edilmesi ve toplam RSV miktarından çıkarılması suretiyle yükleme etkinliği belirlenmiştir.

Pegilasyon işlemi sonucu hazırlanan lipozomlara bağlanan PEG-lipit tayini için spektrofotometrik yöntem olan pikrat metodu kullanılmıştır (16).

3.2.3 Sitotoksite testi

Formülasyon geliştirme sırasında kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin hücrelerin canlılığını koruyarak güvenle kullanılabilecekleri maksimum miktarları belirlemek amacıyla pankreatik beta TC hücreleri üzerinde sitotoksite testi yapılmış ve kullanılacak madde miktarları belirlenmiştir. Pankreatik beta TC hücreleri 25.000 hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu platelere ekilmiş ve bir gün boyunca hücrelerin yapışması beklenmiştir (17). Hücrelerin canlılık oranlarının değerlendirilmesinde 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolium bromit (MTT) testi kullanılmıştır.

3.2.4 Salım çalışmaları

Etkin madde yüklü lipozomlar 37°C’de pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde 24 saat boyunca bekletilerek, belirli zaman aralıklarıyla alınan örneklerin YBSK ile analiz edilmesi ve 24 saat boyunca salınan miktarların belirlenmesi suretiyle yapılmıştır.

3.2.5 Hücre geçiş çalışmaları

Hücre geçiş çalışmalarında pankreatik beta TC hücreleri kullanılmıştır. Hücreler 0,4 µm por çaplı, 6 kuyucuklu özel hücre kapları üzerinde 2.5×10^5 hücre/kuyucuk (18) olacak şekilde ekildikten deney başlatılmıştır. Donör kısımdan reseptör kısma doğru etkin madde geçişleri belirli zaman aralıklarında alınan örneklerle tayin edilmiştir. Ortam hacminin değişmemesi için reseptör faza örnek alımından sonra örnek hacmi kadar sıcaklığı 37°C’ye getirilmiş ortam ilave

edilmiştir. Deney süresi sonunda hücreden geçen % kümülatif RSV miktarları ve % kümülatif RSV miktarları kullanılarak permeabilite katsayıları hesaplanmıştır.

3.2.6 Stabilit e alışmaları

Stabilite alışmaları kapsamında 3 ay boyunca farklı sıcaklık ve bağıl nem ortamında (4°C ve 25°C±%60 bağıl nem) formülasyonların muhafaza edilerek her ay etkin madde miktar tayini yapılarak bozunmadan kalan etkin madde miktarları hesaplanmıştır. Hesaplanan veriler kullanarak elde edilen profiller değerlendirilerek hangi kinetiğe uygun bozunma olduğu uyum  l tleri göz önünde bulundurularak hesaplanmıştır. Ayrıca bu 3 ay boyunca formülasyonların partikül büyüklüğü ve zeta potansiyelindeki değişim incelenmiştir.

3.2.7 Glukoz ve insülin tayini

Pankreatik beta TC hücreleri üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol grubu, ikinci ve üçüncü grup ise glukoz içeren Krebs-Ringer Bikarbonat (KRB)  zeltisi (119 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,54 mM CaCl₂, 1,19 mM MgSO₄, 1,19 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃) ile stimüle edilen ve streptozosin ile inhibe edilen gruplardır. İkinci ve üçüncü grup, RSV ile hazırlanan formülasyonlar ile muamele edilmiş ve 24 saat inkübasyon (37°C % 5 CO₂'li etüv)  ncesinde ve sonrasında alınan örneklerden glukoz ve insülin tayini yapılmıştır. Glukoz miktarının 250 mg/dL'nin üstüne çıkması ile hücrelerin diyabetik olduğu kabul edilmiştir (19,20).

Glukoz ve insülin tayini için kitler ile prosedüre uygun olarak ölçüm yapılmış ve formülasyonların etkinliği değerlendirilmiştir.

3.2.8 Antioksidan aktivite tayini

Diyabetik hale gelen hücrelerin formülasyonlarla inkübasyonu öncesi ve sonrasında alınan örnekler ile diyabette oluşan oksidatif stres  zerine RSV'nin etkisi belirlenmiştir. Bu kapsamda Glutatyon Peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz enzim aktiviteleri kit prosedürlere uygun olarak ölçülmüş ve formülasyonların etkinliği değerlendirilmiştir (21).

4.BULGULAR

4.1 Etkin madde miktar tayini

Bölüm 3.2.1’de belirtildiği üzere yüksek basınçlı sıvı kromatografisi kullanılarak etkin madde miktar tayini yapılmıştır. Kalibrasyon çalışmasında 0.25 ile 10 µg/mL konsantrasyon aralığında 9 noktalı olarak çalışılmış olup elde edilen doğru denklemi; $y=84.749x-10.210$ ($r^2 = 0.999$) olarak bulunmuştur. Metod validasyonunda doğruluk ve kesinlik çalışmaları 1, 4 ve 10 µg/mL konsantrasyonlar kullanılarak yapılmış ve metodun uygun olduğuna karar verilmiştir

4.2 Formülasyonların geliştirilmesi ve karakterizasyonu

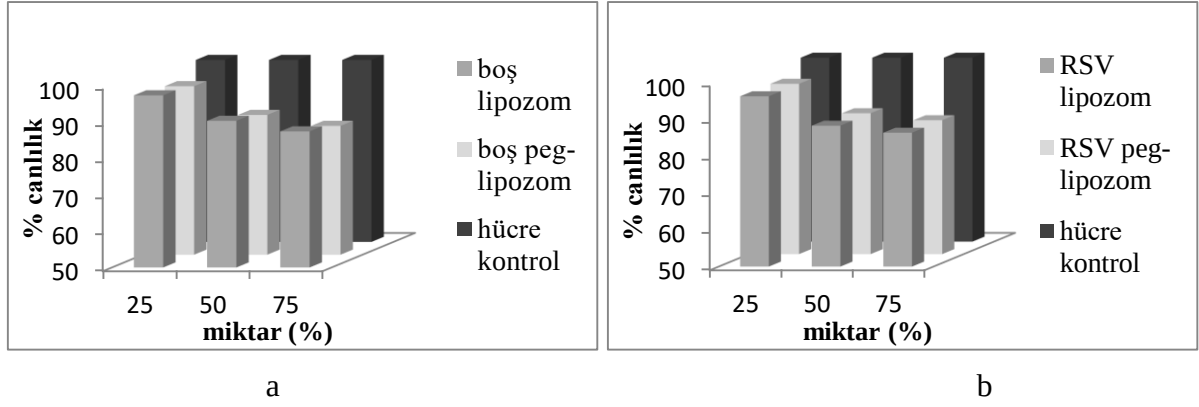
Etkin madde yüklü formülasyonların partikül büyüklüğü (PB), zeta potansiyel (ZP), polidispersite indeksleri (PDI) ve enkapsülasyon etkinlikleri (EE) Tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: RSV yüklü lipozom ve pegile lipozomların karakterizasyonu (n=3)

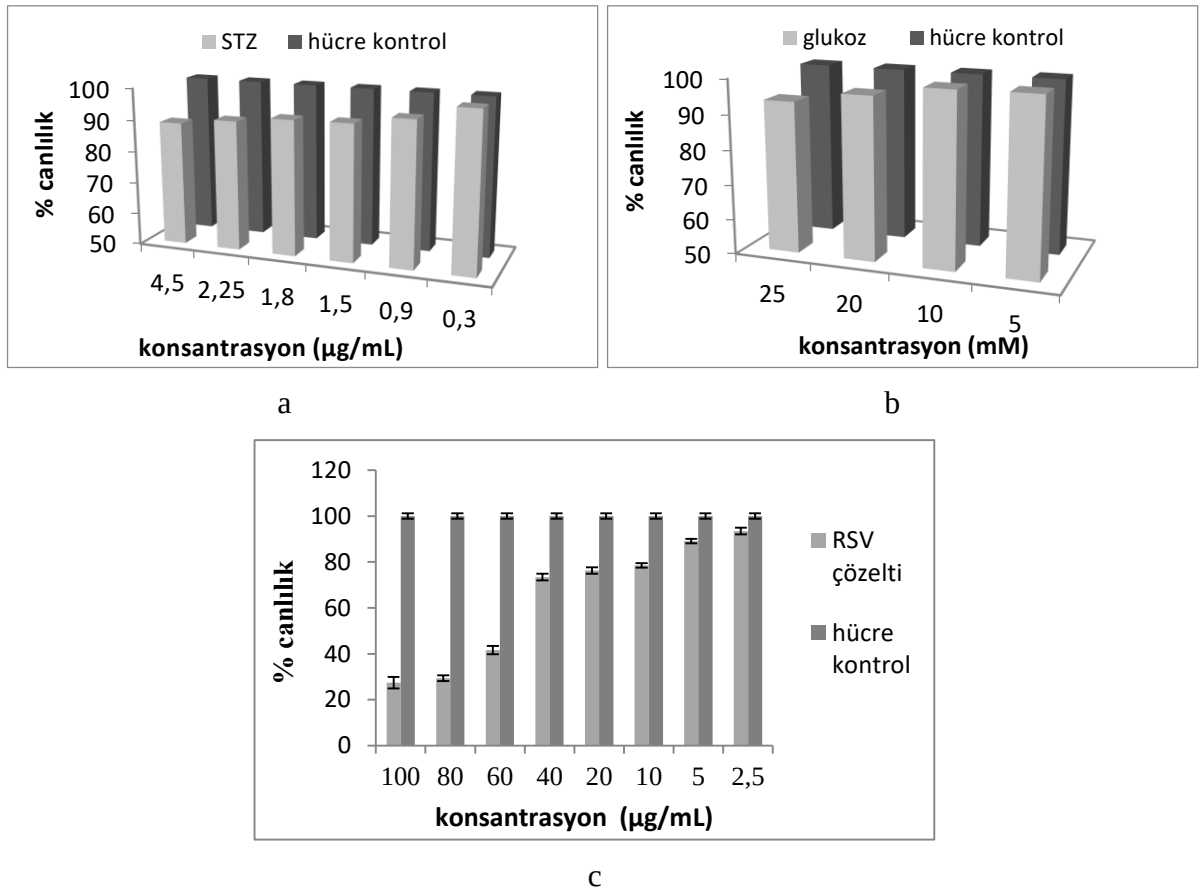
Formülasyonlar	PB±SS (µm)	ZP±SS (mV)	PDI±SS	EE(%)±SS
Lipozom	0.215±0.004	-45.3±2.1	0.077±0.037	85.5±2.7
Pegile lipozom	0.226±0.007	-44,5±2.4	0.099±0.023	84.2±2.1

4.3 Sitotoksite testi

Formülasyonlarda kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin sitotoksik etkisi 24 saat sonunda incelenmiştir. Boş ve etkin madde yüklü formülasyonların %25, %50 ve %75 oranlarındaki miktarlarının ve pankreatik hücreleri diyabetik hale getirmek için kullanılan streptozosin ve glukozun farklı derişimdeki çözeltilerinin MTT testi ile belirlenen % canlılık bulgularına ait veriler Şekil 1 ve 2’de verilmiştir.



