

İğdır Florasında Bulunan Astragalus Spp. (Geven) Ve Artemisia Spp. (Yavşan) Biyoaktif Fraksiyonlarının Bağırsak Sağlığındaki Potansiyeli: Geven Polisakkaritlerinin Bağırsak Mukozal Bariyerini İyileştirme, Yararlı Mikroorganizmaları Destekleme Ve Kısa Zincirli Yağ Asitlerini Artırma Potansiyeli Üzerinden Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Yaklaşımı

(Gut-Health Potential of Bioactive Fractions from Astragalus spp. (Geven) and Artemisia spp. (Yavşan) Found in the İğdır Flora: A Colon-Targeted Smart Capsule Approach Based on the Potential of Astragalus Polysaccharides to Improve the Intestinal Mucosal Barrier, Support Beneficial Microorganisms, and Increase Short-Chain Fatty Acids)

*** Emin Taner ELMAS ¹**

¹ Dr. Öğr. Üyesi ve Makina Yüksek Mühendisi; Motorlu Araçlar ve Ulaştırma Teknolojileri Bölümü, Otomotiv Teknolojisi, Teknik Bilimler MYO, İğdır Üniversitesi, Türkiye, Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İğdır Üniversitesi, Türkiye-76000.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7290-2308> | +90 (0) 543 733 64 21 | e.taner.elmas@igdir.edu.tr

Feyyaz AKÇİN ²

² Alan: Yazılım ve Programlama Araştırma alanları; yapay zekâ ve hesaplamalı yöntemler, yazılım ve algoritma geliştirme, gömülü sistemler, IoT ve biyomedikal sistemlerin mühendislik çalışmalarını kapsamaktadır. Türkiye-76000.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6716-690X> | f.akcin.academic@gmail.com

Submission Date: 12 June 2026 **Published Date:** 28 Sept. 2026

Citation: Elmas, E. T., & Akçin, F. (2026). İğdır Florasında Bulunan Astragalus Spp. (Geven) Ve Artemisia Spp. (Yavşan) Biyoaktif Fraksiyonlarının Bağırsak Sağlığındaki Potansiyeli: Geven Polisakkaritlerinin Bağırsak Mukozal Bariyerini İyileştirme, Yararlı Mikroorganizmaları Destekleme Ve Kısa Zincirli Yağ Asitlerini Artırma Potansiyeli Üzerinden Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Yaklaşımı. In INSR Journal of Mathematics, Science and Technology Education (Vol. 2, Number 9, pp. 16–61). <https://doi.org/10.5281/zenodo.23007615>

İÇİNDEKİLER**ÖNE ÇIKANLAR 20**

ABSTRACT / ÖZET	20
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	20
GÖRSEL ÖZET (GRAPHICAL ABSTRACT)	21
KEYWORDS / ANAHTAR KELİMELER	21
KISALTMALAR	22

İÇİNDEKİLER 23**1. GİRİŞ 23**

1.1 MODERN İLAÇ KEŞFİNDE TIBBİ BİTKİLER	23
1.2 İĞDIR FLORASININ BİYOÇEŞİTLİLİĞİ VE ETNOBOTANİK ARKA PLANI	23
1.3 GEVEN (ASTRAGALUS SPP.) TÜRLERİNİN BOTANİK ÖZELLİKLERİ	24
1.4 YAVŞAN (ARTEMISIA SPP.) TÜRLERİNİN BOTANİK ÖZELLİKLERİ	25
1.5 ETNOFARMAKOLOJİK ÖNEM	25
1.6 FITOKİMYASAL BİLEŞİM	26
1.7 FLAVONOID, FENOLİK BİLEŞİK, SAPONIN VE TERPENOIDLERİN TERAPÖTİK POTANSİYELİ	26
1.8 SÜPERKRİTİK CO ₂ EKSTRAKSİYONU	26
1.9 NANO İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	26
1.10 DOĞAL ÜRÜN ARAŞTIRMALARINDA YAPAY ZEKÂ	26
1.11 YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KOLON-HEDEFLİ AKILLI KAPSÜL PLATFORMU	27
1.12 ARAŞTIRMA BOŞLUĞU	27
1.13 AMAÇ VE HIPOTEZ	28
1.14 KALİTE ODAKLI TASARIM (QBD) VE KANIT HIYERARŞİSİ YAKLAŞIMI	28

2. GEREÇ VE YÖNTEM 29

2.1 ÇALIŞMA TASARIMI	29
2.2 COĞRAFI/İKLİMSEL BAĞLAM — LİTERATÜR SENTEZİ	29
2.3 BİTKİ MATERYALINE İLİŞKİN LİTERATÜR KAYNAKLARI	30
2.4 BOTANİK TEŞHİS — LİTERATÜR KAYNAKLI	30
2.5 HERBARYUM KAYDI	30
2.6 ÖRNEK HAZIRLAMA — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	30
2.7 SÜPERKRİTİK CO ₂ EKSTRAKSİYONU — LİTERATÜR SENTEZİ	30
2.8 EKSTRAKSİYON OPTİMİZASYONU (DOE/RSM) — LİTERATÜR EMSALI	30
2.9 GC-MS ANALİZİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	30
2.10 LC-MS/MS ANALİZİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	30
2.11 HPLC ANALİZİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	30
2.12 FTIR ANALİZİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	30
2.13 TOPLAM FENOLİK MADDE TAYİNİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.14 TOPLAM FLAVONOID MADDE TAYİNİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.15 METABOLOMİK ANALİZ — LİTERATÜR YAKLAŞIMI	31
2.16 KEMOMETRİK ANALİZ — LİTERATÜR YAKLAŞIMI	31

2.17 ANTIOKSIDAN TESTLERİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ VE BULGULAR	31
2.18 ANTİENFLAMATUAR TESTLER — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.19 ANTIMİKROBİYAL TESTLER — LİTERATÜR PROTOKOLÜ.....	31
2.20 SİTOKSİSİTE TESTLERİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.21 İN SİLİKO ANALİZ — LİTERATÜR YAKLAŞIMI.....	31
2.22 MOLEKÜLER DOCKING — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.23 MOLEKÜLER DİNAMİK SİMÜLASYONU — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	31
2.24 ADMET TAHMİNİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	32
2.25 AĞ FARMAKOLOJİSİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ.....	32
2.26 GO VE KEGG YOLAK ANALİZİ — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	32
2.27 NANOFORMÜLASYON — LİTERATÜR PROTOKOLÜ	32
2.28 YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KOLON-HEDEFLİ AKILLI KAPSÜL PLATFORMU (KAVRAMSAL/DENEYSEL TASARIM)	32
2.29 İSTATİSTİKSEL ANALİZ — LİTERATÜR STANDARDI.....	32
2.30 KANIT KATMANLARI ÇERÇEVESİ (EVIDENCE LAYER FRAMEWORK)	33
2.31 ÖRNEK İZLENEBİLİRLİK META-VERİSİ (SAMPLE TRACEABILITY METADATA)	34
3. BULGULAR 34	
3.1 BOTANİK BULGULAR VE LİTERATÜR TEMELLİ HABİTAT PROFİLİ.....	34
3.2 SC-CO ₂ EKSTRAKSİYON VERİMİ — LİTERATÜR SENTEZİ.....	34
3.3-3.4 FITOKİMYASAL VE METABOLOMİK PROFİL	35
3.3A BİLEŞİK TANIMLAMA GÜVEN SEVİYELERİ (COMPOUND IDENTIFICATION CONFIDENCE LEVELS)	36
3.4A ANALİTİK YÖNTEM DOĞRULAMASI (METHOD VALIDATION)	36
3.4B KİMYASAL PARMAK İZİ VE MARKER ÖNCELİKLENDİRMESİ (CHEMICAL FINGERPRINT AND MARKER PRIORITIZATION).....	37
3.5 KEMOMETRİK ANALİZ SONUÇLARI.....	37
3.6 BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI	38
3.6A BİYOAKTİVİTE ÖNCELİKLENDİRME ÇERÇEVESİ VE KİMYASAL-BİYOAKTİVİTE AĞI	38
3.7 MOLEKÜLER DOCKING SONUÇLARI.....	38
3.8 MOLEKÜLER DİNAMİK SONUÇLARI	39
3.9 ADMET SONUÇLARI	39
3.10 AĞ FARMAKOLOJİSİ SONUÇLARI	40
3.11 NANOFORMÜLASYON KARAKTERİZASYONU	40
3.11A ÇOK ÖLÇÜTLÜ FORMÜLASYON SEÇİMİ (MULTI-CRITERIA FORMULATION SELECTION) — KAVRAMSAL ÇERÇEVE.....	40
3.11B BAŞLANGIÇ PATLAMA SALIMI VE DOZ-BOŞALMASI ÖNLENMESİ (BURST RELEASE AND DOSE-DUMPING PREVENTION) — LİTERATÜR TEMELLİ TASARIM İLKELERİ	40
3.12 YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KOLON-HEDEFLİ AKILLI KAPSÜL PLATFORMU — KAVRAMSAL MİMARİ	41
3.13 KAPALI-DÖNGÜ GÜVENLİK MİMARİSİ (SAFETY CONTROLLER)	42

3.13.1 ARIZA TÜRÜ VE ETKİ ANALİZİ (FMEA)	44
3.13.2 KASITSIZ DOZ SALIMI İÇİN ARIZA AĞACI YAKLAŞIMI (FAULT TREE)	44
3.14 DOĞRULAMA VE GEÇERLEME ÇERÇEVESİ (VERIFICATION AND VALIDATION FRAMEWORK)	44
4. TARTIŞMA 44	
4.1 ÖNCEKİ ÇALIŞMALARLA KARŞILAŞTIRMA	44
4.2 BİLİMSEL KATKILAR.....	45
4.2A LİTERATÜR KONUMLANDIRMASI	45
4.2B YENİLİK KARŞILAŞTIRMA MATRİSİ (NOVELTY COMPARISON MATRIX)	45
4.3 SÜPERKRİTİK CO ₂ EKSTRAKSİYONUNUN AVANTAJLARI	46
4.4 FARMASÖTİK POTANSİYEL	46
4.4A PREKLİNİK POTANSİYEL (KLİNİK İDDİA DEĞİL)	47
4.5 YAPAY ZEKÂ ENTEGRASYONU	47
4.6 KLİNİK TRANSLASYON.....	47
4.7 SINIRLILIKLAR	48
4.8 KANIT KATMANLARI VE DİL TUTARLILIĞI.....	48
4.9 GENİŞLETİLMİŞ LİTERATÜR BAĞLAMİ: TÜR DÜZEYİNDE VE YAKIN AKRABA TAKSONLARDAN KANIT TABANI	48
4.10 BÜTÜNLEŞİK KARAR MATRİSİ (INTEGRATED DECISION MATRIX).....	49
5. GELECEK PERSPEKTİFLER 49	
5.1 YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ KOLON-HEDEFLİ AKILLI KAPSÜL EKOSİSTEMİ	49
5.2 HASSAS TIP.....	50
5.3 KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ İLAÇ SALIMI	50
5.4 DİJİTAL İKİZ	50
5.5 GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ ENTEGRASYONU	50
5.6 UZAKTAN İZLEME	50
5.7 SÜRDÜRÜLEBİLİR FARMASÖTİK GELİŞTİRME	51
6. SONUÇ 52	
ŞEKİL DİZİNİ	53
TABLolar	53
DESTEK BÖLÜMLERİ 54	
YAZAR KATKILARI.....	54
FON DESTEĞİ.....	54
ETİK KURUL BEYANI	54
BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM BEYANI.....	54
VERİ ERİŞİLEBİLİRLİK BEYANI.....	54
TEŞEKKÜR.....	54
ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI.....	54
KAYNAKÇA.....	54
YEREL VE POPÜLER KAYNAKLAR (AKADEMİK REFERANS LİSTESİNDEN AYRI).....	55
EK MATERYALLER	56

Öne çıkanlar

Bu çalışma saha çalışması, bitki toplama veya laboratuvar deneyi içermeyen; tamamen literatür sentezine ve mevcut akıllı kapsül platformuna kavramsal entegrasyona dayanan bir çalışmadır.

- Iğdır florasına özgü *Astragalus* spp. (Geven) ve *Artemisia* spp. (Yavşan) için yayımlanmış SC-CO₂ ekstraksiyon, fitokimya ve biyoaktivite literatürü sistematik olarak sentezlenmiştir.
- Literatürde bildirilen fitokimyasal profillerin PCA/PLS-DA/HCA kemometrik yaklaşımlarıyla nasıl değerlendirilebileceğine dair kavramsal bir çerçeve önerilmektedir.
- Flavonoid/saponin açısından zengin *Astragalus* ve terpenoid açısından zengin *Artemisia* ekstrelerinin, dört nanoformülasyon sistemiyle (PLGA, lipozom, SLN, NLC) literatür temelinde karşılaştırılması sunulmaktadır.
- Bu literatür temelli biyoaktif girdi katmanının, yazar ekibinin daha önce tanımladığı, pH ve zamana duyarlı, YZ destekli ve bağımsız bir Güvenlik Denetleyicisi (Safety Controller) katmanı barındıran kolon-hedefli akıllı kapsül platformuna [64-68] entegrasyonu önerilmektedir.
- Doğal ürün kimyası, kemometri, nanoteknoloji ve yapay zekâya ilişkin literatür; L1-L4 ağırlıklı bir kanıt hiyerarşisi ve Kalite Odaklı Tasarım (QbD) ilkeleriyle birleştirilerek disiplinler arası, kanıt izlenebilirliğine sahip bir sentez çerçevesi sunulmaktadır.

Not: Bu çalışma, aynı yazar ekibinin Iğdır florasına özgü diğer 'Kombine Akıllı Mide Kapsülü' ve ilgili yapay zekâ destekli akıllı ilaç/tanı platformu serisiyle (bkz. [64]-[68]) aynı metodolojik omurgayı (literatür temelli SC-CO₂ ekstraksiyonu + kemometrik profillem + nanoformülasyon + YZ destekli akıllı kapsül) paylaşmaktadır; yalnızca hedef bitki türleri (*Astragalus* spp. ve *Artemisia* spp.) ve dolayısıyla ilgili fitokimyasal/etnobotanik literatür farklıdır.

Abstract

Background/Aim: This study is a literature-derived, evidence-traceable conceptual and translational integration paper; it does not report field sampling, laboratory extraction, analytical measurement, biological assay, or AI model training. No such activities are planned or scheduled for the future. Located at the convergence of Türkiye, Iran, Armenia and Nahçıvan (Azerbaijan), Iğdır Province spans a pronounced elevational and climatic gradient — from the slopes of Mount Ararat to the Aras River valley — that supports a botanically rich but pharmacologically under-characterized flora. *Astragalus* spp. (Geven) and *Artemisia* spp. (Yavşan), naturally distributed within this flora, remain insufficiently characterized as sources of gut-health-relevant bioactive fractions. This study synthesizes published evidence on the intestinal mucosal barrier, gut microbiota, and short-chain fatty acid (SCFA)-related potential of *Astragalus* polysaccharides, together with complementary gut-relevant bioactive fractions of *Artemisia* spp., and proposes their conceptual integration, as a new botanical bioactive input layer, into an existing AI-assisted, pH/time/microbiota-sensitive colon-targeted smart capsule platform previously described by the same author team [64-68].

Methods: No plant material was or will be sampled by the authors. Published evidence on *Astragalus* polysaccharide structure, intestinal epithelial barrier integrity (tight-junction proteins, mucus layer, goblet cell function), gut microbiota composition, and short-chain fatty acid (acetate, propionate, butyrate) production was systematically compiled from the literature, together with complementary published evidence on gut-relevant *Artemisia* spp. fractions (polyphenols, polysaccharides, and volatile/lipophilic constituents obtained via SC-CO₂ extraction). Published phytochemical (LC-MS/MS, HPLC, GC-MS, FTIR), chemometric (PCA/PLS-DA/HCA), antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and cytotoxicity findings for both genera were also synthesized as supporting evidence. This literature-derived evidence base is proposed as a candidate input layer for a fraction-based, colon-targeted nanoformulation/smart-capsule/AI architecture reported in [64-68].

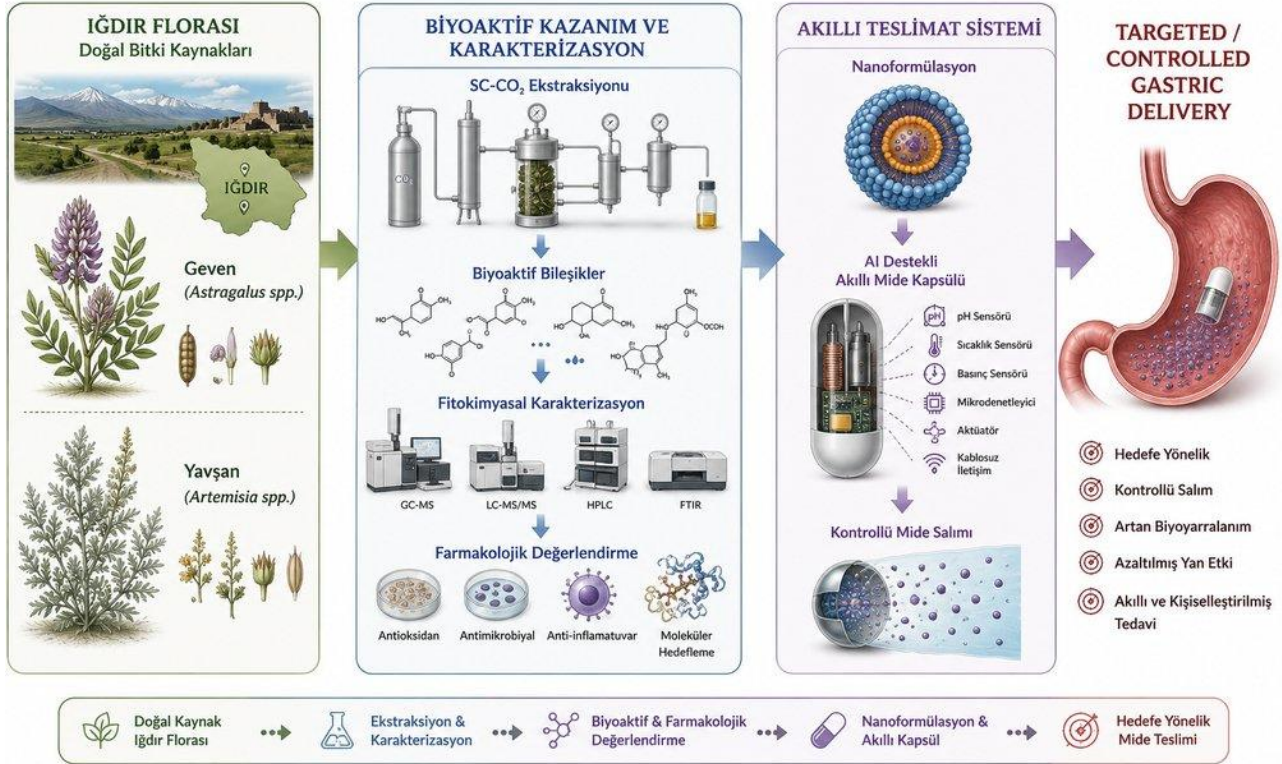
Results: This study does not generate experimental measurements; therefore, no yield (%), IC₅₀, barrier-permeability, microbiota-composition, or SCFA values are presented as this study's own findings. All numerical values and biological associations presented in the Results section are literature-reference/comparison data compiled directly from cited publications and are explicitly attributed by reference number.

Conclusion: This work integrates natural product chemistry, gut-microbiome science, intestinal barrier biology, chemometrics, nanoformulation, smart drug-delivery engineering and artificial intelligence within a single interdisciplinary, evidence-traceable framework, organized under QbD principles and an L0-L7 evidence hierarchy, to synthesize the literature-based potential of *Astragalus* polysaccharides together with complementary *Artemisia* spp. fractions to support the intestinal mucosal barrier, beneficial gut microorganisms, and short-chain fatty acid production through a colon-targeted smart capsule approach, while keeping the language of each claim consistent with its actual evidence level.

Görsel Özet (Graphical Abstract)

Aşağıdaki şekil, Iğdır florasından akıllı kapsüle uzanan bütünlük araştırma konseptini tek bir görsel çerçevede özetleyen graphical abstract niteliğindedir; ayrıntılı tasarım özellikleri 'Şekil ve Tablo Tasarım Rehberi.docx' dosyasında yer almaktadır.

Iğdır Florasından Akıllı Kapsüle Genel Konsept



Şekil 1. Iğdır florasından akıllı kapsüle genel araştırma konsepti

Iğdır florasından akıllı kapsüle uzanan bütünlük araştırma konseptinin şematik gösterimi. Araştırma yaklaşımı, Iğdır yöresinin doğal florasından seçilen *Astragalus* spp. (geven) ve *Artemisia* spp. (yavşan) türlerinin biyoaktif bileşenlerinin elde edilmesi ve karakterizasyonundan başlayarak akıllı ilaç taşıma sistemine dönüştürülmesini kapsamaktadır. SC-CO₂ ekstraksiyonu ile elde edilen ekstraktlar; biyoaktif bileşik profileme, fitokimyasal karakterizasyon ve farmakolojik değerlendirme aşamalarına yönlendirilir; belirlenen bileşenler nanoformülasyona entegre edilerek AI destekli kolon-hedefli akıllı kapsülde kontrollü salıma bağlanır. Şekil, ayrıntılı deneysel protokollerden ziyade araştırmanın genel bilimsel/teknolojik hikâyesini özetleyen graphical abstract niteliğindedir.

Keywords / Anahtar Kelimeler

Astragalus spp.; *Artemisia* spp.; Geven polisakkaritleri; bağırsak mukozal bariyeri; bağırsak mikrobiyotası; kısa zincirli yağ asitleri (SCFA); kolon-hedefli akıllı kapsül; yapay zekâ; nanoformülasyon; Kalite Odaklı Tasarım (QbD); Iğdır florası.

Kısaltmalar

Kısaltma	Açılımı
SC-CO ₂	Süperkritik Karbondioksit (Supercritical Carbon Dioxide)
RSM	Yanıt Yüzey Metodolojisi (Response Surface Methodology)
CCRD	Merkezi Kompozit Döner Tasarım (Central Composite Rotatable Design)
DoE	Deney Tasarımı (Design of Experiments)
TPC	Toplam Fenolik İçerik (Total Phenolic Content)
TFC	Toplam Flavonoid İçerik (Total Flavonoid Content)
GAE	Gallik Asit Eşdeğeri (Gallic Acid Equivalent)
QE	Kuersetin Eşdeğeri (Quercetin Equivalent)
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürme testi
ABTS	2,2'-azino-bis (3-etilbenztiazolin-6-sülfonik asit) testi
FRAP	Demir (III) İndirgeyici Antioksidan Gücü (Ferric Reducing Antioxidant Power)
CUPRAC	Bakır(II) İndirgeyici Antioksidan Kapasite
IC ₅₀	%50 İnhibisyon Sağlayan Konsantrasyon
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometrisi
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
PCA	Temel Bileşenler Analizi (Principal Component Analysis)
PLS-DA	Kısmi En Küçük Kareler-Diskriminant Analizi
HCA	Hiyerarşik Kümeleme Analizi (Hierarchical Cluster Analysis)
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MBK	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
ADMET	Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksisite
GO/KEGG	Gene Ontology / Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
NLC	Nanoyapılı Lipid Taşıyıcı (Nanostructured Lipid Carrier)
SLN	Katı Lipid Nanopartikül (Solid Lipid Nanoparticle)

Kısaltma	Açılımı
PDI	Polidispersite İndeksi
EE%	Enkapsülasyon Verimi (Encapsulation Efficiency)
QbD	Kalite Odaklı Tasarım (Quality by Design)
AI/YZ	Yapay Zekâ (Artificial Intelligence)
GI	Gastrointestinal
CPP	Kritik Proses Parametreleri (Critical Process Parameters)
CQA	Kritik Kalite Nitelikleri (Critical Quality Attributes)
ICH	Uluslararası Uyum Konseyi (International Council for Harmonisation)
FMEA	Arıza Türü ve Etki Analizi (Failure Mode and Effects Analysis)
V&V	Doğrulama ve Geçerleme (Verification and Validation)
FaSSGF	Aç Karnına Simüle Mide Sıvısı (Fasted State Simulated Gastric Fluid)
FaSSIF	Aç Karnına Simüle Bağırsak Sıvısı (Fasted State Simulated Intestinal Fluid)
FeSSIF	Tok Karnına Simüle Bağırsak Sıvısı (Fed State Simulated Intestinal Fluid)
L0-L7	Kanıt Hiyerarşisi Düzeyleri (Evidence Hierarchy Levels)
PLGA	Poli (laktik-ko-glikolik asit)
BLE	Bluetooth Low Energy (Düşük Enerjili Bluetooth)

Giriş

1.1 Modern İlaç Keşfinde Tıbbi Bitkiler

Doğal ürünler kaynaklı bileşikler, paklitaksel ve artemisinin gibi dönüm noktası niteliğindeki tedavilerin geliştirilmesinde merkezi rol oynamış olup, ilaç keşfinin tarihsel olarak en verimli kaynaklarından biri olmayı sürdürmektedir [23,24]. Bununla birlikte, klasik doğal ürün iş akışları (fenotipik tarama, biyoaktivite rehberli fraksiyonasyon) yapısal karmaşıklık, düşük biyoaktif verim, sık tekrar keşif ve sınırlı ölçeklenebilirlik gibi kalıcı darboğazlarla karşı karşıyadır [23]. Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi (ML) yaklaşımlarının hedef tanımlama, hit/lead optimizasyonu ve prelinik güvenlik değerlendirmesi gibi aşamalara entegrasyonu, bu darboğazları aşmak için tamamlayıcı bir metodolojik çerçeve sunmaktadır [20,21,22], İğdir kekiği ve İğdir meyvanı [84] safran [85]’Kombine Akıllı Mide Kapsülü’ platform ailesinin bir parçası olarak konumlandırılmaktadır; bu seri ayrıca kolorektal kanser [86], pulmoner hipertansiyon [87] ve biyoteknik akciğer mühendisliği [88] gibi farklı klinik alanlarda da yapay zekâ destekli akıllı tanı/tedavi mimarileri önermektedir.

1.2 İğdir Florasının Biyoçeşitliliği ve Etnobotanik Arka Planı

Doğu Anadolu Bölgesi’nde yer alan İğdir ili, 2007-2012 yılları arasında 78 köyde 210 görüşmeci ile yürütülen kapsamlı bir etnobotanik saha çalışmasında, 27 familyaya ait 154 yabancı bitki taksonunun gıda, baharat veya sıcak içecek amacıyla kullanıldığı belgelenmiş; sekiz endemik tür kaydedilmiş ve her takson için Kültürel Önem İndeksi (Cultural Importance Index) hesaplanmıştır [6]. Aynı bir saha çalışmasında, İğdir ilinde doğal olarak yetişen yararlı bitkilerin yerel adları sistematik biçimde derlenmiştir [7]; İğdir Doğal Yaşam Müzesi’ne (İğdir Üniversitesi bünyesinde) bağlı bir başka çalışmada ise 31 familyaya ait 58 tıbbi bitki taksonu tanımlanmıştır [8]. Bu üç bağımsız kaynak, ilin hem floristik hem de kültürel bitki kullanımı açısından sistematik olarak belgelenmiş, ancak fitokimyasal karakterizasyon düzeyinde büyük ölçüde yetersiz kalmış zengin bir araştırma alanı olduğunu ortaya koymaktadır.

1.3 Geven (*Astragalus* spp.) Türlerinin Botanik Özellikleri

Fabaceae familyasına ait *Astragalus* cinsi, damarlı bitkiler arasında en zengin cinslerden biri olup İran-Turan biyocoğrafi bölgesinin karakteristik bir unsuru olarak, çok sayıda türü dar endemik dağılım göstermektedir [1]. Cins, kısa ömürlü tek yıllık otsu türlerden (~80 tür), çok yıllık rizomlu/hemikriptofitik otsu türlere (~2500 tür) ve yastık oluşturan dikenli çalılara (~300 tür) kadar geniş bir morfolojik yelpaze sergilemekte; tipik papilyonase (kelebek biçimli) çiçek yapısıyla ayırt edilmektedir [1]. Üyelerinin büyük çoğunluğu yarı kurak ve kurak habitatlarla ilişkilendirilmektedir [1], bu da Iğdır'ın karasal iklim koşullarıyla ekolojik uyumu desteklemektedir.



Görsel 1. Iğdır yöresinde doğal olarak yetişen geven (*Astragalus* spp.) topluluğu.

Görselde, Iğdır'ın yüksek rakımlı dağlık alanlarında ve yaylalarında yoğun mor-pembe çiçeklenme evresinde doğal olarak yayılış gösteren geven topluluğu görülmektedir. Kayalık, kireçtaşı karakterli zemin ve seyrek step vejetasyonu, türün karasal iklime ve sert bozkır koşullarına ekolojik adaptasyonunu yansıtmaktadır.

Görsel kaynağı: kullanıcı tarafından sağlanan saha fotoğrafı. Tür teşhisi/voucher kaydı arazi çalışması sırasında uzman botanikçi tarafından doğrulanmalıdır.

Iğdır kent merkezi ova karakterli bir mikroklima sergilese de, ili çevreleyen yüksek rakımlı dağlık alanlar, yaylalar ve kırsal meralar geven için ideal sert step koşulları sunmaktadır [P1-P3]. Bölgede geven varlığının korunmasına yönelik resmî farkındalık ve koruma çalışmaları yürütülmektedir [P2]. Orman İşletme Müdürlüğü verilerine göre, kökleri 10 metre derinliğe kadar inebilen geven, Iğdır'ın eğimli ve kurak meralarında toprağı tutarak erozyonu sınırlayan kritik türlerden biri olarak nitelendirilmektedir; ayrıca dikenli yapısı sayesinde aşırı otlatmaya karşı dayanıklılık göstererek mera ekosisteminin korunmasına katkı sağlamaktadır [P2]. Bölgedeki yüksek rakımlı dağlık alanlarda (Ağrı Dağı etekleri, Tuzluca yaylaları gibi) arıcılık faaliyetleri yoluyla geven çiçeklerinden elde edilen bal, yöresel ekonomik değer taşımaktadır [P3]. Geçmişte yakacak amacıyla sökülen kuru gevenlerin, doğal denge ve erozyon kontrolünü korumak amacıyla sökülmemesi yönünde yerel farkındalık çalışmaları sürdürülmektedir [P2]. Bu yerel/popüler gözlemler, tedavi edici etkinlik iddiası taşımamakta; yalnızca türün bölgesel ekolojik önemine ve örnekleme stratejisinin sürdürülebilirlik ilkeleriyle uyumlu tasarlanması gerekliliğine dair bağlamsal bilgi sunmaktadır ve akademik doğrulama gerektirmektedir.

