

eISSN: 2564-6524



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**ECZACILIK FAKÜLTESİ**  
**DERGİSİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY**  
**OF**  
**ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt / Vol : 43**  
**Sayı / No : 1**  
**Yıl / Year : 2019**

**eISSN: 2564-6524**



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
ECZACILIK FAKÜLTESİ  
DERGİSİ**

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY  
OF  
ANKARA UNIVERSITY**

**Cilt / Vol: 43  
Sayı / No: 1  
Yıl / Year: 2019**



---

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ

---

(Ankara Ecz. Fak. Derg.)

eISSN: 2564-6524

**Sahibi:**

**Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY**

**Baş Editör:**

**Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,*

*06100 Tandoğan-ANKARA,*

*Tel: 0 312 203 30 69*

*Faks: 0 312 213 10 81*

*e-posta: [iyildiz@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iyildiz@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Editörler:**

**Prof. Dr. Canan HASÇİÇEK**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [cogan@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:cogan@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Doç. Dr. İlker ATEŞ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [iates@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iates@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Doç. Dr. Özgür ÜSTÜNDAĞ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [ozakca@ankara.edu.tr](mailto:ozakca@ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Banu KAŞKATEPE**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

*e-posta: [bkaskatepe@ankara.edu.tr](mailto:bkaskatepe@ankara.edu.tr)*

**Dr. Öğr. Üyesi Aslı KOÇ**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [akoc@ankara.edu.tr](mailto:akoc@ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Serkan ÖZBİLGİN**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı*

*e-posta: [ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Kayhan BOLELLİ, AMRSC**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

*e-posta: [bolelli@ankara.edu.tr](mailto:bolelli@ankara.edu.tr)*

**Dr. Bio. Mesut HÜRKUL**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı*

*e-posta: [mhurkul@ankara.edu.tr](mailto:mhurkul@ankara.edu.tr)*

**Dr. Ecz. Gizem GÜLPINAR**

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı*

*e-posta: [gaykac@ankara.edu.tr](mailto:gaykac@ankara.edu.tr)*

## Editorial Danışma Kurulu:

Prof. Dr. Füsün ACARTÜRK	Gazi Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Fügen AKTAN	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nurten ALTANLAR	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Nuray ARI	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Rudolf BAUER	Graz Üniversitesi, Graz, AVUSTURYA
Prof. Dr. Benay CAN EKE	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Alfonso Miguel Neves CAVACO	Lizbon Üniversitesi, Lizbon, PORTEKİZ
Prof. Dr. Nina CHANISHVILI	George Eliava Bak., Mik. ve Vir. Enstitüsü, Tiflis, GÜRCİSTAN
Prof. Dr. Bezhan CHANKVETADZE	Ivane Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, Tiflis, GÜRCİSTAN
Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Athina GERONIKAKI	Aristotelesçi Selanik Üniversitesi, Selanik, YUNANİSTAN
Prof. Dr. Hakan GÖKER	Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE
Prof. Dr. Vesna MATOVIC	Belgrad Üniversitesi, Belgrad, SIRBİSTAN
Prof. Dr. Milan STEFEK	Slovak Bilim Akademisi, Bratislava, SLOVAK CUMHURİYETİ
Prof. Dr. Zühre ŞENTÜRK	Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, TÜRKİYE
Prof. Dr. Istvan TOTH	Queensland Üniversitesi, AVUSTRALYA
Prof. Dr. Fikriye URAS	Marmara Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE
Prof. Dr. Selen YEGENOĞLU	Hacettepe Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (*Ankara Ecz. Fak. Derg.*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin resmi bilimsel bir dergisidir. 1971 ve 2010 yılları arasında basılı olarak yayımlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olarak (Ocak-Mayıs-Eylül) yayımlanır. Bu dergi açık erişim, hakemli bir dergi olup, Türkçe veya İngilizce olarak farmasötik bilimler alanındaki önemli gelişmeleri içeren orijinal araştırmalar, derlemeler ve kısa bildirimler için uluslararası bir yayın ortamıdır. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazar(lar)ına aittir. Dergiye gönderilen makalelerin daha önce tamamen veya kısmen başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımı için başka bir yere başvuruda bulunulmamış olması gereklidir. Makaleler derginin yazım kurallarına uymalıdır.

## Tarandığı İndeksler

- Scopus
- Google Scholar (GS)
- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- Scimago Journal & Country Rank (SJR)
- OpenAIRE
- UDLEdge (i-Focus, i-Future, i- Journals)

Web adresi: <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr/>

---

**JOURNAL OF FACULTY OF PHARMACY OF ANKARA UNIVERSITY**

---

**(J. Fac. Pharm. Ankara)**

**eISSN: 2564-6524**

**Owner:**

**Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY**

**Editor-in-Chief:**

**Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

*Ankara University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry*

*Tel: 0 312 203 30 69*

*Fax: 0 312 213 10 81*

*e-mail: [efd.editor@ankara.edu.tr](mailto:efd.editor@ankara.edu.tr)*

**Editors:**

**Prof. Canan HASÇİÇEK, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology*

*e-mail: [cogan@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:cogan@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assoc. Prof. İlker ATEŞ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology*

*e-mail: [iates@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:iates@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assoc. Prof. Özgür ÜSTÜNDAĞ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry*

*e-mail: [ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology*

*e-mail: [ozakca@ankara.edu.tr](mailto:ozakca@ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Banu KAŞKATEPE, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology*

*e-mail: [bkaskatepe@ankara.edu.tr](mailto:bkaskatepe@ankara.edu.tr)*

**Assis. Prof. Aslı KOÇ, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry*

*e-mail: [akoc@ankara.edu.tr](mailto:akoc@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Serkan ÖZBİLGİN, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy*

*e-mail: [ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Kayhan BOLELLİ, Ph.D. AMRSC**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry*

*e-mail: [bolelli@ankara.edu.tr](mailto:bolelli@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Mesut HÜRKÜL, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany*

*e-mail: [mhurkul@ankara.edu.tr](mailto:mhurkul@ankara.edu.tr)*

**Res. Ass. Gizem GÜLPINAR, Ph.D.**

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacy Business Administration*

*e-posta: [gaykac@ankara.edu.tr](mailto:gaykac@ankara.edu.tr)*

### **Editorial Advisory Board:**

Prof. Dr. Füsün ACARTÜRK	Gazi University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Füğen AKTAN	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Nurten ALTANLAR	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Nuray ARI	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Rudolf BAUER	University of Graz, Graz, AUSTRIA
Prof. Dr. Benay CAN EKE	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Alfonso Miguel Neves CAVACO	University of Lisbon, Lisbon, PORTUGAL
Prof. Dr. Nina CHANISHVILI	George Eliava Institute of Bac., Mic. and Vir., Tbilisi, GEORGIA
Prof. Dr. Bezhan CHANKVETADZE	Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, GEORGIA
Prof. Dr. Ayşe Mine GENÇLER	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Athina GERONIKAKI	Aristotelian University of Thessaloniki, Thessaloniki, GREECE
Prof. Dr. Hakan GÖKER	Ankara University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Vesna MATOVIC	University of Belgrade, Belgrade, SERBIA
Prof. Dr. Milan STEFEK	Slovak Academy of Sciences, Bratislava, SLOVAK REPUBLIC
Prof. Dr. Zühre ŞENTÜRK	Yuzuncu Yil University, Van, TURKEY
Prof. Dr. Istvan TOTH	University of Queensland, AUSTRALIA
Prof. Dr. Fikriye URAS	Marmara University, Istanbul, TURKEY
Prof. Dr. Selen YEĞENOĞLU	Hacettepe University, Ankara, TURKEY

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University (*J. Fac. Pharm. Ankara*) is official scientific journal of Ankara University Faculty of Pharmacy. It was published between 1971 and 2010 as a print.

Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University is published three times (January-May-September) a year. It is an international medium, an open access, peer-reviewed journal for the publication of original research reports, reviews and short communications in English or Turkish on relevant developments in pharmaceutical sciences. All the articles appeared in this journal are published on the responsibility of the author(s). The manuscript submitted to the journal should not be published previously as a whole or in part and not be submitted elsewhere. The manuscripts should be prepared in accordance with the requirements specified.

### **Indexing and Abstracting**

- Scopus
- Google Scholar (GS)
- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- Scimago Journal & Country Rank (SJR)
- OpenAIRE
- UDLEdge (i-Focus, i-Future, i- Journals)

**Web address:** <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr/>

# İÇİNDEKİLER / CONTENTS 43(1), 2019

## Özgün Makaleler / Original Articles

Sayfa / Page

- Mehmet Murat KIŞLA, İlkay YILDIZ - **PARTİSYON KATSAYISI (LOG P) TAHMİNİNDE KULLANILAN YAZILIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI** - COMPARISON OF PARTITION COEFFICIENT (LOG P) PREDICTION SOFTWARES 1
- Fikriye ZENGİN, Mehmet Murat KIŞLA, Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ - **MOLECULAR DOCKING STUDIES OF SOME TETRAHYDRONAPHTALENE-BENZİMİDAZOLE DERIVATIVES AND CORRELATION WITH THEIR CORRESPONDING ANTI-MRSA ACTIVITIES** - YENİ TETRAHİDRONAFTALEN-BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARI VE ONLARIN ANTI-MRSA AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 20
- Buket AKSU, Gizem YEĞEN, Akgül YEŞİLADA - **ECZACI-HASTA İLETİŞİMİ KONUSUNDA İSTANBUL İLİ ANKET ÇALIŞMASI** - A SURVEY STUDY IN ISTANBUL ON COMMUNICATION BETWEEN PHARMACIST AND PATIENT 28
- Nurgül SIKI, Füsun ACARTÜRK - **TÜRKİYE'DEKİ İLAÇ AR-GE MERKEZLERİNİN FAALİYETLERİNİN PATENT VE YENİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ** - EVALUATION OF ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTERS IN TURKEY IN TERMS OF INNOVATION AND PATENT 44
- Gizem KAYKI MUTLU, İrem KARAÖMERLİOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN - **THE EFFECT OF NITRIC OXIDE SYNTHASE ON BETA 3 ADRENOCEPTOR MEDIATED RELAXATION IN STZ DIABETIC RAT HEART** - STZ DİABETİK SIÇAN KALBİNDE BETA 3 ADRENOSEPTÖR ARACILI GEVŞEME YANITINDA NİTRİK OKSİT SENTAZİN ETKİSİ 64
- Gizem KAYKI MUTLU, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Betül Rabia ERDOĞAN, İrem KARAÖMERLİOĞLU, Ayhanım Elif MÜDERRİSOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN, Nuray ARI - **EPIGALLOKATEŞİN GALLAT (EGCG)'İN NORMAL VE YÜKSEK GLUKOZ ORTAMINDA İZOLE SIÇAN KARDİOMYOSİTLERİ ÜZERİNDEKİ DİREKT ETKİLERİ** - DIRECT EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE (EGCG) ON ISOLATED RAT CARDIOMYOCYTES UNDER NORMAL AND HIGH GLUCOSE CONCENTRATIONS 72
- Derlemeler / Reviews**
- Elif ŞAHİN, Fatma GENÇ, Elif Nur SOLMAZ - **GEBELİKTE MİGREN TEDAVİSİNDE BAZI FITOTERAPÖTİK ÜRÜNLERİN GÜVENLİLİĞİ** - SAFETY OF SOME PHYTOTHERAPEUTIC PRODUCTS AT MIGRAINE THERAPY IN PREGNANCY 79
- Selma Nergis ASLAN, Bensu KARAHALİL - **OKSİDATİF STRES VE PARKİNSON HASTALIĞI** - OXIDATIVE STRESS AND PARKINSON DISEASE 94





## PARTİSYON KATSAYISI (LOG P) TAHMİNİNDE KULLANILAN YAZILIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

### COMPARISON OF PARTITION COEFFICIENT (LOG P) PREDICTION SOFTWARES

Mehmet Murat KIŞLA<sup>1,\*</sup>, İlky YILDIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan

#### ÖZ

**Amaç:** Sentezlenecek ilaç etken maddesi adayı bileşiklerin vücut dokularına ulaşabilmesi ve ulaştığında da toksik etki göstermemesi gerekmektedir. Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin fizikokimyasal parametreler başlığında yer alan partiyon katsayısı (log P), ilacın farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Araştırmacılar, ilaç geliştirme çalışmalarında zaman ve maliyetten tasarruf sağlamak amacıyla log P tahmin eden yazılımlara başvurabilmektedir. Fakat bu yazılımların tamamen doğru sonuç vermediği unutulmamalıdır. Bu çalışmada, kullanılmakta olan bu yazılımların güvenilirliği test edilmiştir. Bunlardan güvenilirliği onaylanan yazılım araştırmacılara partiyon katsayısının deneysel tayininden önce fikir verebilecektir.

**Gereç ve Yöntem:** 94 bileşikten oluşan bileşik verisetinde, literatürdeki log P değerleri ile ACD/iLab 2.0, ALOGPS 2.1 ve Molinspiration log P yazılımları aracılığıyla hesaplanan değerler karşılaştırılmış; sapma değerlerine göre bu üç yazılımdan en güvenilir olan seçilmiştir. Bileşiklerin partiyon katsayısı hesaplanırken SMILES kodları kullanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** 94 literatür bileşiğinden elde edilen hesaplama sonuçlarına göre partiyon katsayısı (log P) hesaplamada en güvenilir yazılımın, en düşük ortalama sapmaya sahip olan Molinspiration log P olduğuna karar verilmiştir. Bu yazılımın kullanılmasıyla araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerin partiyon katsayısı hakkında yorum yürütebilecek olup, zaman ve maliyetten tasarruf edebileceklerdir.

**Anahtar Kelimeler:** ADME/Tox; Farmakokinetik; İlaç Geliştirme; Lipofiliklik; Log P

#### ABSTRACT

**Objective:** Drug candidate compounds that are going to be synthesized have to reach body tissues and show minimum toxic effects within the body. Partition coefficient (log P), which is a physicochemical parameter of Quantitative Structure- Activity Relationship subject, effects the pharmacokinetic characteristic of the compound. In this context, researchers tend to use log P prediction softwares to save both time and resources in their drug development studies. Although, these softwares do not give a true value. In this study, softwares that have being used were tested. The one that gets approved for its accuracy can give some clues on the value of partition coefficient, before determining it experimentally.

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Murat KIŞLA  
e-posta: mmkisla@gmail.com

**Material and Method:** In the following dataset, which comprises of 94 compounds, logP values from literature and values that have been calculated with softwares such as ACD/iLab 2.0, ALOGPS 2.1 ve Molinspiration have been compared. By calculating the deviations, most reliable of these three has been selected. SMILES notations of the compounds has been used as an input for the calculation.

**Result and Discussion:** According to the calculation results of 94 compounds, Molinspiration log P, which has the lowest average deviation value, was selected as most reliable log P prediction software. By using this software, scholars can comment on partition coefficients of their synthesized compounds. Therefore, hopefully they can save both time and resources.

**Keywords:** ADME/Tox; Drug Development; Lipophilicity; Log P; Pharmacokinetics

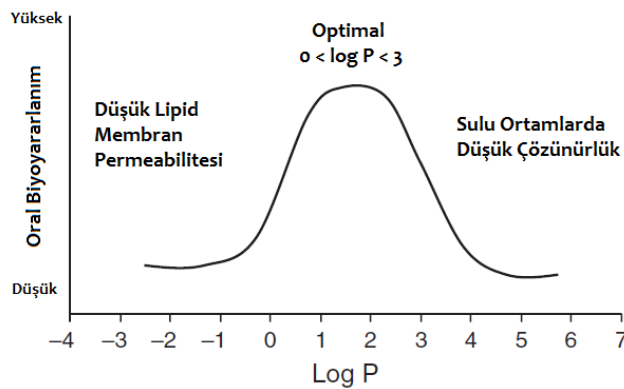
## GİRİŞ

Günümüzde, bir ilacın *in vivo* davranışının intrinsik fizikokimyasal özelliklerinden gözle görülür bir şekilde etkilendiği bilinmektedir. Bu özellikler, ilaç geliştirmede zamandan tasarruf ettirerek daha güvenilir sonuç sağlayabilmektedir. Bu amaçla dikkate alınması gereken fizikokimyasal parametrelerden ikisi, ilacın lipofiliklik ve asit disosiyasyon katsayısıdır [1].

Lipofilikliğin belirteci olan n-oktanol/ su partiyon katsayısı, ( log P ) yüksüz bir bileşiğin denge halindeki organik ve sulu faz kompartmanlarındaki dağılımı şeklinde tanımlanır [2].

$$\log P = \log \left( \frac{[\text{Bileşik}_{\text{organik}}]}{[\text{Bileşik}_{\text{sulu}}]} \right)$$

Oral dozlamadan sonra pasif difüzyonla uygun gastrointestinal absorpsiyon elde etmenin genel yolu, ortalama bir log P' ye (0-3 arası) sahip olmaktan geçer, (Şekil 1.'de gösterildiği gibi) Bu aralıkta, permeabilite ile çözünürlük arasında iyi bir denge vardır.



Şekil 1. log P'nin oral biyoyararlanıma karşı grafiği [1].

Log P, bilgisayarla veya deneysel olarak ölçülebilmektedir. Deneysel olarak ölçmek için dört yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin üçü direkt (şişe, yavaş karıştırma, jeneratör kolon yöntemleri), diğeri indirektir (ters faz HPLC).

Partisyon katsayısının ( $\log P$ ) bilgisayar ile tayininde çeşitli hesaplama modelleri kullanılmaktadır. Bu hesaplama modellerinden bazıları Moriguchi Oktanol – Su Partisyon Katsayısı (MLog P) [3], Ghose-Crippen-Viswanadhan oktanol - su partisyon katsayısı (ALogP) [4] ve McGowan Hacmi [5] olarak örneklendirilebilir.

Bu bölümde değinilecek örneklerde, araştırmacılar ilaç molekülü aday bileşiklerin etkinliklerini tespit edip,  $\log P$  değerleri ile ilişki kurmayı amaçlamışlardır.

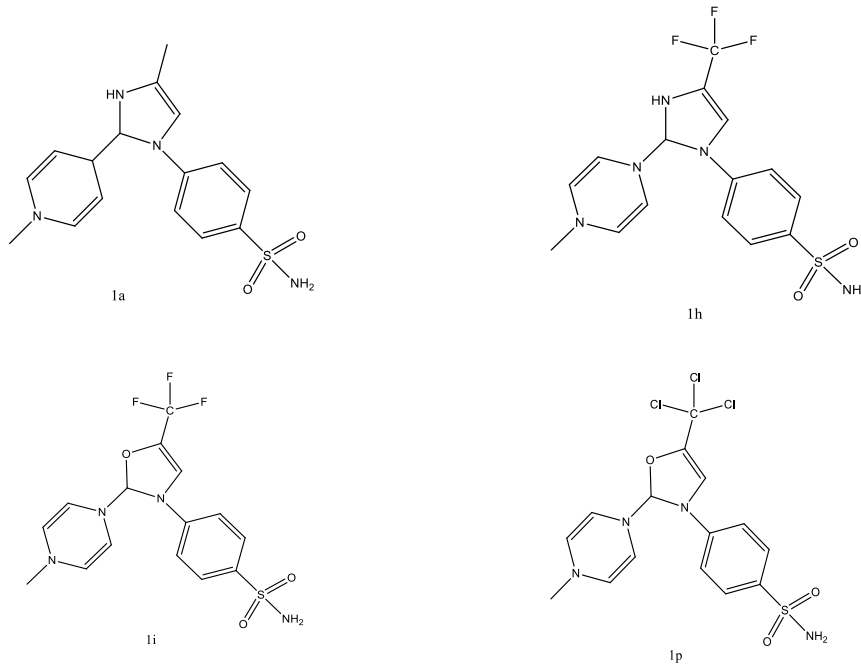
Figueroa-Valverde ve ekibi tarafından yürütülen ilk çalışmada Danazol-Pregnenolon-Etilendiamin konjugatının partisyon katsayısı ve  $\pi$  aromatik süstitüent yöntemi hesaplanmış ve bu değerler *Vibrio Cholerae* ve *Staphylococcus aureus* türleri üzerindeki anti-bakteriyel aktivite ile ilişkilendirilmiştir [6].

Aynı ekip tarafından yürütülen araştırmada, siprofloksazin, siprofloksazin-etilendiamin ve dihidrotestosteron-siprofloksazin konjugatlarının kimyasal yapıları, *S.aureus* ve *E. coli* üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada, söz konusu bileşiklerin partisyon katsayısı fragman metodu ile hesaplanmıştır [7].

Glover ve Schumacher tarafından yapılan araştırmada N-açiloksi-N-alkoksiamidlerin DNA'ya hasar verip vermedikleri araştırılmıştır. N-Açiloksi-N-alkoksiamid türevlerinin sahip oldukları hidrofobik özelliğin mutajenik yanıtı etkilemesi doğada iki yönlüdür.  $\log P$ 'nin  $\log P_o=6.4$ ' ten düşük olduğu değerlerde mutajenlerin sitozolik DNA ile bağlanmasında doğrusal ve pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.  $\log P$ 'nin  $\log P_o$ 'dan büyük olduğu bileşiklerde hidrofobisitenin mutajeniteye negatif etki ettiği ortaya konmuştur. Bu olgu literatürde lipid tuzağı olarak adlandırılmaktadır. Lipid tuzağının etkisiyle, DNA'ya ulaşabilen mutajen konsantrasyonu düşer. Lipid tuzağının DNA zincirlerinin bağlanmasını engellediği kanıtlanmıştır [8].

Abrego ve arkadaşları, biyolojik etkinlik tespiti amacıyla LQM300 bileşiğinin aktivitesi hakkında hızlı ve güvenilir bilgi elde etmek için IAP (Intravenöz Arteriyel Basınç) Modeli'ni kullanmışlar, arteriyel tansiyonu düşürdüğüne kesin olarak bu sayede karar vermişlerdir. LQM300'ün n-oktanol ve sulu çözeltisi arasındaki distribüsyon sabiti ( $\log P = f(\text{pH})$ ) hesaplanmıştır. UV spektrumlarında, bu bileşiğin nötral hali HL'nin molar absorbtivitesi su ve oktanolde karşılaştırılmış; iki fazdaki dağılımın neredeyse eşit olduğuna karar verilmiştir. Bu olgu çalışmacılara molekülün non-zwitter iyonik karakterini kanıtlamıştır.  $\log P$  ve antihipertansif etki karşılaştırıldığında, maksimum etkinliğin  $\log P$ 'nin orta değerlerinde (2 dolaylarında), fenol halkasında çifte orto süstitüsyonu olduğunda ve non-zwitter iyonik nötr molekül yapısı içerdiğinde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir [9].

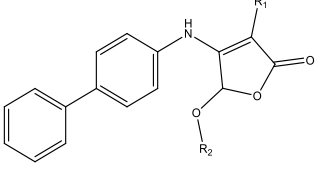
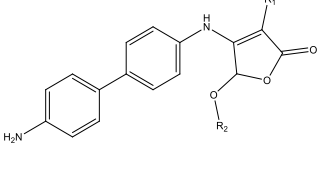
Başka bir çalışmada ise, selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin bir dizi türevinin *in vitro* inhibitör aktivitesi incelenmeden önce, partiyon katsayısı ve çözünürlükleri tayin edilmiştir. Sonuçta bu türevlerin log *P* aralığı 1.04 ile 3.50 arasında çıkmıştır. Yağ fazında yüksek çözünürlük, ilaç absorpsiyonunda ve etkinliğinde artışı sağlamıştır. Bu hesaplamalardan sonra, COX-1 ve COX-2 inhibisyonunun *in vitro* olarak incelenmesine geçilmiştir. Ardından biyoaktivite çalışmasında sadece en potent bileşiklerin COX-2 üzerindeki selektif inhibisyonu ele alınmıştır. Bu çalışmaların üzerine **1a**, **1h**, **1i** ve **1p**'nin (Şekil 2) PGE-2 üretimini en yüksek derecede inhibe ettiği ortaya çıkmış, dolayısıyla bu bileşikler en uygun anti-enflamatuvar adaylar olarak belirlenmiştir [10].



Şekil 2. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksib türevleri [10].

Wu ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada sentetik 2(5*H*)-furanon türevleri (**3a-3j**) (Tablo 1) çeşitli kanser hücre hatları ve normal epiderma hücrelerinde (HaCaT) (Tablo 2) test edilmiştir [11]. Bu çalışmada, test edilen tüm bileşiklerin çeşitli tümör hücrelerinin büyümesini belli miktarda inhibe edebildiği görülmüştür. Lipofilikliğin, bu mekanizmada moleküllerin hücre tarafından absorpsiyonunu etkilediğinden aktivitede büyük rol oynadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, sentezlenen bileşiklerden **3j**'nin en yüksek deneysel log *P* değerine sahip olduğunu göstererek lipofiliklik-aktivite ilişkisini güçlendirmişlerdir. Sentezlenen bir diğer türev olan **3g** en düşük log *P* değerine sahip olup, en zayıf anti-tümör aktiviteyi sergilemiştir. Bir diğer deyişle, **3j**'nin diğer türevlere göre en uygun anti-tümör ilaç etken maddesi adayı olduğu kanıtlanmıştır [11].

**Tablo 1.** Wu ve ark. tarafından geliştirilen 2(5*H*)-furanon türevleri [11].

			
3a	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - CH <sub>3</sub>	3f	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - CH <sub>3</sub>
3b	R <sub>1</sub> = - Cl, R <sub>2</sub> = - CH <sub>3</sub>	3g	R <sub>1</sub> = - Cl, R <sub>2</sub> = - CH <sub>3</sub>
3c	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3h	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3d	R <sub>1</sub> = - Cl, R <sub>2</sub> = - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3i	R <sub>1</sub> = - Cl, R <sub>2</sub> = - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3e	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - COCH <sub>3</sub>	3j	R <sub>1</sub> = - Br, R <sub>2</sub> = - COCH <sub>3</sub>

**Tablo 2.** Aday bileşiklerin ve cisplatinin çeşitli hücre hatlarındaki inhibisyon değerleri [11].

Bileşik	IC <sub>50</sub> (mM)							Log P
	C6	EC-1	MDA-MB-231	MCF-7	HepG2	CNE-1	HaCaT	
3a	37.9±2.0	48.0±2.5	97.5±1.9	37.8±0.6	45.2±1.3	52.6±3.6	67.5±5.5	1.329
3b	36.3±2.1	32.2±1.8	66.5±26.5	40.6±0.8	35.8±0.8	53.5±2.1	41.2±1.4	1.498
3c	27.4±1.5	55.0±2.7	70.4±2.9	46.6±0.6	34.9±0.8	41.8±1.3	50.8±1.5	1.740
3d	47.9±2.4	56.0±1.2	38.5±2.9	44.6±7.9	40.1±5.1	47.0±1.4	49.8±1.2	1.327
3e	44.4±1.5	34.9±2.9	60.2±1.8	37.3±0.4	27.4±0.7	81.7±4.1	91.4±4.8	1.313
3f	64.2±4.9	>100	>100	59.6±11.4	82.3±4.8	68.6±1.6	69.6±1.3	1.459
3g	64.8±6.9	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.913
3h	56.9±8.6	82.8±2.2	48.6±3.2	58.1±18.6	55.8±6.1	90.1±2.2	70.8±2.0	1.583
3i	49.5±2.9	n.d.	37.7±2.7	>100	>100	>100	44.8±1.6	1.643
3j	15.4±1.1	55.1±6.9	33.7±1.3	11.8±8.1	35.3±1.4	49.4±2.3	>100	1.763
Cisplatin	18.7±0.5	n.d.	17.8±0.9	76.9±0.9	93.1±0.9	19.1±0.5	17.1±0.8	n.d.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada partision katsayısı tespit edilmiş ilaç moleküllerinin yazılımsal log *P* değerlerinin tahmininde ACD/iLab 2.0 [12], ALOGPS 2.1 [13] ve Molinspiration log *P* [14] kullanılmıştır. Sonuç ve Tartışma kısmında literatürdeki çalışmalar hakkında bilgi verilmiş ve bunların bilgisayar uygulamalarında SMILES kodları kullanılarak hesaplanan değerleri, deneysel verilerle karşılaştırılmıştır.

Test edilen programlardan ilki olan ACD/iLab 2.0 [12], Klasik ve GALAS (Global Adjusted Locally According to Similarity) olmak üzere iki farklı algoritmayı esas almaktadır. Klasik modeldeki temel prensip karbonları izole etmektir. Katkıları 12,000 deneysel log  $P$  değerinden hesaplanan atomlar, fragmanlar ve intramoleküler etkileşimleri içermektedir. GALAS modelinde ise 11.387 bileşikten oluşan set içermekte olup deneysel sonuçlar ile hesaplamaları Güvenilirlik İndeksi (Reliability Index, RI) bazında ilişkilendirilmiştir. Consensus log  $P$ , iki algoritmanın birlikte kullanıldığı modeldir [15].

ALOGPS [13] hesaplama modeli, yapay zeka yaklaşımı içermekte olup, PHYSPROP veri tabanından elde edilen 12908 bileşik kullanılmıştır. Setten rastgele seçilen moleküllerin %50'si ile 64 adet sinir ağı (neural network) geliştirilmiştir. Bu yolla geliştirilen yapay zekanın log  $P$  tahmin yeteneği root mean squared error (rms)=0.35 ve standard mean error s=0.26 olarak bulunmuştur [16,17].

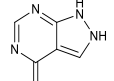
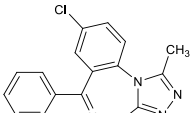
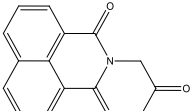
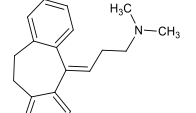
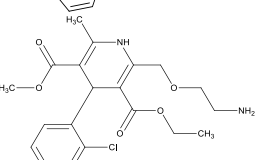
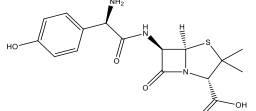
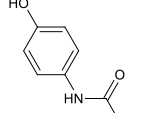
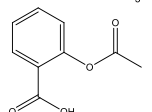
Molinspiration [14] tarafından geliştirilen log  $P$  hesaplama yöntemi (miLogP2.2 – Kasım 2005), 12.000'den fazla bileşiğin hesaplanmış ve deneysel log  $P$  değerlerini ilişkilendirilerek elde edilen grup katkılarına dayanmaktadır. Bu bileşikler, çoğunlukla ilaç molekülü adayı bileşikler içermektedir. Bu yolla 35 basit fragman ve 185 büyük fragmanın hidrofobisite değerlerine ulaşılarak intramoleküler hidrojen bağ katkısının da log  $P$  ve yük etkileşimlerine katkısı bulunmuştur. Log  $P$  değerleri hesaplanan bileşiklerin %50.5'inin hata değeri <0.25, %80.2' sinin <0.5 ve %96.5' inin <1.0' dir. Veri setinin sadece %3.5' u >1.0 hata değeri vermiştir.

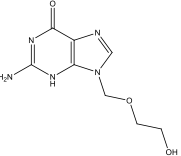
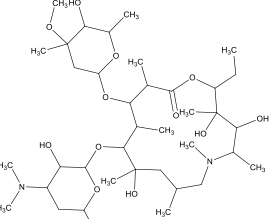
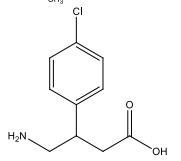
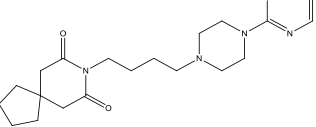
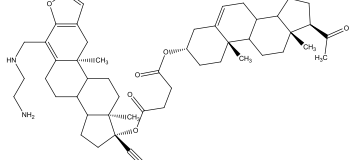
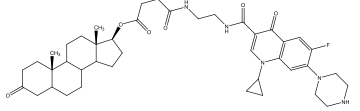
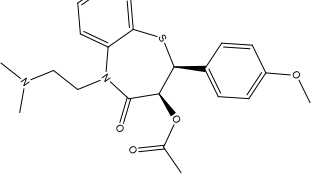
## SONUÇ VE TARTIŞMA

Partisyon katsayısı hesaplamak için kullanılan yazılımlar, araştırmacılara ilaç etken madde keşif ve geliştirme çalışmalarında partisyon katsayısı tayini yaparken zaman ve kaynak tasarrufu sağlamaktadır. Bu bağlamda teknolojik gelişmeleri takiben, kolay ulaşılabilen ve doğruluk oranı yüksek olan bir yazılımın kullanımı gündeme gelmiştir. Bilgisayar hesaplamalarıyla ulaşılan veriler, deneysel çalışmalara geçmeden önce bir fikir oluşturma açısından büyük önem taşımaktadır.