Şekil 1: Boş (a) ve RSV yüklü (b) lipozomal formülasyonların DMEM içerisinde hazırlanan farklı derişimlerinin pankreatik beta TC hücreleri üzerindeki MTT testi sonuçları

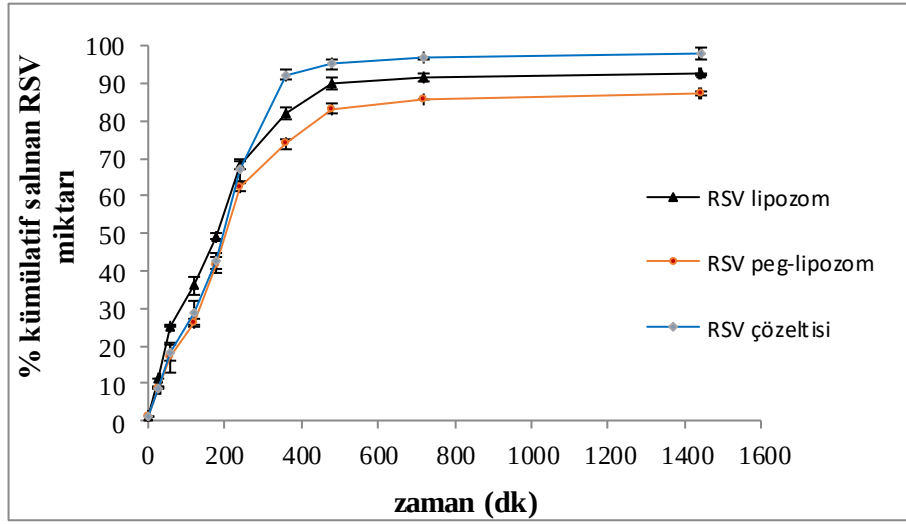


Şekil 2: Streptozotocin (a), glukoz (b) ve RSV çözeltisinin (c) pankreatik beta TC hücreleri üzerindeki MTT testi sonuçları

4.4 Salım çalışmaları

Bölüm 3.2.4'te belirtildiği şekilde 24 saat boyunca RSV yüklü lipozomlardan salım çalışmaları yapılmış ve % kümülatif salınan RSV miktarı zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve Şekil 3'te

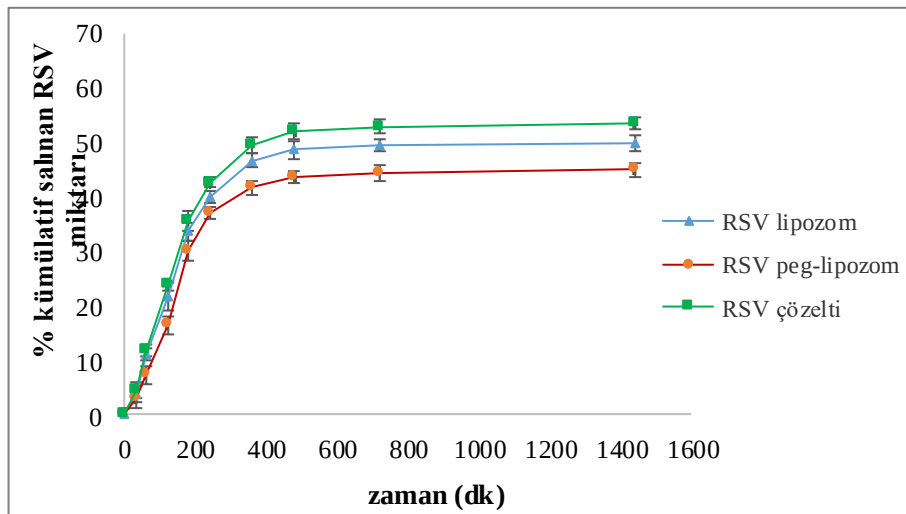
verilmiştir. RSV çözeltisinden, lipozomundan ve pegile lipozomundan salınan RSV miktarı sırasıyla % 97.4, % 92.6 ve %87.2 olarak bulunmuştur.



Şekil 3: RSV lipozom ve pegile lipozomlardan pH 7.4 fosfat tamponunda çözelti ile karşılaştırmalı salım profili (n=3)

4.5 Hücre geçiş çalışmaları

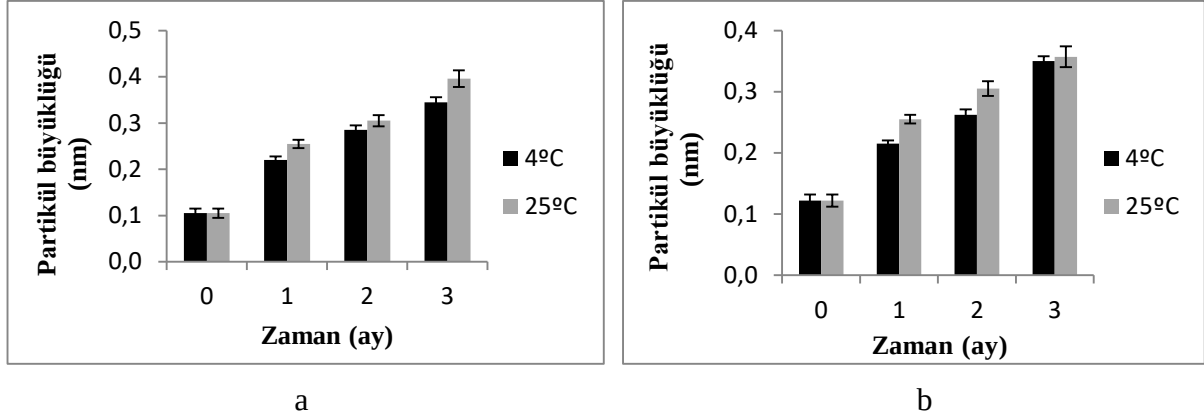
Bölüm 3.2.5'te belirtildiği şekilde RSV yüklü lipozomların ve çözeltisinin geçiş çalışmaları yapılmış ve % kümülatif geçen RSV miktarı zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4). RSV çözeltisinden, lipozomundan ve pegile lipozomundan salınan ve hücre tek tabakasından geçen RSV miktarı sırasıyla % 53.3, % 49.8 ve % 44.9 olarak bulunmuştur.



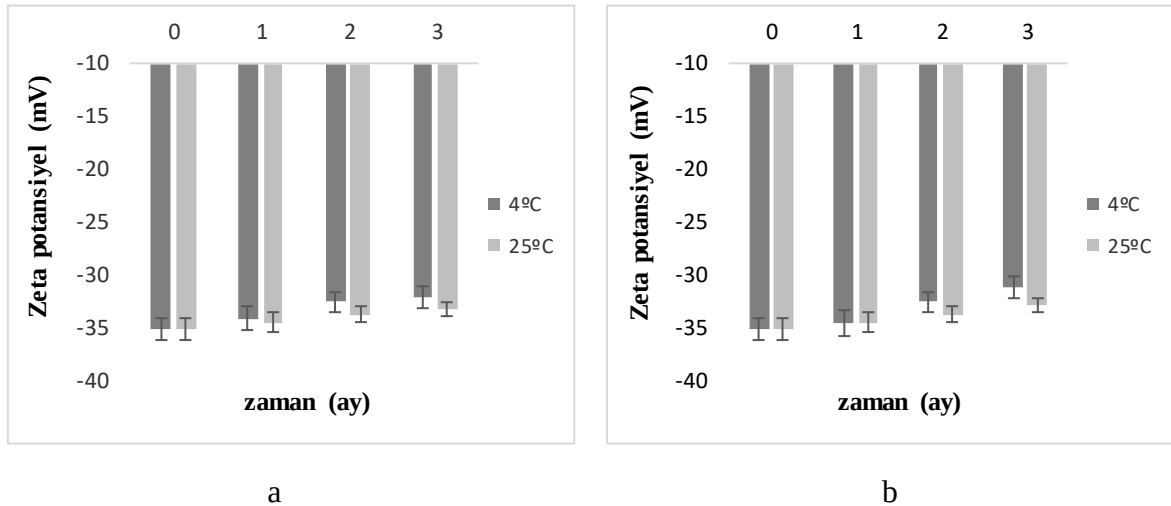
Şekil 4: RSV lipozom ve pegile lipozomlardan pankreatik beta hücreleri bulunan polikarbonat membrandan çözelti ile karşılaştırmalı geçiş profili (n=3)

4.6. Stabilit e  alışmaları

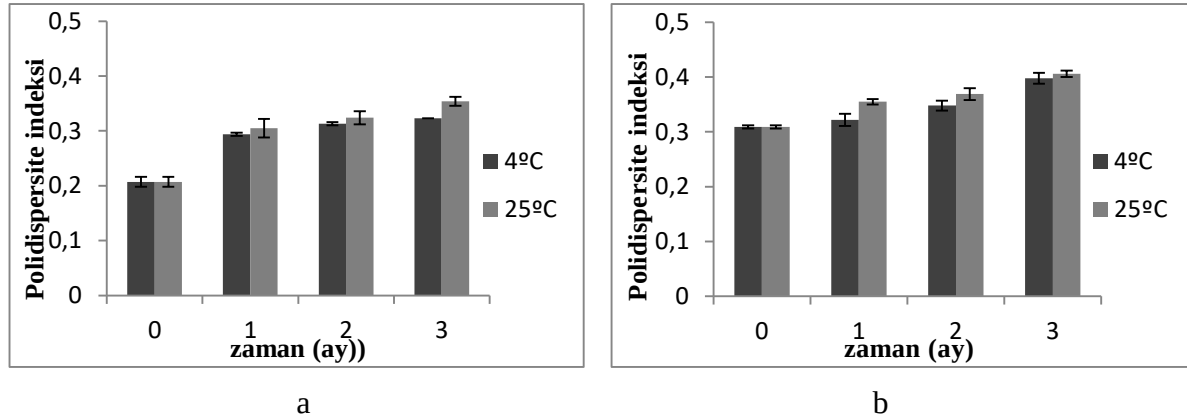
RSV ile hazırlanan lipozom ve pegile lipozom formülasyonlarının karakterizasyon parametrelerinin (partikül b y kl  , zeta potansiyel ve polidispersite indeksi) zamanla değişimi incelenmiş ve elde edilen veriler şekil 5, 6 ve 7’de gösterilmiştir.



şekil 5: RSV yüklü lipozom (a) ve pegile lipozom (b) formülasyonlarında partikül b y kl   değişimi (n=3)



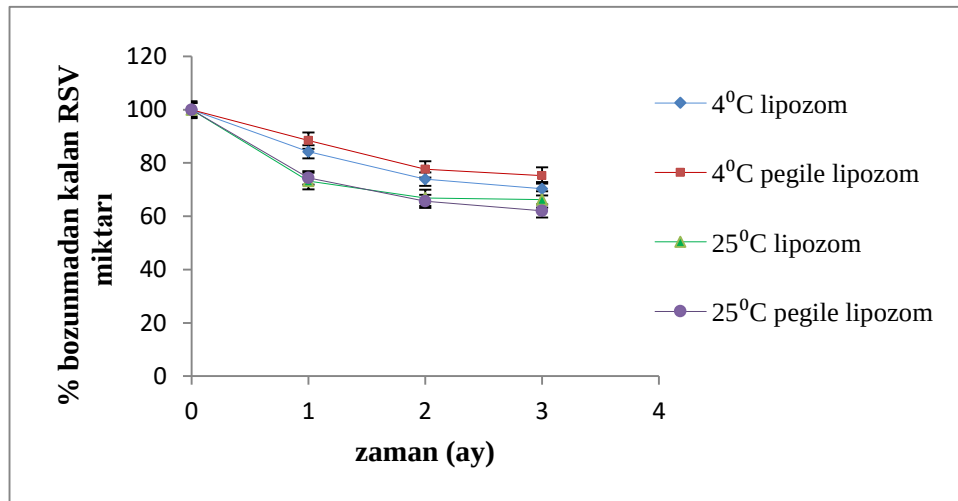
şekil 6: RSV yüklü lipozom (a) ve pegile lipozom (b) formülasyonlarında zeta potansiyel değişimi (n=3)



Şekil 7: RSV yüklü lipozom (a) ve pegile lipozom (b) formülasyonlarında polidispersite indeksi değişimi (n=3)

Üç ay boyunca farklı sıcaklık ve bağıl nem ortamında (4°C ve 25°C $\pm$ % 60 bağıl nem) formülasyonların muhafaza edilerek formülasyonlarda bozunmadan kalan etkin madde miktarının zamanla değişimi Şekil 8’de verilmiştir.