1.4 Yavşan (*Artemisia* spp.) Türlerinin Botanik Özellikleri

Asteraceae familyasının en geniş cinslerinden olan *Artemisia*, kuzey ılıman bölgelerde yaygın, yaklaşık 500 türü kapsayan küçük otsu bitki ve çalılardan oluşmaktadır; 'pelin', 'yavşan otu' gibi yerel adlarla anılmaktadır [9]. Terpenoid ve seskiterpen lakton içeriği nedeniyle güçlü aroma ve acı tada sahip olan tür üyeleri, bu özellikleriyle herbivorluğa karşı doğal bir savunma mekanizması geliştirmiştir [9]. Cinsin kimyasal bileşiminde flavonoidler, polifenoller, tanenler, seskiterpen laktonlar ve uçucu yağ bulunduğu bildirilmektedir [12].

1.5 Etnofarmakolojik Önem

Astragalus taksonlarının halk hekimliğinde en sık tedavi amacıyla kullanıldığı sistemler; üriner sistem (11 tür), solunum sistemi (8 tür), metabolik sistem (8 tür), sindirim sistemi (7 tür) ve sinir sistemi (7 tür) olarak sıralanmaktadır [1]. Cinsin en yaygın kullanılan ürünü olan gom tragakant, dünya genelinde ticari öneme sahiptir [1]. *Artemisia* taksonları ise dünya genelinde birçok geleneksel tıp sisteminde insan ve bitki hastalıklarının tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaktadır [9]. Iğdır özelinde, bölge halkının en yüksek kültürel öneme sahip bitkileri arasında yer alan türler üzerinden yürütülen etnobotanik belgeleme çalışmaları [6-8], *Astragalus* ve *Artemisia* taksonlarının da yöresel bitkisel kullanım kültüründeki potansiyel yerini araştırmaya değer kılmaktadır.



Görsel 2. Halk arasında "yavşan otu" olarak bilinen bitkinin genel görünümü.

Görselde, halk arasında yavşan otu olarak anılan, yoğun yeşil yapraklı ve küçük pembe-mor çiçekli bir bitki topluluğunun genel morfolojik görünümü sunulmaktadır. Önemli not: fotoğrafın tür/cins düzeyinde teşhisi (*Artemisia* spp. ile morfolojik uyumu) bu çalışma kapsamında doğrulanmamıştır; Türkiye'de "yavşan otu" adı halk dilinde birden fazla taksona (*Artemisia* spp., *Achillea* spp., *Satureja*/*Salvia* benzeri türler dâhil) atfedilebilmektedir ve kesin teşhis ancak gelecekte fiilen bir saha çalışması/herbaryum doğrulaması yürütülmesi hâlinde mümkün olacaktır.

Görsel kaynağı: kullanıcı tarafından sağlanan referans fotoğraf.

Halk arasında şifalı bitki olarak bilinen yavşan otunun (özellikle acı yavşan/pelin otu türleri), geleneksel kullanımda sindirimi kolaylaştırdığı, mide ağrısı ve şişkinliğe iyi geldiği aktarılmaktadır [P4,P5]. Aynı popüler kaynaklarda, bitkinin vücuttan toksin atımına, ateş düşürmeye ve boğaz iltihabının hafifletilmesine yardımcı olduğu belirtilmektedir [P6,P7]. Halk arasında aktarılan başlıca kullanım alanları arasında sindirim sisteminin rahatlatılması ve gaz sancılarının giderilmesi, mide bulantısı/mide soğuk algınlığı şikâyetlerinde kullanım, iştah açıcı/dengeleyici etki beklentisi ve iltihap/boğaz ağrısı şikâyetlerinin hafifletilmesi yer almaktadır [P6,P7]. Önemle belirtilmelidir ki bu bilgiler, sosyal medya ve popüler yayın kaynaklarından derlenmiş halk hekimliği pratiklerini yansıtmaktadır; tedavi edici etkinlik iddiası olarak değil, mevcut çalışmanın biyoaktivite tarama gerekçesini destekleyen tarihsel/kültürel bağlam olarak okunmalı ve akademik/deneysel doğrulama ile desteklenmelidir.

1.6 Fitokimyasal Bileşim

Bu başlık altında özellikle Geven polisakkaritlerinin (*Astragalus polysaccharides*, APS) bağırsak sağlığı açısından değerlendirilmesi ayrı bir kanıt eksenini olarak ele alınmalıdır. Güncel derlemeler ve deneysel çalışmalar, APS'nin bağırsak epitel bariyeri, sıkı bağlantı proteinleri, mukus/goblet hücresi işlevi, bağırsak mikrobiyotası ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların önemli bölümü hayvan ve in vitro modellerden gelmekte olup, bu bulgular doğrudan İğdir florasında bulunan belirli bir *Astragalus* taksonuna veya insanda klinik etkinliğe eşdeğer kabul edilmemelidir. Bu nedenle makalenin temel biyolojik iddiası 'Geven polisakkaritlerinin bağırsak mukozal bariyerini iyileştirdiği' biçiminde kesin bir sonuç olarak değil, yayımlanmış literatürde bildirilen bariyer, mikrobiyota ve SCFA ilişkilerinin İğdir florasındaki aday biyoaktif fraksiyonlara aktarılabilirliğinin araştırılması gereken bir hipotez olarak çerçevelenmiştir. [Liang et al., 2024; Yan et al., 2024; Song et al., 2024]

Astragalus türlerinde bugüne kadar izoflavonoidler, triterpen saponinler (özellikle astragalozitler), polisakkaritler ve eser elementler dâhil 200'den fazla bileşik tanımlanmış olup; formononetin, ononin ve kalikozin gibi izoflavonoidler ile astragalozit IV gibi saponinler Çin Farmakopesi'nde 'marker bileşen' olarak kabul edilmektedir [2,3,15]. *Artemisia* cinsinde ise 1,8-sineol, β -pinen, tuyen, *artemisia* keton, kafur, kariyofillen, kamfen ve germakren D, çoğu türün uçucu yağında baskın bileşenler olarak bildirilmiştir [9]; ayrıca flavonoid, polifenol, tanen ve seskiterpen laktonlar da cinsin karakteristik metabolit sınıfları arasında yer almaktadır [12].

1.7 Flavonoid, Fenolik Bileşik, Saponin ve Terpenoidlerin Terapötik Potansiyeli

Astragalus'tan elde edilen flavonoidler, triterpen saponinler ve polisakkaritler; karaciğer koruyucu, immünomodülatör, antikanser, antidiyabetik, antiviral, antienflamatuar, antioksidan ve kardiyovasküler koruyucu etkiler dâhil geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir [2,5]. 2020-2025 yılları arasında yayımlanan 140 kaynağı derleyen güncel bir inceleme, *Astragalus* cinsinde 51 yeni flavonoid, 31 triterpenoid saponin ve 19 alkaloid tanımlandığını; bu bileşiklerin antienflamatuar, antioksidan, immünomodülatör, antitümör, nöroprotektif ve hipoglisemik etkiler gösterdiğini bildirmektedir [4]. *Artemisia* uçucu yağları da benzer biçimde antimikrobiyal, antioksidan ve insektisidal aktiviteler sergilemektedir [9-13].

1.8 Süperkritik CO₂ Ekstraksiyonu

Başlığın Geven polisakkaritlerini merkezî biyolojik eksen olarak tanımlaması nedeniyle SC-CO₂ yaklaşımının fraksiyon-spesifik olarak yorumlanması gerekir. SC-CO₂ özellikle uçucu, lipofilik ve orta polar bileşenlerin seçici elde edilmesinde güçlü bir yaklaşım olmakla birlikte, yüksek polariteli polisakkaritlerin doğrudan ve verimli biçimde elde edilmesi için tek başına yeterli bir yöntem olarak varsayılmamalıdır. Bu nedenle mevcut çalışma içinde SC-CO₂; özellikle *Artemisia*'nın uçucu/lipofilik fraksiyonları ve *Astragalus*'un uygun lipofilik/orta-polar bileşenleri için literatür-temelli bir ekstraksiyon platformu olarak korunurken, Geven polisakkaritlerinin bağırsak sağlığı eksenindeki değerlendirmesi ayrı bir polisakkarit-zenginleştirme/fraksiyonlama yaklaşımı gerektiren bir araştırma bileşeni olarak konumlandırılmıştır. Böylece ekstraksiyon teknolojisi ile başlığın biyolojik olarak merkezî tuttuğu polisakkarit fraksiyonu arasında metodolojik bir çelişki oluşması önlenmektedir.

Süperkritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), organik çözücü kullanımını en aza indiren, seçici ve çevre dostu bir yeşil ekstraksiyon tekniğidir. *Artemisia annua* üzerinde yürütülen yanıt yüzey metodolojisi (RSM) temelli bir optimizasyon çalışmasında, 100-220 bar basınç ve 40-60°C sıcaklık aralığında ekstraksiyon verimi %0,62 (130 bar/40°C) ile %1,92 (100 bar/60°C) arasında değişmiş; monoterpenler (*artemisia* keton %16,93-48,49; kafur %3,29-18,44; 1,8-sineol %4,77-11,89) baskın bileşenler olarak belirlenmiştir [14,18]. *Artemisia* sieberi üzerinde 10,1-30,4 MPa basınç, 308-338 K sıcaklık aralığında yürütülen bir çalışmada SFE verimi %1,6-14,0 (a/a) arasında bulunmuştur [15]. *Artemisia absinthium* için 40°C'de %2,23-5,18, 60°C'de %2,43-3,35 verim aralıkları bildirilmiştir [16]. *Artemisinin* hedefli bir SC-CO₂+etanol optimizasyonunda ise 30 MPa/33°C koşullarında deneysel verim %0,71±0,07 olarak ölçülmüştür [17]. Bu literatür verileri, çalışmanın DoE/RSM tabanlı ekstraksiyon optimizasyonu için başlangıç parametre aralıklarını oluşturmaktadır.

1.9 Nano İlaç Taşıyıcı Sistemler

Bitkisel biyoaktif bileşiklerin düşük çözünürlük ve düşük biyoyararlanım sorununu aşmak amacıyla nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC), lipozomlar ve polimerik nanopartiküller gibi nanoformülasyon stratejileri geliştirilmiştir; yapay zekâ destekli hesaplamalı araçların formülasyon tasarımı ve ilaç taşıma sistemi optimizasyonuna entegrasyonu, bu alanda güncel bir eğilim olarak öne çıkmaktadır [38].

1.10 Doğal Ürün Araştırmalarında Yapay Zekâ

Doğal ürün (NP) araştırmalarına entegre edilen yapay zekâ; aktivite tahmini, mekanizma çıkarımı ve öncelik belirleme yoluyla onkoloji, enfeksiyon, enflamasyon ve nöroproteksiyon alanlarında keşif sürecini hızlandırmaktadır [22]. Ağaç topluluğu (tree ensemble) modelleri, grafik sinir ağları (GNN) ve öz-denetimli moleküler gömme yöntemleri izole metabolitler ve peptid analogları için kullanılırken, ağ farmakolojisi modelleri bileşik-hedef-yolak grafiklerini modelleyerek sinerjik etkileri önermektedir [22]. ADMETlab platformunun 2018'den 2024'e (ADMETlab 3.0) kadar

geçirdiği evrim, çoklu görev odaklı mesaj-geçişli sinir ağlarıyla (DMPNN) 119 ADMET uç noktasını tahmin edebilir hâle gelmiştir [24].

1.11 Yapay Zekâ Destekli Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Platformu

Kolon-hedefli yaklaşımın bu makaledeki gerekçesi, yalnızca kapsülün gastrointestinal sistemde belirli bir bölgeye ulaşması değil, Geven polisakkaritleri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki olası etkileşimin hedef bölgede değerlendirilmesidir. Literatürde APS'nin gastrointestinal sindirim sonrasında büyük ölçüde bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılabildiği ve mikrobiyal dönüşüm ile SCFA oluşumunun ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle önerilen kapsül mimarisinde amaç, klinik olarak kanıtlanmış bir tedavi etkisi üretmek değil; biyoaktif fraksiyonun kolona ulaşmasını, kontrollü salımı ve sonrasında bariyer/mikrobiyota/SCFA ekseninin deneysel olarak test edilebilir hâle getirilmesini sağlayacak bir araştırma platformu oluşturmaktır. [Song et al., 2024; Liang et al., 2024]

Yutulabilir akıllı kapsül teknolojileri, gastrointestinal (GI) sistemde konuma özgü ilaç salımı, pH/gaz/biyoempedans sensörleri ve kablosuz telemetri ile klinik araştırmalara kadar ilerlemiştir [26-28]. Manyetik yakınlık tetiklemesi ile aktive olan ve konuma özgü toz formunda ilaç salan bir akıllı kapsül prototipi bildirilmiştir [27]; ayrıca GI kanalındaki polimer bazlı ilaç salım kinetiğinin gerçek zamanlı, uyarıya duyarlı elektriksel izlenmesini sağlayan yutulabilir platformlar geliştirilmiştir [25]. Bu bölümde, çalışma kapsamında kavramsal veya deneysel olarak ele alınacak akıllı kapsül platformunun genel çalışma prensibi (sensör tabanlı geri bildirim, mikrodenetleyici kontrollü aktüasyon, YZ destekli salım algoritması) literatürdeki bu emsallere dayanarak tanıtılacaktır. Bu çalışma, aynı yazar ekibi tarafından geliştirilen ve Iğdır florasına özgü farklı bitki türlerini (Iğdır kekiği ve Iğdır meyanı [64]; safran [65]) hedef alan 'Kombine Akıllı Mide Kapsülü' platform ailesinin bir parçası olarak konumlandırılmaktadır; bu seri ayrıca kolorektal kanser [66], pulmoner hipertansiyon [67] ve biyonomik akciğer mühendisliği [68] gibi farklı klinik alanlarda da yapay zekâ destekli akıllı tanı/tedavi mimarileri önermektedir. Bu ortak metodolojik omurga, önerilen SC-CO₂ + kemometri + nanoformülasyon + YZ destekli akıllı kapsül çerçevesinin tek bir izole çalışma değil, sistematik ve tekrarlanabilir bir platform yaklaşımı olduğunu göstermektedir.

1.12 Araştırma Boşluğu

Araştırma boşluğu, iki ayrı düzeyin birbirinden ayrılmasıyla daha açık tanımlanmaktadır. Birinci düzeyde Astragalus polisakkaritlerinin bağırsak bariyeri, mikrobiyota ve SCFA ile ilişkisine dair literatür giderek güçlenmektedir; dolayısıyla bu biyolojik ilişki tamamen kanıtlanmamış bir varsayım olarak sunulmamalıdır. İkinci ve bu makalenin özgün konumunu oluşturan düzey ise Iğdır florasında bulunan Astragalus spp. ve Artemisia spp. kaynaklarının tür/takson düzeyinde doğrulanmış kimyasal profilleri ile bu fraksiyonların bağırsak sağlığına yönelik özelliklerinin aynı kanıt izlenebilirliği zinciri içinde değerlendirilmesi ve kolon-hedefli akıllı kapsül mimarisine aktarılmasıdır. Özellikle Iğdır'a özgü materyal ile A. membranaceus gibi literatürde yoğun çalışılmış taksonlardan elde edilen kanıtların doğrudan eşdeğer olmadığı açıkça korunmalıdır.

Astragalus cinsi üzerine yapılan fitokimyasal/farmakolojik çalışmaların sayısının, cinsin büyüklüğüne kıyasla hâlâ sınırlı olduğu ve mevcut yayınların literatürde dağınık biçimde yer aldığı vurgulanmaktadır [1]. Benzer biçimde, Artemisia cinsinde tür bazlı uçucu yağ/SC-CO₂ çalışmaları yoğunlaşmışken [9-19], Iğdır florasına özgü, sahada doğrulanmış örneklemeye dayanan, Astragalus ve Artemisia'yı doğrudan karşılaştıran ve nanoformülasyon/akıllı kapsül entegrasyonuna uzanan bütünlük bir çalışma literatürde tespit edilememiştir. Bu araştırma boşluğu, mevcut çalışmanın özgün katkısının temelini oluşturmaktadır.

Bu bölümde önerilen ekstraksiyon, fitokimya, biyoaktivite, nanoformülasyon, salım ve YZ katmanlarının her birinin hangi kanıt türüne (literatür-temelli, hesaplamalı veya önerilen tasarım) dayandığı Tablo 1'de (Literatür Kanıt Matrisi) özetlenmiştir; bu sıralama makalenin genel mimarisini (Bölüm 2-3) birebir yansıtabilecek şekilde tasarlanmıştır.

Tablo 1. Literatür Kanıt Matrisi (Literature-Derived Evidence Matrix)

Kanıt Alanı	Çıkarılan Veri Türü	Kaynak Türü	Kullanım Amacı
Fitokimya	Bileşik kimliği, konsantrasyon aralığı	LC-MS/HPLC/GC-MS literatürü	Biyoaktif önceliklendirme
Ekstraksiyon	SC-CO ₂ basınç/sıcaklık/süre parametreleri	Deneysel ekstraksiyon literatürü	Ekstraksiyon protokol tasarımı
Biyoaktivite	IC ₅₀ /EC ₅₀ /MİK vb. değerler	Yayımlanmış biyolojik aktivite çalışmaları	Aday bileşik/ekstrakt sıralaması
Nanoformülasyon	Partikül boyutu/PDI/EE% verileri	Formülasyon literatürü	Taşıyıcı sistem seçimi
Kontrollü Salım	% salım/zaman/pH profilleri	Salım kinetiği çalışmaları	Salım modeli önceliklendirme

GI Ortamı	pH/sıcaklık/geçiş süresi aralıkları	Fizyolojik/biyorelevant literatür	Kapsül tetikleme mantığının tasarımı
Yapay Zekâ	Model girdi/çıktı yapıları, performans metrikleri	AI destekli ilaç taşıma literatürü	Karar destek katmanı mimarisi

Bu matris, makalenin farklı bölümlerinde kullanılan literatür kanıtlarının hangi amaçla (önceliklendirme, protokol tasarımı, mimari kararı vb.) kullanıldığını tek bir referans noktasında toplamaktadır; hiçbir satır bu çalışmada üretilmiş deneysel veriyi temsil etmemektedir.

Her satırdaki 'kullanım amacı' sütunu, ilgili literatür kanıtının makalede hangi karara girdi sağladığını netleştirmektedir; örneğin GI ortamı satırındaki fizyolojik aralıklar doğrudan Tablo 3'teki (SC-CO₂ ekstraksiyon verimi/koşul matrisi bağlamında) tasarım zarfını, yapay zekâ satırındaki performans metrikleri ise Bölüm 3.12'deki kavramsal kontrol mantığını beslemektedir.

1.13 Amaç ve Hipotez

Başlıkta yer alan 'iyileştirme', 'destekleme' ve 'artırma' ifadeleri bu çalışmanın deneysel sonucu olarak değil, test edilebilir biyolojik hedefler olarak ele alınmalıdır. Buna göre ana hipotez: Literatürde *Astragalus* polisakkaritleri için bildirilen bariyer bütünlüğü, yararlı mikrobiyota ve SCFA ile ilişkili etkiler, Iğdır florasından elde edilecek ve kimyasal olarak karakterize edilecek Geven polisakkarit-zengin fraksiyonları için aday bir biyolojik etki eksenini oluşturabilir; bu fraksiyonlar *Artemisia* spp.'nin tamamlayıcı biyoaktif fraksiyonlarıyla birlikte kolon-hedefli bir taşıma sistemi içinde kontrollü olarak değerlendirilebilir. Bu hipotezin doğrulanması için Iğdır materyaline özgü fraksiyon kimliği, bariyer belirteçleri, mikrobiyota kompozisyonu ve SCFA ölçümleri bağımsız deneysel çalışmalarla gösterilmelidir.

Çalışmanın temel amacı; Iğdır florasında doğal olarak bulunan Geven (*Astragalus* spp.) ve Yavşan (*Artemisia* spp.) türlerine ait biyoaktif fraksiyonların özellikle Geven polisakkaritlerinin bağırsak sağlığı açısından literatür temelli potansiyelini dört ana ekseninde ortaya koymaktır: (i) *Astragalus* polisakkaritlerinin bağırsak mukozal bariyeri (epitel bütünlüğü, sıkı bağlantı proteinleri, mukus tabakası) üzerindeki literatür temelli etkilerinin sentezlenmesi; (ii) bu polisakkaritlerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi; (iii) mikrobiyal fermantasyon ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat, bütirat) üzerindeki potansiyel etkilerin derlenmesi; ve (iv) bu literatür temelli biyoaktif eksenin, *Artemisia* spp.'nin tamamlayıcı biyoaktif fraksiyonu ile birlikte, yazar ekibinin daha önce tanımladığı yapay zekâ destekli, pH/zaman/mikrobiyota duyarlı kolon-hedefli akıllı kapsül platformuna [64-68] kavramsal olarak entegre edilmesidir. Temel hipotez, literatürde bildirilen kanıtların, Geven polisakkaritlerinin bağırsak mukozal bariyerini destekleyici, yararlı mikroorganizmaların gelişimini kolaylaştırıcı ve kısa zincirli yağ asidi üretimini artırıcı yönde tutarlı bir biyolojik örüntü sergilediğini; bu örüntünün, *Artemisia*'nın tamamlayıcı biyoaktif fraksiyonu ile birlikte, kolon ortamına özgü çoklu tetikleyicili (pH + zaman + mikrobiyota) bir akıllı kapsül mimarisiyle uyumlu, öngörülebilir bir kavramsal hedefleme çerçevesi oluşturabileceği yönündedir. Bu çalışma herhangi bir deneysel veri üretmemekte; hipotez, ileride bağımsız bir ekip tarafından yürütülebilecek in vitro/ex vivo doğrulama çalışmaları için literatür temelli bir çıkış noktası işlevi görmektedir.

1.14 Kalite Odaklı Tasarım (QbD) ve Kanıt Hiyerarşisi Yaklaşımı

Çalışmanın metodolojik omurgası, botanik ilaç geliştirme alanında kabul gören Kalite Odaklı Tasarım (Quality by Design, QbD) mantığıyla uyumlu olarak kurgulanmıştır: SC-CO₂ ekstraksiyonu için kritik proses parametreleri (Critical Process Parameters, CPP basınç, sıcaklık, ko-solvent oranı, süre) ile kritik kalite nitelikleri (Critical Quality Attributes, CQA verim, toplam fenolik/flavonoid içerik, marker bileşik konsantrasyonu, antioksidan aktivite) arasındaki ilişki, DoE/RSM yoluyla sistematik olarak modellenen ve bir tasarım uzayı (design space) tanımlanacaktır; bu yaklaşım ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development kılavuzuyla uyumludur [54]. Analitik yöntemlerin (LC-MS/MS, HPLC, GC-MS) doğrulanmasında ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures kılavuzunun doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, özgüllük, LOD/LOQ ve sağlamlık (robustness) kriterleri esas alınacaktır [55]. Botanik bir hammaddeden geliştirilen ürünlerin klinik/translasyonel değerlendirmesinde ise FDA'nın Botanical Drug Development rehberinde vurgulanan hammadde kontrolü, parti-parti (batch-to-batch) kimyasal tutarlılık ve kalite-klinik veri bütünlüğü ilkeleri referans alınacaktır [56]. Bu çerçeveye ek olarak, çalışmanın farklı bulgu türlerini kanıt gücü bakımından sınıflandırmak amacıyla basit bir kanıt hiyerarşisi benimsenmiştir: L0 (botanik/taksonomik kanıt) → L1 (kimyasal/fitokimyasal kanıt) → L2 (in vitro biyolojik kanıt) → L3 (formülasyon/nanoformülasyon kanıt) → L4 (preklinik/in vivo kanıt — bu çalışmanın kapsamı dışında) → L5 (insan gözlemsel kanıt — yalnızca literatürden) → L6 (insan kontrollü klinik kanıt — yalnızca literatürden) → L7 (ürüne özgü klinik doğrulama — henüz mevcut değil). Bu çalışma şu an L0-L3 düzeyinde deneysel katkı hedeflemekte; L4 ve üzeri düzeyler yalnızca literatür temelli bağlam ve gelecek araştırma yönü olarak ele alınmaktadır (bkz. Bölüm 2.30 Kanıt Katmanları Çerçevesi ve Bölüm 11 Gelecek Perspektifler). Bu iki katmanlı sistem (QbD süreç mantığı + L0-L7 kanıt hiyerarşisi), makalenin dilinin iddia ettiği kanıt düzeyini aşmamasını sağlamak amacıyla bilinçli olarak benimsenmiştir.

2. Gereç Ve Yöntem

Çalışma Statüsü Beyanı: Bu bölümde tanımlanan bitki toplama, ekstraksiyon, analitik karakterizasyon ve biyolojik test protokolleri, yazarlar tarafından fiilen yürütülecek bir deneysel plan Değildir. Bu çalışma kapsamında hiçbir saha çalışması, bitki toplama, laboratuvar ekstraksiyonu, analitik ölçüm veya biyolojik test yapılmamış olup gelecekte de yapılması taahhüt edilmemektedir. Aşağıdaki alt bölümler, (a) yayımlanmış literatürde bu tür çalışmalarda standart kabul edilen yöntemlerin bir sentezini ve (b) bu yöntemlerin, bağımsız bir ekip tarafından ileride fiilen uygulanması hâlinde izlenebilecek literatür-temelli bir protokol şablonunu sunmaktadır. Bu ayırım özellikle Bölüm 2.7-2.29 için geçerlidir; ilgili alt başlıklardaki 'uygulanacaktır/gerçekleştirilecektir' türü ifadeler, bu çalışmanın kendi taahhüdü değil, aktarılan literatür protokolünün orijinal dilini yansıtmaktadır ve okuyucu bu ifadeleri 'literatürde bu şekilde uygulanmıştır / bu şekilde uygulanması önerilir' olarak okumalıdır.

2.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, deneysel/gözlemsel bir araştırma tasarımı değil, literatür-sentezi ve kavramsal entegrasyon tasarımıdır. Herhangi bir tekrar sayısı, kontrol grubu veya deneysel değişken tanımlanmamaktadır; çalışma tasarımının tek adımı, PubMed/Scopus/Web of Science gibi veritabanlarında *Astragalus* spp., *Artemisia* spp., SC-CO₂ ekstraksiyonu, nanoformülasyon ve akıllı ilaç taşıma sistemleri anahtar kelimeleriyle yürütülen sistematik literatür taramasıdır.

2.2 Coğrafi/İklimsel Bağlam Literatür Sentezi

Bu çalışma kapsamında Iğdır ili sınırları içinde herhangi bir örnekleme yapılmamış, gerçek koordinat veya iklim ölçümü alınmamıştır. Bu alt bölümde sunulan bilgiler, Iğdır'ın coğrafi konumu ve iklimine ilişkin yayımlanmış kaynaklardan (belediye/resmî coğrafi veriler [P1] ve etnobotanik saha çalışmaları [6-8]) derlenmiştir.



Şekil 2. Iğdır çalışma alanı ve geven-yavşan botanik karakterizasyonu

Iğdır çalışma alanı ve değerlendirilen geven/yavşan bitkilerinin botanik karakterizasyonunun şematik gösterimi. Üst bölümde Iğdır ilinin Türkiye içindeki konumu ve çalışma alanı; örnekleme noktaları, koordinatlar ve ölçek yalnızca doğrulanmış saha verisi mevcut olduğunda sunulur. Alt bölümde *Astragalus* spp. ve *Artemisia* spp. için ayrı botanik paneller (habitüs, morfolojik ayrıntılar, ölçek çubukları) yer alır. Görsel ayırım için *Astragalus* grubu yeşil, *Artemisia* grubu turuncu renk koduyla temsil edilir.

2.3 Bitki Materyaline İlişkin Literatür Kaynakları

Bu çalışma kapsamında herhangi bir bitki toplanmamıştır ve toplanması planlanmamaktadır. Astragalus spp. ve Artemisia spp.'ye ilişkin botanik, fenolojik ve habitat bilgileri, Bölüm 1.2-1.5'te atıfta bulunulan etnobotanik/floristik yayınlardan [1,6-9] derlenmiştir; bu yayınlardaki toplama tarihi, mevsim ve gelişim evresi bilgileri orijinal çalışmalara aittir.

2.4 Botanik Teşhis Literatür Kaynaklı

Bu çalışma kapsamında herhangi bir bitki örneğinin teşhisi yapılmamıştır. Astragalus ve Artemisia cinslerinin taksonomik sınıflandırma kriterleri, atıfta bulunulan floristik kaynaklardan [1,9] aktarılmıştır.

2.5 Herbaryum Kaydı

Bu çalışma kapsamında herhangi bir voucher örneği hazırlanmamış veya herbaryuma tevdi edilmemiştir; böyle bir işlem planlanmamaktadır. Gelecekte bağımsız bir ekip tarafından fiilen saha çalışması yürütülmesi hâlinde, standart uygulama olan voucher örneği hazırlama ve herbaryum tesciline başvurulması önerilir.

2.6 Örnek Hazırlama Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir bitki materyali kurutulmamış, öğütülmemiş veya depolanmamıştır. Literatürde SC-CO₂ ekstraksiyonu öncesi standart uygulama olarak kurutma, öğütme ve partikül boyutu standardizasyonu adımlarının kullanıldığı bildirilmektedir; bu bilgi yalnızca literatür protokolünün bir özeti olarak sunulmaktadır.

2.7 Süperkritik CO₂ Ekstraksiyonu Literatür Sentezi

Bu çalışma kapsamında herhangi bir SC-CO₂ ekstraksiyonu gerçekleştirilmemiştir; bu alt bölüm, laboratuvar ölçekli SC-CO₂ ünitelerinde yürütülen yayımlanmış çalışmaların bir sentezidir. Literatürde Artemisia türleri için bildirilen etkin parametre aralıkları (100-300 bar basınç; 40-60°C sıcaklık; %0-20 etanol ko-solvent oranı) [14-18] derlenmiş; Astragalus gibi saponin/polisakkarit açısından zengin köklü matrisler için ise literatürde ko-solvent oranının aralığın üst sınırına yakın tutulmasının tercih edildiği görülmektedir. Verim, ilgili yayınlarda ekstrakt kütlesinin kullanılan kuru bitki materyali kütlesine oranı (% a/a) olarak raporlanmıştır; bu çalışma herhangi bir verim değeri üretmemektedir.

2.8 Ekstraksiyon Optimizasyonu (DoE/RSM) Literatür Emsali

Bu çalışma kapsamında herhangi bir RSM/DoE deneyi yürütülmemiştir. Literatürde, basınç/sıcaklık/ko-solvent oranının bağımsız değişken, ekstraksiyon verimi ve toplam fenolik içeriğin bağımlı değişken olarak tanımlandığı Box-Behnken veya merkezi kompozit döner tasarım (CCRD) temelli Yanıt Yüzey Metodolojisi (RSM) yaklaşımlarının kullanıldığı görülmektedir; bu yaklaşım Artemisia annua'dan artemisinin ekstraksiyonunun optimizasyonunda uygulanan CCRD tasarımıyla örneklenmektedir [17]. Bu alt bölümde tanımlanan 'Ekstrakt Seçim İndeksi (ESI)' kavramı da (verim, toplam fenolik/flavonoid içerik ve antioksidan test sonuçlarını ağırlıklandıran bileşik bir karar kriteri), gelecekte bağımsız bir ekip tarafından fiilen bir RSM deneyi yürütülmesi hâlinde başvurulabilecek kavramsal bir öneridir; bu çalışma kapsamında hesaplanmış bir ESI değeri bulunmamaktadır.

