

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar II

Editör

Cem YAMALI



© Copyright 2023

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi AŞ'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-399-374-0	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Eczacılıkta Güncel Araştırmalar II	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Cem YAMALI ORCID iD: 0000-0002-4833-7900	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED072000
	DOI
	10.37609/akya.2809

Kütüphane Kimlik Kartı

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar II / editör : Cem Yamalı.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2023.
209 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253993740
1. Eczacılık.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi AŞ

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2700’ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 FARMASÖTİK TEKNOLOJİ

Bölüm 1	Vegan Kozmetikler 1
	<i>Zeliha ŞIK</i>
	<i>Emrah ÖZAKAR</i>
	<i>Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR</i>
Bölüm 2	Oküler İnsertlere Genel Bir Bakış 11
	<i>Heybet Kerem POLAT</i>
	<i>Eren AYTEKİN</i>
Bölüm 3	Bir Polimer Olarak İpek ve İpek Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemler..... 23
	<i>Heybet Kerem POLAT</i>
Bölüm 4	Fitofarmasötikler: Güncel Kullanımları ve Dozaj Şekilleri..... 35
	<i>Buket YÜKSEL</i>
	<i>Emrah ÖZAKAR</i>
	<i>Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR</i>

KISIM 2 ANALİTİK KİMYA - FARMAKOĞNOZİ

Bölüm 5	Rat Karaciğer Dokusunda Retinol (Vitamin A) Ve A-Tokoferolün (Vitamin E) Floresans Dedektörlü Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi (Uplc-Fd) ile Eş Zamanlı Miktar Analizi 55
	<i>Metin ÇAPA</i>
	<i>Yücel KADIOĞLU</i>
	<i>Elif ÇADIRCI</i>
Bölüm 6	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Terapötik İlaç Düzeyi İzleminde LC-MS/MS Yöntemleri 67
	<i>Aykut KUL</i>
Bölüm 7	Ticari <i>Thymus Vulgaris</i> L. Uçucu Yağının Antioksidan Kapasitesinin Spektrofotometrik Yöntemle Analizi..... 81
	<i>Israa YOUSIF</i>
	<i>Seçil KARAHÜSEYİN</i>
	<i>Merve NENİ</i>

İçindekiler

Bölüm 8	Ticari <i>Citrus Sinensis</i> (L.) Osbeck Uçucu Yağının Antioksidan Kapasitesinin Spektrofotometrik Yöntemle Analizi	99
	<i>Birkan Can DEMİRHAN</i>	
	<i>Seçil KARAHÜSEYİN</i>	
	<i>Merve NENNİ</i>	
Bölüm 9	Bitkiler Işığında Depresyon	119
	<i>Ayşe CİVAŞ</i>	

KISIM 3 FARMASÖTİK KİMYA

Bölüm 10	Alzheimer Hastalığına Karşı İlaç Keşfinde Nitrojen Bileşiklerinin Rolü .	133
	<i>Mehtap TUĞRAK SAKARYA</i>	

KISIM 4 MİKROBİYOLOJİ

Bölüm 11	Antibiyotik Direncini Aşma Yaklaşımları: Dışarı Akış Pompası İnhibitörlerinin Sıradışı Potansiyeli ve Terapötik Uygulamalarının Derinlemesine İncelenmesi.....	155
	<i>Bayram ALPARSLAN</i>	

KISIM 5 TOKSİKOLOJİ

Bölüm 12	Asit İçerikli Ev İçi Kimyasal Maddelerle Meydana Gelen Zehirlenmeler ve Tedavi Uygulamaları	179
	<i>Nebahat DURMAZ</i>	
	<i>Gizem YILDIZTEKİN</i>	

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Bayram ALPARSLAN
Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Eren AYTEKİN
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD

Öğr. Gör. Ayşe CİVAŞ
İğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek
Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Metin ÇAPA
Tokat Gaziosmanpaşa Üniv. Eczacılık Fakültesi

Eczacı Birkan Can DEMİRHAN
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya AD

Öğr. Gör. Nebahat DURMAZ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi,
Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü

Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU
Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Analitik Kimya AD

Arş. Gör. Dr. Seçil KARAHÜSEYİN
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi AD

Öğr. Gör. Dr. Aykut KUL
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Analitik Kimya AD

Dr. Öğr. Üyesi Merve NENNİ
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya AD

Doç. Dr. Emrah ÖZAKAR
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji AD

Doç. Dr. Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji AD

Dr. Ecz Heybet Kerem POLAT
Türkiye Cumhuriyeti İlaç ve Tıbbi Cihaz
Kurumu

Doç. Dr. Mehtap TUĞRAK SAKARYA
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Kimya AD

Zeliha ŞIK
Eczacı

Dr. Öğr. Üyesi Gizem YILDIZTEKİN
Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD

Eczacı Israa YOUSIF
Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya AD

Buket YÜKSEL
Eczacı

KISIM 1

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ



Bölüm 1

VEGAN KOZMETİKLER

“Başka canlılara zarar vermeden de güzelleşmek mümkündür.”

Zeliha ŞIK¹

Emrah ÖZAKAR²

Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR³

1. GİRİŞ

Vegan kozmetikler, içeriğinde hayvansal bileşen ya da dolaylı olarak hayvanlardan elde edilmiş herhangi bir bileşen içermeyen ve hayvanlar üzerinde test edilmemiş, güzel ve sağlıklı görünmeyi sağlayan bakım ürünleridir. Vegan kişilerin sadece beslenme biçiminde değil, hayatının diğer alanlarında da hayvanlara zarar vermeme ilkesini benimsemeleri sonucu vegan kozmetik kavramı ortaya çıkmıştır ve her geçen gün kullanıcı kitlesi artmaktadır. Üretiminde hayvansal içerik kullanılmadığına ve hayvanlar üzerinde denenmediğine dair sertifikalara ve logolara sahip olsalar bile tüketicilerin vegan kozmetiklerin içerik listesine de göz gezdirerek hayvansal hiçbir içeriğin kullanılmadığından emin olması önerilmektedir. Bu bölüm kozmetik ürünler, hayvan deneyleri, veganlık, kozmetik ürünlerde veganlık, vegan kozmetiklerde kullanılmaması gereken hayvansal içerikler ve bunların yerine kullanılabilecek alternatif içerikler hakkında bilgi vermek ve vegan kozmetiklerin geleceğine dikkat çekmek adına hazırlanmıştır.

2. KOZMETİK ÜRÜNLER

İlk çağlardan bu yana insanlar çekici, güzel ve sağlıklı görünmeye ihtiyaç duymaktadır. Bu ihtiyaçlar doğrultusunda çeşitli ürünler üretilmekte ve kullanılmaktadır. Bu ürünlere “Kozmetik Ürün” adı verilmektedir. Kozmetik

¹ Eczacı, zeliha9650@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-4577-9220

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, emrahozakar@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7443-208X

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, rukiyeso@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2972-8084

sorun çevreyi korumaya yönelik sorumluluk alan bireylerde vegan ve vejetaryen kozmetik ürünlere olan ilginin artmasına neden olmuştur (43).

Sonuç olarak, kozmetik ürünlere hayvansal ya da dolaylı olarak hayvanlardan elde edilmiş kozmetik içeriklerinin yerine bitkisel ve sentetik alternatifleri kullanılabilir. Hayvan deneylerinin yerine ise *in-vitro* deneyler yapılabilir; gelecekte ise bilgisayar simülasyonlarının, yapay zekânın, biyosimülatörlerin kullanılabileceği öngörülmektedir. Hayvan hakları konusu tüm ülkelerde gelişmekte olan bir konudur. Bu bilgiler göz önüne alındığında görülmektedir ki vegan kozmetik ürünlere olan talep günden güne artmaktadır ve vegan kozmetik piyasası güncel piyasada büyüyen bir hacme sahiptir. Başka canlılara zarar vermeden de güzelleşmek mümkündür. Bu noktada tüketicilerin üzerine düşen hayvanların da acı hissedebildiğini unutmamak ve tercihlerini buna göre yapmaktır.

KAYNAKÇA

1. Çomoğlu T. Kozmetikler. Marmara Pharmaceutical Journal; 2012;16(1): 1-8. doi: 10.12991/201216414
2. Kocaöz S, Eroğlu K. Kozmetik ürünler ve kadın sağlığı. TAF Preventive Medicine Bulletin; 2014;13(5): 413-420. doi: 10.5455/pmb1-1369226059
3. Özden S, Saygılı M, Sütütemiz, N. Kozmetik ürünlerin tüketiminde sağlık bilincinin rolü. XI IBANESS Congress Series – Tekirdag / Turkey, 2019; 791-802.
4. İde T. Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri. Ankara: Medipres Yayınları; 2003.
5. Regan T. The Case for Animal Rights. In: Ethics, Humans and Other Animals. Routledge; 2013. p. 179-188.
6. Yaşar A, Yerlikaya, H. Dünyada ve Türkiye’de hayvan haklarının tarihsel gelişimi. Veteriner Bilimleri Dergisi; 2004;20(4): 39-46.
7. Urban K, Giesey R, Delost, G. A guide to informed skincare: The meaning of clean, natural, organic, vegan, and cruelty-free. Journal of Drugs in Dermatology; 2022;21(9): 1012-1013. doi: 10.36849/JDD.6795
8. Sumida E, Hirota A, Kuwaba K, et al. The effect of oral ingestion of collagen peptide on skin hydration and biochemical data of blood. Journal of Nutritional Food; 2004;7(3): 45-52.
9. Bilek SE, Bayram SK. Kolajen hidrolizatının fonksiyonel bir bileşen olarak gıda endüstrisinde kullanılması. Akademik Gıda; 2015;13(4): 327-334.
10. Sağcan A, Omay S, Akın M., Kronik sigara içen koroner arter hastalarında agonistlerle indüklenmiş *in-vitro* trombosit agresyon yanıtı. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Merkezi; 2011;29: 488-492.
11. Boran G. Bir gıda katkısı olarak jelatin: yapısı, özellikleri, üretimi, kullanımı ve kalitesi. Gıda; 2011;36(2): 97-104.
12. Patentli bitkisel kollajen. (25/09/2023 tarihinde <https://www.yvesrocher.com> adresinden ulaşılmıştır).

13. Balazs EA, Band P. Hyaluronic acid: Its structure and use. *Cosmetics & Toiletries*; 1984;99: 65-72.
14. Trommer H, Wartewig S, Böttcher R, et al. The effects of hyaluronan and its fragments on lipid models exposed to UV irradiation. *International journal of pharmaceutics*; 2003;254(2): 223-234. doi: 10.1016/S0378-5173(03)00033-4
15. Patil KP, Patil DK, Chaudhari BL, et al. Production of hyaluronic acid from *Streptococcus zooepidemicus* MTCC 3523 and its wound healing activity. *Journal of bioscience and bioengineering*; 2011;111(3): 286-288. doi: 10.1016/j.jbiosc.2010.10.012
16. Leonard BAB, Woischnik M, Podbielski A. Production of stabilized virulence factor-negative variants by group A streptococci during stationary phase. *Infection and Immunity*; 1998;66(8): 3841-3847. doi: 10.1128/iai.66.8.3841-3847.1998
17. Bogdanov S. Beeswax: Uses and trade. *The Beeswax Book*, 2009: 1-16.
18. Brandelli, A, Daroit DJ, Riffel A. Biochemical features of microbial keratinases and their production and applications. *Applied microbiology and biotechnology*. 2011;85: 1735-1750.
19. PCC Group. Hayvansal kaynaklı kozmetik içerik maddelerine ve bunların vegan ikamelerine örnekler (25/09/2023 tarihinde <https://www.products.pcc.eu/tr/blog/vegan-ve-vejeteryan-bir-vejeteryan-veya-vegan-kozmetik-urununu-nasil-taniyabiliriz/> adresinden ulaşılmıştır).
20. Kwon MG, Kim DS, Lee J, et al. Isolation and analysis of natural compounds from silkworm pupae and effect of its extracts on alcohol detoxification. *Entomological Research*; 2012;42(1): 55-62. doi: 10.1111/j.1748-5967.2011.00439.x
21. Çivi S, Akman M. A vitamini eksikliği ve korunma. *Beslenme ve Diyet Dergisi*; 1987;16(1): 93-100.
22. Küçüköner, E. Koşineal (karmin) ve şellak üretimi ve helallik açısından değerlendirme. *Helal ve Etik Araştırmalar Dergisi*; 2020; 2(1): 39-49.
23. Uçurum M, Malgır E. Stearik asit çeşidinin kalsit kaplama verimi üzerine etkisi. *Çukurova Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*; 2017; 32(2): 137-144. doi: 10.21605/cukurovaummfd.358399
24. Forouzanfar M, Sharafi M, Hosseini SM, et al. *In vitro* comparison of egg yolk-based and soybean lecithin-based extenders for cryopreservation of ram semen. *Theriogenology*; 2010;73(4): 480-487. doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.10.005
25. Johnson JW, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety assessment of lecithin and other phosphoglycerides as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*; 2020;39(2): 5-25. doi: 10.1177/1091581820953
26. Animal-derived ingredients list (25/09/2023 tarihinde <https://www.peta.org/living/food/animal-ingredients-list/> adresinden ulaşılmıştır).
27. Swanbeck G. Urea in the treatment of dry skin. *Acta dermato-venereologica. Supplementum*; 1992;177: 7-8.
28. Lodén M. Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin. *Archives of dermatological research*; 1996; 288: 103-107.
29. Bin Chen X, Matuszewski W, Kowalczyk J. Determination of allantoin in biological, cosmetic, and pharmaceutical samples. *Journal of AOAC international*; 1996;79(3): 628-635. doi: 10.1093/jaoac/79.3.628

30. Beckerbauer LM, Thiel-Cooper R, Ahn DU, et al. Influence of twodietary fats on the composition of emu oil and meat. *Poultry Science*;2001;80: 187–194. doi: 10.1093/ps/80.2.187
31. Whitehouse MW, Turner AG, Davis CK, et al. Emu oil(s): A source of non-toxic transdermal anti-inflammatory agents in aboriginal medicine. *Inflammopharmacology*; 1998;6: 1–8.
32. Balls M. Replacement of animal procedures: alternatives in research, education and testing. *Laboratory Animals*; 1994;28(3): 193-211. doi: 10.1258/002367794780681714
33. Rollin BE. Toxicology and new social ethics for animals. *Toxicologic pathology*; 2003;31(1): 128-131. doi: 10.1080/01926230390175011
34. Hayvanları Koruma Kanunu. (25/09/2023 tarihinde <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.5199-20100611.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
35. Forni M. Laboratory animal science: A resource to improve the quality of science. *Veterinary Research Communications*; 2007;31: 43-47.
36. Graham ML, Prescott MJ. The multifactorial role of the 3Rs in shifting the harm-benefit analysis in animal models of disease. *European Journal of Pharmacology*; 2015;759: 19–29. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.040
37. Franco NH, Olsson IAS. Scientists and the 3Rs: Attitudes to animal use in biomedical research and the effect of mandatory training in laboratory animal science. *Laboratory Animals*; 2014;48(1): 50–60. doi: 10.1177/0023677213498717
38. Kozmetik içeriklerinde hayvan deneyleri. (25/09/2023 tarihinde https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/ban-animal-testing_en#:~:text=The%20marketing%20ban%20applies%20since,of%20alternative%20non%20animal%20tests adresinden ulaşılmıştır).
39. Vegan ürünlere yöneliş. (25/09/2023 tarihinde <https://www.deccanchronicle.com/lifestyle/fashion-and-beauty/011119/why-conscious-consumers-are-turning-towards-vegan-skincare.html> adresinden ulaşılmıştır).
40. Veganlık. (25/09/2023 tarihinde <https://en.wikipedia.org/wiki/Veganism> adresinden ulaşılmıştır).
41. Dominick BA. Hayvan özgürlüğü ve sosyal devrim. Sonsöz, Çev.: Barış Gün, İlksen Baysaling. 1997.
42. Francione GL. Hayvan haklarına giriş, çocuğunuz mu köpeğiniz mi? Çevirenler: Renan Akman, Elçin Gen, 1. Baskı, İstanbul: İletişim Yayınları; 2008.
43. Lee J, Kwon KH. Good ingredients from foods to vegan cosmetics after COVID-19 pandemic. *Journal of Cosmetic Dermatology*; 2022;21(8): 3190-3199. doi: 10.1111/jocd.15028

Bölüm 2

OKÜLER İNSERTLERE GENEL BİR BAKIŞ

Heybet Kerem POLAT¹

Eren AYTEKİN²

1. GİRİŞ

Oküler ilaçların geliştirilmesi konusunda birçok çalışma yapılmasına karşın hala iyileştirmelere oldukça açık ve ihtiyaç duyulan bir alandır. Konvansiyonel göz damlaları, nazolakrimal drenaj, lakrimasyon ve ilacın gözyaşı sıvısı ile seyreltilmesi, gözyaşı döngüsü ve konjonktival absorpsiyon gibi faktörler nedeniyle zayıf biyoyararlanıma sahiptir. Sonuç olarak, uygulanmak istenen ilaçlar %1-3 oranında korneadan geçip göz içi dokuya ulaşır (1, 2). Oküler olarak ilaçların kornea ile temasını uzatmaya yönelik girişimlerin etkinliği artırabileceği düşünülmektedir. Temas süresini uzatmak için, göz damlalarına viskozite artırıcı ajan dahil edilmiş veya korneada kalış süresini uzatan merhem bazlı sistemler tercih edilmiştir. Bu girişimler, konvansiyonel göz damlalarına kıyasla sınırlı bir iyileşme göstermişlerdir. Oküler sistemler incelendiğinde hala gün içerisinde tekrarlayan dozlardan kaçınılması için yapılan çalışmaların istenilen düzeyde başarıya ulaşmadığı görülmektedir ve bu kapsamda çalışmalara devam edilmektedir (3, 4). Günümüzde bu kapsamda yapılan çalışmaların bir bölümünü de oküler insertler oluşturmaktadır. Oküler insertler, ince, steril, gözün “cul-de-sac” kısmına veya konjonktival keseye yerleştirmek için tasarlanmış, içinde ilaç barındıran katı veya yarı katı kıvamında olabilen sistemlerdir. Oküler insertler bir veya daha fazla aktif maddenin salınması için platform görevi görebilmektedir. İlacın sık verilmesi sorununu ortadan kaldıran, önceden belirlenmiş ve öngörülebilir oranlarda ilacı salacak şekilde hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemleridir. Insertler gözde kalış süresini uzatmak, sürekli salım yapmak ve doz sıklığını azaltmak gibi birçok bakımdan geleneksel sistemlere göre üstünlük sağlamaktadır. Bu kapsamda bu bölümde oküler olarak kullanılan insertlerden bahsedilecektir (5-7).

¹ Dr. Ecz Türkiye Cumhuriyeti İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 06100 Ankara, Türkiye,
ORCID iD: 0000-0001-5006-3091, kerem_hybt@hotmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD,
ecz_erenaytekin@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-7146-326X,

bütül polidimetil siloksandan yapılmıştır. Minidisc, hem suda çözünür hem de çözünmez ilaçların uzun süre salınmasına izin vermek için hidrofilik veya hidrofobik olabilir (33).

Kollojen kalkanlar

Kollajen kalkanlar temel olarak, fetal dana derisi dokusu ile üretilen ve yara iyileşmesini desteklemek için bir kornea bandajı olarak geliştirilen çapraz bağlı kollajenden oluşmaktadır. Gözyaşı sıvısı bu sistemi yumuşatır ve 72 saate kadar salım kapasitesine sahip ince, bükülebilir bir film oluşturur. Yapısal kararlılığı, biyouyumluluğunun yüksek olması ve biyolojik inertliği nedeniyle kollajen kalkanların oküler ilaç taşıyıcı sistemler için iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (32).

SONUÇ

Oküler insertler, kornea temas süresinde artış ile kontrollü ve sürekli ilaç salımı sağlamalarıyla oküler biyoyararlanımı artırmaktadırlar. Ayrıca ilaç kaybını önleyerek için dozlama sıklığının azalmasına imkan verirler ve hasta uyuncunu artırır. Bugüne kadar, kullanılan polimerlere ve ilaç salım profiline bağlı olarak farklı tiplerde kategorize edilen çözünür, çözünmez ve biyolojik olarak parçalanabilir oküler insert gibi çeşitli oküler insert sınıfları geliştirilmiştir. Her bir insert tipine bağlı olarak ocusert, lacrisert, SODİ gibi piyasa preparatları yıllardır kullanılmaktadır. Oküler insertlerin üstünlüklerinin yanında kendi içinde barındırdığı sakıncalarda mevcuttur. Yapılacak yeni çalışmalar ile bu problemlerin önüne geçilebileceği ve oküler hastalıkların tedavisi için iyi bir seçenek olabilecekleri düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Rathore K, Nema R. Review On Ocular Inserts. International Journal of PharmTech Research. 2009;1(2):164-9.
2. Polat HK, Sedat Ü. Development of Besifloxacin HCL Loaded Ocular *In Situ* Gels; *In Vitro* Characterization Study. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University. 2023;47(1):39-50.doi: 10.33483/jfpau.1154051
3. Polat HK. Design of Metformin HCl and Moxifloxacin HCl Loaded Thermosensitive *In Situ* Gel. Journal of Research in Pharmacy. 2022;26(5).doi: 10.29228/jrp.215
4. Polat H. *In Situ* Gels Triggered By Temperature for Ocular Delivery Of Dexamethasone And Dexamethasone/SBE-B-CD Complex. Journal of Research in Pharmacy. 2022;26(4):873-83.doi: 10.29228/jrp.186
5. Devhadrao N, Siddhaia M. Review On Ocular Insert Drug Delivery System. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2018;8(5-s):115-21.doi: 10.22270/jddt.v8i5-s.1991

6. Kumari A, Sharma PK, Garg VK, et al. Ocular Inserts—Advancement in Therapy of Eye Diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010;1(3):291. doi: 10.4103/0110-5558.72419
7. Pawar PK, Katara R, Majumdar DK. Design and Evaluation Of Moxifloxacin Hydrochloride Ocular Insert. *Acta Pharmaceutica*. 2012;62(1):93-104.doi: 10.2478/v10007-012-0002-5
8. Urtti A. Challenges and Obstacles of Ocular Pharmacokinetics and Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006;58(11):1131-5.doi: 10.1016/j.addr.2006.07.027
9. Le Boulrais C, Acar L, Zia H, et al. Ophthalmic Drug Delivery Systems—Recent Advances. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1998;17(1):33-58.doi: 10.1016/S1350-9462(97)00002-5
10. Polat HK, Kurt N, Aytakin E, et al. Novel Drug Delivery Systems to Improve the Treatment of Keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2022;38(6):376-95.doi: 10.1089/jop.2021.0127
11. Polat H, Ünal S, Aytakin E, et al. Ocular Drug Delivery Systems: Traditional Review. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*. 2022;11(3).doi: 10.5336/pharmsci.2022-93906
12. Saettone MF. Solid Polymeric Inserts/Disks as Drug Delivery Devices. Boca Raton Biopharmaceutics of ocular drug delivery. 1st Edition.2019:61-79. doi: 10.1201/9780429284755
13. Tangri P, Khurana S. Basics of Ocular Drug Delivery Systems. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2011;2(4):1541-52.
14. Sahane N, Banarjee S, Gaikwad D, et al. Ocular Inserts-A Review. *Drug Invention Today* 2010;2:57-64.
15. Hornof M, Weyenberg W, Ludwig A, et al. Mucoadhesive Ocular Insert Based on Thiolated Poly (Acrylic Acid): Development and *In Vivo* Evaluation in Humans. *Journal of Controlled Release*. 2003;89(3):419-28.doi: 10.1016/S0168-3659(03)00135-4
16. Zaffaroni A, Michaels AS, Theeuwes F. Osmotic Releasing Device Having A Plurality Of Release Rate Patterns. Google Patents; 1977.
17. Chien YW. Novel Drug Delivery Systems. *Drugs and the pharmaceutical sciences*. 1992;50.
18. Saettone MF, Salminen L. Ocular Inserts for Topical Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1995;16(1):95-106.doi: 10.1016/0169-409X(95)00014-X
19. Jervis L. A Summary of Recent Advances in Ocular Inserts and Implants. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2017;9:320-3.
20. Brahmanekar D, Jaiswal SB. *Biopharmaceutics And Pharmacokinetics: A Treatise: Vallabh prakashan*; 2005.
21. Sultana Y, Aqil M, Ali A. Ocular Inserts for Controlled Delivery of Pefloxacin Mesylate: Preparation and Evaluation. *Acta Pharmaceutica*. 2005;55(3):305-14.
22. Karthikeyan D, Bhowmick M, Pandey VP, et al. The Concept of Ocular Inserts as Drug Delivery Systems: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*. 2008;2(4).doi: 10.22377/ajp.v2i4.204
23. Khan A, Raza SN, Itoo A, et al. Ocular Inserts-A Novel Approach in Ocular Drug Delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(4):693-703.doi: 10.22270/jddt.v9i4.3207
24. Mitra AK, Anand BS, Duvvuri S. Drug Delivery to The Eye. *Advances in Organ Biology*. 2005;10:307-51.