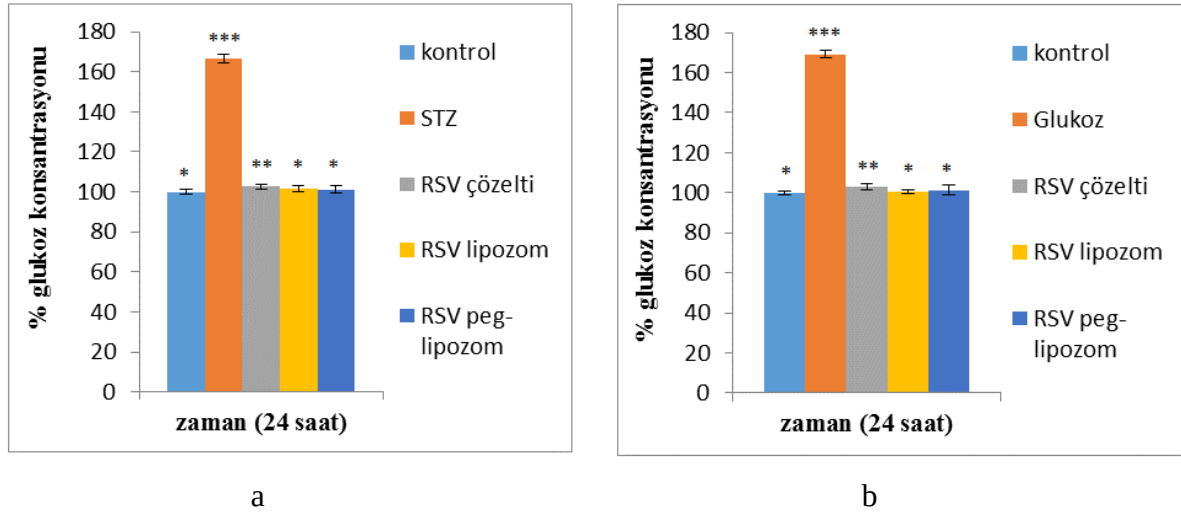
Uyum ölçütleri (determinasyon katsayısı, sapma kareleri toplamı) incelenerek elde edilen profiller kinetik açıdan incelenmiş ve her iki formülasyonda bozunmanın birinci dereceden olduğu bulunmuştur.



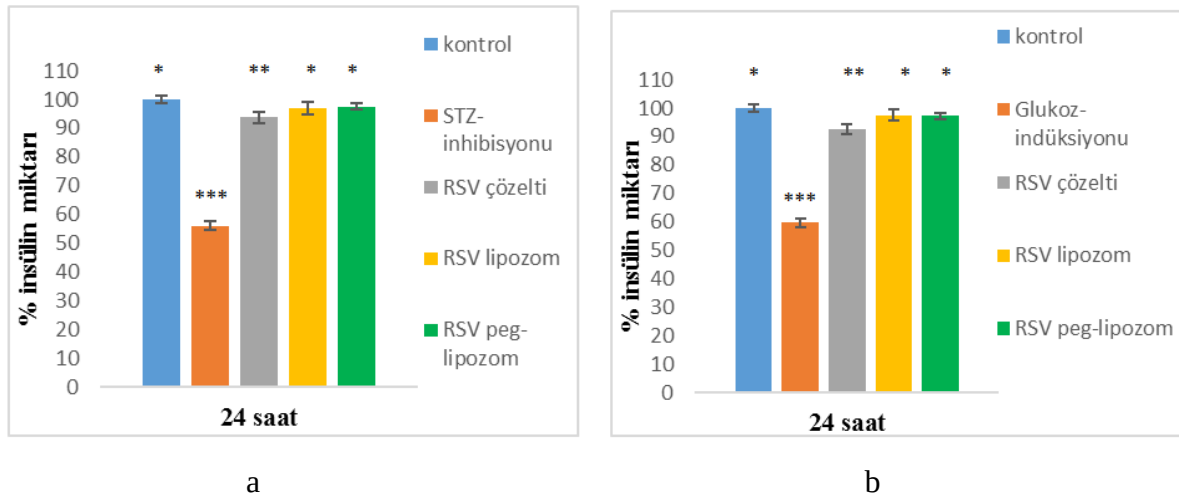
Şekil 8: Stabilite çalışmalarında lipozomal formülasyonlarda RSV miktarının zamanla değişimi (n=3)

4.7. Glukoz ve insülin tayini

Bölüm 3.2.6’da belirtildiği şekilde pankreatik beta TC hücrelerinin diyabetik hale getirilmesi sonrasında ve öncesindeki alınan örneklerle glukoz ve insülin tayini yapılmış ve elde edilen veriler Şekil 9 ve 10’da verilmiştir.



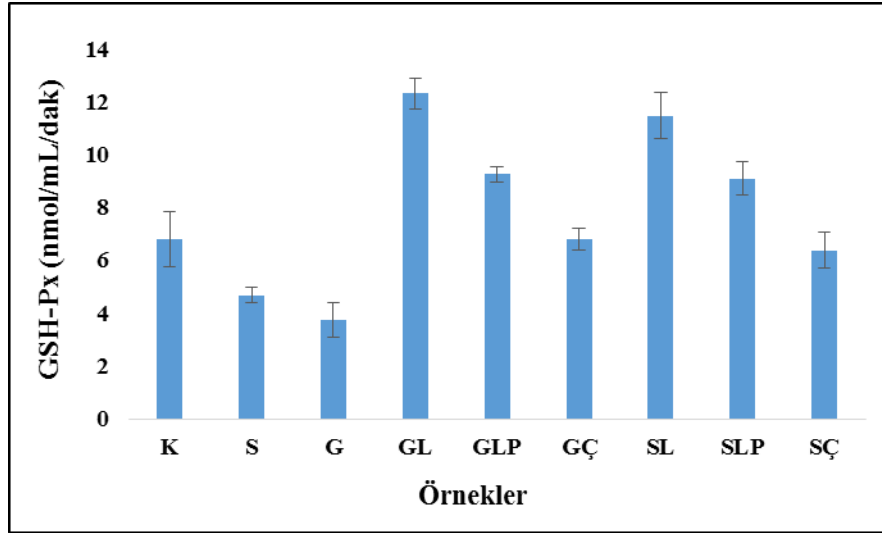
Şekil 9: Streptozosin ile inhibe edilmiş (a) ve glukoz ile indüklenmiş (b) pankreatik beta TC hücrelerindeki formülasyon inkübasyonu sonrası % glukoz konsantrasyon değişimi (n=3) (*kontrol grubu ile anlamlı olmayan fark $p>0.005$, **kontrol grubu ile anlamlı fark $p<0.002$, ***kontrol grubu ile anlamlı fark $p<0.005$)



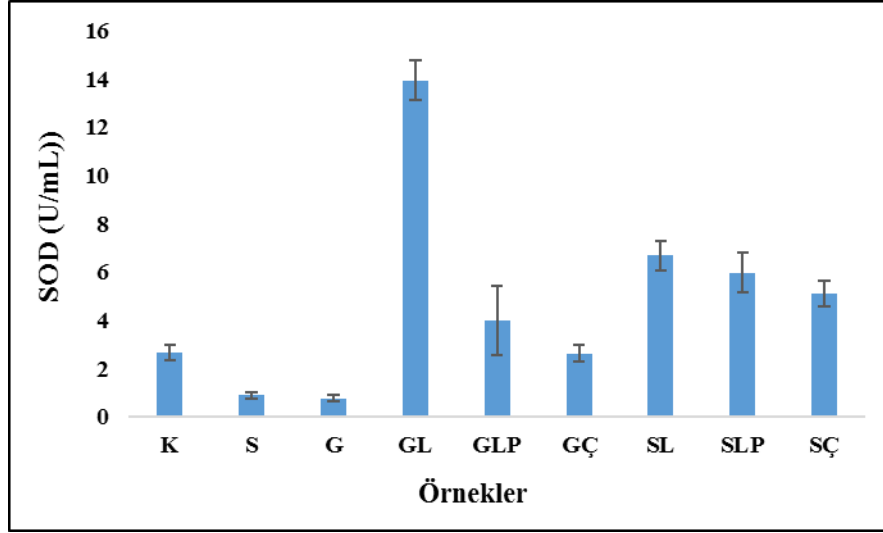
Şekil 10: Streptozosin ile inhibe edilmiş (a) ve glukoz ile indüklenmiş (b) pankreatik beta TC hücrelerindeki formülasyon inkübasyonu sonrası % insülin konsantrasyon değişimi (n=3) (*kontrol grubu ile anlamlı olmayan fark $p>0.005$, **kontrol grubu ile anlamlı fark $p<0.005$, ***kontrol grubu ile anlamlı fark $p<0.005$)

4.8. Antioksidan aktivite tayini

Glukoz ve streptozosin ile diyabetik hale getirilen beta TC hücreleri üzerinde RSV ile hazırlanan lipozomal formülasyonların etkinliği GPx ve SOD aktivite tayinleri ile yapılmış elde edilen veriler Şekil 11 ve 12’de verilmiştir.



Şekil 11: Pankreatik beta TC hücresindeki formülasyon inkübasyonu sonrası glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi (K: Kontrol grubu, S: Streptozosin ile inhibe edilen grup, G: Glukoz ile indüklenen grup, GÇ: Glukoz ile indüklenen grupta çözelti formu ile inkübe edilen grup, GL: Glukoz ile indüklenen grupta lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, GLP: Glukoz ile indüklenen grupta pegile lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, SÇ: STZ ile inhibe edilen grupta çözelti formu ile inkübe edilen grup, SL: STZ ile inhibe edilen grupta lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, SLP: STZ ile inhibe edilen grupta pegile lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup) (n=3)



Şekil 12: Pankreatik beta TC hücreesindeki formülasyon inkübasyonu sonrası süperoksit dismutaz enzim aktivitesi (K: Kontrol grubu, S: Streptozosin ile inhibe edilen grup, G: Glukoz ile indüklenen grup, GÇ: Glukoz ile indüklenen grupta çözelti formu ile inkübe edilen grup, GL: Glukoz ile indüklenen grupta lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, GLP: Glukoz ile indüklenen grupta pegile lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, SÇ: STZ ile inhibe edilen grupta çözelti formu ile inkübe edilen grup, SL: STZ ile inhibe edilen grupta lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup, SLP: STZ ile inhibe edilen grupta pegile lipozom formülasyonu ile inkübe edilen grup) (n=3)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan literatür araştırmalarında RSV'ün bir çok alanda kullanımı ile ilgili çalışmalar yer almaktadır. Ancak ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak hazırlanan formülasyonlar az sayıda olup bu çalışmalar genel olarak, hazırlama metotlarının karşılaştırması, RSV'ün çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırma, antioksidan ve antikanser aktivitesini belirleme üzerine yapılmış çalışmalardır. RSV çözeltisinin diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma (20) literatürde var olsa da ilaç taşıyıcı sistemlere daha düşük dozda yüklenmiş etkin madde ile uzun süreli etki yapan lipozomal formülasyonların diyabet üzerine etkisi ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda; amacımızda da belirttiğimiz üzere, çözünürlük ve biyoyararlanım problemleri nedeniyle istenen terapötik etkinin sağlanamaması ve bu çözelti formunun uygulama sıklığı, yüksek ilaç konsantrasyonu ve hasta uyuncunda düşüklük gibi problemleri beraberinde getirmesi nedeniyle veziküler ilaç taşıyıcı sistemlerin sağladığı avantajları kullanarak RSV'ün diyabet üzerine olan etkinliği incelenmiş ve yorumlanmıştır.