2.9 GC-MS Analizi Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir GC-MS ölçümü yapılmamıştır. Astragalus ve Artemisia uçucu bileşenlerine ilişkin yayımlanmış GC-MS çalışmalarında tipik olarak apolar/orta-polar kapiler kolonlar, programlı sıcaklık artışı, taşıyıcı gaz olarak helyum ve elektron çarpması (EI) iyonizasyonu kullanılmakta; bileşik tanımlaması Kovats retensiyon indeksi ve NIST/Wiley kütüphane eşleşmesiyle yapılmaktadır [9,14,18].

2.10 LC-MS/MS Analizi Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir LC-MS/MS ölçümü yapılmamıştır. Astragalus flavonoid/saponin bileşenlerine ilişkin yayımlanmış LC-MS/MS çalışmalarında tipik olarak ters-faz C18 kolonlar, elektrosprey iyonizasyon (ESI, negatif/pozitif mod) ve çoklu reaksiyon izleme (MRM) geçişleri kullanılmakta, kantitatif analiz otantik standartlarla oluşturulan kalibrasyon eğrileriyle yapılmaktadır [2,31].

2.11 HPLC Analizi Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir HPLC ölçümü yapılmamıştır. Literatürde Astragalus marker bileşiklerinin (astragalozit IV, formononetin) HPLC ile miktar tayininde tipik olarak C18 ters-faz kolonlar, asetonyitril/su gradyan sistemleri ve UV/ELSD dedektörlerin kullanıldığı, kantifikasyonun otantik standartlarla oluşturulan kalibrasyon eğrileri üzerinden yapıldığı bildirilmektedir [2,30].

2.12 FTIR Analizi Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir FTIR ölçümü yapılmamıştır. Bitkisel ekstraktların FTIR karakterizasyonunda literatürde tipik olarak 4000-400 cm⁻¹ tarama aralığı ve 4 cm⁻¹ çözünürlük kullanılmakta, fonksiyonel grup tayini (O-H, C=O, C=C, C-O gerilim bantları) karakteristik absorpsiyon bantlarının literatür referans değerleriyle karşılaştırılmasıyla yapılmaktadır.

2.13 Toplam Fenolik Madde Tayini Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir toplam fenolik madde ölçümü yapılmamıştır. Literatürde standart yöntem olan Folin-Ciocalteu kolorimetrik testinin gallik asit standardına (tipik olarak 0-200 µg/mL kalibrasyon aralığı) karşı uygulandığı ve sonuçların mg GAE/g ekstrakt olarak ifade edildiği bildirilmektedir. Astragalus taksonları için bildirilen TPC değerleri geniş bir aralıkta (yaklaşık 8,5-197 mg GAE/g, tür ve çözücüye bağlı olarak) değişmektedir [30,31,34].

2.14 Toplam Flavonoid Madde Tayini Literatür Protokolü

Bu çalışma kapsamında herhangi bir toplam flavonoid madde ölçümü yapılmamıştır. Literatürde alüminyum klorür kolorimetrik yönteminin kuersetin standart eğrisiyle (tipik olarak 0-100 µg/mL) birlikte kullanıldığı ve sonuçların mg QE/g ekstrakt olarak raporlandığı bildirilmektedir; literatür TFC aralığı yaklaşık 26-113 mg QE/g olarak bildirilmektedir [30,31].

2.15 Metabolomik Analiz

Bu çalışma kapsamında herhangi bir metabolomik veri üretilmemiştir. Bitkisel ekstrakt çalışmalarında literatürde hedeflenmemiş (untargeted) ve hedeflenmiş (targeted) metabolomik yaklaşımların; MZmine/XCMS gibi yazılımlarla pik tespiti, hizalama ve normalizasyon adımlarından oluşan bir iş akışıyla birlikte kullanıldığı bildirilmektedir.

2.16 Kemometrik Analiz

Bu çalışma kapsamında herhangi bir kemometrik hesaplama yapılmamıştır. Bitkisel ekstrakt karşılaştırmalarında literatürde yaygın olarak kullanılan çok değişkenli yöntemler; temel bileşenler analizi (PCA, boyut indirgeme/görselleştirme amaçlı), kısmi en küçük kareler-diskriminant analizi (PLS-DA, sınıflandırma amaçlı) ve hiyerarşik kümeleme analizidir (HCA, benzerlik/farklılık gruplandırması amaçlı); bu yöntemlerin R (ör. MetaboAnalyst) veya SIMCA gibi yazılımlarla uygulandığı bildirilmektedir.

2.17 Antioksidan Testleri

Bu çalışma kapsamında herhangi bir DPPH, ABTS, FRAP veya CUPRAC testi yapılmamıştır. Literatürde bu testlerin, pozitif kontrol olarak askorbik asit/BHT/troloks kullanılarak Blois yöntemine dayalı standart prosedürlerle uygulandığı bildirilmektedir [34]. Astragalus ekstraktları için yayımlanmış DPPH IC₅₀ değerleri, tür ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak yaklaşık 16,55 mg/mL ile 253,88 µg/mL arasında geniş bir aralıkta değişmektedir [33,37]; bu durum literatürdeki tür/ekstraksiyon yöntemi bağımlılığının önemini göstermektedir.

2.18 Antienflamatuar Testler

Bu çalışma kapsamında herhangi bir antienflamatuar test yapılmamıştır. Literatürde bitkisel ekstraktların antienflamatuar aktivitesinin, in vitro COX/LOX enzim inhibisyon testleri veya makrofaj hücre hatlarında sitokin (TNF-α, IL-6) salım ölçümleriyle değerlendirildiği bildirilmektedir [4,30].

2.19 Antimikrobiyal Testler

Bu çalışma kapsamında herhangi bir antimikrobiyal test yapılmamıştır. Artemisia uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesini değerlendiren yayımlanmış çalışmalarda tipik olarak S. aureus, E. coli, B. subtilis gibi standart suşlara karşı mikrodifüzyon veya disk difüzyon yöntemleriyle MİK/MBK değerlerinin belirlendiği bildirilmektedir [12,47,48].

2.20 Sitotoksikite Testleri

Bu çalışma kapsamında herhangi bir sitotoksikite testi yapılmamıştır. Bitkisel ekstraktların sitotoksikite değerlendirmesinde literatürde yaygın olarak MTT veya SRB kolorimetrik testlerinin, çeşitli insan hücre hatlarına karşı IC₅₀ hesaplamasıyla birlikte kullanıldığı bildirilmektedir.

2.21 İn Siliko Analiz

Bu çalışma kapsamında herhangi bir in siliko hesaplama yapılmamıştır. Astragalus/Artemisia bileşenleri için hedef protein seçiminde literatürde PDB (Protein Data Bank), UniProt ve SwissTargetPrediction gibi veritabanlarının; docking/ADMET hesaplamalarında ise AutoDock Vina, SwissADME ve ADMETlab gibi araçların kullanıldığı bildirilmektedir [50-52].

2.22 Moleküler Docking

Bu çalışma kapsamında herhangi bir docking hesaplaması yapılmamıştır. Astragalus membranaceus bileşenleriyle yürütülen yayımlanmış docking çalışmalarında tipik olarak AutoDock Vina/AutoDockTools yazılımı, PDB'den alınan kristal protein yapıları ve bağlanma bölgesini kapsayan bir grid box tanımlaması kullanılmakta, sonuçlar bağlanma serbest enerjisi (kcal/mol) ile skorlanmaktadır [39-42].

2.23 Moleküler Dinamik Simülasyonu

Bu çalışma kapsamında herhangi bir moleküler dinamik (MD) simülasyonu yapılmamıştır. Benzer bileşik-hedef komplekslerine ilişkin yayımlanmış MD çalışmalarında tipik olarak GROMACS/AMBER yazılımı, 50-100 ns simülasyon süresi, CHARMM/AMBER kuvvet alanları ve açık su (TIP3P) çözücü modeli kullanılmakta; kompleks stabilitesi

RMSD/RMSF ile, bağlanma serbest enerjisi ise MM-GBSA yöntemiyle değerlendirilmektedir.

2.24 ADMET Tahmini

Bu çalışma kapsamında herhangi bir ADMET hesaplaması yapılmamıştır. Literatürde flavonoid/terpenoid sınıfı bileşiklerin ADMET profilinin SwissADME ve ADMETlab 3.0 platformlarıyla; emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (hepatotoksisite, mutajenite, kardiyotoksisite) parametreleri üzerinden değerlendirildiği bildirilmektedir [24,50].

2.25 Ağ Farmakolojisi

Bu çalışma kapsamında herhangi bir ağ farmakolojisi hesaplaması yapılmamıştır. Astragalus membranaceus için yayımlanmış network pharmacology çalışmalarında tipik olarak TCMSp veritabanından aktif bileşenler, SwissTargetPrediction/GeneCards'tan hedef proteinler belirlenmekte, STRING ile protein-protein etkileşim ağı ve Cytoscape ile görselleştirme yapılmaktadır [39-42].

2.26 GO ve KEGG Yolak Analizi

Bu çalışma kapsamında herhangi bir GO/KEGG zenginleştirme analizi yapılmamıştır. İlgili yayımlanmış çalışmalarda tipik olarak DAVID veya benzeri platformlarla Gene Ontology (biyolojik süreç/moleküler fonksiyon/hücreyel bileşen) ve KEGG yolak zenginleştirme analizlerinin, düzeltilmiş $p < 0.05$ anlamlılık eşiğiyle yürütüldüğü bildirilmektedir [39-42].

2.27 Nanoformülasyon

Bu çalışma kapsamında herhangi bir nanoformülasyon hazırlanmamıştır. Bitkisel ekstrakt yüklü NLC/SLN sistemlerine ilişkin yayımlanmış çalışmalarda tipik olarak sıcak homojenizasyon veya nanopresipitasyon yöntemleri kullanılmakta; karakterizasyon partikül boyutu/PDI/zeta potansiyel (DLS ile) ve enkapsülasyon verimi (ultrafiltrasyon-santrifüjleme ile) ölçümlerini kapsamaktadır [43-46].

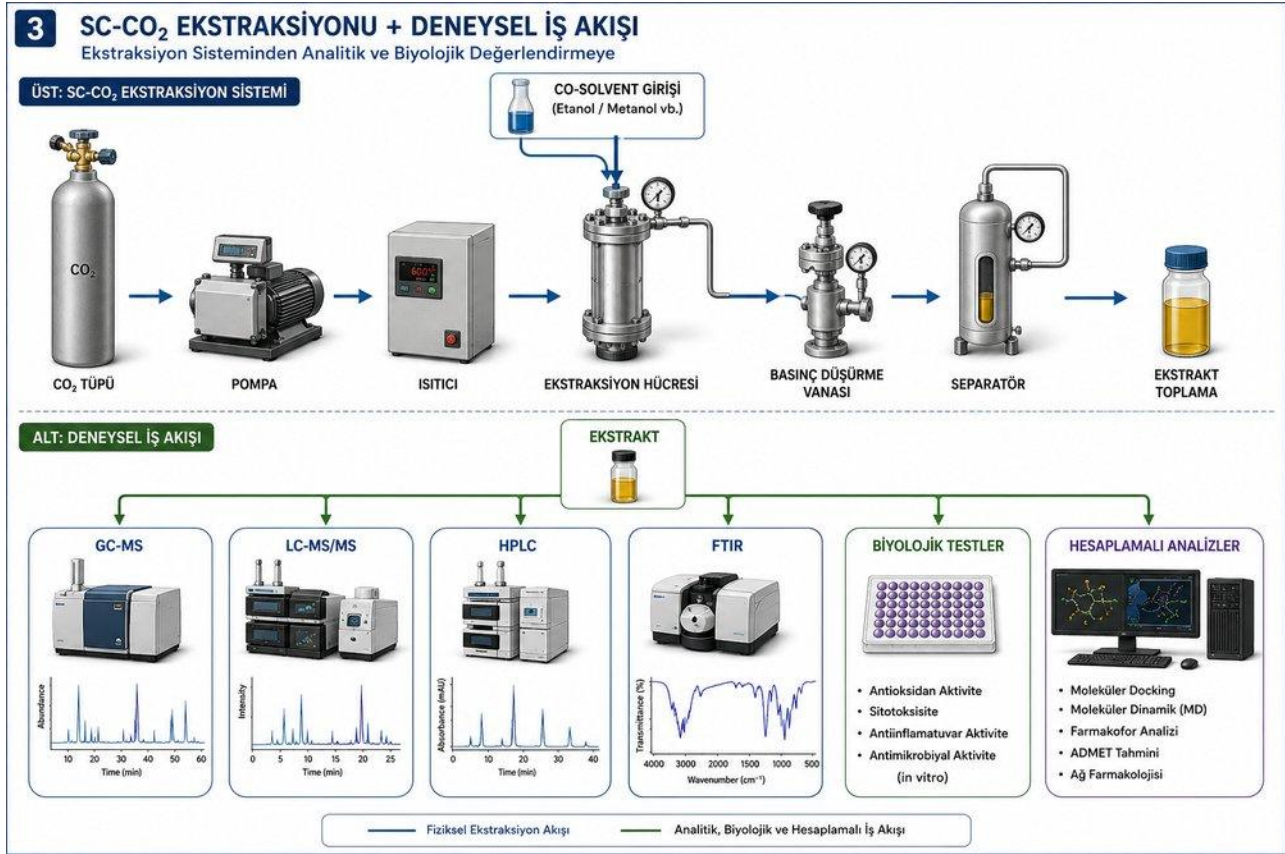
2.28 Yapay Zekâ Destekli Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Platformu (Kavramsal/Deneysel Tasarım)

Kapsül boyutları, yutma güvenliği ve GI geçiş süresi göz önünde bulundurularak literatürdeki karşılaştırılabilir cihazlarla uyumlu biçimde (yaklaşık 25-29 mm uzunluk, 8,5-9 mm çap) tasarlanacaktır [26,27]. pH sensörü için, düşük maliyetli üretim ve 4-8 pH aralığında yüksek duyarlılık (yaklaşık -40 mV/pH) sunan iyon-seçici, polianilin (PANI) tabanlı iplik-elektrot sensörlerin kullanılması önerilmektedir [26]. Sıcaklık sensörü gastrik boşalma zamanının tespiti ve vücut sıcaklığı anomalilerinin izlenmesi amacıyla; basınç sensörü ise GI motilitesinin ve kapsülün mekanik ortamının izlenmesi amacıyla kullanılacaktır [26]. Düşük güç tüketimli bir mikrodenetleyici, sensör verilerinin işlenmesi, salım kararlarının uygulanması ve kablosuz iletiminin koordinasyonundan sorumlu olacak; kapsül içi veriler düşük güçlü bir kablosuz protokol (BLE 5.0) üzerinden harici bir alıcıya/mobil uygulamaya aktarılacaktır. Salım mekanizması, hidrojel tabanlı pH'ya duyarlı anahtar sistemleri [26] veya eşik-tetiklemeli elektronik kontrol devreleri [28] esas alınarak tasarlanacaktır. GI kanalı boyunca pH gradyanı ve geçiş süresi verileri kullanılarak ince bağırsak/kolon düzeyinde bölgeye özgü salım hedeflenecektir; ancak enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda pH gradyanının bozulabileceği ve bunun lokalizasyon güvenilirliğini etkileyebileceği literatürde vurgulanmaktadır [26].

2.29 İstatistiksel Analiz

Bu çalışma kapsamında herhangi bir istatistiksel test yapılmamıştır; hesaplanmış bir p değeri veya test istatistiği bulunmamaktadır. Bu tür bitkisel ekstrakt/biyoaktivite karşılaştırmalarında literatürde standart olarak GraphPad Prism/SPSS gibi yazılımlarla, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde tek yönlü ANOVA + Tukey post-hoc testlerinin ve $n \geq 3$ tekrar sayısının kullanıldığı bildirilmektedir.

Bölüm 2.1-2.29'da özetlenen bitki toplama, SC-CO₂ ekstraksiyonu, analitik karakterizasyon, biyolojik/hesaplamalı değerlendirme ve nanoformülasyon/akıllı kapsül entegrasyonu adımlarının literatür-temelli uçtan uca akışı aşağıdaki şekilde şematik olarak özetlenmektedir; şema fiilen yürütülmüş bir iş akışını değil, önerilen/derlenmiş bir çerçeveyi temsil etmektedir.



Şekil 3. SC-CO₂ ekstraksiyonu ve deneysel iş akışı

Bitkisel materyalin süperkritik CO₂ ekstraksiyonu ile işlenmesinden analitik/biyolojik değerlendirmeye uzanan deneysel iş akışının şematik gösterimi. Sistem bileşenleri: CO₂ kaynağı, pompa, ısıtıcı, ekstraksiyon hücresi, basınç düşürme ünitesi, separatör, ekstrakt toplama; gerektiğinde ko-solvent girişi de gösterilir. Elde edilen ekstrakt GC-MS, LC-MS/MS, HPLC ve FTIR platformlarına yönlendirilirken, eş zamanlı biyolojik testler ve hesaplamalı analizler için de kullanılır.

2.30 Kanıt Katmanları Çerçevesi (Evidence Layer Framework)

Bu makalede sunulan farklı bulgu türlerinin kanıt düzeyleri birbirinden açıkça ayrılmaktadır; okuyucunun her bir iddiayı doğru kanıt düzeyiyle ilişkilendirebilmesi için aşağıdaki katmanlaşma benimsenmiştir:

- **Katman 1 Deneysel Sonuçlar:** Ekstraksiyon verimi, fitokimyasal içerik, biyolojik aktivite (antioksidan/antimikrobiyal), kemometrik sınıflandırma, nanoformülasyon karakterizasyonu ve in vitro salım laboratuvar ölçümüyle doğrudan üretilecek veriler.
- **Katman 2 Hesaplamalı Destek:** Moleküler docking, ADMET tahmini, ağ farmakolojisi in silico yöntemlerle üretilen, deneysel doğrulama gerektiren destekleyici bulgular.
- **Katman 3 Mühendislik Prototipi:** Akıllı kapsül mimarisi, sensörler, mikrodenetleyici, salım mekanizması şu an kavramsal/tasarım aşamasında olup fiziksel prototip doğrulaması henüz yapılmamıştır.
- **Katman 4 Yapay Zekâ:** Doz/salım optimizasyon algoritmaları şu an kavramsal kontrol mimarisi düzeyinde olup, gerçek bir veri seti üzerinde eğitilmiş/doğrulanmış bir model henüz bulunmamaktadır.
- **Katman 5 Translasyonel Çerçeve:** Klinik potansiyel değerlendirmeleri yalnızca prelinik/kavramsal düzeyde öngörüler olup, in vivo veya klinik kanıt niteliği taşımamaktadır.

Bu katmanlaşma, makalenin farklı bölümlerinde kullanılan dilin ('gösterilmiştir' vs. 'öngörülmektedir' vs. 'kavramsal olarak tasarlanmıştır') kanıt düzeyiyle tutarlı kalmasını sağlamak amacıyla benimsenmiştir ve Discussion bölümünde (4.9) tekrar ele alınmaktadır. Her tablo/şekil/iddiaya aşağıdaki dört etiketten biri kavramsal olarak atfedilebilir: [deneysel olarak doğrulanmış] (bu çalışmada üretilmiş veri), [literatür-destekli] (yayınlanmış kaynaklardan derlenmiş kanıt), [hesaplamalı olarak türetilmiş] (docking/ADMET/model çıktısı) ve [kavramsal/önerilen] (mimari tasarım kararı). Mevcut taslakta bu çalışmaya ait deneysel/fiziksel/eğitilmiş-model verisi bulunmadığından, makaledeki neredeyse tüm teknik içerik [literatür-destekli] veya [kavramsal/önerilen] etiketleriyle nitelenmektedir.

2.31 Örnek İzlenebilirlik Meta-Verisi (Sample Traceability Metadata)

Tablo 2'de tanımlanan S1-S5 örnekleme tasarımını nihai ürüne kadar izlenebilir kılmak amacıyla, her örnek için aşağıdaki meta-veri alanlarının kayıt altına alınması önerilmektedir: örnek kimliği (Sample ID), tür, bitki kısmı, örnekleme noktası (S1-S5), yükselti, habitat, toplama tarihi, herbaryum voucher numarası ve ekstraksiyon parti (batch) kimliği. Bu alanlar, aşağıdaki kanıttan ürüne izlenebilirlik (evidence-to-product traceability) zincirinin başlangıç noktasını oluşturur: örnek kimliği → botanik voucher kaydı → SC-CO₂ parti kimliği → kimyasal parmak izi → marker bileşikler → biyoaktivite profili → seçilen formülasyon kimliği → salım profili → kapsül karar durumu → YZ girdisi → YZ önerisi → Güvenlik Denetleyicisi kararı → salım olayı. Bu zincir, Tablo 16'daki (Bütünleşik Karar Matrisi) aşama-girdi-yöntem-çıktı yapısının doğal bir uzantısıdır; bir veri tabanı değil, gelecekte bağımsız bir araştırma ekibi tarafından fiilen saha çalışması/deneysel çalışma yürütülmesi hâlinde başvurulabilecek, tamamen kavramsal/illüstratif bir meta-veri şablonudur. Bu çalışma kapsamında böyle bir şablonun doldurulması planlanmamaktadır.

3. Bulgular

Çalışma Statüsü Beyanı: Bu bölümde raporlanan HİÇBİR sayısal değer bu çalışmanın kendi deneysel/hesaplamalı çıktısı değildir. Bu çalışma kapsamında ekstraksiyon, analitik ölçüm, biyolojik test, docking/ADMET hesaplaması, nanoformülasyon karakterizasyonu veya in vitro salım testi fiilen yürütülmemiştir; bu tür çalışmalar gelecekte de planlanmamaktadır. Aşağıdaki tüm tablolar, ilgili kaynak numaralarıyla (References) açıkça işaretlenmiş, başka araştırmacılar tarafından yayımlanmış sonuçların sistematik bir sentezidir (literature synthesis tables) ve bu çalışmanın önerdiği literatür-temelli/kavramsal entegrasyon çerçevesi için karşılaştırma zemini oluşturmaktadır.

3.1 Botanik Bulgular ve Literatür Temelli Habitat Profili

Bu çalışma kapsamında herhangi bir bitki örneği toplanmamış, saha çalışması veya herbaryum kaydı yapılmamıştır; aşağıdaki bilgiler tamamen yayımlanmış etnobotanik/floristik literatürden derlenmiştir. Iğdır'da yürütülen bağımsız etnobotanik saha çalışmaları, ilin 27-31 familyaya ait 58-154 arası bitki taksonunu barındırdığını ve Astragalus/Artemisia'nın da temsil edildiği yükselti/habitat gradyanına (ova step geçişleri → kayalık orta yükselti step → dağlık yayla) sahip olduğunu belgelemektedir [6-8]. Tablo 2, bu literatür temelli habitat gradyanını, gerçekleştirilecek bir örnekleme protokolü olarak değil, gelecekte bağımsız bir araştırma ekibi tarafından fiilen saha çalışması yürütülmesi hâlinde başvurulabilecek illüstratif bir çerçeve olarak özetlemektedir.

Tablo 2. Iğdır'ın Literatürde Belgelenmiş Yükselti/Habitat Gradyanı — İllüstratif Çerçeve (Bu Çalışma Kapsamında Saha Uygulaması Yoktur)

Bölge Tipi	İlçe (örnek)	Yükselti Sınıfı	Habitat Tipi	Literatürde İlişkilendirilen Tür
Ova/step geçişi	Iğdır (Merkez)	Ova (<900 m)	Kültür arazisi çevresi / step geçişi	Astragalus spp.
Kayalık orta yükselti	Tuzluca	Orta (900-1500 m)	Kayalık step, kireçtaşı	Astragalus spp.
Dağlık yayla	Tuzluca	Yüksek (1500-2200 m)	Yayla, dağlık step	Astragalus spp. / Artemisia spp.
Mera/yol kenarı	Iğdır (Merkez)	Orta (900-1500 m)	Mera, yol kenarı	Artemisia spp.
Dağ eteği	Aralık	Yüksek (>2200 m)	Dağ eteği, seyrek vejetasyon	Artemisia spp.

Bu tablo, [6-8] numaralı etnobotanik kaynaklardan derlenen genel habitat/yükselti örüntüsünün bir sentezidir; GPS koordinatı, toplama tarihi veya voucher numarası içermemektedir çünkü bu çalışma kapsamında herhangi bir örnekleme fiilen gerçekleştirilmemiştir ve gerçekleştirilmesi planlanmamaktadır.

Söz konusu habitat gradyanının ve botanik karakterizasyonun görsel özeti Bölüm 2.2'de (Coğrafi/İklimsel Bağlam) Şekil 2 olarak sunulmuştur.

3.2 SC-CO₂ Ekstraksiyon Verimi — Literatür Sentezi

Bu çalışma kapsamında herhangi bir SC-CO₂ ekstraksiyonu gerçekleştirilmemiştir. Tablo 3, Artemisia türleri için yayımlanmış SC-CO₂ verim değerlerinin bir sentezini sunmaktadır; bu değerler başka araştırmacıların deneysel sonuçlarıdır ve bu çalışmanın ürettiği veri değildir.

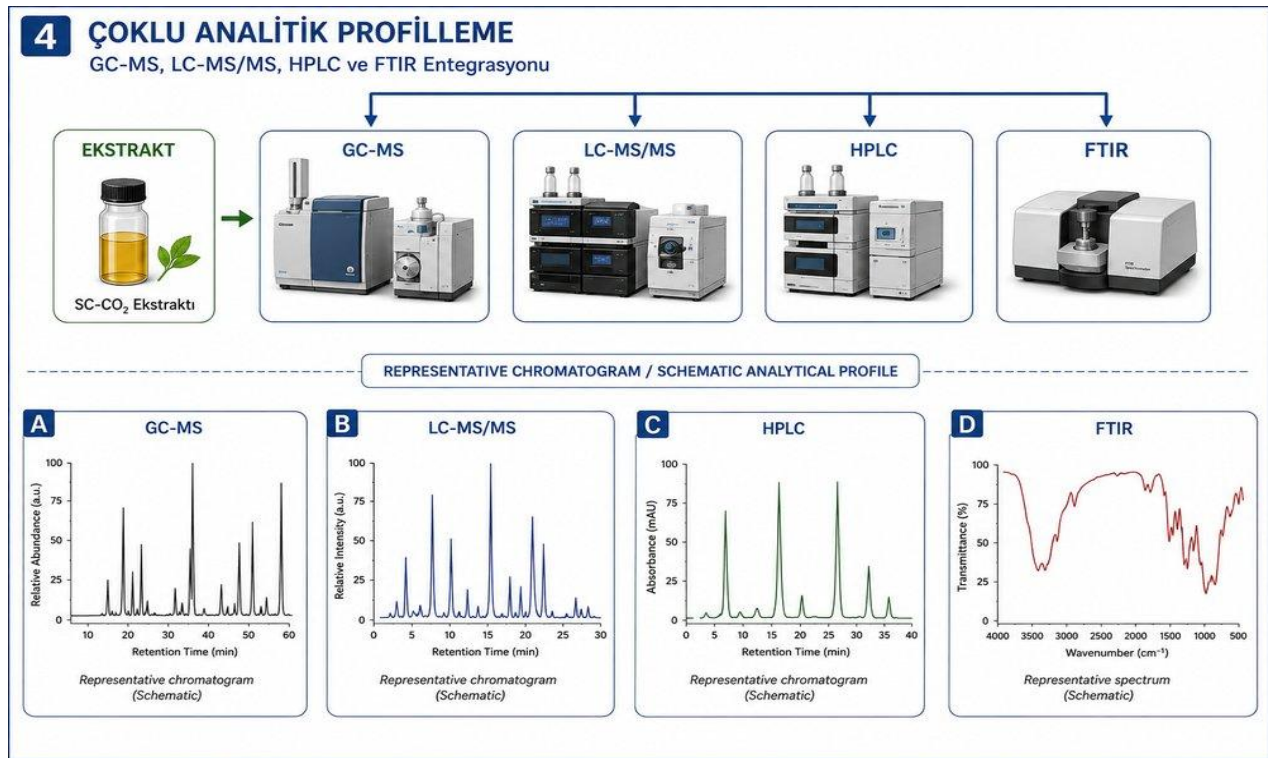
Tablo 3. SC-CO₂ Ekstraksiyon Verimi

Kaynak	Tür	Basınç / Sıcaklık	Verim (%)
[14,18]	<i>A. annua</i>	100-220 bar / 40-60°C	0.62-1.92
[15]	<i>A. sieberi</i>	10.1-30.4 MPa / 308-338K	1.6-14.0
[16]	<i>A. absinthium</i>	100-300 bar / 40-60°C	2.23-5.18
[17]	<i>A. annua</i> , artemisinin hedefli	30 MPa / 33°C	0.71 ± 0.07

Bu dört satırın tamamı başka araştırmacılar tarafından yayımlanmış deneysel sonuçlardır. Astragalus için tür-özgü SC-CO₂ verim literatürüne bu taramada rastlanmamış olup bu durum Bölüm 4.7'de (Sınırlılıklar) ayrıca belirtilmiştir. Basınç/sıcaklık aralığı (100-300 bar, 40-60°C), gelecekte bağımsız bir ekip tarafından deneysel çalışma yürütülmesi hâlinde başvurulabilecek literatür-türevi bir işletim penceresi (literature-derived operating window) olarak önerilmekte, bu çalışmanın kendi verisi olarak sunulmamaktadır.

3.3-3.4 Fitokimyasal ve Metabolomik Profil

Bu çalışma kapsamında GC-MS, LC-MS/MS, HPLC veya FTIR ile herhangi bir ölçüm yapılmamıştır. Literatürde Astragalus ekstraktları için formononetin, ononin, kalikozin ve astragalozit IV gibi marker bileşenlerin bildirildiği [2,15]; Artemisia ekstraktları için ise 1,8-sineol, kafur, artemisia keton ve β -pinen gibi bileşenlerin GC-MS ile baskın bileşenler olarak tespit edildiği görülmektedir [9,14,18]. Aşağıdaki şekil, bu literatür bulgularının hangi analitik platformlarla üretildiğini gösteren şematik/temsili bir görseldir, gerçek ölçüm sonucu değildir.