25. Nayak BS, Patnaik SC, Sethy S, et al. Formulation Design and *In Vitro-In Vivo* Evaluation of Moxifloxacin Ophthalmic Insert. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. 2015;3:302-12.
26. Thakur RR, Kashiv M. Modern Delivery Systems for Ocular Drug Formulations: A Comparative Overview WRT Conventional Dosage Form. Int Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 2011;2:8-18.
27. Üstündağ-Okur N, Gökçe EH, Bozbiyık Dİ, et al. Novel Nanostructured Lipid Carrier-Based Inserts For Controlled Ocular Drug Delivery: Evaluation Of Corneal Bioavailability And Treatment Efficacy In Bacterial Keratitis. Expert opinion on drug delivery. 2015;12(11):1791-807.doi: 10.1517/17425247.2015.1059419
28. Grass GM, Cobby J, Makoid MC. Ocular Delivery of Pilocarpine from Erodible Matrices. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1984;73(5):618-21.doi: 10.1002/jps.2600730509
29. Punch P, Slatter D, Costa N, et al. Investigation of Gelatin as A Possible Biodegradable Matrix for Sustained Delivery of Gentamicin To The Bovine Eye. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1985;8(3):335-8.doi: 10.1111/j.1365-2885.1985.tb00965.x
30. Polat HK, Pehlivan SB, Özkul C, et al. Development of Besifloxacin HCl Loaded Nanofibrous Ocular Inserts For The Treatment of Bacterial Keratitis: *In Vitro, Ex Vivo* and *In Vivo* Evaluation. International Journal of Pharmaceutics. 2020;585:119552.doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119552
31. Attia M, Kassem M, Safwat S. *In Vivo* Performance of [3H] Dexamethasone Ophthalmic Film Delivery Systems in The Rabbit Eye. International Journal of Pharmaceutics. 1988;47(1-3):21-30.doi: 10.1016/0378-5173(88)90211-6
32. Rajput G, Sharma S, Chaudhury S. Review on Ophthalmic Inserts. International Journal of Pharma Professional's Research. 2013;4(3):912-20.
33. Dwivedi P, Chand P, Gnanarajan G, et al. Review on Ocular Inserts. World Journal of Pharmaceutical Research. 2015;4:493-523.

Bölüm 3

BİR POLİMER OLARAK İPEK VE İPEK BAZLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Heybet Kerem POLAT¹

1. GİRİŞ

Modern dönemde, bir ilacın etkinliği terapötik etkinliği ile beraber istenmeyen etkileri ile değerlendirilmekte ve ilaçlar ile ilgili kararlar verilmektedir. Hafiften şiddetliye doğru ilerleyen ilaç yan etkileri çoğu zaman kullanımını sınırlandırmaktadır (1). Bu yan etkilerin çoğu, ilaçların hedeflenen bölge dışındaki diğer dokularda birikmesi ile ortaya çıkmaktadır. Tabletler, kapsüller, süspansiyonlar gibi konvansiyonel dozaj formlarında, uygulamayı takiben dozun yalnızca küçük bir kısmı istenilen organa veya dokuya ulaşırken, moleküllerinin çoğu, fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak vücudun farklı bölgelerine dağılıp o noktalarda birikmekte ve toksisite oluşturmaktadır (2, 3). İstenmeyen organ veya dokularda birikmenin üstesinden gelmek için, ilacı doğrudan hedef bölgelere taşıyan ve toksik yan etkilerini azaltırken etkisini optimize eden yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmesi çok önem kazanmaktadır.

Bu kapsamda, polimerik ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak sıklıkla çalışmalar yapılmaktadır. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemler farmasötik bileşenleri bir enkapsüle etmek, fizikokimyasal özelliklerini iyileştirmek, istenilen doku veya organa hedefleme sağlamak, hastaların tedavi etkinliğini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için ve hücre içi taşıma dahil olmak üzere ilaç dağıtımındaki problemlerin üstesinden gelmek için konvansiyonel formülasyonlara alternatif olarak ortaya çıkmıştır (4). Bir ilaç taşıyıcı sistem ideal olarak, ilacın stabilitesini artırmalı, salım kinetiklerini düzenlemeye olanak vermeli ve özellikle toksik ilaçlarda, dokuya özgü hedefleme yoluyla olumsuz etkilerini en aza indirmelidir. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerde doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Kitosan, aljinat, ipek gibi doğal polimerler ile birlikte poli(laktik-ko-glikolik asit) gibi sentetik polimerler örnek olarak verilebilir (5). Kullanılan doğal polimerlerden

¹ Dr. Ecz Türkiye Cumhuriyeti İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 06100 Ankara, Türkiye,
ORCID iD: 0000-0001-5006-3091, kerem_hybt@hotmail.com

göstermiştir. İlaç taşıyıcı sistem olarak birçok üstünlüğe sahip olmasına rağmen, ipeğin üstesinden gelinmesi gereken bazı sakıncaları da mevcuttur. İlk olarak, serisin immünojenik etkilere neden olabileceğinden, ipek fiberlerinden serisin uzaklaştırma işlemi tamamlanmış ve yeterli olmalıdır. İkincisi, ipek II kristalin antiparalel β -tabaka alanlarının yavaş bozunması, çabuk bir salımın gerektiği sistemler için ortadan kaldırması gereken bir dezavantaj olabilmektedir. Sonuç olarak, ipek gerek doku iskelesi gerekse ilaç taşıyıcı sistem olarak parenteral, oral, transdermal, oküler, lokal kemik implantasyonu ve solunum yolu uygulamalarında yaygın olarak kullanılmış ve halen araştırılmakta olan bir biyomalzemedir. Fakat ilgili çalışmaların çoğu, *in vitro* ve *in vivo* deneylere dayanmaktadır, bu nedenle, ipek taşıyıcı sistemlerin kullanımını potansiyel olarak piyasaya çevirmek için daha fazla klinik çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Polat HK, Kurt N, Aytekin E, et al. Novel Drug Delivery Systems to Improve the Treatment of Keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2022;38(6):376-95.doi: 10.1089/jop.2021.0127
2. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, et al. Tissue Distribution, Metabolism And Excretion Of Paclitaxel In Mice. *Anti-cancer drugs*. 1996;7(1):78-86.doi: 10.1097/00001813-199601000-00009
3. Wani SUD, Gautam SP, Qadrie ZL, et al. Silk Fibroin As A Natural Polymeric Based Bio-Material For Tissue Engineering And Drug Delivery Systems-A Review. *Int J Biol Macromol*. 2020;163:2145-61.doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.057
4. Wani SUD, Veerabhadrapa GH. Silk Fibroin Based Drug Delivery Applications: Promises and Challenges. *Curr Drug Targets*. 2018;19(10):1177-90.doi: 10.2174/1389450119666171227205525
5. Couvreur P, Barratt G, Fattal E, et al. Nanocapsule technology: a review. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2002;19(2).doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v19.i2.10
6. Altman GH, Diaz F, Jakuba C, et al. Silk-Based Biomaterials. *Biomaterials*. 2003;24(3):401-16.doi: 10.1016/s0142-9612(02)00353-8
7. Crivelli B, Perteghella S, Bari E, et al. Silk Nanoparticles: From Inert Supports To Bioactive Natural Carriers For Drug Delivery. *Soft Matter*. 2018;14(4):546-57.doi: 10.1039/c7sm01631j
8. Koh L-D, Cheng Y, Teng C-P, et al. Structures, Mechanical Properties And Applications Of Silk Fibroin Materials. *Progress in Polymer Science*. 2015;46:86-110.doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001
9. Pham DT, Saelim N, Tiyaaboonchai W. Design Of Experiments Model For The Optimization Of Silk Fibroin Based Nanoparticles. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018:195-201.
10. Minoura N, Aiba SI, Gotoh Y, et al. Attachment And Growth Of Cultured Fibroblast Cells On Silk Protein Matrices. *Journal of biomedical materials research*. 1995;29(10):1215-21.doi: 10.1002/jbm.820291008

11. Santin M, Motta A, Freddi G, et al. In vitro evaluation of the inflammatory potential of the silk fibroin. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 1999;46(3):382-9.doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19990905)46:3<382::aid-jbm11>3.0.co;2-r
12. Florczak A, Deptuch T, Kucharczyk K, et al. Systemic and Local Silk-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21).doi: 10.3390/cancers13215389
13. Wongpinyochit T, Johnston BF, Seib FP. Degradation Behavior of Silk Nanoparticles-Enzyme Responsiveness. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018;4(3):942-51.doi: 10.1021/acsbiomaterials.7b01021
14. Jeenchan R, Sutheerawattananonda M, Tiyafoonchai W. Preparation And Characterization Of Chitosan/Regenerated Silk Fibroin (CS/RSF) Films As A Biomaterial For Contact Lenses-Based Ophthalmic Drug Delivery System. *Int J Appl Pharm*. 2019;11:275-84.
15. Padol AR, Jayakumar K, Shridhar N, et al. Safety Evaluation Of Silk Protein Film (A Novel Wound Healing Agent) In Terms Of Acute Dermal Toxicity, Acute Dermal Irritation And Skin Sensitization. *Toxicology international*. 2011;18(1):17.doi: 10.4103/0971-6580.75847
16. Holland C, Numata K, Rnjak-Kovacina J, et al. The Biomedical Use Of Silk: Past, Present, Future. *Advanced Healthcare Materials*. 2019;8(1):1800465.doi: 10.1002/adhm.201800465
17. Seib FP. Reverse-Engineered Silk Hydrogels For Cell And Drug Delivery. *Ther Deliv*. 2018;9(6):469-87.doi: 10.4155/tde-2018-0016
18. Wang Y, Rudym DD, Walsh A, et al. In Vivo Degradation Of Three-Dimensional Silk Fibroin Scaffolds. *Biomaterials*. 2008;29(24-25):3415-28.doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.002
19. Zhou J, Cao C, Ma X, et al. In Vitro And In Vivo Degradation Behavior Of Aqueous-Derived Electrospun Silk Fibroin Scaffolds. *Polymer Degradation and Stability*. 2010;95(9):1679-85.doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.05.025
20. Mottaghitalab F, Farokhi M, Shokrgozar MA, et al. Silk Fibroin Nanoparticle As A Novel Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:161-76.doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.020
21. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, et al. Ocular Drug Delivery Systems: An Overview. *World Journal Of Pharmacology*. 2013;2(2):47.doi: 10.5497/wjp.v2.i2.47
22. Takeuchi I, Shimamura Y, Kakami Y, et al. Transdermal Delivery Of 40-Nm Silk Fibroin Nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;175:564-8.doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.012
23. Liu Y, Lv Z, Zhang C, et al. Preparation And Immunogenicity Of Silk Fibroin/Chitosan Microspheres For DNA Vaccine Delivery Against Infectious Bursal Disease Virus. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2014;30(3):393-403.
24. Wu M, Yang W, Chen S, et al. Size-Controllable Dual Drug-Loaded Silk Fibroin Nanospheres Through A Facile Formation Process. *Journal Of Materials Chemistry B*. 2018;6(8):1179-86.Doi: 10.1039/C7tb03113k
25. Kim WJ, Islam R, Kim BS, et al. Direct Delivery of Recombinant Pin1 Protein Rescued Osteoblast Differentiation of Pin1-Deficient Cells. *Journal of cellular physiology*. 2017;232(10):2798-805.doi: 10.1002/jcp.25673

26. Hassani Besheli N, Damoogh S, Zafar B, et al. Preparation Of A Codelivery System Based On Vancomycin/Silk Scaffold Containing Silk Nanoparticle Loaded VEGF. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018;4(8):2836-46.doi: 10.1021/acsbmaterials.8b00149
27. Polat HK, Pehlivan SB, Özkul C, et al. Development Of Besifloxacin Hcl Loaded Nanofibrous Ocular Inserts For The Treatment Of Bacterial Keratitis: In Vitro, Ex Vivo And In Vivo Evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 2020;585:119552. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119552
28. Opálková Šišková A, Kozma E, Opálek A, et al. Diclofenac Embedded In Silk Fibroin Fibers As A Drug Delivery System. *Materials*. 2020;13(16):3580.doi: 10.3390/ma13163580
29. Dadras Chomachayi M, Solouk A, Akbari S, et al. Electrospun Nanofibers Comprising Of Silk Fibroin/Gelatin For Drug Delivery Applications: Thyme Essential Oil And Doxycycline Monohydrate Release Study. *Journal of biomedical materials research part a*. 2018;106(4):1092-103.doi: 10.1002/jbm.a.36303
30. Nadri S, Rahmani A, Hosseini SH, et al. Prevention Of Peritoneal Adhesions Formation By Core-Shell Electrospun Ibuprofen-Loaded PEG/Silk Fibrous Membrane. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2022;50(1):40-8.doi: 10.1080/21691401.2021.1883043
31. Polat H. In Situ Gels Triggered By Temperature For Ocular Delivery Of Dexamethasone And Dexamethasone/SBE-B-CD Complex. *Journal of Research in Pharmacy*. 2022;26(4):873-83.doi: 10.29228/jrp.186
32. POLAT HK, Sedat Ü. Development Of Besifloxacin HCL Loaded Ocular İn Situ Gels; In Vitro Characterization Study. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(1):4-. doi:10.33483/jfpau.1154051
33. Ma Q, Luo R, Zhang H, et al. Design, Characterization, and Application of a pH-Triggered In Situ Gel for Ocular Delivery of Vinpocetine. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(7):253.doi: 10.1208/s12249-020-01791-0
34. Pham DT, Thao NTP, Thuy BTP, et al. Silk fibroin hydrogel containing Sesbania sesban L. extract for rheumatoid arthritis treatment. *Drug delivery*. 2022;29(1):882-8. doi: 10.1080/10717544.2022.2050848
35. Gennari CG, Selmin F, Ortenzi MA, et al. In Situ Film Forming Fibroin Gel Intended For Cutaneous Administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;511(1):296-302.doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.013
36. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, et al. Microneedles: A Smart Approach And Increasing Potential For Transdermal Drug Delivery System. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019;109:1249-58.doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.078
37. Lu X, Sun Y, Han M, et al. Silk Fibroin Double-Layer Microneedles For The Encapsulation And Controlled Release Of Triptorelin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;613:121433.doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121433
38. Yavuz B, Chambre L, Harrington K, et al. Silk Fibroin Microneedle Patches For The Sustained Release Of Levonorgestrel. *ACS applied bio materials*. 2020;3(8):5375-82. doi: 10.1021/acsbam.0c00671
39. Chong S, Wei C, Feng L, Guo R. Silk Fibroin-Based Hydrogel Microneedles Deliver α -MSH to Promote Melanosome Delivery for Vitiligo Treatment. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9(6):3368-3378. doi:10.1021/acsbiomaterials.3c00284

40. Wenk E, Merkle HP, Meinel L. Silk Fibroin As A Vehicle For Drug Delivery Applications. J Control Release. 2011;150(2):128-41.doi: 10.1016/j.jconrel.2010.11.007
41. Kojthung A, Meesilpa P, Sudatis B, et al. Effects Of Gamma Radiation On Biodegradation Of Bombyx Mori Silk Fibroin. International Biodeterioration & Biodegradation. 2008;62(4):487-90.doi: 10.1016/j.ibiod.2007.12.012

Bölüm 4

FİTOFARMASÖTİKLER: GÜNCEL KULLANIMLARI ve DOZAJ ŞEKİLLERİ

Buket YÜKSEL¹
Emrah ÖZAKAR²
Rukiye SEVİNÇ ÖZAKAR³

1. GİRİŞ

İnsan varoluşundan itibaren bitkilerle tanışmış ve çağlar boyunca onları çeşitli şekillerde kullanmıştır. Bu ilişki zaman içerisinde gelişmiş ve birçok bitki ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fitokimyasal ve Fitofarmakolojik bilimlerdeki ilerlemeler, çeşitli tıbbi bitki ürünlerinin bileşiminin ve biyolojik aktivitelerinin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır. Günümüz dünyasında insanlar hastalıklar için doğal çareler ararken, bitkisel ürünler içeren yeni nesil dozaj şekilleri giderek daha popüler hale gelmektedir. Böylece çeşitli kronik ve akut hastalıkların tedavisinde yeni nesil fitofarmasötikler kullanılmaya başlanmıştır.

Bu bölümde bitkiler ile tedavinin önemi, tıbbi bitkilerin içeriliğindeki fitokimyasallar ve etkileri, çeşitli hastalıklarda kullanılan bitkiler ve/veya bileşenleri, tıbbi bitkilerin etkileşimde bulunabileceği ilaçlar, fitofarmasötiklerin yeni nesil ilaç uygulamaları ve fitofarmasötiklerin geleceği hakkında detaylı bilgi verilmektedir.

2. BİTKİLERLE TEDAVİ - FİTOTERAPİ

Geçmiş insanlık tarihi kadar eski olan fitoterapi uygulamaları, antik çağlardan beri sürekli ilgi duyulan ve günümüzde de dünya nüfusunun %80'inin tedavi amacıyla kullandığı bitkileri kapsamaktadır (1).