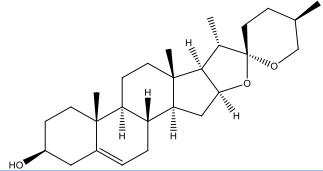
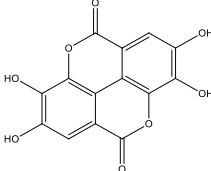
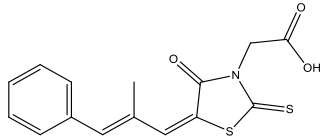
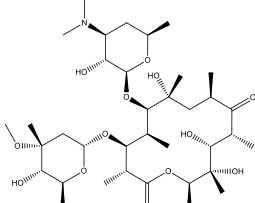
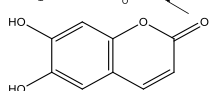
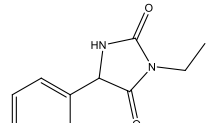
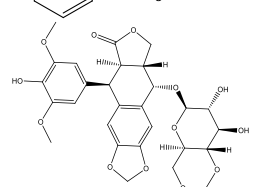
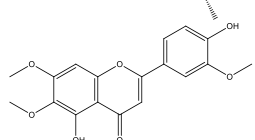
Araştırmacılara bu amaçla kullanabilecekleri bir yazılım sağlayabilmek adına, 94 bileşikten oluşmakta olan bir veri seti [1, 6-11, 18-29], ACD/iLab 2.0 [12], ALOGPS 2.1 [13] ve Molinspiration log  $P$  [14] yazılımlarında teste tabi tutulmuştur. Söz konusu veri setindeki bileşiklerin log  $P$  değerlerinin elde edildiği kaynaklar tabloda belirtilmiştir. Bu yazılımlar ile hesaplanan değerler ve literatür değerleri arasındaki farkların her yazılım için ortalaması alınmış, sonuç olarak içlerinden en düşük ortalama sapmaya sahip yazılım, en güvenilir yazılım olarak seçilmiştir. Yazılımların teorik ile hesaplanan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

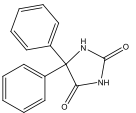
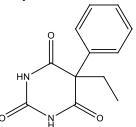
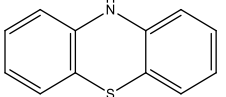
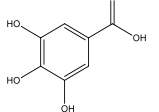
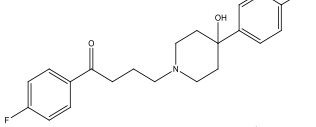
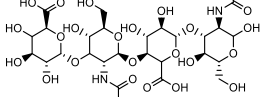
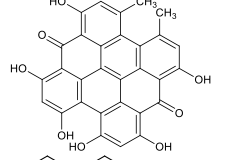
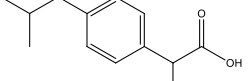
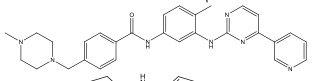
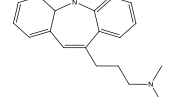
**Tablo 3.** Literatürdeki log *P* ile yazılımlar aracılığıyla hesaplanan log *P* ve ortalama sapma değerleri.\*

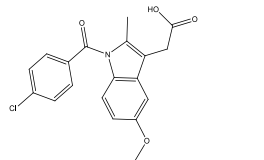
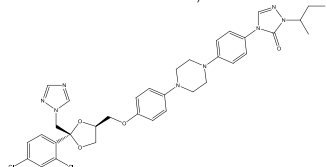
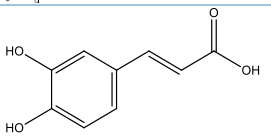
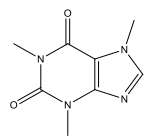
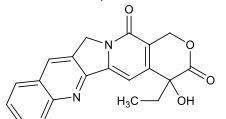
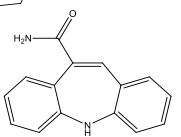
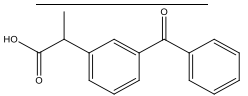
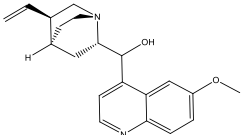
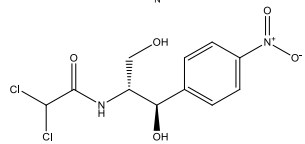
	Açık Formül	ACD/ iLab 2.0	Sapma	ALOGPS 2.1	Sapma	Molinspirat	Sapma	Literatürdeki log <i>P</i>
Allopurinol [18]		-0.95 ± 0.75	0.40	-1.72	1.17	-0.53	0.20	-0.55
Alprazolam [19]		2.50+/- 1.08	0.38	2.23	0.11	2.29	0.17	2.12
Alrestatin [20]		0.82 ± 0.63	0.88	1.95	0.25	1.30	0.40	1.7
Amitriptilin [1]		4.92 ± 0.64	0.62	5.10	0.80	4.19	0.11	4.30
Amlodipin [21]		4.16 ± 0.68	1.16	2.22	0.78	2.58	0.42	3.00
Amoksisilin [20]		0.61+/- 0.33	0.26	0.75	0.12	-1.35	2.22	0.87
Asetaminofen [19]		0.34 ± 0.21	0.12	0.51	0.05	0.68	0.22	0.46
Aspirin [20]		1.19+/- 0.23	0.0	1.43	0.24	1.43	0.24	1.19

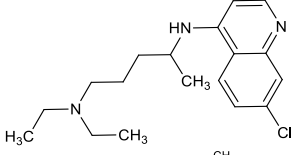
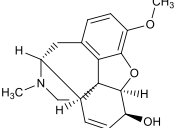
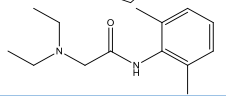
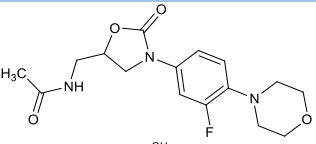
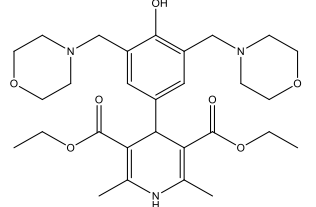
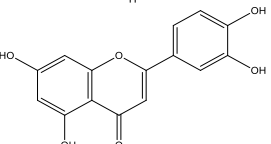
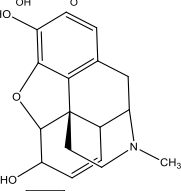
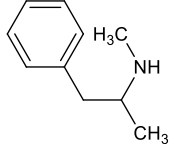
<b>Asiklovir [22]</b>		-1.76 ± 0.49	0.20	-1.45	0.11	-1.61	0.05	-1.56
<b>Azitromisin [23]</b>		3.33 ± 0.77	0.69	3.03	0.99	2.73	1.29	4.02
<b>Baklofen [1]</b>		1.56 ± 0.25	0.66	-0.82	0.08	-0.42	0.48	-0.90
<b>Buspiron [24]</b>		3.43 ± 0.49	0.80	1.95	0.68	1.74	0.89	2.63
<b>Danazol-Pregnenolon-Etilendiamin [6]</b>		9.17 ± 0.66	0.85	6.42	1.90	6.76	1.56	8.32
<b>Dihidrotestosteron-Siprofiloksazin [7]</b>		3.47 ± 1.46	1.36	5.28	0.45	1.87	2.96	4.83
<b>Diltiazem [1]</b>		3.63±/ 0.94	0.93	3.09	0.39	3.34	0.64	2.70

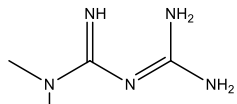
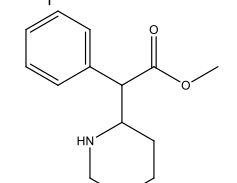
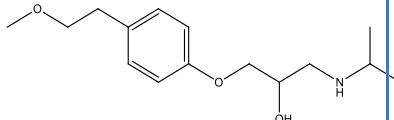
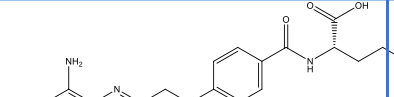
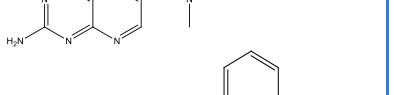
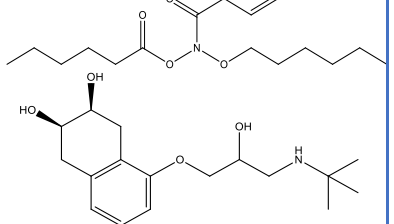
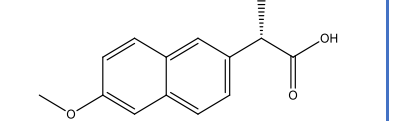
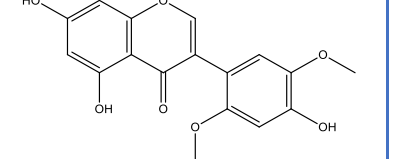


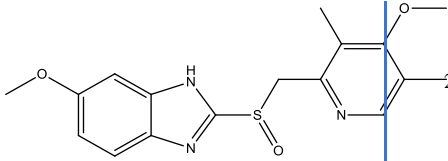
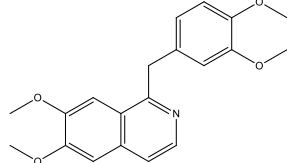
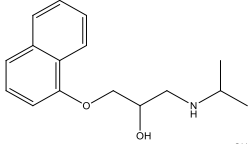
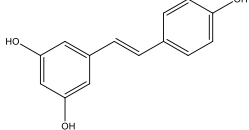
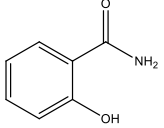
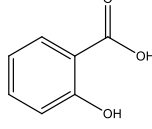
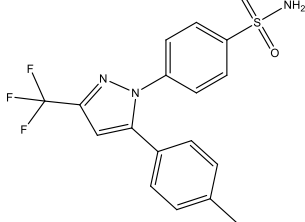
<b>Diosgenin [20]</b>		5.84+/- 0.49	0.14	4.15	1.55	5.93	0.23	5.7
<b>Ellağik asit [20]</b>		0.52+/- 1.48	1.80	1.59	0.73	0.94	1.38	2.32
<b>Epalrestat [20]</b>		2.02+/- 0.52	1.78	3.09	0.71	2.44	1.36	3.8
<b>Eritromisin[23]</b>		2.83+/- 0.78	0.23	2.37	0.69	2.28	0.78	3.06
<b>Eskuletin [20]</b>		0.98+/- 0.86	0.22	1.38	0.18	1.02	0.18	1.2
<b>Etotoin [19]</b>		0.86+/- 0.64	0.19	1.11	0.06	1.13	0.08	1.05
<b>Etopozid [25]</b>		0.30+/- 0.90	0.30	0.73	0.13	0.70	0.10	0.6
<b>Fastigenin [20]</b>		1.67+/- 1.14	1.23	2.93	0.03	2.60	0.30	2.9

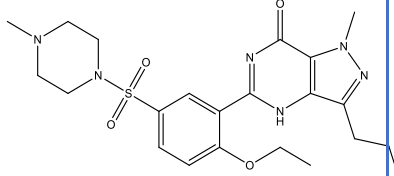
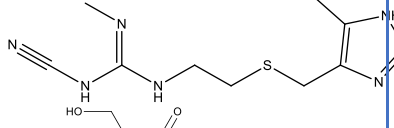
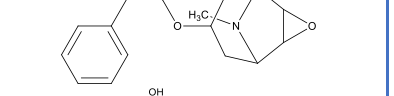
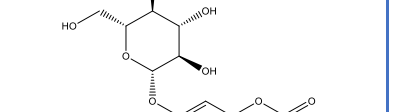
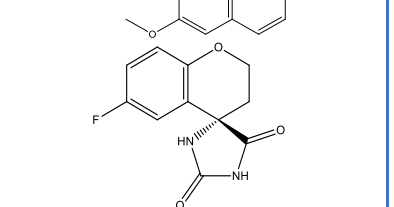
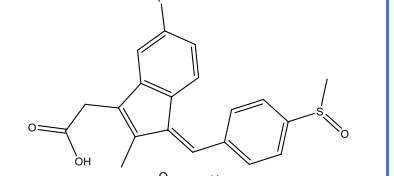
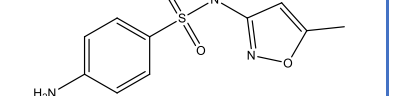
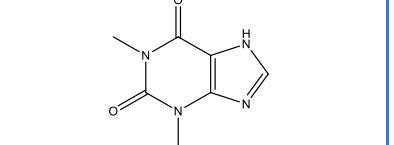
<b>Fenitoin [1]</b>		2.52+/- 0.38	0.02	2.26	0.24	2.18	0.32	2.5
<b>Fenobarbital [24]</b>		1.67 ± 0.25	0.26	1.40	0.01	0.80	0.61	1.41 ± 0.04
<b>Fenotiyazin [20]</b>		4.15+/- 0.26	0.0	4.19	0.04	4.01	0.14	4.15
<b>Gallik asit [25]</b>		0.91+/- 0.33	0.21	1.17	0.47	0.59	0.11	0.70
<b>Haloperidol [21]</b>		3.01 ± 0.45	1.29	3.70	0.60	4.30	0.00	4.30
<b>Hyaluronik asit [20]</b>		-6.62+/- 0.97	0.78	-1.82	5.58	-5.81	1.59	-7.4
<b>Hiperisin [20]</b>		8.39+/- 1.77	1.49	3.92	2.98	6.66	0.24	6.9
<b>İbuprofen [26]</b>		3.72 ± 0.23	0.25	3.50	0.47	3.46	0.51	3.97 ± 0.01
<b>İmatinib [20]</b>		2.48+/- 0.73	0.52	3.47	0.47	3.89	0.89	3
<b>İmipramin [1]</b>		4.80+/- 0.49	0	4.53	0.27	4.16	0.64	4.8

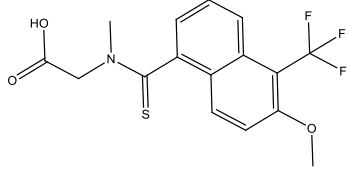

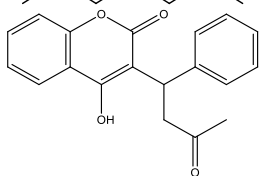
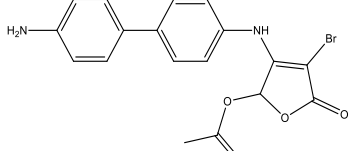
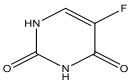
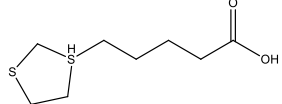
<b>İndometazin [1]</b>		3.10+/- 0.37	1.10	4.25	0.05	3.99	0.21	4.2
<b>İtrakonazol [27]</b>		4.35+/- 1.22	1.31	5.48	0.18	5.32	0.34	5.66
<b>Kafeik asit [27]</b>		1.42+/- 0.36	0.27	1.67	0.42	0.94	0.21	1.15
<b>Kafein [27]</b>		-0.13+/- 0.37	0.06	-0.24	0.17	0.06	0.13	-0.07
<b>Kamptotesin [20]</b>		1.60+/- 0.65	0.14	1.91	0.17	2.03	0.29	1.74
<b>Karbamazepin [28]</b>		2.67 ± 0.38	0.22	2.10	0.35	2.84	0.39	2.45
<b>Ketoprofen [1]</b>		2.81+/- 0.33	1.69	3.29	1.21	3.59	0.91	4.50
<b>Kinin [1]</b>		3.44+/- 0.43	0.04	2.82	0.58	3.06	0.34	3.40
<b>Kloramfenikol [1]</b>		1.02+/- 0.37	0.08	1.15	0.05	0.73	0.37	1.10

<b>Klorokin [1]</b>		4.69+/- 0.32	0.99	5.28	1.58	5.00	1.30	3.70
<b>Kodein [20]</b>		1.20+/- 0.66	0.01	1.20	0.01	1.41	0.22	1.19
<b>Lidokain [26]</b>		2.36 ± 0.26	0.09	1.81	0.64	2.13	0.32	2.45 ± 0.02
<b>Linezolid [1]</b>		0.30+/- 1.05	0.60	0.61	0.29	0.92	0.02	0.9
<b>LQM300 [9]</b>		<b>1.48 ± 0.80</b>	1.22	2.45	0.25	3.32	0.62	2.70 ± 0.20
<b>Luteolin [20]</b>		<b>-0.09+/- 0.64</b>	0.59	2.73	2.23	0.19	0.31	0.5
<b>Morfin [24]</b>		<b>0.43 ± 0.66</b>	0.79	0.99	0.23	1.10	0.12	1.22 ± 0.05
<b>Metamfetamin [20]</b>		<b>1.94+/- 0.21</b>	0.13	2.23	0.16	2.23	0.16	2.07

<b>Metformin [20]</b>		<b>-1.82+/- 0.65</b>	1.32	-1.41	0.91	-1.26	0.76	-0.5
<b>Metilfenidat [20]</b>		<b>2.54+/- 0.29</b>	0.44	1.47	0.63	2.28	0.18	2.1
<b>Metoprolol [1]</b>		<b>1.79+/- 0.40</b>	0.19	1.80	0.0	1.97	0.17	1.80
<b>Metotreksat [20]</b>		<b>-0.24+/- 0.72</b>	0.86	-0.91	0.19	-1.97	0.87	-1.1
<b>NAA türevi 9a [8]</b>		<b>6.29 ± 0.59</b>	1.11	5.19	0.01	6.07	0.89	5.18
<b>Nadolol [1]</b>		<b>1.29+/- 0.37</b>	0.59	1.23	0.53	1.15	0.45	0.7
<b>Naproksen [1]</b>		<b>3.00+/- 0.24</b>	0.10	3.29	0.19	3.38	0.28	3.1
<b>Oliberjin A [20]</b>		<b>2.90+/- 1.41</b>	0.30	3.03	0.43	2.07	0.53	2.6

<b>Omeprazol [19]</b>		2.17 ± 1.02	0.06	1.66	0.57	2.41	0.18	2.23
<b>Papaverin [20]</b>		3.74±/ 0.50	0.74	4.19	1.19	3.52	0.52	3
<b>Propranolol [26]</b>		3.10 ± 0.25	0.38	3.03	0.45	2.97	0.51	3.48
<b>Resveratrol [20]</b>		3.14±/ 0.34	0.04	2.57	0.53	2.99	0.11	3.10
<b>Salisilamid [29]</b>		1.41 ± 0.27	0.03	0.74	0.64	1.25	0.13	1.38
<b>Salisilik asit [25]</b>		2.06±/ 0.25	0.20	1.96	0.30	1.87	0.39	2.26
<b>Selekoksib analogu 1h [10]</b>		-0.23 ± 1.17	2.32	1.37	0.72	1.96	0.13	2.09

<b>Sildenafil [1]</b>		<b>2.27+/- 1.40</b>	0.43	2.35	0.35	2.51	0.19	2.7
<b>Simetidin [1]</b>		<b>0.26+/- 0.66</b>	0.14	0.44	0.04	0.14	0.26	0.4
<b>Skopolamin [20]</b>		<b>0.76+/- 0.45</b>	0.22	1.40	0.42	1.05	0.07	0.98
<b>Skopolin [20]</b>		-0.56	0.54	-0.56	0.54	-0.69	0.41	-1.1
<b>Sorbiniil [25]</b>		<b>1.20+/- 0.65</b>	0.42	0.59	0.19	0.86	0.08	0.78
<b>Sulindac [20]</b>		<b>3.59+/- 0.55</b>	0.17	2.96	0.46	2.15	1.27	3.42
<b>Sülfametoksazol [25]</b>		<b>0.89+/- 0.42</b>	0.0	0.79	0.10	0.61	0.28	0.89
<b>Teofilin [20]</b>		<b>-0.17+/- 0.31</b>	0.17	-0.26	0.26	-0.01	0.01	0.0

<b>Tolrestat [20]</b>		<b>3.41+/- 1.11</b>	0.29	3.25	0.45	2.71	0.99	3.7
<b>Valproik asit [20]</b>		<b>2.72+/- 0.19</b>	0.03	2.54	0.21	2.80	0.15	2.75
<b>Warfarin [26]</b>		$3.42 \pm 0.50$	0.17	2.41	0.84	3.03	0.22	$3.25 \pm 0.01$
<b>2(5H)-furanon türevi 3j [11]</b>		$1.66 \pm 0.56$	0.1	3.60	1.84	3.53	1.77	1.76
<b>5-Fluorouracil [20]</b>		$-0.78+/- 0.31$	0.11	-0.58	0.31	-0.59	0.30	-0.89
<b><math>\alpha</math>- lipoik asit [20]</b>		$2.16+/- 0.29$	1.24	2.75	0.65	2.25	1.15	3.40

\*Yazılımların hesapladığı sapmalar, ortalamayı etkilemediğinden hesaplamaya katılmamıştır.



	Ortalama sapma
ACD/iLab 2.0	0.5324
ALOGPS 2.1	0.5803
<b>Molinspiration</b>	0.5167

Ortalama sapma değeri, veri setindeki bütün bileşiklerin bir yazılımla hesaplanan log  $P$  değerlerinin, literatür değerlerinden farklarının ortalaması olup, söz konusu yazılımın partiyon katsayısı hesaplamadaki güvenilirliği hakkında fikir vermektedir.

Elde edilen hesaplama sonuçlarının ışığında partiyon katsayısı (log  $P$ ) hesaplamada en güvenilir yazılımın, en düşük ortalama sapmaya sahip olan Molinspiration log  $P$  [4] olduğuna karar verilmiştir. Algoritma hazırlanırken elde edilmiş olan rms (root mean square, karekök ortalama) değerleri de bu kararı desteklemiştir (veri setinin %50.5'i 0.25, %80.2'si <0.5 ve %96.5'i <1.0' dir.). Bu çevrimiçi yazılım aracılığıyla Moleküler Polar Yüzey Alanı (TPSA), moleküler hacim, Lipinski'nin 5 kuralı özellikleri, dönebilen bağ sayısı, hidrojen bağı yapabilen atomların sayısı gibi moleküler deskriptörler de hesaplanabilmektedir. Söz konusu özellikler göz önüne alındığında, araştırmacıların deneysel yöntemlere başvurmadan önce bu program ile bileşiklerin partiyon katsayısı hakkında fikir yürütebileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Chiang, P., Hu, Y. (2009). Simultaneous Determination of LogD, LogP, and pKa of Drugs by Using a Reverse Phase HPLC Coupled with a 96-Well Plate Auto Injector, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 12: 250-257.
2. Mannhold, R., Poda, G.I., Ostermann, C., Tetko, I.V. (2009). Calculation of molecular lipophilicity: state-of-the-art and comparison of logP methods on more than 96,000 compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98: 861–893.
3. Moriguchi, I., Hirono, S., Nakagome, I., Hirano, H. (1994). Comparison of Reliability of log P Values for Drugs Calculated by Several Methods. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42: 976-978.
4. Ghose, A.K. (1998). Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods: An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102: 3762-3772.
5. Abraham, M.H., McGowan, J.C. (1987). The use of characteristic volumes to measure cavity terms in reversed phase liquid chromatography. *Chromatographia* 23: 243-246.
6. Figueroa-Valverde, L., Diaz-Cedillo, F., Lopez Ramos, M. (2011). Synthesis of pregnenolone–danazol–ethylendiamine conjugate: relationship between descriptors log P, p, Rm, and Vm and

- its antibacterial activity in *S. aureus* and *V. Cholerae*, *Medicinal Chemistry Research*, 20: 847–853.
7. Figueroa-Valverde, L., Diaz-Cedillo F., Camacho-Luis, A., Lopez Ramos, M., Garcia Cervera E. (2010). Synthesis of a dihydrotestosterone–ciprofloxacin conjugate: relationship between descriptors logP, p, Rm, and Vm and its antibacterial activity in *S. aureus* and *E. Coli*, *Monatshefte für Chemie*, 141: 373–380.
  8. Glover, S.A., Schumacher, R.R. (2016). The effect of hydrophobicity upon the direct mutagenicity of N-acyloxy-N-alkoxyamides—Bilinear dependence upon LogP, *Mutation Research*, 795: 41–50.
  9. Abrego, V.H., Martínez-Pérez, B., Torres, L.A., Angeles, E., Martínez, L., Marroquín-Pascual, J.L., Moya-Hernández, R., Amaro-Recillas, H.A., Rueda-Jackson, J.C., Rodríguez-Barrientos, D., Rojas-Hernández, A. (2010). Antihypertensive and antiarrhythmic properties of a para-hydroxy[bis(ortho-morpholinylmethyl)]phenyl-1,4-DHP compound: comparison with other compounds of the same kind and relationship with logP values, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 4622- 4630.
  10. Zhou, S., Yang, S., Huang, G. (2017). Design, synthesis and bioactivities of Celecoxib analogues or derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25: 4887–4893.
  11. Wu, Y.C., Luo, S.H., Mei, W.J., Cao, L., Wu, H.Q., Wang, Z.Y. (2017). Synthesis and biological evaluation of 4-biphenylamino-5-halo-2(5H)-furanones as potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139: 84-94.
  12. ACD/iLab, version 2.0 (2015). Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com).
  13. VCCLAB (2005). Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org>.
  14. Molinspiration Log P, (2017). Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score, <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
  15. Petrauskas, A., Kolovanov, E. (2000). ACD/Log P Method Description. *Persp. in Drug Design*, 19:1–19.
  16. Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y. (2002). Application of associative neural networks for prediction of lipophilicity in ALOGPS 2.1 program, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 42, 1136-45.
  17. Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y.; Villa, A. E. (2001). Prediction of n-octanol/water partition coefficients from PHYSPROP database using artificial neural networks and E-state indices, *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 41, 1407-21.
  18. Bundgaard, H., Falch, E. (1985). Allopurinol prodrugs. I. Synthesis, stability and physicochemical properties of various N1-acyl allopurinol derivatives, *International Journal of Pharmaceutics*, 23, Issue 2: 223-237.
  19. Sangster, J. . (1994) LOGKOW Databank. Montreal Quebec, Canada: Sangster Res. Lab.
  20. Kim, S., Thiessen, P.A., Bolton, E.E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B.A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., Bryant, S.H. (2016). PubChem Substance and Compound databases, *Nucleic Acids Res.*, 44:202-13.
  21. El Tayar, N., Waterbeemd, H., Testa, B. (1985). Lipophilicity measurements of protonated basic compounds by reversed-phase high-performance liquid chromatography: I. Relationship between capacity factors and the methanol concentration in methanol-water eluents, *Journal of Chromatography A*, 320, Issue 2: 293-304.
  22. Kristl, A., Mrhar, A., Kozjek, F. (1993). The ionisation properties of acyclovir and deoxyacyclovir, *International Journal of Pharmaceutics*, 99, Issue 1, 79- 82.

23. McFarland, J.W., Berger, C.M., Froshauer, S.A., Hayashi, S.F., Hecker, S.J., Jaynes, B.H., Jefson, M.R., Kamicker, B.J., Lipinski, C.A., Lundy, K.M., Reese, C.P., Vu, C.B. (1997). Quantitative structure-activity relationships among macrolide antibacterial agents: in vitro and in vivo potency against *Pasteurella multocida*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(9): 1340-6.
24. Takacs- Novak, K., Avdeef, A. (1996). Interlaboratory study of log  $P$  determination by shake-flask and potentiometric methods, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14, Issue 11: 1405-1413.
25. Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D. (1995). Exploring QSAR Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, Volume 1. Hydrophobic, Electronic and Steric Constants, Volume 2, *Journal of the American Chemical Society*, 117.
26. Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Hibbert, C., Tam, K.Y. (1997). pH-metric log  $P$ . 10. Determination of vesicle membrane – water partition coefficients of ionizable drugs. *Pharmaceutical Research*, 15: 208-214.
27. Wishart, D.S., Feunang, Y.D., Guo, A.C., Lo, E.J., Marcu, A., Grant, J.R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C., Wilson, M. (2017). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*.
28. Dal Pozzo, A., Donzelli, G., Rodriguez, L., Tajana, A. (1989). “In vitro” model for the evaluation of drug distribution and plasma protein-binding relationships, *International Journal of Pharmaceutics*, 50, Issue 2: 97- 101.
29. Medic-Saric, M., Jasprica, A.M.I. (2004). Lipophilicity study of salicylamide, *Acta Pharmaceutica*. 54: 91–101.



## MOLECULAR DOCKING STUDIES OF SOME TETRAHYDRONAPHTALENE-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND CORRELATION WITH THEIR CORRESPONDING ANTI-MRSA ACTIVITIES

YENİ TETRAHİDRONAFTALEN-BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN MOLEKÜLER  
DOKİNG ÇALIŞMALARI VE ONLARIN ANTI-MRSA AKTİVİTELERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI

Fikriye ZENGİN, Mehmet Murat KIŞLA\*, Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara,  
Turkey.

### ABSTRACT

**Objective:** Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is a type of bacteria which is resistant to various types of antibiotics and causes mortality in hospital environment and community. To further investigate the inhibition activity of previously synthesized retinoidal compounds against MRSA, docking studies of these compounds with MRSA pyruvate kinase (PK) were made.

**Material and Method:** As a first step, ligand preparation procedure has been made. For optimization of compounds, Hyperchem Professional was used. Molecular Mechanics Force Field (MMFF) and semi-empirical methods have been implemented in this program. After converting the ligands to pdb files, charges and torsions were added via AutoDockTools 1.5.6. Macromolecule file for MRSA Pyruvate kinase (PDB ID:3T07) was procured from protein data bank. Appropriate chain for binding was chosen via UCSF Chimera. Polar hydrogens and Gasteiger charges were added to macromolecule via AutoDockTools 1.5.6. Gridbox has been predicted by protein-ligand complex which is currently present in protein data bank and prepared via same software. Docking process was made via AutoDock Vina. For MIC values of retinoidal compounds, previous study by Ates-Alagoz et al. has been used. In addition, some QSAR properties were calculated via Hyperchem Professional and were also interpreted.

**Result and Discussion:** Compounds 1, 4, 5, 6, 7 were selected for their PK inhibitor activities. Addition to their relatively lower MIC values, they also show similar binding modes to previously presented PK inhibitor candidates. Binding of compounds with His365 and Ile361 in both monomeric units of PK, creates a bridge that

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Murat KIŞLA  
e-mail: mmkisla@gmail.com

links these units. In terms of QSAR, molecular volume below 1010 Å<sup>3</sup> is favorable. Moreover, log P does not have an impact on activity. This binding mode and interactions with aminoacid residues may be the cause of their promising inhibition activity against MRSA Pyruvate kinase.

**Keywords:** benzimidazoles, docking, bioinformatics, antibiotics, QSAR

## ÖZ

**Amaç:** Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), birçok antibiyotiğe karşı dirençli olup, özellikle hastane ortamında mortaliteye neden olmaktadır. Önceden sentezlenmiş olan retinoidal bileşiklerin MRSA üzerindeki inhibitor aktivitesini incelemek adına bu bileşiklerin QSAR özellikleri hesaplanmış ve MRSA Pirüvat kinaz (PK) ile doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Başlangıçta, ligand hazırlama gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin optimizasyonu için Hyperchem Professional kullanılmış, bu yazılımda Molecular Mechanics Force Field (MMFF) ve semi-empirik metod uygulanmıştır. Ligand dosyalarını pdb formatına dönüştürdükten sonra, yük ve torsiyon özellikleri AutoDockTools 1.5.6 ile eklenmiştir. MRSA pirüvat kinaz makromolekül dosyası (PDB ID: 3T07) protein data bank'tan alınmıştır. Bağlanma için uygun zincir UCSF Chimera ile belirlenmiştir. Makromoleküle polar hidrojenler ve Gasteiger yükleri AutoDockTools 1.5.6 ile eklenmiştir. Ligandın proteine bağlanma cebi, protein data bank'taki protein-ligand kompleksinden yola çıkılarak tespit edilmiştir. Retinoidal bileşiklerin MİK değerleri için Ates-Alagoz ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmaya başvurulmuştur.