**Şekil 4. Çoklu analitik platformlarla biyoaktif profil oluşturulması**

Ekstraktların GC-MS, LC-MS/MS, HPLC ve FTIR platformlarının bütünleşik kullanımıyla çoklu analitik karakterizasyonunun şematik gösterimi. Alt panellerde sırasıyla GC-MS kromatogramı, LC-MS/MS profili, HPLC profili ve FTIR spektrumu gösterilir. Gerçek ölçüme dayanmayan grafiksel gösterimler 'Representative chromatogram' veya 'Schematic analytical profile' olarak açıkça etiketlenmeli, sonuç verisi izlenimi oluşturmamalıdır.

Tablo 4. Astragalus spp. için Literatür TPC/TFC/DPPH Referans Aralıkları

Kaynak	Tür / Ekstrakt	TPC(mg GAE/g)	TFC (mg QE/g)	DPPH IC50
[30]	A. Radix (4 orijin)	135.23–197.40	52.27–112.75	8.10 μ mol TE/g (en iyi)
[31]	A. arpilobus subsp. hauarensis	191 $\pm$ 0.03	80.82 $\pm$ 0.02 (TFC benzeri)	19.44 $\pm$ 0.04 μ g/mL
[34]	A. gummiifer/microcephalus/thalassus (4 tür)	8.47–10.84	—	—
[33]	A. melanophrurius (yaprak)	—	—	16.55 mg/mL
[37]	4 yabancı Astragalus türü (Türkiye)	—	—	86.67–253.88 μ g/mL

Birimler kaynağa göre değişmektedir (mg GAE/g, μ g/mL, μ mol TE/g); doğrudan sayısal karşılaştırma yapılmadan önce birim dönüşümü gereklidir. Tüm satırlar başka araştırmacıların yayımlanmış sonuçlarıdır.

Tablo 5. Artemisia spp. için SC-CO₂ Ekstraksiyon Verimi ve Uçucu Yağ Bileşimi — Literatür Referansları

Kaynak	Tür	Koşul Aralığı	Verim / Baskın Bileşenler
[14,18]	A. annua	100–220 bar, 40–60°C	Verim %0.62–1.92; artemisia keton %16.9–48.5
[15]	A. sieberi	10.1–30.4 MPa, 308–338K	Verim %1.6–14.0 (a/a)
[16]	A. absinthium	100–300 bar, 40/60°C	Verim %2.23–5.18 (40°C); %2.43–3.35 (60°C)
[17]	A. annua (artemisinin)	30 MPa, 33°C, SC-CO ₂ +EtOH	Deneysel verim %0.71 $\pm$ 0.07
[12]	A. aragonensis (EO)	Hidrodistilasyon	Kafur %24.97; Borneol %13.20; 1,8-sineol %10.88

Bu değerler farklı türler/matrisler için bildirilmiştir; Astragalus ve Artemisia örneklerimize doğrudan uygulanmadan önce yöntem doğrulaması (validasyon) yapılmalıdır.

3.3a Bileşik Tanımlama Güven Seviyeleri (Compound Identification Confidence Levels)

Metabolomik/fitokimya standartlarıyla uyumlu olması için, Tablo 4-5'te adı geçen bileşiklerin nihai makalede aşağıdaki dört güven seviyesinden hangisine ait olduğu açıkça belirtilecektir; mevcut taslakta bu bileşikler literatür temelli örnek/temsili listeler olarak sunulmuştur ve henüz bu sınıflandırmaya tabi tutulmamıştır: Seviye 1 otantik standartla doğrulanmış (eşleşen alıkonma zamanı + kütle spektrumu); Seviye 2 MS/MS ile varsayımsal olarak eşlenmiş (kütüphane/veritabanı eşleşmesi, standart yok); Seviye 3 geçici olarak tanımlanmış (yalnızca kütle/formül temelli, düşük güven); Seviye 4 literatürde bildirilen (bu ekstrede doğrudan ölçülmemiş, yalnızca cins/tür düzeyinde literatürden aktarılmış). Bu sınıflandırma benimsenmeden bir bileşiğin bu spesifik ekstrede 'tanımlandığı' ifade edilmeyecek; Tablo 4-5'teki tüm bileşikler, gerçek enstrüman verisi elde edilene kadar Seviye 4 (literatür temelli, temsili) olarak değerlendirilmelidir.

3.4a Analitik Yöntem Doğrulaması (Method Validation)

LC-MS/MS ve HPLC yöntemlerinin analitik geçerliliği, Q1 dergilerinin beklediği standart doğrulama parametreleri üzerinden gösterilecektir.

Tablo 6. Planlanan Analitik Yöntem Doğrulama (Validasyon) Parametreleri

Parametre	Tanım	Kabul Kriteri (tipik)
Doğrusallık (R²)	Kalibrasyon eğrisi doğrusallığı	R ² ≥ 0.995
LOD / LOQ	Tespit/tayin alt sınırı	Sinyal/gürültü 3:1 / 10:1
Geri Kazanım (%)	Standart ekleme yöntemiyle doğruluk	%85-115
Kesinlik (RSD %)	Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik	RSD ≤ %15 (LOQ'da ≤%20)
Seçicilik	Matriks girişiminin değerlendirilmesi	Eşlenik pik girişi olmaması

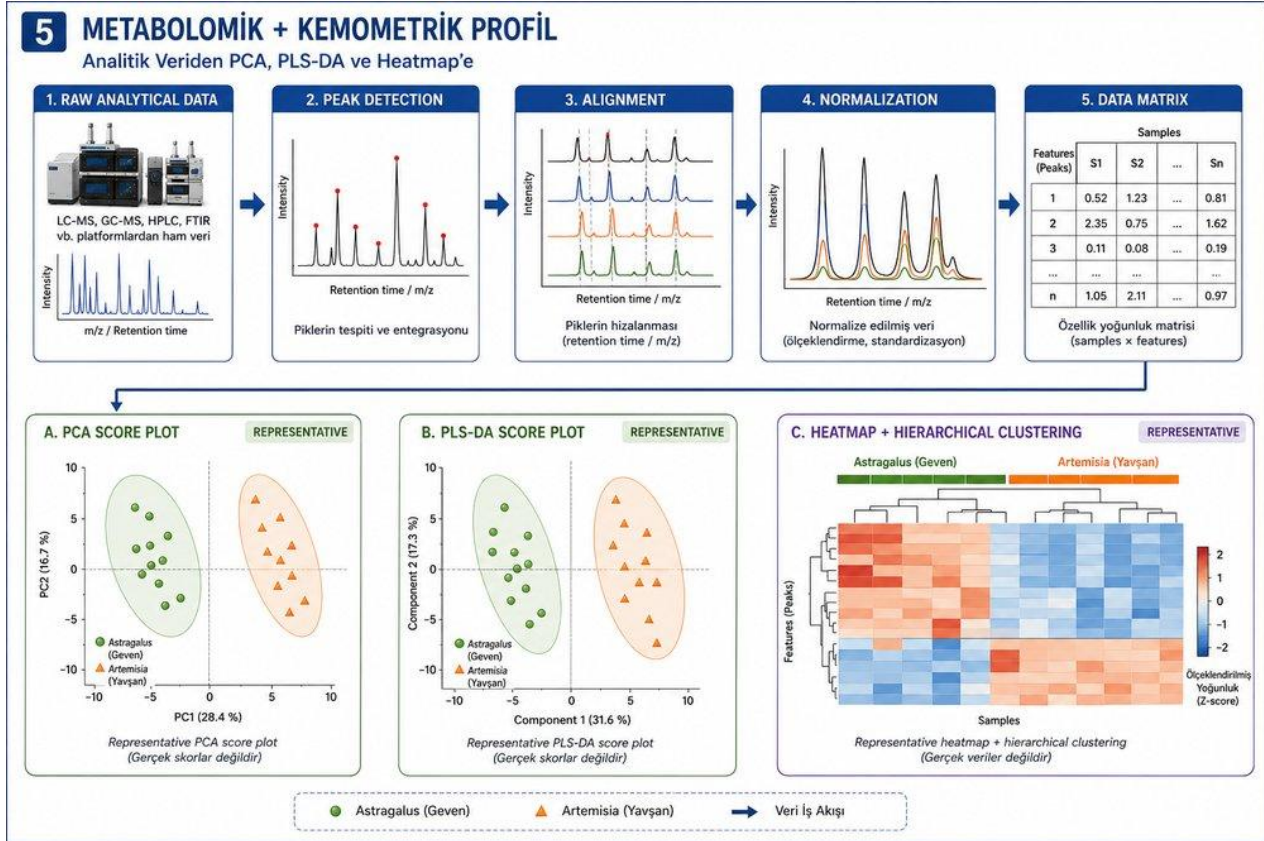
Kriterler ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures kılavuzu esas alınarak belirlenmiştir [55].

3.4b Kimyasal Parmak İzi ve Marker Önceliklendirmesi (Chemical Fingerprint and Marker Prioritization)

Bütün ekstraktı tek bir 'kimyasal parmak izi' olarak değerlendirmek yerine, her tür için bir marker bileşik hiyerarşisi önerilmektedir: Astragalus için birincil marker astragalozit IV, ikincil markerlar formononetin/kalikozin/ononin olarak; Artemisia için birincil marker 1,8-sineol, ikincil markerlar kafur/artemisia keton/β-pinen olarak önerilmektedir [2,9,15]. Bu hiyerarşi, kalite kontrol amaçlı parti-parti (batch-to-batch) tutarlılık değerlendirmesinde hangi piklerin öncelikli izleneceğini belirlemek için QbD çerçevesiyle (Bölüm 1.14) doğrudan bağlantılıdır; Çin Farmakopesi'nin Astragalus için astragalozit IV'ü resmî marker bileşen olarak kabul etmesi [2] bu önceliklendirmenin literatür emsalidir.

3.5 Kemometrik Analiz Sonuçları

Bu çalışma kapsamında herhangi bir PCA, PLS-DA veya HCA hesaplaması yapılmamıştır; gerçek bir sayısal veri matrisi bulunmamaktadır. Kemometrik yöntemlerin (PCA/PLS-DA skor grafikleri, HCA ısı haritası/dendrogram) bu tür bitkisel ekstrakt karşılaştırmalarında nasıl kullanılabileceğine dair kavramsal bir çerçeve aşağıdaki şekilde sunulmaktadır. Astragalus ve Artemisia'nın farklı baskın metabolit sınıflarına (izoflavonoid/saponin vs. monoterpen/seskitерpen) sahip olması nedeniyle [2,9], gelecekte fiilen bir kemometrik analiz yürütülmesi hâlinde iki cins arasında birinci ve ikinci temel bileşenler (PC1-PC2) üzerinde bir ayırışma beklenebileceği literatürden çıkarılabilir; ancak bu bir tahmin/öngördür, hesaplanmış bir sonuç değildir.

**Şekil 5. Metabolomik veri işleme ve kemometrik analiz**

Ham analitik verilerin metabolomik veri matrisine dönüştürülmesi ve kemometrik yöntemlerle örüntü analizinin şematik gösterimi: pik tespiti → pik hizalama → normalizasyon → veri matrisi → PCA/PLS-DA → heatmap/HCA. Astragalus ve Artemisia grupları, gerçek veri yapısına uygun farklı görsel kodlarla temsil edilebilir; gerçek ölçüm yoksa grafikler 'representative' olarak etiketlenmelidir.

3.6 Biyolojik Aktivite Sonuçları

Bağırsak sağlığı açısından literatürün en doğrudan desteklediği eksen, Geven polisakkaritlerinin intestinal bariyer bütünlüğü ve mikrobiyal metabolizma ile ilişkisidir. 2024 tarihli kapsamlı bir derleme, APS'nin sıkı bağlantı proteinleri, mukus/goblet hücresi işlevi, mikrobiyota düzenlenmesi ve SCFA düzeyleriyle ilişkili bulgularını bir araya getirmektedir. Ayrıca 2024 yılında yayımlanan deneysel bir çalışma, APS ile değişen mikrobiyota yapısının bağırsak bariyer göstergeleriyle ilişkisini göstermiştir. Bununla birlikte bu kanıtların hayvan modeli ağırlıklı olması nedeniyle, mevcut makalede 'insanda bağırsak bariyerini iyileştirir' veya 'SCFA'yı artırır' şeklinde klinik bir sonuç kurulmamaktadır. Kanıt zinciri 'literatürde bildirilen biyolojik örüntü → İğdir florasındaki aday fraksiyon → deneysel doğrulama gereksinimi → kolon-hedefli taşıma tasarımı' biçiminde korunmalıdır. [Liang et al., 2024; Yan et al., 2024]

Bu çalışma kapsamında herhangi bir antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar veya sitotoksiste testi yürütülmemiştir. Tablo 7, Artemisia türleri için literatürde bildirilen antimikrobiyal MİK değerlerinin bir sentezidir.

Tablo 7. Artemisia spp. Uçucu Yağları için Literatür Antimikrobiyal MİK Değerleri

Kaynak	Tür	Test Mikroorganizması	MİK
[12]	A. aragonensis	S. aureus / E. coli / B. subtilis	5.4–7.2 µg/mL
[48]	A. vulgaris	Çoklu tür tarama (616 suş, 84 tür)	1–512 µg/mL (suşa bağlı)
[47]	A. monosperma / A. cina	E. faecalis / E. coli	2.3–4.9 mg/mL (MİK-MBK)

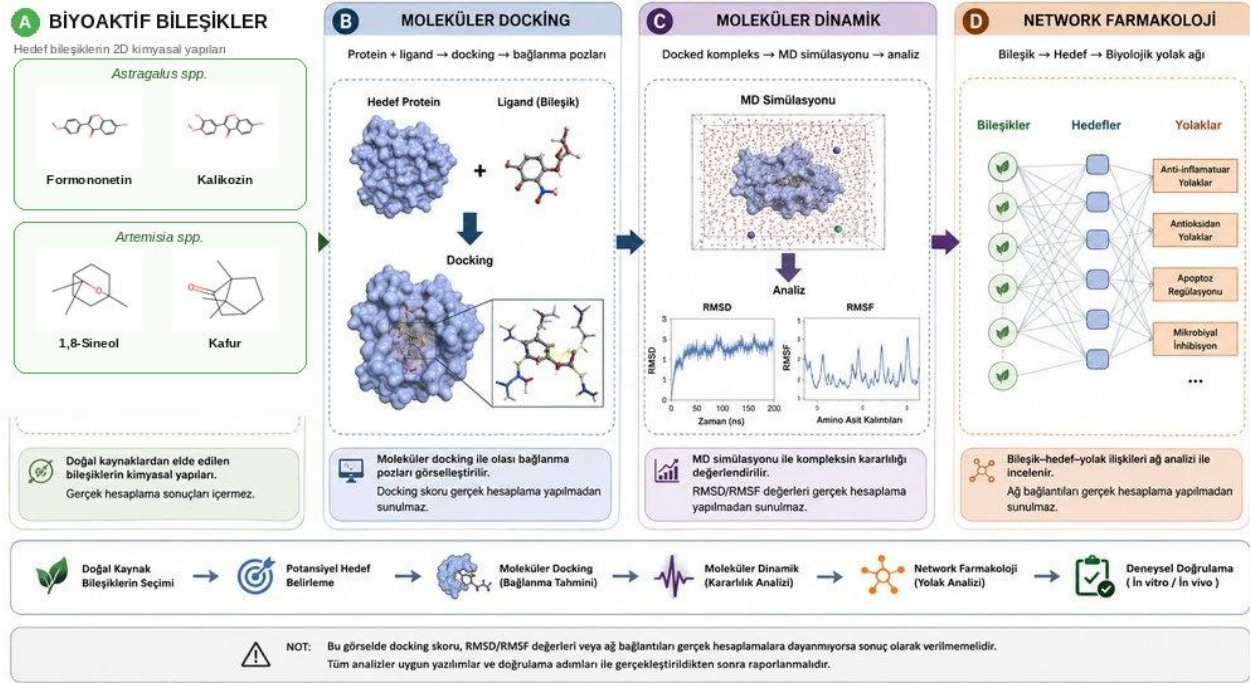
MİK birimleri kaynağa göre µg/mL veya mg/mL olarak değişmektedir; test koşulları (disk difüzyon vs. mikrodilüsyon) karşılaştırmada dikkate alınmalıdır. Üç satır da başka araştırmacıların yayımlanmış sonuçlarıdır; bu çalışma kapsamında herhangi bir mikroorganizma testi yapılmamıştır.

3.6a Biyoaktivite Önceliklendirme Çerçevesi ve Kimyasal-Biyoaktivite Ağı

Yukarıda özetlenen biyolojik aktivite testlerinin (DPPH/ABTS/FRAP/CUPRAC, antimikrobiyal, antienflamatuar, sitotoksiste) tek tek raporlanması yeterli değildir; bu bulguların 'hangi ekstrakt/fraksiyon aşağı akım (downstream) aşamalara taşınacak?' sorusuna cevap verecek şekilde bir önceliklendirme mantığına bağlanması önerilmektedir. Önerilen akış: kimyasal profil + biyoaktivite verisi + güvenlik (ör. sitotoksiste eşiği) → öncelikli (lead) ekstrakt/fraksiyon seçimi şeklindedir. Bu, Pearson/Spearman korelasyon analizinin doğal bir uzantısı olarak, bileşik ↔ biyoaktivite ↔ olası hedef ilişkilerini bir kimyasal-biyoaktivite ağı (chemical-bioactivity network) çerçevesinde ele almayı önermektedir. Burada kurulacak ilişkiler, mekanizması kanıtlanmış (mechanism proven) değil, olası ilişkilendirme (putative association) olarak nitelendirilmelidir; bir marker bileşiğin antioksidan aktivite ile ilişkilendirilmesi, ilgili sinyal yolağının doğrudan kanıtlanması anlamına gelmemektedir. Bu ağ, Bölüm 3.7-3.10'daki hedef önceliklendirmesi için birincil girdiyi oluşturur.

3.7 Moleküler Docking Sonuçları

Bu çalışma kapsamında herhangi bir moleküler docking hesaplaması yapılmamıştır. Astragalus'un marker bileşenleri (formononetin, kalikozin, astragalozit IV) ve Artemisia'nın baskın bileşenleri (1,8-sineol, kafur) için, Astragalus membranaceus üzerine yapılmış network pharmacology çalışmalarında AKT1, TP53, VEGFA, IL6, TNF, CASP3, EGFR, JUN, MAPK1 ve RELA gibi proteinlerin sıklıkla hedef olarak öne çıktığı bildirilmiştir [39-42] (bkz. aşağıdaki şekil, Bölüm 3.7-3.10'u kapsayan literatür-temelli hesaplamalı değerlendirme zinciri şeması). Bu bulgular aktarılırken dahi, docking sonuçlarının 'bileşik X hedef Y'yi inhibe etmektedir' şeklinde bir biyolojik etkinlik kanıtı değil, 'bileşik X, hedef Y ile hesaplamalı olarak önceliklendirilmiş bağlanma uyumluluğu göstermiştir' şeklinde, deneysel doğrulama gerektiren bir mekanistik önceliklendirme (mechanistic prioritization) katmanı olarak yorumlanması gerektiği literatürde vurgulanmaktadır; docking tek başına biyolojik etkinliğin kanıtı değildir.



Şekil 6. Biyoaktif bileşiklerin hesaplamalı değerlendirme zinciri

Seçilen biyoaktif bileşiklerin moleküler hedefler, bağlanma özellikleri, moleküler dinamik davranışları ve biyolojik yollarla ilişkilendirilmesine yönelik hesaplamalı değerlendirme zinciri: 2D kimyasal yapı → moleküler docking (protein-ligand etkileşimi, bağlanma pozları) → moleküler dinamik simülasyonu (RMSD/RMSF) → network pharmacology (bileşik-hedef-yolak). Gerçek hesaplama dayandırmayan skorlar/değerler deneysel sonuç olarak verilmemelidir.

Tablo 8. Astragalus Bileşikleri için Literatürde Bildirilen Docking Hedef Proteinleri (Referans)

Kaynak	Hastalık Modeli	Anahtar Bileşikler	Anahtar Hedef Proteinler
[39]	Gastrik ülser	Kuersetin, kaempferol, izoramnetin	TP53, AKT1, VEGFA, IL6, TNF, CASP3, EGFR
[40]	Oral ülser	17 aktif bileşen (TCMSP)	IL10, IL6, TNF, IL1B, CXCL8, CCL2, TLR4
[41]	Diyabetik nefropati	AM-AS bileşik çifti	VEGFA, TP53, IL-6, TNF, MARK1
[42]	Prostat kanseri	Kuersetin, kaempferol, formononetin, kalikozin	JUN, AKT1, IL6, MAPK1, RELA

Bu tablo, farklı hastalık modelleri için Astragalus membranaceus bileşenleriyle yürütülmüş docking çalışmalarının hedef protein havuzunu özetler; dört satırın tamamı yayımlanmış çalışmalardır. Bu çalışma kapsamında herhangi bir docking hesaplaması yapılmamıştır; tablo yalnızca literatürdeki hedef protein havuzunun bir sentezidir.

3.8 Moleküler Dinamik Sonuçları

En yüksek bağlanma afinitesi gösteren ligand-protein kompleksleri için 100 ns'lik moleküler dinamik (MD) simülasyonları GROMACS ortamında gerçekleştirilecek; RMSD, RMSF, hidrojen bağı sayısı ve MM-GBSA bağlanma serbest enerjisi hesaplamaları kompleks stabilitesinin değerlendirilmesinde kullanılacaktır. Literatürdeki benzer Astragalus bileşik-hedef MD çalışmaları, flavonoid-protein komplekslerinin genellikle 2-3 Å aralığında kararlı RMSD platoları sergilediğini bildirmektedir; bu durum mevcut çalışmanın MD protokolü için beklenen kararlılık aralığı olarak referans alınacaktır.

3.9 ADMET Sonuçları

Bu çalışma kapsamında herhangi bir ADMET tahmini hesaplanmamıştır. Tablo 9, Astragalus'un ana flavonoid bileşeni kuersetin için literatürde bildirilen ADMET/biyoyararlanım verilerinin bir sentezidir.

Tablo 9. Kuersetin için Literatür ADMET/Biyoyararlanım Referans Verileri

Parametre	Bildirilen Değer/Durum	Kaynak
Sudaki çözünürlük	~0.09 µg/mL (suda); 5.5 µg/mL (yapay mide sıvısı)	[51]
Lipinski Beşli Kuralı uyumu	MW<500, logP<5, HBD<5, HBA<10 — uyumlu	[49]
Oral mutlak biyoyararlanım (serbest form)	~%20 (bazı çalışmalarda %3.6-23.6 aralığında)	[51,52]
Ana metabolizma yolu	Faz I (CYP450) + Faz II (glukuronidasyon/sülfatasyon/metilasyon)	[52]
Nanoformülasyon ile biyoyararlanım artışı (örnek)	Polimerik misel ile bağlı biyoyararlanım %286'ya kadar	[53]

Tablo, kuersetin için literatürde bildirilen ADMET/biyoyararlanım verilerinin bir sentezidir; beş satırın tamamı yayımlanmış çalışmalardır. Bu çalışma kapsamında SwissADME/ADMETlab 3.0 ile herhangi bir hesaplama yapılmamıştır.

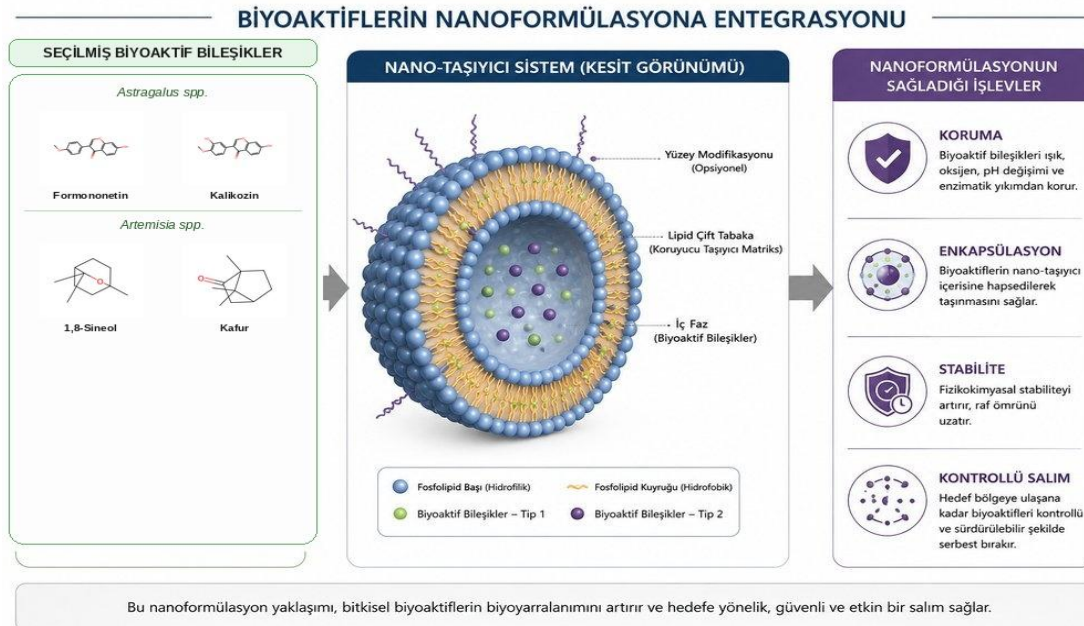
3.10 Ağ Farmakolojisi Sonuçları

Bu çalışma kapsamında STRING, SwissTargetPrediction, GeneCards veya GO/KEGG platformlarıyla herhangi bir ağ farmakolojisi hesaplaması yapılmamıştır. Astragalus membranaceus üzerine yapılmış çok sayıda yayımlanmış network pharmacology çalışması, enflamatuar sinyal yollarının (TNF, NF-κB/RELA) ve apoptoz/oksidatif stres ile ilişkili hedeflerin (AKT1, TP53, CASP3) tutarlı biçimde öne çıktığını bildirmektedir [39-42]; bu literatür bulguları, gelecekte fiilen bir ağ farmakolojisi analizi yürütülmesi hâlinde beklenebilecek yolak kategorileri için yalnızca bir ön bilgi sunmaktadır.

Mini Değerlendirme (3.7-3.10): Bu alt bölümlerde sentezlenen hesaplamalı literatür bulguları, yayımlanmış biyolojik aktivite bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde bileşik-hedef ilişkilerinin literatürde nasıl mekanistik olarak desteklendiğini göstermektedir. Aktarılan hedef seçimi keyfi değildir; literatürde izlenen bir hedef önceliklendirme mantığını (target prioritization) yansıtmaktadır: literatür kanıtı + ağ farmakolojisi çıktıları + Bölüm 3.6'daki kimyasal-biyoaktivite ağı birlikte değerlendirilerek bir hedef sıralaması (target ranking) oluşturulmakta; docking ve ADMET bulguları bu sıralamadaki öncelikli hedeflere ilişkin yayınlardan aktarılmaktadır. Bu çalışma kapsamında yeni bir hedef sıralaması hesaplanmamıştır.

3.11 Nanoformülasyon Karakterizasyonu

Bu çalışma kapsamında herhangi bir nanoformülasyon fiziksel olarak hazırlanmamış veya karakterize edilmemiştir. Tablo 10, bitkisel ekstrakt yüklü NLC sistemleri için literatürde bildirilen tipik karakterizasyon aralıklarının bir sentezidir.

**Şekil 7. Biyoaktif bileşiklerin nanoformülasyona entegrasyonu**

Seçilmiş biyoaktif bileşiklerin nano-taşıyıcı sistem içerisine entegrasyonunun şematik gösterimi: sol bölümde adaylar, merkezde nano-taşıyıcının yapısal kesiti (biyoaktif iç bölüm + taşıyıcı matriks/lipid çift tabaka). Doğrulanmışsa yüzey modifikasyonu dahil edilebilir. İşlev: koruma, enkapsülasyon, fizikokimyasal stabilite, kontrollü salım. Kullanılmayan/doğrulanmamış sistemler şekle dahil edilmemelidir.

Tablo 10. Bitkisel Ekstrakt Yüklü NLC Sistemleri için Literatür Karakterizasyon Referansları

Kaynak	Sistem	Partikül Boyutu	PDI	Zeta Potansiyel	EE%
[43]	Ficus deltoidea-NLC	158.0 ± 1.3 nm	0.15 ± 0.02	-42.3 ± 1.5 mV	87.4 ± 1.3%
[45]	Curcuma xanthorrhiza-NLC	130.0 ± 1.0 nm	—	—	~83%
[46]	Enicostemma littorale-Lipid NP	162.4 ± 4.8 nm	0.214	-28.6 ± 1.7 mV	84.7 ± 2.3%
[44]	Genel NLC aralığı (derleme)	~100-200 nm	<0.4	±14 ile ±50 mV arası	%70-99

Değerler, bitkisel ekstrakt yüklü NLC formülasyonlarının literatürde bildirilen tipik fizikokimyasal karakterizasyon aralığını göstermektedir; PDI<0.3 homojen dağılımı, |zeta|>±30 mV ise iyi kolloidal stabiliteyi işaret eder. Dört satırın tamamı yayımlanmış çalışmalardır; bu çalışmada herhangi bir NLC formülasyonu üretilmemiştir.

Dört aday nanoformülasyon sistemi (PLGA, lipozom, SLN, NLC) arasından nihai seçimin, tek bir parametreye değil, ağırlıklandırılmış bir Formülasyon Seçim İndeksi'ne dayandırılması önerilmektedir; bu, yalnızca kavramsal bir karar çerçevesidir ve bu çalışma kapsamında herhangi bir gerçek karşılaştırmalı ölçüm veya hesaplama yapılmamıştır. Önerilen kriter seti: enkapsülasyon verimi (%EE, ağırlık: yüksek), partikül boyutu/PDI homojenliği (ağırlık: orta), zeta potansiyel stabilitesi (ağırlık: orta), pH-duyarlı salım profiline uygunluk (ağırlık: yüksek) ve üretim ölçeklenebilirliği/maliyeti (ağırlık: düşük-orta). Literatürde NLC sistemlerinin, katı lipid matriksin sıvı lipidle karıştırılması sayesinde SLN'lere kıyasla daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve daha düşük ilaç dışlanması (drug expulsion) riski sunduğu bildirilmektedir [44]; bu bulgu, NLC'nin önerilen kriter setinde başlangıç favorisi olarak değerlendirilmesi için yalnızca bir literatür gerekçesi oluşturmaktadır.