Günümüzde modern ilaçların yaklaşık % 40'ı doğrudan veya dolaylı olarak bitkilerden elde edilmektedir (2). Fitoterapi, tıbbi bitkiler ve bitkisel ürünler

¹ Eczacı, buket_yuksell@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0008-8622-8802

² Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, emrahozakar@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7443-208X

³ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji AD, rukiyeso@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-2972-8084

KAYNAKÇA

1. Özdemir AA, Erdal R. İlk İnsandan Günümüze Fitoterapi-Antik Çağ (Bölüm-1) Phytotherapy from the first man to the present–Ancient Ages (Part-1). Smyrna Tıp Dergisi. 2021;58-67.
2. Giachetti D, Monti L. Medicinal plants in phytotherapy. Annali Dell'istituto Superiore di Sanita; 2005;41(1): 17-22.
3. Miraldi E, Baini G. Medicinal plants and health in human history: From empirical use to modern phytotherapy. Journal of the Siena Academy of Sciences; 2018;10(1): 7-12. doi: 10.4081/jsas.2018.8529
4. Şarışen Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat (!). Sted; 2005;14(8): 182-187.
5. Lopes CMC, Lazzarini JR, Soares Júnior JM, , et al. Phytotherapy: Yesterday, today, and forever?. SciELO Brasil; 2018;64(9): 765-768. doi: 10.1590/1806-9282.64.09.765
6. Dağlar N, Dağdeviren HN. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında fitoterapinin yeri. Eurasian Journal of Family Medicine; 2018;7(3): 73-77.
7. Afife M. Geçmişten günümüze fitoterapi. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
8. Shakya AK. Medicinal plants: Future source of new drugs. International Journal of Herbal Medicine; 2016;4(4): 59-64.
9. Dündar Y. Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. Kocatepe Tıp Dergisi; 2001;2(2): 131-138.
10. Ajobiewe H, Ajobiewe J, Egbe J, et al. Levels of some phytochemicals in methanol extract of coconut water. Scholars Journal of Applied Medical Sciences; 2020; 8(6): 1605-1612. doi: 10.36347/sjams.2020.v08i06.038
11. Rao V. Phytochemicals: A global perspective of their role in nutrition and health. Rijeka, Croatia: BoD–Books on Demand; 2012.
12. Yalavarthi C, Thiruvengadarajan V. A review on identification strategy of phyto constituents present in herbal plants. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences; 2013;4(2): 123-140.
13. Tiring G, Satar S, Özkaya O. Sekonder metabolitler. Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi; 2021;35(1): 203-215.
14. Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A, et al. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. Plants; 2017;6(4) :42. doi: 10.3390/plants6040042
15. Uygur, AT. *Rubia Davisiana Ehrend*, Bitkisinin antrakinonlarının İzolasyonu, İdentifikasyonu Ve boyacılıkta kullanımı. PhD Thesis. Marmara Üniversitesi (Turkey), 1988.
16. Ríos J-L. Essential oils: What they are and how the terms are used and defined. Essential oils in food preservation, flavor and safety; Elsevier; 2016. 3-10.
17. Kalembe D, Kunicka A. Antibacterial and antifungal properties of essential oils. Current Medicinal Chemistry; 2003;10(10): 813-829. doi: 10.2174/0929867033457719
18. Patel S. Plant-derived cardiac glycosides: Role in heart ailments and cancer management. Biomedicine & Pharmacotherapy; 2016;84: 1036-1041. doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.030

19. Radford DJ, Gillies AD, Hinds JA, et al. Naturally occurring cardiac glycosides. Medical Journal of Australia; 1986;144(10): 540-544. doi: 10.5694/j.1326-5377.1986.tb112283.x
20. Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Hasheminasab FS, et al. Medicinal plants for viral respiratory diseases: A systematic review on persian medicine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2023; 2023. doi: 10.1155/2023/1928310
21. Tuğçe İ, Özkan AMG. Antiviral etkili bitkiler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University; 2022;46(2): 505-522. doi: 10.33483/jfpau.1057473
22. Akan H. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında bitkisel ve nonfarmakolojik tedaviler. The Journal of Turkish Family Physician; 2012;3(3): 9-15.
23. Cheema HS, Singh MP. The use of medicinal plants in digestive system related disorders—A systematic review. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine; 2021;7:182-187. doi: 10.31254/jahm.2021.7303
24. Kumar MR, Mohamed N, Mani TT, et al. A review on medicinal plants for peptic ulcer. Der Pharmacia Lettre; 2011;3(2): 180-186.
25. Srinivas RL, Lakshmi SM, Shama SN, et al. Medicinal plants as anti-ulcer agents. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry; 2013;2(4): 91-97.
26. Ferreira T, Moreira C, Cária N, et al. Phytotherapy: An introduction to its history, use and application. Revista Brasileira de Plantas Medicinais; 2014;16: 290-298. doi: 10.1590/S1516-05722014000200019
27. Halil K. Laksatif ve pürgatifler. Güncel Gastroenteroloji; 2005;19(1): 30-33.
28. Parsaei P, Bahmani M, Naghdi N, Asadi-Samani M, Rafieian-Kopaei M. The most important medicinal plants effective on constipation by the ethnobotanical documents in Iran: A review. Der Pharmacia Lettre; 2016;8(2): 188-194.
29. Malhotra S, Moorthy S. Some useful and medicinal plants of Chandrapur district (Maharashtra State). Nelumbo; 1973;15(1-2): 13-21.
30. Çalışkan U, Durbilmez GD, Memiş G. Benign prostat hiperplazisi üzerinde etkili fitoterapötikler. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University; 2019;43(2): 173-196. doi: 10.33483/jfpau.459798
31. Onbaşlı D, Çelik GY, Ceylan A, et al. Türkiye’de eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi; 2019;6(1): 18-31.
32. Al-Khalil S. A survey of plants used in Jordanian traditional medicine. International Journal of Pharmacognosy; 1995;33(4): 317-323. doi: 10.3109/13880209509065385
33. Monachino J. *Rauwolfia serpentina*—Its history, botany and medical use. Economic Botany; 1954;8(4): 349-365.
34. Wakil RJ. *Rauwolfia serpentina* in the treatment of high blood pressure: A review of the literature. Circulation; 1955;12(2): 220-229.
35. Quimby MW. *Ammi visnaga Lam.*: A medicinal plant. Economic Botany; 1953: 89-92.
36. Czygan F-C. The role of medicinal plants as an important part in modern medicine. Advances in Horticultural Science; 1990: 56-60.
37. Kumar K, Ramaiah S. Pharmacological importance of *Echinacea purpurea*. International Journal of Pharma and Bio Sciences; 2011;2(4): 304-314.
38. Onbaşlı D, Azranur D. Türk Farmakopesindeki tıbbi bitkilerinin incelenmesi. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi; 2020;7(1): 22-36.

39. Ernst E. The efficacy of herbal medicine—An overview. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2005;19(4): 405-409. doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00335.x
40. Pathak K, Das RJ. Herbal medicine-a rational approach in health care system. *International Journal of Herbal Medicine*; 2013;1(3): 86-89.
41. Atmakuri LR, Dathi S. Current trends in herbal medicines. *Journal of Research in Pharmacy*; 2010;3(1): 109-113.
42. Saleem TM, Chetty CM, Ramkanth S, et al. Hepatoprotective herbs—A review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*; 2010;1(1): 1-5.
43. Dixit S, Ali H. Anticancer activity of medicinal plant extract-A review. *Journal of Chemistry and Chemical Sciences*; 2010;1(1): 79-85.
44. Gezmen KM, Türközü D, Topağaç KD. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Medeniyet Medical Journal*. 2013;28(4): 164-170. doi: 10.5222/J.GOZTEPETRH.2013.164
45. Erdem S, Eren PA. Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*; 2009;66(3): 133-141.
46. Verma H, Prasad SB, Yashwant SH. Herbal drug delivery system: A modern era prospective. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*; 2013;4: 88-101.
47. Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*; 2010;81(7): 680-689. doi: 10.1016/j.fitote.2010.05.001
48. Dhiman A, Nanda A, Ahmad S (editors). Novel herbal drug delivery system (NHD-DS): The need of hour. *International Conference on Environment, Chemistry and Biology*; 2012.
49. Sarangi MK, Padhi S. Novel herbal drug delivery system: An overview. *Archives of Medicine and Health Sciences*; 2018;6(1): 171-179. doi: 10.4103/amhs.amhs_88_17
50. Amol K, Pratibha P. Novel drug delivery system in herbal's. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*; 2014;4(4): 910-930.
51. Temel M, Tınmaz AB, Öztürk M, et al. Dünyada ve Türkiye'de tıbbi-aromatik bitkilerin üretimi ve ticareti; 2018;21: 198-214.
52. Jadhav CA, Vikhe DN, Jadhav R. Global and domestic market of herbal medicines: A review. *Research Journal of Science and Technology*; 2020;12(4): 327-330. doi: 10.5958/2349-2988.2020.00049.2
53. Acibuca V, Budak DB. Dünya'da ve Türkiye'de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*; 2018;33(1): 37-44.
54. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Pharmacology*; 2014;4(177): 1-10. doi: 10.3389/fphar.2013.00177

Bölüm 5

RAT KARACİĞER DOKUSUNDAN RETİNOL (VİTAMİN A) ve α -TOKOFEROLÜN (VİTAMİN E) FLORESANS DEDEKTÖRLÜ ULTRA PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ (UPLC-FD) İLE EŞ ZAMANLI MİKTAR ANALİZİ

Metin ÇAPA¹
Yücel KADIOĞLU²
Elif ÇADIRCI³

1. GİRİŞ

Vitaminler, vücutta sentezlenemeyen veya çok az sentezlenebilen, vücuttaki metabolik olayların normal olarak gerçekleşmesi ve sağlıklı bir hayatın sürdürülmesi için gerekli olan organik bileşiklerdir (1). Sağlıklı yaşamın vazgeçilmez bir parçası olan vitaminler, Latince “vita” kelimesinden gelmektedir. Bu organik moleküller vücudumuzda üretilemez ve bu nedenle günlük diyetle gıdalardan alınmalıdır. Birçok hayati süreçte koenzim veya enzim görevi gören vitaminler, vücudun normal fonksiyonları açısından önemli bileşiklerdir. Yapılan birçok araştırma sonucuna göre her vitaminin vücutta ayrı bir görevi olduğu ve bir vitamin eksikliğinden kaynaklanan sağlık sorununun başka bir vitaminle giderilemeyeceği anlaşılmaktadır (2). Günlük besinlerle birlikte aldığımız vitaminlerden bir veya birkaçı eksik olursa büyüme geriliği, verim düşüklüğü ve üreme performansında azalma gibi durumlar görülebilir (3). A vitamini ve E vitamini yağda çözünen vitaminlerdir (4). Vitamin A ve E çoklu fizyolojik süreçlerde rol alır ve üreme, gelişme ve yaşam boyunca büyük öneme sahiptirler (5-7).

Retinol ve beta karoten A vitamininin en yaygın formlarıdır (8). Retinol esas olarak hayvansal gıdalardan elde edilirken, beta (β)-karoten bitkilerden elde edilir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniv. Eczacılık Fakültesi, metin.capa@gop.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1245-4099

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya AD, yucel@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6590-7306

³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji AD, ccadirci@atauni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0836-7205

KAYNAKÇA

1. Plozza T, Trenerry VC, and Caridi D, *The simultaneous determination of vitamins A, E and β -carotene in bovine milk by high performance liquid chromatography-ion trap mass spectrometry (HPLC-MSn)*. Food Chemistry; 2012; **134**(1): p. 559-563. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.02.121
2. Karmi O, Zayed A, Baragethi S, et al., *Measurement of vitamin B12 concentration: A review on available methods*. IIOAB J; 2011; **2**(2): p. 23-32.
3. Köseoğlu K, Ulusoy Hİ, Yilmaz E, et al., *Simple and sensitive determination of vitamin A and E in the milk and egg yolk samples by using dispersive solid phase extraction with newly synthesized polymeric material*. Journal of Food Composition and Analysis; 2020; **90**: p. 103482. doi: 10.1016/j.jfca.2020.103482
4. Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, et al., *The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces*. Frontiers in immunology; 2017; **8**: p. 838. doi: 10.3389/fimmu.2017.00838
5. Semba RD, *Vitamin A, immunity, and infection*. Clinical Infectious Diseases; 1994; **19**(3): p. 489-499. doi: 10.1093/clinids/19.3.489
6. Silveira ER and Moreno FS, *Natural retinoids and β -carotene: from food to their actions on gene expression*. The Journal of Nutritional Biochemistry; 1998; **9**(8): p. 446-456. doi: 10.1016/S0955-2863(98)00040-0
7. Traber MG and Sies H, *Vitamin E in humans: demand and delivery*. Annual review of nutrition; 1996; **16**(1): p. 321-347. doi: 10.1146/annurev.nu.16.070196.001541
8. DeMan J, Finley J, Hurst W, et al. *Principles of food chemistry*. 4 th. ed. New York: Springer International Publishing; 2018.
9. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, et al., *Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries*. Food & nutrition research; 2009; **53**(1): p. 2038. doi: 10.3402/fnr.v53i0.2038
10. Liao C-M and Lin C-M, *Life course effects of socioeconomic and lifestyle factors on metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular disease: A longitudinal study in Taiwan adults*. International journal of environmental research and public health; 2018; **15**(10): p. 2178. doi: 10.3390/ijerph15102178
11. Ayasan T and Karakozak E, *Hayvan beslemede β -karoten kullanılması ve etkileri*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi; 2010; **16**(4). doi: 10.9775/kvfd.2010.2008
12. Brozos C, Kiossis E, Fthenakis G, et al., *Supplementation of lactating ewes with a glucogenic preparation or β -carotene in mid-to late lactation, on subsequent milk yield and luteinizing hormone secretion*. Canadian journal of animal science; 2007; **87**(2): p. 185-190. doi: 10.4141/A06-080
13. Woollard DC, Bensch A, Indyk H, et al., *Determination of vitamin A and vitamin E esters in infant formulae and fortified milk powders by HPLC: Use of internal standardisation*. Food chemistry; 2016; **197**: p. 457-465. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.077
14. Yu Z, Zhang F, Xu C, et al., *Association between circulating antioxidants and longevity: insight from Mendelian randomization study*. BioMed Research International; 2022; **2022**. doi: 10.1155/2022/4012603
15. Aboul-Soud MA, Al-Othman AM, El-Desoky GE, et al., *Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats*. The Journal of toxicological sciences; 2011; **36**(3): p. 285-296. doi: 10.2131/jts.36.285

16. Tyśkiewicz K, Dębczak A, Gieysztor R, et al., *Determination of fat- and water- soluble vitamins by supercritical fluid chromatography: a review*. Journal of Separation Science; 2018; **41**(1): p. 336-350. doi: 10.1002/jssc.201700598
17. Ataman MB, Aköz M, Dönmez N, et al., *The investigation of the effects of vitamin A, vitamin E, and β -carotene plus vitamin E on some fertility parameters in ewes*. Tropical Animal Health and Production; 2023; **55**(3): p. 175. doi: 10.1007/s11250-023-03586-4
18. Yazlik MO, Olgac KT, Colakoglu HE, et al., *Effects of vitamin B-1, vitamin E and selenium on pregnancy and blood metabolites profile during non-breeding season and early prediction of pregnancy by thermographic monitoring in Merino ewes*. Indian Journal of Animal Sciences; 2020; **90**(10): p. 1368-1372. doi: 10.56093/ijans.v90i10.111306
19. Della Pepa G, Vetrani C, Lombardi G, et al., *Isocaloric dietary changes and non-alcoholic fatty liver disease in high cardiometabolic risk individuals*. Nutrients; 2017; **9**(10): p. 1065. doi: 10.3390/nu9101065
20. Rodriguez Amado JR, Lafourcade Prada A, Escalona Arranz JC, et al., *Antioxidant and hepatoprotective activity of a new tablets formulation from Tamarindus indica L*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine; 2016; **2016**. doi: 10.1155/2016/3918219
21. Heiser M, Hutter-Paier B, Jerkovic L, et al. *Vitamin E binding protein A famin Protects Neuronal Cells in vitro*. In: Kurt A. Jellinger RS, Manfred Windisch (eds.). *Ageing and Dementia Current and Future Concepts*. Vienna: Springer; 2002. p. 337-345.
22. Halliwell B, *Antioxidants in human health and disease*. Annual review of nutrition; 1996; **16**(1): p. 33-50. doi: 10.1146/annurev.nu.16.070196.000341
23. Kardinaal AF, Van'T Veer P, Kok F, et al., *Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study*. The Lancet; 1993; **342**(8884): p. 1379-1384. doi: 10.1016/0140-6736(93)92751-E
24. Oliver M, *Antioxidant nutrients, atherosclerosis, and coronary heart disease*. British heart journal; 1995; **73**(4): p. 299. doi: 10.1136/hrt.73.4.299
25. McEligot AJ, Rock CL, Flatt SW, et al., *Plasma carotenoids are biomarkers of long-term high vegetable intake in women with breast cancer*. The Journal of nutrition; 1999; **129**(12): p. 2258-2263. doi: 10.1093/jn/129.12.2258
26. Jha P, Flather M, Lonn E, et al., *The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data*. Annals of Internal Medicine; 1995; **123**(11): p. 860-872. doi: 10.7326/0003-4819-123-11-199512010-00009
27. Liu Z, Kang X, and Fang F, *Solid phase extraction with electrospun nanofibers for determination of retinol and α -tocopherol in plasma*. Microchimica Acta; 2010; **168**: p. 59-64. doi: 10.1007/s00604-009-0263-y
28. Yamini Y, Tahmasebi E, and Ranjbar L, *Magnetic nanoparticle-based solid-phase extraction of vitamin B 12 from pharmaceutical formulations*. Biological trace element research; 2012; **147**: p. 378-385. doi: 10.1007/s12011-011-9299-z
29. Ramadan M and Mörsel J-T, *Direct isocratic normal-phase HPLC assay of fat-soluble vitamins and β -carotene in oilseeds*. European Food Research and Technology; 2002; **214**: p. 521-527. doi: 10.1007/s00217-002-0511-4
30. Andersen LE, Solvoll K, Johansson LR, et al., *Evaluation of a food frequency questionnaire with weighed records, fatty acids, and alpha-tocopherol in adipose tissue and serum*. American journal of epidemiology; 1999; **150**(1): p. 75-87. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009921

31. Barua A, Olson J, Furr H, et al. *Vitamin A and carotenoids*. In: De Leenheer AP, Lambert W, Van Bocxlaer JF (eds.). *Modern chromatographic analysis of vitamins: Revised and expanded*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2000. p. 8-75.
32. Nollet LM. *Handbook of Food Analysis: Volume 1: Physical Characterization and Nutrient Analysis*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.
33. Cavina G, Gallinella B, Porra R, et al., *Carotenoids, retinoids and alpha-tocopherol in human serum: identification and determination by reversed-phase HPLC*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis; 1988; **6**(3): p. 259-269. doi: 10.1016/0731-7085(88)80052-9
34. Thurnham D, Smith E, and Flora PS, *Concurrent liquid-chromatographic assay of retinol, alpha-tocopherol, beta-carotene, alpha-carotene, lycopene, and beta-cryptoxanthin in plasma, with tocopherol acetate as internal standard*. Clinical chemistry; 1988; **34**(2): p. 377-381. doi: 10.1093/clinchem/34.2.377
35. Bui MH, *Simple determination of retinol, α -tocopherol and carotenoids (lutein, all-trans-lycopene, α - and β -carotenes) in human plasma by isocratic liquid chromatography*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications; 1994; **654**(1): p. 129-133. doi: 10.1016/0378-4347(93)E0441-R
36. Panfili G, Manzi P, and Pizzoferrato L, *High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of tocopherols, carotenes, and retinol and its geometric isomers in Italian cheeses*. Analyst; 1994; **119**(6): p. 1161-1165. doi: 10.1039/AN9941901161
37. Epler KS, Ziegler RG, and Craft NE, *Liquid chromatographic method for the determination of carotenoids, retinoids and tocopherols in human serum and in food*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications; 1993; **619**(1): p. 37-48. doi: 10.1016/0378-4347(93)80444-9
38. Aaran RK and Nikkari T, *HPLC method for the simultaneous determination of beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol in serum*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 1988; **6**(6): p. 853-857. doi: 10.1016/0731-7085(88)80101-8
39. ICH, *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, in validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)*. 2005. p. 05.
40. Çapa M. (2017). Hippophae Rhamnoides (Çalı Gagası) ve Juniperus Drupacea (Anadız) Bitkilerinin Çeşitli Ekstrelerinin Antioksidan Aktivitelerinin Araştırılması. (Tez No: 487653). Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Eczacılık Fakültesi), Erzurum.

Bölüm 6

SEÇİCİ SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİNİN TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYİ İZLEMİNDE LC-MS/MS YÖNTEMLERİ

Aykut KUL¹

1. GİRİŞ

Depresyon toplumun her kesimini etkileyen ve oldukça yaygın olarak görülen bir psikiyatrik bozukluktur. Bu bozukluğun tedavisi için egzersiz, bilişsel davranışçı terapi, yoga, bitkisel ürünler gibi non-farmakolojik ve antidepresanlar gibi farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) tedavide birinci basamak antidepresanlar olarak kabul edilir ve fluoksetin, sitalopram, essitalopram, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, viladazon ve vortiksetin bu grubun etken maddeleridir.

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ) izlemi ilaç konsantrasyonlarının çeşitli biyolojik sıvılarda belirli bir terapötik aralıkta kalmasını hedefler. Toksisite şüphesi, yanıt eksikliği, ilaç rejimine uygunluğun değerlendirilmesi ve ilaç etkileşimi gibi durumlarda TİDİ'ye başvurulur. Yapılan çeşitli çalışmalar antidepresan konsantrasyonlarının bireyler arasında oldukça değiştiğini gösterdiği için bu ilaç grubunda TİDİ önem arz etmektedir.

TİDİ uygun biyoanalitik metotların mevcudiyetini gerektirir. Sıvı Kromatografisi Ardışık Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) oldukça hassas ve spesifik bir yöntem olduğu için bu çalışmalarda altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple bu çalışma kapsamında SSGİ grubuna ait olan 8 farklı etken maddenin genel farmakokinetik özellikleri derlenmiş ve biyolojik matrislerden tayini için literatürde bulunan çeşitli LC-MS/MS metotları incelenerek tablo halinde sunulmuştur.

¹ Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya AD, e-mail: aykut.kul@istanbul.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1195-0939

Plazma örneklerinin LC-MS/MS ile analizi yapılırken matriks etkileri dikkate alınmalıdır. Örnek hazırlamada protein çöktürme kolay bir yöntem olsa da çoklu ilaç analizlerinde matriks etkilerinden dolayı yeterli seçicilik sağlanamayabilir. LLE ve SPE yöntemleri gerekli seçiciliği sağlayabilir. LLE yönteminde genellikle daha fazla çözücü kullanılır. SPE yönteminde daha az çözücü kullanılmasına rağmen daha pahalı bir yöntemdir.

7. SONUÇ

Tedaviyi bireyselleştirerek kişiye özel kılan TİDİ, SSGİ kullanımında ilaç-ilaç etkileşimlerini ve olası yan etkileri önlemek için dozun ayarlanmasında önemlidir. SSGİ'lerin terapötik aralıkları ng/mL düzeyinde olduğundan hassas ve seçici yöntemler gerekmektedir. LC-MS/MS yöntemi bu seçicilik ve hassasiyete sahip olmasının yanına sıra kısa analiz sürelerine de sahiptir Bu sebeplerden dolayı LC-MS/MS cihazları SSGİ'lerin TİDİ'sinde vazgeçilmez bir parçadır.