**Sonuç ve Tartışma:** 1, 4, 5, 6, 7 numaralı bileşikler PK inhibitor aktiviteleri en yüksek adaylar olarak seçilmiştir. Bu bileşikler, nispeten düşük olan MİK değerlerine ek olarak önceden bildirilen PK inhibitörü aday bileşiklere benzer bağlanma şekilleri göstermiştir. PK'nın iki monomerik ünitesinde yer alan His365 ve Ile361 ile etkileşme, bu üniteler arasında bir köprü oluşturmaktadır. Yapılan QSAR hesaplamasına göre, en aktif olan bileşiklerde 1010 Å<sup>3</sup>'dan düşük moleküler hacim değerleri görülmektedir. Buna ek olarak, log P'nin aktivite üzerinde bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Bu bağlanma şekli ve etkileşimler, söz konusu bileşiklerin MRSA Pirüvat kinaz'daki umut verici inhibitor aktivitelerinin nedeni olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Benzimidazol, doking, biyoinformatik, antibiyotikler, QSAR

## INTRODUCTION

Therapy protocols against infections caused especially by *S. aureus* have become rather challenging due to increased resistance [1]. Among other pathogens, it is the most encountered one in both hospital environment and community. In this case, in addition to higher incidence, this type of bacteria also inflicts higher mortality rates on patients [2].

Pyruvate kinase is an enzyme at the final-stage of glycolysis and catalyzes the transfer of phosphoryl group from phosphoenolpyruvate (PEP) to adenosine diphosphate (ADP), thus generates adenosine triphosphate (ATP) and pyruvate [3]. This reaction is a major control point in the regulation of glycolytic flux [4]. Same enzyme also takes part in numerous metabolic pathways as an intersection [5]. Consequently, PK plays a key role in not only energy generation, but also in control of metabolic flux distribution [6-9]. Inhibiting this enzyme disrupts energy production and metabolic stability of bacteria. To implement efficient inhibitors against this enzyme, various classes of compounds have been evaluated. Retinoidal compounds shows promise as anti-MRSA agents [10].

## MATERIAL AND METHOD

The 2D structures of the compounds were drawn on ChemDraw Ultra 12.0, minimized on Hyperchem Professional [11] with MMFF and semi-empirical method. Then these files were converted to pdb files using Avogadro software [12]. Subsequently, charges and torsion were added to ligand files with AutoDockTools 1.5.6 [13]. The 3D crystal structure of the MRSA pyruvate kinase (PDB ID:3T07; resolution 3.3 Å) was retrieved from protein data bank [14]. RMSD values of protein in complex with cis-3,4-dihydrohamacanthin B are 0.011 for bond lengths (Å) and 1.413 for bond angles (°). Furthermore, monomeric structure was conserved between holo and apo structure (RMSD = 0.56 Å). [15] UCSF Chimera [16] was used for deleting waters, choosing the appropriate chain for binding. After this process, polar hydrogens and Gasteiger charges were added using AutoDockTools 1.5.6. Grid box was also prepared via this software. Prepared ligands were docked with Autodock Vina [17], interaction diagrams and binding modes were created using Discovery Studio Visualizer [18].

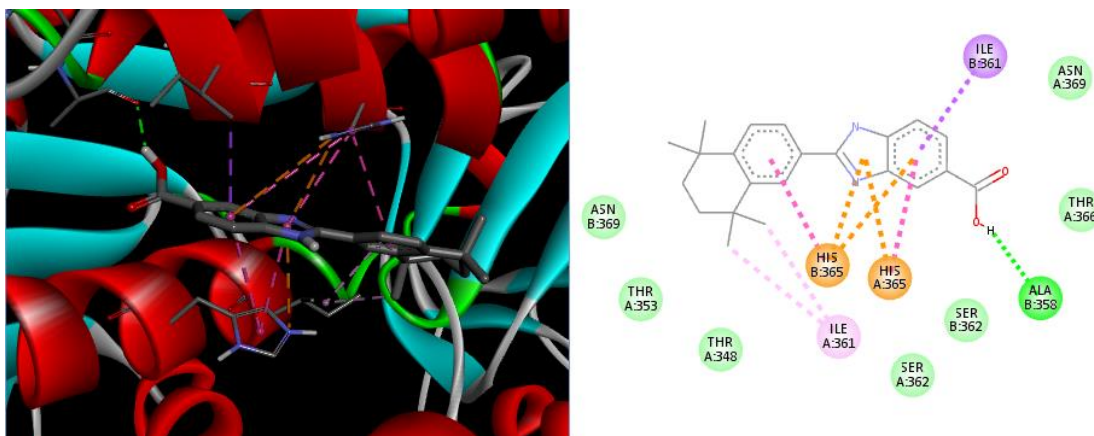
## RESULT AND DISCUSSION

In addition to their docking study, molecular descriptor calculation of these compounds have been made. Compounds 1, 4, 5, 6, 7 which show favorable inhibition against MRSA PK also have lower molecular volumes (below 1010 Å<sup>3</sup>). Volume may effect the compound's permeability into cell, as well as their binding to the cavity between two monomeric units of PK. Most potent of tested compounds 7 has the highest log P but interestingly does not fit Lipinski's rule of five. All of the listed compounds show suitable log P values to this rule. Therefore, Log P may not play an essential role in binding.

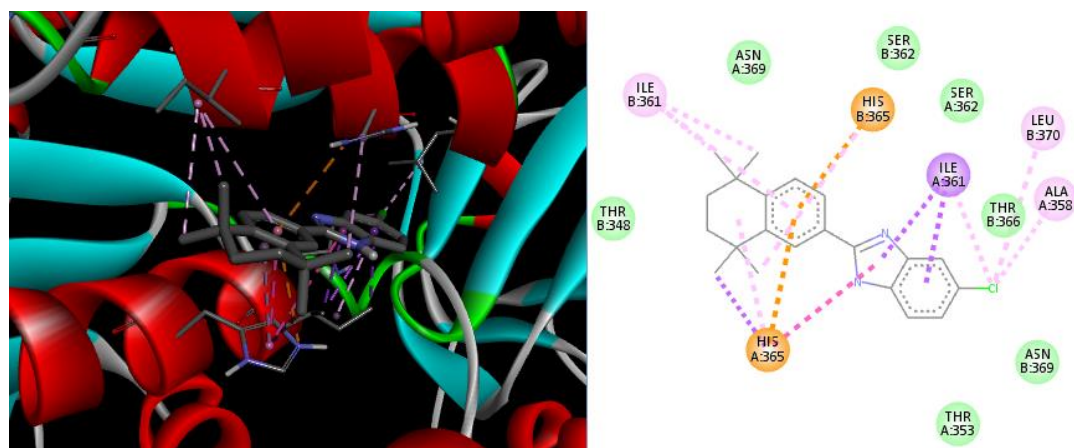
**Table 1.** Calculated QSAR properties via Hyperchem Professional.

	Surface Area (Approximate) (Å <sup>2</sup> )	Surface Area (grid) (Å <sup>2</sup> )	Volume (Å <sup>3</sup> )	Hydration Energy(kcal/mol)	Log P	Refractivity (Å <sup>3</sup> )	Polarizability (Å <sup>3</sup> )	Mass (amu)
1	502.41	590.01	1009.91	-7.37	2.15	109.15	39.90	348.44
2	550.64	628.13	1070.98	-2.78	2.18	113.92	41.74	362.47
3	583.49	662.28	1127.72	-2.15	2.52	118.67	43.57	376.50
4	489.02	570.98	976.03	-2.10	2.54	107.87	39.27	338.88
5	451.99	548.21	931.44	-2.43	2.76	103.15	37.35	304.43
6	495.70	575.25	985.21	-1.25	2.92	107.43	39.18	318.46
7	508.62	584.57	995.92	-7.32	6.11	108.87	39.19	349.43
8	491.33	577.54	988.79	-6.20	0.02	108.87	39.19	349.43
9	578.05	643.98	1108.89	-0.53	2.43	118.82	43.57	376.50
10	529.73	608.39	1047.36	-5.10	2.39	114.05	41.74	362.47
11	622.64	687.87	1215.48	0.53	3.11	128.31	47.24	404.55
12	541.45	616.94	1095.15	-4.69	2.74	118.80	43.57	376.50
13	664.58	741.29	1334.09	-1.24	3.22	152.28	55.16	487.04

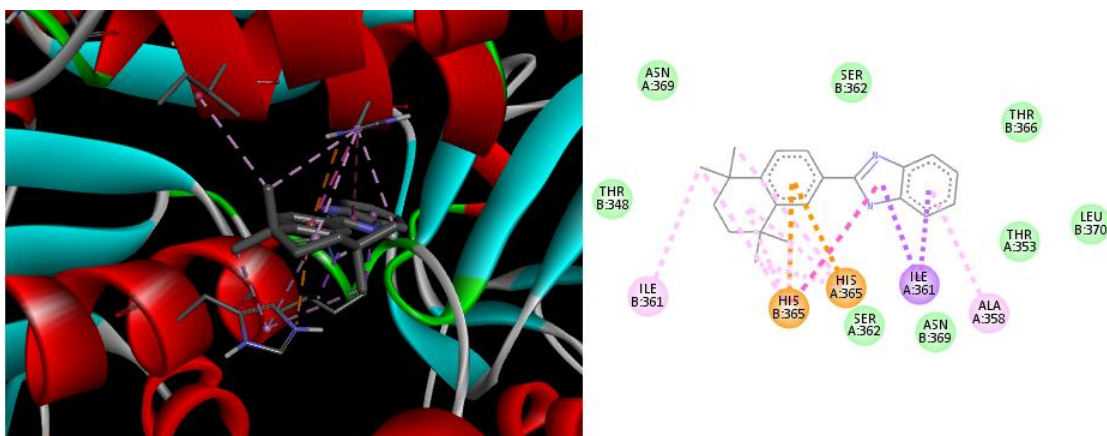
In the docking pattern for MRSA pyruvate kinase which was previously presented by El Sayed et al. [1] H-bonds and steric interactions with Thr353, Ser354, Ile361, Ser362, His365, Thr366 and Asn369 are present. A link between two monomeric units of PK may play a vital role in inhibition of the enzyme. Benzimidazole and tetrahydronaphtalene structures in main scaffold are responsible for hydrophobic interactions. Compound 1 forms alkyl and pi interactions with His365 (A, B) and Ile361 (A, B) residues in both monomeric sub-units of pyruvate kinase. Additionally, carboxyl group in its benzimidazole ring causes a H-bond with Ala358. In a similar manner, compound 4 interacts with His365 and Ile361 on both sides. Chlorine group which has taken the place of carboxyl causes hydrophobic interactions. Nonsubstituted compound 5, other than hydrophobic interaction with benzimidazole and Ala358, shows similar pattern with His365 and Ile361. Most potent derivative compound 7 which has the lowest MIC, solely forms steric interactions with His365 and Ile361.



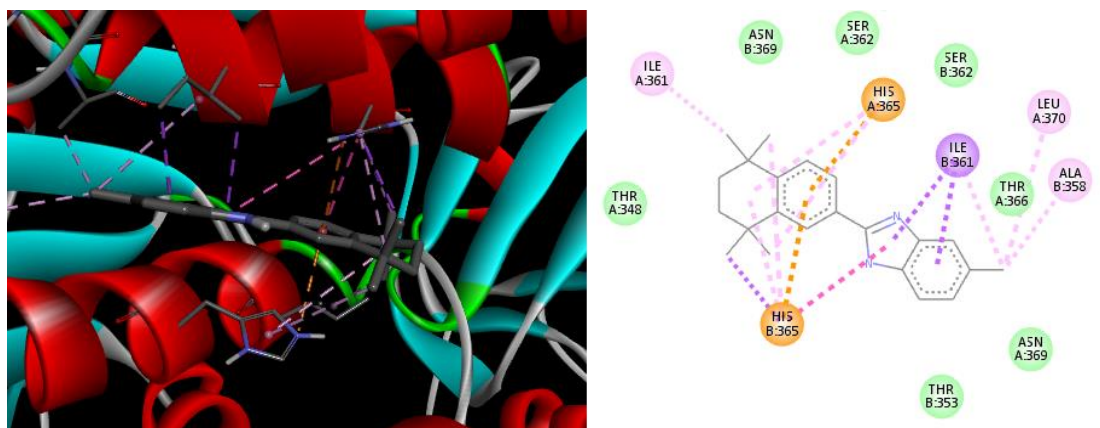
**Figure 1.** Binding mode of compound 1 with MRSA Pyruvate kinase. Hydrogen bonding interactions are shown in green, light pink being alkyl interaction whereas pink and magenta are Pi interactions.



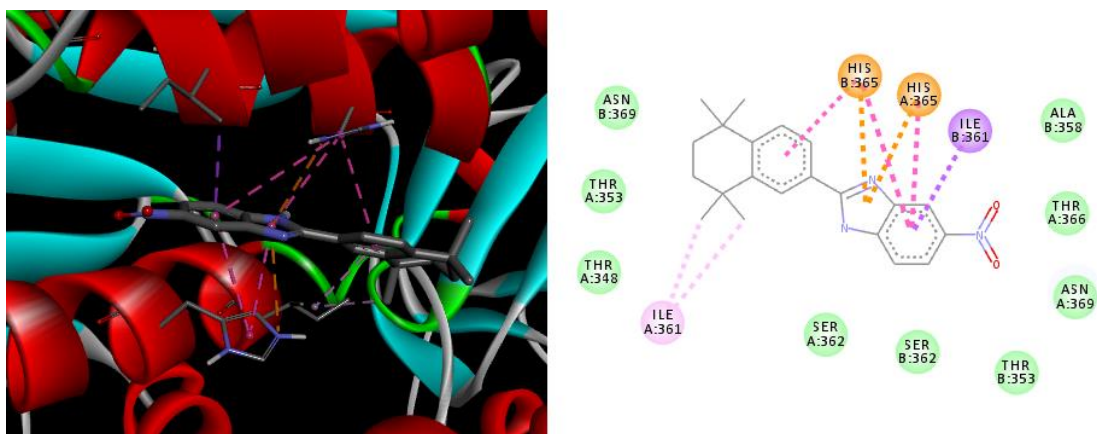
**Figure 2.** Binding mode of compound 4 with MRSA Pyruvate kinase. Hydrogen bonding interactions are shown in green, light pink being alkyl interaction whereas pink and magenta are Pi interactions.



**Figure 3.** Binding mode of compound 5.



**Figure 4.** Binding mode of compound 6.



**Figure 5.** Binding mode of compound 7.



**Table 2.** Calculated binding energy values of cis-3,4-dihydrohamacanthin B, and tetrahydronaphthalene-benzimidazole derivatives.

	Binding energy (kcal/mol)
<b>cis-3,4-dihydrohamacanthin B</b>	-9.0
<b>1</b>	-8.6
<b>4</b>	-8.1
<b>5</b>	-8.0
<b>6</b>	-8.4
<b>7</b>	-8.3

According to these results, suitable candidates can be developed. Compounds to be developed as inhibitors against MRSA PK, need to have molecular volumes below  $1010 \text{ \AA}^3$  and they have to interact with previously presented amino acids in the literature, namely His365 and Ile361 in both monomeric units. Partition coefficient, however have no significant influence on inhibiting this enzyme. As seen on table, tested compounds exhibit distinct values below the ligand from complex. By doing so, they may very well be potent inhibitors. In our future studies, we intend to develop new compounds in accordance with this guideline.

## REFERENCES

1. El Sayed, M.T., Sabry, N.M., A. Hamdy N., Voronkov, A., Ogungbe, I.V., Balakin, K. and Abdel-Aziz, M.S. (2018). Synthesis, Anti-Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) Evaluation, Quantitative Structure-Activity Relationship and Molecular Modeling Studies of Some Novel Bis-indoles as Prospective MRSA Pyruvate Kinase Inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15, 336.
2. S. Lee A., Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S. Peschel A., Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article number 18033.
3. Valentini, G. (2000). The allosteric regulation of pyruvate kinase: a site-directed mutagenesis study. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 18145–18152.
4. Zoraghi, R., See, R.H., Gong, H., Lian, T., Swayze, R., Finlay, B.B., Brunham, R.C., McMaster, W.R., Reiner, N.E. (2010). Functional analysis, overexpression, and kinetic characterization of pyruvate kinase from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry*, 49, 7733–7747.
5. Muñoz, M.E., Ponce, E. (2003). Pyruvate kinase: current status of regulatory and functional properties. *Comparative Biochemistry and Physiology B*, 135, 197–218.

6. Emmerling, M., Bailey, J. E., Sauer, U. (1999). Glucose catabolism of *Escherichia coli* strains with increased activity and altered regulation of key glycolytic enzymes. *Metabolic Engineering*, 1, 117–127.
7. Fry, B., Zhu, T., Domach, M.M., Koepsel, R.R., Phalakornkule, C., Atai, M.M. (2000). Characterization of growth and acid formation in a *Bacillus subtilis* pyruvate kinase mutant. *Applied and Environmental Microbiology*, 66, 4045–4049.
8. Siddiquee, K.A.Z., Arauzo-Bravo, M., Shimizu, K. (2004). Metabolic flux analysis of *pykF* gene knockout *Escherichia coli* based on <sup>13</sup>C-labeling experiments together with measurements of enzyme activities and intracellular metabolite concentrations. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 63, 407–417.
9. Zhai, Z., An, H., Wang, G., Luo, Y., Hao, Y. (2015). Functional role of pyruvate kinase from *Lactobacillus bulgaricus* in acid tolerance and identification of its transcription factor by bacterial one-hybrid. *Scientific Reports*, 5, 17024.
10. Ates-Alagoz, Z., Yildiz, S., Buyukbingol, E. (2007). Antimicrobial Activities of Some Tetrahydronaphthalene-Benzimidazole Derivatives. *Chemotherapy*, 53, 110-113.
11. HyperChem (TM) Professional 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
12. Hanwell, M.D., Curtis, D.E., Lonie, D.C., Vandermeersch, T., Zurek, E. and Hutchison, G.R. (2012). “Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform”. *Journal of Cheminformatics*, 4, 17.
13. AutoDockTools, the free GUI for AutoDock. [<http://autodock.scripps.edu/resources/adt>].
14. Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., Bourne, P.E. (2000). The Protein Data Bank Nucleic Acids Research, 28, 235-242.
15. Zoraghi, R., Worrall, L., Raymond, H. S., Strangman, W., Popplewell, W. L., Gong, H., Samaai, T., Swayze Richard, D., Kaur, S., Vuckovic, M., Finlay, B.B., Brunham, R.C., McMaster William, R., Davies-Coleman Michael, T., Strynadka Natalie, C., Andersen, R.J., Neil E. Reiner. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pyruvate Kinase as a Target for Bis-indole Alkaloids with Antibacterial Activities. *The Journal of Biological Chemistry*, 286:44716-44725.
16. Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C., Ferrin, T.E. (2004). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605-1612.
17. Trott, O., Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31, 455-461.

18. Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Visualizer v17.2.0.16349, San Diego: Dassault Systèmes, 2017.



## ECZACI-HASTA İLETİŞİMİ KONUSUNDA İSTANBUL İLİ ANKET ÇALIŞMASI

A SURVEY STUDY IN ISTANBUL ON COMMUNICATION BETWEEN PHARMACIST AND  
PATIENT

Buket AKSU<sup>1,\*</sup>, Gizem YEĞEN<sup>1</sup>, Akgül YEŞİLADA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altınbaş Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü

<sup>2</sup> Altınbaş Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü

### ÖZ

**Amaç:** Hayatımızda yadsınamaz bir yeri olan iletişim, sağlık bakımında da bir kalite göstergesi olarak kabul edilmektedir. Farklı özellikte çok sayıda hasta grubuyla etkileşim içindeki eczacılar, etkili iletişim araç ve yöntemlerini kullanma ihtiyacındadır. İletişimin uygulanabilir yöntem ve teknikleri farklı bölgelerde başlıca kültür, demografik yapı vb. etkenler sebebiyle farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışma ile eczacı-hasta iletişimine yönelik aksaklıkların tespiti; buna bağlı olarak eczacılık eğitiminin yapılandırılmasına temel oluşturulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Literatür incelemeleri sonucu hazırlanan sorular ile eczacılar ve eczane çıkışı hastalarla yüz yüze görüşmeler yapılarak, eczacı-hasta iletişimindeki temel sorunlar, eczacı ve hastaların beklenti, görüş vb. yaklaşımlar incelenmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Çalışma sonucunda, serbest eczacının ilgili ve çözüm odaklı oluşu, hastaları anlamaya çaba göstermesi gibi konularda eczacıların hastaların beklentisini karşıladığı; ancak etkin iletişimin en önemli unsurlarından, doğru soru sorma, geri bildirim gibi ana konularda ise hastaların beklentisinin altında kaldığı belirlenmiştir. Bu sebeple, iletişim becerilerini geliştirmek üzere eczacılık eğitiminde revizyon yapılması; mezun eczacılar için eğitim programları düzenlenmesi gerekliliği görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Eczacı, İletişim, Eğitim

### ABSTRACT

**Objective:** Communication which has an undeniable place in our lives is accepted as a quality indicator in health care. Pharmacists interact with many patient groups in different features need to use effective communication tools and methods. Applicable methods and techniques to communicate change in different regions by the factors, mainly culture, demographic structure etc. In this study, determining the shortcomings

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Buket Aksu  
e-mail: buket.aksu@altinbas.edu.tr, phone:+905322767403

**Submitted/Gönderilme:** 27.06.2018 **Accepted/Kabul:** 29.12.2018

*for the pharmacist-patient-communication; accordingly forming a basis for structuring the pharmacy education was aimed.*

**Material and Method:** *With the questions prepared as a result of literature reviews face to face interviews with pharmacists and pharmacy outpatients were conducted to evaluate the subjects such as main problems in communication, expectations and opinions of pharmacists and patients.*

**Result and Discussion:** *As a result, being of a community pharmacist as relevant and solution-oriented and tried to understand the patient meet expectations; however, the most important elements of effective communication, like asking the right questions and feedback, are left under the expectation of the patients. In this concept, revision of pharmacy education and organizing trainings for graduated pharmacists to improve communication skills are required.*

**Keywords:** *Pharmacist, Communication, Education*

## GİRİŞ

İletişim, gönderici ve alıcı konumundaki iki insan ya da insan grubu arasında gerçekleşen duygu, düşünce, davranış ve bilgi alışverişi olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde iletişim çeşitleri teknolojinin gelişmesi ile birlikte giderek artmakta ve çeşitlenmektedir. İletişimin her ülkede (yine birçok konuda olduğu gibi) uygulanabilir yöntem ve teknikleri doğal olarak farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların oluşmasına başlıca etkenler kültür, gelenek, görenek, toplumun demografik yapısı, çevre koşulları, kişisel engeller, okuma-yazma, algılama, anlama, eğitim gibi birçok etken yanı sıra kuşaklararası farklılıklar sıralanabilir [1,2].

Hayatımızın her anında yadsınamaz bir yeri olan iletişimin, sağlık hizmeti bakımında da bir kalite unsuru olarak kabul edilmektedir [2]. Farklı özelliklere sahip çok sayıda hasta grubuyla etkileşim içinde olan eczacılar; iletişim araçlarını ve etkili iletişim yöntemlerini kullanma ihtiyacındadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar ilaç etkinliğinin günlük klinik tedavi uygulamalarında beklenenden daha düşük seviyede olduğunu da göstermiştir. Bu durumun oluşmasında çeşitli faktörlerin rol oynadığı ve bunların arasında da en önemlisinin hastanın reçetesinde verilen tedaviyi uygularken yaşadığı kasıtlı veya kasıtsız uyumsuzluk olduğu ortaya çıkmıştır [3]. Uyumsuzluğun nedenleri arasında en başta hastanın reçete talimatlarını anlamaması, unutulması ya da yanlış anlaması gelmektedir. Ayrıca, hasta yan etkilerden korku duyuyorsa, daha önceki deneyimlerinden elde ettiği kötü sonuçlar ya da hızlı etki beklentisi varsa ve hemen sonuç elde edemiyorsa hayal kırıklığı yaşayabilmektedir. Bütün bu uyumsuzlukların temelinde yatan sağlık personeli ile hasta arasında kurulaneksik iletişimdir [4-8]. Hastanın ilaç kullanımını doğru anlaması ve sabırlı bir şekilde talimatlar doğrultusunda kullanması, birçok hastalığın seviyesinin ilerlemesini engellemekte ve tedavisini sağlamaktadır. Etkin iletişim eksikliğinden kaynaklanan yanlış ilaç kullanımı (hem dozaj hem de süre olarak), yanlış tedavilerin uygulanmasının yanı sıra farmakoekonomik açıdan da yüksek tedavi maliyetlerine neden olmaktadır. Dolayısıyla optimum tedavi ve yaşam kalitesini yükseltmede eczacı hasta arasındaki etkin iletişimin rolü çok büyüktür [2-5,9-11]. Günümüzde eczacı-hasta iletişiminin sistemli bir yapıya kavuşturulması,

geliştirilmesi ve sürdürülebilmesinin etkili sağlık hizmeti için esas olduğu kabul edilmektedir [2,7,9,11-14].

Yukarıda değinildiği üzere sağlık sisteminde önemli bir unsur olan eczacı hasta iletişimine yönelik ülkemizde yapılmış çok az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Yapılan literatür çalışmalarında eczacı-hasta iletişimi olgusunun 1990'lı yıllarda ele alınmaya başlanmış olduğu ve birçok teknik geliştirmeye başlandığı görülmüştür. Bunlardan bazıları "Aktarım Modeli", "Etkileşim Modeli", "Aktarım ve Etkileşim Modeli", "Rol Modeli" gibi çok sayıdaki teoriler, modeller, yöntem ve teknikler olarak sayılabilir. Ancak, tüm bu yaklaşımları etkileyen unsurların başında toplumsal etkiler gibi birçok parametre işin içine girmektedir. Gelenekler ve görenekler iletişimi etkilemekte, demografik yapı dâhil çok sayıda değişken önemli hale gelmektedir. Günümüzde dört kuşağın bir arada çalışmasından dolayı literatürde hızla yerini alan kuşaklararası farklılıklar doğal olarak hasta ve eczacılar arasında da görülecektir. Bu farklılıklar içerisinde en önemlilerinden biri olan iletişim farklılıklarının göz önüne alınması, eczacı da dahil olmak üzere tüm sağlık personelinin bu yönde eğitilmesi, sağlık hizmetlerinde çağın gereksinimlerinin sağlanmasına ve çağdaş ülkeler seviyesine taşınmasına katkıda bulunacaktır [15-17].

Çağdaş ülkelerde etkili eczacı-hasta iletişimi bir zorunluluktur ve karşılıklı güven çerçevesinde geliştirilen bir diyalog olarak görülebilir. Hasta tedavisinde karşılaşılan sorunların azaltılmasında etkin iletişimin rolü vardır [7,8]. Elbette bugün için etkili eczacı-hasta iletişiminin ülkemizde gerçekleşmediğini söylemek imkansızdır. Hatta çok sayıda kişisel başarı örnekleri de verilebilir. Gerçekleştirilen bu çalışmada eczacı ve hasta iletişiminde var olan aksaklıkların belirlenmesi ile eczacılık eğitiminin yapılandırılmasına katkı sağlayabilmek için eczacı-hasta iletişimini iyileştirmeye, geliştirmeye yönelik veriye ve bilgiye dayalı bir sistematığın geliştirilmesi ve sürdürülebilirliğin sağlanması amaçlanmıştır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada, yüz yüze görüşme tekniği ile saha çalışması yapılmıştır. Hasta ve eczacıların görüş ve beklentilerini araştırmak üzere kapsamlı bir literatür taraması yapılmış ve çeşitli sorular hazırlanmıştır. [2,5-10,13,14,18, 19-22].

Bu kapsamda, çalışmada soruların hazırlanması, örneklemin seçimi (serbest eczane ve bölge seçimi) eczacılar ve eczane çıkışı hastalar ile görüşmelerin yapılması, saha verilerinin daha sağlıklı derlenebilmesi ve değerlendirilmesi aşamaları için profesyonel hizmet alımı söz konusu olmuştur. Bunun için bir personelin çeşitli eczanelere gidip yüz yüze görüşmeler yapması ve bunu raporlaması sağlanmış; görüşmeler sonucunda Türkiye'de eczacı – hasta iletişimindeki temel sorunlar, eczacı ve

hastaların beklenti, görüş vb. yaklaşımlar incelenmiştir.

Örneklem çerçevesinde araştırma iki bölümden oluşmaktadır;

1. I. Bölge İstanbul Eczacı Odası'na üye olan 30 serbest eczacı ile yüz yüze gerçekleştirilmiştir.

Eczane lokasyon tipine göre örneklem üçe bölünmüştür. Görüşülecek eczaneler Tabakalı Basit Rastgele Örnekleme yöntemi ile belirlenmiştir.

Eczacılar ile yüz yüze görüşmelerde sorulan sorular Tablo 1 'de verilmiştir: Tablo 1. Çalışmada serbest eczacılar ile yüz yüze görüşmelerde sorulan sorular

<b>Demografik bilgiler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Görevi, Cinsiyet, Yaş, Medeni durum</li> <li>- Eczacılık yaptığı süre</li> <li>- Hangi Üniversite'yi bitirdiğinizi öğrenebilir miyim?</li> <li>- Yüksek Lisans yaptınız mı? Hangi bölüm?</li> <li>- Doktora yaptınız mı? Hangi bölüm?</li> </ul>
<b>Eczane - tanıma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eczanenizde kaç kişi çalışmaktadır?</li> <li>- Eczanenin konumu nedir?</li> <li>- Şu an eczanenizin olduğu konumdan memnun olup olmadığını söyley misiniz?</li> <li>- Şu an eczanenizden elde ettiğiniz gelirden memnun olup olmadığını söyley misiniz?</li> <li>- Size göre eczacı olmanın avantajları ve dezavantajları nelerdir?</li> <li>- Ailenizde başka eczacılar var mı yoksa ailedeki ilk eczacı siz misiniz?</li> <li>- Çocuğunuzun ya da bir yakınınızın eczacı olmasını ister misiniz?</li> </ul>
<b>Çalışma saatleri / Nöbet dağılımları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nöbet dağılımından memnun musunuz? Anketör dikkat dağılımdan memnun değilse sor: Nöbet dağılımdan memnun olmadığını söylediniz. Bunun sebebini öğrenebilir miyim?</li> <li>- Çalışma saatlerinden memnun musunuz? Anketör dikkat çalışma saatlerinden memnun değilse sor: Çalışma saatlerinden memnun olmadığını söylediniz. Bunun sebebini öğrenebilir miyim?</li> <li>- Bir önceki soruda çalışma saatlerinden memnun değil ise sor: Sizce eczaneler saat kaçta açılmalı ve saat kaçta kapanmalıdır?</li> </ul>
<b>Sektörel iletişim analizi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eczacılık ile ilgili gelişmeleri ve haberleri almak için hangi kaynakları (Günlük gazeteler, Sektörel dergiler, Ekonomi dergileri, İnternetteki sektörel haber siteleri, İnternetteki ekonomi ve haber siteleri, İlaç firmalarının kendi internet siteleri, İnternetteki sosyal medya platformları, Kişisel bağlantılar ve tanıdıklar, Eczacılar Odası, Sağlık Bakanlığı, Türk Eczacılar Birliği) ne ölçüde kullandığınızı “5 Çok Kullanıyorum” ve “1 Hiç Kullanmıyorum” olacak şekilde 1'den 5'e kadar puanları kullanarak söyley misiniz?</li> <li>- Eczacılık ile ilgili gelişmeleri ve haberleri almak için kullanmış olduğunuz bu bilgi kaynaklarına ne ölçüde güvendiğinizi “5 Çok</li> </ul>

	<p>Güveniyorum” ve “1 Hiç Güvenmiyorum” olacak şekilde 1’den 5’e kadar puanları kullanarak söyler misiniz?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gün içerisinde hiç ilaç bilgi kaynaklarına başvuruyor musunuz? Başvuruyorsanız hangi bilgi kaynaklarına başvuruyorsunuz?</li> <li>- Medya kaynaklı ya da yakın aile, akraba, eş dost kaynaklı olarak yanlış bilgilerin hastalarınız üzerinde olumsuz bir etki bıraktığını düşünüyor musunuz?</li> <li>- Yanlış bilgiye maruz kalan hastalarınıza gerekli danışmanlık hizmetini veriyor musunuz?</li> </ul>
<b>Beklenti &amp; karşılaşılan problemler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Türk Eczacılar Birliğinde mesleğinizle alakalı olarak beklentileriniz nelerdir?</li> <li>- Üniversitelerin Eczacılık bölümünde eğitimlerde hangi konu/konular üzerinde daha çok durmalarını istiyorsunuz? Ve neden?</li> <li>- Bir eczacı olarak iş yaşamınızda karşılaştığınız en büyük problem nedir? Neden böyle düşünüyorsunuz?</li> <li>- Yeni jenerasyon eczanelerin nasıl olması gerektiğini düşünmektesiniz?</li> </ul>
<b>Hasta eczacı ilişkileri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eczanenize gelen hastaların bir eczacı olarak sizden beklentileri nelerdir?</li> <li>- Sizin hastalardan beklentiniz nelerdir?</li> <li>- Eczanenize gelen hastalara hizmet için en çok neye ihtiyaç duyuyorsunuz?</li> <li>- Ortalama bir gün içerisinde zamanınızın yüzde kaçını hastalar ile ilgilenmektesiniz? Zamanınızın yüzde kaçını idari işlere ayırmaktasınız? (Hasta ile ilgilenme, İdari işler ile ilgilenme)</li> <li>- Eczanenize bir günde ortalama kaç hasta gelmektedir?</li> <li>- Kaçının işlemi tamamen sonlanırken yüzde kaçının ki yarım kalmaktadır? İşlemleri yarıda kalan hastaların işleminin yarıda kalmasının sebep/sebpleri nelerdir?</li> <li>- Hastalarınızın yaklaşık olarak yüzde kaçını katkı payı konusunda sorun yaşıyorsunuz?</li> <li>- Hastalarınızın % kaçını sürekli müşteriden oluşmaktadır?</li> <li>- Hastalarınızın çoğuna reçetede söz konusu ilaçlar hk bilgi veriyor musunuz? Bilgi vermiyorsa bilgi vermeme sebepleriniz nelerdir?</li> <li>- Hastanıza ilaç geçmişi hakkında sorular soruyor musunuz?</li> <li>- Gelen müşterilerinizin yüzde kaçını kendi hasta, yüzde kaçını yakın için gelen müşterilerden oluşmaktadır?</li> </ul>
<b>Beklenti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sizce eczanelerde günümüzde verilmekte olan ilaç ve danışmanlık hizmetlerinin yanında başka bir hizmet /hizmetler verilebilir? Evet ise; hangi hizmet/hizmetler verilebilir?</li> <li>- Eczanenize majistiral ilaç talebi ile hasta gelmekte midir? Eczanenizde majistiral ilaç hazırlıyor musunuz? Evet ise: bir yılda ortalama kaç majistiral ilaç hazırlamaktasınız? Hayır ise neden majistiral ilaç hazırlamıyorsunuz?</li> </ul>



	- SGK'nın majistiral ilaç uygulamasını doğru bulup bulmadığınızı öğrenebilir miyim?
<b>Medya takip alışkanlıkları</b>	- İnternette üyesi olduğunuz sosyal ağların isimlerini öğrenebilir miyim?