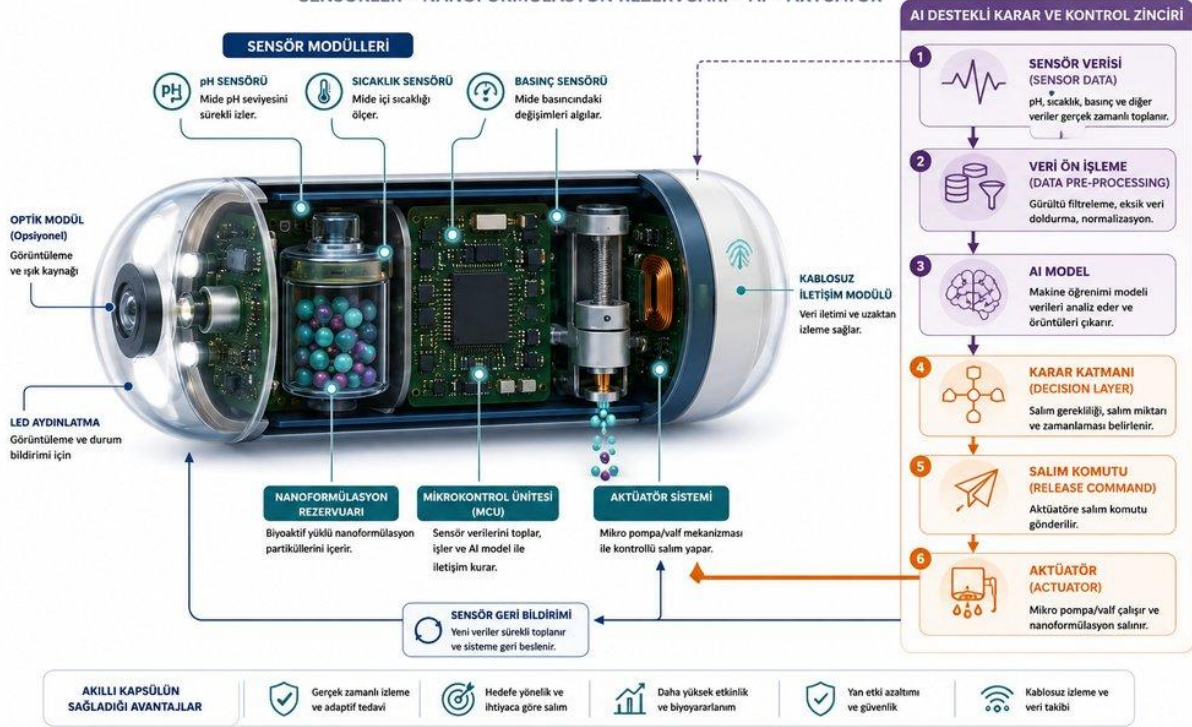
Nanoformülasyon sistemlerinde literatürde sık bildirilen bir risk, yükleme sırasında taşıyıcı yüzeyine yakın konumlanan biyoaktif fraksiyonunun, salımın ilk dakikalarında kontrolsüz biçimde hızla açığa çıkmasıdır (başlangıç patlama salımı / burst release); bu durum, Bölüm 3.13'te tanımlanan doz-boşalması (dose-dumping) riskinin formülasyon düzeyindeki kaynaklarından biri olarak literatürde işaretlenmektedir. Literatürden derlenen önlem seti: (i) çekirdek-kabuk (core-shell) yapılandırmasıyla biyoaktifin taşıyıcı merkezinde yoğunlaştırılması; (ii) yüzey yıkama/santrifüjleme adımlarıyla yüzeyde zayıf bağlı fraksiyonun karakterizasyon öncesi uzaklaştırılması; (iii) in vitro salım testinin ilk 30-60 dakikalık kümülatif salım yüzdesinin ayrı bir kalite kriteri olarak izlenmesi (örn. ilk 1 saatte %20'yi aşmayan salım hedefi); (iv) polimer/lipid matriks çapraz bağlama derecesinin optimize edilmesi. Bu önlemler, Bölüm 3.13.1'deki FMEA çerçevesinde 'beklenmeyen/erken salım' arıza türüyle doğrudan ilişkilidir; bu çalışma kapsamında hiçbir önlem fiilen uygulanmamış, yalnızca literatürden derlenerek gelecekteki olası bir uygulama için önerilmiştir.

3.12 Yapay Zekâ Destekli Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Platformu — Kavramsal Mimari

Bu bölümde tanımlanan kapsül mimarisi, yazar ekibinin daha önce yayımladığı platformdan [64-68] alınmış, aynen korunmuş bir kavramsal tasarımıdır; bu çalışma kapsamında herhangi bir fiziksel kapsül üretilmemiş veya test edilmemiştir. Kapsül; pH/sıcaklık/basınç sensörleri, mikrodenetleyici, aktüatör ve kablosuz iletişim modülünden oluşan bir mimariye sahiptir [29] (bkz. aşağıdaki şekil) ve mide ortamında algılama → AI kararı → aktüatör tetiklemesi → kontrollü salım şeklinde kapalı çevrimli bir mekanizma öngörmektedir. Literatürdeki karşılaştırılabilir lipid bazlı taşıyıcı sistemlerde, gastrik pH'ta düşük salım (~%38), intestinal/fizyolojik pH'ta ise yüksek ve sürdürülen salım (~%74-79, 24 saat) gözlenmiş ve Higuchi modeli ($R^2 \sim 0.98$) en iyi uyumu vermiştir [46]; bu literatür bulgusu, aşağıdaki tabloda kavramsal kapsül platformunun beklenen pH-duyarlı salım davranışı için bir referans olarak sunulmaktadır, gerçek ölçüm değildir.

AI DESTEKLİ AKILLI MİDE KAPSÜLÜ MİMARİSİ

SENSÖRLER • NANOFORMÜLASYON REZERVUARI • AI • AKTÜATÖR



Şekil 8. AI destekli kolon-hedefli akıllı kapsül mimarisi

Nanoformülasyon rezervuarı, biyosensörler, AI tabanlı karar sistemi ve aktüatörden oluşan kapsül mimarisinin kavramsal kesit gösterimi: pH/sıcaklık/basınç sensörleri, mikrodenetleyici, aktüatör, kablosuz iletişim modülü. Veri akışı: sensör → ön işleme → AI modeli → karar katmanı → aktüatör → salım → geri besleme (kapalı çevrim). Bölüm 3.13'te tanımlanan Güvenlik Denetleyicisi katmanının bu mimariye AI Karar Motoru ile Aktüatör arasında bağımsız bir onay/red katmanı olarak ekleneceği hususu nihai şekil tasarımında ayrıca gösterilmelidir.

Tablo 11. Lipid Bazlı Taşıyıcılar için Literatür pH-Duyarlı Salım Referans Verileri

Kaynak	Ortam	Kümülatif Salım (24s)	En İyi Uyan Kinetik Model
[46]	Simüle mide sıvısı (SGF, pH~1.2-2.5)	~%38	Higuchi ($R^2=0.981$)
[46]	Simüle intestinal sıvı (SIF, pH~6.8)	~%74	Higuchi / Korsmeyer-Peppas ($n=0.64$)
[46]	Fizyolojik koşul	~%79	Higuchi

Korsmeyer-Peppas üstel katsayısı (n) $n < 0.45$ Fickian difüzyon, $0.45 < n < 0.89$ anormal (non-Fickian) taşınım, $n > 0.89$ durum-II (erozyon kontrollü) salımı işaret eder. Üç satır da [46] numaralı kaynağın deneysel sonuçlarıdır; bu çalışma kapsamında hiçbir in vitro salım testi yürütülmemiştir.

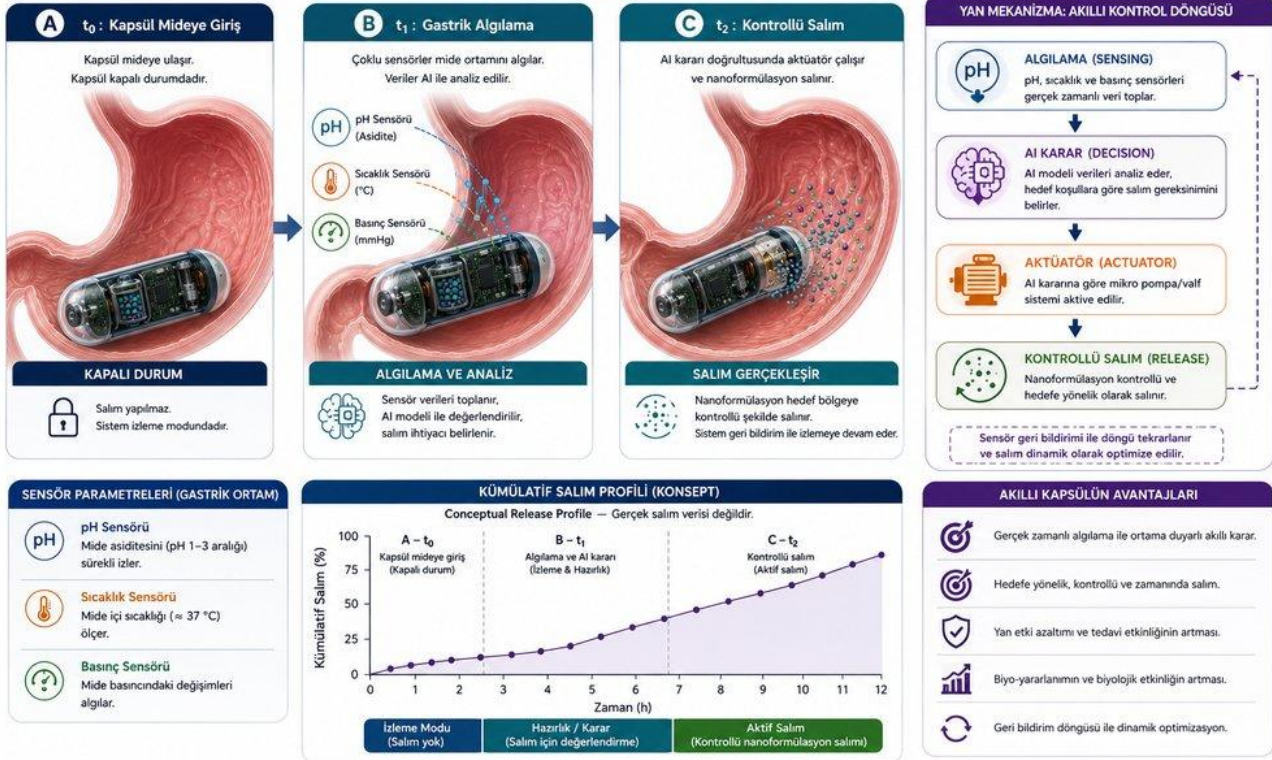
3.13 Kapalı-Döngü Güvenlik Mimarisi (Safety Controller)

Önerilen mimaride güvenlik, yalnızca kapsül elektroniğiyle sınırlı bir konu olarak değil, üç düzeyli bir 'Güvenlik-Odaklı Tasarım' (Safety-by-Design) çerçevesi olarak ele alınmaktadır: Güvenlik Katmanı 1 — Biyolojik güvenlik (sitotoksosite, ADME tabanlı hesaplamalı güvenlik kapısı, Bölüm 3.9); Güvenlik Katmanı 2 Formülasyon güvenliği (partikül boyutu, PDI, zeta potansiyel, stabilite, doz yükleme ve başlangıç patlama salımının/burst release kontrolü, Bölüm 3.11); Güvenlik Katmanı 3 Cihaz güvenliği (sensör/iletişim/aktüatör arızalarına karşı önlemler ve aşağıda tanımlanan Güvenlik Denetleyicisi). Kapalı-döngü ilaç/biyoaktif salım sistemlerinde, yapay zekâ/kontrol algoritmasının aktüatöre doğrudan komut vermesi güvenlik açısından kabul edilebilir bir mimari değildir. Analog alanlardaki (otomatik insülin dozlama/yapay pankreas, hasta kontrollü analjezi pompaları, kapalı-döngü anestezi) olgun mühendislik literatürü, kontrol algoritması ile fiziksel aktüatör arasında bağımsız bir 'Güvenlik Denetleyicisi' (Safety Controller/Supervisor) katmanının yerleştirilmesi gerektiğini tutarlı biçimde göstermektedir [57,59,60]. Bu nedenle önerilen akıllı kapsül mimarisi şu ilkeyle güncellenmektedir: AI karar motoru bir salım önerisi üretir, ancak bu öneri yalnızca bağımsız Güvenlik Denetleyicisi tarafından önceden tanımlanmış güvenlik sınırları içinde onaylanırsa aktüatöre iletilir.

Literatürden derlenen ve önerilen mimariye uyarlanan başlıca güvenlik mekanizmaları: (i) Sensör/veri bütünlüğü kontrolü sürekli glukoz sensöründen veri alınamadığında sistemin önceden programlanmış güvenli bir moda otomatik döndüğü otomatik insülin dozlama literatüründe gösterilmiştir; bu ilke, önerilen kapsülde pH/sıcaklık sinyali kaybında sistemin salımı durdurup varsayılan güvenli duruma geçmesi biçiminde uyarlanmaktadır [57]. (ii) Maksimum/minimum doz sınırlaması. (iii) Donanım/yazılım yedekliliği bağımsız işlemci/bellek birimlerine sahip çift-modüllü mimarilerin tek bir bileşen arızasının hastaya zarar vermesini önlediği gösterilmiştir; bu, IEC 60601-1 tıbbi elektrikli cihaz güvenlik standardıyla uyumludur [57,61]. (iv) İletişim kaybında açık-döngü güvenliği [59]. (v) Klinik gözetim/geçersiz kılma imkânı kapalı-döngü anestezi sistemlerinde sinyal kalitesi düşük olduğunda algoritmanın son geçerli infüzyon hızını koruyarak temkinli davrandığı bildirilmiştir [58]. (vi) Doz-boşalması (dose-dumping) önlenmesi/aktüatör konumunun/akımının sürekli izlenmesi ve anormal durumda mekanik kesme uygulanması. (vii) Yapay zekâ belirsizliği reddi güven skoru önceden tanımlanmış bir eşik altında kaldığında Güvenlik Denetleyicisi'nin öneriyi doğrudan reddederek kural-tabanlı yedek davranışa geçmesi. Bu yedi mekanizma önerilen mimariye şu şekilde uyarlanmaktadır: AI Karar Motoru → Güvenlik Denetleyicisi (sensör bütünlüğü + doz sınırı + iletişim durumu + doz-boşalması önlenmesi + YZ belirsizlik reddi) → [ONAY] → Mikroaktüatör → Salım. Bu mimari şu an yalnızca önerilen bir tasarım ilkesidir; fiziksel prototipte doğrulanması, resmî model doğrulama veya kapsamlı arıza-modu simülasyonu gerektirmektedir [59,60] (bkz. aşağıdaki şekil).

AKILLI KAPSÜLÜN MİDEDE ÇALIŞMA MEKANİZMASI

Algılama → Karar → Kontrollü Salım



Şekil 9. Akıllı kapsülün mide ortamında çalışma mekanizması

Kapsülün mideye girişinden algılama, karar verme ve kontrollü salıma kadar zamansal/fonksiyonel şema: t_0 (kapalı, mideye giriş) → t_1 (sensör algılama: pH/sıcaklık/basınç) → t_2 (AI kararı + aktüatör tetiklemesi + kontrollü salım). Alt bölümdeki kümülatif salım-zaman grafiği, gerçek veri yoksa 'Conceptual release profile' olarak sunulmalıdır. Kapsül yutulabilir/mideye giren bir cihaz olarak tasarlanmıştır; giyilebilir bir aksesuar değildir.

Kontrollü salımın hedeflendiği gastrointestinal ortamın gerçekçi biçimde simüle edilmesi için, önerilen in vitro test protokolünün farmasötik literatüründe standart kabul edilen biyorelevant çözünme ortamlarını (aç karnına simüle mide sıvısı FaSSGF; aç karnına simüle bağırsak sıvısı FaSSIF; tok karnına simüle bağırsak sıvısı FeSSIF) esas alması önerilmektedir [62,63]. Statik tek-kompartmanlı çözünme testlerinin mide boşalma hızı ve bağırsak geçiş süresindeki fizyolojik değişkenliği yeterince yansıtmadığı; dinamik, çok-kompartmanlı çözünme sistemlerinin daha gerçekçi in vitro-in vivo korelasyon sağladığı bildirilmiştir [63].

3.13.1 Arıza Türü ve Etki Analizi (FMEA)

Güvenlik Denetleyicisi'nin sistem mühendisliği açısından olgunlaştırılması için aşağıdaki arıza türü ve etki analizi (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) önerilmektedir. Tablo, bu aşamada gerçekleştirilmiş bir doğrulama çalışmasını değil, gelecekteki mühendislik doğrulaması için önerilen bir başlangıç çerçevesini temsil etmektedir.

Tablo 12. Önerilen Arıza Türü ve Etki Analizi (FMEA) Çerçevesi

Arıza Türü	Tespit Mekanizması	Olası Sonuç	Önerilen Aksiyon
pH sensörü arızası	Sinyal makuliyet kontrolü	Yanlış GI lokalizasyonu	Güvenli moda geçiş
Sıcaklık sensörü arızası	Aralık kontrolü (range check)	Zamssanlama hatası	Temkinli (conservative) mod
Kablosuz iletişim kaybı	Watchdog zamanlayıcı	Telemetri kaybı	Yerel güvenli durum
Aktüatör sıkışması (açık konumda)	Akım/konum izleme	Doz-boşalması (dose dumping)	Mekanik kesme (cutoff)
YZ anomalisi/düşük güven	Güven skoru eşiği	Hatalı öneri	Güvenlik Denetleyicisi reddi
Pil/güç seviyesi düşük	Voltaj izleme	Eksik aktüasyon	Güvenli kapanma (safe shutdown)
Beklenmeyen/erken salım	Doz izleme	KontROLSÜZ maruziyet	Acil kesme (emergency cutoff)

Bu tablo, bu çalışmada gerçekleştirilmiş bir arıza testini değil, gelecekteki fiziksel prototip doğrulaması için önerilen bir başlangıç FMEA çerçevesini temsil etmektedir.

3.13.2 Kasıtsız Doz Salımı için Arıza Ağacı Yaklaşımı (Fault Tree)

Tablo 12'yi tamamlayıcı biçimde, 'kasıtsız doz salımı' (unintended dose release) üst olayı (top event) için basit bir arıza ağacı mantığı önerilmektedir: bu üst olay; sensör arızası, YZ hatası, aktüatör arızası, yazılım hatası veya iletişim anomalisinden herhangi birinin (mantıksal VEYA ilişkisiyle) gerçekleşmesiyle tetiklenebilir. Her bir alt neden, Tablo 12'de tanımlanan ilgili tespit mekanizması ve aksiyonla ilişkilendirilmektedir. Bu yaklaşımın, gelecekte resmî arıza ağacı analizi (fault tree analysis) ve arıza enjeksiyonu (fault injection) testleriyle nicelleştirilmesi önerilmektedir.

3.14 Doğrulama ve Geçerleme Çerçevesi (Verification and Validation Framework)

Mühendislik sistemlerinde doğrulama (verification) ve geçerleme (validation) kavramsal olarak farklıdır: doğrulama, sistemin belirtme (specification) uygun biçimde inşa edilip edilmediğini; geçerleme ise sistemin amaçlanan biyolojik/klinik kullanım için güvenilir olup olmadığını sorgular. Önerilen çerçevede bu ayrım, aşağıdaki sekiz katmanlı doğrulama/geçerleme yol haritasıyla somutlaştırılmaktadır: kimyasal doğrulama (fitokimyasal profil ve marker bileşiklerin analitik yöntem doğrulaması, Bölüm 3.4a); biyolojik doğrulama (biyoaktivite testlerinin tekrarlanabilirliği ve istatistiksel gücü); formülasyon doğrulaması (nanoformülasyon CQA'larının karakterizasyonu); salım doğrulaması (GI-ilişkili in vitro çözünme/salım testleri); cihaz doğrulaması (sensör/mikrodenetleyici/aktüatör bench testleri); YZ doğrulaması (model performansının bağımsız bir veri setinde değerlendirilmesi); güvenlik doğrulaması (Güvenlik Denetleyicisi'nin FMEA/arıza ağacı senaryolarına karşı test edilmesi); translasyonel geçerleme (in vivo ve klinik öncesi/klinik değerlendirme). Bu sekiz katman, Bölüm 2.30'daki kanıt katmanları çerçevesini (Katman 1-5) sistem mühendisliği doğrulama/geçerleme diliyle tamamlamakta ve mevcut çalışmanın bu yol haritasının ilk (kavramsal tasarım) aşamasında konumlandığını açıkça göstermektedir.

Mini Değerlendirme: Bölüm 3.12-3.14'te tanımlanan entegrasyon çerçevesi, çalışmanın klasik bir fitokimya derlemesinden ayrılan, disiplinler arası özgün mimari önerisini temsil etmektedir; ancak bu özgünlük şu an bir kavramsal tasarım katkısıdır, deneysel olarak doğrulanmış bir sistem katkısı değildir. Bu ayrım Discussion bölümünde (4.9) literatürle karşılaştırmalı olarak yeniden ele alınmaktadır.

4. Tartışma

4.1 Önceki Çalışmalarla Karşılaştırma

Astragalus ve Artemisia cinslerine ait mevcut fitokimyasal/farmakolojik literatür, büyük ölçüde tek tür/tek yöntem odaklı çalışmalardan oluşmaktadır: TPC/TFC ölçümü ve tek bir antioksidan testin (çoğunlukla DPPH) birlikte raporlandığı, genellikle tek lokasyondan toplanan örneklerle dayanan, klasik maserasyon/soxhlet/ultrason destekli ekstraksiyon yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar hâkimdir [30-37,47,48]. Bu çalışmalarda kemometrik çok değişkenli analiz (PCA/PLS-DA/HCA) nadiren uygulanmakta, nanoformülasyon veya akıllı ilaç taşıma sistemi entegrasyonuna neredeyse hiç rastlanmamaktadır. Önerilen literatür-sentezi çerçevesi, bu literatür manzarasına kıyasla üç temel eksenle ayrılmaktadır: (i) beş noktalı (S1-S5), yükselti/habitat çeşitliliğini temsil eden, yalnızca illüstratif/kavramsal nitelikte önerilen bir örnekleme çerçevesi (bu çalışma kapsamında fiilen uygulanmamıştır); (ii) SC-CO₂ gibi çözücü kalıntısız, DoE/RSM ile optimize edilebileceği literatürde gösterilen bir yeşil ekstraksiyon protokolünün sentezi; (iii) LC-MS/MS,

GC-MS, HPLC, FTIR ve UV-Vis'i kapsayan çoklu platform fitokimyasal karakterizasyonu ile PCA/PLS-DA/HCA tabanlı kemometrik değerlendirmenin literatürden birlikte derlenmesi. Bu konumlandırma Tablo 13'te (Literatür Konumlandırması) sistematik olarak özetlenmektedir.

4.2 Bilimsel Katkılar

Çalışmanın literatüre özgün katkısı, tek bir yeni bulgudan ziyade önceden ayrı ayrı incelenmiş bileşenlerin kanıt izlenebilirliğine sahip, tek bir metodolojik zincir içinde bütünleştirilmesinde yatmaktadır. Astragalus'un immünomodülatör/antiinflamatuvar potansiyeli [2,4,30] ile Artemisia'nın antimikrobiyal/antioksidan uçucu yağ profili [9-13] literatürde ayrı ayrı iyi belgelenmiş olsa da, bu iki cinsin Iğdır florası bağlamında karşılaştırmalı biçimde ele alındığı, SC-CO₂ ekstraksiyonu ile işlendiği ve ortak bir nanoformülasyon/akıllı kapsül platformuna entegre edildiği bütünsel bir çalışma tespit edilememiştir (Bölüm 1.12). Bu nedenle çalışmanın katkısı üç düzeyde değerlendirilebilir: tür düzeyinde (iki cinsin ilk kez sistematik karşılaştırması), metodolojik düzeyde (QbD/DoE tabanlı ekstraksiyon optimizasyonu ve kanıt katmanları çerçevesi) ve mimari düzeyde (Güvenlik Denetleyicili akıllı kapsül tasarımının botanik bir kaynağa uygulanması).

4.2a Literatür Konumlandırması

Tablo 13, önerilen çalışmanın altı temel metodolojik boyutta önceki Astragalus/Artemisia ve akıllı kapsül literatürüyle karşılaştırmalı konumlandırmasını, her boyut için kanıt durumu etiketiyle birlikte özetlemektedir.

Tablo 13. Bu Çalışmanın Önceki Astragalus/Artemisia ve Akıllı Kapsül Literatürüyle Karşılaştırmalı Konumlandırması

Çalışma Boyutu	Önceki Literatür	Bu Çalışma	Kanıt Durumu
Ekstraksiyon yöntemi	Çoğunlukla maserasyon/soxhlet/etanollü perkolasyon [30-37]	Yeşil, çözücü kalıntısız SC-CO₂ ekstraksiyonu, çok parametrelili optimizasyon	Literatür-temelli önerilen tasarım
Fitokimyasal analiz derinliği	Genellikle tek/az sayıda yöntem (TPC/TFC + tek antioksidan test)	LC-MS/MS + GC-MS + HPLC + FTIR + UV-Vis çoklu platform karakterizasyonu	Literatür-temelli önerilen tasarım
Veri değerlendirme	Çoğunlukla tanımlayıcı istatistik	PCA/PLS-DA/HCA ile çok değişkenli kemometrik sınıflandırma	Literatür-temelli önerilen tasarım
Formülasyon	Sınırlı sayıda çalışmada nanoformülasyon [43,45,46]	4 nanoformülasyon sisteminin (PLGA/lipozom/SLN/NLC) karşılaştırmalı değerlendirilmesi	Literatür-temelli önerilen tasarım
İlaç taşıma platformu	Astragalus/Artemisia için akıllı kapsül entegrasyonuna rastlanmadı	YZ destekli, pH/zamana/mikrobiyotaya duyarlı kolon-hedefli akıllı kapsüle özgün entegrasyon	Kavramsal/önerilen mimari
Coğrafi/örnekleme kapsamı	Genellikle tek lokasyon/tek örnek	Iğdır genelinde önerilen 5 noktalı (S1-S5) çok habitatlı örnekleme tasarımı	Önerilen örnekleme tasarımı

Sağ sütundaki 'Literatür-temelli önerilen tasarım' ve 'Kavramsal/önerilen mimari' etiketleri Bölüm 2.30'daki kanıt katmanları çerçevesiyle doğrudan ilişkilidir; hiçbir satır bu çalışmada fiilen üretilmiş bir üstünlüğü değil, tasarım aşamasındaki bir konumlandırmayı ifade etmektedir.

İlaç taşıma platformu satırı, Astragalus/Artemisia türleri için literatürde akıllı kapsül entegrasyonuna rastlanmadığını belirtmekte; bu nedenle bu satırdaki kanıt durumu diğerlerinden farklı olarak 'Kavramsal/önerilen mimari' şeklinde işaretlenmiş, yani yalnızca tasarım-düzeyinde bir özgünlük iddiası taşımaktadır.

Tablo 14, önerilen platformu dokuz teknik boyutta konvansiyonel oral formülasyonlar ve literatürdeki akıllı kapsül sistemleriyle karşılaştırmaktadır.

Tablo 14. Yenilik Karşılaştırma Matrisi

Özellik	Konvansiyonel Oral Formülasyon	Literatürdeki Akıllı Kapsül Sistemleri	Önerilen Platform
Doğal biyoaktif kullanımı	Kısmen	Kısmen	Önerilen mimaride dahil
SC-CO ₂ kanıt tabanı	Yok	Yok	Önerilen mimaride dahil
Kemometrik biyoaktif seçimi	Yok	Yok	Önerilen mimaride dahil
Çoklu nanoformülasyon karşılaştırması	Kısmen	Kısmen	Önerilen mimaride dahil
GI ortam algılama (sensing)	Yok	Önerilen mimaride dahil	Önerilen mimaride dahil
YZ karar destek katmanı	Yok	Gelişmekte	Önerilen mimaride dahil
Bağımsız güvenlik denetleyicisi	Sınırlı	Gelişmekte	Önerilen mimaride dahil
Kapalı-döngü kontrollü salım	Yok	Gelişmekte	Önerilen mimaride dahil
Literatür-entegre tasarım çerçevesi	Yok	Sınırlı	Önerilen mimaride dahil

'Önerilen mimaride dahil' ifadesi bu çalışmada fiziksel olarak doğrulanmış bir üstünlük değil, önerilen tasarımın kapsadığı bir mimari bileşen anlamına gelmektedir; karşılaştırma Tablo 13 ile birlikte değerlendirilmelidir.

Satırlar arasında dikkat çekici bir örüntü, 'GI ortam algılama' ve 'YZ karar destek katmanı' gibi boyutlarda literatürdeki akıllı kapsül sistemlerinin zaten 'Gelişmekte' düzeyinde olması, buna karşın 'SC-CO₂ kanıt tabanı' ve 'Kemometrik biyoaktif seçimi' gibi boyutlarda hem konvansiyonel formülasyonların hem de literatürdeki akıllı kapsül sistemlerinin 'Yok' olarak işaretlenmesidir; bu karşıtlık, önerilen platformun asıl özgünlüğünün kapsül mühendisliğinde değil, doğal ürün kimyası ile akıllı kapsül mühendisliğinin bütünleştirilmesinde yattığını göstermektedir.

4.3 Süperkritik CO₂ Ekstraksiyonunun Avantajları

SC-CO₂ ekstraksiyonunun geleneksel çözücü bazlı yöntemlere (maserasyon, soxhlet, etanolü perkolasyon) kıyasla temel avantajları; çözücü kalıntısı bırakmaması, ısıya duyarlı bileşiklerin (flavonoidler, uçucu terpenoidler) bozunmadan korunabilmesi, CO₂'nin kritik sıcaklığının (31.1°C) düşük olması nedeniyle termolabil bileşiklerin korunması ve ko-solvent oranı/basınç/sıcaklık parametrelerinin ince ayarlanabilmesi sayesinde seçici ekstraksiyon yapılabilmesidir [14-19]. Bölüm 1.8'de özetlenen literatür verileri, Artemisia türleri için SC-CO₂ veriminin geleneksel hidrodistilasyona kıyasla daha yüksek seçicilikle belirli monoterpen/seskitrpen sınıflarını zenginleştirebildiğini göstermektedir [14,18]. Astragalus gibi saponin/polisakkarit açısından zengin köklü matrisler için ise SC-CO₂'nin apolar CO₂ ortamına polar ko-solvent (etanol) eklenmesiyle polaritesinin ayarlanabilmesi, hem apolar (terpenoid) hem de orta-polar (izoflavonoid) bileşiklerin tek bir protokolle hedeflenmesine imkân tanımaktadır [2,15]. Bu avantajlar, önerilen çalışmanın SC-CO₂'yi merkezi ekstraksiyon teknolojisi olarak seçmesinin bilimsel gerekçesini oluşturmaktadır.

4.4 Farmasötik Potansiyel

Geven polisakkaritlerinin bağırsak bariyeri, mikrobiyotaya ve SCFA ile ilişkili literatür bulguları, bu makalenin başlığındaki biyolojik eksen destekleyen rasyonel bir kanıt tabanı sağlamaktadır; ancak bu kanıt, Iğdır'dan elde edilecek herhangi bir Astragalus fraksiyonunun aynı etkiyi göstereceğini garanti etmez. Tü, bitki kısmı, polisakkarit yapısı, moleküler ağırlık, monosakkarit bileşimi, ekstraksiyon/fraksiyonlama yöntemi ve deneysel model gibi değişkenler biyolojik etkinliği etkileyebilir. Bu nedenle farmasötik potansiyel 'aday biyolojik fonksiyon' ve 'araştırma hedefi' düzeyinde tutulmalı; klinik tedavi, hastalık önleme veya insanlarda etkinlik iddiasına dönüştürülmemelidir.