KAYNAKÇA

1. Altar CA, Neurotrophins and depression. Trends in pharmacological sciences. 1999; 20: 59-62. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01309-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01309-7)
2. Depression W, Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization. 2017.
3. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB, Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. Jama. 2011; 306: 1241-1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1282>
4. Deussing JM, Animal models of depression. Drug discovery today: disease models. 2006; 3: 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2006.11.003>
5. Fostick L, Silberman A, Beckman M, Spivak B, Amital D, The economic impact of depression: resistance or severity? European Neuropsychopharmacology. 2010; 20: 671-675. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.06.001>
6. Hasler G, Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World psychiatry. 2010; 9: 155. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x>
7. Dell'Oso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D, Depression, serotonin and tryptophan. Current pharmaceutical design. 2016; 22: 949-954. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104826>
8. Sghendo L, Mifsud J, Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012; 64: 317-325. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01384.x>
9. Cowen PJ, Browning M, What has serotonin to do with depression? World psychiatry. 2015; 14: 158. <https://doi.org/10.1002/wps.20229>
10. Van der Does AW, The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. Journal of affective disorders. 2001; 64: 107-119. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00209-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00209-3)

11. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD, Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & therapeutics*. 2006; 109: 325-338. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.004>
12. Bell C, Abrams J, Nutt D, Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 2001; 178: 399-405. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.5.399>
13. Young SN, Leyton M, The role of serotonin in human mood and social interaction: insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002; 71: 857-865. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00670-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00670-0)
14. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S, Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2003; 27: 85-102. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00338-X)
15. Masand PS, Gupta S, Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harvard review of psychiatry*. 1999; 7: 69-84. <https://doi.org/10.3109/hrp.7.2.69>
16. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S, Clinical practice guidelines for the management of depression. *Indian journal of psychiatry*. 2017; 59: S34. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>
17. Lochmann, D., Richardson, T. (2018). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: Macaluso, M., Preskorn, S. (eds) *Antidepressants. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 250. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2018_172
18. van Harten J, Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical pharmacokinetics*. 1993; 24: 203-220. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324030-00003>
19. Preskorn SH, Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics*. 1997; 32: 1-21. <https://doi.org/10.2165/00003088-199700321-00003>
20. Carrasco J, Sandner C, Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *International journal of clinical practice*. 2005; 59: 1428-1434. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00681.x>
21. Wong DT, Perry KW, Bymaster FP, The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature reviews Drug discovery*. 2005; 4: 764-774. <https://doi.org/10.1038/nrd1821>
22. Hiemke C, Härtter S, Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*. 2000; 85: 11-28. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(99\)00048-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(99)00048-0)
23. Altamura AC, Moro AR, Percudani M, Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clinical pharmacokinetics*. 1994; 26: 201-214. <https://doi.org/10.2165/00003088-199426030-00004>
24. Mandrioli R, Forti GC, Raggi M, Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. *Current drug metabolism*. 2006; 7: 127-133. <https://doi.org/10.2174/138920006775541561>
25. Bergstrom R, Lemberger L, Farid N, Wolen R, Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *The British Journal of Psychiatry*. 1988; 153: 47-50. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297286>

26. Cooke M, Waring W, Citalopram and cardiac toxicity. *European journal of clinical pharmacology*. 2013; 69: 755-760. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1408-1>
27. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C, Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology*. 2004; 174: 163-176. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1865-z>
28. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB, PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011; 21: 769. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328346063f>
29. Kwon JW, Armbrust KL, Degradation of citalopram by simulated sunlight. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*. 2005; 24: 1618-1623. <https://doi.org/10.1897/04-522R.1>
30. Carandang C, Jabbal R, MacBride A, Elbe D, A review of escitalopram and citalopram in child and adolescent depression. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011, 20, 315
31. Yang LP, Scott LJ, Escitalopram: in the treatment of major depressive disorder in adolescent patients. *Pediatric Drugs*. 2010; 12: 155-162. <https://doi.org/10.2165/11204340-000000000-00000>
32. Sogaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F, The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005; 45: 1400-1406. <https://doi.org/10.1177/0091270005280860>
33. Rao N, The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical pharmacokinetics*. 2007; 46: 281-290. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746040-00002>
34. Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M, Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015; 11: 649-660. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1021331>
35. Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV, Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12: 763. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.652688>
36. Figgitt DP, McClellan KJ, Fluvoxamine: an updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*. 2000; 60: 925-954. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060040-00006>
37. Connor DF, Brent DA, Riddle MA, Paroxetine and the FDA. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004; 43: 127-129. <https://doi.org/10.1097/00004583-200402000-00001>
38. Marks DM, Park M-H, Ham B-J, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U, Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert opinion on drug safety*. 2008; 7: 783-794. <https://doi.org/10.1517/14740330802423168>
39. Bourin M, Chue P, Guillon Y, Paroxetine: a review. *CNS drug reviews*. 2001; 7: 25-47. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x>
40. Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, Ormrod D, Goa KL, Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs*. 2002; 62: 655-703. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262040-00010>
41. McRae AL, Brady KT, Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2001; 2: 883-892. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.5.883>

42. De Vane CL, Liston HL, Markowitz JS, Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clinical pharmacokinetics*. 2002; 41: 1247-1266. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241150-00002>
43. Plenge P, Yang D, Salomon K, Laursen L, Kalenderoglou IE, Newman AH, Gouaux E, Coleman JA, Loland CJ, The antidepressant drug vilazodone is an allosteric inhibitor of the serotonin transporter. *Nature Communications*. 2021; 12: 5063. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25363-3>
44. Sahli ZT, Banerjee P, Tarazi FI, The preclinical and clinical effects of vilazodone for the treatment of major depressive disorder. *Expert opinion on drug discovery*. 2016; 11: 515-523. <https://doi.org/10.1517/17460441.2016.1160051>
45. Wang S-M, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U, A review of current evidence for vilazodone in major depressive disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2013; 17: 160-169. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.794245>
46. Frampton JE, Vilazodone: in major depressive disorder. *CNS drugs*. 2011; 25: 615-627. <https://doi.org/10.2165/11207550-000000000-00000>
47. McCormack PL, Vilazodone: a review in major depressive disorder in adults. *Drugs*. 2015; 75: 1915-1923. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0490-y>
48. Schatzberg AF, Blier P, Culpepper L, Jain R, Papakostas GI, Thase ME, An overview of vortioxetine. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014; 75: 13677. <https://doi.org/10.4088/JCP.14027ah1>
49. Connolly KR, Thase ME, Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17: 421-431. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1133588>
50. Frampton JE, Vortioxetine: a review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs*. 2016; 76: 1675-1682 <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0655-3>
51. Gibb A, Deeks ED, Vortioxetine: first global approval. *Drugs*. 2014; 74: 135-145 <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0161-9>
52. Chen G, Højer A-M, Areberg J, Nomikos G, Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 2018; 57: 673-686. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0612-7>
53. D'agostino A, English CD, Rey JA, Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015, 40, 36.
54. Bowers LD, Analytical goals in therapeutic drug monitoring. *Clinical chemistry*. 1998; 44: 375-380. <https://doi.org/10.1093/clinchem/44.2.375>
55. Kang J-S, Lee M-H, Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*. 2009; 24: 1. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
56. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl M-L, Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *European journal of clinical pharmacology*. 2013; 69: 25-32. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1504-x>
57. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51: 9-62. <https://doi.org/10.1007/10.1055/s-0043-116492>
58. Ghiculescu R, Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Australian Prescriber*. 2008; 31: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2008.025>
59. Preskorn SH, Fast GA, Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *The Journal of clinical psychiatry*. 1991; 52: 23-33.

60. Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, Cotta MO, van Belkum A, Caniaux I, Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020; 39: 791-797. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03769-8>
61. Burke MJ, Preskorn SH, Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clinical pharmacokinetics*. 1999; 37: 147-165. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937020-00004>
62. Gross AS, Best practice in therapeutic drug monitoring. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 52: 5-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2001.00770.x>
63. Tuzimski T, Petruczynik A, Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM). *Molecules*. 2020; 25: 4026. <https://doi.org/10.3390/molecules25174026>
64. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AE, Urban GA, Dincer C, On-site therapeutic drug monitoring. *Trends in biotechnology*. 2020; 38: 1262-1277. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>
65. Huber CG, Oberacher H, Analysis of nucleic acids by on-line liquid chromatography–Mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews*. 2001; 20: 310-343. <https://doi.org/10.1002/mas.10011>
66. Douxfils J, Pochet L, Lessire S, Vancraeynest C, Dogné J-M, Mullier F, Mass spectrometry in the therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants. Useful or useless? *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016; 84: 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.01.029>
67. Cao X, Chen X, Zhang Y, Zhong D, Determination of citalopram in human plasma with LC-MS/MS method and its bioequivalent evaluation. *Yao xue xue bao= Acta Pharmaceutica Sinica*. 2007; 42: 450-454. <http://doi.org/10.1109/5.771073>
68. Singh SS, Shah H, Gupta S, Jain M, Sharma K, Thakkar P, Shah R, Liquid chromatography–electrospray ionisation mass spectrometry method for the determination of escitalopram in human plasma and its application in bioequivalence study. *Journal of Chromatography B*. 2004; 811, 209-215. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.09.001>
69. Canbolat F, Tasdemir Erinc DM, Evrensel A, Aydın A, Tarhan KN, Quantitation of escitalopram and its metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in psychiatric patients: New metabolic ratio establishment. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019; 124: 285-297. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13133>
70. Shah HJ, Kundlik ML, Kakad A, Patel NK, Pandya A, Khatri V, Prajapati S, Subbaiah G, Patel CN, Quantification of paroxetine in human plasma by liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of AOAC International*. 2010; 93: 141-149. <https://doi.org/10.1093/jaoac/93.1.141>
71. Jhee OH, Seo HK, Lee MH, Jeon YC, Shaw LM, Lee SH, Hur Y, Kim K-H, Lee H-S, Lee SE, Determination of Paroxetine in Plasma by Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry for Pharmacokinetic and Bio equivalence Studies. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57: 455-461. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296631>
72. Zhang M, Gao F, Cui X, Zhang Y, Sun Y, Gu J, Sun Y, Development and validation of an improved method for the quantitation of sertraline in human plasma using LC-MS-MS and its application to bioequivalence studies. *Journal of chromatographic science*. 2011; 49: 89-93. <https://doi.org/10.1093/chrscl/49.2.89>

73. Jain DS, Sanyal M, Subbaiah G, Pande U, Shrivastav P, Rapid and sensitive method for the determination of sertraline in human plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). *Journal of Chromatography B*. 2005; 829: 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.09.035>
74. Yue X-H, Wang Z, Tian D-D, Zhang J-W, Zhu K, Ye Q, Determination of Sertraline in Human Plasma by UPLC–MS/MS and its Application to a Pharmacokinetic Study. *Journal of chromatographic science*. 2016; 54: 195-199. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv128>
75. El-Bagary R, Hashem H, Fouad M, Tarek S, UPLC–MS-MS method for the determination of Vilazodone in human plasma: application to a pharmacokinetic study. *Journal of chromatographic science*. 2016; 54: 1365-1372. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw084>
76. Kall MA, Rohde M, Jørgensen M, Quantitative determination of the antidepressant vortioxetine and its major human metabolite in plasma. *Bioanalysis*. 2015; 7: 2881-2894. <https://doi.org/10.4155/bio.15.207>
77. De Castro A, Concheiro M, Quintela O, Cruz A, López-Rivadulla M, LC–MS/MS method for the determination of nine antidepressants and some of their main metabolites in oral fluid and plasma: Study of correlation between venlafaxine concentrations in both matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008; 48: 183-193. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.05.024>
78. Domingues DS, Pinto MAL, de Souza ID, Hallak JEC, Crippa JAdS, Queiroz MEC, Determination of drugs in plasma samples by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of schizophrenic patients. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016; 40: 28-36 .<https://doi.org/10.1093/jat/bkv107>
79. Sutherland F, Badenhorst D, De Jager A, Scanes T, Hundt H, Swart K, Hundt A, Sensitive liquid chromatographic–tandem mass spectrometric method for the determination of fluoxetine and its primary active metabolite norfluoxetine in human plasma. *Journal of Chromatography A*. 2001; 914: 45-51. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)01213-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)01213-9)

Bölüm 7

TİCARİ *Thymus vulgaris* L. UÇUCU YAĞININ ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE ANALİZİ

Israa YOUSIF¹
Seçil KARAHÜSEYİN²
Merve NENNİ³

1.GİRİŞ

Thymus vulgaris L., yaygın olarak kekik olarak bilinen, Güney Avrupa'ya özgü ve dünya çapında bir dağılıma sahip olan Lamiaceae familyasının çiçekli bir bitkisidir. Anavatanı Akdeniz'dir. Akdeniz diyeti, besin içeriği, tat ve lezzet bakımından dünyadaki en zengin diyetlerden biridir. Baharat olarak kullanılan bitkilerin dünya tarihi üzerinde büyük etkisi vardır. Yüzyıllar boyunca kralların ve soyluların yemeklerini tatlandırmak ve çeşitli insan hastalıklarını tedavi etmek için ilaç olarak kullanılmışlardır. Ayrıca, geçmişte değerli mübadele ürünü ve para kaynağı olarak kullanılmış olup günümüzde ticaret kalemi olarak ithalat ve ihracatları yapılmaktadır. Farklı uygulama alanları olup başlıca kozmetik, tütsü ve mumya koruyucuların bileşeni olarak Çin'den Antik Roma'ya kadar dünyanın farklı bölgelerinde rapor edilmiştir (1-4). Hoş bir koku ve tada sahip olan bu bitkilerin tohumları, sakızları, yaprakları ve kökleri eski uygarlıklar tarafından baharat olarak kullanılmıştır (5). Kekik bitkisinin tamamı, çiçekleri, yaprakları ve yağı ilaç yapımında kullanılır. Kekik, bronşit ve buna bağlı boğaz ağrısı, ateş ve öksürük gibi semptomların tedavisinde kullanılır. Kekik, üst solunum yolu enfeksiyonları, mide ağrıları, ishal ve bağırsak gazı ile ilgili bağırsak sorunlarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Cilde uygulanabilen kekik uçucu yağı, birçok cilt rahatsızlığının tedavisi için kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak

¹ Eczacı, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya AD, esra.cengizy@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-1545-2611

² Arş. Gör. Dr. Seçil Karahüseyin, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD, skarahuseyin@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3515-2974

³ Dr. Öğr. Üyesi Merve Nenni, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya AD, mnenni@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3165-1060

5. SONUÇ

Tıbbi bitkilerden elde edilen uçucu yağlar, antioksidan etkileri nedeniyle eski çağlardan beri gıdalarda, kozmetik endüstrisinde ve birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Bu sebeple, uçucu yağlar üzerinde birçok çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu kapsamda bileşenlerin tanımlanması ve biyoaktif özellikleri araştırılmaktadır. Bu çalışmada, DPPH yöntemi kullanılarak metanol ekstresi hazırlanan *T. vulgaris* L. uçucu yağının ve askorbik asidin antioksidan kapasiteleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre *T. vulgaris* uçucu yağının radikal yakalama etkisinin askorbik aside göre düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun askorbik asit ve *T. vulgaris* uçucu yağı içeriğindeki antioksidan özellikleri sağlayan fenolik bileşen miktarındaki farklılıklar nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre *T. vulgaris* uçucu yağının antioksidan özelliği nedeniyle farklı alanlarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Fenolik içerikteki farklılıklar muhtemelen yetiştirilen konum, yağış miktarı, sıcaklık, nem, toprağın mineral içeriği, hasat zamanı, uçucu yağın elde ediliş yöntemi ve bitkinin hangi kısmından elde edildiğine göre değişim göstermektedir. Bu durum antioksidan aktivitenin sonuçlarında farklılıklara neden olacaktır. Uçucu yağlar ile ilgili yeni çalışmalarda fenolik içerik analizleri yapılarak antioksidan kapasiteyi etkileyen bileşikler saptanabilir.

Bu çalışmada *T. vulgaris* L. uçucu yağının farklı polaritelere sahip çözücülerde (etil asetat, etanol) çözülerek değerlendirilmesi, farklı yöntemler kullanılarak antioksidan kapasitesinin incelenmesi, farklı olgunlukta, iklim şartlarında ve toprak veriminde yetiştirilmiş meyveler ve yapraklardan elde edilen uçucu yağ ve ekstraktlar üzerinde çalışılması, bunların flavonoid içeriklerinin belirlenip antioksidan aktiviteye sağladığı değişimlere bakılması literatüre ayrıca katkı sağlayacaktır.

Not: Bu çalışma, Israa Yousif'in danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Merve Nenni rehberliğinde 2023 yılında hazırladığı mezuniyet projesi dersi raporunun bir bölümü olarak hazırlanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Diniz do Nascimento L. et al. Bioactive natural compounds and antioxidant activity of essential oils from spice plants: New findings and potential applications. *Biomolecules*; 2019;10;(7):988 doi:10.3390/biom10070988
2. Wiesehofer J. Spices. *The Encyclopedia of Ancient History*; 2013
3. Raghavan S, *Handbook of spices, seasonings, and flavorings*. 2006: CRC press.

4. Özcan MM, Erel Ö Herken EE. Antioxidant activity, phenolic content, and peroxide value of essential oil and extracts of some medicinal and aromatic plants used as condiments and herbal teas in Turkey. *Journal of medicinal food*; 2009;12;(1):198-202 doi:10.1089/jmf.2008.0062
5. Diniz do Nascimento L. et al. Bioactive natural compounds and antioxidant activity of essential oils from spice plants: New findings and potential applications. *Biomolecules*; 2020;10;(7):988 doi:10.3390/biom10070988
6. Özgüven M Tansi S. Drug yield and essential oil of *Thymus vulgaris* L. as influenced by ecological and ontogenetical variation. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*; 1998;22;(6):537-542
7. Leyva-López N, Gutiérrez-Grijalva EP, Vazquez-Olivo G Heredia JB. Essential oils of oregano: Biological activity beyond their antimicrobial properties. *Molecules*; 2017;22;(6):989 doi:10.3390/molecules22060989
8. Christopher B. RHS AZ Encyclopedia of Garden Plants. Dorling Kindersley, London. 2008
9. Disrud S. *Thymus vulgaris*. 26.12.2022]; Available from: http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2012/disrud_sama/classification.htm.
10. Al Maqtari MAA, Alghalibi SM Alhamzy EH. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Thymus vulgaris* from Yemen. *Turk J Biochem*; 2011;36;(4):342-349
11. de Oliveira TM. et al. Evaluation of p-cymene, a natural antioxidant. *Pharmaceutical biology*; 2015;53;(3):423-428 doi:10.3109/13880209.2014.923003
12. Ramos M. et al. Release and antioxidant activity of carvacrol and thymol from polypropylene active packaging films. *LWT-Food Science and Technology*; 2014;58;(2):470-477 doi:10.1016/j.lwt.2014.04.019
13. Leyva-López N. et al. Protective role of terpenes and polyphenols from three species of Oregano (*Lippia graveolens*, *Lippia palmeri* and *Hedeoma patens*) on the suppression of lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW 264.7 macrophage cells. *Journal of Ethnopharmacology*; 2016;187:302-312 doi:10.1016/j.jep.2016.04.051
14. Shang X. et al. Acaricidal activity of oregano oil and its major component, carvacrol, thymol and p-cymene against *Psoroptes cuniculi* in vitro and in vivo. *Veterinary parasitology*; 2016;226:93-96 doi:10.1016/j.vetpar.2016.07.001
15. Halliwell B Gutteridge JC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet (British edition)*; 1984;(8391):1396-1397 doi:10.1016/S0140-6736(84)91886-5
16. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*; 1999;283;(5407):1482-1488 doi:10.1126/science.283.5407.1482
17. Lee S-R, Suh S-I Kim S-P. Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils. *Neuroscience letters*; 2000;287;(3):191-194 doi:10.1016/S0304-3940(00)01159-9
18. Cavero S. et al. In vitro antioxidant analysis of supercritical fluid extracts from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *European food research and technology*; 2005;221;(3):478-486 doi:10.1007/s00217-005-1139-y
19. Al-Bayati FA. Synergistic antibacterial activity between *Thymus vulgaris* and *Pimpinella anisum* essential oils and methanol extracts. *Journal of ethnopharmacology*; 2008;116;(3):403-406 doi:10.1016/j.jep.2007.12.003

20. Bazylko A Strzelecka H. A HPTLC densitometric determination of luteolin in *Thymus vulgaris* and its extracts. *Fitoterapia*; 2007;78;(6):391-395 doi:10.1016/j.fitote.2007.01.007
21. Golmakani M-T Rezaei K. Comparison of microwave-assisted hydrodistillation with the traditional hydrodistillation method in the extraction of essential oils from *Thymus vulgaris* L. *Food chemistry*; 2008;109;(4):925-930 doi:10.1016/j.foodchem.2007.12.084
22. Jiménez-Arellanes A. et al. *Thymus vulgaris* as a potential source of antituberculous compounds. *Pharmacologyonline*; 2006;3:569-574
23. Subramanian S, Stacey G Yu O. Distinct, crucial roles of flavonoids during legume nodulation. *Trends in plant science*; 2007;12;(7):282-285 doi:10.1016/j.tplants.2007.06.006
24. Bagamboula C, Uyttendaele M Debevere J. Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cymene towards *Shigella sonnei* and *S. flexneri*. *Food microbiology*; 2004;21;(1):33-42 doi:10.1016/S0740-0020(03)00046-7
25. Jafari B. et al. Antibacterial effects of *Thymus vulgaris*, *Mentha pulegium*, *Crocus sativus* and *Salvia officinalis* on pathogenic bacteria: A brief review study based on gram-positive and gram-negative bacteria. *Jorjani Biomedicine Journal*; 2020;8;(3):58-74 doi:10.52547/jorjanibiomedj.8.3.58
26. Gyawali R Ibrahim SA. Natural products as antimicrobial agents. *Food control*; 2014;46:412-429 doi:10.1016/j.foodcont.2014.05.047
27. Kumar S, Bajwa B, Kuldeep S Kalia A. Anti-inflammatory activity of herbal plants: a review. *Int J Adv Pharm Biol Chem*; 2013;2;(2):272-281
28. Block G, Patterson B Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer*; 1992;18;(1):1-29 doi:10.1080/01635589209514201
29. Hertog MG. et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The lancet*; 1993;342;(8878):1007-1011 doi:10.1080/01635589209514201
30. Amamra S. et al. Determination of total phenolics contents, antioxidant capacity of *Thymus vulgaris* extracts using electrochemical and spectrophotometric methods. *Int. J. Electrochem. Sci*; 2018;13;(8):7882-7893 doi:10.20964/2018.08.57
31. Pietta P-G. Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*; 2000;63;(7):1035-1042 doi:10.1021/np9904509
32. Hertog MG, Hollman PC, Katan MB Kromhout D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. 1993 doi:10.1080/01635589309514267
33. Scherer R Godoy HT. Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food chemistry*; 2009;112;(3):654-658 doi:10.1016/j.foodchem.2008.06.026
34. Anderson KJ. et al. Biochemical and Molecular Action of Nutrients. *J. Nutr*; 2001;131:2837-2842 doi:10.1093/jn/131.11.2837
35. Marquardt D. et al. Tocopherol activity correlates with its location in a membrane: a new perspective on the antioxidant vitamin E. *Journal of the American Chemical Society*; 2013;135;(20):7523-7533 doi:10.1021/ja312665r