Araştırmanın ikinci bölümünde, İstanbul ilinde gerçekleştirilen Eczacı görüşmelerinin gerçekleştiği eczanelerin önünde eczane çıkışı hastalar ile kantitatif görüşme tekniği kullanılarak 110 hasta ile yüz yüze gerçekleştirilmiştir. Eczane Çıkış Hasta ile yüz yüze görüşmelerde sorulan sorular Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışmada eczane çıkışı hasta ile yüz yüze görüşmelerde sorulan sorular

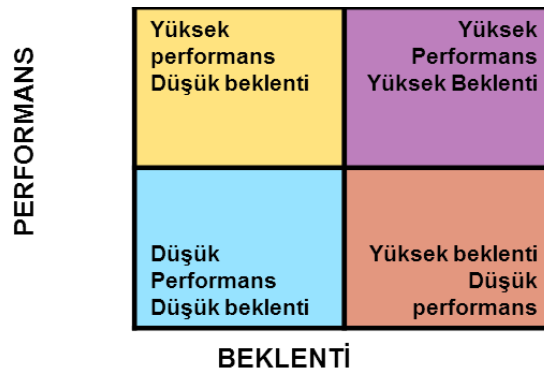
<b>Demografik bilgiler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Görevi, Cinsiyet, Yaş, Medeni durum</li> <li>- Şu an hanenizde kaç kişi yaşamaktasınız?</li> <li>- Eğitim durumunuzu öğrenebilir miyim?</li> <li>- Son iki aylık dönemde gelir elde ettiğiniz mesleğin ne olduğunu öğrenebilir miyim?</li> <li>- Asıl mesleğinizin ne olduğunu öğrenebilir miyim?</li> <li>- Hanehalkı reisi siz misiniz?</li> <li>- Hanehalkı reisinin eğitim durumunu söyler misiniz?</li> <li>- Hane halkı reisinin son iki aylık dönemde gelir elde ettiği mesleğin ne olduğunu öğrenebilir miyim?</li> <li>- Hanehalkı resinin asıl mesleğinin ne olduğunu öğrenebilir miyim?</li> <li>- Hanenizin ortalama aylık gelirini öğrenebilir miyim?</li> <li>- Aylık olarak eczane harcamanız ne kadardır?</li> <li>- Hangi sigortaya mensupsunuz?</li> <li>- Hanenizde ilaç ve ilaç dışı sağlık ürünlerini genellikle kim/kimler almaktadır?</li> </ul>
<b>Eczane ziyaret amacı</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eczaneden genelde hangi ürünleri satın alırsınız?</li> <li>- Eczaneden bugün hangi ürünleri satın almak için geldiniz?</li> <li>- Eczaneden bugün hangi ürünleri satın aldınız?</li> <li>- Bugün aldığınızı belirttiğiniz ürün/ürünleri kim/kimler için aldınız?</li> <li>- İlaçlarınızı genellikle reçeteli mi yoksa reçetesiz mi alırsınız?</li> <li>- Bugün ilaç aldığınızı belirttiniz, ilacınızı reçeteli mi reçetesiz mi aldınız?</li> <li>- Eczaneden genelde ilaç'larınızı raporlu mu yoksa raporsuz mu almaktasınız?</li> <li>- Bugün ilaç aldığınızı belirttiniz, peki aldığınız ilacınızı raporlu mu yoksa raporsuz muydu?</li> <li>- Eczaneden genelde ilaçları reçetesiz aldığınızı belirttiniz, aşağıdaki hangi durum sizin için daha uygundur?</li> <li>- İFADELER:</li> <li>- Tecrübelerime dayanarak alıyorum</li> <li>- Eczacıma danışarak alıyorum</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzer hastalıkları geçirmiş yakınlarıma danışarak alıyorum,</li> <li>- Diğer (Lütfen belirtiniz)</li> <li>- Bugün ilaçları reçetesiz aldığınızı belirttiniz, aşağıdaki hangi durum sizin için daha uygundur?</li> </ul> <p><i>İFADELER:</i>  <i>Tecrübelerime dayanarak alıyorum</i>  <i>Eczacıma danışarak alıyorum</i>  <i>Benzer hastalıkları geçirmiş yakınlarıma danışarak alıyorum</i>  <i>Diğer (Lütfen belirtiniz)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reçetesiz ilaç aldığınızı belirttiniz, nedenini açıklar mısınız?</li> </ul> <p><i>İFADELER:</i>  <i>Muayene olmakla zaman harcamak istemiyorum</i>  <i>Ayrıca muayene ücreti ödemek işime gelmiyor</i>  <i>Eczacıma güveniyorum</i>  <i>Reçeteli alsam dahi aldığım ilacı sigortam karşılamıyor</i>  <i>Raporlu ilaç kullanıyorum, ilaçlarımı kaybettim tekrar reçetelenemiyor</i>  <i>Diğer (Lütfen belirtiniz)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reçeteleriniz genelde kim tarafından düzenleniyor, kime muayene oluyorsunuz? Bugün reçetenizi kim düzenledi?</li> <li>- Genelde hangi eczaneleri tercih ediyorsunuz? Bugün hangi eczaneleri tercih ediyorsunuz?</li> <li>- Eczaneden sadece ilaç aldığınızı belirttiniz, ne olsaydı diğer ihtiyaçlarınızı da eczaneden almak isterdiniz?</li> <li>- Sizce eczanelerde günümüzde verilmekte olan ilaç ve danışmanlık hizmetlerinin yanında başka bir hizmet verilebilir mi? Evet ise neler?</li> <li>- Bugüne kadar hiç eczanede majistiral ilaç yaptırdınız mı? Yaptırdıysanız kaç kere bu hizmeti aldınız?</li> <li>- Eczanelerin çalışma saatlerinden memnun musunuz? Değilseniz neden?</li> <li>- Çocuğunuzun ya da bir yakınınızın ecacı olmasını ister misiniz? İstememe sebebiniz nedir?</li> <li>- İdeal bir eczaneden beklentileriniz nelerdir?</li> <li>- İdeal bir eczacıdan beklentileriniz nelerdir?</li> <li>- Bu eczane beklentinizin yüzde kaçını karşılamıştır?</li> <li>- Sizin için “İdeal bir Eczane de” size okuyacağım her bir ifadenin ne derecede önemli olup olmadığını belirtir misiniz? 1- Hiç Önemli Değil, 2-Önemli Değil, 3- Ne Önemli Ne Değil, 4- Önemli, 5- Çok Önemli şeklinde ifade ediniz.</li> </ul> <p><i>İFADELER</i>  <i>Çalışanlarını eğiten, kişisel gelişimlerine destek veren bir eczane olması</i></p>
--	--

	<p><i>Eczacı ile kolaylıkla iletişime geçebilmeniz</i></p> <p><i>Eczacı ile gerekli durumlarda rahatlıkla birebir görüşebilmeniz</i></p> <p><i>Eczacıyı yeterli süre sizinle ilgilenmesi</i></p> <p><i>Eczacının bilgisi ve deneyimi</i></p> <p><i>Eczanede çalışan personelin iletişim tarzı</i></p> <p><i>Güleyüzlü personelinin olması</i></p> <p><i>Personelinin sizinle ilgili ve çözüm odaklı olması</i></p> <p><i>İhtiyaç duyduğunuz konuda size yeterli bilgi sunulması</i></p> <p><i>Sizi anlamak için azami çabayı göstermeleri</i></p> <p><i>Müşteri beklentisini ve memnuniyetini esas alması</i></p> <p><i>Hastalarından gelen başvuru, dilek ve şikayetleri dinlemesi ve çözüm üretmesi</i></p> <p><i>Hizmetlerinin hızlı olması</i></p> <p><i>Yeni hizmet/ürün sunumunda öncü olması</i></p> <p><i>Çeşitliliğinin çok olması</i></p> <p><i>Ürün için sunulan bilgi desteğinin yeterli olması</i></p> <p><i>İlaç ve ilaç dışı sağlık ürünlerinin satışının yanısıra danışmanlık hizmeti vermesi</i></p> <p><i>Online alışveriş hizmeti vermesi</i></p> <p><i>Majistiral ilaç hizmeti vermesi</i></p>
<b>Medya takip alışkanlıkları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lütfen haftada en az iki kez okuduğunuz ulusal gazetelerin isimlerini söyler misiniz?</li> <li>- Lütfen her hafta en az bir kez izlediğiniz ulusal televizyon kanallarının isimlerini söyler misiniz?</li> <li>- İnternette üyesi olduğunuz sosyal ağların isimlerini öğrenebilir miyim?</li> </ul>

### Beklenti/Performans analizi

Beklenti/Etki-Performans Haritası, algıyı etkileyen bazı unsurların serbest eczanelerin ideal beklenti değeri ile bu beklentilerin eczaneler tarafından nasıl bir performans değeri ile karşılandığını göstermektedir (23). Çalışma kapsamında yapılan Beklenti/Etki-Performans Haritası Şekil 1’de sunulmuştur.



Şekil 1. Beklenti/Etki-Performans Haritası

Araştırma kapsamında “kurumsal özellikler” ve “ilişki ile ilgili özellikler” olmak üzere iki ana faktör değerlendirmeye alınmıştır. Bu iki ana faktör kendi içerisinde birçok alt ölçütün bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Beklenti/Etki-Performans Analizinde ana faktörlerin beklenti ve performans değerleri ile ana faktörleri oluşturan alt kriterlerin beklenti ve performans değerleri ayrı ayrı ortaya konulmaktadır.

Çalışmada yapılan Beklenti/Performans Analizi değerlendirme ölçütleri aşağıda belirtildiği gibidir (2, 4, 7, 8)

- Ürün için sunulan bilgi desteğinin yeterli olması
- İlaç ve ilaç dışı sağlık ürünlerinin satışının yanı sıra danışmanlık hizmeti vermesi
- Online alışveriş hizmeti vermesi
- Majistral ilaç hizmeti vermesi
- Çalışanlarını eğiten, kişisel gelişimlerine destek veren bir eczane olması
- Eczacı ile kolaylıkla iletişime geçebilmeniz
- Eczacı ile gerekli durumlarda rahatlıkla birebir görüşebilmeniz
- Eczacıyı yeterli süre sizinle ilgilenmesi
- Eczacının bilgisi ve deneyimi
- Eczanede çalışan personelin iletişim tarzı
- Güler yüzlü personelinin olması
- Personelinin sizinle ilgili ve çözüm odaklı olması
- İhtiyaç duyduğunuz konuda size yeterli bilgi sunulması
- Sizi anlamak için azami çabayı göstermeleri
- Müşteri beklentisini ve memnuniyetini esas alması
- Hastalarından gelen başvuru, dilek ve şikâyetleri dinlemesi ve çözüm üretmesi
- Hizmetlerinin hızlı olması
- Yeni hizmet/ürün sunumunda öncü olması
- Çeşitliliğinin çok olması

## SONUÇ VE TARTIŞMA

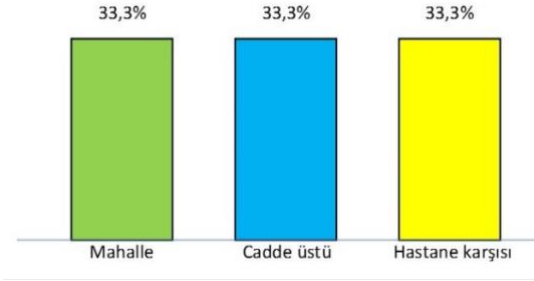
### **Eczacılar üzerinde yapılan araştırmanın demografik yapısı**

Araştırmaya katılan eczacıların %40'ını kadın eczacılar oluşturmaktadır. Kadın eczacıların yaş ortalaması 43'dür. Araştırmaya katılan eczacıların %60'ını oluşturan erkek eczacıların yaş ortalaması ise 42'dir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Araştırmaya katılan eczacıların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kadın %	Erkek %	Toplam %
26-34 yaş	16.7	22.2	20.0
36-45 yaş	58.3	38.9	46.7
46-55 yaş	16.7	38.9	30.0
55 yaş ve üzeri	8.3	0.0	3.3

Araştırmaya katılan eczacıların %83,3'lük oranla İstanbul Üniversitesi mezunudur ve Yüksek lisans yapma oranı %83,3 iken en çok tercih edilen yüksek lisans dalı "Farmakoloji"dir. Araştırmaya katılan eczacıların doktora yapma oranı ise %40,0'dir. Araştırmaya katılan eczacıların eczane konumları eşit dağılım göstermekte olup; yüzde oranları Şekil 2'de verilmektedir. Araştırmaya katılan eczanelerin çalışan personel sayısı ortalama 2'dir (%53,3).

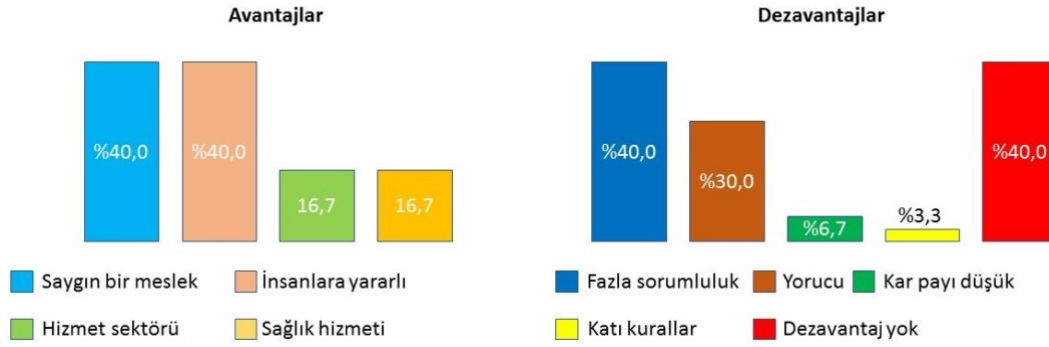
**Şekil 2.** Araştırmaya katılan eczacıların eczane konumları

### Araştırmaya katılan hastaların demografik yapısı

Araştırma kapsamında, İstanbul ilinde eczane çıkışı gerçekleştirilen hasta görüşmeleri 56 Kadın ve 54 Erkek olmak üzere A, B, C1 ve C2 sosyoekonomik statüye sahip 18 yaş ve üzeri toplam 110 kişi ile görüşülmüştür. Araştırma, %95 güven düzeyinde (+/-) %3.03 hata payı ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaya katılan eczacılar, eczacılığın hem saygın (%40,0) hem de insanlara yararlı bir meslek olduğu (%40,0) konusunda olumlu görüş bildirirken, hissettikleri fazla sorumluluğu (%40,0) ve mesleğin çok yorucu olmasını (%30,0) birer dezavantaj olarak belirtmişlerdir. Şekil 3'te eczacıların meslekleri ile ilgili avantaj ve dezavantaj gördükleri hususlar yer almaktadır.

Araştırmaya katılan eczacıların %10'ununun ailesinde başka eczacılar da bulunmaktadır ve tüm eczacılar çocuğunun ya da bir yakınının eczacı olmasını istemektedir. Araştırmaya katılan eczacılara, eczacılık eğitiminde hedef alması gereken konular sorulduğunda; %70 ile ilk sırada hasta psikolojisini anlamak gelirken; ikinci sırada ise %30 ile bilgili öğrenciler yetiştirilmek gelmektedir.



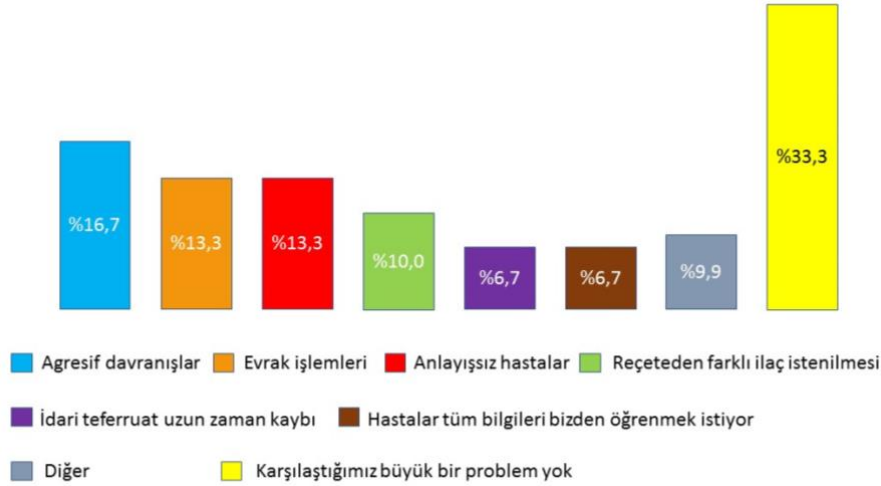
**Şekil 3.** Eczacıların meslekleri ile ilgili avantaj ve dezavantaj gördükleri hususlar

Araştırmaya katılan eczacıların %66,7'si medya ya da hasta yakını kaynaklı olarak sağlık ve ilaçla ilgili yanlış bilgilendirmenin olduğunu düşünmektedir. Medyaya da hasta yakını kaynaklı olarak edinilen yanlış bilgilendirmenin sonucunda eczacıların %76,7'si hastalarına danışmanlık hizmeti vermektedir. Hastaların %67,7'si ilaçlarını tecrübelerine dayanarak reçetesiz almaktadırlar. Bununla birlikte %38,4 oranında hastalar eczacıya danışırken, %11,1 oranında ise benzer hastalık geçirmiş yakınlarından öneri almaktadırlar.

Araştırmaya katılan eczacılar bir günlük mesailerinin %70'ini hastalara, %30'unu idari işlere ayırmaktadırlar. Araştırmaya katılan eczanelerin ortalama gün içerisinde 34 hasta girişi olmaktadır. Gelen hastaların %70'inin işlemi tamamlanırken, %30'u yarıda kalmaktadır. İşlemlerinin tamamlanamamasının nedeni; ilacın eczanede bulunmaması (%88,9) ve eksik evrakla (%66,7) gelinmesidir. Eczane müşterilerinin sadakat oranı %21,7'dir.

Eczacılar hastaların kendilerinden ilaçlar hakkında detaylı açıklama (%50,0) ile ilgili davranış (%43,3) beklediklerini düşünmektedirler. Buna karşılık eczacıların hastalardan beklentisi ise Anlayış (%60,0) ve Saygı (%40,0) olarak tespit edilmiştir. Eczacılar hastalarına daha iyi hizmet verebilmek için pratik işlem alt yapısı (%40,1) ve açık reçeteye ihtiyaç (%26,7) duymaktadırlar. Eczacıların tamamı reçetede söz konusu olan ilaçlar hakkında hastalara bilgi verirken, hastaların ilaç geçmişi hakkında sorular soran eczacı oranı %86,7'dir. Eczanelere gelen hastaların %76,8'i kendileri için eczaneye gelmektedir.

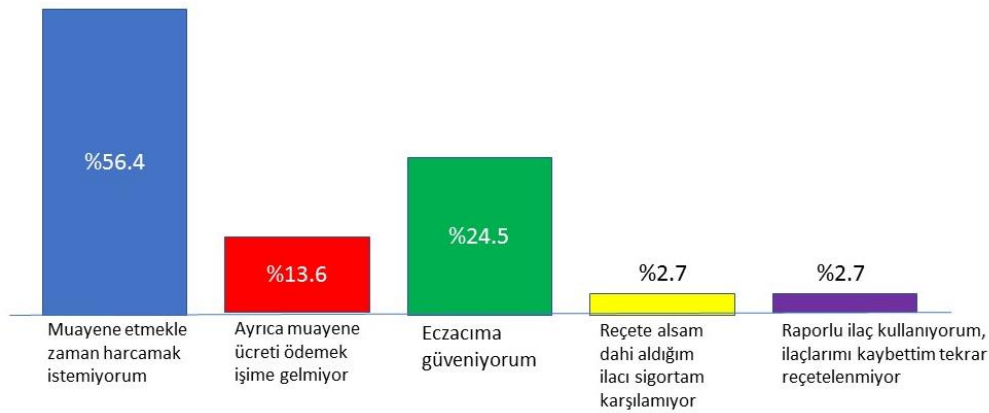
Eczacıların iş yaşamında karşılaştıkları sorunlar sorulduğunda ise, Şekil 4'te görüldüğü üzere eczacıların %33,3'ü iş yaşamında karşılaştıkları çok büyük bir sorun olmadığını düşünürken; %16,7'si hastaların agresif davranışı, %13,3'ü evrak işlemleri ve %13,3'ü anlayışsız hastaların iş yaşamlarındaki en büyük sorun olduğunu düşünmektedirler.



**Şekil 4.** Eczacıların iş yaşamında karşılaştıkları problemler

Elde edilen verilerde dikkat çeken bir diğer husus ise; görüşmeye katılan eczanelerin çoğunun (%80,0) majistiral ilaç talebi almasıdır. Bir eczaneden yıllık majistiral ilaç talebi ortalama 13 adettir. Görüşmeye katılan eczacılar (%90,0) SGK'nın Sağlık uygulama Tebliği'nin, Majistraller sadece ilgili uzman hekimlerce reçete edilmesi halinde bedeli Kurumca (belirlenen tutar kadar) karşılanacağını belirten, "4.1.4- Reçetelere yazılabilecek ilaç miktarı" başlıklı maddesi ile belirtilen mevcut majistiral ilaç uygulamasını doğru bulmaktadırlar.

Serbest eczacılardan ayrı olarak hastalardan elde edilen verilere göre, hastaların çoğu (%93, 6) eczane kullanımının genel amacını ilaç almak olarak nitelemektedirler. Görüşülen hastalar görüşme anında eczaneden ilaç (%98, 2) satın alarak çıkmışlardır. Hastaların ilaç almak için ilk olarak eczacılara danışmalarının altında yatan bazı sebepler, Şekil 5'te, oranları ile birlikte verilmektedir. Buna göre, araştırmaya katılanların yarısından fazlası (%56,4) doktor muayenesini zaman kaybı olarak görmekte, %24,5'i de eczacısına güvenmektedir.



**Şekil 5.** Hastaların ilaç almak için ilk olarak eczacılara danışma sebeplerinin dağılımı

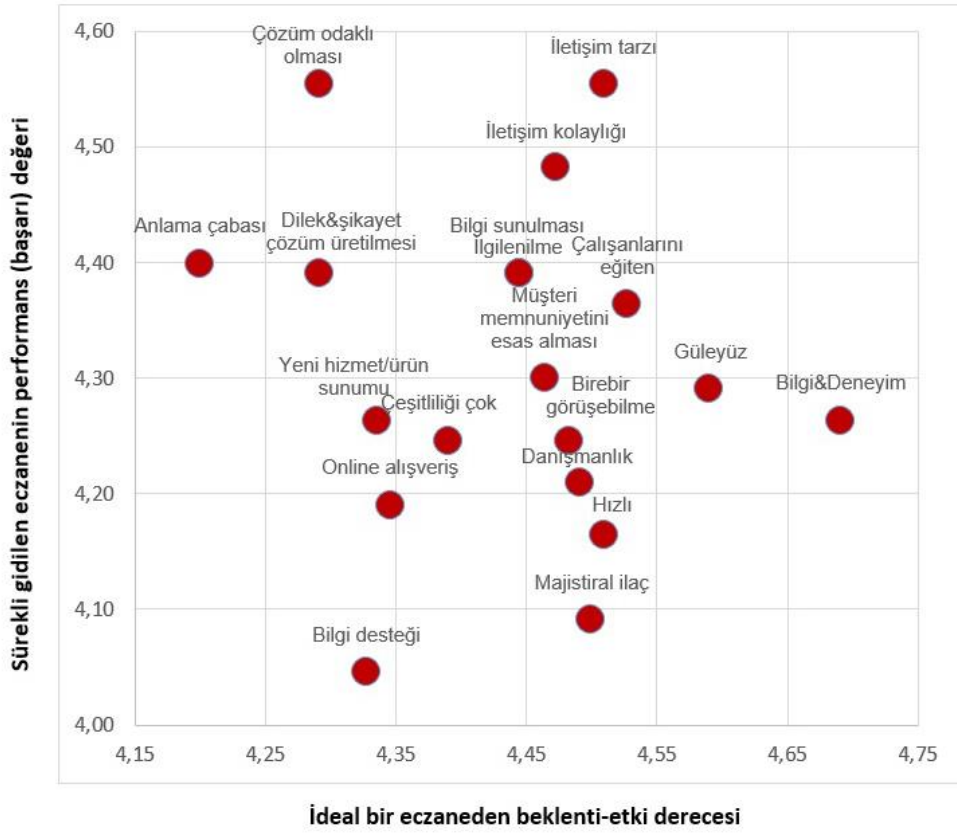
### **Beklenti/Performans Analizi Sonuçları**

Çalışma kapsamında eczane çıkışı hastalarla yapılan görüşmeler sonucu Şekil 6'da görüldüğü üzere, eczane personelinin ilgili ve çözüm odaklı olması, hastaları anlamak için çaba göstermesi, hastaların dilek ve şikâyetlerini dinlemesi ve çözüm üretmesi konularında göstermiş oldukları performans hastaların beklentisinin üzerindedir. Eczane personelinin güler yüzlü olması, bilgi ve deneyimi, hizmetlerindeki hızı, eczanelerin majistiral ilaç hizmeti vermesi, ilaç ve ilaç dışı sağlık ürünlerinin satışının yanı sıra danışmanlık hizmeti vermesi ise hastaların beklentisinin altında kalmaktadır. Serbest eczacıların danışmanlık hizmeti verirken Ulutaş ve ark (20) ile Çağırıcı ve Yeğenoğlu (17) tarafından yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi aktif dinleme, geri bildirim verme, etkin soru sorma v.b. iletişimin temel becerileri kullanması gerekmektedir. Bu becerilerin bazılarının hastanın özelliklerine göre değişim göstereceği kesindir. Lyra ve ark. (24)'larının vurguladığı gibi yaş grupları, Çağırıcı ve Yeğenoğlu (17)' nun vurguladığı gibi konuşma mekanı bunlara örnek olarak verilebilir. Bunun yanı sıra, yaptığımız çalışmanın saha çalışmalarından elde edilen verilerin ışığında, hasta-eczacı iletişiminin önemi serbest eczacı ve hastaların eczacılık mesleğine bakış açısı ve beklentilerinin farklılığının gözlemlendiği iletişim becerileri mevcuttur. Örneğin, Worley ve ark.'larının yaptığı çalışmada eczacı-hasta selamlaşma şeklinin serbest eczacılar tarafından hastalardan daha çok önemsendiği vurgulanmıştır (25).

Yapılan pek çok çalışmada hastaların çoğunun sağlık personeli ile olan ilişkisinde yetersiz kaldığı noktaların olduğu görülmektedir (6,20). Çalışmamızda yapılan Beklenti-Performans analizi sonucunda, serbest eczacının hastaya bilgi birikimini doğru şekilde aktarmasının önemli olduğu görülmüş; serbest eczacının ilgili ve çözüm odaklı oluşu, iyi bir dinleyici olarak hastaları anlamaya çaba göstermesi gibi konularda eczacıların hastaların beklentisini karşıladığı; bunula birlikte etkin iletişimin en büyük unsurlarından güler yüzlü olma, doğru soruyu sorma ve cevaplandırabilme, geri bildirim verebilme gibi ana konularda (17) ise hastaların beklentisinin altında kaldığı belirlenmiştir. Majistral ilaç hizmetinin ve serbest eczacının danışmanlık hizmetinin de hastaların beklentisinin altında kalmaktadır. Bu durum, özellikle eczacının çözüm üretme konusundaki performansının hastaların beklentisinin üzerinde olmasına istinaden serbest eczacının iyi danışmanlık verme konusundagayret içinde olduğunu ispatlarken, eczacılık eğitiminde bazı açıklıkların olduğunu göstermiştir. İsveçli serbest eczacılar üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucunda belirtildiği gibi bu konuda sadece eczacılık fâülteleri değil, otorite olabilecek pek çok kuruluş desteğine ihtiyaç vardır (26). Ulutaş ve ark 'larına göre de eczacılık öğrencilerine, eğitimleri boyunca iletişim eğitiminin de verilmesi gerekmekte; aksi halde, yeterli farmasötik uzmanlık ve bilgiye sahip olsalar dahi meslek hayatına atıldıklarında, hasta danışmanlığının zorluklarının üstesinden gelmeleri mümkün olmayacaktır (20). Bu sebeple, yeni mezun olacak eczacıların iletişim becerilerini geliştirmek üzere, eczacılık meslek eğitiminde revizyon yapılması; mezun serbest eczacılar içinse çeşitli meslek örgütleri (Eczacılar Odası vb.) veya



üniversiteler tarafından düzenlenecek eğitim programlarına katılmalarının eczacıların etkin iletişimci olma yönünde kendilerini geliştirmelerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



Şekil 6. Beklenti/Performans Analizi Sonuçları

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Altınbaş Üniversitesi BAP projesi kapsamında yapılmıştır. Altınbaş Üniversitesi'ne bu imkan için teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Aksu, B. (2015). Kuşak Farklılıklarında Yönetim. Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi, 20, 445-452.
2. Hargie, O.D.W., Morrow, N.C., Woodman, C. (2000). Pharmacists' evaluation of key communication skills in practice. Patient Education and Counseling, 39, 61-70.
3. Skoglund, P., Isacson, D., Kjellgren, K. I. (2003). Analgesic medication—communication at pharmacies. Patient Education and Counseling, 51, 155-161.
4. Pendergast, J.F., Kimberlin, C.L., Berardo, D.H., Mckenzie, L.C. (1995). Role orientation and community pharmacists' participation in a project to improve patient care. Social Science & Medicine, 40, 557-565.