Yeni geliştirilen formülasyonların karakterizasyon çalışmalarına bakıldığında partikül büyüklüğü nanometre boyutunda olup zeta potansiyelleri negatif bulunmuştur. Zeta potansiyel, kolloidal sistemlerin stabilitesinin değerlendirilmesinde etkilidir. Zeta potansiyel değeri +30 mV'tan büyük ve -30 mV'tan küçük olan kolloidal sistemlerin kararlı olduğu ifade edilir (22). Formülasyonlarımızda elde ettiğimiz zeta potansiyel değerleri -35.3 ± 2.1 ve -34.5 ± 2.4 mV'tur. Üç aylık stabilite testi boyunca zeta potansiyel değerlerinde anlamlı bir değişkenlik görülmemiştir ($p > 0.002$). Partikül büyüklüğü değişimine bakıldığında üçüncü ayın sonunda her iki koşulda da görülen artış anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bunun yanı sıra polidispersite değerlerinin 0.100 ve altında olduğu belirlenmiş ve hazırlanan lipozomal formülasyonların monodispers bir dağılım gösterdiği sonucuna varılmıştır. Polidispersite indeksi 0.5'e kadar olan değerlerde sistemler monodispers olarak değerlendirilmektedir. Kolloidal sistemlerde monodispers dağılım istenmekte olup partikül büyüklüğü dağılımının dar olduğu anlamına gelmektedir (23,24).

Literatürlere baktığımızda, RSV ile hazırlanan taşıyıcı sistemler üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. RSV yüklü lipozomların farklı metotlarla hazırlanması ve karakterizasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, partikül büyüklüğü 120-270 nm arasında değişen, zeta potansiyeli -53.1 ile -47.7 mV arasında değişen lipozomların elde edildiği gösterilmiştir. Yükleme etkinliğine baktığımızda, bizim çalışmamızda % 84.2 ve % 85.5 yükleme etkinliği elde edilmiştir. Yüksek yükleme etkinliğine bağlı olarak *in vitro* salım çalışmasında da 24 saatin sonunda % 85 ve üzeri salım gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kullanılan yöntem ve fosfolipit farklılığına bağlı olarak % 44.2'den % 97.4 arası değişen yükleme etkinlikleri elde edilmiştir

(4). Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin uygun olduğu düşünülmektedir.

Hücre kültürü çalışmalarına başlamadan önce deneylerde kullanılan maddelerin hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi incelenmeli ve bu testin sonucunda kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin miktarları belirlenmelidir. Sitotoksisite testi sonunda hücre canlılık oranları %50'nin üzerinde olmalıdır (25). Kullanılan boş ve dolu formülasyonların en yüksek derişiminde bile % canlılık % 80'in üzerinde bulunmuştur. Bu elde edilen yüksek canlılık oranları formülasyonların güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Hücrelerin diyabetik hale getirilmesinde kullanılan streptozosin ve glukozun en yüksek derişiminde bile sırasıyla % 88.8 ve % 93.4 canlılık oranı tespit edilmiştir. Bu derişimdeki streptozosin ve glukozun aynı zamanda glukoz miktarının 250 mg/dL'nin üstüne çıkması ile hücreleri diyabetik hale getirdiği (19,20) de kanıtlanmıştır. Etkin madde RSV için ise artan derişimlerinde % canlılık değeri düşmüş IC₅₀ değeri 56 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Formülasyonlar bu konsantrasyon dikkate alınarak hazırlanmıştır.

In vitro salım çalışmasında RSV çözeltisi ve lipozomal formülasyonlarından 24 saatin sonunda elde edilen yüzde kümülatif salınan RSV miktarı bulunmuştur. Yapılan kinetik hesaplamalarda r² ve sapma kareleri toplamı (SKT) verileri değerlendirilip RRSBW kinetiğine uyan salım gözlenmiştir. Bu kinetikte dik bir eğim ve sonrasında düzleşen kuyruk kısmı bulunur (26). Pankreatik beta TC hücresi 0.4 µm por çaplı filtreler üzerinde üretilmiş ve geçiş çalışması yapılmıştır. Yirmi dört saat boyunca devam eden çalışmada belirlenen zamanlarda alınan örneklerden RSV miktar tayini yapılmış ve diyaliz membrandan salım çalışmasına kıyasla hücre tabakasından geçiş daha az olmuştur. Çünkü hücre tek tabakaları geçişi sınırlayıcı durumdadır. Bunun, pankreatik beta TC hücrelerinin oluşturduğu tabaka nedeniyle daha yüksek Transendotelial Elektrik Rezistansı (TEER) değerine sahip olması olabileceği düşünülmüştür.

Glukoz ve insülin tayininde pankreatik beta TC hücreleri üç gruba ayrılmıştır. Sitotoksisite deneyinde gözlenen yüksek canlılık oranı gözlenen 25 mM glukoz içeren KRB çözeltisi ile stimüle edilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan glukoz artışı gözlemlenmiştir (p<0.005). Streptozosin çözeltisi ile inhibe edilen üçüncü grupta da glukoz artışında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.005). Yapılan literatür taramalarında, streptozosin ile inhibisyonda glukoz seviyesinin 250 mg/dL'nin üstüne çıkması diyabetik hücreler oluştuğunu göstermiştir (19,27). Streptozosin ile muamele edilen grupta ölçülen glukoz miktarı 347,7 mg/dL, glukoz içeren KRB çözeltisi ile indüklenen grupta glukoz miktarı ise 353,6 mg/dL olarak bulunmuştur.

Glukoz ve insülin ölçümleri yapılmış literatürler tarandığında, glukoz ölçümleri için kitler (28) ya da birkaç dakikada ölçüm yapabilen glukometreler kullanılmaktadır (29). Literatürde,

genistein isimli insülin sekresyonunu artıran biyoaktif bir bileşiğin pankreatik beta TC hücreleri üzerindeki etkisine bakılmıştır. INS-1E hücrelerinin glukoz ile indüklenmesi sonrası değişen glukoz konsantrasyonları ve salınan insülin miktarları kit ile tayin edilmiş ve kullanılan biyoaktif madde genisteinin etkisi değerlendirilmiştir (30). Dolayısıyla bizim çalışmamızda kullandığımız kit ile tayin yönteminin güvenilir ve doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

Diyabetik hale gelen hücrelere uygulanan RSV yüklü lipozomal formülasyonların 24 saat inkübasyonu sonrasında ölçülen glukoz ve insülin miktarlarına bakıldığında, kontrol grubu ile anlamlı olmayan fark oluşmuştur ($p>0.005$). Literatürlerde RSV ile hazırlanan lipozomal formülasyonların diyabet üzerine etkinliği değerlendirilmemiş olup bu çalışma literatürde ilk olacaktır. Çözelti formuyla kıyaslandığında RSV yüklenen daha düşük doz ile daha uzun süreli salım sağlayan lipozomal formülasyonlar ile etki süresinin uzatıldığı, pegilasyonun amacına uygun olarak dolaşımda daha uzun süre kalarak terapötik etkinliğin artırıldığı ve böylece diyabet tedavisinde katkıda bulunulacağı düşünülmüştür.

Antioksidan aktivite tayininde, GPx ve SOD enzim tayinleri yapılmıştır. Diyabetik hale getirilen hücrelerin formülasyonlarla inkübasyonu öncesi ve sonrası, geliştirilen lipozomal formülasyonların etkinliği RSV çözelti formuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Diyabetik hücrelerde her iki grupta da, çözelti formu uygulanan hücrelerden alınan örneklerde kontrol grubu ile anlamlı olmayan ($p>0.05$), lipozomal formülasyonların uygulandığı gruplarda ise anlamlı olarak ($p<0.001$) artış gösteren enzim aktivitesi ölçülmüştür. Bunun nedeni olarak uzun süreli salım yapan lipozomal formülasyonların çabuk bozunan ve hassas bir molekül olan RSV'ün çözelti formuna göre yapısını ve etkisini koruduğu ve 24 saat süren salım yaparak antioksidan enzim aktivitesinde uzun süreli etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Literatürde RSV'ün majör antioksidan enzimler GPx ve SOD'u indüklediği belirtilmiştir (31). Jøraholmen ve arkadaşlarının yaptığı, RSV ile hazırlanan lipozomal formülasyonun SOD ve GPX enzim aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, çözelti formunun SOD aktivitesi % 20, lipozomal formülasyonun aktivitesi % 26 olarak bulunmuştur. RSV çözelti formuna kıyasla anlamlı olarak ($p=0.009$) lipozomal formülasyonun yüksek SOD enzim aktivitesi gösterdiği belirtilmiştir (32).

RSV ile hazırlanan lipozomal formülasyonlar ile yapılan çalışmalar incelendiğinde antioksidan aktivite tayinlerinde glutatyon peroksidaz aktivite tayinine rastlanmamıştır. Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz RSV yüklü lipozomal formülasyonlar, çözelti formuyla kıyasla SOD ve GPx enzim aktiviteleri bakımından benzer sonuçlar vermiştir.

Sonuç olarak, RSV yüklü lipozomal formülasyonların yapılan çalışmalar sonucunda amaca uygun olarak geliştirilebildiği, yüksek miktarda RSV'ün formülasyonlara yüklenebildiği ve

diyabetik hale getirilmiş pankreatik hücreler üzerine yeni geliştirilen RSV yüklü lipozomların çözelti formuna nazaran antidiyabetik ve diyabette oluşan oksidatif strese karşı etkinliği uzun süreli olarak gözlenmiş olup elde edilen verilerin literatüre önemli katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Proje başvurusunda yapılacağı belirtilen 2-tiyobarbitürik asit (TBA)-reaktif türleri (TBARS) formasyonunun inhibisyonu ile ölçülen lipit peroksidasyonu deneyi ise yapılmış ancak veriler kayda değer bulunmamıştır. Kurumumuzda var olan imkanlarla SOD deneyi yapılmış ve elde edilen veriler projeye eklenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Surya, S., Salam, AD., Tomy, DV., Carla, B., Kumar, RA., Sunil, C. (2014). Diabetes mellitus and medicinal plants-a review, Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 4 (5), 337-347.
2. Ergin, K., Yaylalı, A. (2013). Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi 20 (3), 115-120.
3. Altan, N., Sepici Dinçel, A., Koca, C. (2006). Diabetes mellitus ve oksidatif stres, türk Biyokimya dergisi, 31(2), 51-56.
4. Isailovic, BD., Ivana T. Kostic, IT., Zvonar, A., Đorđević, VB., Gašperlin, M., Nedovic, VA., Bugarski, BM. (2013). Resveratrol loaded liposomes produced by different techniques, Innovative Food Science and Emerging Technologies, 19, 181–189.
5. Matos, M., Gutierrez, G., Coca, J., Pazos, C. (2014). Preparation of water-in-oil-in-water (W1/O/W2) double emulsions containing *trans*-resveratrol, Colloids and Surfaces A: - Physicochemical And Engineering Aspects, 442, 69– 79.
6. Bonechi, C., Martini, S., Ciani, L., Lamponi, S., Rebmann, H., Rossi, C., Ristori, S. (2012). Using liposomes as carriers for polyphenolic compounds: the case of *trans*-resveratrol, Plosone 7 (8), 1-11.
7. Amri, A., Chaumeil, JC., Sfar, S., Charrueau, C. (2012). Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations?, Journal of Controlled Release 158, 182–193.
8. Chung, TW., Yang, MC., Tsai, WJ. (2006). A fibrin encapsulated liposomes-in-chitosan matrix (FLCM) for delivering water-soluble drugs influences of the surface properties of liposomes and the crosslinked fibrin network. International Journal of Pharmaceutics 311, 122-129.
9. Değim, Z., Mutlu, NB., Yılmaz, Ş., Eşsiz, D., Nacar, A. (2010). Investigation of liposome formulation effects on rivastigmine transport through human colonic adenocarcinoma cell line (Caco-2), Pharmazie, 65, 32-40.
10. Barenholz, Y. (2001). Liposome application: problems and prospects, Current Opinion in Colloid & Interface Sciences, 6, 66-77.
11. Sezgin Bayındır, Z., Yüksel, N. (2007). Pegilasyon: Peg konjugatlarının hazırlanması ve uygulamaları Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 36 (4), 249 – 266.
12. Cilaker Mıcıllı, S., Özoğul, C. (2007). Diyabette kök hücreler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21 (2), 109-117.