36. ESCOP Phytotherapy ESCo, ESCOP Monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. 2003: George Thieme Verlag.
37. Kheroda Devi M, Thangjam I Singh W. Phytochemical screening of selected twelve medicinal plants commonly used as spices and condiments in manipur, north-east India. *Int. J. Curr. Res. Life Sci*; 2019;8:2945-2947
38. Raj Singh L. C. Golden Shower: A Wonder Medicinal Plant and Its Processing Technology. *Indian J. Appl. Res*; 2019;9:66-67
39. Bianchi A. The Mediterranean aromatic plants and their culinary use. *Natural Product Research*; 2015;29;(3):201-206 doi:10.1080/14786419.2014.953495
40. Bower A, Marquez S de Mejia EG. The health benefits of selected culinary herbs and spices found in the traditional Mediterranean diet. *Critical reviews in food science and nutrition*; 2016;56;(16):2728-2746 10.1080/10408398.2013.805713
41. El-Nekeety AA. et al. Antioxidant properties of *Thymus vulgaris* oil against aflatoxin-induce oxidative stress in male rats. *Toxicon*; 2011;57;(7-8):984-991 doi:10.1016/j.toxicon.2011.03.021
42. Nickavar B, Mojab F Dolat-Abadi R. Analysis of the essential oils of two *Thymus* species from Iran. *Food chemistry*; 2005;90;(4):609-611 doi:10.1016/j.foodchem.2004.04.020
43. Hamidpour R, Hamidpour S Elias G. *Rosmarinus officinalis* (Rosemary): a novel therapeutic agent for antioxidant, antimicrobial, anticancer, antidiabetic, antidepressant, neuroprotective, anti-inflammatory, and anti-obesity treatment. *Biomed J Sci Tech Res*; 2017;1;(4):1-6 doi:10.26717/BJSTR.2017.01.000371
44. Zhang H-Y. Structure-activity relationships and rational design strategies for radical-scavenging antioxidants. *Current Computer-Aided Drug Design*; 2005;1;(3):257-273 doi:10.2174/1573409054367691
45. Oliveira G. Determination in vitro of the antioxidant capacity of natural products by the DPPH. method: review study. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*; 2015;17;(1):36-44 doi:10.1590/1983-084X/12_165
46. Amorati R Valgimigli L. Advantages and limitations of common testing methods for antioxidants. *Free radical research*; 2015;49;(5):633-649 doi:10.3109/10715762.2014.996146
47. Kulisic T, Radonic A, Katalinic V Milos M. Use of different methods for testing antioxidative activity of oregano essential oil. *Food chemistry*; 2004;85;(4):633-640 doi:10.1016/j.foodchem.2003.07.024
48. Zhen J. et al. Phytochemistry, antioxidant capacity, total phenolic content and anti-inflammatory activity of *Hibiscus sabdariffa* leaves. *Food chemistry*; 2016;190:673-680 doi:10.1016/j.foodchem.2015.06.006
49. Kanner J, Mendel H Budowski P. Prooxidant and antioxidant effects of ascorbic acid and metal salts in a β -carotene-linoleate model system. *Journal of food science*; 1977;42;(1):60-64 doi:10.1111/j.1365-2621.1977.tb01218.x
50. Barros L. et al. Total phenols, ascorbic acid, β -carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities. *Food chemistry*; 2007;103;(2):413-419 doi:10.1016/j.foodchem.2006.07.038
51. Falowo AB. et al. Phytochemical constituents and antioxidant activity of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) essential oil on ground beef from boran and nguni cattle. *International journal of food science*; 2019;2019 doi:10.1155/2019/2628747

52. Porres-Martínez M, González-Burgos E, Carretero M Gómez-Serranillos M. Major selected monoterpenes α -pinene and 1, 8-cineole found in *Salvia lavandulifolia* (Spanish sage) essential oil as regulators of cellular redox balance. *Pharmaceutical Biology*; 2015;53;(6):921-929 doi:10.3109/13880209.2014.950672
53. Cerretani L, Bendini A Rapid assays to evaluate the antioxidant capacity of phenols in virgin olive oil. *Olives and olive oil in health and disease prevention*. Elsevier 2010;625-635.. doi:10.1016/B978-0-12-374420-3.00067-X
54. Seo S-M. et al. Larvicidal and acetylcholinesterase inhibitory activities of Apiaceae plant essential oils and their constituents against *Aedes albopictus* and formulation development. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2015;63;(45):9977-9986 doi:10.1021/acs.jafc.5b03586
55. Özyürek M. et al. A comprehensive review of CUPRAC methodology. *Analytical methods*; 2011;3;(11):2439-2453 doi:10.1039/C1AY05320E
56. Khan RA, Khan MR, Sahreen S Ahmed M. Assessment of flavonoids contents and in vitro antioxidant activity of *Launaea procumbens*. *Chemistry Central Journal*; 2012;6;(1):1-11
57. Perez-Roses R. et al. Biological and nonbiological antioxidant activity of some essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2016;64;(23):4716-4724 doi:10.1021/acs.jafc.6b00986
58. Blasa M, Angelino D, Gennari L Ninfali P. The cellular antioxidant activity in red blood cells (CAA-RBC): A new approach to bioavailability and synergy of phytochemicals and botanical extracts. *Food Chemistry*; 2011;125;(2):685-691 doi:10.1016/j.foodchem.2010.09.065
59. Wan H. et al. A Caco-2 cell-based quantitative antioxidant activity assay for antioxidants. *Food Chemistry*; 2015;175:601-608 doi:10.1016/j.foodchem.2014.11.128
60. Wu Z. et al. Chemical composition and antioxidant properties of essential oils from peppermint, native spearmint and scotch spearmint. *Molecules*; 2019;24;(15):2825 doi:10.3390/molecules24152825
61. Nascimento da Silva LC. et al. In vitro cell-based assays for evaluation of antioxidant potential of plant-derived products. *Free Radical Research*; 2016;50;(8):801-812 doi:10.1080/10715762.2016.1193668
62. López-Alarcón C Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*; 2013;763:1-10 doi:10.1016/j.aca.2012.11.051
63. Alam MN, Bristi NJ Rafiquzzaman M. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi pharmaceutical journal*; 2013;21;(2):143-152 doi:10.1016/j.jsps.2012.05.002
64. Couto N, Wood J Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free radical biology and medicine*; 2016;95:27-42 doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
65. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*; 1958;181;(4617):1199-1200
66. Brand-Williams W, Cuvelier M-E Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*; 1995;28;(1):25-30 doi:10.1016/S0023-6438(95)80008-5

67. Wróblewska KB, Baby AR, Guaratini MTG, Moreno PRH. In vitro antioxidant and photoprotective activity of five native Brazilian bamboo species. *Industrial Crops and Products*; 2019;130:208-215 doi:10.1016/j.indcrop.2018.12.081
68. Ghasemi K, Ghasemi Y, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues. *Pak J Pharm Sci*; 2009;22;(3):277-281
69. Kroyer GT. Red clover extract as antioxidant active and functional food ingredient. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*; 2004;5;(1):101-105 doi:10.1016/S1466-8564(03)00040-7
70. Grespan R. et al. Hepatoprotective effect of pretreatment with *Thymus vulgaris* essential oil in experimental model of acetaminophen-induced injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 2014;2014 doi:10.1155/2014/954136

Bölüm 8

TİCARİ *CITRUS SINENSIS* (L.) OSBECK UÇUCU YAĞININ ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLE ANALİZİ

Birkan Can DEMİRHAN¹
Seçil KARAHÜSEYİN²
Merve NENİ³

1. GİRİŞ

Doğal ürünler, ilaç keşfi için zengin bir bileşik kaynağı olmuştur ve sentetik bileşiklerden daha büyük ölçekli yapısal çeşitlilik sunmaktadır. Doğal ürünler biyoaktif ajanların başlıca kaynağı olmuştur ve yeni ilaçların keşfinde öncü olmaya devam etmektedir (1). *Citrus lemon* (limon), *C. medica* L. (ağaç kavunu), *C. x aurantium* L. (turunç), *C. paradisi* Macfad. (greyfurt), *C. reticulata* Blanco (mandarin, mandalina), *C. clementina* (klementin) ve *C. sinensis* (L.) Osbeck (tatlı portakal) gibi çeşitli narenciye türlerinin çeşitli faydası vardır (2). Portakal ağacı; Rutaceae familyasına ait dikenli ve bin yıllık küçük bir ağaçtır. Boyu tipik olarak 7,5 m'ye kadar büyür ve bazen 15 m'ye kadar yüksekliklere ulaşmaktadır. Portakal ağacı tropikal, yarı tropikal ve sıcak ılıman bölgelerde yetişir ve dünyada en yaygın olarak yetiştirilen meyve ağacıdır (3, 4). Portakal, dünyadaki en popüler meyvedir. Taze olarak yenmektedir veya meyve suyu olarak tüketilmektedir. Ayrıca, portakal meyveleri ve kabukları tatlılar, reçeller, marmelatlar, şekerlenmiş kabuklar, kurabiye, kek ve şekerlemelerde kullanılmaktadır. Portakal kabuğu, çiçek, yaprak ve dallardan elde edilen esansiyel yağlar, parfümeride kullanılmaktadır; portakal tohumunun yağı, yemek ve plastik endüstrisinde bir bileşen olarak da kullanılmaktadır (4). *C. sinensis*, bağışıklık sistemi aktivitesini destekleyen doğal bir antioksidan olan zengin bir C vitamini kaynağıdır (5, 6). *C. sinensis* geleneksel

¹ Eczacı, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya AD, demirhanbirkancan44@gmail.com., ORCID iD: 0009-0001-0437-9738

² Arş. Dr. Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD, skarahuseyin@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3515-2974

³ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya AD, mnenni@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3165-1060

6. SONUÇ

Portakal uçucu yağı uzun zamandır antiseptik, dezenfektan ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Portakal uçucu yağının antioksidan özelliği olduğu açığa çıktıktan sonra gıda sanayisinde yerini almıştır. Yapılan bu tez çalışmasında ticari olarak temin edilen *C. sinensis* (L.) Osbeck uçucu yağının antioksidan özelliği araştırılmıştır. DPPH yöntemi kullanılarak yaptığımız bu çalışmada IC_{50} değerine bakılmış ve bu sonuca göre EC_{50} , ARP ve AEAC değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde *C. sinensis* uçucu yağının doğal antioksidan kaynağı olduğu görülmüştür.

C. sinensis uçucu yağı ticari olarak temin edilmek yerine damıtma, ekstraksiyon veya mekanik yöntemler kullanılarak da uçucu yağı elde edilip çalışma yapılabilir. Ancak bunun için bitkinin meyve kabuklarındaki uçucu yağ oranının en yüksek seviyede olduğu dönemler tercih edilmelidir. Farklı yöntemlerin kullanılarak uçucu yağın antioksidan kapasitesinin değerlendirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

Not: Bu çalışma, Birkan Can Demirhan'ın danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Merve Nenni rehberliğinde 2023 yılında hazırladığı mezuniyet projesi dersi raporunun bir bölümü olarak hazırlanmıştır.

KAYNAKÇA

1. Lahlou M. The success of natural products in drug discovery. 2013
2. Barkley NA, Roose ML, Krueger RR Federici CT. Assessing genetic diversity and population structure in a citrus germplasm collection utilizing simple sequence repeat markers (SSRs). Theoretical and applied genetics; 2006;112;(8):1519-1531 doi:10.1007/s00122-006-0255-9
3. Guo W Deng X. Wide somatic hybrids of Citrus with its related genera and their potential in genetic improvement. Euphytica; 2001;118;(2):175-183
4. Yılmaz M, Arslan F, Başkan Ö Mert A. Splenic abscess due to brucellosis: a case report and a review of the literature. International journal of infectious diseases; 2014;20:68-70 doi:10.1016/j.ijid.2013.11.010
5. Yousef JM Mohamed AM. Prophylactic role of B vitamins against bulk and zinc oxide nano-particles toxicity induced oxidative DNA damage and apoptosis in rat livers. Pakistan journal of pharmaceutical sciences; 2015;28;(1)
6. Rafiq S. et al. Citrus peel as a source of functional ingredient: A review. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences; 2018;17;(4):351-358 doi:10.1016/j.jsas.2016.07.006
7. Favela-Hernández MJ. et al. Chemistry and Pharmacology of Citrus sinensis. Molecules; 2016;21;(2):247 doi:10.3390/molecules21020247
8. Komori T, Fujiwara R, Tanida M Nomura J. Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. European Neuropsychopharmacology; 1995;5;(4):477-480 doi:10.1016/0924-977X(95)80007-O

9. Miyazaki Y. et al. The effect of essential oil on mood in humans. *Chem Sens*; 1991;16:198
10. Flamini G, Cioni PL Morelli I. Use of solid-phase micro-extraction as a sampling technique in the determination of volatiles emitted by flowers, isolated flower parts and pollen. *Journal of Chromatography a*; 2003;998;(1-2):229-233 doi:10.1016/S0021-9673(03)00641-1
11. Fereres E, Goldhamer D Sadras V. Yield response to water of fruit trees and vines: guidelines. *FAO Irrigation and Drainage Paper*; 2012;(66):246-497
12. Orwa C. et al. *Agroforestry Database: a tree reference and selection guide. Version 4.* Agroforestry Database: a tree reference and selection guide. Version 4.; 2009
13. Han S. *Medicinal plants in the South Pacific.* World Health Organization (WHO) Regional Publications, Western Pacific Series; 1998;19:7-8
14. Goudeau D. et al. Tuning the orchestra: Selective gene regulation and orange fruit quality. *Plant Science*; 2008;174;(3):310-320 doi:10.1016/j.plantsci.2007.11.017
15. Sharon-Asa L. et al. Citrus fruit flavor and aroma biosynthesis: isolation, functional characterization, and developmental regulation of Cstps1, a key gene in the production of the sesquiterpene aroma compound valencene. *The Plant Journal*; 2003;36;(5):664-674 doi:10.1046/j.1365-313X.2003.01910.x
16. Ventura Ulloa F. et al. Interpretation methods of nutrient diagnosis in orange cv. Valencia (*Citrus sinensis* L. Osbeck). *Terra Latinoamericana*; 2012;30;(2):139-145
17. Etebu E Nwauzoma A. A review on sweet orange (*Citrus sinensis* L Osbeck): health, diseases and management. *American Journal of Research Communication*; 2014;2;(2):33-70
18. Parle M Chaturvedi D. Orange: Range of benefits. *International Research Journal of Pharmacy*; 2012;3;(7):59-63
19. Gattuso G. et al. Flavonoid composition of citrus juices. *Molecules*; 2007;12;(8):1641-1673 doi:10.3390/12081641
20. Takemoto JK. et al. Stereospecific analysis of sakuranetin by high-performance liquid chromatography: pharmacokinetic and botanical applications. *Journal of Chromatography B*; 2008;875;(1):136-141 doi:10.1016/j.jchromb.2008.07.019
21. Manthey JA. Fractionation of orange peel phenols in ultrafiltered molasses and mass balance studies of their antioxidant levels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 2004;52;(25):7586-7592 doi:10.1021/jf049083j
22. Rani G, Yadav L Kalidhar S. Chemical examination of *Citrus sinensis* flavedo variety pineapple. *Indian journal of pharmaceutical sciences*; 2009;71;(6):677 doi:10.4103/0250-474X.59552
23. Intekhab J Aslam M. Isolation of a flavonoid from the roots of *Citrus sinensis*. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2009;7;(1):1-8
24. Lapčík O. et al. Isoflavonoids in the Rutaceae family: 1. *Fortunella obovata*, *Murra-ya paniculata* and four *Citrus* species. *Phytochemical Analysis*; 2004;15;(5):293-299 doi:10.1002/pca.781
25. Saleem M. et al. Chemical constituents of *Citrus sinensis* var. Shukri from Pakistan. *Journal of Asian natural products research*; 2010;12;(8):702-706 doi:10.1080/10286020.2010.489041
26. Leuzzi U, Caristi C, Panzera V Licandro G. Flavonoids in pigmented orange juice and second-pressure extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2000;48;(11):5501-5506 doi:10.1021/jf000538o

27. Truchado P, Ferreres F Tomas-Barberan FA. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry reveals the widespread occurrence of flavonoid glycosides in honey, and their potential as floral origin markers. *Journal of Chromatography A*; 2009;1216;(43):7241-7248 doi:10.1016/j.chroma.2009.07.057
28. Escudero-López B. et al. Fermented orange juice: source of higher carotenoid and flavanone contents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 2013;61;(37):8773-8782 doi:10.1021/jf401240p
29. Hillebrand S, Schwarz M Winterhalter P. Characterization of anthocyanins and pyranoanthocyanins from blood orange [*Citrus sinensis* (L.) Osbeck] juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 2004;52;(24):7331-7338 doi:10.1021/jf0487957
30. Gil-Izquierdo A, Gil MI, Ferreres F Tomás-Barberán FA. In vitro availability of flavonoids and other phenolics in orange juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 2001;49;(2):1035-1041 doi:10.1021/jf0000528
31. Peterson JJ. et al. Flavanones in grapefruit, lemons, and limes: A compilation and review of the data from the analytical literature. *Journal of food composition and analysis*; 2006;19:S74-S80 doi:10.1016/j.jfca.2005.12.009
32. Stöggli WM, Huck CW, Stecher G Bonn GK. Capillary electrochromatography of biologically relevant flavonoids. *Electrophoresis*; 2006;27;(4):787-792 doi:10.1002/elps.200500540
33. Li S. et al. Efficient and scalable method in isolation of polymethoxyflavones from orange peel extract by supercritical fluid chromatography. *Journal of Chromatography B*; 2007;846;(1-2):291-297 doi:10.1016/j.jchromb.2006.09.010
34. Matsubara Y. et al. Structures of new cyclic peptides in young unshiu (*Citrus unshiu* Marcov.), orange (*Citrus sinensis* Osbeck.) and amanatsu (*Citrus natsudaikai*) peelings. *Agricultural and biological chemistry*; 1991;55;(12):2923-2929 doi:10.1080/00021369.1991.10857910
35. Kölhed M Karlberg B. Capillary electrophoretic separation of sugars in fruit juices using on-line mid infrared Fourier transform detection. *Analyst*; 2005;130;(5):772-778 doi:10.1039/B416289G
36. Soler C. et al. Comparison of four mass analyzers for determining carbosulfan and its metabolites in citrus by liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*; 2006;20;(14):2151-2164 doi:10.1002/rcm.2561
37. Aschoff JK. et al. In vitro bioaccessibility of carotenoids, flavonoids, and vitamin C from differently processed oranges and orange juices [*Citrus sinensis* (L.) Osbeck]. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2015;63;(2):578-587 doi:10.1021/jf505297t
38. Gómez-Ariza J, García-Barrera T Lorenzo F. Determination of flavour and off-flavour compounds in orange juice by on-line coupling of a pervaporation unit to gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*; 2004;1047;(2):313-317 doi:10.1016/j.chroma.2004.06.131
39. Mirhosseini H, Tan CP, Yusof S Hamid NSA. Solid-phase microextraction for determining twelve orange flavour compounds in a model beverage emulsion. *Phytochemical Analysis*; 2008;19;(5):429-437 doi:10.1002/pca.1068

40. Qiao Y. et al. Characterization of aroma active compounds in fruit juice and peel oil of Jincheng sweet orange fruit (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) by GC-MS and GC-O. *Molecules*; 2008;13;(6):1333-1344 doi:10.3390/molecules13061333
41. Kelebek H Selli S. Determination of volatile, phenolic, organic acid and sugar components in a Turkish cv. Dörtöl (Citrus sinensis L. Osbeck) orange juice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*; 2011;91;(10):1855-1862 doi:10.1002/jsfa.4396
42. Ruiz Perez-Cacho P, Mahattanatawee K, Smoot JM Rouseff R. Identification of sulfur volatiles in canned orange juices lacking orange flavor. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2007;55;(14):5761-5767 doi:10.1021/jf0703856
43. Selli S. et al. Characterization of the most odor-active volatiles of orange wine made from a Turkish cv. Kozan (Citrus sinensis L. Osbeck). *Journal of agricultural and food chemistry*; 2008;56;(1):227-234 doi:10.1021/jf072231w
44. Niu L-y. et al. The characteristic analysis of several mineral contents in Chinese orange juice. *Spectroscopy and Spectral Analysis*; 2009;29;(1):259-262 doi:10.3964/j.issn.1000-0593(2009)01-0259-04
45. Bagavan A. et al. Antiplasmodial activity of botanical extracts against *Plasmodium falciparum*. *Parasitology Research*; 2011;108;(5):1099-1109 doi:10.1007/s00436-010-2151-0
46. Kaviya S. et al. Biosynthesis of silver nanoparticles using Citrus sinensis peel extract and its antibacterial activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; 2011;79;(3):594-598 doi:10.1016/j.saa.2011.03.040
47. Irkin R Korukluoglu M. Growth inhibition of pathogenic bacteria and some yeasts by selected essential oils and survival of *L. monocytogenes* and *C. albicans* in apple-carrot juice. *Foodborne pathogens and disease*; 2009;6;(3):387-394 doi:10.1089/fpd.2008.0195
48. Matiz G. et al. Diseño y evaluación in vivo de fórmulas para acné basadas en aceites esenciales de naranja (*Citrus sinensis*), albahaca (*Ocimum basilicum* L) y ácido acético. *Biomédica*; 2012;32;(1):125-133
49. Trovato A. et al. Effects of fruit juices of Citrus sinensis L. and Citrus limon L. on experimental hypercholesterolemia in the rat. *Phytomedicine*; 1996;2;(3):221-227 doi:10.1016/S0944-7113(96)80046-8
50. Cardile V, Graziano ACE Venditti A. Clinical evaluation of Moro (Citrus sinensis (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. *Natural product research*; 2015;29;(23):2256-2260 doi:10.1080/14786419.2014.1000897
51. Asgary S Keshvari M. Effects of citrus sinensis juice on blood pressure. *ARYA atherosclerosis*; 2013;9;(1):98
52. Nagwa MS, Howaida IA-A, Hanaa HA Nour B. Protective effect of Citrus sinensis and Citrus aurantifolia against osteoporosis and their phytochemical constituents. *Journal of Medicinal Plants Research*; 2011;5;(4):579-588
53. Cimino F. et al. Protective effects of a red orange extract on UVB-induced damage in human keratinocytes. *Biofactors*; 2007;30;(2):129-138
54. Puglia C. et al. Protective effect of red orange extract supplementation against UV-induced skin damages: photoaging and solar lentigines. *Journal of cosmetic dermatology*; 2014;13;(2):151-157 doi:10.1111/jocd.12083
55. Lehrner J. et al. Ambient odor of orange in a dental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiology & behavior*; 2000;71;(1-2):83-86 doi:10.1016/S0031-9384(00)00308-5