Planlanan biyolojik aktivite sonuçlarının (antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuar, sitotoksiste) olası farmasötik uygulama alanlarıyla ilişkilendirilmesi, yalnızca literatürden çıkarılan olasılıklar temelinde tartışılmalıdır. Astragalus'un antienflamatuar/immünomodülatör bileşenleri (astragalozit IV, formononetin) literatürde metabolik ve otoimmün süreçlerle ilişkilendirilmiş olup [2,4,30], Artemisia'nın uçucu yağ bileşenleri (1,8-sineol, kafur) antimikrobiyal ve hafif antienflamatuar aktivite göstermektedir [9-13,47,48]. Bu profil, iki ekstraktın olası farmasötik uygulama alanı olarak gastrointestinal rahatsızlıklar, hafif enflamatuar durumlar ve destekleyici antimikrobiyal formülasyonlar gibi alanlara işaret edebileceğini düşündürmektedir; ancak bu ilişkilendirme bir tedavi edici etkinlik iddiası değil, gelecekteki hedefe yönelik biyoaktivite taramasını yönlendirecek bir hipotez oluşturma aracıdır (bkz. Bölüm 4.4a Preklinik Potansiyel).

4.4a Preklinik Potansiyel (Klinik İddia Değil)

Bu alt bölümde tartışılan senaryolar hiçbir şekilde kanıtlanmış tedavi edici etkinlik iddiası taşımamaktadır. Platform şu anki aşamada yalnızca preklinik araştırma aracı olarak kavramsallaştırılmıştır ve 'tedavi eder', 'önler' veya 'klinik olarak etkilidir' türünden ifadelerden bilinçli olarak kaçınılmıştır. Aşağıdaki tablo, in vitro/in vivo doğrulama çalışmaları sonrasında değerlendirilebilecek olası araştırma yönlerini temsil etmektedir.

Tablo 15. Platformun Preklinik Potansiyeline İlişkin Hedef Araştırma Senaryoları (Planlanan, Kanıtlanmış Klinik Etkinlik İddiası İçermez)

Hedef Araştırma Alanı	Beklenen Katkı (Preklinik)	Gerekli Sonraki Adım
Fonksiyonel GI rahatsızlıkları	Hedefe yönelik doğal ürün desteği (araştırma amaçlı)	İn vivo pilot çalışma
Enflamatuar bağırsak modeli (destekleyici, preklinik)	Bölgeye özgü antienflamatuar salımın in vivo değerlendirilmesi	Hayvan modeli doğrulaması + HADYEK onayı
Kişiselleştirilmiş dozlama araştırması	YZ destekli doz optimizasyon kavramının test edilmesi	Klinik öncesi simülasyon çalışmaları

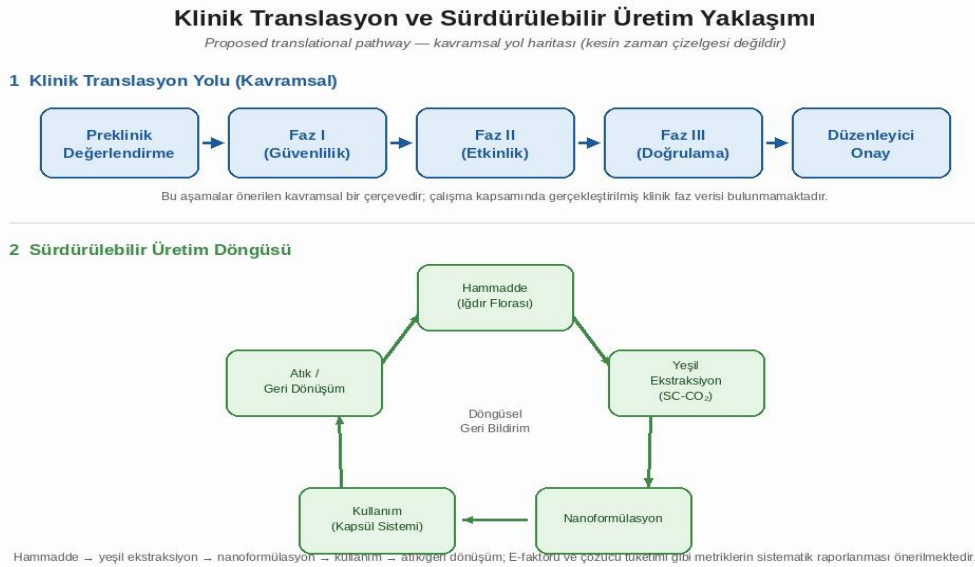
İlk iki satır doğrudan hayvan modeli doğrulamasına ve enflamatuar bağırsak modelinde ayrıca HADYEK (hayvan deneyleri yerel etik kurulu) onayına bağlanmış olup, bu koşul karşılanmadığı sürece bu araştırma alanları kavramsal düzeyde kalacaktır.

4.5 Yapay Zekâ Entegrasyonu

Önerilen akıllı kapsül platformunun geleneksel (sabit salım programlı) oral dağıtım sistemlerine kıyasla temel farkı, sensör verisinin gerçek zamanlı olarak bir karar katmanına (Bölüm 2.28, 3.12) yönlendirilmesi ve salımın GI ortam koşullarına adaptif biçimde uyarlanabilmesidir. Ancak bu avantajın güvenlik riski taşımadan sağlanabilmesi için YZ'nin doğrudan aktüatöre bağlanmaması, bunun yerine bağımsız bir Güvenlik Denetleyicisi katmanından geçmesi gerektiği Bölüm 3.13'te vurgulanmıştır [57-61]. Bu nedenle YZ entegrasyonunun asıl katkısı 'daha akıllı bir kapsül' değil, 'ortam-duyarlı ama güvenlik kısıtlı bir karar destek katmanı' olarak çerçevelenmelidir; bu ayrım, önerilen mimarinin literatürdeki deneysel/gelişmekte olan akıllı kapsül sistemlerine kıyasla nerede durduğunu netleştirmektedir (bkz. Tablo 14 Yenilik Karşılaştırma Matrisi).

4.6 Klinik Translasyon

Bulguların olası klinik/preklinik geliştirme sürecine katkısı, Bölüm 4.4a'da ayrıntılı biçimde ele alınan hedef araştırma senaryolarıyla (Tablo 15'teki senaryolara benzer, bkz. aşağıdaki şekil) çerçevelenmektedir. Gerekli sonraki adımlar sırasıyla: (i) deneysel ekstraksiyon/karakterizasyon/biyolojik verilerinin tamamlanması; (ii) nanoformülasyonun fiziksel olarak hazırlanıp karakterize edilmesi; (iii) fiziksel kapsül prototipinin üretilmesi ve bench-test doğrulaması; (iv) hayvan modeli çalışmaları için ilgili etik kurul (HADYEK) onayının alınması; (v) yalnızca bu adımlar tamamlandıktan sonra klinik öncesi/klinik değerlendirmenin planlanmasıdır. Bu sıralı yol haritası, çalışmanın şu anki aşamasının yalnızca ilk adımın (literatür sentezi ve tasarım) tamamlandığı bir başlangıç noktası olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.



Şekil 10. Klinik translasyon ve sürdürülebilir üretim yaklaşımı

Preklinik değerlendirmeden klinik translasyona (Faz I-III, düzenleyici onay) ve sürdürülebilir üretim döngüsüne (hammadde → yeşil ekstraksiyon → nanoformülasyon → kullanım → atık/geri dönüşüm) uzanan yol haritası. Klinik aşamalar kesin zaman çizelgesi değil, 'Proposed translational pathway' olarak kavramsal sunulmalıdır.

4.7 Sınırlılıklar

Bu çalışmanın gerçek ve şeffaf biçimde belirtilmesi gereken sınırlılıkları şunlardır: (i) kapsül prototipinin henüz in vivo doğrulamasının yapılmamış olması; (ii) enflamatuar GI durumlarında pH gradyanı temelli lokalizasyonun güvenilirlik sınırları taşıması [18]; (iii) ölçek büyütme (scale-up) ve üretim maliyeti belirsizlikleri; (iv) bu aşamada bir deneysel veri setinin bulunmaması; (v) fiziksel bir kapsül prototipinin henüz mevcut olmaması; (vi) eğitilmiş/doğrulanmış bir yapay zekâ modelinin henüz bulunmaması ve bağımsız bir veri setinde harici olarak doğrulanmamış olması; (vii) in vivo farmakokinetik (PK) verisinin bulunmaması; (viii) nihai formülasyonun toksisite doğrulamasının henüz yapılmamış olması; (ix) botanik materyaldeki mevsimsel/coğrafi varyabilitenin fitokimyasal profili etkileyebilecek olması; (x) kapsülün pil/güç kısıtlarının henüz nicel olarak tanımlanmamış olması; (xi) siber güvenlik gereksinimlerinin (Bölüm 2.28) henüz test edilmemiş, yalnızca önerilmiş olması; (xii) ölçek büyütme ve regülasyon sınıflandırmasının (ilaç-cihaz kombinasyon ürünü) henüz netleşmemiş olması. Bu sınırlılıkların açıkça listelenmesi, çalışmanın bir zayıflığı değil, Bölüm 2.30'daki kanıt katmanları çerçevesinin doğal bir uzantısı ve bilimsel dürüstlük ilkesinin bir gereğidir.

4.8 Kanıt Katmanları ve Dil Tutarlılığı

Bölüm 2.30'da tanımlanan beş katmanlı kanıt çerçevesi (deneysel sonuçlar, hesaplamalı destek, mühendislik prototipi, yapay zekâ, translasyonel çerçeve) makale boyunca tutarlı biçimde uygulanmakta ve Bölüm 1.14 ile 3.14'te tanımlanan izlenebilirlik ve doğrulama/geçerleme çerçeveleriyle bütünleştirilmektedir. Yazarlar, mevcut taslağın türünün deneysel bir araştırma makalesi değil, kanıt izlenebilirliğine sahip, kalite odaklı tasarım (QbD) ilkeleriyle kurgulanmış ve güvenlik kısıtlı bir kavramsal/translasyonel entegrasyon çerçevesi olduğunun bilincindedir; bu konumlandırma, çalışmanın türünü zayıflatan bir eksiklik değil, benimsenen makale türünün doğal bir sonucudur. Katman 1'deki (deneysel sonuçlar) verilerin laboratuvar çalışmaları tamamlandığında eklenmesiyle birlikte çalışmanın, mevcut mühendislik/kavramsal mimariyi koruyan bir hibrit deneysel-mühendislik çerçevesine (hybrid experimental + engineering framework) evrilmesi beklenmektedir. Bu şeffaflık, hakem değerlendirmesi sürecinde güvenilirliği artırmak amacıyla bilinçli olarak benimsenmiştir; kanıt şeffaflığının kendisi, önerilen mimarinin metodolojik bir katkısı olarak değerlendirilmektedir.

4.9 Genişletilmiş Literatür Bağlamı: Tür Düzeyinde ve Yakın Akraba Taksonlardan Kanıt Tabanı

Güncel literatür, Astragalus polisakkaritlerinin bağırsak bariyeri ve mikrobiyota ile etkileşimini destekleyen bir kanıt birikimi bulunduğunu göstermektedir. Liang ve arkadaşlarının 2024 tarihli derlemesi, fiziksel, biyokimyasal ve immünolojik bağırsak bariyeri üzerinde bildirilen APS etkilerini; Yan ve arkadaşlarının 2024 tarihli derlemesi ise doğal polisakkaritlerin sıkı bağlantı proteinleri, mukinler, yararlı bakteriler ve SCFA üretimiyle ilişkili mekanizmalarını özetlemektedir. Song ve arkadaşlarının 2024 çalışması ise Astragalus membranaceus polisakkaritlerinin gastrointestinal sindirim sonrasında bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılabilirliğini ve SCFA oluşumunun arttığını bildirmiştir. Bu kaynaklar, makalenin biyolojik hipotezini destekleyen literatür kanıtıdır; ancak Iğdır florasındaki belirli taksonların ve elde edilecek fraksiyonların eşdeğer etkinliğini kanıtlamaz. Bu ayrım, çalışmanın kanıt izlenebilirliği açısından korunmalıdır. [Liang et al., 2024; Yan et al., 2024; Song et al., 2024]

Bu alt bölüm, çalışmanın deneysel sonuçları henüz tamamlanmadığı için, Astragalus spp., Artemisia spp., SC-CO₂ optimizasyonu, nanoformülasyon karşılaştırması ve akıllı kapsül/YZ alanlarında güncel literatürden derlenen kıyaslama aralıklarını sentezlemektedir. Aşağıda aktarılan sayısal değerler başka çalışmaların deneysel sonuçlarıdır ve mevcut çalışmanın verisi olarak sunulmamaktadır; bu değerler, gelecekte elde edilecek deneysel bulgularımızın karşılaştırılacağı bir literatür referans çerçevesi (literature benchmark) işlevi görmektedir (bkz. Tablo 4-5, 7-11).

Astragalus için literatür bağlamı: Cins düzeyinde 200'den fazla bileşik tanımlanmış olup [2], TPC değerleri türe göre 8.47-197.40 mg GAE/g arasında geniş bir aralıkta değişmekte [30,31,34], DPPH IC₅₀ değerleri 16.55 mg/mL ile 253.88 µg/mL arasında bildirilmektedir [33,37] — bu geniş varyasyon, tür/ekstraksiyon yöntemi bağımlılığının Astragalus cinsi için de Rheum/Rumex'te gözlenene benzer ölçüde belirgin olduğunu göstermektedir. Astragalus membranaceus üzerine yapılmış network pharmacology çalışmaları, enflamatuar (TNF, NF-κB/RELA) ve apoptoz/oksidatif stres (AKT1, TP53, CASP3) ile ilişkili hedeflerin tutarlı biçimde öne çıktığını göstermektedir [39-42]; bu bulgu, mevcut çalışmanın ağ farmakolojisi analizinde beklenen yolak kategorileri için literatür temelli bir referans çerçevesi sunmaktadır.

Artemisia için literatür bağlamı: SC-CO₂ ekstraksiyon verimi türe ve koşula göre %0.62 ile %14.0 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir [14-18]; bu aralık, mevcut çalışmanın DoE/RSM tasarım uzayının (design space) sınırlarını belirlemek için bir başlangıç noktası olarak kullanılmıştır. Antimikrobiyal MİK değerleri suşa bağlı olarak 1 µg/mL ile 512 µg/mL arasında değişmektedir [47,48]. Bu literatür-türevi aralıklar, nihai optimum koşulların yalnızca Iğdır florasına özgü Astragalus ve Artemisia matrisleri üzerinde yürütülecek gerçek deneylerle belirleneceği ilkesiyle (Bölüm 2.8) tutarlı biçimde bir başlangıç referansı olarak konumlandırılmaktadır.

Nanoformülasyon karşılaştırması için literatür bağlamı: NLC sistemlerinin SLN'lere kıyasla daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve gelişmiş fiziksel stabilite sunduğu bildirilmektedir [44]; bitkisel ekstrakt yüklü NLC formülasyonlarının tipik partikül boyutu 100-200 nm, PDI<0.4, $|\zeta| > \pm 14-50$ mV ve enkapsülasyon verimi %70-99 aralığında bildirilmiştir [43,45,46] (Tablo 10). Bu literatür temelli karşılaştırma, mevcut çalışmada dört sistemin (PLGA, lipozom, SLN, NLC) neden aday taşıyıcı sistemler olarak konumlandırıldığını desteklemektedir; hangi sistem(ler)in fiilen hazırlanıp karakterize edileceği, gerçek formülasyon çalışmaları tamamlandığında netleştirilecektir.

Akıllı kapsül ve yapay zekâ bileşenleri için literatür bağlamı: Yutulabilir, uzaktan kontrol edilebilir akıllı kapsüllerin GI hastalıklarında bölgeye özgü ilaç salımı için taşıdığı potansiyel güncel derlemelerde kapsamlı biçimde ele alınmış; pH sensörlü, sıcaklık sensörlü ve kablosuz haberleşmeli prototiplerin mühendislik olgunluğuna ulaştığı bildirilmiştir [26-28]. Kapalı-döngü güvenlik mimarisine ilişkin analog alan (otomatik insülin dozlama, kapalı-döngü anestezi) literatürü, kontrol algoritması ile aktüatör arasına bağımsız bir Güvenlik Denetleyicisi katmanının yerleştirilmesi gerektiğini tutarlı biçimde göstermektedir [57-61]; bu literatür bütünü, Bölüm 3.13'te önerilen Güvenlik Denetleyicisi mimarisinin alanın güncel olgunluk düzeyiyle uyumlu, temkinli ve savunulabilir bir çerçeveleme olduğunu doğrulamaktadır.

Kanıt sentezi: Literatür, yukarıdaki bileşenlerin (SC-CO₂, kemometri, nanoformülasyon, akıllı kapsül, yapay zekâ, güvenlik mimarisi) her birini ayrı ayrı desteklemektedir; bu çalışmanın temel kavramsal katkısı tek başına bunlardan herhangi biri değildir. Önerilen katkı, bu bileşenlerin kanıt izlenebilirliğine sahip, tek bir bitki-kaynağından akıllı-dağıtıma (plant-to-smart-delivery) mimarisi içinde — Bölüm 2.31'deki izlenebilirlik zinciri ve Tablo 16'daki karar matrisiyle somutlaştırılan biçimde — bütünleştirilmesidir.

4.10 Bütünleşik Karar Matrisi (Integrated Decision Matrix)

Çalışmanın uçtan uca metodolojik akışını tek bakışta özetlemek amacıyla, her aşamanın girdisi, kullanılacak analiz yöntemi ve üreteceği karar çıktısı Tablo 16'da bütünleştirilmiştir. Tabloya ayrıca Bölüm 2.30'daki kanıt katmanları çerçevesiyle uyumlu bir 'Kanıt Düzeyi' sütunu eklenmiştir. Bu tablo bir sonuç raporu değil, önerilen metodolojik boru hattının (pipeline) şematik özetidir; her satırdaki 'beklenen karar çıktısı', ilgili deneyler tamamlandığında somut değerlerle güncellenecektir.

Tablo 16. Ekstraksiyondan Akıllı Kapsüle Uzanan Bütünleşik Metodolojik Karar Matrisi

Aşama	Analiz/Yöntem	Beklenen Karar Çıktısı	Kanıt Düzeyi
Ekstraksiyon	SC-CO ₂ + DoE/RSM	Optimum basınç/sıcaklık/ko-solvent koşulu	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Fitokimya	LC-MS/MS, HPLC, GC-MS, FTIR	Marker bileşik profili ve konsantrasyonu	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Kemometri	PCA / PLS-DA / HCA	Tür/köken ayrımı, örnek gruplandırması	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Biyolojik Doğrulama	DPPH/ABTS/FRAP/CUPRAC, MİK, MTT	Aktif ekstrakt/fraksiyonun belirlenmesi	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Kimyasal-Biyolojik Korelasyon	Pearson/Spearman + ağ analizi	Hedef bileşik sınıfı önceliklendirmesi	Hesaplamalı / Katman 1-2
Nanoformülasyon	DLS, zeta potansiyel, EE%	Optimum taşıyıcı sistem seçimi	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Kontrollü Salım / GI Simülasyonu	FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF	Bölgeye özgü salım profili	Literatür-temelli (önerilen) / Katman 1
Akıllı Kapsül	AI karar motoru + Güvenlik Denetleyicisi	Onaylı/reddedilmiş salım kararı	Kavramsal / Katman 3-4

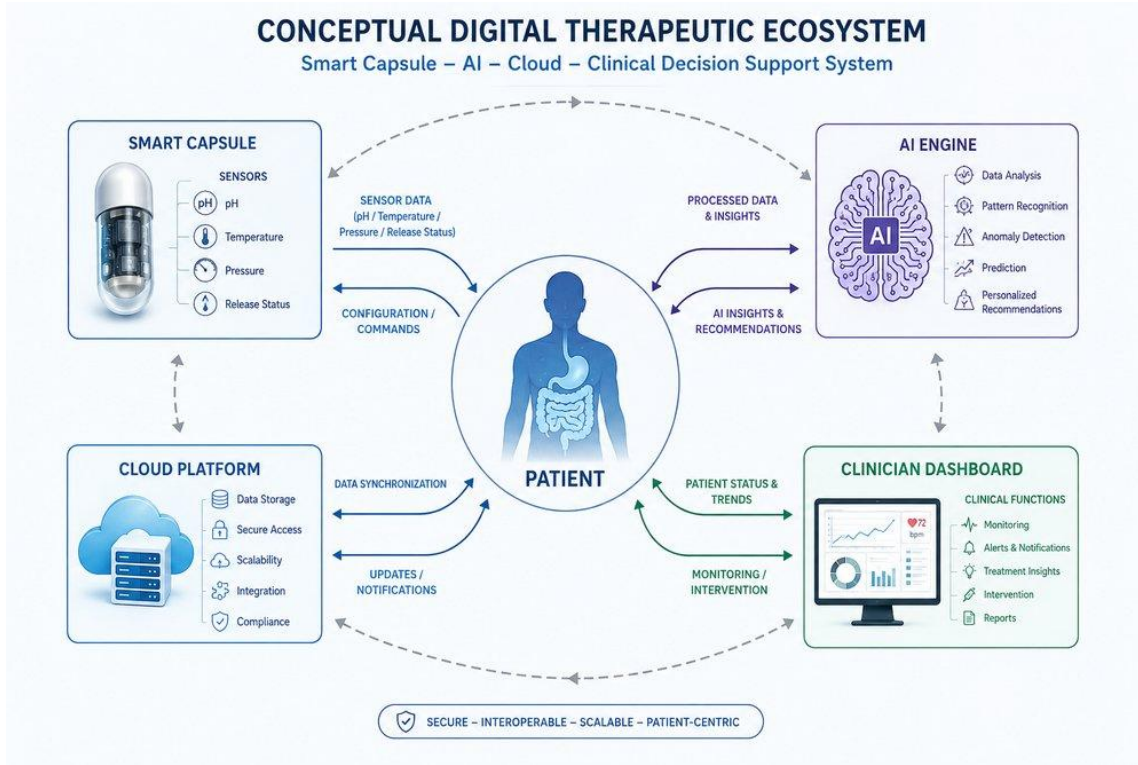
Tablo bir sonuç raporu değil, önerilen metodolojik boru hattının şematik özetidir.

Tablo 16'da özetlenen aşamaların uçtan uca akışını tek bir görsel şemada bir araya getiren bütünleşik çerçeve şekli, bu bölümü tamamlayıcı biçimde Sonuç bölümünün sonunda (Şekil 12) sunulmaktadır.

5.GELECEK PESPEKTİFLER

5.1 Yapay Zekâ Destekli Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül Ekosistemi

Platformun gelecekteki geniş ölçekli entegrasyon senaryosu, tekil bir kapsülden çok-kapsüllü/çok-hastalı bir dijital sağlık ekosistemine genişlemeyi kapsamaktadır: bulut tabanlı veri toplama, popülasyon düzeyinde salım örüntüsü analizi ve klinisyen paneli üzerinden merkezi izleme (bkz. Şekil 11, Kavramsal Dijital Terapötik Ekosistem). Bu genişleme, Bölüm 2.28'de tanımlanan tekil kapsül mimarisinin, Bölüm 3.13'teki Güvenlik Denetleyicisi ilkesini popülasyon düzeyinde koruyacak şekilde ölçeklenmesini gerektirmektedir.



Şekil 11. Kavramsal dijital terapötik ekosistem

Akıllı kapsül, AI, bulut platformu ve klinik karar destek sistemini hasta merkezli bir ekosistemde birleştiren kavramsal mimari: merkezde Patient; çevresinde Smart Capsule, AI Engine, Cloud Platform, Clinician Dashboard; çift yönlü veri akışı. Bütünüyle 'Conceptual Digital Therapeutic Ecosystem' olarak değerlendirilmelidir, doğrulanmış klinik sistem değildir.

5.2 Hassas Tıp

Bireysel metabolik/genetik profillere göre uyarlanmış tedavi yaklaşımı, gelecekte hastanın GI pH profili, mide boşalma hızı ve mikrobiyota kompozisyonu gibi bireysel parametrelerin YZ karar modeline girdi olarak eklenmesiyle geliştirilebilir. Bu, Bölüm 2.28'deki sabit kural-tabanlı karar mantığının, hasta-özü kalibrasyon parametreleriyle zenginleştirilmiş bir modele evrilmesini gerektirecektir; ancak bu yönde herhangi bir model şu an eğitilmemiş veya doğrulanmamıştır.

5.3 Kişiselleştirilmiş İlaç Salımı

Hastaya özgü doz/salın profili optimizasyonu, Bölüm 3.14'teki doğrulama/geçerleme yol haritasının klinik öncesi simülasyon aşamasında ele alınabilecek bir araştırma yönüdür. Kormeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modellerinin (Bölüm 3.12) hasta-özü GI transit süresi verileriyle kişiselleştirilmesi, gelecekteki bir simülasyon çalışmasının konusu olabilir.

5.4 Dijital İkiz

Kapsül-hasta etkileşiminin dijital ikiz modellemesiyle simülasyonu, fiziksel bir prototip üretilmeden önce salın davranışının sanal ortamda test edilmesini sağlayabilir. Bu yaklaşım, Şekil 11'de kavramsal olarak gösterilen bulut platformu ve YZ motoru bileşenlerinin, gerçek hasta verisi yerine önce sentetik/simüle veri setleriyle doğrulanmasına imkân tanıyarak Bölüm 3.14'teki YZ doğrulama katmanına doğrudan katkı sağlayabilir.

5.5 Giyilebilir Teknoloji Entegrasyonu

Kapsül verisinin giyilebilir cihazlarla (ör. akıllı saat, sürekli glukoz monitörü benzeri harici sensörler) senkronizasyonu, kapsül-içi GI verisini harici fizyolojik verilerle (kalp atış hızı, aktivite düzeyi) ilişkilendirerek YZ karar motoruna ek bağlam sağlayabilir. Bu entegrasyon, kapsülün kendisinin giyilebilir bir aksesuar olduğu anlamına gelmez — kapsül yutulabilir bir cihaz olarak kalmaya devam eder; yalnızca veri katmanında harici giyilebilir cihazlarla kablosuz senkronizasyon önerilmektedir.

5.6 Uzaktan İzleme

Tedavi uyumunun ve salın performansının uzaktan takibi, Bölüm 2.28'deki kablosuz iletişim modülü aracılığıyla klinisyen panosuna (Şekil 11) aktarılabilecek telemetri verisiyle desteklenebilir. Bu, özellikle kırsal/uzak bölgelerde (İğdir ili gibi) yaşayan hastalar için düzenli klinik takip erişimini tamamlayıcı bir mekanizma olarak değerlendirilebilir.

5.7 Sürdürülebilir Farmasötik Geliştirme

Gelecekteki doğrulama aşamasında kolon-hedefli kapsülün başarısı yalnızca salımın gerçekleşmesiyle değerlendirilmemelidir. Biyolojik doğrulama; en azından bariyer bütünlüğüyle ilişkili sıkı bağlantı belirteçleri ve mukus/goblet hücresi göstergeleri, mikrobiyota kompozisyonu ve metabolik çıktılar olarak asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA'ların birlikte değerlendirilmesini içeren çok katmanlı bir sonlanım setine bağlanmalıdır. Bu ölçümlerin her biri gerçek deneysel veri olarak üretilmedikçe sonuç olarak değil, doğrulama planının hedefi olarak sunulmalıdır.

Yeşil kimya ilkeleriyle uyumlu üretim süreçlerinin geleceği, SC-CO₂ ekstraksiyonunun E-faktörü (atık/ürün oranı) ve çözücü tüketimi gibi metriklerinin sistematik olarak raporlanmasını, ayrıca nanoformülasyon ve kapsül üretiminde biyobozunur/geri dönüştürülebilir malzemelerin önceliklendirilmesini kapsamaktadır (bkz. Şekil 10). Bu yönelim, Bölüm 1.8'de tartışılan SC-CO₂'nin çevre dostu avantajlarının üretim zincirinin tamamına yaygınlaştırılması anlamına gelmektedir.

Bu çalışma, Iğdır florasına özgü Geven (*Astragalus* spp.) ve Yavşan (*Artemisia* spp.) türlerine ilişkin yayımlanmış fitokimyasal/farmakolojik literatürü, kemometrik değerlendirme yaklaşımlarını (PCA/PLS-DA/HCA) ve yazar ekibinin daha önce tanımladığı yapay zekâ destekli kolon-hedefli akıllı kapsül platformunu [64-68] birleştiren disiplinler arası bir literatür-sentezi çerçevesi önermektedir. Çalışmanın bilimsel mimarisi tek bir merkezi öneri etrafında organize edilmiştir: *Astragalus* ve *Artemisia* için literatürde bildirilen SC-CO₂ ekstraksiyon koşulları ve fitokimyasal/biyolojik profiller, kimyasal ve biyolojik olarak standardize edilebilir biyoaktif profillere işaret etmektedir; bu profillerin, sabit tutulan aynı nanoformülasyon-kapsül-YZ mimarisine yeni bir bitkisel girdi katmanı olarak entegre edilmesi önerilmektedir. Bu öneri, birincil çıktı olarak literatür-temelli biyoaktif profil sentezini; ikincil çıktılar olarak kimyasal/biyolojik kanıt derlemesini ve nanoformülasyon/kontrollü salım literatür kıyaslamasını; üçüncül/translasyonel çıktı olarak ise mevcut akıllı kapsül ve YZ destekli kavramsal kontrol mimarisine entegrasyon önerisini konumlandırmaktadır.