5. Geffen, E.C.G., Philbert, D., Boheemen, C., Dijk, L., Bos, M.B., Bouvy, M.L. (2011). Patients' satisfaction with information and experiences with counseling on cardiovascular medication received at the pharmacy. *Patient Education and Counseling*, 83, 303-309.
6. Watermeyer, J., Penn, C. (2009). Tell me so i know you understand: Pharmacists' verification of patients' comprehension of antiretroviral dosage instructions in a cross-cultural context. *Patient Education and Counseling*, 75, 205-213.
7. Grice, G.R., Gattas, N.M., Sailors, J., Murphy, J.A., Tiemeier, A., Hurd, P., Prosser, T., Berry, T., Duncan, W. (2013). Health literacy: Use of the Four Habits Model to improve student pharmacists' communication. *Patient Education and Counseling*, 90, 23-28.
8. Greenhill, N., Anderson, C., Avery, A., Pilnick, A. (2011). Analysis of pharmacist-patient communication using the Calgary-Cambridge guide. *Patient Education and Counseling*, 83, 423-431.
9. Deveugele, M. (2015). Communication training: Skills and beyond. *Patient Education and Counseling*, 98, 1287-1291.
10. Blom, L., Wolters, M., Hoor-Suykerbuyk, M., Paassen, J., Oyen A. (2011). Pharmaceutical education in patient counseling: 20 h spread over 6 years? *Patient Education and Counseling*, 83, 465-471.
11. Boquiren, V.M., Hack, T.F., Beaver, K., Williamson, S. (2015). What do measures of patient satisfaction with the doctor tell us? *Patient Education and Counseling*, 98, 1465-1473.
12. Mesquita, A.R., Lyra Jr, D.P., Brito, G.C., Balisa-Rocha, B. J., Aguiar, P.M., Almeida Neto, A.C. (2010). Developing communication skills in pharmacy: A systematic review of the use of simulated patient methods. *Patient Education and Counseling*, 78, 143-148.
13. Keshishian, F., Colodny, N., Boone, T.R. (2008). Physician-patient and pharmacist-patient communication: Geriatrics' perceptions and opinions. *Patient Education and Counseling*, 71, 265-284.
14. Hyvarinen, M., Tanskanen, P., Katajavuori, N., Isotalus, P. (2008). Feedback in patient counselling training—Pharmacy students' opinions. *Patient Education and Counseling*, 70, 363-369.
15. Şirin, S.R., Vatanartıran, S. (2014). PISA 2012 Değerlendirmesi: Türkiye İçin Veriye Dayalı Eğitim Reformu Önerileri. Yayın no: TÜSİAD-T/2014-02/549.
16. Kansanahoa, H., Isonen-Sjölund, N., Pietila, K., Airaksinen, M., Isonen, T. (2002). Patient counselling profile in a Finnish pharmacy. *Patient Education and Counseling*, 47, 77-82.
17. Çağırıcı, S., Yeğenoğlu, S. (2007). Genel İletişim Bilgileri Perspektifinden Hasta-Eczacı İletişimi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 36, 31-46.

18. Antunes, L.P., Gomes, J.J., Cavaco, A.M. (2015). How pharmacist–patient communication determines pharmacy loyalty? Modeling relevant factors. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 11, 560-570.
19. Lane, C., Rollnick, S. (2007). The use of simulated patients and role-play in communication skills training: A review of the literature to August 2005. *Patient Education and Counseling*, 67, 13-20.
20. Ulutaş, E., Şahne, B.S., Yeğenoğlu, S. (2015). Eczacılıkta İletişimin Rolü. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19, 200-207.
21. Maatouk-Bürmann, B., Ringel, N., Spang, J., Weiss, C., Möltner, A., Riemann, U., Langewitz, W., Schultz, J., Jünger, J. (2016). Improving patient-centered communication: Results of a randomized controlled trial. *Patient Education and Counseling*, 99, 117-24.
22. Wouda, J.C., Wiel, H.B.M. (2013). Education in patient–physician communication: How to improve effectiveness? *Patient Education and Counseling*, 90, 46-53. improve effectiveness? *Patient Education and Counseling*, 90, 46-53.
23. Çıta, K., Keçecioglu T. (2015). Çalışanların Performans Yönetimi Sistemini Algılamaları Üzerine Bir Araştırma. *EUL Journal of Social Sciences*, 6(2), 19-36.
24. Lyra, D.P., Rocha, C.E., Abriata, J.P., Gimenes, F.R.E., Gonzalez, M.M., Pelá, I.R. (2007). Influence of Pharmaceutical Care intervention and communication skills on the improvement of pharmacotherapeutic. outcomes with elderly Brazilian outpatients. *Patient Educ Couns*, 68, 186-92.
25. Worley, M.M., Schommer, J.C., Brown, L.M., Hadsall, R.S., Ranelli, P.L., Stratton, T.P, Uden, D. L. (2007). Pharmacists' and patients' roles in the pharmacist-patient relationship: are pharmacists and patients reading from the same relationship script? *Res Social Adm Pharm*, 3(1):47-69.
26. Olsson, E., Ingman, P., Ahmed, B., Kälvemark Sporrang S. (2014). Pharmacist–patient communication in Swedish community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 10, 149–155.



# TÜRKİYE'DEKİ İLAÇ AR-GE MERKEZLERİNİN FAALİYETLERİNİN PATENT VE YENİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

*EVALUATION OF ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND  
DEVELOPMENT CENTERS IN TURKEY IN TERMS OF INNOVATION AND PATENT*

**Nurgül SIKI<sup>1</sup>, Füsün ACARTÜRK<sup>2,\*</sup>**

<sup>1</sup>Türkiye Patent ve Marka Kurumu, Ankara

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, Türkiye'de Ar-Ge faaliyetlerinin desteklenmesini düzenleyen 5746 Sayılı Kanun kapsamındaki teşvikler ve bu teşvikler ile kurulan Ar-Ge Merkezlerinin ve verilen teşvikler neticesinde değerlendirme çıktısı olarak patent ve yenilik faaliyetlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ülkemizde 30 Kasım 2018 tarihine kadar kurulan 30 adet ilaç Ar-Ge Merkezine anket düzenlenmiş, TÜRK PATENT veri tabanından başvuru sahibi olarak ilaç firmaları yazılarak patent araştırması yapılmış ve ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra yaptıkları patent başvuruları için hazırlanan toplam 142 araştırma raporu değerlendirilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Araştırmalar sonucunda Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından sağlanan Ar-Ge teşvikleri sayesinde kurulan Ar-Ge Merkezlerinde yenilik faaliyetlerinin arttığı, bunun neticesinde patent başvuru sayılarında da artış olduğu belirlenmiştir. Ar-Ge Merkezi olduktan sonra Avrupa patent korumasına yönelim olmuştur. Ar-Ge Merkezleri, teşvik kapsamında yenilik faaliyetlerine önem vermekte, proje, ürün, patent çalışmalarına devam etmektedir. Yenilik ve patent faaliyetlerinin artması amacıyla devlet teşvikleri artırılmalı ve daha fazla eğitimler düzenlenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ar-Ge Merkezleri, Patent, Yenilik

## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to evaluate the incentives that are provided in the scope of the Law 5746 which regulate the support for R & D activities in Turkey, to determine the R & D centers that are established with these incentives, and to investigate the patents and innovation activities, which appear to be the products of the incentives.

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Füsün Acartürk  
e-mail: acarturk@gazi.edu.tr

**Material and Method:** *A questionnaire form was conducted to collect information from R&D centers which have been established since November 30, 2018 in our country, patent research was done by writing pharmaceutical companies as patent applicants in TURKPATENT database, a total of 142 research reports which were prepared for patent applications applied by the pharmaceutical companies after they established R & D centers were investigated.*

**Result and Discussion:** *As a result, innovation activities of R & D centers which have incentives provided by the Ministry of Industry and Technology and the number of patent applications increased. After have established R & D centers, there began a tendency towards European patent protection in pharmaceutical companies. R & D centers give importance to innovation activities within the scope of incentives and continue their projects, products and patent studies. In order to increase innovation and patent studies, government incentives should be increased and more trainings should be organized.*

**Keywords:** *Innovation, Patent, R & D Centers*

## GİRİŞ

Küreselleşen dünyada ekonomik büyüme, ülkeler için vazgeçilmez bir amaç haline gelmiştir. Bu büyümenin sürdürülebilir olması ise araştırma ve geliştirme çalışmalarına verilen önemin artmasına ve üretilen yeniliklere bağlıdır [1].

Ülkemizde Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı tarafından özel sektörde Ar-Ge ve yenilik yolu ile ülke ekonomisinin uluslararası rekabet edebilir düzeye gelmesini sağlamak amacıyla ‘5746 sayılı araştırma, Geliştirme ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesi Hakkında Kanun’ yayımlanmıştır. Bu kanun kapsamında da Ar-Ge teşvikleri sağlanmıştır [2].

Ar-Ge teşviklerinden faydalanarak 30 Kasım 2018 tarihine kadar Ar-Ge Merkezi kuran 30 adet ilaç firması bulunmaktadır. Alınan bu teşvikler sayesinde araştırma ve geliştirme çalışmalarına yoğunluk verilerek ülkemizin ilaç sektöründeki teknolojik gelişimine katkı sağlanmaktadır [3].

Kanun’a göre Ar-Ge Merkezi, bir işletmenin kendi organizasyon yapısı içinde ayrı bir birim şeklinde kurulmuş olan yurtiçinde araştırma ve geliştirme faaliyetlerinde bulunan ve en az 15 tam zamanlı çalışan Ar-Ge personeli istihdam eden, yeterli Ar-Ge birikimi ve yeteneği olan, işletme ile aynı bina veya aynı yerleşke içinde yer alan birimlerdir [4]. Ar-Ge Merkezlerine Kanun kapsamında Ar-Ge ve tasarım indirimi, gelir vergisi stopajı desteği, sigorta primi işveren payı desteği, damga vergisi istisnası, gümrük vergisi istisnası ve temel bilimler alanlarından mezun personel için sağlanan ek destek teşvikleri sağlanmaktadır [5]. Ar-Ge Merkezlerinde teşvikler kapsamında Ar-Ge faaliyetleri yürütülmektedir.

Ar-Ge faaliyetlerinin destekleyici ve vazgeçilmez unsuru olarak sınai mülkiyet haklarına sahip olmak gerekmektedir. Patent, buluş sahibine belirli bir yer ve süre bazlı verilen buluşun üçüncü kişiler tarafından üretilmesi, kullanılması veya satılmasını engelleyen tekel hakkıdır. Bu hakkın kullanılabilmesini kanıtlayan belgeye ise patent belgesi adı verilir. Buluş ise, teknolojinin herhangi bir

alanına özgü bir problemin çözümü olarak tanımlanır. Buluş bir ürün veya bir yöntemle ilgili olabilir [6]. Bir buluşun patent korumasına sahip olabilmesi için bazı kriterleri sağlamış olması gerekmektedir. Buluşun patent verilebilecek konular içinde yer alması, yeni olması, buluş basamağı içermesi ve sanayiye uygulanabilir olması gerekmektedir [7].

Araştırma raporu, bir patent başvurusunun, başvuru tarihi veya varsa rüçhan tarihinden önce tekniğin bilinen durumunun araştırılarak tekniğin bilinen durumunda buluşla ilgili olan dokümanların tespiti ve bu dokümanların yenilik, buluş basamağı ve sanayiye uygulanabilirlik açısından kodlanmasıyla hazırlanan rapordur. Araştırma raporunda yer alan X kodu, buluşun tüm teknik özelliklerini içeren, buluşun yeni veya buluş basamağına sahip olmadığını tek başına gösteren dokümanı göstermektedir. Y kodu, başka bir veya birden çok dokümanla birlikte ele alınınca buluşun tüm teknik özelliklerini içeren, dolayısıyla buluşun buluş basamağına sahip olmadığını gösteren dokümanı göstermektedir. A kodu ise buluşla ilgili tekniğin bilinen durumu hakkında genel bilgi veren, buluşla doğrudan ilgili olmayan, yani buluşun patent almasına mani olmayan dokümanı gösterir [8].

Bu çalışma kapsamında, 30 Kasım 2018 tarihine kadar Türkiye’de Ar-Ge Merkezi kuran ilaç firmalarının faaliyetleri araştırılmış, çalışma neticesinde Ar-Ge Merkezi kurmanın ilaç firmaları için etkilerinin patent ve yenilik açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ar-Ge Merkezleri ile ilgili bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi amacıyla 3 farklı yöntem uygulanmıştır:

- 1- Ar-Ge Merkezi Anket formu
- 2- TÜRKPATENT Veritabanından Araştırma
- 3- Araştırma Raporu Değerlendirmesi

Ar-Ge Merkezleri ile ilgili bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi amacıyla ilaç sektöründe 30 Kasım 2018 tarihine kadar Ar-Ge Merkezi onayı almış firmalara Ar-Ge Merkezi Anket Formu düzenlenmiş, 16 Ar-Ge merkezinden geri dönüş alınmıştır. Anket formu ile Ar-Ge Merkezlerinin fiziksel durumları ve çalışanlarının özellikleri, aldıkları Ar-Ge destekleri, geliştirdikleri proje sayıları ve Ar-Ge Merkezlerinin yenilik yaklaşımı değerlendirilmiştir.

TÜRKPATENT veri tabanına başvuru sahibi olarak “Ar-Ge Merkezleri kurmuş ilaç firmalarının adı” yazılarak patent araştırması yapılmış, araştırma neticesinde ilaç firmalarının Ağustos 2018 tarihine kadar yaptıkları patent başvuruları, patent başvurularının son durumları değerlendirilmiştir. Çalışmada bulunan tüm grafikler, TÜRKPATENT veri tabanından elde edilen veriler kullanılarak düzenlenmiştir.

İlaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra yaptıkları patent başvuruları için Ağustos 2018 tarihine kadar hazırlanan toplam 142 araştırma raporu incelenmiş, bu incelemede ise patent başvurularına düzenlenmiş araştırma rapor sayısı ve içeriği, araştırma rapor içeriği değerlendirme kodları sayesinde buluşların patentlenebilirlik nitelikleri değerlendirilmiştir. Yenilik ve buluş basamağı kriterlerinin sağlanıp sağlanmadığını gösteren X, Y ve A kodları sayıları belirlenmiştir. Bu çalışmada araştırma raporları kod oranları hesaplanırken araştırma raporlarında birden çok farklı kod olması nedeniyle raporda en az bir X kodlaması bulunması durumunda X kodu olarak; X kodu olmaması durumunda en az bir Y kodlaması bulunması durumunda Y kodu olarak; sadece A kodu bulunması durumunda A kodu olarak sayılmıştır.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

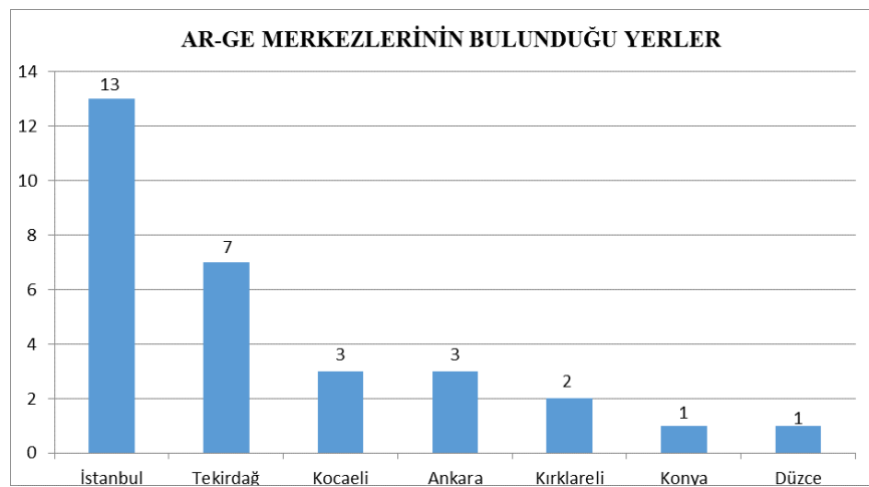
Ülkemizde, 30 Kasım 2018 tarihine kadar onaylanmış 30 adet İlaç Ar-Ge Merkezi bulunmaktadır. Ar-Ge Merkezleri, ‘5746 sayılı Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Faaliyetlerinin Desteklenmesi Hakkında Kanun’ kapsamında çeşitli destekler almaktadır. Faaliyette olan Ar-Ge Merkezleri, Tablo 1’de alfabetik sırayla gösterilmiştir [4].

**Tablo 1.** İlaç Ar-Ge Merkezi Listesi [4]

Ar-Ge Merkezinin Adı	Bulunduğu İl	Belge Tarihi
Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.	İstanbul	27.11.2008
Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.	İstanbul	02.01.2017
Arion İlaç San. ve Tic. A.Ş.	İstanbul	24.02.2017
Arven İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	İstanbul	06.10.2017
Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.	Kocaeli	17.02.2009
Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.	İstanbul	05.04.2016
Deva Holding A.Ş.	Tekirdağ	17.05.2010
Era Pharma Analitik Çöz. ve İlaç San. Tic. A.Ş.	İstanbul	05.12.2016
Farmatek İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Kırklareli	29.05.2017
Helvacızade Gıda İlaç Kimya San. ve Tic. A.Ş.	Konya	01.09.2015
İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Ankara	13.02.2017
Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.	Tekirdağ	01.11.2013
MS Pharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Tekirdağ	18.04.2018
Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.	İstanbul	19.06.2012

Nobel İlaç A.Ş.	Düzce	22.01.2014
Novagenix Biyoanalitik İlaç Araştırma-Geliştirme San. ve Tic. A.Ş.	Ankara	30.05.2016
Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Kocaeli	09.09.2015
Pharmactive İlaç A.Ş.	Tekirdağ	03.06.2014
Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Tekirdağ	05.09.2017
Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.	İstanbul	12.12.2013
Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş.	Kocaeli	18.11.2016
Teknovet İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Tekirdağ	08.02.2018
Turgut İlaç A.Ş.	İstanbul	06.03.2017
Türktıpsan Sağlık Turizm Eğitim ve Ticaret A.Ş.	Ankara	05.01.2017
Tüm-Ekip İlaç A.Ş.	İstanbul	08.02.2018
Vefa İlaç San. Tic. Ltd. Şti.	İstanbul	26.06.2018
Vem İlaç San. ve Tic. A.Ş.	Tekirdağ	22.12.2016
VSY Biyoteknoloji ve İlaç Sanayi A.Ş.	İstanbul	20.08.2014
World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.	İstanbul	18.09.2015
Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.	Kırklareli	25.06.2009

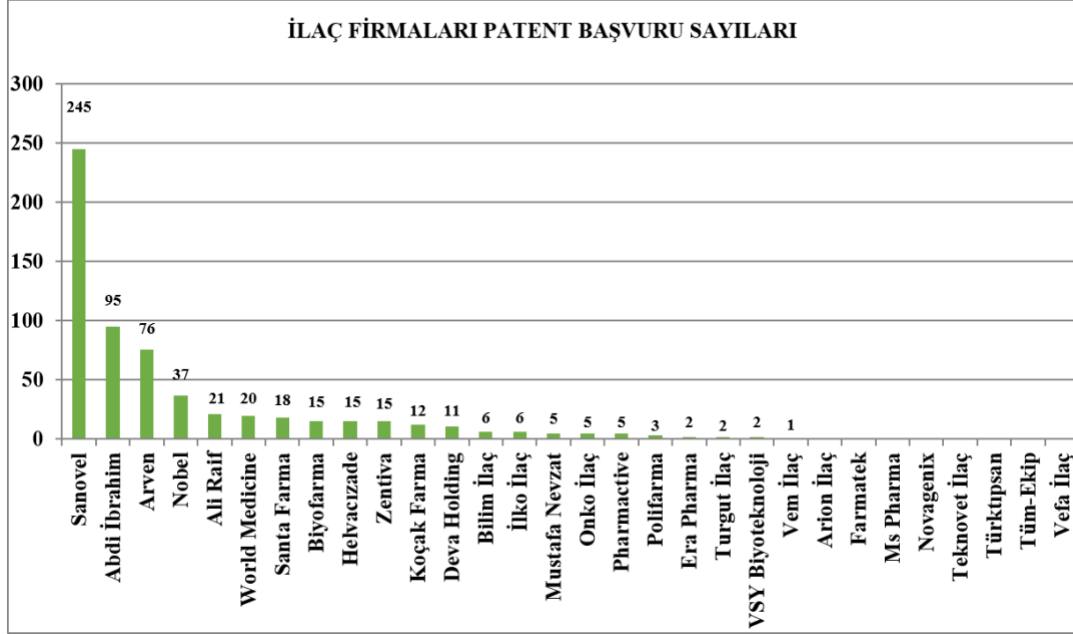
İlaç Ar-Ge Merkezlerinin % 92'si Marmara bölgesi, İstanbul ve çevre illerde, % 8'i ise iç Anadolu bölgesi, Ankara ve Konya'da yer almaktadır. 13 Ar-Ge Merkezi İstanbul'da yer alırken, 3 Ar-Ge Merkezi Ankara ilindedir (Şekil 1).



Şekil 1. Ar-Ge Merkezlerinin bulunduğu iller

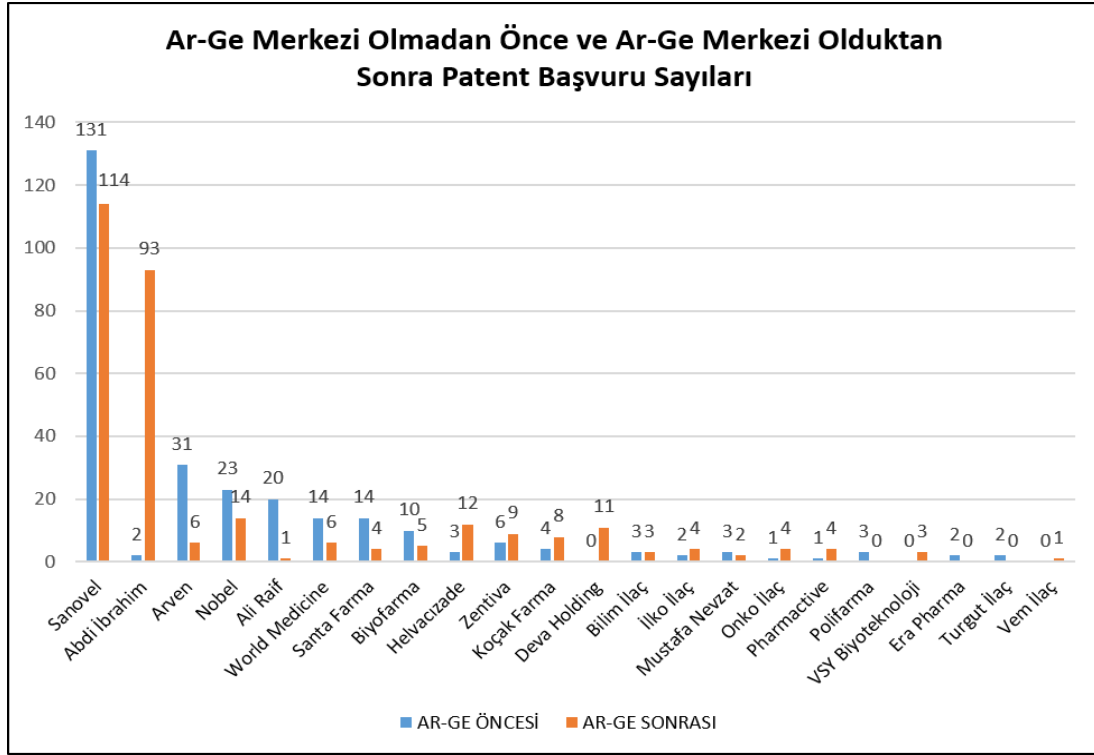


İlaç firmalarının Ağustos 2018 tarihine kadar yaptıkları tüm patent başvuru sayılarına bakıldığında ilk sırada Sanovel İlaç firmasının olduğu görülmektedir. Sanovel ilaç firmasının 245 patent başvurusu bulunmaktadır. Abdi İbrahim ilaç firması, 95 patent başvurusuyla ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 2).



**Şekil 2.** İlaç firmalarının Ağustos 2018 tarihine kadar yaptıkları tüm patent başvuru sayıları

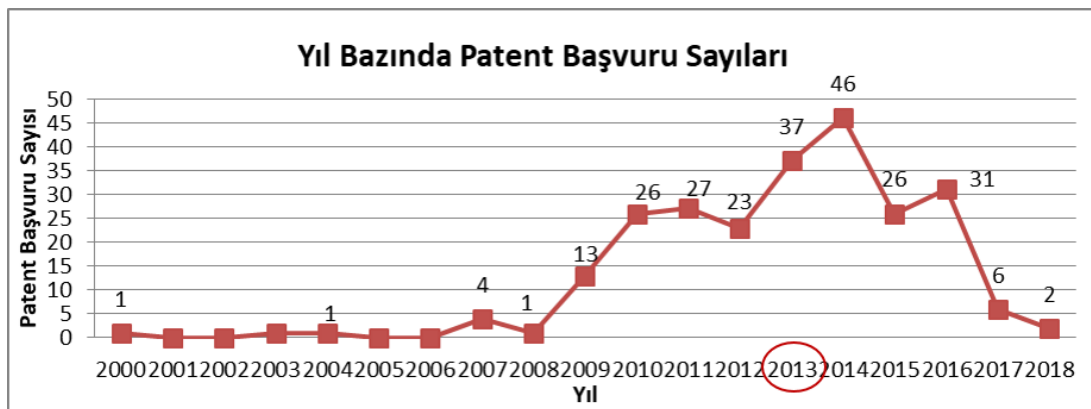
İlaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra yaptıkları patent başvuru sayılarına bakıldığında ilk sırada yine Sanovel Ar-Ge Merkezinin olduğu görülmektedir. Sanovel Ar-Ge Merkezinin 114 patent başvurusu bulunmaktadır. Abdi İbrahim Ar-Ge Merkezi, 93 patent başvurusuyla ikinci sırada yer almaktadır. Üçüncü sırada ise Nobel Ar-Ge Merkezi yer almaktadır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Ar-Ge Merkezi olmadan önce ve Ar-Ge Merkezi olduktan sonra patent başvuru sayıları

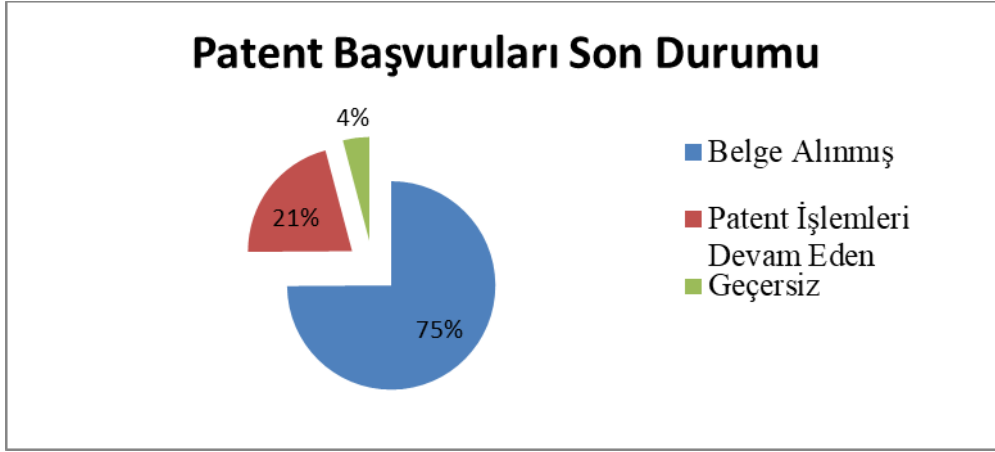
İlaç firmaların başvuru sayılarına bakıldığında ilk on firma olarak sırasıyla Sanovel, Abdi İbrahim, Arven, Nobel, Ali Raif, World Medicine, Santa Farma, Biyofarma, Helvacıazade ve Zentiva firmaları sayılabilir. Bu firmalarının patent başvurularına daha detaylı incelemek amacıyla yıl bazında patent başvuru sayıları ve patent başvurularının son durumları araştırılmıştır. Grafiklerde firmaların Ar-Ge Merkezi olduğu yıl kırmızı renkli daire içinde belirtilmiştir.

Sanovel İlaç Arge Merkezinin yıl bazında başvuru sayılarına göre, 2014 yılında 46, 2015 yılında 26, 2016 yılında 31 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 4).



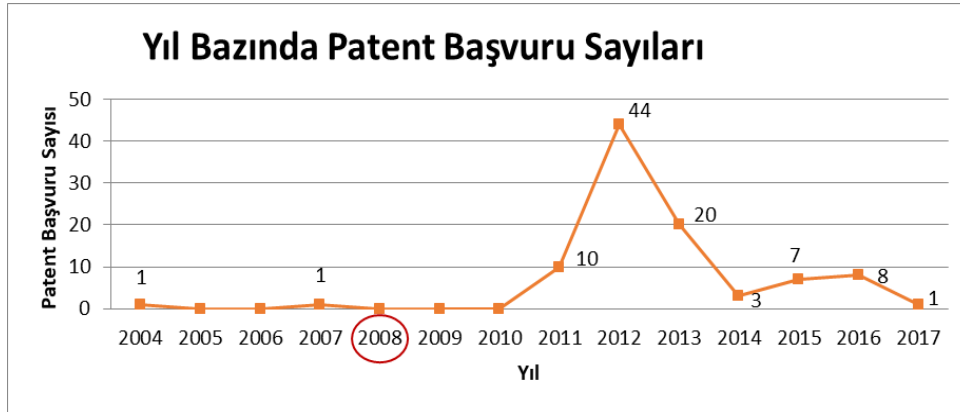
**Şekil 4.** Sanovel İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, patent başvurularının % 75'inin belge almış olduğu, % 21 oranında patent işlemlerinin devam etmekte olduğu ve % 4'ünün de geçersiz olduğu belirlenmiştir (Şekil 5).



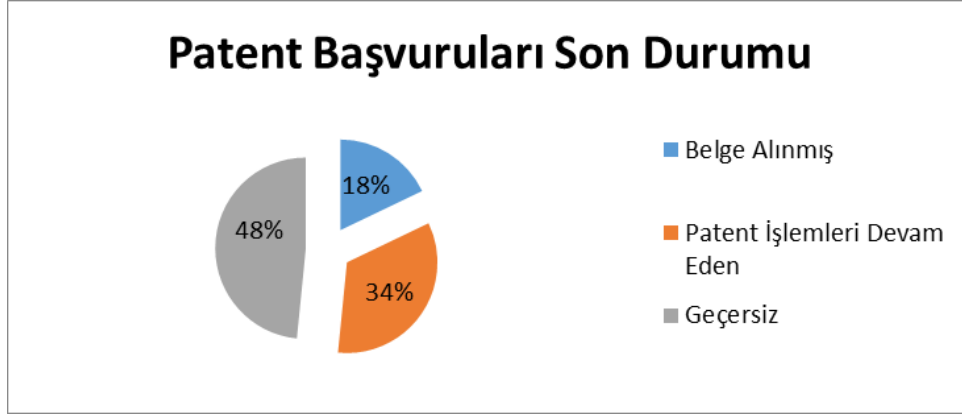
Şekil 5. Sanovel İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

2008 yılında Ar-Ge Merkezi kurmuş olan Abdi İbrahim İlaç firmasının, 2012 yılında 44, 2013 yılında 20, 2014 yılında 3, 2015 yılında 7, 2016 yılında 8 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 6).



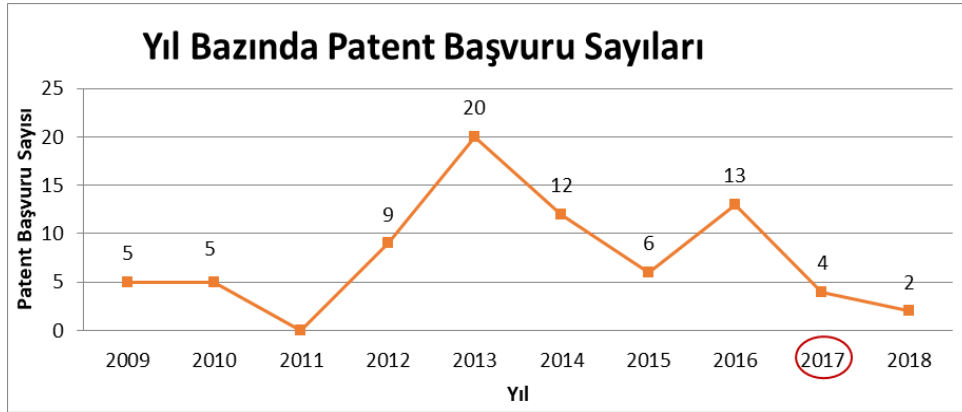
Şekil 6. Abdi İbrahim Ar-Ge Merkezi yıl bazında patent başvuru sayıları

2013 yılından Ağustos 2018 tarihine kadar yayınlanmış patent başvurularının % 18'i belge ile tescil edilmiştir. % 34 oranında patent işlemleri devam etmektedir. Başvuruların % 48'i ise yıllık ücret ödememe veya belge ücreti ödememe gibi nedenlerden dolayı geçersiz kılınmıştır (Şekil 7).