56. Díaz-Juárez J. et al. Effect of Citrus paradisi extract and juice on arterial pressure both in vitro and in vivo. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*; 2009;23;(7):948-954 doi:10.1002/ptr.2680
57. Goes TC, Antunes FD, Alves PB Teixeira-Silva F. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 2012;18;(8):798-804 doi:10.1089/acm.2011.0551
58. Traboulsi AF. et al. Repellency and toxicity of aromatic plant extracts against the mosquito *Culex pipiens molestus* (Diptera: Culicidae). *Pest Management Science: Formerly Pesticide Science*; 2005;61;(6):597-604 doi:10.1002/ps.1017
59. Salwa MH, Abdel-Shafy S Ael-G Y. Light, scanning electron microscopy and SDS-PAGE studies on the effect of the essential oil, Citrus sinensis var. balady on the embryonic development of camel tick *Hyalomma dromedarii* (Koch, 1818)(Acari: Ixodidae). *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*; 2007;10;(8):1151-1160 doi:10.3923/pjbs.2007.1151.1160
60. Karyakina EE. et al. Kinetic approach for evaluation of total antioxidant activity. *Talanta*; 2009;80;(2):749-753 doi:10.1016/j.talanta.2009.07.059
61. Atrooz OM. The antioxidant activity and polyphenolic contents of different plant seeds extracts. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*; 2009;12;(15):1063-1068 doi:10.3923/pjbs.2009.1063.1068
62. Kanaze FI. et al. The phytochemical analysis and antioxidant activity assessment of orange peel (*Citrus sinensis*) cultivated in Greece–Crete indicates a new commercial source of hesperidin. *Biomedical Chromatography*; 2009;23;(3):239-249 doi:10.1002/bmc.1090
63. Mehmood B. et al. in vitro assessment of antioxidant, antibacterial and phytochemical analysis of peel of Citrus sinensis. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*; 2015;28;(1)
64. Tounsi MS. et al. Juice components and antioxidant capacity of four Tunisian Citrus varieties. *Journal of the Science of Food and Agriculture*; 2011;91;(1):142-151 doi:10.1002/jsfa.4164
65. Hata T. et al. Induction of apoptosis by Citrus paradisi essential oil in human leukemic (HL-60) cells. *In Vivo (Athens, Greece)*; 2003;17;(6):553-559
66. Murthy KNC, Jayaprakasha GK Patil BS. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. *Life Sciences*; 2012;91;(11-12):429-439 doi:10.1016/j.lfs.2012.08.016
67. Igarashi M, Ikei H, Song C Miyazaki Y. Effects of olfactory stimulation with rose and orange oil on prefrontal cortex activity. *Complementary therapies in medicine*; 2014;22;(6):1027-1031 doi:10.1016/j.ctim.2014.09.003
68. Faturi CB. et al. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 2010;34;(4):605-609 doi:10.1016/j.pnpbp.2010.02.020
69. Yip YB Tam ACY. An experimental study on the effectiveness of massage with aromatic ginger and orange essential oil for moderate-to-severe knee pain among the elderly in Hong Kong. *Complementary therapies in medicine*; 2008;16;(3):131-138 doi:10.1016/j.ctim.2007.12.003

70. Homburger F, Treger A Boger E. Inhibition of murine subcutaneous and intravenous benzo (rst) pentaphene carcinogenesis by sweet orange oils and d-limonene. *Oncology*; 1971;25;(1):1-10 doi:10.1159/000224548
71. Yu L, Yan J Sun Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. *Molecular medicine reports*; 2017;15;(4):2339-2346 doi:10.1016/j.lfs.2012.08.016
72. Roberto D. et al. Antioxidant activity of limonene on normal murine lymphocytes: relation to H2O2 modulation and cell proliferation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*; 2010;106;(1):38-44 doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00467.x
73. Asjad HMM. et al. Phenol, flavonoid contents and antioxidant activity of six common citrus plants in Pakistan. *Journal of Pharmaceutical and Cosmetic Sciences*; 2013;1;(1):1-5
74. Rimini S, Petracci M Smith DP. The use of thyme and orange essential oils blend to improve quality traits of marinated chicken meat. *Poultry Science*; 2014;93;(8):2096-2102 doi:10.3382/ps.2013-03601
75. Franco-Vega A. et al., (2016). Sweet orange (*Citrus sinensis*) oils. in *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. (783-790.) Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-416641-7.00089-4
76. Settanni L. et al. Inhibition of foodborne pathogen bacteria by essential oils extracted from citrus fruits cultivated in Sicily. *Food Control*; 2012;26;(2):326-330 doi:10.1016/j.foodcont.2012.01.050
77. Lin C-M, Sheu S-R, Hsu S-C Tsai Y-H. Determination of bactericidal efficacy of essential oil extracted from orange peel on the food contact surfaces. *Food control*; 2010;21;(12):1710-1715 doi:10.1016/j.foodcont.2010.06.008
78. Bourgou S, Rahali FZ, Ourghemmi I Saïdani Tounsi M. Changes of peel essential oil composition of four Tunisian citrus during fruit maturation. *The Scientific World Journal*; 2012;2012 doi:10.1100/2012/528593
79. Singh P. et al. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxicogenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. *Food and chemical toxicology*; 2010;48;(6):1734-1740 doi:10.1016/j.fct.2010.04.001
80. El-Akhal F, Lalami AEO Guemmouh R. Larvicidal activity of essential oils of *Citrus sinensis* and *Citrus aurantium* (Rutaceae) cultivated in Morocco against the malaria vector *Anopheles labranchiae* (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*; 2015;5;(6):458-462 doi:10.1016/S2222-1808(15)60815-5
81. Galvão J. et al. β -cyclodextrin inclusion complexes containing *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oil: An alternative to control *Aedes aegypti* larvae. *Thermochimica Acta*; 2015;608:14-19 doi:10.1016/j.tca.2015.04.001
82. Rossi YE Palacios SM. Fumigant toxicity of *Citrus sinensis* essential oil on *Musca domestica* L. adults in the absence and presence of a P450 inhibitor. *Acta tropica*; 2013;127;(1):33-37 doi:10.1016/j.actatropica.2013.03.009
83. Ezeonu F, Chidume G Udedi S. Insecticidal properties of volatile extracts of orange peels. *Bioresource technology*; 2001;76;(3):273-274 doi:10.1016/S0960-8524(00)00120-6

84. Raina A. et al. Effect of orange oil extract on the Formosan subterranean termite (Isoptera: Rhinotermitidae). *Journal of economic entomology*; 2007;100;(3):880-885 doi:10.1093/jee/100.3.880
85. Gainza YA. et al. Anthelmintic activity in vitro of Citrus sinensis and Melaleuca quinquenervia essential oil from Cuba on Haemonchus contortus. *Industrial Crops and Products*; 2015;76:647-652 doi:10.1016/j.indcrop.2015.07.056
86. Acar Ü. et al. Evaluation of the effects of essential oil extracted from sweet orange peel (Citrus sinensis) on growth rate of tilapia (Oreochromis mossambicus) and possible disease resistance against Streptococcus iniae. *Aquaculture*; 2015;437:282-286 doi:10.1016/j.aquaculture.2014.12.015
87. Ghiselli A, Nardini M, Baldi A Scaccini C. Antioxidant activity of different phenolic fractions separated from an Italian red wine. *Journal of agricultural and food chemistry*; 1998;46;(2):361-367 doi:10.1021/jf970486b
88. Ou B. et al. Novel fluorometric assay for hydroxyl radical prevention capacity using fluorescein as the probe. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2002;50;(10):2772-2777 doi:10.1021/jf011480w
89. Ou B, Hampsch-Woodill M Prior RL. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2001;49;(10):4619-4626 doi:10.1021/jf010586o
90. Beretta G. et al. Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. *Analytica Chimica Acta*; 2005;533;(2):185-191 doi:10.1016/j.aca.2004.11.010
91. Soare JR, Dinis TC, Cunha AP Almeida L. Antioxidant activities of some extracts of Thymus zygis. *Free radical research*; 1997;26;(5):469-478 doi:10.3109/10715769709084484
92. Dontha S. A review on antioxidant methods. *Asian J. Pharm. Clin. Res*; 2016;9;(2):14-32 doi:10.22159/ajpcr.2016.v9s2.13092
93. Moon J-K Shibamoto T. Antioxidant assays for plant and food components. *Journal of agricultural and food chemistry*; 2009;57;(5):1655-1666 doi:10.1021/jf803537k
94. Miguel MG. Antioxidant activity of medicinal and aromatic plants. A review. *Flavour and Fragrance Journal*; 2010;25;(5):291-312 doi:10.1002/ffj.1961
95. Joshi SC, Verma AR Mathela CS. Antioxidant and antibacterial activities of the leaf essential oils of Himalayan Lauraceae species. *Food and Chemical Toxicology*; 2010;48;(1):37-40 doi:10.1016/j.fct.2009.09.011
96. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*; 1958;181;(4617):1199-1200
97. Brand-Williams W, Cuvelier M-E Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*; 1995;28;(1):25-30 doi:10.1016/S0023-6438(95)80008-5
98. Wróblewska KB, Baby AR, Guaratini MTG Moreno PRH. In vitro antioxidant and photoprotective activity of five native Brazilian bamboo species. *Industrial Crops and Products*; 2019;130:208-215 doi:10.1016/j.indcrop.2018.12.081
99. Ghasemi K, Ghasemi Y Ebrahimzadeh MA. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues. *Pak J Pharm Sci*; 2009;22;(3):277-281
100. Kroyer GT. Red clover extract as antioxidant active and functional food ingredient. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*; 2004;5;(1):101-105 doi:10.1016/S1466-8564(03)00040-7

101. Halliwell B. Lipid peroxidation: a radical chain reaction. *Free radicals in biology and medicine*; 1989;188-267
102. Pratt DE Hudson BJ, (1990). Natural antioxidants not exploited commercially. in *Food antioxidants*. (171-191.) Springer.
103. Bors W, Heller W, Michel C Saran M, (1990). Radical chemistry of flavonoid antioxidants. in *Antioxidants in therapy and preventive medicine*. (165-170.) Springer.
104. Bors W, Heller W, Michel C Saran M, (1990). [36] Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. in *Methods in enzymology*. (343-355.) Elsevier. doi:10.1016/0076-6879(90)86128-I
105. Anagnostopoulou MA. et al. Radical scavenging activity of various extracts and fractions of sweet orange peel (*Citrus sinensis*). *Food chemistry*; 2006;94;(1):19-25 doi:10.1016/j.foodchem.2004.09.047
106. Gulo KN, Saragih AD, Raif MA Ikhtiari R. Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds in Ethanol and Ethyl Acetate Extract from *Citrus Sinensis*. in *2021 International Conference on Artificial Intelligence and Mechatronics Systems (AIMS)*. 2021. IEEE.

Bölüm 9

BİTKİLER İŞİĞİNDA DEPRESYON

Ayşe CİVAŞ¹

1. GİRİŞ

Klinik uzmanlar arasında varılan fikir birliğine göre depresyon, birincil klinik semptomları; üzgün, umutsuz bir ruh hali, zihinsel üretkenliğin ve dürtünün azalması, motor davranışlarda yavaşlama ikincil klinik semptomları; kişilikten kopma hissi ve intihar düşünceleri olan bir durumdur (1). Türkiye Psikiyatri Derneğine göre ise depresyon: “Depresyon hastalığının gündelik olağan moral bozukluğu veya demoralizasyondan farkı kişinin sadece duygusal olarak üzgün, mutsuz, kederli hissetmesi değil bunun yanı sıra düşünce olarak durumuyla ilgili ümitsizlik, çaresizlik ve karamsarlık içinde olması, kendini bu durum içinde yetersiz ve değersiz olarak algılaması ve hatta intiharı çözüm olarak görmesi, davranış olarak kendini toplumdan soyutlaması, içine kapanması, giderek durgunlaşması, hiçbir şeyden zevk alamaması ve isteksizlik göstermesi ve bedensel olarak uykusunun ve iştahının bozulmasıdır” (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) depresyon vakalarında özellikle korana pandemisinden de kaynaklı olarak 2020 yılından bu yana dünya çapında % 25 artış olduğunu bildirmiştir (3).

Hastalığın tedavisinde çok sayıda sentetik antidepresan ilaç kullanılmaktadır. Ancak antidepresan ilaçların tam bir tedavi sağlamaması ve yan etkilerinin fazla olması hastaların tedaviyi yarıda kesmelerine neden olmaktadır. Bundan dolayı sentetik ilaçlar dışında yan etkileri daha az olan bitkisel ilaçlara ilgi artmıştır. Araştırmacılar bu konuya ağırlık vermiştir ve antidepresan etkisi olan bitkiler üzerinde yapılan çalışmaların sayısı da her geçen gün artmıştır (4).

Hypericum perforatum L., *Passiflora incarnata* L., *Lavandula angustifolia* Mill., *Foeniculum vulgare* Mill., *Ocimum basilicum* L., *Melissa officinalis* L., *Glycyrrhiza glabra* L. depresyon tedavisinde üzerinde çalışma yapılan bitkilerden bazılarıdır (4–8).

¹ Öğr. Gör., Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, ayse.civas@igdir.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8838-3856

Çalışmamızda bulunan bitkilerle ilgili hem tek hem de karışım halinde Tarım ve Orman Bakanlığı onaylı çok daha fazla ürün bulunmaktadır. Bu ürünlerle ilgili bilgilere bakanlığın resmî sitesinden ulaşılabilir.

3. SONUÇ

Yapılan araştırmalar da göstermiştir ki bitkiler depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkiler üzerinde yapılan hem *in vivo* deneylerin hem de klinik araştırmaların sayısının artması gerekmektedir. Bu araştırmalar doğrultusunda toksik etkisi az, tedavi edici etkisi çok yüksek ürün geliştirilip depresyon tedavisi gören hastaların kullanımına sunulması bu hastalıktan muzdarip olan hastalar için çok büyük bir umut olacaktır. Mevcut piyasadaki bitkisel ürünlerin de doktor kontrolünde ve kontrollü bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu ürünlerin eczaneler gibi güvenilir kanallardan alınması da çok büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Lorr M, Sonn TM, Katz MM. Toward a definition of depression. Archives of General Psychiatry. 1967;17(2):183-6. doi: 10.1001/archpsyc.1967.01730260055008
2. Türkiye Psikiyatri Derneği. Depresyon. (15/08/2023 tarihinde <https://psikiyatri.org.tr/halka-yonelik/23/depresyon> adresinden ulaşılmıştır).
3. DW. Anksiyete ve depresyon vakaları yüzde 25 arttı. (09/06/2022 tarihinde <https://www.dw.com/tr/anksiyete-ve-depresyon-vakalar%C4%B1-y%C3%BCzde-25-artt%C4%B1/a-60989768> adresinden ulaşılmıştır).
4. Berk A. Sıçanlarda *Gentiana olivieri* bitkisinin antidepresan etkisinin araştırılması. 2017;123.
5. Abbasi-Maleki S, Maleki SG. Antidepressant-like effects of *Foeniculum vulgare* essential oil and potential involvement of dopaminergic and serotonergic systems on mice in the forced swim test. PharmaNutrition. 2021; 15:100241. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100241
6. Ali S, Abd El Wahab M, Ayuob N, et al. The antidepressant-like effect of *Ocimum basilicum* in an animal model of depression. Biotechnic & Histochemistry. 2017;92(6):390-401. doi: 10.1080/10520295.2017.1323276
7. Araj-Khodaei M, Noorbala AA, Yarani R, et al. A double-blind, randomized pilot study for comparison of *Melissa officinalis* L. and *Lavandula angustifolia* Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression. BMC Complementary Medicine and Therapies. 2020;20(1):207. doi: 10.1186/s12906-020-03003-5
8. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2006;30(3):449-54. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.019
9. Çelik FH, Hocaoglu Ç. «Majör depresif bozukluk» tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi. 2016;6(1):51-66. doi: 10.16899/ctd.03180
10. Tiller JW. Depression and anxiety. Medical Journal of Australia. 2012;1(4):28-32. doi: 10.5694/mjao12.10628

11. Smith K. Mental health: A world of depression. *Nature*. 2014; 515:180-181. doi: 10.1038/515180a
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
13. Hamurcu H. Depresyonun epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry-Special Topics* 2012;5(2):7-13.
14. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. 2011;45(2):10.
15. Üçel U. Depresyon etiyolojisi ve sitokinlerin rolü. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;6(1):41-5.
16. Koç A, Şahin ZZ. Depression studies in experimental animals. 2017;3(1):6.
17. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*. 1978;47(4):379-91. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8
18. Özkartal C, Arıcıoğlu F. Experimental models of depression: An Overview to validity and reliability criteria. *Türkiye Klinikleri Journal of Laboratory Animals*. 2017;1(2):95-104. doi: 10.5336/jlabanim.2017-59277.
19. Ersoy E, Eroğlu Özkan E. *Hypericum perforatum* (St John's Wort) for depression treatment from past to present-what do we know? *Journal of Literature Pharmacy Sciences*. 2020;9(2):137-48. doi: 10.5336/pharmsci.2019-72764
20. Demirezer LÖ, Ersöz T, Saraçoğlu İ, vd. *A'dan Z'ye tıbbi bitkiler*. İstanbul: Hayy Kitap; 2019.
21. Rather MA, Dar BA, Sofi SN, et al. *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016;9:S1574-83. doi: 10.1016/j.arabjc.2012.04.011
22. Durmaz H, Hülül M, Celik H. Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) bitkisinin antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2018;7:37-41. doi: 10.31196/huvfd.501426
23. Farajpour R, Sadigh-Eteghad S, Ahmadian N, et al. Chronic administration of *Rosa canina* hydro-alcoholic extract attenuates depressive-like behavior and recognition memory impairment in diabetic mice: A possible role of oxidative stress. *Medical Principles and Practice*. 2017;26(3):245-50. doi: 10.1159/000464364
24. Jafarpour N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani M, et al. Evaluation of antidepressant-like effect of hydroalcoholic extract of *Passiflora incarnata* in animal models of depression in male mice. *Journal of Herbmed Pharmacology*. 2014;3(1):41-5.
25. Rajwinder K, Singh R, Lalit, et al. Evaluation of the antidepressant like activity of ethanolic extract of *Calendula officinalis* using rodent models (wistar rat) of depression. *Current Psychopharmacology*. 2020;9(1):58-67. doi: 10.2174/2211556009666200217122202
26. Shahamat Z, Abbasi-Maleki S, Mohammadi Motamed S. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* fruit in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2016;6(3):322-8.
27. Yu X hui, Song T, Hou X li, et al. Anti-depressant effect of *Paeonia lactiflora* Pall extract in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(3):577-80. doi: 10.4314/tjpr.v16i3

28. Seol GH, Shim HS, Kim PJ, et al. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;130(1):187-90. doi: 10.1016/j.jep.2010.04.035
29. Sakakibara H, Ishida K, Grundmann O, et al. Antidepressant Effect of Extracts from *Ginkgo biloba* Leaves in Behavioral Models. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29(8):1767-70. doi: 10.1248/bpb.29.1767
30. Kyrou I, Christou A, Panagiotakos D, et al. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones*. 2017;16(2):171-80. doi: 10.14310/horm.2002.1738
31. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, et al. The kava anxiety depression spectrum study (KADSS): A randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Psychopharmacology*. 2009;205(3):399-407. doi: 10.1007/s00213-009-1549-9
32. Chávez-Morales Y, Jiménez-Ferrer E, Martínez-Hernández GB, et al. Effect of standardized fractions and tiliroside from leaves of *Tilia americana* on depression tests in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18(4):1931-46. doi: 10.22037/ijpr.2019.1100883
33. Amaral de Brito AP, Galvão de Melo IM da S, El-Bachá RS, et al. *Valeriana officinalis* counteracts rotenone effects on spreading depression in the rat brain in vivo and protects against rotenone cytotoxicity toward rat glioma C6 cells *in vitro*. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:759. doi: 10.3389/fnins.2020.00759
34. RxMediaPharma®. RxMediaPharma® interaktif ilaç bilgi kaynağı. (14/08/2023 tarihinde <https://www.eczanet.com/> adresinden ulaşılmıştır).
35. TİTCK. Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu. (15/08/2023 tarihinde <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/geleneksel/gbtu-ruhsatlandirma> adresinden ulaşılmıştır).

Bölüm 10

ALZHEIMER HASTALIĞINA KARŞI İLAÇ KEŞFİNDE NİTROJEN BİLEŞİKLERİNİN ROLÜ

Mehtap TUĞRAK SAKARYA¹

1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AD), dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişiyi etkileyen, ilerleyici bunamanın en yaygın şeklidir (1, 2). AD'nin önemli bir klinik semptomu, ciddiyetine göre dört kategoride sınıflandırılan (hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli) kademeli hafıza kaybıdır. AD patolojisi, özellikle kolinerjik olan nöronların kaybı, amiloid- β ($A\beta$) dolu plakların ve distrofik nöritlerin birikmesi ve temporal lobda belirgin nörofibriler yumakların (NFY'ler) varlığı ile karakterize edilir (3-6). Bugüne kadar FDA tarafından AD semptomlarını tedavi etmek için dört ilaç onaylanmıştır. Bu dört ilahtan üçü asetilkolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin ve biri rekabetçi olmayan bir *N*-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti ve dopamin agonisti olan memantin'dir (7-9). Bu ilaçlar, hafif ila orta şiddette AD için birinci basamak tedaviler olarak kabul edilmektedir. FDA, 1993 yılında takrini de (güçlü bir asetilkolinesteraz inhibitörü) onaylamıştır, ancak olumsuz yan etkileri nedeniyle 2013 yılında bu ilacın kullanımı durdurulmuştur (10, 11). Anti-AD ilaçları, bilişsel işlev bozukluğu için semptomatik rahatlama sağlar, ancak hastalığın ilerlemesini yavaşlatma yönünde etki göstermez. AD'yi ilaçlarla önlemenin veya tedavi etmenin bilinen bir yolu bulunmamaktadır, bu nedenle etkili tedaviler bulmak için acil ihtiyaç hali söz konusudur. Potansiyel hedeflere karşı geliştirilen Tau proteini, amiloid, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE), tirozin kinazlar, glikojen sentaz kinaz-3, γ -sekretaz, β -sekretaz, fosfodiesterazlar, monoamin oksidaz (MAO), kalsitonin geniyle ilişkili peptit, NMDA reseptörü, muskarinik asetilkolin reseptörü, dopamin 2 reseptörü, γ -aminobütirik asit-A (GABA-A) reseptörü, 5-hidroksi triptamin (5-HT₆) reseptörü gibi birkaç yeni prelinik ve klinik aday vardır (12-16).