13. Mutlu, İ. (2003). Hücre kültürü ve diş hekimliğindeki uygulamaları, Seminer, Ankara: Gata Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
14. Tokuşoğlu, Ö., Ünal, MK., Yemiş, F. (2005). Determination of the phytoalexin resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) in peanuts and pistachios by high-performance liquid chromatographic diode array (HPLC-DAD) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), Journal of Agricultural Food Chemistry, 53, 5003-5009.
15. Shimada, K., Matsuo, S., Sadzuka, Y., Miyagishima, A., Nozawa, Y., Hirota, S., Sonobe, T. (2000). Determination of incorporated amounts of poly(ethyleneglycol)-derivatized lipids in liposomes for the physicochemical characterization of stealth liposomes, International Journal of Pharmaceutics, 203, 255–263.
16. Cheng, T., Chuang, K., Chen B., Roffler, SR. (2011). Analytical measurement of PEGylated molecules, Bioconjugate Chemistry, A-L.
17. Lapidot, T., Walker, MD., Kanner, J. (2002). Antioxidant and Prooxidant Effects of Phenolics on Pancreatic β -Cells in Vitro, Journal of Agriculture and Food Chemistry, 50, 7220–7225.
18. Suzuki, R., Okada, N., Miyamoto, H., Yoshioka, T., Sakamoto, K., Hiroaki Oka, H., Tsutsumi, Y., Nakagawa, S., Miyazaki, J., Mayumi, T. (2002). Cyotomedical therapy for insulinopenic diabetes using microencapsulated pancreatic h cell lines, Life Sciences, 71, 1717–1729.
19. Bildirici, K., İncedal, HE., Özden, H., Akyüz, F., Cengiz, BP., Altuner, Y. (2005). Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in early diabetic nephropathy: Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 11(1), 1-7.
20. Palsamy, P., Subramanian, S. (2008). Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats, Biomedicine & Pharmacotherapy, 62, 598-605.
21. Şeker Karatoprak, G., Koşar, M., Aycan MB. Tedavide kullanılan güney afrika kaynaklı *pelargonium sidoides* yerine kullanılabilecek yeni bir bitkisel ilaç: *Pelargonium endlichherianum*, Doktora tezi, Mart 2015, Kayseri.
22. Erdemoğlu, M. Zeta potansiyel sunumu. İnönü Üniversitesi Maden Mühendisliği Bölümü.
23. Bennet, D., Kim, S. (2013). Transdermal delivery system to enhance quercetin nanoparticle permeability. Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition, 24(2): 185-209.
24. Grau, MJ., Kayser, O., Müller, RH. (2000). Nanosuspensions of poorly soluble drugs-reproducibility of small scale production. International Journal of Pharmaceutics, 196: 155-157.

25. Ingels, F., Deferme, S., Destexhe, E., Oth, M., Van den Mooter, G., Augustijns, P. (2002). Simulated intestinal fluid as transport medium in the Caco-2 cell culture model. *International Journal of Pharmaceutics*, 232, 183–192.
26. Özkan, Y., Savaşer, A., Özalp, Y., Işimer, A. (2000). Dissolution properties of different designed and formulated salbutamol tablet dosage forms, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 57(4), 271-276.
27. Jagtap, AG., Patil, PB. (2010). Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by *Cuminum cyminum* in streptozotocin induced diabetic rats, *Food and Chemical Toxicology* 48, 2030–2036.
28. Grover, JK., Vats, V., Rathi, SS., Dawar, R. (2001). Traditional Indian antidiabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 76, 233–238.
29. Boyda, HN., Procyshyn, RM., Asiri, Y., Wu, C., Cathy K. Wang, CK., Lo, R., Pang, CCY., Honer, WG., Barr, AM. (2014). Antidiabetic-drug combination treatment for glucose intolerance in adult female rats treated acutely with olanzapine, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 170–176.
30. Fu, Z., Liu, D. (2009). Long-term exposure to genistein improves insulin secretory function of pancreatic β -cells, *European Journal of Pharmaceutics*, 616, 321-327.
31. Chun-Fu, W., Jing-Yu, Y., Fang, W., Xiao-Xiao W. (2013). Resveratrol: botanical origin, pharmacological activity and applications, *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(1), 0001–0015.
32. Jøraholmen, MW., Škalko-Basnet, N., Acharya, G., Basnet, P. (2015). Resveratrol-loaded liposomes for topical treatment of the vaginal inflammation and infections, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 79, 112 –121.

7.EKLER

ÖZGEÇMİŞ - Çiğdem YÜCEL (Yrd. Doç.Dr-Proje yürütücüsü)

Doğum Tarihi: 16/02/1985

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Gazi Üniversitesi	2007
Yüksek Lisans	Farmasötik Teknoloji	Gazi Üniversitesi	2010
Doktora	Farmasötik Teknoloji	Gazi Üniversitesi	2015

Yüksek Lisans Tez Başlığı (özeti ekte) ve Tez Danışmanı:

Doksisiklinin lipozom ve nanopartikül formülasyonlarının geliştirilmesi ve hücre kültüründen geçişlerinin incelenmesi (Danışman Prof. Dr. Zelihağül Değim)

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışmanı:

Embriyonik kök hücre ve insülin taşıyan lipozom, nanopartikül ve kohleat formülasyonlarının geliştirilerek etkinliğinin incelenmesi (Danışman Prof. Dr. Zelihağül Değim)

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Eczacı	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczaanesi	2007-2008
Eczacı	Türk Eczacılar Birliği İthal İlaç Birimi	2008-2009
Araş. Gör.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2009-2015
Yrd. Doç. Dr.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015-
Dekan Yrd.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016-

Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri:

Antiradikal Etkili Standardize Mentha x piperita L Ekstresi Hazırlanması-Eş danışman-Devam ediyor(Ecz. Meltem Zenger)

Projelerde Yaptığı Görevler:

- Oküler uygulama için Siklosporin A yüklü lipozom-kitosan nanaopartikül komplekslerinin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi-2014 (EÜBAP TSA-11-3472) (Araştırmacı)
- Embriyonik kök hücre ve insülin taşıyan lipozom, nanopartikül ve kohleat formülasyonlarının geliştirilerek etkinliğinin incelenmesi-2014 (Tübitak 1002-112S405) (Bursiyer)
- Resveratrol yüklü lipozomal formülasyonların geliştirilmesi ve antidiyabetik etkinliğinin araştırılması-Devam ediyor (EÜBAP-TCD-6112) (Yürütücü)
- Rosmarinik asit taşıyan lipozom ve etozom ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilerek etkinliğinin incelenmesi-Devam ediyor (Tübitak 3001) (Yürütücü)
- Rumex hydrolapathum Huds. Bitkisinin In Vitro Antienflamatuvar Aktivitelerinin İncelenmesi-Devam ediyor (Tübitak 3001) (Araştırmacı)
- Antiradikal etkili standardize Mentha x piperita L ekstresi hazırlanması, Devam ediyor (EÜBAP-TYL-6941) (Araştırmacı)

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği (TÜFTAD), Farmasötik Bilimler Araştırmacılar Derneği (FABAD), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (KSSD)

Ödüller:

- Genç Araştırmacı ödülü: Ç. Yücel, Z. Değim, Ş. Yılmaz, International Symposium of Pharmaceutical Sciences 2012, “Nanoparticle and Liposome Formulation of Doxycycline and Investigation of Transport Properties Through Caco-2 Cell Lines”, FABAD, 26-29 Haziran 2012.
- Poster 2.lik ödülü: E. Büyüktuncel, Ç. Yücel, M. Sinan Kaynak, Y. Aktaş, Kromatografi Kongresi 2012, “Kitosan Nanopartiküllerden Siklosporin A Tayini için HPLC Metodu Geliştirilmesi”, Gazi Osman Paşa Üniversitesi-Tokat, 6-9 Haziran 2012.

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A1. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Nanoparticle and liposome formulations of doxycycline: Transport properties through Caco-2 cell line and effects on matrix metalloproteinase secretion. Biomedicine & Pharmacotherapy, 67, 459-467, 2013.

A2. Büyüktuncel E., Yücel Ç., Kaynak M.S., Aktaş Y. Development of A HPLC method for the Determination of *Cyclosporine A* From Chitosan Nanoparticles, Latin American Journal of Pharmacy, 31 (8), 1083-1088, 2012.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

B1. Yücel Ç., Değim Z. Preparation and characterisation of nanoparticle formulations containing doxycycline, Third International Meeting on Pharmacy&Pharmaceutical Sciences, 9-12 June 2010, İstanbul, Türkiye.

B2. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Evaluation of doxycycline transport through Caco-2 cell line, International Pharmaceutical Technology Symposium, 13-15 September 2010, Antalya, Türkiye.

B3. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Development of liposome formulation of doxycycline and investigation transport properties through Caco-2 cell line, 27-29 May 2011, Antalya, Türkiye.

B4. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Evaluation of nanoparticle formulation of doxycycline and investigation transport properties through Caco-2 cell line, 12-14 September 2011, Antalya, Türkiye.

B5. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M. Gallic acid-loaded chitosan nanoparticles: A preliminary study, 28 September-1 October 2011, İstanbul, Türkiye.

B6. Yerer Aycan MB., Aslan C., Yücel Ç., İnanir M., Aktaş Y. The dose –dependent antioxidant activity of gallic acid –loaded nanoparticles on HepG2 cell line, Current Opinon in Biotechnology vol. 22, Supplement 1, September 2011, p:S122.

B7. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Development of liposome formulation of doxycycline and determination of transport properties through Caco-2 cell line, 4-6 April 2012 Egmond aan Zee, Hollanda.

B8. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Nanoparticle and liposome formulations of doxycycline and investigation of transport properties through Caco-2 cell line, 26-29 June 2012, Ankara, Türkiye.

B9. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M. In vitro evaluation of quercetin-loaded chitosan nanoparticles, 26-29 June 2012, Ankara, Türkiye.

B10. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. An Investigation of Transport Properties of Liposomes and Nanoparticles Containing Doxycycline and Sodium Taurocholate Through Caco-2 Cell Line, 10-12 September 2012, Antalya, Türkiye.

B11. Aktaş Y., Yücel Ç., Büyüktuncel E., Kaynak MS., Gül M. Preparation and in Vitro Evaluation of Cyclosporin a Loaded Liposome-Chitosan Nanoparticle Complexes, 10-12 September 2012, Antalya, Türkiye.

B12. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. “Doxycycline liposomes and nanoparticle formulations containing sodium taurocholate: determination of their transport properties through Caco-2 cell lines”, 5th BBBB International Conference, 26-28 September 2013, Atina, Yunanistan.

B13. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. “Doxycycline solution, liposomes and nanoparticle formulations containing sodium taurocholate: determination of their transport properties through Caco-2 cell lines”, International Multidisciplinary Symposium of Drug Research and Development, 28-30 November 2013, Antalya, Türkiye.

B14. Yücel Ç., Değim Z., Aktaş Y., Yılmaz Ş., “Embryonic Stem Cell and Insulin-loaded PLGA Nanoparticles and Evaluation of Efficiency on Pancreatic Beta TC Cells”, Gazi International Pharma Symposium, November, 12-15, 2015, Antalya, TURKEY.

B15. Çelik Tekeli M., Tanbay M., Yücel Ç., Aktaş Y., "Formulation And Characterization Of PLGA Nanoparticles Containing Docetaxel", International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development, , Eskişehir, Türkiye, 15-17 Ekim 2015, pp.220-220.