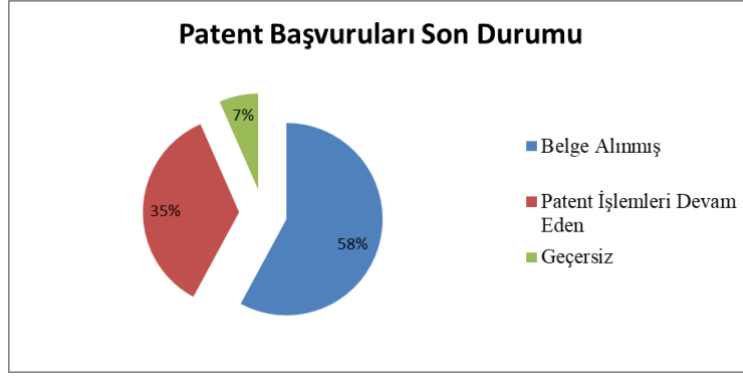
Şekil 7. Abdi İbrahim Ar-Ge Merkezi patent başvuruları son durumu

Arven İlaç Ar-Ge Merkezinin 2009 yılında 5, 2010 yılında 5, 2012 yılında 9, 2013 yılında 20, 2014 yılında 12, 2015 yılında 6, 2016 yılında 13 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır. 2013 yılında patent başvuru çalışmalarına yoğunluk verilmiştir (Şekil 8).



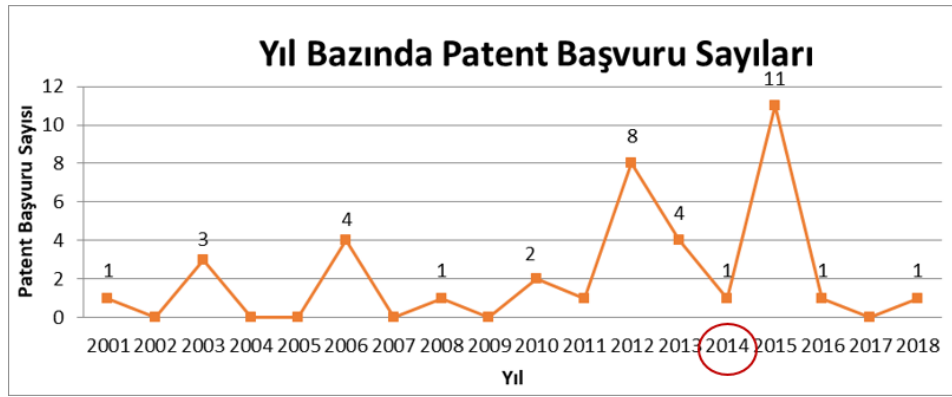
Şekil 8. Arven İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Arven İlaç patent başvuruları son durumuna bakıldığında patent başvurularının % 58'inin belge ile tescil edildiği, % 35'inin patent işlemleri devam etmekte olduğu ve % 7'sinin ise geçersiz olduğu belirlenmiştir (Şekil 9).



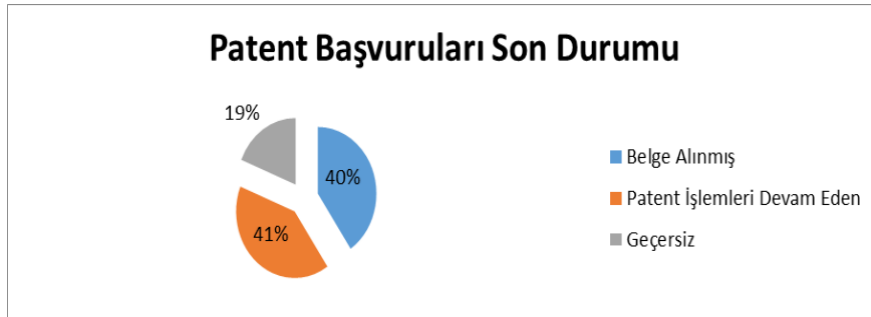
Şekil 9. Arven İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Nobel İlaç Arge Merkezinin yıl bazında başvuru sayılarına göre, 2006 yılında 4, 2012 yılında 8 ve 2015 yılında yükselişe geçerek 11 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 10).



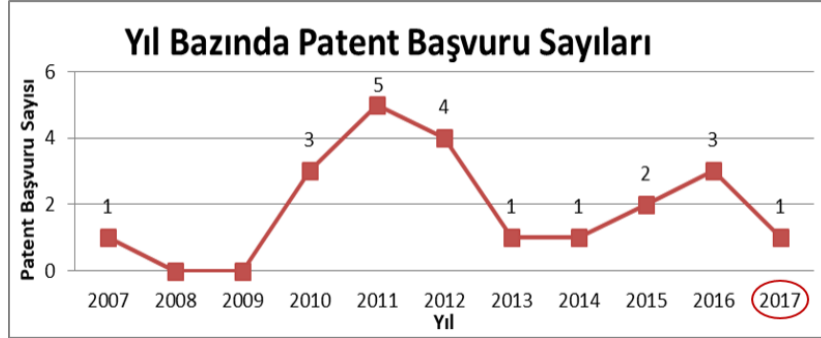
Şekil 10. Nobel İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumuna göre, patent başvurularının % 40'ı belge ile tescil edilmiş, % 19'u da geçersiz olmuştur (Şekil 11).

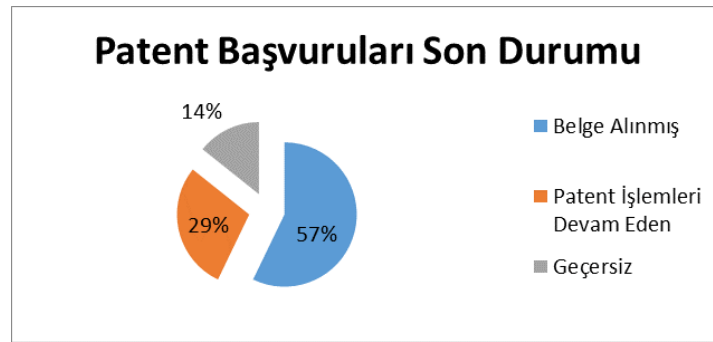


Şekil 11. Nobel İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Ali Raif Ar-Ge Merkezinin istikrarlı bir şekilde her yıl patent başvurusu yaptığı görülmektedir. 2007 yılında 1, 2010 yılında 3, 2011 yılında 5, 2012 yılında 4, 2015 yılında 2, 2016 yılında 3 patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 12).

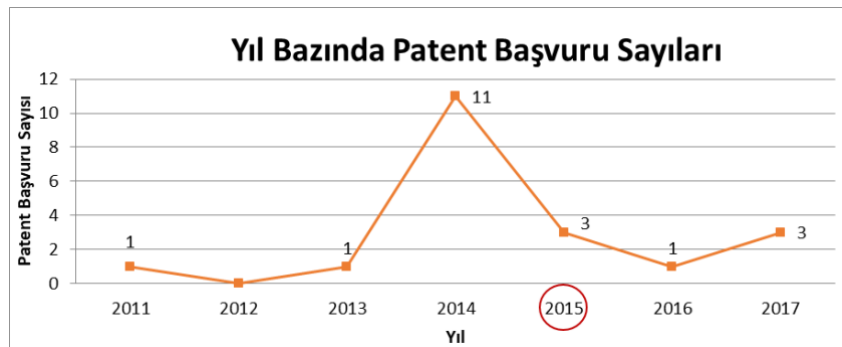


Şekil 12. Ali Raif Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları



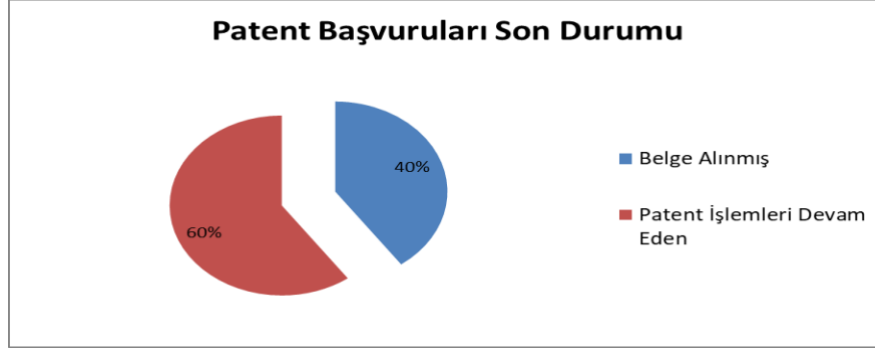
Şekil 13. Ali Raif Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

World Medicine Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayılarına göre, 2012 yılında 1, 2013 yılında 1, 2014 yılında 11, 2015 yılında 3 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır. 2014 yılında patent başvuru sayısı yükselişe geçmiştir (Şekil 14).



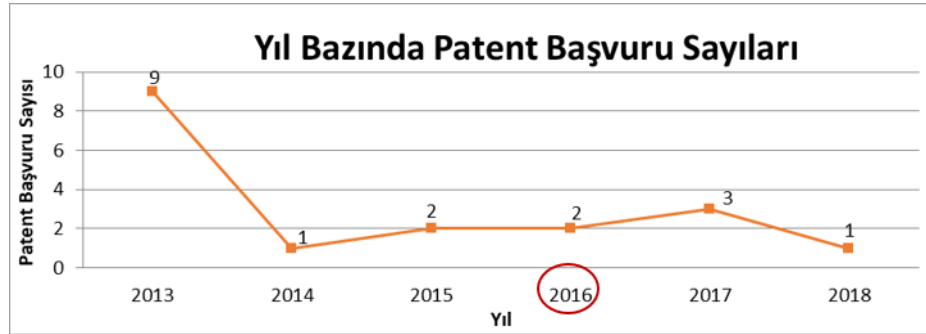
Şekil 14. World Medicine İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, patent başvurularının % 40'ı belge ile tescil edilmiş, % 60 oranında ise patent işlemleri devam etmektedir (Şekil 15).



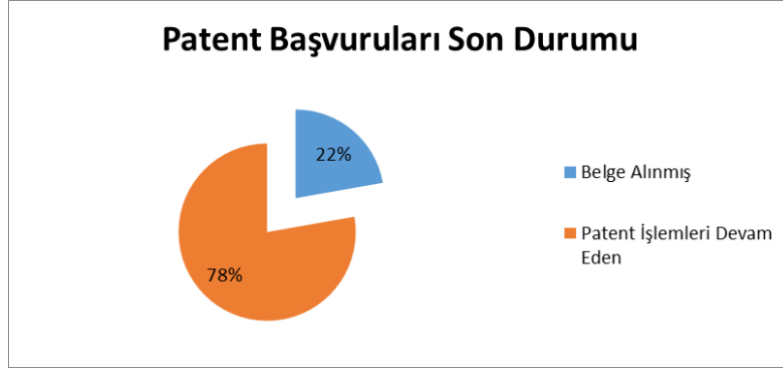
Şekil 15. World Medicine İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Santa Farma İlaç Arge Merkezinin yıl bazında başvuru sayılarına göre, 2013 yılında 9, 2014 yılında 1, 2015 yılında 2, 2016 yılında 2, 2017 yılında 3 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 16).



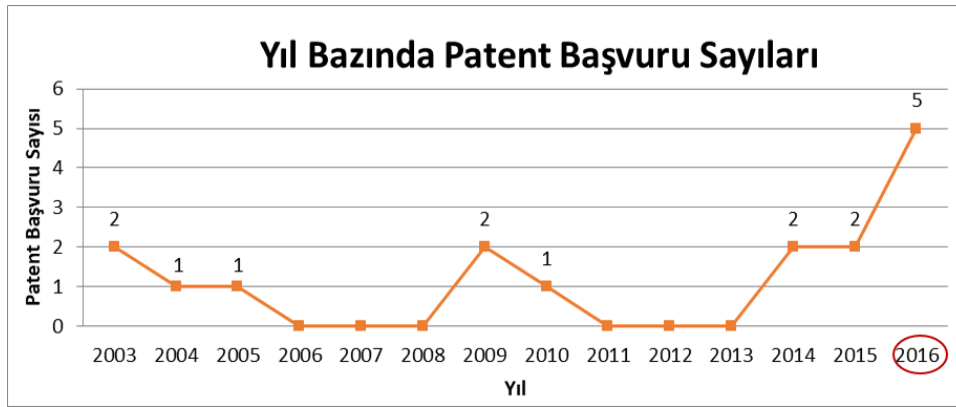
Şekil 16. Santa Farma İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Santa Farma Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, patent başvurularının % 22'si belge ile tescil edilmiş, % 78 oranında patent işlemleri devam etmektedir (Şekil 17).



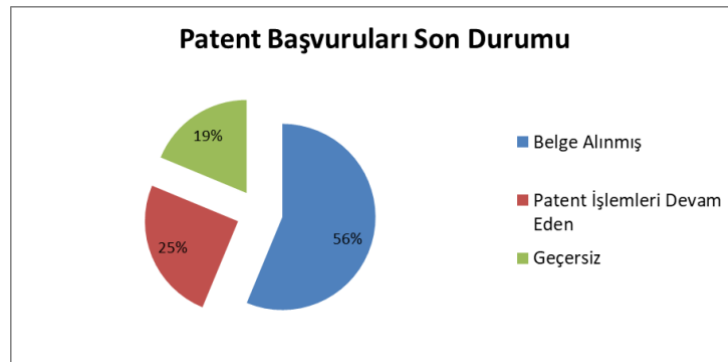
Şekil 17. Santa Farma İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Biofarma Ar-Ge Merkezinin 2009 yılında 2, 2010 yılında 1, 2014 yılında 2, 2015 yılında 2, 2016 yılında 5 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 18).



Şekil 18. Biofarma İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

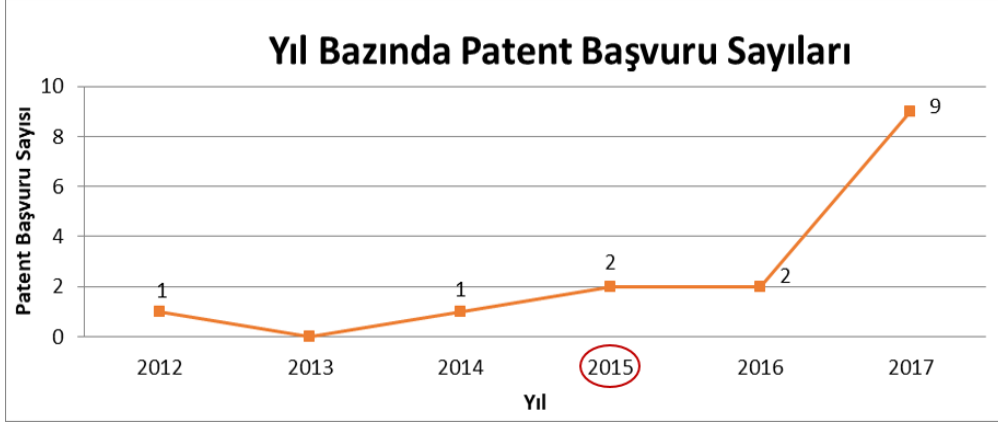
Biofarma Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, % 56 oranında belge almış, % 25 oranında patent işlemleri devam etmektedir (Şekil 19).



Şekil 19. Biofarma İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

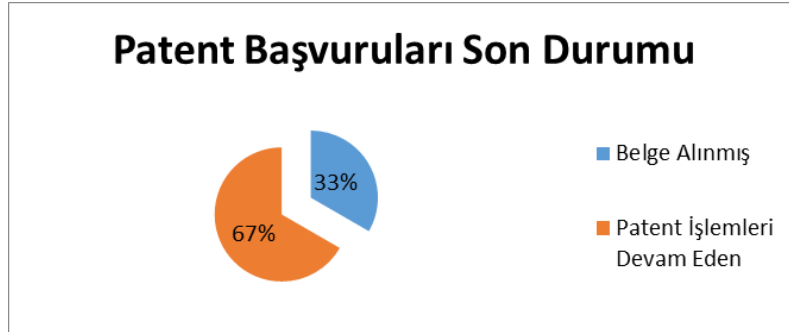


Helvacızade Ar-Ge Merkezinin 2012 yılında 1, 2014 yılında 1, 2016 yılında 2 ve 2017 yılında 9 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 20).



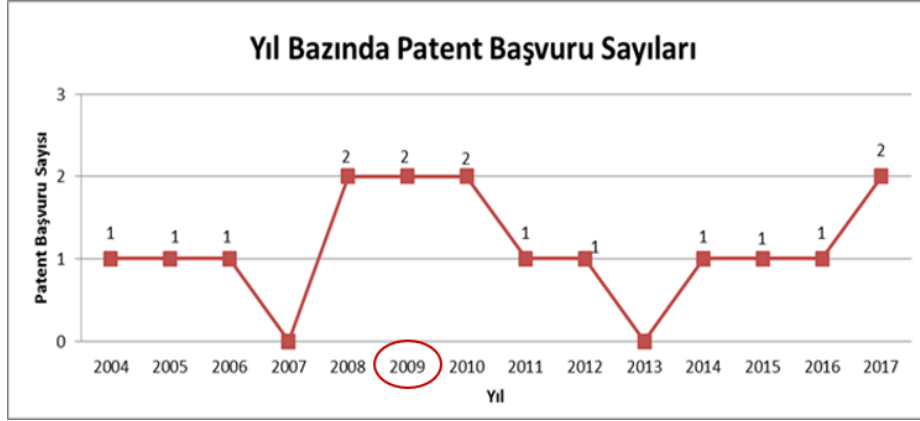
Şekil 20. Helvacızade İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, % 67 oranında patent işlemleri devam etmekte, % 33'ü belge almıştır (Şekil 21).



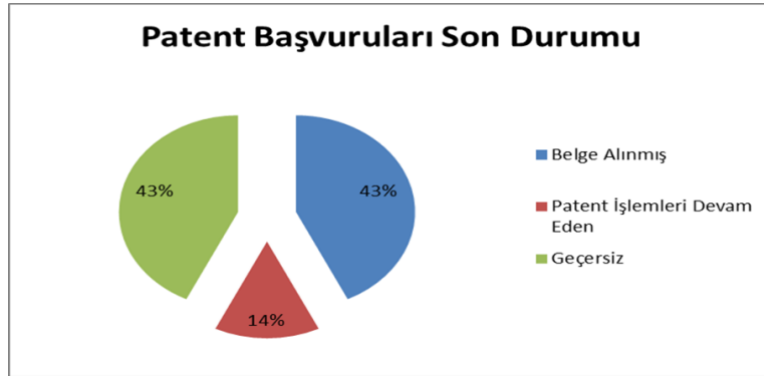
Şekil 21. Helvacızade İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Zentiva Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayılarına göre, 2004 yılında 1, 2008 yılında 2, 2014 yılında 1, 2016 yılında 1 yayınlanmış patent başvurusu bulunmaktadır (Şekil 22).



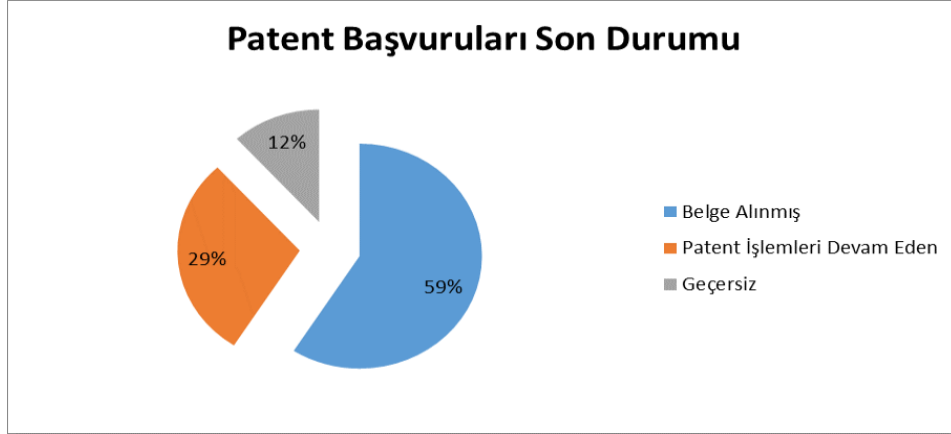
Şekil 22. Zentiva İlaç Ar-Ge Merkezinin yıl bazında patent başvuru sayıları

Ar-Ge Merkezinin patent başvurularının son durumlarına göre, patent başvurularının % 43'ünün belge almış olduğu, % 14 oranında patent işlemleri devam etmekte olduğu, % 43 oranında geçersiz olduğu belirlenmiştir (Şekil 23).



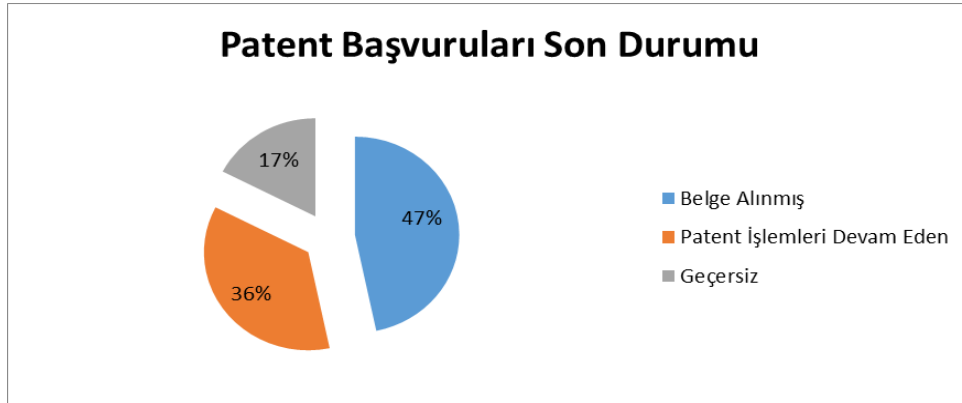
Şekil 23. Zentiva İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuruları son durumu

Çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarının toplam olarak Ar-Ge Merkezi olmadan önce yaptıkları patent başvurularının son durumuna bakıldığında % 59 oranda belge almış oldukları, % 29 oranda patent işlemlerinin devam ettiği belirlenmiştir (Şekil 24).



**Şekil 24.** İlaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olmadan önce patent başvuru son durumları

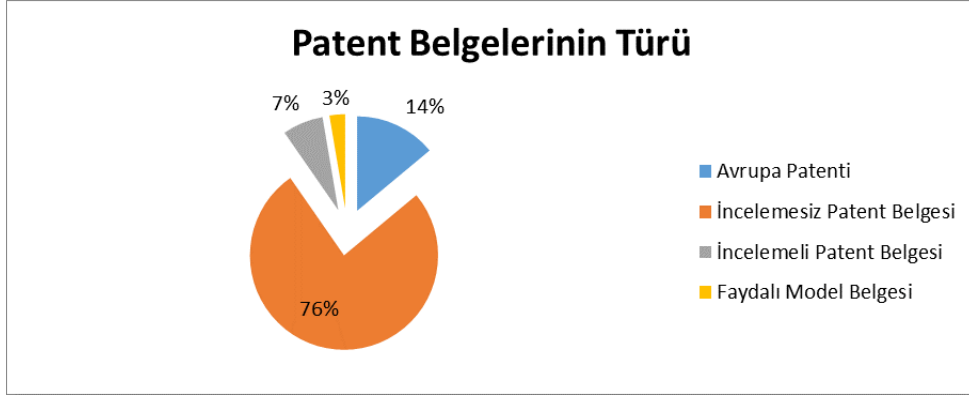
Aynı şekilde çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra alınan patent başvurularının son durumuna bakıldığında % 47 oranda belge almış oldukları, % 36 oranda patent işlemlerinin devam ettiği belirlenmiştir (Şekil 25).



**Şekil 25.** İlaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra patent başvuru son durumları

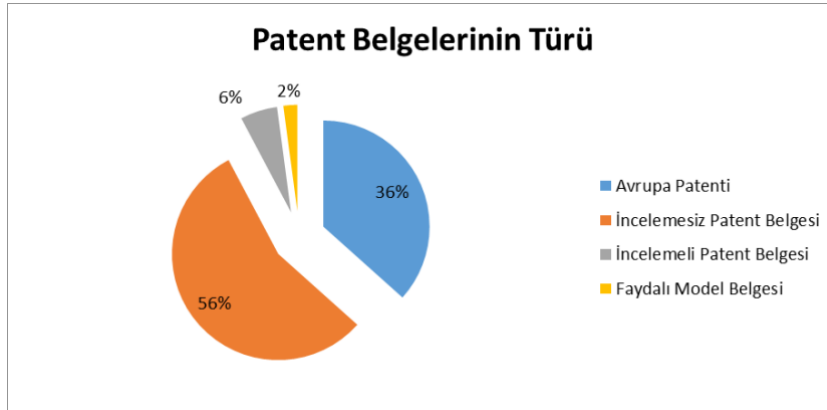
Çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra belge alma oranının % 59'dan % 47'ye düşmesi ve işlemleri devam eden patent başvuru sayılarının % 29'dan % 36'ya çıkması patent sürecinin uzun olması ve ilaç firmalarının 19'unun son 3 yılda Ar-Ge Merkezi olması nedenlerine bağlıdır (Şekil 24, Şekil 25).

Çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olmadan önce aldıkları belgelerin türüne göre, % 76 incelemesiz patent belgesi, % 14 Avrupa patenti ve % 7 oranında incelemeli patent belgesi, % 3 oranında faydalı model belgesi olduğu belirlenmiştir (Şekil 26).



Şekil 26. Ar-Ge Merkezi olmadan önce patent belgelerinin türü

Aynı şekilde çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra aldıkları belgelerin türleri incelendiğinde, % 56 incelemesiz patent belgesi, % 36 Avrupa patenti ve % 6 oranında incelemeli patent belgesi olduğu belirlenmiştir (Şekil 27).

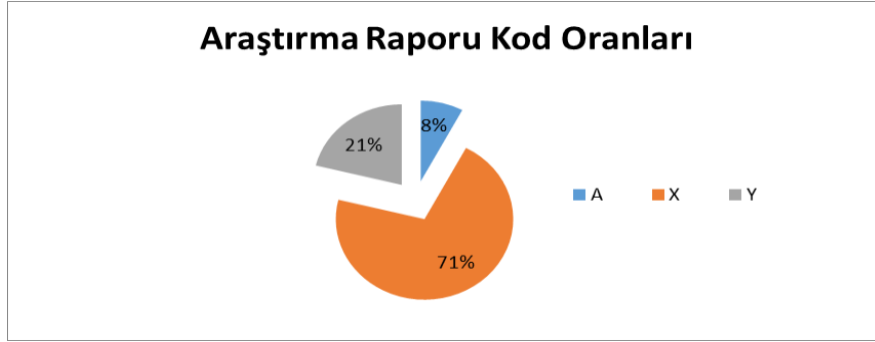


Şekil 27. Ar-Ge Merkezi olduktan sonra patent belgelerinin türü

Ar-Ge Merkezi olduktan sonra alınan belgelerde Avrupa patent belge oranının arttığı, incelemesiz patent belgesi oranının azaldığı belirlenmiştir. Bu durum, ilaç firmalarının Ar-Ge Merkezi olduktan sonra yurt dışında buluşlarını koruma eğilimlerinin arttığını göstermektedir (Şekil 26, Şekil 27).

Çalışmada değerlendirilen tüm ilaç firmalarına Ar-Ge Merkezi olduktan sonra toplamda 142 araştırma raporu hazırlanmış olup, yeni ve buluş basamağı içeren buluş sayısı, % 8 oranındayken, araştırma raporlarında % 21 oranında Y, % 71 oranında X değerlendirme kodu olduğu tespit edilmiştir. Araştırma raporlarında X ve Y değerlendirme kod oranlarının yüksek olması, patent başvurusu yapan Ar-Ge Merkezlerini incelemesiz patent belgesi almaya teşvik etmiştir. Ar-Ge Merkezi olduktan sonra

alınan patent belge oranlarında % 56 oranında incelemesiz patent belgesi olması, bu durumu desteklemektedir. Araştırma raporu değerlendirmesi sonucunda % 29 oranında A ve Y kodu toplamı olduğu belirlenmiş, bu oranda yenilik içerdiği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak verilen X kodu sayısının hangi oranda yenilik içerdiği hakkında inceleme raporları hazırlandıktan sonra yorum yapılabilecektir (Şekil 28).



**Şekil 28.** Ar-Ge Merkezleri araştırma raporları kod oranları

Ar-Ge Merkezlerine düzenlenen anket formu sonuçlarında firmaların Ar-Ge Merkezleri olduktan sonra yenilik değerlendirmesi yapılması istenmiştir. Bu değerlendirme sonucunda Merkezlerin yenilik kavramını, maliyeti düşük, hasta uyuncu fazla, daha kaliteli ürün üretmek, yüksek katma değerli projeler üzerine çalışmak, ilk jenerik ilacın üretilmesi ve üretim prosesinin iyileştirme yapmak, eşdeğer ürün geliştirmek, patent başvurusunda bulunmak, ülkemizde üretimi olmayan ürünlerin geliştirmek olarak tanımladığı belirlenmiştir.

Ar-Ge Merkezlerinin laboratuvarlarının fiziksel şartları oldukça gelişmiştir. Laboratuvarlar analitik, formülasyon ve sentez bölümlerine ayrılmıştır. Laboratuvarlarda son teknoloji cihazlarla çalışmalar sürdürülmektedir. Laboratuvarlarda çalışanların neredeyse tamamı lisans mezunu olmakla beraber profesör seviyesine kadar tüm eğitim seviyelerinde personel çalışmaktadır. Çalışanların çoğunlukla eczacı, kimyager, kimya mühendisi ve biyolog olduğu tespit edilmiştir.

Ar-Ge Merkezlerinde devlet destekli projelere önem verilmektedir. TÜBİTAK ve Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı destekleri projelerin ana kaynağını oluşturmaktadır.

Patent başvurularına bakıldığında formülasyon patent başvuruları ilk sırada yer almaktadır. Bilinen bir etkin maddeyle farklı yardımcı maddeler kullanılarak geliştirilen dozaj formu ile ilgili patent çalışmalarına ağırlık verildiği görülmektedir.

Ar-Ge Merkezlerinin inovasyon çalışmalarının bir sonucu olarak toplam proje sayıları, Ali Raif Ar-Ge Merkezinin 49, Bilim İlaç Ar-Ge Merkezinin 461, Deva Holding Ar-Ge Merkezinin 84, Era Pharma Ar-Ge Merkezinin 12, Novagenix Ar-Ge Merkezinin 465, Pharmactive Ar-Ge Merkezinin 137, Polifarma Ar-Ge Merkezinin 8, Turgut İlaç Ar-Ge Merkezinin 8, Tüm-Ekip Ar-Ge Merkezinin 6, Vem

İlaç Ar-Ge Merkezinin 50, World Medicine Ar-Ge Merkezinin 190 olarak, Sanovel Ar-Ge Merkezinin ise her yıl ortalama 25-30 proje olarak belirtilmiştir. Proje sayıları ile kıyaslandığında patent başvuru sayılarının daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, Ar-Ge Merkezlerinin her proje için patent başvurusu yapma eğiliminin olmadığını göstermektedir.