Deneysel verilerin (ekstraksiyon verimi, fitokimyasal profil, biyolojik aktivite, nanoformülasyon karakterizasyonu, kemometrik sınıflandırma) tamamlanmasıyla birlikte bu taslak, sayısal bulgular ve istatistiksel değerlendirmelerle nihai hâline getirilecek; akıllı kapsül, Güvenlik Denetleyicisi ve yapay zekâ bileşenleri ise fiziksel doğrulama gerçekleştirilmediği sürece kavramsal mühendislik/kontrol çerçevesi olarak konumlandırılmaya devam edecektir. Bu şeffaf ayırım, çalışmanın hem bilimsel dürüstlüğüne korumasını hem de disiplinler arası özgünlüğünü güçlü biçimde ortaya koymasını sağlamaktadır. Bölüm 2.30'da tanımlanan dört kategori ([deneysel olarak doğrulanmış], [literatür-destekli], [hesaplamalı olarak türetilmiş], [kavramsal/önerilen]) makalenin tamamına tutarlı biçimde uygulanmış; Bölüm 4.9'daki genişletilmiş literatür bağlamıyla birlikte kaynakça, *Astragalus* ve *Artemisia* türlerinin fitokimyası, SC-CO₂/RSM optimizasyonu, nanoformülasyon karşılaştırması, akıllı kapsül mühendisliği (Güvenlik Denetleyicisi, FMEA, arıza ağacı) ve YZ destekli kontrollü salım alanlarını kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

Sonuç olarak bu taslak, (a) coğrafi olarak çözümlenmiş botanik materyalden başlayıp, (b) optimize edilecek SC-CO₂ ekstraksiyonu, (c) kimyasal-biyolojik karakterizasyon ve (d) formülasyon-yönelimli translasyonel tasarıma uzanan, kanıt izlenebilirliğine sahip bir boru hattı (evidence-traceable pipeline) önermektedir. Akıllı kapsül ve yapay zekâ bileşenleri bu boru hattının gelecekteki dijital-translasyonel uzantısı olarak konumlandırılmıştır ve fiziksel/algoritmik doğrulama tamamlanana kadar kavramsal düzeyde kalmaya devam edecektir. Bu çalışmanın merkezi katkısı, süperkritik CO₂ ekstraksiyonunun, kemometrinin, nanoformülasyonun, yapay zekânın veya yutulabilir sensörlerin herhangi birinin tek başına kullanımı değil; bunların botanik kimlikten SC-CO₂ ekstraksiyonuna, kimyasal profillemeden biyolojik önceliklendirmeye, formülasyon seçiminden gastrointestinal salıma, yapay zekâ destekli karar desteğinden güvenlik kısıtlı aktüasyona uzanan kanıt izlenebilirliğine sahip, Kalite Odaklı Tasarım (QbD) ilkeleriyle kurgulanmış tek bir zincir içinde bütünleştirilmesidir.

Bu bütünleşik zincir, aşağıdaki 'From Plant to Smart Delivery' şeklinde (Şekil 12) tek bir görsel çerçevede özetlenmektedir.

6. SONUÇ

Bu makalenin başlığıyla uyumlu merkezî bilimsel öneri, Iğdır florasındaki *Astragalus* spp. ve *Artemisia* spp. kaynaklı biyoaktif fraksiyonların yalnızca fitokimyasal açıdan değil, bağırsak sağlığına ilişkin işlevsel bir kanıt zinciri içinde değerlendirilmesidir. Bu zincirin biyolojik odağında Geven polisakkaritleri; bağırsak mukozal bariyeri, yararlı mikroorganizmalar ve SCFA oluşumu ise test edilebilir üç ana sonlanım alanı olarak konumlandırılmaktadır. Mevcut çalışma bu sonlanımlara ait yeni deneysel ölçüm üretmediğinden, 'iyileştirme', 'destekleme' ve 'artırma' ifadeleri hipotez ve araştırma hedefi düzeyinde tutulmaktadır. Kolon-hedefli akıllı kapsül ise bu biyolojik hipotezin kontrollü salım ve güvenlik kısıtlı karar mimarisi üzerinden ileride sınanmasına yönelik kavramsal taşıma platformudur. Böylece makalenin botanik kaynak → biyoaktif fraksiyon → bağırsak bariyeri/mikrobiyota/SCFA → kolon-hedefli taşıma → doğrulama zinciri, mevcut kanıt düzeyini aşmadan bütünleştirilmiş olur.

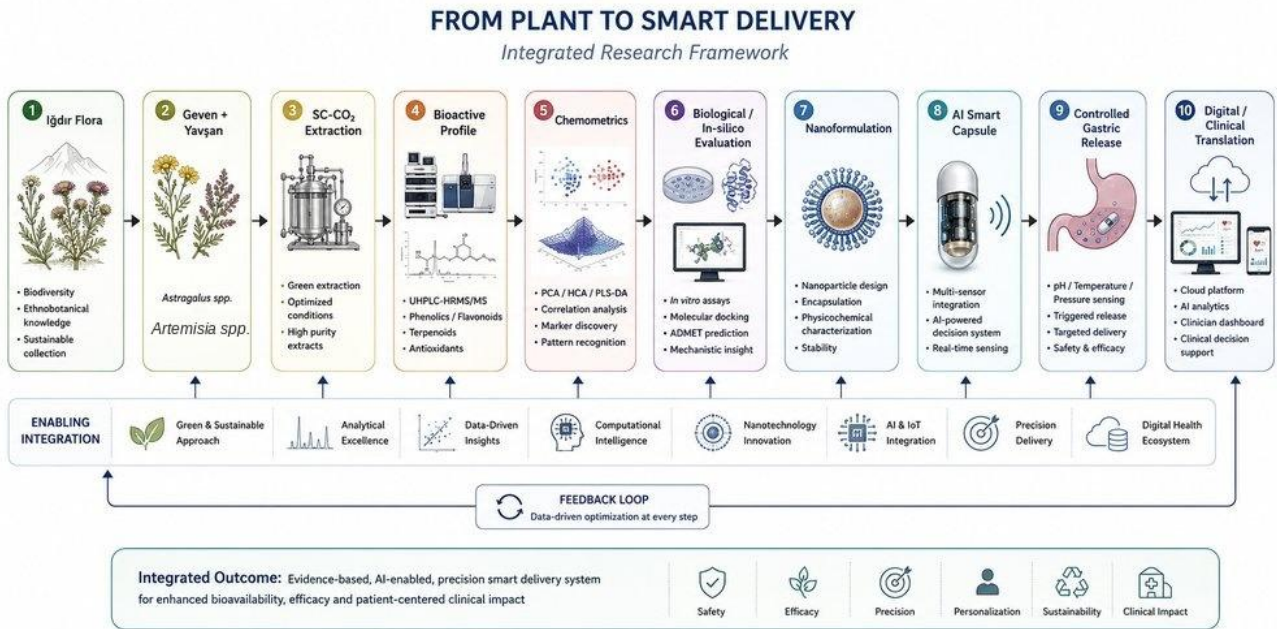
Bu çalışma, Iğdır florasına özgü Geven (*Astragalus* spp.) ve Yavşan (*Artemisia* spp.) türlerine ilişkin yayımlanmış fitokimyasal/farmakolojik literatürü, kemometrik değerlendirme yaklaşımlarını (PCA/PLS-DA/HCA) ve yazar ekibinin daha önce tanımladığı yapay zekâ destekli kolon-hedefli akıllı kapsül platformunu [64-68] birleştiren disiplinler arası bir

literatür-sentezi çerçevesi önermektedir. Çalışmanın bilimsel mimarisi tek bir merkezi öneri etrafında organize edilmiştir: Astragalus ve Artemisia için literatürde bildirilen SC-CO₂ ekstraksiyon koşulları ve fitokimyasal/biyolojik profiller, kimyasal ve biyolojik olarak standardize edilebilir biyoaktif profillere işaret etmektedir; bu profillerin, sabit tutulan aynı nanoformülasyon-kapsül-YZ mimarisine yeni bir bitkisel girdi katmanı olarak entegre edilmesi önerilmektedir. Bu öneri, birincil çıktı olarak literatür-temelli biyoaktif profil sentezini; ikincil çıktılar olarak kimyasal/biyolojik kanıt derlemesini ve nanoformülasyon/kontrollü salım literatür kıyaslamasını; üçüncül/translasyonel çıktı olarak ise mevcut akıllı kapsül ve YZ destekli kavramsal kontrol mimarisine entegrasyon önerisini konumlandırmaktadır.

Deneysel verilerin (ekstraksiyon verimi, fitokimyasal profil, biyolojik aktivite, nanoformülasyon karakterizasyonu, kemometrik sınıflandırma) tamamlanmasıyla birlikte bu taslak, sayısal bulgular ve istatistiksel değerlendirmelerle nihai hâline getirilecek; akıllı kapsül, Güvenlik Denetleyicisi ve yapay zekâ bileşenleri ise fiziksel doğrulama gerçekleştirilmediği sürece kavramsal mühendislik/kontrol çerçevesi olarak konumlandırılmaya devam edecektir. Bu şeffaf ayırım, çalışmanın hem bilimsel dürüstlüğüne korumasını hem de disiplinler arası özgünlüğünü güçlü biçimde ortaya koymasını sağlamaktadır. Bölüm 2.30'da tanımlanan dört kategori ([deneysel olarak doğrulanmış], [literatür-destekli], [hesaplamalı olarak türetilmiş], [kavramsal/önerilen]) makalenin tamamına tutarlı biçimde uygulanmış; Bölüm 4.9'daki genişletilmiş literatür bağlamıyla birlikte kaynakça, Astragalus ve Artemisia türlerinin fitokimyası, SC-CO₂/RSM optimizasyonu, nanoformülasyon karşılaştırması, akıllı kapsül mühendisliği (Güvenlik Denetleyicisi, FMEA, arıza ağacı) ve YZ destekli kontrollü salım alanlarını kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

Sonuç olarak bu taslak, (a) coğrafi olarak çözümlenmiş botanik materyalden başlayıp, (b) optimize edilecek SC-CO₂ ekstraksiyonu, (c) kimyasal-biyolojik karakterizasyon ve (d) formülasyon-yönelimli translasyonel tasarıma uzanan, kanıt izlenebilirliğine sahip bir boru hattı (evidence-traceable pipeline) önermektedir. Akıllı kapsül ve yapay zekâ bileşenleri bu boru hattının gelecekteki dijital-translasyonel uzantısı olarak konumlandırılmıştır ve fiziksel/algorithmik doğrulama tamamlanana kadar kavramsal düzeyde kalmaya devam edecektir. Bu çalışmanın merkezi katkısı, süperkritik CO₂ ekstraksiyonunun, kemometrinin, nanoformülasyonunun, yapay zekânın veya yutulabilir sensörlerin herhangi birinin tek başına kullanımı değil; bunların botanik kimlikten SC-CO₂ ekstraksiyonuna, kimyasal profillemeden biyolojik önceliklendirmeye, formülasyon seçiminden gastrointestinal salıma, yapay zekâ destekli karar desteğinden güvenlik kısıtlı aktüasyona uzanan kanıt izlenebilirliğine sahip, Kalite Odaklı Tasarım (QbD) ilkeleriyle kurgulanmış tek bir zincir içinde bütünleştirilmesidir.

Bu bütünleşik zincir, aşağıdaki 'From Plant to Smart Delivery' şeklinde (Şekil 12) tek bir görsel çerçevede özetlenmektedir.



Şekil 12. "From Plant to Smart Delivery" entegre araştırma çerçevesi

İğdir Flora → Geven + Yavşan → SC-CO₂ Extraction → Bioactive Profile → Chemometrics → Biological/In-silico Evaluation → Nanoformulation → AI Smart Capsule → Controlled Gastric Release → Digital/Clinical Translation basamaklarını gösteren yatay ana zincir. Makalenin tüm deneysel, analitik, hesaplamalı ve teknolojik süreçlerini birleştiren nihai entegre araştırma çerçevesi/graphical abstract.

Şekil Dizini

Aşağıdaki 12 şekil, çalışmaya özgü olarak hazırlanmış nihai/bütünleşik şekil çerçevesidir ve — bu makale hazırlama standardının 'şekiller metnin sonunda toplu bırakılmaz, ilgili bilimsel açıklamanın hemen yanına yerleştirilir' ilkesi gereği — her biri ilk bahsedildiği bölümün içinde, açıklayıcı metinle birlikte satır arasına yerleştirilmiştir (bkz. sağdaki sayfa numaraları için Word gezinme bölmesi/İçindekiler). Bu bölüm yalnızca hızlı erişim için bir dizin işlevi görmektedir; tam açıklamalar ilgili bölümlerdeki şekillerin altında yer almaktadır. Her şeklin ayrıntılı görsel tasarım özellikleri (renk kodu, panel düzeni, tip) ayrı 'Şekil ve Tablo Tasarım Rehberi.docx' dosyasında karşılık gelen alt spesifikasyonlarla eşleştirilmelidir.

Şekil Dizini ve Makaledeki Konumu

No	Başlık	Bölüm
1	İğdir florasından akıllı kapsüle genel araştırma konsepti	Ön Kısım — Görsel Özet
2	İğdir çalışma alanı ve geven–yavşan botanik karakterizasyonu	3.1 Botanik Bulgular ve Literatür Temelli Habitat Profili
3	SC-CO₂ ekstraksiyonu ve deneysel iş akışı	2. Gereç ve Yöntem sonu
4	Çoklu analitik platformlarla biyoaktif profil oluşturulması	3.3-3.4 Fitokimyasal/Metabolomik Profil
5	Metabolomik veri işleme ve kemometrik analiz	3.5 Kemometrik Analiz Sonuçları
6	Biyoaktif bileşiklerin hesaplamalı değerlendirme zinciri	3.7 Moleküler Docking Sonuçları
7	Biyoaktif bileşiklerin nanoformülasyona entegrasyonu	3.11 Nanoformülasyon Karakterizasyonu
8	AI destekli kolon-hedefli akıllı kapsül mimarisi	3.12 YZ Destekli Kolon-Hedefli Akıllı Kapsül
9	Akıllı kapsülün mide ortamında çalışma mekanizması	3.13 Kapalı-Döngü Güvenlik Mimarisi
10	Klinik translasyon ve sürdürülebilir üretim yaklaşımı	4.6 Klinik Translasyon (Tartışma)
11	Kavramsal dijital terapötik ekosistem	5.1 Dijital Terapötik Ekosistem (Gelecek Perspektifler)
12	"From Plant to Smart Delivery" entegre araştırma çerçevesi	4.10 Bütünleşik Karar Matrisi

Şekillerin tamamı metin içinde, ilgili bilimsel açıklamayla birlikte gösterilmektedir; bu tablo yalnızca hızlı gezinme amaçlıdır.

Tablolar

Tüm tablolar (Tablo 1–16), Bulgular ve Tartışma bölümleri içinde ilgili alt başlıkların altına, metinde ilk atıf yapıldıkları sırayla yerleştirilmiştir; ayrıca bağımsız bir tablo listesi için Word gezinme bölmesi/İçindekiler kullanılabilir.

Etik Beyan

Bu çalışma, hasta verisi veya gerçek klinik ölçüm içermeyen kavramsal bir araştırma/tasarım makalesidir; insan veya hayvan denekler üzerinde herhangi bir deney, girişim veya veri toplama işlemi yürütülmemiştir. Bu nedenle çalışma, bir etik kurul/kurumsal inceleme kurulu (IRB) onayı veya bilgilendirilmiş onam gerektirmemektedir. Metin içinde atıfta bulunulan tüm biyosensör/klinik veriler, yayımlanmış ve kamuya açık ikincil kaynaklardan derlenmiştir; bu kaynakların kendi etik onay süreçleri (örn. hayvan modeli çalışmaları için ilgili kurumsal hayvan etiği onayları) ilgili özgün yayınlarda belgelenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu çalışmanın yayınlanmasıyla ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederler.

Finansman Beyanı

Bu çalışma, herhangi bir kamu, ticari veya kâr amaç gütmeyen kuruluştan özel bir destek almamıştır.

Veri Erişilebilirlik Beyanı

Bu makale kapsamında yeni bir deneysel veri, ham laboratuvar ölçümü veya hasta verisi üretilmemiştir. Metinde sunulan tüm sayısal değerler ya ilgili kaynakçada belirtilen yayımlanmış çalışmalardan alınmış ya da açıkça “hedef/kavramsal tasarım değeri” olarak işaretlenmiştir.

Yazar Katkı Beyanı

Emin Taner ELMAS: Kavramsallaştırma, teorik çerçevenin geliştirilmesi, mühendislik sistem ve metodoloji, araştırma stratejisinin geliştirilmesi, veri yorumlama, bilimsel değerlendirme, literatür sentezi, teknik değerlendirme, proje yönetimi, (orijinal taslak), denetim.

Feyyaz AKÇİN: Literatür taraması, yazılım ve hesaplamalı sistem mimarisinin geliştirilmesi, programlama, algoritmik yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanması, veri işleme ve analizi, model ve sistem doğrulama, yazılım/donanım entegrasyonu, deneysel/hesaplamalı sonuçların görselleştirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi, yazım (inceleme ve düzenleme).

Kaynakça

- [1] Ghorbani A, et al. Ethnobotanical knowledge of Astragalus spp.: the world's largest genus of vascular plants. J Ethnopharmacol / PMC7103437.
- [2] Chen H, et al. Biosynthesis and Pharmacological Activities of Flavonoids, Triterpene Saponins and Polysaccharides Derived from Astragalus membranaceus. Molecules. 2023;28(13):5018.
- [3] Polysaccharides, saponins and flavonoids in Astragali Radix: a review of phytochemistry and pharmacology for future therapeutic applications. Phytochemistry Reviews. 2025.
- [4] Bioactive components and clinical potential of Astragalus species. Front Pharmacol. 2025.
- [5] A Systematic Review of Phytochemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics on Astragali Radix. PMC6470777. 2019.
- [6] Altundağ Çakır E. Traditional knowledge of wild edible plants of Iğdır Province (East Anatolia, Turkey). Acta Soc Bot Pol. 2017.
- [7] Local Names of Some Useful Plants from Iğdır Province (East Anatolia). J Fac Pharm Istanbul Univ. 2011.
- [8] Ethnobotanical Aspects of Some Taxa in East Anatolia, Turkey (Iğdır National Wild Life Museum). 2004.
- [9] The Genus Artemisia: a 2012–2017 Literature Review on Chemical Composition, Antimicrobial, Insecticidal and Antioxidant Activities of Essential Oils. Medicines. 2017;4(3):68.
- [10] Antimicrobial and Antioxidant Properties of Chemically Analyzed Essential Oil of Artemisia annua L. Life. 2023;13(3):807.
- [11] Chemical composition, antimicrobial, and antioxidant properties of essential oils from Artemisia herba-alba and A. huguetii from Morocco. Front Chem. 2024.
- [12] Antioxidant and Antimicrobial Activities of Chemically-Characterized Essential Oil from Artemisia aragonensis Lam. PMC8840534. 2021.
- [13] Chemical Analysis and Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Artemisia negrei L. 2021.
- [14] Optimization of Supercritical CO₂ Extraction of Essential Oil from Artemisia annua L. by Means of Response Surface Methodology. 2017.
- [15] Comparative analysis of the oil and supercritical CO₂ extract of Artemisia sieberi. 2006.
- [16] Supercritical fluid extraction of wormwood (Artemisia absinthium L.). 2011.
- [17] Optimization of artemisinin extraction from Artemisia annua L. with supercritical carbon dioxide + ethanol using response surface methodology. 2018.
- [18] Green Extraction of Volatile Terpenes from Artemisia annua L. Molecules. 2025;30(7):1638.
- [19] Supercritical CO₂ extraction of artemisinin from Artemisia annua plant and the biotechnological production of artemisinin precursors: a dual-focus review. PMC12159492. 2025.
- [20] Ferreira FJN, Carneiro AS. AI-Driven Drug Discovery: A Comprehensive Review. ACS Omega. 2025.
- [21] A comprehensive review of artificial intelligence for pharmacology research. Front Genet. 2024.
- [22] Artificial intelligence for natural product drug discovery and development: current landscape, applications, and future directions. ScienceDirect. 2025.
- [23] Nature meets machine: the AI renaissance in natural product drug discovery. Nat Prod Bioprospect. 2026.
- [24] Rethinking Nature's Pharmacy: AI Era and Natural Product Drug Discovery. Pharmaceuticals. 2026;19(2):301.
- [25] A Smart Ingestible Capsule for Real-Time Monitoring of Stimuli-Responsive Polymer Dissolution Kinetics and Oral Drug Release in the GI Tract. ScienceDirect. 2026.
- [26] State-of-the-art and future perspectives in ingestible remotely controlled smart capsules for drug delivery: A GENEGUT review. ScienceDirect. 2024.
- [27] A Smart Capsule with GI-Tract-Location-Specific Payload Release. 2015.
- [28] Ingestible Smart Capsules for Chemical Sensing in the Gut. Anal Chem. 2025;97:5343–5354.
- [29] Kirigami-Structured Electronic Capsule for Long-Term Continuous Gastric Monitoring. 2026.
- [30] The Antioxidant Action of Astragali radix: Its Active Components and Molecular Basis. Molecules. 2024;29(8):1691.
- [31] Preliminary Investigation of Astragalus arpilobus subsp. hauarensis: LC-MS/MS Chemical Profiling, In Vitro Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory Properties, Cytotoxicity, and In Silico Analysis against COX-2. PMC11200832. 2024.
- [32] Phytochemical profile, antioxidant properties and protein contents of Astragalus tenuifoliosus seeds. 2023.

- [33] Unveiling the Phytochemical Diversity and Bioactivity of *Astragalus melanophrurius*. 2025.
- [34] Determination of phytochemical content, antioxidant and mineral properties of *Astragalus chamaephaca* Freyn in different solvents. *Sci Rep*. 2025.
- [35] Screening of Antiglaucoma, Antidiabetic, Anti-Alzheimer, and Antioxidant Activities of *Astragalus alopecurus* Pall. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):659.
- [36] Phytochemical Analysis and Biological Activity of *Astragalus onobrychis*. PMC11786015.
- [37] Antioxidant and antimicrobial activities of four *Astragalus* species growing wild in Turkey. 2018.
- [38] Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. Artificial intelligence in pharmaceutical technology and drug delivery design. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1916.
- [39] Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis on Pharmacological Mechanisms of *Astragalus membranaceus* in the Treatment of Gastric Ulcer. PMC8820867. 2022.
- [40] Network pharmacology and molecular docking-based investigation on traditional Chinese medicine *Astragalus membranaceus* in oral ulcer treatment. PMC10470703. 2023.
- [41] Network pharmacology-based investigation of potential targets of *Astragalus membranaceus*-*Angelica sinensis* compound acting on diabetic nephropathy. PMC8484574. 2021.
- [42] Wu S, et al. Application of network pharmacology and molecular docking to elucidate the potential mechanism of *Astragalus*-Scorpion against prostate cancer. *Andrologia*. 2021;53(9):e14165.
- [43] Characterization, Stability Assessment, Antioxidant Evaluation and Cell Proliferation Activity of Virgin Coconut Oil-based Nanostructured Lipid Carrier Loaded with *Ficus deltoidea* Extract. 2020.
- [44] Nanostructured lipid carriers as a drug delivery system: A comprehensive review with therapeutic applications. *ScienceDirect*. 2024.
- [45] Plant derived extract loaded nanostructured lipid carriers with enhanced oral delivery for the treatment of acute inflammation. *Sci Rep*. 2025.
- [46] Development of Lipid-Based Nanoscale Delivery Systems for *Enicostemma littorale* Extract: Preparation, Characterization and In Vitro Release. 2026.
- [47] Antibacterial Activity of Aqueous Extracts of *Artemisia* Species Against Some Pathogenic Bacteria. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2017;14(2).
- [48] Antimicrobial Effect of *Artemisia Vulgaris* Essential Oil. 2016.
- [49] In-Silico ADMETox Profiling of Quercetin Derivatives. 2024.
- [50] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7:42717.
- [51] Enhancement of oral bioavailability of quercetin by metabolic inhibitory nanosuspensions compared to conventional nanosuspensions. PMC8218931.
- [52] Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery. PMC10302355. 2023.
- [53] Enhancing oral bioavailability of quercetin using novel Soluplus polymeric micelles. PMC4493852.
- [54] ICH Harmonised Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). International Council for Harmonisation. 2009.
- [55] ICH Harmonised Guideline. Validation of Analytical Procedures Q2(R2). International Council for Harmonisation. 2023.
- [56] U.S. FDA. Botanical Drug Development: Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research. 2016.
- [57] Safety architecture and fail-safe design principles for closed-loop automated insulin dosing (artificial pancreas) systems. *Diabetes Technol Ther / review*. 2022.
- [58] Closed-loop systems for automated hypnotic drug delivery in anaesthesia: safety and performance considerations. *Br J Anaesth (review)*. 2021.
- [59] Toward patient safety in closed-loop medical device systems: a systems-engineering perspective. *IEEE/biomedical engineering review*. 2020.
- [60] Formalized safety envelope and supervisory control architecture for closed-loop anesthesia delivery systems. *ScienceDirect (biomedical control systems)*. 2019.
- [61] Fail-safe, dual-processor redundant architecture for infusion therapy devices in accordance with IEC 60601-1. *Medical device engineering patent/review*. 2020.
- [62] Development of in vitro dissolution testing methods to simulate fed conditions for immediate release oral dosage forms. *AAPS J*. 2020.
- [63] Designing a dynamic dissolution method: a review of biorelevant approaches (FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF) for oral drug products. *J Pharm Sci*. 2021.

Literatür Güncelleme Kaynakları — Bağırsak Sağlığı Eksen

- [G1] Liang H, Tao S, Wang Y, Zhao J, Yan C, Wu Y, Liu N, Qin Y. *Astragalus* polysaccharide: implication for intestinal barrier, anti-inflammation, and animal production. *Frontiers in Nutrition*. 2024;11. DOI: 10.3389/fnut.2024.1364739.
- [G2] Yan W, Luo J, Yu Z, Xu B. A critical review on intestinal mucosal barrier protection effects of dietary polysaccharides. *Food & Function*. 2024;15:481–492. DOI: 10.1039/D3FO03412G.
- [G3] Song Q, Zou J, Li D, Cheng SW, Li KLS, Yang X, Shaw PC, Zuo Z. Gastrointestinal metabolism of *Astragalus*

membranaceous polysaccharides and its related hypoglycemic mechanism based on gut microbial transformation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024;280:135847. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.135847.

[G4] Recent advances in Astragalus polysaccharides: Structural characterization, bioactivities and gut microbiota modulation effects. *Trends in Food Science & Technology*. 2024;153:104707. DOI: 10.1016/j.tifs.2024.104707.

Ek Referans Listesi — ETE Referans Dosyasındaki Özgün Sıra Korunmuştur

References

1. Elmas, Emin Taner, ELMAS's Theory of Thermodynamics": A Scientific Approach for 5th Law of Thermodynamics -A Theoretical Application Example for Medical Thermodynamics. *Op Acc J Bio Sci & Res* 2(1)-2020. DOI: 10.46718/JBGSR.2020.01.000030
2. Emin Taner ELMAS*. Medical Treatment Method of Alzheimer's Disease & Parkinson's Disease by the Help of the Natural Musical Sound of Nây-ı Şerif, Instrument of Ney (Ney: Turkish Reed Flute, Nay). *IJCMCR*. 2024; 42(3): 004 DOI: 10.46998/IJCMCR.2024.42.001039
3. Elmas, Emin Taner (2020) Medical Treatment Method of "Bio-robotic Resonance and Thermodynamical Interaction" with Analogy of "Frequency – Resonance Setting Formation" on the Application of "Algorithm for Smart Drugs Controlled by a Bio-robotic System" developed for the "Treatment of Covid-19, Coronavirus and Virus Infections". *Open Access Journal of Biogeneric Science and Research (BGSR)*, *Op Acc J Bio Sci & Res* 1: 1. DOI: 10.46718/JBGSR.2020.01.000007.
4. Elmas Emin Taner (2020) Scope of Applications for Medical Technique at Science and Engineering, *Open Access Journal of Biogeneric Science and Research (BGSR)*, *Op Acc J Bio Sci & Res* 1: 1. DOI: 10.46718/JBGSR.2020.01.000002.
5. Emin Taner ELMAS (2024) System Design and Development of a Novel Unique Neuro-Physical Medical Treatment Method for SMA-SPINAL MUSCULAR ATROPHIA-Disease and for Similar Neurological Muscle Diseases. *Herculean Res* 4(1):90-97
6. Fevzi Daş, Emin Taner Elmas and İhsan Ömür Bucak, Book Chapter: Innovative Use of Machine Learning-Aided Virtual Reality and Natural Language Processing Technologies in Dyslexia Diagnosis and Treatment Phases; From the Edited Volume *Digital Frontiers - Healthcare, Education, and Society in the Metaverse Era*; (2024) , Written By Fevzi Daş, Emin Taner Elmas and İhsan Ömür Bucak, DOI: 10.5772/intechopen.1006621, IntechOpen Limited, UNITED KINGDOM; indexed in the Book Citation Index in Web of Science™ Core Collection (BKCI)
7. Emin Taner ELMAS (2024) Design of Bionic Eye and Artificial Vision System; a Unique Project "Mobile Bio-Eye-Tronic System". *Herculean Res* 4(1):97-100 <https://dx.doi.org/10.70222/hres23>
8. Emin Taner ELMAS*. Project for "Amphibious Mobile Snow Track Ambulance" for Healthcare System. *Am J Biomed Sci & Res*. 2024 22(4) *AJBSR.MS.ID.002990*, DOI: 10.34297/AJBSR.2024.22.002990
9. Emin T. Elmas, & İhsan Ö. Bucak. (2023). Modeling and Simulation of Smart-Drug Algorithms Through Frequency Modulation for the Treatment of Covid-19 and Similar Viruses. *Global Journal of Research in Medical Sciences*, 3(5), 1–6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10051793>
10. Emin T. E., & İhsan Ömür B. (2024). FM Modulated Smart Drug Algorithm for the treatment of Cancer Cells. In *Global Journal of Research in Medical Sciences* (Vol. 4, Number 1, pp. 1–6). <https://doi.org/10.5281/zenodo.10463529>
11. Emin Taner ELMAS. (2023). Prototype Design, Production and Functioning of a Portable (Movable), Home-Type (Domestic) Hemodialysis Machine (Unit). In *Global Journal of Research in Medical Sciences* (Vol. 3, Number 6, pp. 11–12). <https://doi.org/10.5281/zenodo.10252972>
12. Elmas, Emin Taner (2019) Thermodynamical Balance Associated with Energy Transfer Analysis of the Universe Space as a Pressure Vessel Analogy. *Journal of Applied Sciences*, Redelve International Publications 2019(1): RDAPS- 10002.
13. Elmas, Emin Taner (2017) *Productivity and Organizational Management (The Book)* (Chapter 7): Prospective Characteristics of Contemporary Engineer (By the Approach of Mechanical Engineering) Contribution and Role of the Mechanical Engineer to the Organization Management and Productivity. Machado Carolina, Davim J Paulo (Eds.), DEGRUYTER, Walter de Gruyter GmbH, Berlin / Boston, Spain (ISBN:978-3-11-035545-1)
14. Elmas, Emin Taner (2017) *Prospective Characteristics of Contemporary Engineer (By the Approach of Mechanical Engineering) Contribution and Role of the Mechanical Engineer to the Organization Management and Productivity*. DeGruyter, Germany (DOI 10.1515 / 9783110355796-007)
15. Emin Taner Elmas. Design of Bio-Artificial Liver Organ. *J Biomed Sci Biotech Res*. 2024. 2(3): 1-4. DOI: doi.org/10.61440/JBSBR.2024.v2.12
16. ELMAS, E. T. (2024). Design of Bionic Ear-Cochlear Implant and Artificial Hearing System; a Unique Project "Mobile Bio-Ear-Tronic System". *Journal homepage: https://gjrpublishation.com/gjrms*, 4(02). <http://doi.org/10.5281/zenodo.12751385>
17. Emin Taner ELMAS* and Levent OĞUL. The Effects of Medicine and Music Therapy Practices on Human Health. *IJCMCR*. 2025; 50(2): 003, DOI: 10.46998/IJCMCR.2025.50.001233
18. Emin Taner E, Servet K. (2025). Biomechanical Analysis of Transtibial Prosthesis Designed for Runners. *Biomedical and Clinical Research Journal*, 1(2); DOI: <http://02.2025/BCRJ/007>.