B16. Çelik Tekeli M., Ünal S., Yücel Ç., Aktaş Y., "Formulation and Characterization of Liposome-Chitosan Nanoparticle Complexes (LCS-NP) Containing Insulin", International Pharmaceutical Technology Symposium, 18-20 September 2016, Antalya, Türkiye.

C. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

C1. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Nanoparticle and liposome formulation of doxycycline and investigation of transport properties through caco-2 cell lines. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences 35(4), 191-194, 2012.

C2. Yücel Ç., Değim Z., Yılmaz Ş. Development of Cisplatin-loaded Liposome and Evaluation of Transport Properties Through Caco-2 Cell Line. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences 13(1), 95-108, 2016.

C3. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M. Kersetin Yüklü Kitosan Nanopartiküllerin İn Vitro Değerlendirilmesi, Sağlık Bilimleri Dergisi 25(1), 41-44, 2016.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

D1. E. Büyüktuncel, Ç. Yücel, M. Sinan Kaynak, Y. Aktaş, “Kitosan Nanopartiküllerden Siklosporin A Tayini için HPLC Metodu Geliştirilmesi”, Kromatografi 2012 Kongresi, Gazi Osman Paşa Üniversitesi-Tokat, 6-9 Haziran 2012. (poster 2.'lik ödülü)

D2. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M. Bitkisel Kaynaklı Bazı Etkin Maddeler ile Hazırlanan İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Yapılan Çalışmalar, 22.Bihat, Trabzon, 2016 (Sözlü Bildiri)

E. Diğer yayınlar:

E.I-Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan bildiri özetleri:

1. Yerer Aycan, M.B., Aslan C., Yücel Ç., İnancır M., Aktaş Y., The dose-dependent antioxidant activity of gallic acid-loaded nanoparticles on HepG2 cell line, Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22 (1) Supp. 122.

2. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M., Gallic acid-loaded chitosan nanoparticles: A preliminary study, Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22 (1) Supp. 127.

F. DİĞER FAALİYETLER

F.I. Bilimsel toplantı düzenleme deneyimi:

UL: Ulusal, **UA:** Uluslararası, **K:** Toplam Katılımcı Sayısını Yazınız, **Y:** Toplantının Yürütücüsüydim, **D:** Düzenleme Komitesinde görev aldım, **B:** Bilimsel Komisyonunda görev aldım.

F.I.1.Gerçekleştirilmiş olanlar

	Bilimsel Toplantının Adı	Yeri	Tarihi	UL	UA	K	Y	D	B
a	XI. Türk Eczacılık Tarihi Toplantısı (TETT 2014)	Kayseri – TURKEY	25-28 Mayıs 2014	X		128		X	
b	XXI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı	Kapadokya –TURKEY	28 Mayıs-1 Haziran 2014	X		200		X	

ÖZGEÇMİŞ - Yeşim Aktaş (Doç. Dr-Araştırmacı)

Doğum Tarihi: 27/07/1972

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Hacettepe Üniversitesi	1994
Y. Lisans	Eczacılık	Hacettepe Üniversitesi	1998
Doktora	Farmasötik Teknoloji	Hacettepe Üniversitesi	2005
Doktora	Farmasötik Teknoloji	Université Paris XI (Fransa)	2005

Yüksek Lisans Tez Başlığı (özeti ekte) ve Tez Danışman(lar)ı :

Pilokarpin Göz Damlalarında Biyoyararlanım Çalışmaları (Danışman Doç. Dr. Nurşen ÜNLÜ)

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı :

Kaspaz İnhibitörlerinin Beyne Hedeflendirilmesi için Nanopartiküler Taşıyıcı Sistemlerin Hazırlanması (Danışman Prof. Dr. Yılmaz ÇAPAN)

Encapsulation d'inhibiteurs de caspase dans des nanoparticules adressées au cerveau (Danışman Prof. Dr. Patcick Couvreur)

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Araş.Gör.	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1994-2004
Eczacı	T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü	2004-2006
Yrd.Doç.Dr.	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2006-2010
Yrd.Doç.Dr.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2010-

Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri :

Periodontitis Tedavisi için Tetrasiklin HCl İçeren Kitosan Boncukların Hazırlanması ve in vitro Değerlendirilmesi (Ecz. Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR)

Projelerde Yaptığı Görevler :

- Serebral İskemi Tedavisinde Kullanılmak Üzere Peptid, Protein veya Oligonükleotid İçeren Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı ve in vitro Etkinliklerinin Araştırılması (104S321 TÜBİTAK Projesi) (Yardımcı Araştırmacı)
- Periodontitis Tedavisi için Tetrasiklin HCl içeren kitosan mikrokürelerin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi (Atatürk Üniversitesi BAP 2009/313) (Proje Yürütücüsü)

- Oküler uygulama için Siklosporin A yüklü lipozom-kitosan nanaopartikül komplekslerinin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi (EÜBAP TSA-11-3472) (Proje Yürütücüsü)
- Embriyonik kök hücre ve insülin taşıyan lipozom, nanopartikül ve kohleat formülasyonlarının geliştirilerek etkinliğinin incelenmesi (Tübitak 1002- 112S405) (Yardımcı Araştırmacı)

İdari Görevler :

- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı 2006-2010
- Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı 2006-2010
- Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekan Yardımcısı 2010-2016
- Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı 2010-

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :

Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği (TÜFTAD), Hacettepe Eczacılık Teknolojisi Derneği (HETEK), Farmasötik Bilimler Araştırmacılar Derneği (FABAD), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği (KSSD), Türk Farmakovijilans Derneği (TFD)

Ödüller :

- Sözlü sunum 1.lik ödülü: Karataş H., Gürsoy Özdemir Y., Aktaş Y., Bodur E., Pınarbaşı O., Yemişçi M., Çapan Y., Dalkara T., Serebral İskemi İçin Geliştirilen Nanoteknolojik Bir Tedavi Yöntemi: Beyne Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-PEG-Bio-Sa/OX26 Nanoküreler Nöroproteksiyon Sağlıyor), 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-15 Kasım 2008.
- Türk Üroonkoloji Derneği Kanser Araştırma Ödülü 2009: Bilensoy E, Sarısözen C, Esendağlı, G, Doğan, AL., Aktaş Y, Mungan AN, Şen, M, Intravesical Cationic Nanoparticles Of Chitosan And Polycaprolactone For The Delivery Of Mitomycin C To Bladder Tumors, International Journal of Pharmaceutics, 2009, 371(1-2): 170-176
- Poster 2.lik ödülü: E. Büyüktuncel, Ç. Yücel, M. Sinan Kaynak, Y. Aktaş, Kromatografi Kongresi 2012, “Kitosan Nanopartiküllerden Siklosporin A Tayini için HPLC Metodu Geliştirilmesi”, Gazi Osman Paşa Üniversitesi-Tokat, 6-9 Haziran 2012.

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :

- A1.** Aktaş Y., Ünlü N., Orhan M., İrkeç M., Hıncal A. A., Influence of Hydroxypropyl beta-Cyclodextrin on the Corneal Permeation of Pilocarpine, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2003; 29 (2): 223-30
- A2.** Aktaş Y., Andrieux K., Alonso, M.J., Calvo, P., Gürsoy, R.N., Couvreur P., Çapan Y., Preparation and in vitro evaluation of chitosan nanoparticles containing a caspase inhibitor, International Journal of Pharmaceutics, 2005; 298(2):378-83
- A3.** Aktaş Y., Yemişçi M., Andrieux K., Gürsoy, R.N., Alonso, M.J., Fernandez-Megia, E., Novoa-Carballal, R., Quiñoá, E., Riguera, R., Sargon, M.F., Çelik, M.S., Demir A.S., Hıncal, A.A., Dalkara, T., Çapan, Y., Couvreur P., Development and Brain Delivery of Chitosan-PEG Nanoparticles Functionalized with the Monoclonal Antibody OX26, Bioconjugate Chemistry, 2005;16(6):1503-11
- A4.** Cetin Meltem, Aktas Yeşim, Vural Imran, Capan Yilmaz, Dogan Lale A., Duman Memed, Dalkara T., Preparation and In Vitro Evaluation of bFGF-Loaded Chitosan Nanoparticles, Drug Delivery, 2007; 14(8): 525-9
- A5.** Bilensoy E, Sarısözen C, Esendağlı, G, Doğan, AL., Aktaş Y, Mungan AN, Şen, M, Intravesical Cationic Nanoparticles Of Chitosan And Polycaprolactone For The Delivery Of Mitomycin C To Bladder Tumors, International Journal of Pharmaceutics, 2009; 371(1-2): 170-176
- A6.** Pinarbasli O., Aktaş Y., Dalkara T., Andrieux K., Alonso M.J., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Riguera R., Couvreur P., Çapan, Y., Preparation and Evaluation of PBN-Encapsulated Chitosan and PEGylated Chitosan Nanoparticles. Pharmazie, 2009; 64(7): 436-9
- A7.** Karatas H., Aktas Y., Gursoy-Ozdemir Y., Bodur E., Yemisci M., , Caban S., Vural A., Pinarbasli O, Capan Y., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Riguera R., Andrieux K, Couvreur P., Dalkara T, A nano-medicine transports a peptide caspase-3 inhibitor across the blood-brain barrier and provides neuroprotection, Journal of Neuroscience, 2009; 29(44): 13761-9
- A8.** Yerlikaya F., Aktas, Y., Capan Y., LC-UV Determination of Melatonin from Chitosan Nanoparticles, Chromatographia, 2010; 71 (9-10): 967-970
- A9.** Büyüktuncel E., Yücel Ç., Kaynak M.S., Aktaş Y. Development of A HPLC method for the Determination of Cyclosporine A From Chitosan Nanoparticles, Latin American Journal of Pharmacy, 2012; 31 (8): 1083-8
- A10.** Aktaş Y., Atila A., Kadioğlu Y., Development of a New Chitosan Based Nanomaterial for Controlled Delivery of *Prilocaine*, Latin American Journal of Pharmacy, 2013; 32 (7): 1048-52

A11. Aktaş Y., Yenice I., Bilensoy E., Hincal A. Amphiphilic cyclodextrins as enabling excipients for drug delivery and for decades of scientific collaboration: Tribute to a distinguished scientist, French representative and friend – A historical perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2015; 30(B), 261-265.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :

B1. Aktaş Y., Ünlü N., Hincal A.A., Effect of Hydroxy Propyl b-Cyclodextrin on Corneal Permeability of Pilocarpine Nitrate, 9th International Pharmaceutical Technology Symposium, September, 7-9, 1998, Ankara, TURKEY.

B2. Aktaş Y., Ünlü N., Sargon, M.F., Hincal A.A., Evaluation of Retinoic Acid on Rabbit Cornea, International Symposium on Bioavailability, Pharmacokinetics and Toxicokinetics in Drug Development, November, 8-9, 1999, Bucharest, Romain.

B3. Aktaş Y., Andrieux K., Çapan Y., Couvreur P., Encapsulation d'inhibiteurs des Capases dans des nanoparticules adressées par la transferrine, Les Deuxièmes Journées de l'École Doctorale « Innovation Thérapeutique », March, 11-12, 2002, Paris, France.

B4. Aktaş Y., Yemişçi M., Andrieux K., Gürsoy R.N., Alonso M.J., Fernandez-Megia E., Novoa-Carballal R., Quiñoá E., Riguera R., Sargon M.F., Çelik M.S., Demir A.S., Hincal A.A., Dalkara T., Çapan, Y. Couvreur P., Development and Brain Delivery of Chitosan-PEG Nanoparticles Functionalized with the Monoclonal Antibody OX26, 2nd EUFAPS Conference on Optimising Drug Delivery and Formulation: Evaluation of Drug Delivery Systems Issues and Perspectives, October, 20-23, 2005, Paris-France, 2005.