Elde edilen sonuçlardan firmaların Ar-Ge Merkezi olduktan sonra patent başvuruları sayılarında artış olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Özellikle, Abdi İbrahim Ar-Ge Merkezi, Helvacızade Ar-Ge Merkezi, Zentiva İlaç Ar-Ge Merkezi, Koçak Farma Ar-Ge Merkezi, Deva Holding Ar-Ge Merkezi, İlko İlaç Ar-Ge Merkezi, Onko İlaç Ar-Ge Merkezi, Pharmactive Ar-Ge Merkezi, VSY Biyoteknoloji Ar-Ge Merkezi ve Vem İlaç Ar-Ge Merkezinin patent başvuru sayıları Ar-Ge Merkezi olduktan sonra artmıştır. İlaç sektöründe Ar-Ge çalışmalarının çok uzun süre gerektirmesi; mevcut projelerin devam edip neticelenmemiş olması teşvikler sonucu çoğu Ar-Ge Merkezlerinin patent başvurularında ani artışın olmamasının nedeni olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, ilaç firmalarına TÜBİTAK, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı gibi kurumlar tarafından sağlanan Ar-Ge destekleri, ilaç sektörünü olumlu yönde etkilemektedir. Bu destekler, ilaç Ar-Ge Merkezlerinin sayısının gün geçtikçe artmasını sağlamaktadır. Açılan Ar-Ge Merkezlerinde yenilik çalışmalarına önem verilmekte, yenilik çalışmaları neticesinde de patent faaliyetleri gün geçtikçe artmaktadır. Yenilik faaliyetlerinin ürün, proje ve patent sayısal verilerine olumlu etkisi somut olarak bu çalışmanın sonucu olarak elde edilmiştir. Önümüzdeki yıllarda, bu konularda yapılacak çalışmalar, bu etkiyi daha net bir şekilde ortaya koyacaktır. Devlet teşvikleri sayesinde ilaç sektöründe ülkemiz, gelecekte uluslararası rekabet ortamında önemli bir rol oynayabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Ünal, T., Seçilmiş, N. (2013). Ar-Ge Göstergeleri Açısından Türkiye ve Gelişmiş Ülkelerle Kıyaslaması. İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi, 1(1), 12-25.
2. T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Ar-Ge Teşvikleri Genel Müdürlüğü Ar-Ge Detay Web site. (2018), Retrieved December 12, 2018, from <https://agtm.sanayi.gov.tr/Agm/ArgeDetay>
3. AR-GE Destekleri Etki Analizi Web site. (2015), Retrieved December 12, 2018, from <https://anahtar.sanayi.gov.tr/tr/news/Ar-Ge-destekleri-etki-analizi/2069>
4. Ar-Ge ve tasarım Merkezi istatistikleri Kasım 2018 Web site. (2018) Retrieved December 12, 2018 from <https://btgm.sanayi.gov.tr/Handlers/DokumanGetHandler.ashx?dokumanId1f293971-f885-418d-991a-5101cca4f990>
5. Ar-Ge ve Tasarım Merkezleri Web site. (2017). Retrieved December 12, 2018, from URL: <https://anahtar.sanayi.gov.tr/tr/news/Ar-Ge-ve-tasarimMerkezleri/8354>
6. WIPO Chapter 2 Fields of Intellectual Property Protection Web site. (2004) Retrieved December 12, 2018, from [http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/489/wipo\\_pub\\_489.pdf](http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/489/wipo_pub_489.pdf)

7. WIPO-MOST (November 10-14, 2003). Intermediate Training Course on Practical Intellectual Property Issues in Business, Geneva.
8. Türk Patent ve Marka Kurumu Patent - Faydalı Model Başvuru Kılavuzu (2017). Retrieved December 12, 2018, from <http://www.turkpatent.gov.tr/TURKPATENT/resources/temp/522B990B-E529-4378-8287-66E77494B4FA.pdf>
9. Ar-Ge Merkezleri Performans Endeksi Website (2018). Retrieved December 12, 2018, from URL: <https://agtm.sanayi.gov.tr/Upload/SingleFile/Dosya-759-780.pdf>



## THE EFFECT OF NITRIC OXIDE SYNTHASE ON BETA 3 ADRENOCEPTOR MEDIATED RELAXATION IN STZ DIABETIC RAT HEART

*STZ DİABETİK SIÇAN KALBİNDE BETA 3 ADRENOSEPTÖR ARACILI GEVŞEME  
YANITINDA NİTRİK OKSİT SENTAZIN ETKİSİ*

**Gizem KAYKI MUTLU, İrem KARAÖMERLİOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN\***

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ankara University, 06100, Tandogan,  
Ankara, TURKEY

### ABSTRACT

**Objective:** *Beta 3 adrenoceptors have been shown to mediate negative inotropic effect in the heart. In the diabetic rat heart, beta 3 adrenoceptor related relaxation response has been found to be augmented. In the present study, we aimed to investigate the contribution of nitric oxide and nitric oxide synthase subtypes on beta 3 adrenoceptor mediated relaxation response in chronic STZ diabetic rat heart.*

**Material and Method:** *8-week old sprague dawley rats were used in the study. Diabetes was induced by single dose streptozotocin injection. Some of the diabetic rats were treated with insulin. Beta 3 adrenoceptor mediated negative inotropic effect was evaluated by using CL 316,243 in the absence and presence of L-NAME. The expression of beta 3 adrenoceptor, eNOS, phosphorylated eNOS and nNOS were determined by western blot experiments.*

**Result and Discussion:** *The relaxation response was increased in diabetic heart and not normalized after insulin treatment. The effect was abolished after L-NAME incubation. Beta 3 adrenoceptor was upregulated in diabetic heart and reached to control values after treatment. Expression of eNOS, phosphorylated eNOS or nNOS was not altered significantly among the groups. The results of the study indicate that beta 3 adrenoceptor mediated relaxation in diabetic heart is nitric oxide related.*

**Keywords:** *Diabetes, heart, beta 3 adrenoceptor, nitric oxide synthase*

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Ebru Arioğlu İnan  
*e-mail:* arioglu@ankara.edu.tr, *phone:* +903122033145, *fax:* +903122131081

**Submitted/Gönderilme:** 15.01.2019 **Accepted/Kabul:** 29.01.2019



**ÖZ**

**Amaç:** Beta 3 adrenoseptörlerin kalpte negatif inotropik etkiye aracılık ettiği gösterilmiştir. Diabetik sıçan kalbinde, beta 3 adrenoseptör aracılı gevşeme yanıtının belirgin hale geldiği bulunmuştur. Bu çalışmada, kronik STZ diabetik sıçan kalbinde nitrik oksit ve nitrik oksit sentetaz alttıplerinin beta 3 adrenoseptör aracılı gevşeme yanıtına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 8-haftalık sprague dawley sıçan kullanılmıştır. Diabet tek doz streptozotosin injeksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bazı diabetik sıçanlar insülin ile tedavi edilmiştir. Beta 3 adrenoseptör aracılı gevşeme yanıtı CL 316,243 kullanılarak L-NAME varlığında ve yokluğunda değerlendirilmiştir. Beta 3 adrenoseptör, eNOS, fosforile eNOS ve nNOS ekspresyonu western blot yöntemi ile ölçülmüştür.

**Sonuç ve Tartışma:** Diabetik kalpte CL-aracılı gevşeme yanıtları artmıştır, ancak insülin tedavisi sonrasında kontrol düzeyine gelmemiştir. Gözlenen etki L-NAME inkübasyonu sonrasında ortadan kalkmıştır. Beta 3 adrenoseptör ekspresyonu diabetik kalpte artmıştır ve tedavi sonrası kontrol seviyesine geri dönmüştür. eNOS, fosforile eNOS ve nNOS düzeyleri gruplararası anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmanın sonuçları, diabetik sıçan kalbinde beta 3 adrenoseptör aracılı gevşeme yanıtının nitrik oksit bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabet, kalp, beta 3 adrenoseptör, nitrik oksit sentaz

**INTRODUCTION**

Beta 3 adrenoceptors (AR), the third subtype of beta ARs, have been first demonstrated in adipose tissue where they mediate thermogenesis and lipolysis [1]. The presence of this subtype in cardiac tissue has been shown by Gauthier et al. [2]. In human endomyocardial biopsies, beta 3 ARs have been found to mediate negative inotropic effect. This effect has been suggested to be mediated through nitric oxide (NO)-cyclic guanosine mono phosphate (cGMP)-protein kinase G (PKG) [3]. An important feature of beta 3 ARs is that this subtype exert interspecies differences [4] which means it is difficult to extrapolate the findings on animals to the ones in humans.

Beta 3 ARs have been thought not to be functional in the healthy heart. This subtype has been suggested to have a role in cardiac pathologies with excessive catecholamine drive such as heart failure [5] or diabetes [6]. Beta 3 AR mediated negative inotropic effect has been interpreted as an adaptive mechanism to protect the heart from the deleterious effects of sympathetic nervous system overactivation [7]. From that point of view, there are some ongoing clinical studies which investigate the possible beneficial effects of beta 3 AR agonist Mirabegron in heart failure [8].

In diabetic rat heart, beta 3 ARs have been demonstrated to be upregulated [6]. This subtype has been reported to cause negative inotropy in Langendorff perfused heart of STZ diabetic rats [9]. Nitric oxide synthase (NOS) has been suggested to have role in beta 3 AR mediated effect [7]. However, beta 3 AR mediated relaxation response has not been studied in chronic diabetic heart in terms of NOS. Furthermore, it is not clear which NOS subtype is responsible for that response. Thus, in the present study, we aimed to investigate the effect of NOS on beta 3 AR mediated relaxation response in chronic STZ diabetic rat heart.

## MATERIAL AND METHOD

### Animals:

10-week old male Sprague Dawley rats (200–250 g) were obtained from Bilkent University (Ankara, Turkey). The rats were housed individually on a 12 h light/dark cycle at constant room temperature. The rats were fed with standard laboratory chow (Purina Rat Chow; Optima AS, Turkey) and had tap water ad libitum in the Ankara University Faculty of Pharmacy Animal Care Unit. All experiments were approved by the Ankara University Animal Care and Use Committee (2010-56-283).

### Induction of experimental diabetes:

Diabetes was induced with single dose of streptozotocin (STZ, 40 mg/kg .i.p., Sigma-Aldrich) dissolved in citrate buffer (pH 4.5). After 72 hours, blood glucose was measured and the rats with a glucose value higher than 300 mg/dl were accepted as diabetic.

### Insulin treatment protocol:

After twelve weeks of STZ injection, diabetic rats were randomly divided as diabetic and insulin treated diabetic. Treated rats were injected twice daily with neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin (10-18 U/kg/day, s.c., Humulin® N, Eli Lilly, USA) for two weeks. Blood glucose levels were measured before each injection using Accu-check® (Roche Diagnostics) strips.

### Langendorff heart preparation:

Beta 3-AR-mediated relaxation response was determined by using Langendorff perfused hearts. Rats were anaesthetized with ketamin (60 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) combination (i.p.). the heart were excised and perfused retrogradely with modified Krebs-Henseleit solution (mmol/L; 120 NaCl, 4.8 KCl, 1.25 CaCl<sub>2</sub>, 1.2 MgSO<sub>4</sub>, 1.2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, and 11 glucose; 37°C, pH= 7.4). Coronary perfusion was made at a rate of 10 ml/min. Hearts were paced at 300 bpm. A latex balloon was inserted to the left ventricle. Beta 3 AR mediated relaxation was evaluated by using CL 316, 243 (Sigma, USA), a selective beta 3 AR agonist (0,1nM-10 µM). The experiment was repeated in the presence of L-NAME (Sigma, USA), a nonselective NOS inhibitor (0,001 µM) to determine the effect of NOS in beta 3 AR mediated relaxation.

### Western blot experiments:

Left ventricle tissues were homogenized with RIPA buffer (Sigma, USA) and sonicated. Then, cardiac homogenates were centrifuged at 16,000g for 30 min at +4°C. Protein concentrations were determined by using the BCA assay (Pierce, Thermo, USA). Protein samples (100 ug per lane) were separated on SDS PAGE gels (6-10%) and transferred to PVDF membrane (Bio-Rad, USA). After blocking with 5% BSA, membranes were incubated with primary antibody overnight at +4°C (β<sub>3</sub>-adrenoceptor (1:500, Abcam, USA); eNOS (1:500, Cell signaling, USA); phosphorylated eNOS (1:500, Cell signaling, USA); nNOS (1:500, Cell signaling, USA); α-tubulin (1:10.000, Abcam, USA). Then membranes were washed with TBST and incubated with secondary antibody for 2 h at +4°C (antirabbit

(1:2000, Cell signaling, USA), antirabbit (1:5000, Abcam, USA), antichicken (1:2000, AnaSpec, USA). After washing with TBST, blots were detected by enhanced chemiluminescence assay (Pierce ECL, Thermo, USA). Bands were quantified by using Image J (NIH, USA). Densitometric values were normalized to control gene  $\alpha$ -tubulin.

#### Statistical analysis:

The results are expressed as mean $\pm$ S.E.M. Statistical significance was tested by ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test for multiple comparisons of group means. The analysis was performed using the statistical software package (Graphpad Prism, USA). The probability level of  $P<0.05$  was considered as statistical significance.

## RESULT AND DISCUSSION

In the present study, we evaluated beta 3 AR mediated relaxation response in STZ diabetic rats. At the end of the 16-week diabetes period, the blood glucose level was significantly higher in diabetic group as expected (table 1). 2-week insulin treatment normalized these values. Body weight was decreased in diabetic group and insulin treatment improved it (table 1). Heart weight was decreased in diabetic group and reached to control value after insulin treatment. On the other hand, heart weight to body weight ratio was increased in diabetic group and was not changed after treatment (Table 1).

**Table 1.** General characteristics of rats.

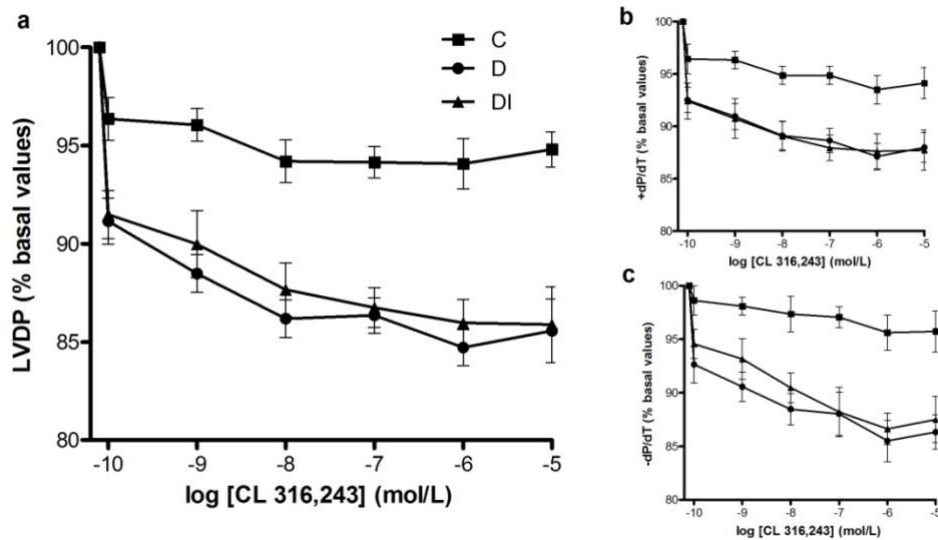
	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>DI</b>
<b>BG</b>	116,6 $\pm$ 2,81	446,4 $\pm$ 10,86***	90,9 $\pm$ 5,05*####
<b>BW</b>	351 $\pm$ 11,63	298,36 $\pm$ 9,50**	341,4 $\pm$ 7,67##
<b>HW</b>	1,44 $\pm$ 0,02	1,24 $\pm$ 0,03**	1,44 $\pm$ 0,04##
<b>HW/BW</b>	0,0038 $\pm$ 0,0001	0,0045 $\pm$ 0,0002*	0,0043 $\pm$ 0,0001

C, Control; D, Diabetic; DI, Insulin treated diabetic. BG, blood glucose; BW, body weight;

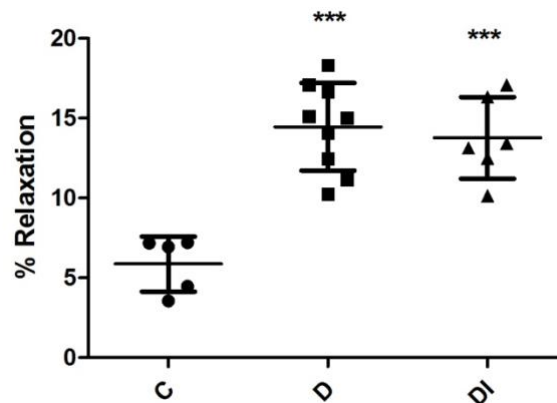
HW, heart weight. \*,  $p<0.005$ , \*\*,  $p<0.01$ , \*\*\*,  $p<0.001$ , C vs D; ##,  $p<0.01$ , ####,  $p<0.001$ , D vs DI.

Our results indicate that beta 3 AR mediated relaxation response was augmented in chronic STZ diabetes and this response is NOS dependent. CL 316, 243, a selective beta 3 AR agonist caused negative inotropy in rat heart and this response was increased in chronic diabetes (figure 1, 2). Beta 3 ARs have been reported to cause negative inotropy in Langendorff perfused heart of STZ diabetic rats [9]. On the other hand, it has been found that relaxation response mediated by beta 3 ARs was blunted in the cardiac papillary muscle of STZ diabetic rats [10]. This difference has been suggested to result from the experimental approach. As is known, for Langendorff heart preparation whole heart is used which means coronary arteries, atria and ventricles are involved in this response. However, papillary muscle is a tissue

excised from left ventricle which makes the response more specific to left ventricle. One could assume that relaxation of coronary arteries by CL 316, 243 could have attributed to the response obtained in the Langendorff perfused heart.



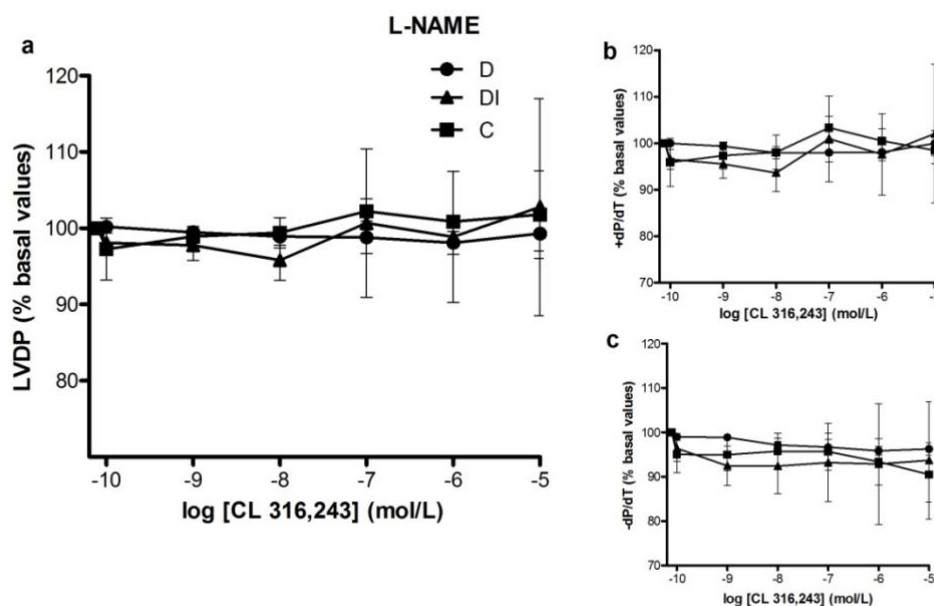
**Figure 1.** CL 316,243 mediated relaxation response in Langendorff perfused rat heart. LVDP, left ventricle developed pressure;  $^{+/-}$  dp/dt, rate of contraction and relaxation. C, control, D, diabetic, DI, insulin treated diabetic.



**Figure 2.** Emax values for CL 316,243 mediated relaxation response at the dose of 1 μM. C, control, D, diabetic, DI, insulin treated diabetic. \*\*\*, p < 0.001, C vs D.

The results of the present study are consistent with our previous findings as we have found that BRL 37341, a preferential beta 3 AR agonist, resulted in increased negative inotropic effect in 8-week

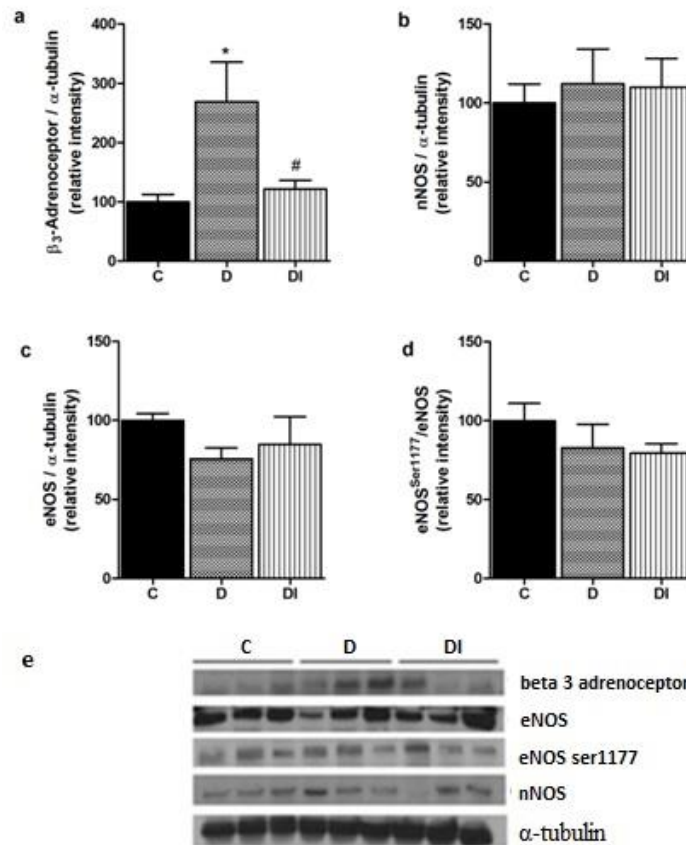
STZ diabetic rat heart [9]. We evaluated the response also in the presence of NOS inhibitor. We observed that negative inotropic effect of CL 316,243 was abolished after incubation with L-NAME (figure 3). However, it is not clear which subtype of NOS is responsible for this effect. Unfortunately, we could not have determined the possible alteration in the response in the presence of selective nNOS inhibitor. Using subtype specific NOS inhibitors could help to clarify the mechanism of beta 3 AR mediated negative inotropic effect in chronic diabetes.



**Figure 3.** CL 316,243 mediated relaxation response in the presence of L-NAME (0,01 $\mu$ M) in the Langendorff perfused heart. LVDP, left ventricle developed pressure;  $^{+/-}$  dp/dt, rate of contraction and relaxation. C, control, D, diabetic, DI, insulin treated diabetic.

We have shown that protein expression of beta 3 AR was upregulated in diabetic rat heart (figure 4). This finding is line with previous results as beta 3 AR upregulation has been previously shown in diabetes [6]. In addition, we have also determined eNOS and nNOS expression which were not significantly changed in diabetes (figure 4). This data is not consistent with the results of Amour et al [7] since they found that expression of eNOS is decreased whereas nNOS is upregulated in diabetic rat heart. Actually, in our study, expression of eNOS was decreased to some extent in diabetic heart, however, that was statistically insignificant. eNOS activation was also not changed in diabetes or after treatment as the ratio of phosphorylated eNOS to eNOS did not differ significantly (figure 4). On the other hand, we did not observe any alteration in the expression of nNOS in contrast to the results of Amour et al [7]. The difference could be resulted from the duration of diabetes. In the study of Amour et al [7], they used 4-week diabetic rats which does not refer to chronic diabetes. On the other hand, in

our study the duration was 16 weeks rats which could be regarded as chronic diabetes. Thus, it could be assumed that the expression of NOS subtypes could be changed as the disease progresses.



**Figure 4.** Protein expression bar graphs and representative protein bands for each group. C, control, D, diabetic, DI, insulin treated diabetic. \*,  $p < 0.05$ , C vs D; #,  $p < 0.05$ , D vs DI.

Another interesting point is that insulin treatment did not change the expression of the NOS subtypes. It only normalized beta 3 AR expression which was not correlated with the increased relaxation response in the treated group. The reason for augmented relaxation response in treated group despite of the normalized expression of the receptor could be attributed to the possible alterations in the beta 3 AR signaling pathway. In this regard, eNOS or NOS should be excluded as no significant change was observed. However, some other factors such as NO bioavailability, the changes in cGMP or PKG could have a role. This should be further clarified.

In the conclusion, our present findings indicate that beta 3 AR mediated negative inotropic effect is NOS dependent in chronic STZ diabetic rat heart. However, the contribution of NOS subtypes to this response remains to be elucidated.

## ACKNOWLEDGEMENT

This study was done by a grant of TUBITAK (SBAG-110S179).

## REFERENCES

1. Harms, H.H., Zaagsma, J., van der Wal, B. (1974). Beta-adrenoceptor studies. III. on the beta-adrenoceptors in rat adipose tissue. *European Journal of Pharmacology*, 25, 87-97.
2. Gauthier, C., Tavernier, G., Charpentier, F., Langin, D., Le Marec, H. (1996). Functional beta 3 adrenoceptor in the human heart. *Journal of Clinical Investigation*, 98, 556–562.
3. Gauthier, C., Leblais, V., Kobzik, L., Trochu, J.N., Khandoudi, N., Bril, A., Balligand, J. L., Le Marec, H. (1998). The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *The Journal of Clinical Investigation*, 102, 1377-1384.
4. Gauthier, C., Tavernier, G., Trochu, J.N., Leblais, V., Laurent, K., Langin, D., Escande, D., Le Marec, L. (1999). Interspecies differences in the cardiac negative inotropic effects of  $\beta_3$ -adrenoceptor agonists. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 290, 687-693.
5. Moniotte, S., Kobzik, L., Feron, O., Trochu, J.N., Gauthier, C., Balligand, J.L. (2001). Upregulation of  $\beta_3$ -adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, 103, 1649-1655.
6. Dinçer, Ü.D., Bidasee, K.R., Güner, Ş., Tay, A., Özçelikay, A.T., Altan, V.M. (2001). The effect of diabetes on expression of  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -, and  $\beta_3$ -adrenoreceptors in rat hearts. *Diabetes*, 50, 455-461.
7. Amour, J., Loyer, X., Le Guen, M., Mabrouk, N., David, J.S., Camors, E., Carusio, N., Vivien, B., Andriantsitohaina, R., Heymes, C., Riou, B. (2007). Altered contractile response due to increased  $\beta_3$ -adrenoceptor stimulation in diabetic cardiomyopathy. The role of nitric oxide synthase 1–derived nitric oxide. *Anesthesiology*, 107, 452-460.
8. Farah, C., Michel, L.Y.M., Balligand, J.L. (2018). Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 15, 292.
9. Kayki-Mutlu, G., Arioglu-Inan, E., Ozakca, I., Ozcelikay, A.T., Altan, V.M. (2014).  $\beta_3$ -Adrenoceptor-mediated responses in diabetic rat heart. *General Physiology Biophysics*, 33, 99-109.
10. Arioglu, E., Guner, S., Ozakca, I., Altan, V.M., Ozcelikay, A.T. (2010). The changes in  $\beta$ -adrenoceptor-mediated cardiac function in experimental hypothyroidism: the possible contribution of cardiac  $\beta_3$ -adrenoceptors. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 335, 59-66.



## EPIGALLOKATEŞİN GALLAT (EGCG)'İN NORMAL VE YÜKSEK GLUKOZ ORTAMINDA İZOLE SIÇAN KARDİYOMYOSİTLERİ ÜZERİNDEKİ DİREKT ETKİLERİ

*DIRECT EFFECTS OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE (EGCG) ON ISOLATED RAT  
CARDIOMYOCYTES UNDER NORMAL AND HIGH GLUCOSE CONCENTRATIONS*

**Gizem KAYKI MUTLU\***, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Betül Rabia ERDOĞAN, İrem  
KARAÖMERLİOĞLU, Ayhanım Elif MÜDERRİSOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN,  
Nuray ARI

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu komplikasyonların patogenezi en önemli faktör hiperglisemidir. Öte yandan günlük diyetle tüketilen polifenolik maddelerin kalp hastalıklarına karşı koruyucu oldukları bilinmektedir. Polifenoller bakımından çok zengin olan çay tüketiminin kalp hastalığı riski ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Çayın içerdiği başlıca polifenolik madde epigallokateşin gallat (EGCG)'tır. EGCG'nin diyabet gibi çeşitli patolojilerde kardiyoprotektif etkili olduğu bildirilmiştir. Ne var ki, kalp üzerindeki direkt kardiyak etkileri bilinmemektedir. Bu noktadan hareketle, EGCG'nin etkileri çalışmamızda normal (5,5 mM) ve yüksek glukoz konsantrasyonu (25,5 mM) altında incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçla, taze izole edilen ventriküler kardiyomyositler 3 saat süreyle yüksek glukoz varlığında inkübe edilmiştir. EGCG ise bir grup hücreye glukoz uygulamasından 30 dakika önce ilave edilmiştir. Ion-Optix kenar deteksiyon sistemi ile hücre kısalma-uzaması sırasında hücre boyutundaki değişiklikler kaydedilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** EGCG yüksek konsantrasyonda glukoz inkübasyonu sonucu gelişen hipertrofik yanıtı düzeltmektedir. Ancak, EGCG hem normal hem de yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında kontraktilitenin azalmasına neden olmaktadır. Bu negatif inotropik etkisinin detaylı mekanizmasının anlaşılabilmesi için ek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** kardiyomyosit, hiperglisemi, hipertrofi, EGCG

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Gizem Kaykı Mutlu  
e-mail: gkayki@ankara.edu.tr, phone: +903122033141, fax: +903122131081



**ABSTRACT**

**Objective:** Cardiovascular complications are the leading causes of mortality and morbidity in diabetic patients. Hyperglycemia plays the major role in the pathogenesis of these complications. On the other hand, dietary polyphenols are known to have preventive effects on the development of cardiac diseases. Tea consumption, which is known to be a rich source of polyphenols, has been shown to decrease incidence of cardiac diseases and cardiovascular mortality. Epigallocatechin gallate (EGCG) is the major polyphenolic substance found in tea. EGCG is known to have protective effects in cardiac pathologies such as diabetes. Nevertheless, to our knowledge, their direct cardiac effect at the cellular level is not known. Thus, we aimed to investigate its effects under normal (5,5 mM) and high glucose (25,5 mM) concentrations.

**Material and Method:** With this purpose, freshly isolated ventricular cardiomyocytes were incubated with high glucose for 3 hours. EGCG was added 30 min prior to high glucose to a group of cells. A video-based edge detection system (IonOptix) was used to record changes in cell length during cell shortening and relengthening.

**Result and Discussion:** EGCG decreased hypertrophic response of hyperglycemia. However, it decreases contractility under both normal and high glucose concentrations. To understand the detailed mechanism of its negative inotropic effect, further investigation is needed.

**Keywords:** cardiomyocytes, hyperglycemia, hypertrophy, EGCG

**GİRİŞ**

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi sonucu birçok organda hasara yol açan ve bunun sonucunda çok sayıda komplikasyona neden olan bir sendromdur. Kardiyak komplikasyonlar diyabetik morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Prevalansı gün geçtikçe artan kardiyak komplikasyonlar diyabetik hastaların %40-60'ında görülmektedir [1].

Bitkisel kaynaklı gıda tüketiminin kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalık insidansında azalmayla ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır [2-4]. Son 10 yıldır bu koruyucu etkinliğin geniş bir fitokimyasal ailesine ait ve günlük diyetle en sık tüketilen, antioksidan özelliğe sahip polifenoller sayesinde gerçekleştiği üzerinde durulmaktadır [5]. Birçok çalışma polifenollerin oksidasyona karşı hücre yapısını koruyucu etkilerinin önemini belirtmektedir [6]. Polifenollerce zengin gıda tüketiminin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bilinmektedir [7]. Polifenollerin ayrıca antioksidan etkileri ile diyabet riskini azaltabileceği öne sürülmektedir [8,9]. Polifenol içeren bazı fitoterapötiklerin kan glukoz düzeylerinin kontrolü, glukoz kullanımı ve insülin sekresyonunda pozitif rolleri olduğundan söz edilmektedir [10].

Polifenol bakımından çok zengin bir bitki olan çay, kalp hastalığı riski ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmaktadır [11]. Çayın içerdiği başlıca flavonoid epigallocatekin gallat (EGCG)'tır. EGCG'nin, hipertrofi, iskemik remodelling ve sol ventrikül yetmezliğine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, endotelial nitrik oksid sentaz aktivasyonu üzerinden endotel bağımlı gevşemeye aracılık etmektedir. EGCG, Na/H değiş tokuşcusu ve ters modda çalışan Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> değiş tokuşcusu üzerinden pozitif inotropik ve lusitropik etki göstermektedirler [11]. Öte yandan, yüksek dozlarda EGCG'nin beta 2-ARler aracılığıyla aritmi ve diastolik disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir [12].