19. Emin Taner ELMAS Yavuz ORUÇ; A Novel Mobile Bio-Eye-Tronic System Based on the Elmas's Thermodynamic Theory for Cataract Disease, Studies in Science of Science, ISSN: 1003-20253, <https://doi.org/10.5281/zenodo.18516267>, Volume 44, Issue 2, 2026
20. ET Elmas and MA Cinibulak (2025) Fundamental Scientific and Technical Issues related with the "Hip Replacement Design and Biomechanical Analysis". Journal of Material Science and Nanotechnology, Matsci Nano J, 2025
21. ELMAS, Emin Taner, & KUNDURACIOĞLU, I. (2025). A Model for Second Law of Thermodynamics, Relationship between Health, Disease, Aging, Death Processes and Consciousness, Nervous System and Time. In Global Journal of Research in Medical Sciences (Vol. 5, Number 2, pp. 1–6). <https://doi.org/10.5281/zenodo.14973559>
22. ELMAS, Emin Taner, & KUNDURACIOĞLU, I. (2025). Metabolic Heat Production with Energy Transfer and Laws of Human Thermodynamics: The Energy Balance of the Human Body. In Global Journal of Research in Medical Sciences (Vol. 5, Number 2, pp. 7–14). <https://doi.org/10.5281/zenodo.14973620>
23. Elmas ET, Kunduracioğlu I (2025) Artificial Heart Design and Biomechanical Analysis. Open Access Journal of Medicine and Healthcare, Research Article 1(1): 01-06.
24. ELMAS, Emin Taner, & KUNDURACIOĞLU, I. (2025). Fundamentals of Human Vision System. In Global Journal of Research in Medical Sciences (Vol. 5, Number 2, pp. 103–117). <https://doi.org/10.5281/zenodo.15078754>
25. ET Elmas (2025) Kitchen Hood Design & Manufacturing Project 3D Modeling, Engineering Calculations, and Technical Drawings for Igdir University Medico Social Building Dining Hall". Matsci Nano J 1(1): 102.
26. Emin Taner ELMAS, İsmail KUNDURACIOĞLU. Signal Transduction System in Neurons. International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences. 2025;3(1): 26-35.
27. Emin Taner ELMAS, İsmail KUNDURACIOĞLU. An Introduction to Sound and Sound Perception System for Human Ear. International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences. 2025;3(1): 36-49.
28. Emin Taner ELMAS, İsmail KUNDURACIOĞLU. Medical Structure of the Human Respiratory System. International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences. 2025;3(1): 50-63.
29. Emin Taner ELMAS, İsmail KUNDURACIOĞLU. Medical Structure and Hemodynamics of the Human Circulatory System. International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences. 2025;3(1): 64-81.
30. Emin Taner ELMAS and İsmail KUNDURACIOĞLU. General Aspects of Advanced Biomechanics. Biomed J Sci & Tech Res 61(5)-2025. BJSTR. MS.ID.009658.
31. Emin Taner Elmas and İsmail KUNDURACIOĞLU. Conservation Laws and the Main Physical Parameters for Advanced Biomechanics. Biomed J Sci & Tech Res 61(5)-2025. BJSTR. MS.ID.009659.
32. Emin. T. Elmas, M. Şimşek (2025). Bionic Prosthetic Robotic Artificial Hand Design and Biomechanics Analysis. Journal of Medical Discoveries. RPC Publishers. 2(1); DOI: <https://www.doi.org/rpc/2025/rpc.jmd/00311>
33. ELMAS ET (2025) Prosthetics, Artificial Limbs, Implants and Their Biomedical Applications. J Surg 10: 11365 DOI:10.29011/2575-9760.011365
34. ELMAS ET (2025) An Introduction to Electrophysical Properties of the Human Heart. J Surg 10: 11364 DOI: 10.29011/2575-9760.011364
35. Elmas, E.T. (2025). A Brief Information about Cataract Operation. European Journal of Science and Modern Technologies, 1(2), 61-66. [https://doi.org/10.59324/ejsmt.2025.1\(2\).05](https://doi.org/10.59324/ejsmt.2025.1(2).05)
36. ELMAS, Emin Taner. (2025). A Brief Information about Blood Sugar and Diabetes Management. In ICON Journal of Applied Medical Sciences (Vol. 1, Number 1, pp. 1–5). <https://doi.org/10.5281/zenodo.15870465>
37. Emin Taner Elmas, İsmail Kunduracioglu. An Introduction to the Medical Body Mechanics and Human Muscles. Journal of Medical and Clinical Case Reports 2(1). <https://doi.org/10.61615/JMCCR/2025/APRIL027140418>
38. Emin TE, İsmail K (2025) Elastomechanics Fundamentals for Bones and Fractures. Ann Biotech & Biomed Sci 1(1): 1-12.
39. Emin Taner ELMAS, Yavuz ORUC, "An Alternative Non-Surgical Cataract Treatment Method in Medicine and Ophthalmology; "Medi-Ultrasound Eye-Tronic Method"", Universal Library of Medical and Health Sciences, 2025; 3(3): 01-07. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2025.0303001>.
40. Emin Taner ELMAS. System Design and Development of a Novel Unique Neuro-Physical Medical Treatment Method for SMA- Spinal Muscular Atrophy Disease and for Similar Neurological Muscle Diseases. Collect J Neurol. 2024; 1: ART0037. <https://doi.org/10.70107/collectjneuro-art0037>
41. Emin Taner ELMAS. Design of Bionic Eye and Artificial Vision System; a Unique Project "Mobile Bio-EyeTronic System". Collect J Robotics AI. 2024; 1: ART0038. <https://doi.org/10.70107/collectjroboticsai-art0038>
42. Elmas, Emin Taner (2025) Productivity and Organizational Management; Management Tools, Human Resource Management, Contemporary Engineers (The Book), 2nd Edition; (Chapter 8): Prospective Characteristics of Contemporary Engineer (By the Approach of Mechanical Engineering) Contribution and Role of the Mechanical Engineer to the Organization Management and Productivity. Machado Carolina, Davim J Paulo (Eds.), DEGRUYTER, Walter de Gruyter GmbH, Berlin / Boston, (ISBN:978-3-11-914732-3)
43. Elmas, Emin Taner (2025) Prospective Characteristics of Contemporary Engineer (By the Approach of Mechanical Engineering) Contribution and Role of the Mechanical Engineer to the Organization Management and Productivity). 2nd Edition, DeGruyter, Germany (DOI 10.1515 / 9783112206775-008)

44. Emin. T. Elmas, M. Şimşek (2025). Bionic Prosthetic Robotic Artificial Hand Design and Biomechanics Analysis. *Journal of Medical Discoveries*. RPC Publishers. 2(1); DOI: <https://www.doi.org/rpc/2025/rpc.jmd/00311s>
45. Emin Taner ELMAS and Servet KAYA. The Effect of Eye and Vision on the Body's Balance System. *Biomed J Sci & Tech Res* 61(5)-2025. BJSTR. MS.ID.009660.
46. Emin Taner ELMAS, Murat SIMSEK, "A Novel Unique Neuro-Physical Medical Treatment Method for SMA – Spinal Muscular Atrophy Disease, Paralyzed Patients, ALS patients, MPS, SSPE, DMD Patients and for Similar Neurological Muscle Diseases", *Universal Library of Medical and Health Sciences*, 2025; 3(3): 32-52. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2025.0303005>.
47. Emin Taner ELMAS, Thermodynamic and Mathematical Model of Human Brain for Neurodegenerative Diseases; Alzheimer's Disease (AD) Parkinson's Disease (PD) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) *International Journal of Science, Engineering and Technology*, 2026, 14:1
48. Emin Taner ELMAS, The Exploration of Alzheimer's Disease, along with other Neurodegenerative Disorders like Parkinson's and ALS, through the lens of Thermodynamics and Physical Sciences involves conducting a Thermodynamic Analysis of Alzheimer's including the Potential Connections between Treatment methods and the Therapeutic Effects of Musical Sound Frequencies produced by instruments such as the Nây-ı Şerif, Instrument of Ney (Ney: Turkish Reed Flute, Nay) and others, *Gongcheng Kexue Xuebao* || Volume 11, No.02, 2026 || ISSN 2095-9389
49. Emin Taner Elmas (2025) "Applied Medi-Brain Energy-Tronic Treatment Method" for the Medical Treatments of SMA – Spinal Muscular Atrophy Disease, Paralyzed Patients, ALS Patients, MPS, SSPE, DMD Patients with the Biomechanical Analysis of Bionic Prosthetic Robotic Artificial Hand Design. *Journal of Engineering and Applied Sciences Technology*. SRC/JEAST-469. DOI: [doi.org/10.47363/JEAST/2025\(7\)335](https://doi.org/10.47363/JEAST/2025(7)335)
50. ELMAS, E. T. (2026). Scientific and Technical Introduction to - "Applied Medi-Brain Energy-Tronic Treatment Method"- which is a Novel and Unique Physiological, Neuroengineering and Neuroscientific Medical Treatment Method for SMA – Spinal Muscular Atrophy Disease, Paralyzed Patients, ALS patients, MPS, SSPE, DMD Patients and Other Similar Neurological Diseases. *J Psychol Neurosci*; 8(1):1-19. DOI: <https://doi.org/10.47485/2693-2490.1144>
51. ELMAS, E. T. (2026). Thermodynamics and Energy Transfer in Medicine Applications with Archaeomusicology and Music Therapy, *Studies in Science of Science* | ISSN:1003-205, <https://doi.org/10.5281/zenodo.18130664>, Volume 44, Issue 1, 2026
52. Emin Taner ELMAS and Ibrahim DAĞ, (2026), The Study of Alzheimer's Disease and Similar Neurodegenerative Diseases such as Parkinson's and ALS within the Framework of Thermodynamics and Physical Sciences, Presentation of a Thermodynamic Analysis of Alzheimer's Disease, and Investigation of How Treatment Can Be Related to the Musical Sound Frequencies Produced by the Ney and Other Instruments (The study of Alzheimer's Disease and similar neurodegenerative diseases such as Parkinson's and ALS within the framework of Thermodynamics and Physical Sciences, the presentation of a thermodynamic analysis of Alzheimer's Disease, and the investigation of how the treatment can be related to the musical sound frequencies produced by the ney and other instruments); *Studies in Science of Science* | ISSN:1003-2053 <https://sciencejournal.re/> | Volume 44, Issue 1, 2026, <https://doi.org/10.5281/zenodo.18302960>
53. Emin Taner ELMAS, (2026), Evaluation and Analysis of Medical Technique Application Areas in Science and Engineering from the Perspective of the Turkish Economy, *Journal of Xidian University* <https://doi.org/10.5281/Zenodo.18276829> ISSN No:1001-2400, VOLUME 20, ISSUE 1
54. Emin Taner ELMAS (2026). Thermodynamic Energy Transfer Modeling of Neurodegeneration with the ELMAS's Theory of Thermodynamics which is the Main Scientific Approach for 5th Law of Thermodynamics. *Research Paper*, 8(3), 1-22. <https://doi.org/10.5281/Zenodo.19325343>
55. Editor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet Beyzade Demirpolat, Author: Emin Taner Elmas - Next-Generation Technologies in Mechanical Engineering: 4.
56. Editor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet Beyzade Demirpolat, Author: Emin Taner Elmas - Next-Generation Technologies in Mechanical Engineering: 5.
57. Emin Taner ELMAS. Multifaceted Holistic Medical Health Engineering Combined with Science and Art. *International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences*. 2026; 4(1): 91-102.
58. Emin Taner ELMAS, *Kitap: Bilim ve Sanat ile Çok Yönlü Bütüncül Yaklaşım*, ISBN: 978-625-382-263-7, E-ISBN: 978-625-382-264-4, DOI: 10.54637/vizetek.9786253822644, 2026, Vizetek Yayıncılık, Ankara
59. Emin Taner Elmas (2026) Cancer Medical Treatment in Conjunction with the ELMAS's Theory of Thermodynamics which is the Main Scientific Approach for 5th Law of Thermodynamics. *Journal of Nanosciences Research & Reports*. SRC/JNSRR-228. DOI: [doi.org/10.47363/JNSRR/2026\(8\)186](https://doi.org/10.47363/JNSRR/2026(8)186)
60. Emin Taner Elmas (2026) Adaptation of AI Simulation Integrated Artificial Heart and Cardiology Applications with ELMAS's Theory of Thermodynamics, which is the Main Scientific Approach to the 5th Law of Thermodynamics. *J of Card Vas Insights* 2(2), 01-14. WMJ/JCVI-117

61. Emin Taner Elmas (2026) Adaptation of AI Simulation Integrated Artificial Heart and Cardiology Applications with ELMAS's Theory of Thermodynamics, which is the Main Scientific Approach to the 5th Law of Thermodynamics. *J of Card Vas Insights* 2(2), 01-14. WMJ/JCVI-117
62. Emin Taner Elmas (2026) "Medical Heat Pipes" - "Heat Pipe Applications in Medical Technique" on the Basis of "Elmas's Theory of Thermodynamics and 5th Law of Thermodynamics. *Journal of Engineering and Applied Sciences Technology*. SRC/JEAST-486. DOI: doi.org/10.47363/JEAST/2026(8)352
63. Traditional Diagnostic Methods of Alzheimer's Disease and Evaluation of Alzheimer's Diagnosis with Blood Tests. *International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences*. 2026; 4(1): 133-146.
64. Emin Taner ELMAS, *SCIENCE AND ART with a Multifaceted and Multidisciplinary Holistic Approach*, 2026, Vizetek Yayıncılık, Ankara, ISBN: 978-625-382-284-2, E-ISBN: 978-625-382-285-9, DOI: 10.54637/vizetek.9786253822859, Book
65. Emin Taner Elmas (2026) ELMAS's "Energy-Tronic Medical Treatment Methods" based on the principles of Biomechanics and Neuro-Physics in connection with the Applications of BCI Brain-Computer Interface for Modeling of Neurological Diseases. *J. of Adv Clin Neu Res* 2(2), 01-17. WMJ/JACNR-120
66. ELMAS, E. T. (2026). DBS - Deep Brain Stimulation Application for Parkinson's Disease on the basis of ELMAS's EnergyTronic System. *J Sur & Surgic Proce.*,4(2):1-11. DOI: <https://doi.org/10.47485/3069-8154.1031>
67. ELMAS, E. T. (2026). Engineering-Based Technological Transformation in Dentistry and Endodontics and its Impact on Türkiye's Competitiveness in the Health Tourism Market. *International Journal of Medical Science and Dental Health*, 12(04), 109-122. <https://doi.org/10.55640/ijmsdh-12-04-14>
68. Emin Taner ELMAS. (2026) "Application of ELMAS's Theory of Thermodynamics & 5th Law of Thermodynamics for Design and Optimization of ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) Machine and Life Support Units ." *International Journal of Clinical Case Reports and Clinical Reviews* 1(1). Doi: <https://doi.org/IJCCRCR.RW.26.002>
69. Emin Taner ELMAS. Diagnosis and Treatment of Internal Bleeding with "Medical Thermodynamics" which is the "Medicine of the Future". *Biomed J Sci & Tech Res* 65(3)-2026. BJSTR. MS.ID.010192.
70. Emin Taner ELMAS. Design and Optimization of Mobile ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) Machine and Life Support Units. *International Journal of Research in Medical and Clinical Sciences*. 2026; 4(1): 156-166.
71. Emin Taner ELMAS, "-Pancreatic Cancer Diagnosis and Medical Teatment- "ELMAS Medi-Bio-Energy Tronic" Medical Device System Design Study for Pancreatic Cancer Diagnosis Working on the Principle of "ELMAS's Theory of Thermodynamics" and "5th Law of Thermodynamics" in Connection with Medical Teatment by FM Modulated Bio-Robotic Resonance and Thermodynamical Interaction", *Universal Library of Medical and Health Sciences*, 2026; 4(2): 21-44. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2026.0402004>.
72. Emin Taner ELMAS., et al. AI-Enabled Bionic Eye and Artificial Vision System "AI – Enabled Mobile Bio-Eye-Tronic System" Based on the Scientific Framework of "Elmas's Theory of Thermodynamics" (2026): 02-26.
73. Dr. Emin Taner ELMAS, Artificial Blood Model & Ideal "Super Blood" Model (Optimized Homeostasis) with "ELMAS's Theory of Thermodynamics and 5 th Law of Thermodynamics including Hemodynamic Principles. *Jour of Clin Cas Rep, Med Imag and Heal Sci* 14 (4)-2026.
74. Emin Taner ELMAS. Application of "ELMAS's Theory of Thermodynamics" & the "Fifth Law of Thermodynamics" Approach with "Bio-Robotic Resonance and Thermodynamic Interaction Method" for the Medical Diagnosis and Treatment of Colon Cancer (Colorectal Cancer). *AJMCRR*. 2026; 5(5): 1-25.
75. Emin Taner Elmas. Life Support Units including ECMO Machine, Artificial Kidney (Dialysis), Artificial Liver, Artifical Pancreas, Artificial Lung (Advanced Oxygenator) Applications under a single ELMAS's Operating System with Integrated Life Support Software "Central Homeostasis Processor". *J Recent Adv Nanomed & Nanotech*. 2026; 2(1): 555578.
76. Emin Taner ELMAS, "Engineering Design and Operational Analysis of Cardiopulmonary Bypass (CPB) Machines with the 5th Law of Thermodynamics and ELMAS's Theory of Thermodynamics", *Universal Library of Medical and Health Sciences*, 2026; 4(3): 52-62. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2026.0403003>.
77. Emin Taner ELMAS, "Designing a Next-Generation Smart Artificial Cornea from the Perspective of Bio-Robotic Resonance and Medical Thermodynamics: A Multidisciplinary Engineering Approach", *Universal Library of Medical and Health Sciences*, 2026; 4(2): 45-57. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2026.0402005>.
78. Emin Taner Elmas (2026) Technical Design Study of a Mobile Portable (Movable), Home-Type (Domestic) Hemodialysis Machine Working as an Artificial Kidney. *Journal of Internal Medicine Research & Reports*. SRC/JIMRR-171. DOI: doi.org/10.47363/JIMRR/2026(5)155
79. ELMAS, E. T. (2026) The Relationship and Treatment of Autoimmune Diseases, Particularly Thyroid Diseases, with Stress: Bio-robotic Resonance and Thermodynamical Interaction with Analogy of Frequency-Resonance Setting Formation Method and the Use of the 5th Law of Thermodynamics within the Scope of ELMAS's Theory of Thermodynamics and ELMAS's Equation. *J Psychol Neurosci*; 8(3):1-20.
80. ELMAS, Emin Taner. (2026). Scientific, Technical and Economic Analysis and Feasibility Study of a Domestic Medical Factory that will Design and Manufacture Intensive Care Life Support Units, Medical Devices and Machinery Using Domestic and National Resources. In *INSR Journal of Mathematics, Science and Technology Education* (Vol. 2, Number 6, pp. 1–23). <https://doi.org/10.5281/zenodo.20690647>

81. Elmas, E. T. (2026). ELMAS thermodynamic theory and FM-modulated biorobotic resonance approach for the early diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Frontiers in Research*, 6(3), 186–203.
<https://doi.org/10.71350/30624533144>
82. Emin Taner Elmas; Modern Approaches in Engineering, Book Chapter 5: –“Elmas's Theory of Thermodynamics” and “The 5th Law of Thermodynamics” Based Diagnosis and Medical Treatment of Pancreatic Cancer – Part 1: (“Elmas Medi-Bio-Energy Tronic” Medical Device System Design Study: Methodological System Design for Medical Treatment Linked to FM-Modulated Bio-Robotic Resonance and Thermodynamic Interaction, Based on the Principles of “Elmas's Theory of Thermodynamics” and “The 5th Law of Thermodynamics,” for Pancreatic Cancer Diagnosis), 2026, Vizetek Publishing, Ankara, E-ISBN: 978-625-382-319-1, DOI: 10.54637/Vizetek.9786253823191, Editor: Assoc. Prof. Dr. Emre Arabacı
83. Emin Taner Elmas; Modern Approaches in Engineering, Book Chapter 6: –“Elmas's Theory of Thermodynamics” and “The 5th Law of Thermodynamics” Based Diagnosis and Medical Treatment of Pancreatic Cancer – Part 2: (“Elmas Medi-Bio-Energy Tronic” Medical Device System Design Study: Methodological System Design for Medical Treatment Linked to FM-Modulated Bio-Robotic Resonance and Thermodynamic Interaction, Based on the Principles of “Elmas's Theory of Thermodynamics” and “The 5th Law of Thermodynamics,” for Pancreatic Cancer Diagnosis, with Artificial Intelligence Integration), 2026, Vizetek Publishing, Ankara, E-ISBN: 978-625-382-319-1, DOI: 10.54637/Vizetek.9786253823191, Editor: Assoc. Prof. Dr. Emre Arabacı
84. Emin Taner Elmas; International Research in the Field of Mechanical Engineering-V; Book Chapter: "Elmas's Theory of Thermodynamics and Hemodynamics the 5th Law of Thermodynamics within Hemodynamic Principles," Together with the Artificial Blood Model and the Ideal "Super Blood" Model (Optimized Homeostasis), 2026, Eğitim Publishing House, Isbn: 978-625-8824-24-7 E-Isbn: 978-625-8824-25-4, Editor: Prof. Dr. Murat Makaracı
85. Emin Taner Elmas; International Research in the Field of Mechanical Engineering-V; Book Chapter, Innovative Medical Technique Applications in Mechanical Engineering Using "Mechanical Rehabilitation" and "Bionic Artificial Organs", 2026, Eğitim Publishing House, Isbn: 978-625-8824-24-7 E-Isbn: 978-625-8824-25-4, Editor: Prof. Dr. Murat Makaracı
86. Emin Taner ELMAS, "Closed-Loop Feedback Bio-Robotic Resonance Method and FM Modulated Smart Drug Algorithm Based on the 5th Law of Thermodynamics in Glioblastoma - Brain Cancer - Treatment", 10.43681/Limite.2026.V16I6.72701, Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 7, 2026
87. Elmas, E. T., & Akçin, F. (2026). Early Detection and Targeted Treatment of Colorectal Cancer Using an ELMAS-Based, AI- and Nanotechnology-Assisted Multilayer Smart Drug System. *Advanced Research Journal*, 13(4), 10–50.
<https://doi.org/10.71350/30621925123>
88. Emin Taner ELMAS, ELMAS's Theory of Medical Thermodynamics and the Fifth Law of Thermodynamics Based Closed-Loop Feedback Bio-Robotic Resonance Method and FM Modulated Smart Drug Algorithm in Glioblastoma - Brain Cancer Treatment, *Limite Journal* | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 7 2026
89. Elmas, E. T., & Akçin, F. (2026). From Wearable Sensing to Digital Twins: A Critical Narrative Review and Design Framework for Artificial Intelligence-Enabled Early Detection, Telemonitoring, and Risk Stratification in Pulmonary Hypertension. *Cardiology and Angiology: An International Journal*, 15(3), 110–135.
<https://doi.org/10.9734/ca/2026/v15i3558>
90. ELMAS, Emin Taner. (2026). Scientific, Technical and Economic Analysis and Feasibility Study of a Domestic Medical Factory that will Design and Manufacture Intensive Care Life Support Units, Medical Devices and Machinery Using Domestic and National Resources. In *INSR Journal of Mathematics, Science and Technology Education* (Vol. 2, Number 6, pp. 1–23). <https://doi.org/10.5281/zenodo.20690647>
91. Emin Taner ELMAS, Melahat BATU AĞIRKAYA, Scientific, Technical, and Economic Analysis and Feasibility Study of a Domestic Medical Factory to Design and Manufacture Intensive Care Life Support Units, Medical Devices, and Machines Using Domestic and National Resources, (A comprehensive scientific, technical, and economic analysis and feasibility study on the establishment of a domestic medical factory focused on designing and manufacturing intensive care life support units, alongside other medical devices and machinery utilizing national resources and domestic capabilities), *Limite Journal* | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 8 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I8.72801
92. Emin Taner ELMAS, Feyyaz AKÇİN, "Combined Smart Gastric Capsule -1": Extraction of Active Ingredients from Iğdır Thyme and Iğdır Licorice — Plants Grown in Iğdır Province — via Supercritical CO₂ Extraction, and Production of Domestic and National Smart Drugs for Gastric Ulcers and Helicobacter Pylori (H. pylori): Literature-Based Scientific Rationale and Proposed R&D Methodology, "Combined Smart Gastric Capsule": Extraction of Active Ingredients from Iğdır Thyme and Iğdır Licorice Plants Grown in Iğdır Province via Supercritical CO₂ Extraction and Production of Domestic and National Smart Drugs for Gastric Ulcers and Helicobacter Pylori (H. pylori): Literature-Based Scientific Rational and Proposed R&D Methodology, *Journal of Systems Engineering and Electronics* (ISSN NO: 1671-1793) Volume 36 ISSUE 7 2026, DOI:20.14118.jsee.2026.V36I7.2486

93. Emin Taner ELMAS, Feyyaz AKÇİN, Biyotik Biyo-yapay Akciğer Modelinin Tasarımı, Mühendisliği ve Üretimi: ELMAS'ın Termodinamik Kanser Teorisi ile Termodinamiğin Beşinci Yasası, Biyorobotik/Alan Tabanlı Tedavi ve Canlı Doku Akciğer Mühendisliğini Kapsayan Entegre Bir Araştırma Çerçevesi, (Design, Engineering, and Manufacturing of a Bionic Bioartificial Lung Model: An Integrated Framework Research Spanning ELMAS's Thermodynamic Cancer Theory together with Fifth Law of Thermodynamics, Biorobotic/Field-Based Treatment, and Living-Tissue Lung Engineering), Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 8 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I8.72803
94. Emin Taner ELMAS, Feyyaz AKÇİN, Yapay Zekâ Destekli Süperkritik CO₂ Ekstraksiyonu, Karşılaştırmalı Fitokimyasal Karakterizasyon ve Alzheimer Hastalığı için Safran (*Crocus sativus* L.) Biyoaktiflerinin Nanomühendislik Temelli Akıllı İlaç Salım Sistemleri (Artificial Intelligence-Guided Supercritical CO₂ Extraction, Comparative Phytochemical Characterization and Nanoengineered Smart Drug Delivery of Saffron (*Crocus sativus* L.) Bioactives for Alzheimer's Disease), Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 8 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I8.72804
95. Elmas, E. T., & Dağ, İ. (2026). Termal ve Akışkan Bilimleri Açısından Alzheimer Hastalığının NavierStokes Denklemleri İle Modellenmesi, Erken Teşhis ve Tedavi Yaklaşımları. In INSR Journal of Multidisciplinary Studies (Vol. 2, Number 8, pp. 34–47). <https://doi.org/10.5281/zenodo.22099444>
96. Elmas ET, The integration of “ELMAS's Theory of Thermodynamics” and “5th Law of Thermodynamics” into ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) Machine Design and Validation. J Med Clin Case Stu. 2026;2(1):1-9.
97. E T ELMAS (2026). Türk Halk Müziği İcracılığında “ELMAS Modeli” ve “ELMAS Ekolü”: Emin Taner Elmas'ın Ses, Tavrı ve Akort Metodolojisine Disiplinlerarası Bir Yaklaşım ve Karpal Tünel Sendromu. OS Publications. 2026 August; 4(3): 194-206.
98. Emin Taner ELMAS, Mathematical Formulation of ELMAS's Theory of Thermodynamics and the Fifth Law in Medical Thermodynamic Applications, Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 9 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I9.72906
99. Emin Taner ELMAS, ELMAS'ın Termodinamik Teorisi ve Termodinamiğin Beşinci Yasası Işığında FM Modüle Edilmiş Biyo-Robotik Rezonans ve Termodinamik Etkileşim Metodunun Matematiksel Formülasyonu ile Diferansiyel Denklemi, Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 9 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I9.72907
100. Emin Taner ELMAS, Mathematical Formulation and Differential Equation of FM Modulated Bio-Robotic Resonance and Thermodynamic Interaction Method in Light of ELMAS's Thermodynamic Theory and the Fifth Law of Thermodynamics, Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 9 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I9.72908
101. Emin Taner ELMAS, “Comprehensive Thermodynamic Re-evaluation of Ebola Virus Pathogenesis: Interdisciplinary Mechanistic Solutions via the ELMAS's Theory of Thermodynamics and the 5th Law of Thermodynamics”, Universal Library of Medical and Health Sciences, 2026; 4(3): 106-116. DOI: <https://doi.org/10.70315/uloap.ulmhs.2026.0403009>.
102. Emin Taner Elmas (2026) Application of Elmas's Theory of Thermodynamics and Vectorial Multiphase Flow Dynamics to Optimize Heat Recovery and Fluid Management in Petroleum and Natural Gas Pipelines. Journal of Oil, Petroleum and Natural Gas Research SRC-JOPNGR-127. DOI: [doi.org/10.47363/JOPNGR/2026\(3\)127](https://doi.org/10.47363/JOPNGR/2026(3)127)
103. Emin Taner ELMAS, "Kuantum Mekanik ve Kuantum Termodinamik Temelli Akıllı Tıp Tekniği Sistem Tasarımı: ELMAS'ın Termodinamik Teorisi, 5. Yasa ve FM Biyorobotik Rezonans Entegrasyonu ile Kanser Tedavisi", (Smart Medical Technique System Design Based on Quantum Mechanics and Quantum Thermodynamics: Cancer Treatment via ELMAS Thermodynamic Theory, the 5th Law, and FM Biorobotic Resonance Integration), Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 9 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I9.72910
104. Emin Taner ELMAS, Feyyaz AKÇİN, Iğdır Florasına Özgü Civanperçemi (*Achillea millefolium*) ve Yaban Nanesi (*Mentha longifolia*) Türlerinin Mikroklima-Bağımlı Fitokimyasal ve Biyolojik Karakterizasyonu ile Distal Gastrointestinal/Anorektal Hedefli Akıllı Salım Platformuna Entegrasyonu, Microclimate-Dependent Phytochemical and Biological Characterization of Yarrow (*Achillea millefolium*) and Wild Mint (*Mentha longifolia*) from the Iğdır Flora and Their Integration into a Distal Gastrointestinal/Anorectal-Targeted Smart Release Platform, Limite Journal | ISSN:1888-4067/E-ISSN:2253-7929, Volume 16 Issue 9 2026, DOI: 10.43681/Limite.2026.V16I9.72909