B5. Çetin M., Aktaş Y., Ölmez S., Vural I., Dogan L.A., Capan Y., Hincal A.A. Preparation and Characterization of bFGF-loaded Chitosan Nanoparticles. AAPS-2006 Annual Meeting and Exposition, October 29-November 2, 2006, San Antonio, TX, USA.

B6. Pınarbaşı O., Çetin M., Aktaş Y., Çapan Y., Preparation and Characterisation of BSA-Loaded Chitosan Nanoparticles, PSWC 2007-Pharmaceutical Sciences World Congress, April 22-25 2007, Amsterdam, The Netherlands.

B7. Sarısözen C., Doğan A.L., Esendağlı, G., Aktaş Y., Mungan A, Bilensoy E, Bioadhesive Chitosan Nanoparticles for Effective Delivery of Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer Therapy, 8th International Conference of The European Chitin Society (EUCHIS), September, 8-11 2007 in Antalya, TURKEY.

B8. Pınarbaşı O., Aktaş Y., Çapan Y., Development and Validation of An Analytical Method for the Determination of PBN from Chitosan Nanoparticles, 8th International Conference of The European Chitin Society (EUCHIS), September, 8-11 2007 in Antalya, TURKEY.

B9. Sarısözen C, Aktaş Y, Mungan A, Bilensoy E, Bioadhesive coated poly-epsilon-caprolactone nanoparticles loaded with Mitomycin C for the treatment of superficial bladder tumors, 2nd BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, September, 13-15, 2007 in Tallinn-Tartu, Estonia.

B10. Pınarbaşı O., Aktaş Y., Çapan Y., The Preparation and in vitro Evaluation of Chitosan Nanoparticles Containing PBN for Treatment of Neurodegenerative Disorders, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April, 7-10, 2008, CCIB, Barcelona, Spain.

B11. Aktaş, Y., Pınarbaşı, O., Karataş, H., Özdemir, Y., Yemisci, M., Çapan, Y., Andrieux, K., Alonso, M.J., Couvreur, P., Dalkara, T., In vivo Evaluation Of The Efficacy Of Brain Targeted Chitosan Nanoparticles Containing Z-DEVD-FMK On Infarct Volume, 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, April, 7-10, 2008, CCIB, Barcelona, Spain. (oral presentation)

B12. Sarısözen C, Esendağlı, G., Aktaş Y, Doğan A.L., Mungan A, Bilensoy E, Superficial bladder cancer is treated with transurethral resection followed by chemotheraphy with Mitomycin C or immunotheraphy with Mitomycin C or immunotheraphy with BCG in order to prevent recurrence which is very high with this type of cancer, 14th International Pharmaceutical Technology Symposium, September, 8-10, 2008, Antalya, TURKEY. (oral presentation)

B13. Pınarbaşı O., Aktaş, Y, Özdemir, Y., Dalkara, T., Andrieux, K., Alonso, M.J., Fernandez-Megia, E., Novoa-Carballal, Riguera, R., Couvreur, P., Çapan, Y., Formulation of Peg Functionlized Chitosan Nanoparticles For Brain Delivery, 14th International Pharmaceutical Technology Symposium, September, 8-10, 2008, Antalya, TURKEY

B14. Çaban S., Kadayıfçı E., Kozlu S., Öztürk, K., Yerlikaya F., Fernandez-Megia, E., Novoa-Carballal, R., Quiñoá E., Riguera R., Aktaş Y., Dalkara T., Çapan Y., The Preparation and Characterization of Chitosan-Based Nanoparticles, 17th International Symposium on Microencapsulation, September, 29-October, 1, 2009, Japan.

B15. Yerlikaya F., Aktaş Y., Çapan Y., HPLC Determination of Melatonin From Chitosan Nanoparticles, **7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, March, 8-11, 2010, Malta.**

B16. Sevinç Özakar R., Aktaş Y., Preparation and in vitro Evaluation of Tetracycline HCl-Loaded Chitosan Beads For Periodontitis Treatment, 15th International Pharmaceutical Technology Symposium, September, 13-15, 2010, Antalya, TURKEY.

B17. Yerer Aycan, M.B., Aslan C., Yücel Ç., İnandır M., Aktaş Y., The dose-dependent antioxidant activity of gallic acid-loaded nanoparticles on HepG2 cell line, European Biotechnology Congress, September 28-October 01, 2011, İstanbul, TURKEY.

B18. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar, M., Gallic acid-loaded chitosan nanoparticles: A preliminary study, European Biotechnology Congress, September 28-October 01, 2011, İstanbul, TURKEY.

B19. Aktaş Y., Yücel Ç., Büyüktuncel E.S., Kaynak, M.S., Gül, M., Preparation and in vitro Evaluation of Cyclosporin A-Loaded Liposome Chitosan Nanoparticle Complexes, 16th International Pharmaceutical Technology Symposium, September, 10-12, 2012, Antalya, TURKEY.

B20. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M. In vitro evaluation of quercetin-loaded chitosan nanoparticles, 10th International Syposium of Pharmaceutical Sciences (ISOPS), June, 26-29 2012, Ankara, TURKEY.

B21. Çelik Tekeli M., Tanbay M., Yücel Ç., Aktaş Y., "Formulation And Characterization Of PLGA Nanoparticles Containing Docetaxel", International Multidisiplinary Sympoium On Drug Research & Development, , Eskişehir, Türkiye, 15-17 Ekim 2015, pp.220-220

B22. Yücel Ç., Değim Z., Aktaş Y., Yılmaz Ş. Embryonic Stem Cell and Insulin-loaded PLGA

Nanoparticles and Evaluation of Efficiency on Pancreatic Beta TC Cells, Gazi International Pharma Symposium. Gazi International Pharma Symposium 12-15 Kasım 2015.

B23. Şahin A., Çaban S., Aktaş Y., Çapan Y. Preparation and In Vitro Evaluation Of Ziconotide Loaded PLGA And Chitosan Nanoparticles. Biomed Conference-Blood Brain Barrier 2015.

B24. Şahin A., Çaban Ş., Gulbaira K., Aktaş Y., Fırat Y., Çapan Y. Determination of Critical Parameters of Paclitaxel and Flurbiprofen Co-Loaded PLGA Nanoparticles Prepared By Nanoprecipitation. American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting, 2015.

B25. Şahin A., Çaban Ş., Aktaş Y., Çapan Y. Particle Size Optimization of Ibuprofen Loaded PLGA Nanoparticles Using Box–Behnken Design. American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting 2015.

C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :

C1. Aktaş Yeşim, Avrupa’da Kozmetiklerin Güvenlilik Değerlendirmesi, Bölüm adı:(Bitmiş Ürünlerin Teknik Bilgi Dosyasında Bulunan Güvenlilik Değerlendirmesi) Cosming.com, Editör:Yücel Kadioğlu, Türkçe(Kitap Tercümesi), 2014.

C2. Onur Pinarbaşlı, Yesim Aktas, Yılmaz Capan, Development and Validation of an Analytical Method for The Determination of PBN from Chitosan Nanoparticles; In: Advances in Chitin Science. S.Senel, K.M. Varum, M.M. Sumnu, A.A. Hincal (Eds), Alp Ofset, Ankara, Vol X, pp: 370-375, 2007.

C3. Sarısözen Can, Doğan A.Lale., Esendağlı, Güneş., Aktaş Yeşim, Mungan Aydın, Bilensoy Erem, Bioadhesive Chitosan Nanoparticles for Effective Delivery of Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer Therapy, In: Advances in Chitin Science. S.Senel, K.M. Varum, M.M. Sumnu, A.A. Hincal (Eds), Alp Ofset, Ankara, Vol X, pp: 236-241, 2007

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

E1. Karataş H, Gürsoy-Özdemir Y, Aktaş Y, Pınarbaşılı O, Yemişçi M, Çapan Y, Dalkara T. Beyine Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-PEG-BIO-SA/OX26 Nanoküreler Kan-Beyin Bariyerini Geçerek Serebral İskemide Nöroproteksiyon Sağlıyor. 7. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, 18-20 Nisan 2008, Adana. (sözlü sunum)

E2. Karataş H, Gürsoy-Özdemir Y, Aktaş Y, Pınarbaşılı O, Yemişçi M, Çapan Y, Dalkara T. Beyine Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-PEG-BIO-SA/OX26 Nanoküreler Serebral İskemide Nöroprotektiftir. 4. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi, 28-31 Mayıs 2008, Marmaris-Muğla. (sözlü sunum)

E3. Aktaş, Y, Atila Alptuğ, Kadioğlu Y, Prilokain Yüklü Kitosan Nanopartiküllerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, XXII. Ulusal Kimya Kongresi, Doğu Akdeniz Üniversitesi, 6-10 Ekim 2008, Magosa, KKTC. (sözlü sunum)

E4. Karataş H., Gürsoy-Özdemir Y., Aktaş Y., Bodur E., Pınarbaşılı O., Yemişçi M., Çapan Y., Dalkara T., Serebral İskemi İçin Geliştirilen Nanoteknolojik Bir Tedavi Yöntemi: Beyine Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-PEG-Bio-Sa/OX26 Nanoküreler

Nöroproteksiyon Sağlıyor, 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, 11-15 Kasım 2008, Antalya. (sözlü sunum 1.lık ödülü)

E5. E. Büyüktuncel, Ç. Yücel, M. Sinan Kaynak, Y. Aktaş, “Kitosan Nanopartiküllerden Siklosporin A Tayini için HPLC Metodu Geliştirilmesi”, Kromatografi 2012 Kongresi, Gazi Osman Paşa Üniversitesi-Tokat, 6-9 Haziran 2012. (poster 2.’lık ödülü)

E6. İ. Aydın, Y. Aktaş, İ. Narin, “Türkiye’de Satılan Bazı Kozmetik Ürünlerde Bulunan Glikolik Asit Miktarının HPLC-UV ile Tayini”, II. Kozmetik Kimyası, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, 17-19 Şubat 2012.

F. Diğer yayınlar :

F.I-Sözlü Bildiriler:

1. Yemisci M, Y. Aktas, S. Bozdag-Pehlivan, I. Vural, A.A. Hincal, Y. Capan ve T. Dalkara, "Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde Nanoteknoloji", H.Ü. Nanoteknoloji Çalıştay, Ankara, 2006.
2. Şahin A., Aktaş Y., Oral Kontrollü Salım Sistemlerinin Türkiye İlaç Pazarındaki Mevcut Durumunun ve Kontrollü Salım Sistemleri Hakkında Doktor, Eczacı ve Hasta Tutumunun Belirlenmesi, 11. Türkiye Eczacılık Kongresi, 18-21 Ekim 2012, Ankara, Türkiye

F.II-Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan bildiri özetleri :

3. Sarısözen C, Aktaş Y, Mungan A, Bilensoy E, Bioadhesive coated poly-epsilon-caprolactone nanoparticles loaded with Mitomycin C for the treatment of superficial bladder tumors, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007; 32 (1) Supp. 1, 36.
4. Yerer Aycan, M.B., Aslan C., Yücel Ç., İnanır M., Aktaş Y., The dose-dependent antioxidant activity of gallic acid-loaded nanoparticles on HepG2 cell line, Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22 (1) Supp. 122.
5. Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M., Gallic acid-loaded chitosan nanoparticles: A preliminary study, Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22 (1) Supp. 127.

F.III-Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan bildiri özetleri :

1. Karataş H, Gürsoy-Özdemir Y, Aktaş Y, Pınarbaşı O, Yemişçi M, Çapan Y, Dalkara T, Beynine Hedeflendirilmiş Kaspaz-3 İnhibitörü Yüklü Kitosan-PEG-BIO-SA/OX26 Nanoküreler Kan-Beyin Bariyerini Geçerek Serebral İskemide Nöroproteksiyon Sağlıyor, Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 2008;S-8:p13.
2. Karataş H., Gürsoy-Özdemir Y., Aktaş Y., Pınarbaşı O., Yemişçi M., Çapan Y., Dalkara T., Targeted Brain Delivery of CASPASE-3 Inhibitory Containing CHITOSAN-PEG-BIO-SA/OX26 Nanoparticles Crosses Blood-Brain-Barrier and Provides Neurprotection in Cerebral Ischemia, Neuroanatomy 2008;7(S-1):3.