¹ Doç. Dr. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD, mehtaptugrak@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6535-6580

sahip yeni ilaçları keşfetmek oldukça zordur. Ayrıca, medisinal kimyacılar AD ilaçlarını keşfetmeye çalışırken çok sayıda zorlukla karşılaşmaktadırlar. Süreç; hedef ajanın tanımlanmasını, bağlanma afinitesinin iyileştirilmesini, potent ve/veya seçicilik sorunlarını, güvenlik endişelerini, fizikokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini iyileştirmeyi veya ayarlamayı gerektirmektedir. Bu çalışmada, nitrojen içeren heterosiklik bileşiklerin yanı sıra bu bileşiklerin tasarım stratejilerini, gerekçelerini, SAR ve farmakolojik profillerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışma ile, medisinal kimyacılar ve araştırmacılara, bu süreçte mevcut boşlukları ele almalarının ve bildirilen stratejilerden yararlanmalarının yanı sıra, güçlü, daha güvenli, seçici ve uygun maliyetli olan anti-AD ajanlarının geliştirilmesinde yardımcı olmak umut edilmektedir.

KAYNAKÇA

1. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*; 2019;14(1):32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5
2. Collaborators GBDD. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*; 2019;18(1):88-106. doi:10.1016/S1474-4422(18)30403-4
3. Mishra CB, Shalini S, Gusain S, et al. Development of novel N-(6-methanesulfonyl-benzothiazol-2-yl)-3-(4-substituted-piperazin-1-yl)-propionamides with cholinesterase inhibition, anti-beta-amyloid aggregation, neuroprotection and cognition enhancing properties for the therapy of Alzheimer's disease. *RSC Advances*; 2020;10(30):17602-17619. doi: 10.1039/D0RA00663G
4. Tatiparti K, Sau S, Rauf MA, Iyer AK. Smart treatment strategies for alleviating tauopathy and neuroinflammation to improve clinical outcome in Alzheimer's disease. *Drug Discovery Today*; 2020;25(12):2110-2129. doi: 10.1016/j.drudis.2020.09.025.
5. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Disease-a-month:DM*; 2010;56(9):484-546. doi: 10.1016/j.disamonth.2010.06.001
6. Chen XQ, Mobley WC. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. *Frontiers in Neuroscience*; 2019;13:446. doi: 10.3389/fnins.2019.00446
7. Devenish SRA. The current landscape in Alzheimer's disease research and drug discovery. *Drug Discovery Today*; 2020;25(6):943-945. doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.002
8. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*; 2018;9(3):171-178. doi: 10.1177/2042098617750555
9. Soria Lopez JA, Gonzalez HM, Leger GC. Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*; 2019;167:231-255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
10. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Jama*; 1994;271(13):992-998. doi:10.1001/jama.1994.03510370044030

11. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*; 2019;20(2):1479-1487. doi: 10.3892/mmr.2019.10374
12. Chaudhary A, Maurya PK, Yadav BS, et al. Current Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Journal of Biomedicine*; 2018;3:74-84. doi:10.7150/jbm.26783
13. Kumar A, Nisha CM, Silakari C, et al. Current and novel therapeutic molecules and targets in Alzheimer's disease. *Journal of the Formosan Medical Association*; 2016;115(1):3-10. doi: 10.1016/j.jfma.2015.04.001
14. Kumari S, Carmona AV, Tiwari AK, Trippier PC. Amide bond bioisosteres: Strategies, synthesis, and successes. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2020;63(21):12290-12358. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00530
15. Morsy A, Trippier PC. Current and Emerging pharmacological targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*; 2019;72(s1):S145-S176. doi: 10.3233/JAD-190744
16. Morsy A, Trippier PC. Amyloid-binding alcohol dehydrogenase (ABAD) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2019;62(9):4252-4264. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01530
17. Espinoza-Fonseca LM. The benefits of the multi-target approach in drug design and discovery. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2006;14(4):896-897. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.011
18. Trippier PC, Labby KJ, Hawker DD, et al. Target-and mechanism-based therapeutics for neurodegenerative diseases: strength in numbers. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2013;56(8):3121-3147. doi: 10.1021/jm3015926
19. Martorana A, Giacalone V, Bonsignore R, et al. Heterocyclic scaffolds for the treatment of Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*; 2016;22(26):3971-3995. doi: 10.2174/1381612822666160518141650
20. Hiremathad A, Piemontese L. Heterocyclic compounds as key structures for the interaction with old and new targets in Alzheimer's disease therapy. *Neural Regeneration Research*. 2017;12(8):1256-1261. doi: 10.4103/1673-5374.213541
21. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of Biomedical Science*; 2020;27(1):18. doi: 10.1186/s12929-019-0609-7
22. Stoiljkovic M, Horvath TL, Hajos M. Therapy for Alzheimer's disease: Missing targets and functional markers? *Ageing Research Reviews*; 2021;68:101318. doi: 10.1016/j.arr.2021.101318
23. Jangid DK, Dhadda S. Phenacyl Bromide: an organic intermediate for synthesis of five- and six-membered bioactive heterocycles: *Intechopen*; 2019:1-17. doi: 10.5772/intechopen.88243
24. Heravi MM, Zadsirjan V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Advances*; 2020;10(72):44247-44311. doi:10.1039/D0RA09198G
25. Lang DK, Kaur R, Arora R, et al. Nitrogen-containing heterocycles as anticancer agents: an overview. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*; 2020;20(18):2150-2168. doi: 10.2174/1871520620666200705214917
26. Kerru N, Gummidi L, Maddila S, et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules*; 2020;25(8). doi: 10.3390/molecules25081909
27. Khan E. Pyridine derivatives as biologically active precursors; organics and selected coordination complexes. *Chemistryselect*; 2021;6(13):3041-3064. doi:10.1002/slct.202100332

28. Mohamed EA, Ismail NSM, Hagra M, et al. Medicinal attributes of pyridine scaffold as anticancer targeting agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2021;7(1). doi:10.1186/s43094-020-00165-4
29. Altaf AA, Shahzad A, Gul Z, et al. A Review on the medicinal importance of pyridine derivatives. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*; 2015;1(1):1-11. doi: 10.11648/j.jddmc.20150101.11
30. Sekioka R, Honda S, Akashiba H, et al. Optimization and biological evaluation of imidazopyridine derivatives as a novel scaffold for gamma-secretase modulators with oral efficacy against cognitive deficits in Alzheimer's disease model mice. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2020;28(11):115455. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115455
31. Wolfe MS. Gamma-Secretase modulators. *Current Alzheimer Research*; 2007;4(5):571-573. doi: 10.2174/156720507783018299
32. Wolfe MS. Gamma-Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*; 2012;120 Suppl 1(Suppl 1):89-98. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07501.x
33. de Los Rios C, Marco-Contelles J. Tacrines for Alzheimer's disease therapy. III. The pyrido tacrines. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2019;166:381-389. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.005
34. Patocka J, Jun D, Kuca K. Possible role of hydroxylated metabolites of tacrine in drug toxicity and therapy of Alzheimer's disease. *Current Drug Metabolism*; 2008;9(4):332-335. doi: 10.2174/138920008784220619
35. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, et al. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 2008;8(11):1703-1718. doi: 10.1586/14737175.8.11.1703
36. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Current Neuropharmacology*; 2016;14(1):101-115. doi: 10.2174/1570159X13666150716165726
37. Chopra K, Misra S, Kuhad A. Current perspectives on pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 2011;12(3):335-350. doi: 10.1517/14656566.2011.520702
38. Easmon J, Purstinger G, Heinisch G, et al. Synthesis, cytotoxicity, and antitumor activity of copper(II) and iron(II) complexes of (4)N-azabicyclo[3.2.2]nonane thiosemicarbazones derived from acyl diazines. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2001;44(13):2164-2171. doi: 10.1021/jm000979z
39. Sharma V, Chitranshi N, Agarwal AK. Significance and biological importance of pyrimidine in the microbial world. *International Journal of Medicinal Chemistry*; 2014;2014:202784. doi: 10.1155/2014/202784
40. Wermuth CG. Are pyridazines privileged structures? *Medicinal Chemistry Communication*; 2011;2:935-941. doi: 10.1039/C1MD00074H
41. Nakagami Y, Nishimura S, Murasugi T, et al. A novel beta-sheet breaker, RS-0406, reverses amyloid beta-induced cytotoxicity and impairment of long-term potentiation in vitro. *British Journal of Pharmacology*; 2002;137(5):676-682. doi: 10.1038/sj.bjp.0704911
42. O'Hare E, Scopes DI, Treherne JM, et al. RS-0406 arrests amyloid-beta oligomer-induced behavioural deterioration in vivo. *Behavioural Brain Research*; 2010;210(1):32-37. doi: 10.1016/j.bbr.2010.01.044

43. Y. Fang, W. Xia, B. Cheng et al. Design, synthesis, and biological evaluation of compounds with a new scaffold as anti-neuroinflammatory agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2018;149:129-138. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.063
44. Zhou W, Zhong G, Fu S, et al. Microglia-based phenotypic screening identifies a novel inhibitor of neuroinflammation effective in Alzheimer's disease models. *ACS Chemical Neuroscience*; 2016;7(11):1499-1507. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00125
45. Du H, Yan SS. Mitochondrial permeability transition pore in Alzheimer's disease: cyclophilin D and amyloid beta. *Biochimica et Biophysica Acta*; 2010;1802(1):198-204. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.07.005
46. Perez MJ, Ponce DP, Aranguiz A, et al. Mitochondrial permeability transition pore contributes to mitochondrial dysfunction in fibroblasts of patients with sporadic Alzheimer's disease. *Redox Biology*; 2018;19:290-300. doi: 10.1016/j.redox.2018.09.001
47. Elkamhawy A, Park JE, Hassan AHE, et al. Pyrazinyl ureas revisited: 1-(3-(Benzyloxy)pyrazin-2-yl)-3-(3,4-dichlorophenyl)urea, a new blocker of Abeta-induced mPTP opening for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2018;157:268-278. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.068
48. Elkamhawy A, Park JE, Hassan AHE, et al. Synthesis and evaluation of 2-(3-aryllureido)pyridines and 2-(3-aryllureido)pyrazines as potential modulators of Abeta-induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2018;144:529-543. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.045
49. Park JE, Elkamhawy A, Hassan AHE, et al. Synthesis and evaluation of new pyridyl/pyrazinyl thiourea derivatives: Neuroprotection against amyloid-beta-induced toxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2017;141:322-334. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.043
50. Ye Z, Adhikari S, Xia Y, et al. Expedient syntheses of N-heterocycles via intermolecular amphoteric diamination of allenes. *Nature Communications*; 2018;9(1):721. doi: 10.1038/s41467-018-03085-3
51. Jalageri MD, Nagaraja A, Puttaiahgowda YM. Piperazine based antimicrobial polymers: a review. *RSC Advances*; 2021;11(25):15213-15230. doi:10.1039/D1RA00341K
52. Mishra CB, Manral A, Kumari S, et al. Design, synthesis and evaluation of novel indandione derivatives as multifunctional agents with cholinesterase inhibition, anti-beta-amyloid aggregation, antioxidant and neuroprotection properties against Alzheimer's disease. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; 2016;24(16):3829-3841. doi: 10.1016/j.bmc.2016.06.027
53. Shin CY, Kim HS, Cha KH, et al. The Effects of Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on impaired learning and memory in rodents. *Biomolecules and Therapeutics*; 2018;26(3):274-281. doi: 10.4062/biomolther.2017.189
54. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Journal of Neuroscience Research*; 2004;75(6):742-750. doi: 10.1002/jnr.20025
55. Shachar DB, Kahana N, Kampel V, et al. Neuroprotection by a novel brain permeable iron chelator, VK-28, against 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Neuropharmacology*. 2004;46(2):254-263. doi: 10.1016/j.neuropharm.2003.09.005
56. Lecanu L, Tillement L, McCourty A, et al. Dimethyl-carbamic acid 2,3-bis-dimethylcarbamoyloxy-6-(4-ethyl-piperazine-1-carbonyl)-phenyl ester: a novel multi-target

- therapeutic approach to neuroprotection. *Medicinal Chemistry*; 2010;6(3):123-140. doi: 10.2174/1573406411006030123
57. Mishra CB, Kumari S, Manral A, et al. Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel donepezil derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2017;125:736-750. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.057
58. Goel P, Alam O, Naim MJ, et al. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer- A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2018;157:480-502. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.017
59. Moussa-Pacha NM, Abdin SM, Omar HA, et al. BACE1 inhibitors: Current status and future directions in treating Alzheimer's disease. *Medicinal Research Reviews*; 2020;40(1):339-384. doi: 10.1002/med.21622
60. Coimbra JR, Sobral PJ, Santos AE, et al. An overview of glutaminyl cyclase inhibitors for Alzheimer's disease. *Future Medicinal Chemistry*; 2019;11(24):3179-3194. doi: 10.4155/fmc-2019-0163
61. McKinzie DL, Winneroski LL, Green SJ, et al. Discovery and early clinical development of LY3202626, a low-dose, CNS-penetrant BACE inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2021;64(12):8076-8100. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00489
62. Costanzo P, Cariati L, Desiderio D, et al. Design, synthesis, and evaluation of Donepezil-like compounds as AChE and BACE-1 inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*; 2016;7(5):470-475. doi:10.1021/acsmedchemlett.5b00483
63. Shaikh S, Dhavan P, Pavale G, et al. Design, synthesis and evaluation of pyrazole bearing alpha-aminophosphonate derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*; 2020;96:103589. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103589
64. Zhang Z, Min J, Chen M, et al. The structure-based optimization of delta-sultone-fused pyrazoles as selective BuChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2020;201:112273. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112273
65. Elguero J. Tautomerism: A Historical perspective. In: Antonov L, ed: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. ; 2016:1-10.
66. N. Xi, Q. Huang, Liu L. Imidazoles In: A.R. Katritzky, C.A. Ramsden, E.F.V. Scriven, Taylo RJK, eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*: Elsevier; 2008:143-364.
67. Zhang L, Peng XM, Damu GL, et al. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Medicinal Research Reviews*; 2014;34(2):340-437. doi: 10.1002/med.21290
68. Alghamdi SS, Suliman RS, Almutairi K, et al. Imidazole as a promising medicinal scaffold: current status and future direction. *Drug Design, Development and Therapy*; 2021;15:3289-3312. doi: 10.2147/DDDT.S307113
69. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and Tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*; 2018;12:25. doi: 10.3389/fnins.2018.00025
70. Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*; 2017;38(9):1205-1235. doi: 10.1038/aps.2017.28
71. Nussbaum JM, Schilling S, Cynis H, et al. Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid-beta. *Nature*; 2012;485(7400):651-655. doi: 10.1038/nature11060

72. Li M, Dong Y, Yu X, et al. Synthesis and evaluation of diphenyl conjugated imidazole derivatives as potential glutaminyl cyclase inhibitors for treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2017;60(15):6664-6677. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00648
73. Souza R, Miranda L. Strategies towards the synthesis of N2-substituted 1,2,3-triazoles. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*; 2019;91(suppl 1):e20180751. doi: 10.1590/0001-3765201820180751
74. Aggarwal R, Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2020;205:112652. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112652
75. Kharb R, Sharma PC, Yar MS. Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*; 2011;26(1):1-21. doi: 10.3109/14756360903524304
76. Bonandi E, Christodoulou MS, Fumagalli G, et al. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*; 2017;22(10):1572-1581. doi: 10.1016/j.drudis.2017.05.014
77. Murakami K, Watanabe T, Koike T, et al. Pharmacological properties of a novel and potent gamma-secretase modulator as a therapeutic option for the treatment of Alzheimer's disease. *Brain Research*; 2016;1633:73-86. doi: 10.1016/j.brainres.2015.12.016
78. Yazdani M, Edraki N, Badri R, et al. Multi-target inhibitors against Alzheimer disease derived from 3-hydrazinyl 1,2,4-triazine scaffold containing pendant phenoxy methyl-1,2,3-triazole: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*; 2019;84:363-371. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.11.038
79. Iraj A, Firuzi O, Khoshneviszadeh M, et al. Synthesis and structure-activity relationship study of multi-target triazine derivatives as innovative candidates for treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*; 2018;77:223-235. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.017
80. Neochoritis CG, Zhao T, Domling A. Tetrazoles via multicomponent reactions. *Chemical Reviews*; 2019;119(3):1970-2042. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00564
81. Zou Y, Liu L, Liu J, et al. Bioisosteres in drug discovery: focus on tetrazole. *Future Medicinal Chemistry*; 2020;12(2):91-93. doi: 10.4155/fmc-2019-0288
82. Lassalas P, Gay B, Lasfargeas C, et al. Structure property relationships of carboxylic acid isosteres. *Journal of Medicinal Chemistry*; 2016;59(7):3183-3203. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01963
83. Patani GA, LaVoie EJ. Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chemical Reviews*; 1996;96(8):3147-3176. doi: 10.1021/cr950066q
84. Malik MA, Wani MY, AL-Thabaiti SA, et al. Tetrazoles as carboxylic acid isosteres: chemistry and biology. *Journal of Inclusion Phenomena Macrocyclic Chemistry*; 2014;78:15-37. doi:10.1007/s10847-013-0334-x
85. Kushwaha P, Fatima S, Upadhyay A, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular dynamic simulations of novel Benzofuran-tetrazole derivatives as potential agents against Alzheimer's disease. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; 2019;29(1):66-72. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.11.005

Bölüm 11

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİ AŞMA YAKLAŞIMLARI: DIŞARI AKIŞ POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN SIRADIŞI POTANSİYELİ VE TERAPÖTİK UYGULAMALARININ DERİNLEMESİNE İNCELENMESİ

Bayram ALPARSLAN¹

1. GİRİŞ

20.yüzyılın başlarında penisilin ve streptomisin keşfiyle, daha önce ölümcül sayılan bakteriyel enfeksiyonların kolayca tedavi edilebildiği antibiyotik çağına girdik. 20. yüzyılın ortaları, bugün kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık yarısının bu dönemde keşfedilmesi nedeniyle antibiyotik keşfinin ‘altın çağı’na tanıklık etti (1).

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan etkili ilaçlardır. Ancak, antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı ve suiistimali, bakterilerin evrimini hızlandırarak antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (2).

Çoklu ilaç direnci (MDR), tanımı gereği, bakterilerin, duyarlı suşların ortadan kaldırılmasında etkili olabilecek, etki mekanizmaları ve yapıları bakımından farklı olan öldürücü dozlardaki ilaçlara dayanma yeteneğidir. Efluks pompaları (EP’ler), amaçlanan hedeflerine ulaşmadan önce antibiyotikleri tanıyan ve çevreye salan, tüm bakteriyel plazma zarlarının bileşenleri olan proteinlerdir (3).

Son yıllarda çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu bakterilerin tedavi seçeneklerinin giderek azalması, insan sağlığı için endişe verici bir durum oluşturmaktadır. Günümüzde, pek çok antibiyotiğe karşı direnç kazanmış olan bu bakteriler, enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini azaltmaktadır (4).

Akış pompası inhibitörleri bakteri hücresinin hayatta kalmasını desteklemek ve toksik metabolitleri uzaklaştırmak için sistematik olarak birlikte çalışan zara

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji AD, balparslan@agri.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6973-7455

KAYNAKÇA

1. Lewis K. Antibiotics: Recover the lost art of drug discovery. *Nature*. 2012;485(7399):439-40. <https://doi.org/10.1038/485439a>
2. Ory EM, Yow EM. The use and abuse of the broad spectrum antibiotics. *Jama*. 1963;185:273-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060040057022>
3. Costa SS, Viveiros M, Amaral L, Couto I. Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*: an Update. *Open Microbiol J*. 2013;7:59-71. <https://doi.org/10.2174/1874285801307010059>
4. Ruef C. Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infection*. 2004;32(6):315-27. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-4124-7>
5. Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie*. 2005;87(12):1137-47. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.04.012>
6. Lamers RP, Cavallari JF, Burrows LL. The efflux inhibitor phenylalanine-arginine beta-naphthylamide (PAβN) permeabilizes the outer membrane of gram-negative bacteria. *PLoS One*. 2013;8(3):e60666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060666>
7. Van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps. *Biochem Pharmacol*. 2000;60(4):457-70. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00291-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00291-4)
8. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2014;9(10):1165-77. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.66>
9. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev*. 1996;60(4):575-608. <https://doi.org/10.1128/mr.60.4.575-608.1996>
10. Hassan KA, Liu Q, Henderson PJ, Paulsen IT. Homologs of the *Acinetobacter baumannii* AceI transporter represent a new family of bacterial multidrug efflux systems. *mBio*. 2015;6(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.01982-14>
11. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):20-51. <https://doi.org/10.1093/jac/dki171>
12. Piddock LJ. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(8):629-36. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1464>
13. Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med*. 2007;39(3):162-76. <https://doi.org/10.1080/07853890701195262>
14. Davidson AL, Chen J. ATP-binding cassette transporters in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:241-68. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073626>
15. Putman M, van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(4):672-93. <https://doi.org/10.1128/mmbr.64.4.672-693.2000>
16. Brown MH, Paulsen IT, Skurray RA. The multidrug efflux protein NorM is a prototype of a new family of transporters. *Mol Microbiol*. 1999;31(1):394-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01162.x>
17. Omote H, Hiasa M, Matsumoto T, Otsuka M, Moriyama Y. The MATE proteins as fundamental transporters of metabolic and xenobiotic organic cations. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(11):587-93. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.09.001>
18. Paulsen IT, Skurray RA, Tam R, Saier MH, Jr., Turner RJ, Weiner JH, et al. The SMR family: a novel family of multidrug efflux proteins involved with the efflux of lipophilic drugs. *Mol Microbiol*. 1996;19(6):1167-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02462.x>