G. DİĞER FAALİYETLER

G.I. Bilimsel toplantı düzenleme deneyimi:

UL: Ulusal, **UA:** Uluslararası, **K:** Toplam Katılımcı Sayısını Yazınız, **Y:** Toplantının Yürütücüsüyüdüm, **D:** Düzenleme Komitesinde görev aldım, **B:** Bilimsel Komisyonunda görev aldım.

G.I. Gerçekleştirilmiş olanlar

	Bilimsel Toplantının Adı	Yeri	Tarihi	UL	UA	K	Y	D	B
a	International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development	<i>Antalya – TURKEY</i>	Kasım 28-30, 2013		X	215			X
b	3. European Conference on Cyclodextrins	<i>Antalya – TURKEY</i>	Ekim 2-4, 2013		X	120			X
c	1.Ulusal Kamu Eczacıları Kongresi	<i>Antalya – TURKEY</i>	6-9 Aralık 2012	X		500			X
d	3rd BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences	<i>Antalya – TURKEY</i>	Ekim 26-28, 2009		X	250		X	
e	XI. Türk Eczacılık Tarihi Toplantısı (TETT 2014)	<i>Kayseri – TURKEY</i>	25-28 Mayıs 2014	X				X	
f	XXI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı	<i>Kapadokya –TURKEY</i>	28 Mayıs-1 Haziran 2014	X				X	

G.II. Ulusal ve Uluslararası Dergilerde ve Kongrelerde Hakemlikler

1. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences
2. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi
3. International Journal of Pharmaceutics
4. Drug Delivery
5. Pharmaceutical Development and Technology
6. 2011-2014 CRS Annual Meeting Presentation Abstracts

G.III. Etik Kurul Üyeliği

1. Erciyes Üniversitesi Biyoçeşneğerlilik / Biyoyararlanım Etik Kurulu (2011-)

H. Yurt Dışı Deneyimi

1. University of Strathclyde/Glasgow-İSKOÇYA (30 Nisan-5 Haziran 1999)
2. Universite Paris Sud/Paris-FRANSA (4 Kasım 2000-4 Ocak 2001, 1 Subat 2002-16 Kasım 2002, 10 Nisan-10 Mayıs 2004, 10 Haziran-17 Haziran 2004)
3. Universidade de Santiago de Compostela/Santiago de Compostela-İSPANYA (10 Mayıs-10 Haziran 2004)
4. University of Utah/Salt Lake City-UTAH-ABD (18 Temmuz-18 Ekim 2011)

ÖZGEÇMİŞ – Gökçe ŞEKER KARATOPRAK (Yrd. Doç.Dr-Araştırmacı)

Doğum Tarihi: 11/11/1982

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Gazi Üniversitesi	2004
Bütünleşik Doktora	Farmakognozi	Erciyes Üniversitesi	2015

Doktora Tezi/S.Yeterlik Çalışması/Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özetinde) ve Danışmanı:

Tedavide Kullanılan Güney Afrika Kaynaklı *Pelargonium Sidoides* DC. Yerine Kullanılabilecek Bir Bitki: *Pelargonium Endlicherianum* Fenzl. (Danışman Prof. Dr. Müberra Koşar)

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Araş. Gör.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2009-2015
Yrd. Doç. Dr.	Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015-

Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri:

Antiradikal Etkili Standardize *Mentha x piperita* L Ekstresi Hazırlanması-Danışman-Devam ediyor(Ecz. Meltem Zenger)

Yönetilen Doktora Tezleri:

Cotinus coggygia scop bitkisinin ağız içi yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi-Eş danışman-Devam ediyor (Ecz. Gökçen Kılıç)

Potentilla recta l. bitkisi üzerinde farmakognozok araştırmalar-Eş danışman-Devam ediyor (Ecz. Başak Öktem)

Projelerde Yaptığı Görevler:

-*Rumex hydrolapathum* Huds. bitkisinin in vitro antienflamatuvar aktivitelerinin incelenmesi, TÜBİTAK Projesi, 315S171, Yönetici, Devam Ediyor

-*Kitaibelia balansae* Boiss Bitkisinin Biyolojik Aktivite Yönünden Taranması, BAP Diğer, THD-2016-6600, Yönetici, Devam Ediyor

-Tedavide kullanılan güney afrika kaynaklı *pelargonium sidoides* yerine kullanılabilecek yeni bir bitkisel ilaç: *pelargonium endlicherianum*", BAP Doktora, TDK-2013-4164, Araştırmacı, 2015

-Salvia virgata bitkisinin biyolojik aktiviteleri ve fenolik bileşimi bakımından güncelenmesi, BAP Arastırma Projesi, TSA-09-1095, Araştırmacı, 2012

-Gümüş Nanopartiküllerinin Mikrobiyal Sentezi Yapısal Analizi Antimikrobiyal ve Antikanser Özelliklerinin Belirlenmesi, BAP Diğer, THD-2016-6466, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Resveratrol yüklü lipozomal formülasyonların geliştirilmesi ve antidiyabetik etkinliğinin araştırılması, BAP Diğer, TCD-2015-6112, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Avrupa Farmakopesi 6.0'a Uygun Drog Eldesi ve Bu Drogların Kalite Parametrelerinin Belirlenmesi, BAP GÜDÜMLÜ, TSG-2015-5553, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Kayseride Halk Arasında Yara İyileştirici Olarak Kullanılan Bazı Bitkilerin Kimyasal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri Açısından İncelenmesi, BAP Diğer, TCD-2015-5609, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Cotinus coggygia scop bitkisinin ağız içi yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi, BAP Doktora, TDK-2015-5501, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Potentilla recta l. bitkisi üzerinde farmakognozik araştırmalar, BAP Doktora, TDK-2014-5447, Araştırmacı, Devam Ediyor

-Antiradikal etkili standardize Mentha x piperita L ekstresi hazırlanması, Devam ediyor (EÜBAP-TYL-6941) (Yürütücü)

Ödüller:

BİDEB 2211, TÜBİTAK, Eylül 2010

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

A1. Aycan M.B., Şeker Karatoprak G., Demirpolat E., Koşar M., "Effects of Salvia virgata Jacq. on Jurkat Clone-E6", INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL EDUCATION AND RESEARCH, vol.50, pp.125-131, 2016

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

B1.Şeker Karatoprak G., ""Pelargonium endlicherianumFenzl. Köklerinin Biyolojik Aktiviteleri ve Etkili Bileşikleri", 22.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, TRABZON, TÜRKİYE, 29 Eylül - 2 Ekim 2016, ss.1-1.

B2. Baldemir A., Gökşen N., Ildiz N., Şeker Karatoprak G., Koşar M., "Investigation of Biological Activities and Chemical Analysis of Helianthemum canum L. Baumg (Cistaceae)", 11th International Symposium On Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 9-12 Haziran 2015, vol.1, no.P-344, pp.394-395.

B3. Şeker Karatoprak G., Koşar M., Dokumacı A.H., Aycan M.B., "The cytotoxicity and GSH-Px activities ofPelargonium endlicherianum Fenzl. on A549 cells", 1st International Conference

on Natural Products for Cancer Prevention and Therapy, İSTANBUL, TÜRKİYE, 31 Ağustos - 2 Eylül 2015, pp.13-13.

B4. Altınsoy B., Yuvalı Çelik G., Şeker Karatoprak G., Koşar M., Aslim B., "Investigation of Some Bioactivity Properties and Characterization of Polysaccharides from Wild Mushrooms", International Gazi Pharma Symposium, ANTALYA, TÜRKİYE, 12-15 Kasım 2015, pp.154-154.

B5. Dokumacı A.H., Şeker Karatoprak G., Aycan M.B., Koşar M., "Pelargonium endlicherianum Kök Ekstrelerinin A 549 Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisi", 21.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, NEVŞEHİR, TÜRKİYE, 28 Mayıs - 1 Haziran 2014, ss.46-46

B6. Dokumacı A.H., Şeker Karatoprak G., Aycan M.B., Koşar M., "Pelargonium endlicherianum Kök Ekstrelerinin A 549 Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisi", 21.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, NEVŞEHİR, TÜRKİYE, 28 Mayıs - 1 Haziran 2014, ss.46-46

B7. Dokumacı A.H., Ünal G. , Şeker Karatoprak G., Aycan M.B., "Investigation Of Cytotoxic Effects Of Pelargonium Endlicherianum Extracts And Related Phenolic Compounds: Esculetin And Scopoletin. ", 2nd Anticancer Agent Congress, MUĞLA, TÜRKİYE, 23-25 Nisan 2014, pp.100-100

B8. Şeker Karatoprak G., Demirpolat E., Karaduman Z.E., Aycan M.B., Koşar M., "Antiradical Properties and Cytotoxic Activity of Extracts of Rumex Hydrolathum Huds", Natural Products in Cancer Prevention and Therapy Trends in Natural Product Research, Napoli, ITALYA, 25-28 Haziran 2013, pp.81-81C.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

C1. Şeker Karatoprak G., Yıldız G., Gürbüz P., "Pistacia terebinthus meyvesi ve menengiç kahvesinden hazırlanan ekstrelerin toplam fenolik ve flavonoit madde kompozisyonlarının ve antioksidan etkilerinin karşılaştırılması", Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, cilt.25, ss.29-33, 2016.

C2. Şeker Karatoprak G., Ertürk S., Koşar M., Antioxidant Properties and Phenolic Composition of Salvia virgata Jacq.", Turkish Journal of Pharmaceutical sciences, vol.13, no.2, pp.201-212, 2016.

D. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

D2. Şeker Karatoprak G., Göger F., Altınsoy B., Aycan MB., Koşar M., Pelargonium endlicherianum Fenzl. Köklerinin Biyolojik Aktiviteleri ve Etkili Bileşikleri, 22.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, TRABZON, TÜRKİYE, 29 Eylül - 2 Ekim 2016, ss.1-1 (Sözlü Bildiri)

E. Diğer yayınlar:

Yücel Ç., Şeker Karatoprak G., Aktaş Y., Koşar M., Gallic acid-loaded chitosan nanoparticles: A preliminary study, Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22 (1) Supp. 127.

Altinsoy B., Yuvali Çelik G., Şeker Karatoprak G., Koşar M., Aslim B., "Investigation of some Bioactivity Properties and Characterisation of Polysaccharides from Wild Mushrooms", Sunum, pp.154, 2015.

F. DİĞER FAALİYETLER

F.I. Bilimsel toplantı düzenleme deneyimi:

UL: Ulusal, **UA:** Uluslararası, **K:** Toplam Katılımcı Sayısını Yazınız, **Y:** Toplantının Yürütücüsüydim, **D:** Düzenleme Komitesinde görev aldım, **B:** Bilimsel Komisyonda görev aldım.

F.I.1.Gerçekleştirilmiş olanlar

	Bilimsel Toplantının Adı	Yeri	Tarihi	UL	UA	K	Y	D	B
a	XI. Türk Eczacılık Tarihi Toplantısı (TETT 2014)	Kayseri – TURKEY	25-28 Mayıs 2014	X		128		X	
b	XXI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı	Kapadokya –TURKEY	28 Mayıs-1 Haziran 2014	X		200		X	

PROJE KAPSAMINDA YAPILAN YAYINLAR

Proje başvurusunda öngörülen çalışmalar çalışma takviminde belirtilenden önce tamamlanmış ve 3-5 Kasım 2016 tarihlerinde Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından düzenlenen Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi (UMEK)’nde proje dönemi boyunca yapılan çalışmaların bir bölümünü içeren bir poster bildirisi yapılmıştır.