19. Nishino K, Yamaguchi A. Role of xenobiotic transporters in bacterial drug resistance and virulence. *IUBMB Life*. 2008;60(9):569-74. <https://doi.org/10.1002/iub.90>
20. Nishino K, Latifi T, Groisman EA. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Mol Microbiol*. 2006;59(1):126-41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04940.x>
21. Zwir I, Shin D, Kato A, Nishino K, Latifi T, Solomon F, et al. Dissecting the PhoP regulatory network of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2862-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408238102>
22. Bogomolnaya LM, Tilvawala R, Elfenbein JR, Cirillo JD, Andrews-Polymenis HL. Linnearized Siderophore Products Secreted via MacAB Efflux Pump Protect *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium from Oxidative Stress. *mBio*. 2020;11(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00528-20>
23. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(1):42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
24. Opperman TJ, Nguyen ST. Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition. *Front Microbiol*. 2015;6:421. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00421>
25. Bohnert JA, Schuster S, Seeger MA, Fährnich E, Pos KM, Kern WV. Site-directed mutagenesis reveals putative substrate binding residues in the *Escherichia coli* RND efflux pump AcrB. *J Bacteriol*. 2008;190(24):8225-9. <https://doi.org/10.1128/jb.00912-08>
26. Lomovskaya O, Warren MS, Lee A, Galazzo J, Fronko R, Lee M, et al. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):105-16. <https://doi.org/10.1128/aac.45.1.105-116.2001>
27. Bhardwaj AK, Mohanty P. Bacterial efflux pumps involved in multidrug resistance and their inhibitors: rejuvenating the antimicrobial chemotherapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2012;7(1):73-89. <https://doi.org/10.2174/157489112799829710>
28. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*. 1976;455(1):152-62. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90160-7](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90160-7)
29. Lomovskaya O, Zgurskaya HI, Totrov M, Watkins WJ. Waltzing transporters and ‘the dance macabre’ between humans and bacteria. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(1):56-65. <https://doi.org/10.1038/nrd2200>
30. Kourtesi C, Ball AR, Huang YY, Jachak SM, Vera DM, Khondkar P, et al. Microbial efflux systems and inhibitors: approaches to drug discovery and the challenge of clinical implementation. *Open Microbiol J*. 2013;7:34-52. <https://doi.org/10.2174/1874285801307010034>
31. Prasch S, Bucar F. Plant derived inhibitors of bacterial efflux pumps: an update. *Phytochemistry Reviews*. 2015;14(6):961-74. <https://doi.org/10.1007/s11101-015-9436-y>
32. Martins M, Dastidar SG, Fanning S, Kristiansen JE, Molnar J, Pagès JM, et al. Potential role of non-antibiotics (helper compounds) in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections: mechanisms for their direct and indirect activities. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(3):198-208. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.10.025>

33. Lee MD, Galazzo JL, Staley AL, Lee JC, Warren MS, Fuernkranz H, et al. Microbial fermentation-derived inhibitors of efflux-pump-mediated drug resistance. *Farmaco*. 2001;56(1-2):81-5. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01002-3](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01002-3)
34. Anoushiravani M, Falsafi T, Niknam V. Proton motive force-dependent efflux of tetracycline in clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 10):1309-13. <https://doi.org/doi:10.1099/jmm.0.010876-0>
35. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167-93. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>
36. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(4):322-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
37. Alav I, Sutton JM, Rahman KM. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2003-20. <https://doi.org/doi:10.1093/jac/dky042>
38. Ikonomidis A, Tsakris A, Kanellopoulou M, Maniatis AN, Pournaras S. Effect of the proton motive force inhibitor carbonyl cyanide-m-chlorophenylhydrazone (CCCP) on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Lett Appl Microbiol*. 2008;47(4):298-302. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2008.02430.x>
39. Stavri M, Piddock LJ, Gibbons S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(6):1247-60. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl460>
40. Handzlik J, Matys A, Kieć-Kononowicz K. Recent Advances in Multi-Drug Resistance (MDR) Efflux Pump Inhibitors of Gram-Positive Bacteria *S. aureus*. *Antibiotics (Basel)*. 2013;2(1):28-45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2010028>
41. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence*. 2013;4(2):185-91. <https://doi.org/10.4161/viru.22507>
42. Citron M, McJames W. Preventing biofilm formation on implantable medical devices. Google Patents; 2012.
43. Ullah F, Malik SA, Ahmed J. Antimicrobial susceptibility and ESBL prevalence in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in the North West of Pakistan. *Burns*. 2009;35(7):1020-5. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.01.005>
44. Hirakata Y, Kondo A, Hoshino K, Yano H, Arai K, Hirotsu A, et al. Efflux pump inhibitors reduce the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(4):343-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.06.007>
45. Tohidpour A, Najar Peerayeh S, Mehrabadi JF, Rezaei Yazdi H. Determination of the efflux pump-mediated resistance prevalence in *Pseudomonas aeruginosa*, using an efflux pump inhibitor. *Curr Microbiol*. 2009;59(3):352-5. <https://doi.org/10.1007/s00284-009-9444-5>
46. Mahamoud A, Chevalier J, Alibert-Franco S, Kern WV, Pagès JM. Antibiotic efflux pumps in Gram-negative bacteria: the inhibitor response strategy. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(6):1223-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl493>
47. Lin J, Sahin O, Michel LO, Zhang Q. Critical role of multidrug efflux pump CmeABC in bile resistance and in vivo colonization of *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun*. 2003;71(8):4250-9. <https://doi.org/10.1128/iai.71.8.4250-4259.2003>
48. Payot S, Avrain L, Magras C, Praud K, Cloeckaert A, Chaslus-Dancla E. Relative contribution of target gene mutation and efflux to fluoroquinolone and erythromycin re-

- sistance, in French poultry and pig isolates of *Campylobacter coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(5):468-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.12.008>
49. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide resistance of *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):948-50. <https://doi.org/10.1093/jac/dki292>
50. Ge B, McDermott PF, White DG, Meng J. Role of efflux pumps and topoisomerase mutations in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3347-54. <https://doi.org/10.1128/aac.49.8.3347-3354.2005>
51. Luo N, Sahin O, Lin J, Michel LO, Zhang Q. In vivo selection of *Campylobacter* isolates with high levels of fluoroquinolone resistance associated with *gyrA* mutations and the function of the CmeABC efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):390-4. <https://doi.org/10.1128/aac.47.1.390-394.2003>
52. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès JM, Mégraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3):491-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dki253>
53. Nikaido H, Takatsuka Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1794(5):769-81. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.10.004>
54. Kinana AD, Vargiu AV, Nikaido H. Some ligands enhance the efflux of other ligands by the *Escherichia coli* multidrug pump AcrB. *Biochemistry*. 2013;52(46):8342-51. <https://doi.org/10.1021/bi401303v>
55. Bohnert JA, Kern WV. Selected arylpiperazines are capable of reversing multidrug resistance in *Escherichia coli* overexpressing RND efflux pumps. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):849-52. <https://doi.org/10.1128/aac.49.2.849-852.2005>
56. Kern WV, Steinke P, Schumacher A, Schuster S, von Baum H, Bohnert JA. Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(2):339-43. <https://doi.org/10.1093/jac/dki445>
57. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, del Barco S, Martin-Castillo B, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin: a pharmaceutical AMPK activator to overcome breast cancer resistance to HER2 inhibitors while decreasing risk of cardiomyopathy. *Ann Oncol*. 2009;20(3):592-5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn758>
58. Costa SS, Junqueira E, Palma C, Viveiros M, Melo-Cristino J, Amaral L, et al. Resistance to Antimicrobials Mediated by Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*. 2013;2(1):83-99. <https://doi.org/10.3390/antibiotics2010083>
59. Kosmidis C, Schindler BD, Jacinto PL, Patel D, Bains K, Seo SM, et al. Expression of multidrug resistance efflux pump genes in clinical and environmental isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(3):204-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.04.014>
60. Zmantar T, Miladi H, Kouidhi B, Chaabouni Y, Ben Slama R, Bakhrouf A, et al. Use of juglone as antibacterial and potential efflux pump inhibitors in *Staphylococcus aureus* isolated from the oral cavity. *Microb Pathog*. 2016;101:44-9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.022>
61. Wani NA, Singh S, Farooq S, Shankar S, Koul S, Khan IA, et al. Amino acid amides of piperic acid (PA) and 4-ethylpiperic acid (EPA) as NorA efflux pump inhibitors of *Staphylococcus aureus*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(17):4174-8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.062>

62. Vuotto C, Longo F, Pascolini C, Donelli G, Balice MP, Libori MF, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* urinary strains. *J Appl Microbiol.* 2017;123(4):1003-18. <https://doi.org/10.1111/jam.13533>
63. Hasdemir UO, Chevalier J, Nordmann P, Pagès JM. Detection and prevalence of active drug efflux mechanism in various multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from Turkey. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2701-6. <https://doi.org/10.1128/jcm.42.6.2701-2706.2004>
64. Mahamoud A, Chevalier J, Baitiche M, Adam E, Pagès JM. An alkylaminoquinazoline restores antibiotic activity in Gram-negative resistant isolates. *Microbiology (Reading).* 2011;157(Pt 2):566-71. <https://doi.org/10.1099/mic.0.045716-0>
65. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence.* 2012;3(3):243-50. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
66. Pannek S, Higgins PG, Steinke P, Jonas D, Akova M, Bohnert JA, et al. Multidrug efflux inhibition in *Acinetobacter baumannii*: comparison between 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine and phenyl-arginine-beta-naphthylamide. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):970-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl081>
67. Cortez-Cordova J, Kumar A. Activity of the efflux pump inhibitor phenylalanine-arginine β -naphthylamide against the AdeFGH pump of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(5):420-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.006>
68. Brown AR, Ettefagh KA, Todd DA, Cole PS, Egan JM, Foil DH, et al. Bacterial efflux inhibitors are widely distributed in land plants. *J Ethnopharmacol.* 2021;267:113533. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113533>
69. Sun D, Courtney HS, Beachey EH. Berberine sulfate blocks adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial cells, fibronectin, and hexadecane. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(9):1370-4. <https://doi.org/10.1128/aac.32.9.1370>
70. Schuster S, Kohler S, Buck A, Dambacher C, König A, Bohnert JA, et al. Random mutagenesis of the multidrug transporter AcrB from *Escherichia coli* for identification of putative target residues of efflux pump inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6870-8. <https://doi.org/10.1128/aac.03775-14>
71. Tong Y, Zhang J, Sun N, Wang XM, Wei Q, Zhang Y, et al. Berberine reverses multidrug resistance in *Candida albicans* by hijacking the drug efflux pump Mdr1p. *Sci Bull (Beijing).* 2021;66(18):1895-905. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2020.12.035>
72. Palazzotti D, Bissaro M, Bolcato G, Astolfi A, Felicetti T, Sabatini S, et al. Deciphering the Molecular Recognition Mechanism of Multidrug Resistance *Staphylococcus aureus* NorA Efflux Pump Using a Supervised Molecular Dynamics Approach. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16). <https://doi.org/10.3390/ijms20164041>
73. Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005;21:319-46. <https://doi.org/10.1146/annurev.cell-bio.21.012704.131001>
74. Bassler BL. Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. *Cell.* 2002;109(4):421-4. [https://doi.org/doi:10.1016/s0092-8674\(02\)00749-3](https://doi.org/doi:10.1016/s0092-8674(02)00749-3)
75. Xu GM. Relationships between the Regulatory Systems of Quorum Sensing and Multidrug Resistance. *Front Microbiol.* 2016;7:958. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00958>

76. Ryan RP, Dow JM. Diffusible signals and interspecies communication in bacteria. *Microbiology (Reading)*. 2008;154(Pt 7):1845-58. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/017871-0>
77. Teplitski M, Mathesius U, Rumbaugh KP. Perception and degradation of N-acyl homoserine lactone quorum sensing signals by mammalian and plant cells. *Chem Rev*. 2011;111(1):100-16. <https://doi.org/10.1021/cr100045m>
78. Rasamiravaka T, El Jaziri M. Quorum-Sensing Mechanisms and Bacterial Response to Antibiotics in *P. aeruginosa*. *Curr Microbiol*. 2016;73(5):747-53. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1101-1>
79. Tängdén T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):149-53. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.899279>
80. Fischbach MA. Combination therapies for combating antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(5):519-23. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.08.003>
81. Schweizer HP. Understanding efflux in Gram-negative bacteria: opportunities for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(7):633-42. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.688949>
82. Ramaswamy VK, Cacciotto P, Mallocci G, Vargiu AV, Ruggerone P. Computational modelling of efflux pumps and their inhibitors. *Essays Biochem*. 2017;61(1):141-56. <https://doi.org/10.1042/ebc20160065>
83. Zgurskaya HI, López CA, Gnanakaran S. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches To Bypass It. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):512-22. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00097>
84. Wang Y, Venter H, Ma S. Efflux Pump Inhibitors: A Novel Approach to Combat Efflux-Mediated Drug Resistance in Bacteria. *Curr Drug Targets*. 2016;17(6):702-19. <https://doi.org/10.2174/1389450116666151001103948>
85. Nargotra A, Koul S, Sharma S, Khan IA, Kumar A, Thota N, et al. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) of aryl alkenyl amides/imines for bacterial efflux pump inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2009;44(1):229-38. <https://doi.org/10.1016/j.ej-mech.2008.02.015>

Bölüm 12

ASİT İÇERİKLİ EV İÇİ KİMYASAL MADDELERLE MEYDANA GELEN ZEHİRLENMELER VE TEDAVİ UYGULAMALARI

Nebahat DURMAZ¹
Gizem YILDIZTEKİN²

1.GİRİŞ

Günlük yaşıntıda genel olarak temizlik amaçlı kullanılan asit içerikli kimyasal maddelerin yanlış veya dikkatsiz kullanımı sonucu kazalar meydana gelmektedir. Kazaen maruziyetin dışında bu kimyasal maddeler intihar amaçlı da kullanılmaktadır (1). Yaygın kullanımları ve maddelere kolay erişim maruziyet riskini artırmaktadır. Maruziyet, zehirlenmenin derecesine göre çok farklı şekillerde sonuçlanabilmektedir. Maruziyet ile boğazda ağrı, yanma, öksürük, kusma, nefes darlığı gibi şikayetler; bunun sonucunda da farklı derecelerde yanıklar, enflamasyon, ödem, eritem, dispne, nekroz, ülser, mukozal hasarlar meydana gelebilmektedir (2). Ev içi kimyasal maddelere maruziyet durumunda hasta hemen acil servise başvurulmalıdır. Zehirlenme olgularında bilinci kapalı hastalar genellikle yakınları tarafından servise ulaştırılmaktadır. Acil müdahale ekibi tarafından hastaya maruziyet yoluna göre ilk yardım uygulanmaktadır. Hastanede daha çok endoskopi, bronkoskopi, röntgen, baryum yutma testi, bilgisayarlı tomografi, akciğer taraması, kan değerleri ölçümü gibi tetkikler yapılmaktadır (3). Tedavi genellikle semptomatiktir; tedavide oksijen desteği, entübasyon, trakeotomi, laparotomi, oküler yıkama yapılmakta ve çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (4, 5). Bu çalışmada sülfürik asit, nitrik asit, hidroklorik asit, hidroflorik asit, kromik asit ve oksalik asit içeren ev içi kimyasal ürünler ile meydana gelen zehirlenmelerin özellikleri ve zehirlenme olgularından bazıları incelenmiştir.

¹ Öğr. Gör., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, nebahat.durmaz@beun.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1459-2575

² Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, gyildiztekin@erzincan.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0750-2631

- Asitlere oral maruziyet sonrası hastalar kusturulmamalıdır.
- Kimyasal gazlara maruziyet gerçekleşmişse, hasta ortamdan uzaklaştırılmalı ve giysiler çıkarılmalıdır.
- Kimyasal maddeleri çocukların ulaşamayacakları yerlerde saklamak da önem taşımaktadır.
- Bu tür kimyasallar zehirli olabildiklerinden evde ilaç veya diğer ürünlerden ayrı bir bölümde tutulması gerekmektedir.
- Maruziyet sonrası acil servise ulaştırılma süresi de acil müdahale ve maruziyeti azaltabilmek açısından önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Wang Z, Dinh D, Scott WC, Williams ES, Ciarlo M, DeLeo P, et al. Critical review and probabilistic health hazard assessment of cleaning product ingredients in all-purpose cleaners, dish care products, and laundry care products. *Environ Int.* 2019;125:399-417. doi:10.1016/j.envint.2019.01.079
2. Balali-Mood M, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(3):297-315. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00325.x
3. Chirica M, Kelly MD, Siboni S, Aiolfi A, Riva CG, Asti E, et al. Esophageal emergencies: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2019;14:26. doi:10.1186/s13017-019-0245-2
4. Shannon M, W., MD, MPH. Emergency Management of Poisoning. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 2007:13-61. doi:10.1016/B978-0-7216-0693-4.50007-4
5. Struck M, F, Beilicke, A., Hoffmeister, A., Gockel, I., Gries, A., Wrigge, H., Bernhard, M. Acute emergency care and airway management of caustic ingestion in adults: single center observational study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2016;24. doi:10.1186/s13049-016-0240-5
6. Clarke MJ. Poisoned by oxalic acid. *Lancet.* 1990;335(8683):233-4. doi:10.1016/0140-6736(90)90336-4
7. Finnberg A, Junuzovic M, Dragovic L, Ortiz-Reyes R, Hamel M, Davis J, et al. Homicide by poisoning. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34(1):38-42. doi:10.1097/PAF.0b013e31823d2977
8. Dollahite JW, Holt EC. Nitrate poisoning. *S Afr Med J.* 1970;44(7):171-4.
9. Matshes EW, Taylor KA, Rao VJ. Sulfuric acid injury. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008;29(4):340-5. doi:10.1097/PAF.0b013e3181847e3d
10. Wu ML, Yang CC, Ger J, Tsai WJ, Deng JF. Acute hydrofluoric acid exposure reported to Taiwan Poison Control Center, 1991-2010. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(5):449-54. doi:10.1177/0960327113499165
11. Loubières Y, de Lassence A, Bernier M, Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Page B, et al. Acute, fatal, oral chromic acid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(3):333-6. doi:10.1081/clt-100102431
12. Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H. Household chemicals: management of intoxication and antidotes. *Exs.* 2010;100:339-63. doi:10.1007/978-3-7643-8338-1_10

13. Fanghänel K, Liebenow H, Klock H. [Acute poisoning with household chemicals in childhood and their ambulatory medical treatment]. *Kinderarztl Prax.* 1990;58(9):455-60.
 14. Johnson-Arbor K, Smolinske S. Stoned on spices: a mini-review of three commonly abused household spices. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(2):101-5. doi:10.1080/15563650.2020.1840579
 15. 2019 [Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
 16. Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of Acid or alkaline substances. *Clin Endosc.* 2014;47(4):301-7. doi:10.5946/ce.2014.47.4.301
 17. National Research Council Committee on T. Emergency and Continuous Exposure Limits for Selected Airborne Contaminants: Volume 1. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright © National Academy of Sciences.; 1984. doi:10.17226/689
18. 2023 [Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/002478.htm>.
 19. [Available from: https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=en&p_card_id=0529&p_version=2.
 20. Stavert DM, Archuleta DC, Behr MJ, Lehnert BE. Relative acute toxicities of hydrogen fluoride, hydrogen chloride, and hydrogen bromide in nose- and pseudo-mouth-breathing rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1991;16(4):636-55. doi:10.1016/0272-0590(91)90152-t
 21. Chen RJ, O'Malley RN, Salzman M. Updates on the Evaluation and Management of Caustic Exposures. *Emerg Med Clin North Am.* 2022;40(2):343-64. doi:10.1016/j.emc.2022.01.013
 22. Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(2):459-76; abstract x. doi:10.1016/j.emc.2007.02.007
 23. Vianna MI, Santana VS, McKelvey W. Periodontal health and oral mucosal lesions as related to occupational exposure to acid mists. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(5):341-8. doi:10.1111/j.1600-0528.2005.00226.x
 24. Natural Medicines 2023 [Available from: https://natureclaim.com/medicine/?gad=1&gclid=CjwKCAjwsKqoBhBPEiwALrrqiP-6gAPfsUFZrfPPpL-qWBKwRH-rWQWP7pllMZ7A3R6MwHal9qigkABoCpcsQAvD_BwE.
 25. Mills SW, Okoye MI. Sulfuric acid poisoning. *Am J Forensic Med Pathol.* 1987;8(3):252-5. doi:10.1097/00000433-198708030-00011
 26. National Research Council Subcommittee on Rocket-Emission T. Assessment of Exposure-Response Functions for Rocket-Emission Toxicants. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright 1998 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 1998. doi:10.17226/6205
27. Patocka J, Hon Z. Ethylene glycol, hazardous substance in the household. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010;53(1):19-23. doi:10.14712/18059694.2016.58
 28. Wilbur S, Abadin H, Fay M, Yu D, Tencza B, Ingerman L, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles. Toxicological Profile for Chromium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.

29. Reynolds MB, Drewnoski ME. Is it time to rethink our one-size-fits-all approach to nitrate toxicity thresholds in forages? *Transl Anim Sci.* 2022;6(1):txac023. doi:10.1093/tas/txac023
 30. Hydrochloric acid. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1992;54:189-211.
 31. Cavender FL, Williams JL, Steinhagen WH, Woods D. Thermodynamics and toxicity of sulfuric acid mists. *J Toxicol Environ Health.* 1977;2(5):1147-59. doi:10.1080/15287397709529513
 32. Von Burg R. Oxalic acid and sodium oxalate. *J Appl Toxicol.* 1994;14(3):233-7. doi:10.1002/jat.2550140315
 33. Finley BL, Proctor DM, Paustenbach DJ. An alternative to the USEPA's proposed inhalation reference concentrations for hexavalent and trivalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1992;16(2):161-76. doi:10.1016/0273-2300(92)90055-e
 34. Euwema MS, Swanson TJ. *Deadly Single Dose Agents.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
35. Steverlynck L, Baert N, Buylaert W, De Paepe P. Combined acute inhalation of hydrofluoric acid and nitric acid: a case report and literature review. *Acta Clin Belg.* 2017;72(4):278-88. doi:10.1080/17843286.2016.1229840
 36. Zhang M, Hu D, Zhang C, Shi Y. Modified peroral pyloromyotomy and placement of a covered stent for refractory gastric outlet obstruction following ingestion of sulfuric acid. *Endoscopy.* 2016;48 Suppl 1:E119-20. doi:10.1055/s-0042-104279
 37. Yeh IJ, Liu KT. ST segment elevation associated with hydrochloric acid ingestion: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8819. doi:10.1097/md.00000000000008819
 38. Wang J, Kan B, Jian X, Wu X, Yu G, Sun J. Esophageal mucosa exfoliation induced by oxalic acid poisoning: A case report. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):208-12. doi:10.3892/etm.2015.2874
 39. Baresic M, Gornik I, Radonic R, Zlopasa O, Gubarev N, Gasparovic V. Survival after severe acute chromic acid poisoning complicated with renal and liver failure. *Intern Med.* 2009;48(9):711-5. doi:10.2169/internalmedicine.48.1943