Ne var ki, bu bileşiğin hiperglisemi durumunda kalpte hücre düzeyindeki direkt etkileriyle ilgili literatür bilgisi yetersizdir. Çalışmamız bu eksikliği gidermeyi planlamaktadır. Bu amaçla, ECGC'nin normoglisemik ve hiperglisemik ortamda izole sıçan kardiyomyositlerinin mekanik fonksiyonları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Kardiyomiyosit İzolasyonu:

Çalışmamızda 300-400 g ağırlığında, 8-10 haftalık Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar Bilkent Üniversitesinden temin edilmiş ve deney gününe kadar Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Deneysel Hayvanları Biriminde bakımları yapılmıştır. Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır (etik kurul onay no: 2017-5-34). Deneysel günü sıçanların göğüs kafesleri açılarak kalpleri alınmış ve heparinli soğuk Tyrode çözeltisi içeren kaplara konmuştur. Hemen ardından kalpler aortalarından Langendorff sistemine asılmıştır. Öncelikle kalpler (mmol/L) NaCl 117, KCl 5.7, NaHCO<sub>3</sub> 4.4, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5, MgCl<sub>2</sub> 3.6, HEPES 20, glukoz 11.7 ve taurin 20 (pH=7.2) içeren Ca<sup>++</sup> içermeyen Tyrode solüsyonu ile perfüze edilmiştir. Kandan tamamen temizlenen ve atımı duran kalpler daha sonra 30 ml'sinde 0.036 g kollajenaz içeren Tyrode ile perfüze edilmiştir. 30 dakikalık enzimatik perfüzyon bittikten sonra kalpler Ca<sup>++</sup> içermeyen Tyrode solüsyonuna (pH=7.4) alınmış ve mekanik olarak parçalanmıştır. Elde edilen süspansiyon 200 µm aralıklı naylon filtreden süzülüş ve hücreler 37°C'de bekletilmiştir. Elde edilen hücre pelletinin üzerindeki supernatant atılmıştır. Daha sonra Ca<sup>++</sup> adaptasyonu için hücre pelletinin üzerine önce 0.3 mM, daha sonra da 0.5 mM Ca<sup>++</sup> içeren Tyrode çözeltisi eklenmiştir.

### Hiperglisemik modelin oluşturulması ve hücrelerin inkübasyonu:

Ca<sup>++</sup> adaptasyonu tamamlanan hücreler kültür ortamına alınmıştır. Bu amaçla 2 mM carnitine, 5 mM creatine, 5 mM taurine ve 100 U/ml penisilin-100 µl/ml streptomisin içeren M199 medium hazırlanmıştır. 5.5 mM glukoz içeren bu medium ile inkübe edilen hücreler normoglisemik (NG) olarak kabul edilmiştir. Yüksek glukoz konsantrasyonları uygulanacak hücreler için ise kültür ortamına toplamda 25.5 mM glukoz içerecek şekilde dışardan 20 mM glukoz eklenmiştir. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında inkübe edilen hücreler ise hiperglisemik (HG) olarak kabul edilmiştir. Kültür ortamına alınan kardiyomyositler 3 saat süreyle 37° C'de %5'lik CO<sub>2</sub> inkübatöründe bekletilmiştir.

Çalışmada kullanılacak ECGC toz halde temin edilmiş DMSO'da çözülerek hazır hale getirilmiştir. Deneysel kullanılabilecek ECGC konsantrasyonuna (20 µM) literatür taraması yapılarak karar verilmiştir [13]. ECGC, hücre ortamına hiperglisemi uygulamasından yarım saat önce eklenmiştir.

Yarım saat sonunda bu hücreler yüksek glukoz içeren mediuma alınmıştır. 3 saat sonunda tüm hücreler ölçümler için hazır hale gelmiştir.

#### Kardiyomyositlerde Kontraktilite Ölçümü:

Kardiyomyositlerin mekanik özellikleri, *SoftEdge Myocam (IonOptix®)* sistemi ile incelenmiştir. Kardiyomyositlere 0.5-1-2 Hz frekanslar uygulanmıştır. Hücre ve sarkomer boyutlarında oluşan uzama- kısıalma boyutları kaydedilmiştir. Elde edilen yanıtlar analiz edilerek dinlenimdeki hücre uzunluğu, maksimum kısıalma boyutu, kısıalma-uzama hızları ( $\pm dL/dt$ ) ve uzamanın % 90'ına inmesi için gerekli süre ( $TR_{90}$ ) parametreleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz:

Deney sonuçları ortalama $\pm$ S.E.M olarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık ANOVA ile test edilmiş ve gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni post hoc test kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için Graphpad Prism programı kullanılmıştır.  $P<0.05$  istatistiksel anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

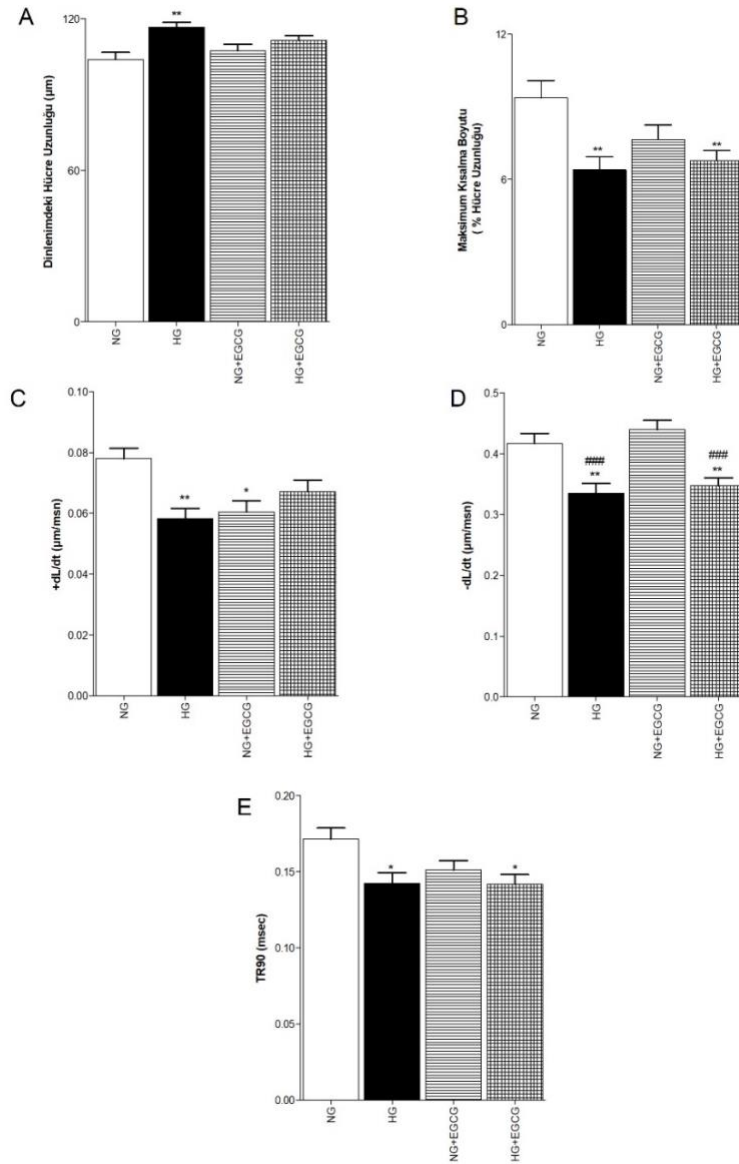
## SONUÇ VE TARTIŞMA

Dinlenim durumundaki hücre uzunlukları incelendiğinde hiperglisemik ortamda inkübe edilen hücrelerin boyutlarında artış gözlenmiştir. Bu artış hipertrofik bir sürecin başlangıcına işaret etmektedir. Epigallokateşin gallat ile inkübe edilen hücrelerde ise bu artışın kısmen az olduğu, hipertrofik yanıtın azaldığı görülmüştür (Şekil 1A).

Daha sonra, hücrelere 0.5 Hz frekansta elektriksel uyarı uygulanmıştır. Hiperglisemik hücrelerin kasılma boyutu önemli derecede azalmıştır. Hücrelerin ayrıca, birim zamanda kısıalma ve uzama hızları karşılaştırılmıştır. Hiperglisemik hücrelerde kısıalma-uzama hızının da anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Şekil 1C ve D). Bu durum “diyabet-benzeri” bir tablo geliştiğini göstermektedir. Öte yandan, normoglisemik hücrelere uygulanan EGCG hücre kasılma boyutunu anlamlı olmamakla birlikte azaltmıştır (Şekil 1B). Buna ek olarak, kasılabilirliği değerlendirmek için kullanılan bir diğer parametre olan kısıalma hızı da ( $+dL/dT$ ) EGCG varlığında normoglisemik hücrelerde azalmaktadır. Hiperglisemik hücrelerde de bu etki daha az bir oranda olmasına karşın devam etmektedir (Şekil 1C). İlginç olarak, EGCG inkübasyonunun hem normoglisemik hem de hiperglisemik hücrelerde, gevşeyebilirliğin değerlendirilmesi için kullanılan uzama hızı ( $-dL/dT$ ) üzerinde etkisiz olduğu gözlenmiştir (Şekil 1D). Öte yandan, kısıalma ve uzama performanslarının bir başka göstergesi olarak kardiyomyositlerin uzamanın % 90'ına inmesi için gerekli süre olan  $TR_{90}$  parametresi de karşılaştırılmıştır.  $TR_{90}$  da EGCG varlığında hem normoglisemik hem de hiperglisemik hücrelerde azalmaktadır (Şekil 1E).

Çalışmamızın temel amacı, kardiyoprotektif etkileri olduğu bildirilen EGCG'nin hiperglisemik koşullarda direkt olarak kardiyomyositlerin mekanik aktivitesi üzerine bir etkisinin olup olmadığının

araştırılmasıdır. Ne var ki, EGCG hücre boyutlarını azaltarak anti-hipertrofik bir etkinlik göstermesine karşın kardiyak kasılabilirlik üzerine direkt olarak koruyucu bir etkinlik göstermemektedir. Hem normoglisemik hem de hiperglisemik hücrelerde EGCG'nin kontraktiletiyi azalttığı, bir diğer deyişle negatif inotropiye neden olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, gevşeyebilirlik (lusitropi) üzerine ise bir etkisi bulunmamaktadır. EGCG'nin gözlenen bu negatif inotropik etkisinin kalpteki beta adrenoseptör alttıpleri ya da iyon kanalları gibi çeşitli hedefler üzerinden direkt olarak mı ya da daha önceki çalışmalarla gösterilen antioksidan etkinliğinin bir sonucu olarak indirekt olarak mı gerçekleştiğinin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



**Şekil 1.** Hücrelerin dinlenme uzunluğu (A), elektriksel olarak uyarılan hücrelerin maksimum kısalma boyutu (B), kısalma hızı (C), uzama hızı (D) ve uzamanın % 90'ına inmesi için gerekli süreye (TR<sub>90</sub>) (E) ait bar grafikleri. NG, normoglisemik (5.5 mmol/L); HG, hiperglisemik (HG - 25.5 mmol/L); NG+EGCG, EGCG ile inkübe edilen normoglisemik; HG+EGCG, EGCG ile inkübe edilen hiperglisemik hücreler. \*, p<0.05, NG'ye göre anlamlılık; \*\*, p<0.01, NG'ye göre anlamlılık; ###, p<0.001, NG+EGCG'ye göre anlamlılık.

## TEŞEKKÜR

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından desteklenmektedir (17B0237003).

## KAYNAKLAR

1. Bell, D.S. (2003). Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 26(10),2949-51.
2. Bacanlı, M., Taner, G., Basaran, A.A., Basaran, N. (2015). Bitkisel Kaynaklı Fenolik Yapıdaki Bileşikler ve Sağlığa Yararlı Etkileri Türkiye Klinikleri. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (1), 9-16.
3. Dauchet, L., Amouyel, P., Dallongeville, J. (2005). Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* ,65, 1193–1197.
4. Hu, F.B., Willett, W.C. (2002). Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 288, 2569–2578.
5. Scalbert, A., Johnson, I.T., Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1 Suppl.), 215S–217S.
6. Collins, A.R. (2005) Assays for oxidative stress and antioxidant status: applications to research into the biological effectiveness of polyphenols. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1 Suppl.): 261S-267S.
7. Yamagata, K., Tagami, M., Yamori, Y. (2015). Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition*, 31(1), 28-37.
8. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Azizi, F. (2013). Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: A review. *Journal Diabetes Metabolic Disorders*, 12, 43.
9. Bacanlı, M., Goktas, H.G., Basaran, A.N., Arı, N., Basaran, A.A. (2016). Beneficial Effects of Commonly Used Phytochemicals in Diabetes Mellitus. *Acta Pharmaceutica Scientia*, 54(1), 9-20
10. Hajiaghaalipour, F., Khalilpourfarshbafi, M., Arya, A. (2015). Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Biological Sciences*, 11, 508–24.
11. Lorenz, M., Hellige, N., Rieder, P., Kinkel, H.T., Trimpert, C., Staudt, A., Felix, S.B., Baumann, G., Stangl, K., Stangl, V. (2008). Positive inotropic effects of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) involve activation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchangers. *European Journal of Heart Failure*, 10(5), 439-45.
12. Bao, L., Lu, F., Chen, H., Min, Q., Chen, X., Song, Y., Zhao, B., Bu, H., Sun, H. (2015). High concentration of epigallocatechin-3-gallate increased the incidences of arrhythmia and diastolic dysfunction via  $\beta$ 2-adrenoceptor. *Journal of Food Science*, 80(3), T659-63.

13. Wu, Y., Xia, Z.Y., Zhao, B., Leng, Y., Dou, J., Meng, Q.T., Lei, S.Q., Chen, Z.Z., Zhu, J. (2017). (-)-Epigallocatechin-3-gallate attenuates myocardial injury induced by ischemia/reperfusion in diabetic rats and in H9c2 cells under hyperglycemic conditions. *International Journal of Molecular Medicine*, 40(2), 389-399.



## GEBELİKTE MİGREN TEDAVİSİNDE BAZI FİTOTERAPÖTİK ÜRÜNLERİN GÜVENLİLİĞİ

### SAFETY OF SOME PHYTOTHERAPEUTIC PRODUCTS AT MIGRAINE THERAPY IN PREGNANCY

Elif ŞAHİN<sup>1,\*</sup>, Fatma GENÇ<sup>2</sup>, Elif Nur SOLMAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Genel Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul

#### ÖZ

**Amaç:** Bu derlemede migren tedavisinde kullanılan fitoterapötik ürünler ve bu ürünlerin gebelik döneminde güvenilirlikleri değerlendirilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Migren yaşam kalitesi ve iş kaybında önemli düşüşlere yol açan primer bir baş ağrısı bozukluğudur. Gebelik döneminde migren ataklarında genellikle iyileşme gözlenirken bazı vakalarda ataklar devamlılık gösterebilir hatta daha da şiddetlenebilir. Bu durum anne ve bebek sağlığını olumsuz etkileyerek maternal ve neonatal sorunlara yol açabilir. Migrenin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok ilaç grubu ve fitoterapötik ürün migren tedavisinde kullanılmaktadır. İlaçların yan etki fazlalığı ve genellikle gebelikte kullanılmamaları nedeniyle migren hastalarının ve gebelerin alternatif olarak fitoterapötiklere yönelmeleri olası bir durumdur. Modern tıpta kullanılan ilaçlarda olduğu gibi bitkisel drogların da istenmeyen etkileri olabilir. Hamilelikte bitkisel ürünler kullanılmadan önce bitkinin emenagog, abortif etkinliği ve doğum defektlerine yol açıp açmadığı hakkında konunun uzmanına danışılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, tedavi, fitoterapötik ürün, gebelik

#### ABSTRACT

**Objective:** At this review evaluates the phytotherapeutic products used at migraine therapy and safety of these products in pregnancy.

**Result and Discussion:** Migraine is a primary source of headaches that diminishes quality of life and work. Although migraine attacks improve during pregnancy, certain cases show persistence and may even get worse. This may cause maternal and neonatal problems affecting the health of mother and baby during

\* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Elif ŞAHİN  
e-mail: elif.sahin@yeniuyuzuil.edu.tr

*pregnancy. Pathophysiology of migraines is not exactly known. Several medicine groups and phytotherapeutic medications are used to treat migraines. Due to the side effects of the medications, they are not used during pregnancy and pregnant women with migraines may possibly reach for phytotherapy. Herbal drugs may also have side effects like the drugs in modern medicine. Before using such herbs during pregnancy, an expert should be advised with their potential effects on emmenagogue, abortion and birth defects.*

**Keywords:** *Migraine, therapy, phytotherapeutic product, Pregnancy*

## GİRİŞ

Migren, epizodik baş ağrısı atakları ve fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma gibi semptomlarla eşlik eden, hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili ve toplumda sık rastlanan kronik nörolojik bir hastalıktır [1]. Gebelik sırasında ilaç kullanımı annenin ve fetüsün sağlığını ilgilendiren önemli bir durumdur [2]. Migren gebelik döneminde iyileşme gösterebilirken, bazı durumlarda ataklar devam edebilmekte, ya da şiddetlenebilmektedir [3]. Gebelik döneminde ilaç alımı zararlı olabileceği gibi alınması gereken ilacın zararlı olma ihtimaline karşı alınmaması da anne için sorun yaratabilir [4].

Teratojenik etki şekillerinin meydana gelmesinde gebelik dönemindeki embriyonel gelişme evrelerinin büyük önemi vardır. Gebeliğin birinci trimesterinde embriyogenezis ve organogenezis başlar ve gelişir. Birinci trimestri, ilacın zararlı etkileri bakımından en tehlikeli dönemdir. İkinci trimesterde santral sinir sistemi, gözler, kulaklar, dış genital organlar gelişimi dışında organogenezis de büyük ölçüde tamamlanmış olur. Bu dönemde teratojenler major morfolojik anomalilere düşük oranda sebebiyet verirken fetal ve neonatal işlev bozukluklarına daha çok neden olur. Üçüncü trimesterde fetüsün ilacın zararlı etkilere olan hassasiyeti azalmıştır. Bu dönemde özellikle ilacın zararlı etkileri ile fetüsün santral sinir sisteminde, dış genital organda, göz ve işitme fonksiyonlarında zayıf anomaliler meydana gelebilir [4].

Gebelik süresince migren ağrısı çeken gebe kadınlarda iskemik inme riski ve preeklampsi riskinin arttığı gözlenmiştir. Preeklampsi riskindeki artış nedeninin anormal vazoaktivite, trombosit aktivasyonu ve endotel yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelikte migrenin preterm doğumu ve prenatal dönemdeki yenidoğan kayıplarında artışa neden olduğu da bilinmektedir. Maternal migrene preeklampsi eşlik ettiği durumlarda yenidoğanda serebral palsi olma ihtimalinde artış gözlenmiş ve gebelik döneminde ilaç alınmamasının bebek için de sorun yaratabileceği görülmüştür [3,5].

### Gebelikte Migren Tedavisinde İlaç Kullanımı

Gebelik sırasında ilaç alımı, anne ve bebek sağlığı açısından çok önemlidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalının 2006 yılında "gebelikte ilaç kullanımı" ile ilgili yaptığı bir çalışma sonucunda migrende kullanılan birçok ilacı migrenli gebelerin hamilelik esnasında da kullandığı görülmüştür [2].



Amerikan Gıda ve İlaç Dairesine göre; Parasetamol (asetaminofen) standart dozlarda gebeliğin bütün trimesterlerinde kullanılabilir ve herhangi bir teratojenik etkisi bulunmamaktadır [3]. Ancak parasetamol aşırı dozlarda kullanıldığında plasentadan geçerek maternal hepatoksisiteye sebebiyet verebilir [6]. Aspirinin gebelik sırasında kullanılması insanlarda değişik malformasyonlara, hayvanlarda malformasyonlara ve nöral tüp defektine neden olabilir. Salisilatların ikinci veya üçüncü trimesterde alımında ise uzamış doğum, kanama, hemostaz değişiklikleri meydana gelebilir [7].

Bunun dışında, NSAİİ'lerin, serotonin reseptör agonistlerin, ergotamin türevlerinin, *Beta*-blokerlerin, anti epileptiklerin, trisiklik antidepresanların, antiemetiklerin ve kalsiyum kanal blokerlerin kullanımında *Ductus arteriosus*'ta meydana gelen kasılma ve erken kapanmalar, fetüs ölümü, yeni doğanda pulmoner hipertansiyon ve düşük malformasyon, uterotonik etki, doğum defektleri ve vazokonstriksiyon, doğum kusurları, bradikardi, gelişme geriliği, hipoglisemi, göz, kulak, parmak, yarı dudak gibi organ anomaliler (fötal anomaliler) görülebildiği için hamilelikte kullanımı kontrendikedir [4,5,7-15].

### **Migrende Fitoterapötik Ürün Kullanımı**

Modern tıbbın gelişiminden önceki dönemlerde halk arasında baş ağrısı ve migren semptomlarının tedavisi için çeşitli bitkisel droglar kullanılmıştır. Bu drogların tamamının bilimsel etkinliği net olarak kanıtlanmış olmamakla beraber pek çok bitki hızla modern tıpta tedavide yerini almıştır. Günümüzde de migren hastalarının çoğu medikal tedavi yerine ya da medikal tedaviye ek olarak geleneksel ilaçlar ve/veya gevşeme teknikleri, bitkisel ilaçlar gibi alternatif yöntemleri tercih etmektedir [16].

Halk arasında migren tedavisi amacıyla *Angelica sylvestris* L. (Adi melek otu), *Melissa officinalis* L. (oğul otu, melisa), *Fraxinus excelsior* L. (dişbudak), *Verbascum armeneum* Boiss. & Kotschy (sığır kuyruğu), *Centaurea armena* Boiss. (peygamber çiçeği), *Origanum majorana* L. (mercanköşk), *Laurus nobilis* L. (defne), *Veronica gentianoides* vahl.(yavşan otu) gibi bitkilerin çeşitli kısımlarının (kök, tohum, meyve, yaprak, kabuk, odun kısmı, dal, çiçek gibi) demleme yöntemiyle çayının kullanıldığı; *Pontilla anserina* L. (aslan keçesi)'nin ise tüm kısımlarının dekoksasyon yöntemi ile kullanıldığı etnobotanik araştırmalarda belirtilmiştir [17-23].

Bunların dışında *Coffea arabica* L. (kahve), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (çay), *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl. (kola), *Theobroma cacao* L.(kakao), *Paullina cupana* Mart.(guarana), *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil (mate) gibi bitkilerin içeriğindeki kafeinin baş ağrısının da türüne bağlı olarak %40'a varan oranda analjezik ilaçların etkinliğini artırdığı bilinmektedir. Bu, parasetamol gibi bazı analjeziklerin kafein ile kombine edilmesinin de nedenidir [24].

Bununla beraber üzerlerinde klinik araştırmaların yapıldığı bitkiler de bulunmaktadır. Aşağıda bu bitkiler ve çalışma sonuçları hakkında bilgiler özetlenmiştir.

***Tanacetum parthenium* (L.) Sch. Bip (Feverfew, Gümüşdüğme)**

Asteraceae familyasına ait olan Gümüşdüğme (Feverfew) bitkisi, 15-60 cm boylarında tek yıllık bir çalıdır. Seskiterpen laktonlar (SLs) bu familyadaki bitkilerin aktif sekonder metabolitleridir. Papatyaya olan benzerliğinden dolayı sıklıkla papatyayla karıştırılan *T. partheniumun* bileşiminde bulunan en önemli seskiterpen de partenolit'tir (seskiterpenlerin %85'i). Migren tedavisi açısından önemi olan partenolit, bitkinin kök ve yaprak kısmında %1 ile %3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur [24,25].

Antienflamatuvar, kemoterapötik, sitotoksik etkileri olan *T. parthenium* en fazla profilaktik amaçla migren tedavisinde kullanılır. *T. parthenium* ekstresinin trombositlerden ve ayrıca polimorfnükleer lökositlerden de serotonin (5-HT) sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. [26]. Migren tipi baş ağrılarında bu etkisine ek olarak vasküler düz kas spazmını azaltması ve prostaglandin sentezini inhibe etmesinin de etkili olabileceği düşünülmektedir [25,27].

Jonhson ve ark. tarafından 17 hastada yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada *T. parthenium*'un migrenin profilaktik tedavideki etkisi incelenmiştir. Hastalardan 8'i dondurularak kurutulmuş gümüşdüğme tozu içeren kapsülleri, 9 tanesi ise plasebo almıştır. Plasebo grubunda baş ağrısının şiddetinde ve sıklığında ve ayrıca bulantı ve kusmada artış gözlenirken gümüşdüğme kapsüllerini alan hastalarda semptomlarda ve ağrı şiddetinde artış gözlenmemiş ve profilaktik olarak gümüşdüğmenin migren ataklarını önlediği sonucuna varılmıştır [28]. Bununla beraber 147 hastada çok merkezli çift kör plasebo kontrollü randomize yapılan çalışmada *T. parthenium* alan ve almayan hastaların migren atak sayısı, şiddeti ve migrenli gün sayısı açısından farkı olmadığı görülmüştür [29]. Yapılan araştırmaların sonuçlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise olumlu ve anlamlı verilere ulaşan araştırmaların örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu, örneklem sayısının yeterli olduğu çalışmalarda ise anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir [30].

***Zingiber officinalis* Roscoe (Ginger, Zencefil)**

Zingiberaceae familyasına ait olan zencefilin klinik veriler tarafından da desteklenen kullanımı bulantı profilaksisi (ameliyat sonrası bulantı, gebelikte kusma ve deniz tutması ile ilişkili kusma), farmakope ve geleneksel tıp sistemleri tarafından tanımlanan kullanımları ise dispepsi, gaz, kolik, kusma, ishal, spazmlar ve diğer mide şikâyetleridir. Ayrıca toz olarak iştah açmak için, soğuk algınlığı ve grip tedavisinde, migren ve baş ağrısında, antienflamatuvar etkisiyle de romatizma ve kas bozuklukları tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir [13]. Kullanılan kısmı *Zingiberis rhizoma* olarak adlandırılan kökleridir [24]. Seskiterpen, monoterpenikaldehit, alkoller, linalol, geraniol, nerol, zingiberen,  $\beta$ -seskifellandren,  $\beta$ -bisabolen,  $\alpha$ -farnesen, kurkumen, gingerol ve şogaoller içeren zencefilin biyolojik aktivitesi özellikle içeriğindeki gingerollerden kaynaklanmaktadır [13]. İçeriğindeki

maddeler güçlü prostaglandin sentezi inhibitörüdür ayrıca insanlarda kullanımı sonrasında tromboksan oluşumunu ve platelet agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir [13,31].

### ***Hypericum perforatum* L. (St john's wort, Sarı kantaron)**

Hypericaceae ailesi üyesi olan sarı kantaron, Kuzey Anadolu'da yaygın olarak yetişir. Tıbbi amaçla kullanılacak olan *H. perforatum* Temmuz ve Ağustos aylarında toplanmalı ve hemen kurutulmalıdır. Bu amaçla toprak üstü kısmı kullanılır. Antidepresan etkinliği bulunmaktadır [24]. Postsinaptik reseptörler ile seratonin alımını inhibe eder ve dopaminin etkinliğini artırır. *H. perforatum* 'un nitrik oksitin vazodilatasyon yapıcı etkisinden kaynaklanan baş ağrısını, aşırı hassasiyeti, meningeal aktivasyonu önlediği görülmüştür. *H. perforatum* ekstresi migren tedavisi açısından yenilikçi bir bakış açısı olabilir [14].

### ***Lavandula officinalis* Chaix(Lavander, Lavanta)**

Lamiaceae familyasına ait olan lavanta uçucu yağ (%1-3), saponin, şeker, kumarin türevleri, flavonoit, sterol, tanen içerir. Taze ve kurutulmuş çiçekleri, uçucu yağı tedavide kullanılır [10,24]. *L. officinalis* uçucu yağı anksiyolitik, ruh durumu düzeltici, sedatif, spazmolitik, antihipertansif, antimikrobiyal, analjezik ve yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Migren ataklarında ve sinir sistemi üzerinde etkilidir. Yapılan bir çalışmada *L. officinalis* uçucu yağının inhalasyon yoluyla migren tedavisinde kullanımı incelenmiştir. Migren tanısı kesinleşmiş 47 hastada yapılan çalışmada kontrol ve lavanta uygulanan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [32].

### ***Sapindus trifolatus* Turcz.**

Sapindaceae familyasına ait Güney Hindistan'da yetişen orta boyda bir ağaçtır [33]. Perikarpi yüksek miktarda hederagenin glikozitlerinden olan saponin, şeker ve çok sayıda tedavi edici madde ihtiva eder. *Bitkinin* tonik, emetik, astrenjan, antispermatojenik, antiromatik, analjezik etkileri olduğu görülmüştür [24]. Alternatif kaynaklara göre de migren profilaksisinde büyük önem kazanmıştır. Bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. *S. trifolatus* ile ilgili yapılan çalışmalarda, migren profilaksisinde aracı role sahip olduğu gösterilen 5 HT<sub>2B</sub> reseptörleri ile plateletlerden serotonin salınımını önleyerek profilaktik antimigren etkisinin olduğu saptanmıştır [34].

### ***Petasites hybridus* (L.) P. Gaertn., B. Mey. et Scherb. (Butterbur, Kel Otu, Veba Otu)**

Asteraceae familyasına ait olan bitki, çok yıllık bir çalıktır [24,35]. Rizom ve yapraklardan hazırlanan ekstreleri mevcuttur. Bitki içeriğinde seskiterpenler (petasin ve izopetasin), uçucu yağlar, flavonoitler, tanenler bulunmaktadır. Seskiterpenler antispazmodik ve antienflamatuvar etkiden sorumludur. Migren baş ağrısı, astım, bronşit, gastrointestinal problemlerde kullanılmaktadır [35].

Uluslararası baş ağrısı derneğinin migren kriterlerine uyan 245 migren hastasında standart ekstresi profilaksi değerlendirmesi amacıyla incelenmiş ve *ekstre* ile tedavi edilen grupta migren atak sıklığının yüzdesinde azalma olduğu saptanmıştır. Dört aylık tedavi sürecinde günde iki kez 75 mg ekstre alan hastalarda migren atak sıklığında %48 azalma, günde iki kez 50 mg ekstre alan hastalarda migren atak sıklığında %36 azalma görülmüştür [36].

### ***Ginkgo biloba* L. (Japon Eriği)**

Ginkgoaceae ailesine ait olan bitki, flavonoidler, di- ve tri-glikozitler, flavonoller, kemferol, kersetin, kumarik asit esterleri, ginkgolitler (diterpenler) ve seskiterpen laktonlar içerir. Tedavide yaprakları kullanılır [13]. Yapraklarındaki bileşenlerin vazodilatör ve dolaşım uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca bitki ekstresindeki ginkgolitler platelet aktive edici faktörü (PAF) de inhibe eder. Son zamanlardaki araştırmalar platelet aktive edici faktörün migren tipi baş ağrılarında etkili olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile *Ginkgo biloba* aracılığı ile PAF'ün inhibe edilmesinin migrenin profilaktik tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir [24].

European Medicines Agency (EMA- Avrupa İlaç Ajansı)'da *Ginkgo biloba*'nın migren tedavisi amacıyla kullanımına ilişkin bir endikasyon bulunmamakla birlikte etkinliğinin incelendiği çok merkezli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde ginkgolit B içeren ekstresi Uluslararası Baş ağrısı Derneğinin migren kriterlerine uygun 50 kadın üzerinde 6 ay süresince değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ginkgolit B'nin migren aurası ve süresini azalttığı görülmüştür [37].

### ***Mentha piperita* L. (Nane, İngiliz nanesi)**

Lamiaceae familyasına ait olan bitkinin yaprakları ve uçucu yağı drog olarak kullanılır. Bileşiminde uçucu yağ, flavon, rosmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit ve tanen bulunur. Uçucu yağı, *Menthae piperitae oleum* mentol bakımından zengindir [24]. Uçucu yağı oral yol ile alındığında spazm, mide ağrısı, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sorunların tedavisinde kullanılırken, masaj yapılarak şakaklara uygulandığında gerilim tipi baş ağrısına iyi gelir [38,39]. Elektromiyografi (EMG) aktivitesinde alna yapılan uygulamalar ile, cildin kılcal damarlarındaki kan akışında belirgin bir artış ile *M temporalis* dalgasında önemli ölçüde azalma görüldüğü bildirilmiştir [39].

### **Gebelikte Migren Tedavisi Amacıyla Fitoterapötik Ürünlerin Kullanımı ve Güvenliliği**

Migrenin yaşam kalitesini ciddi düzeyde düşürebilen bir hastalık olması ve tedavide kullanılan ilaçların gebelik döneminde oluşturabilecekleri yan etkiler göz önüne alındığında migren hastalarının gebelik döneminde alternatif yöntemlere ve bu amaçla fitoterapötiklere yönelmeleri sık rastlanan bir durumdur.

Ancak ilaçlarda olduğu gibi bitkisel drogların da istenmeyen etkileri olabilir ve bu durum gebelik döneminde sadece anne için değil bebek açısından da önemlidir. Migren tedavisi amacıyla halk arasında kullanıldığı belirtilen bitkiler ile klinik araştırmaların yapıldığı bitkilerin gebelik dönemdeki güvenilirliklerine ilişkin literatür taramalarının sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

*Tanacetum parthenium* (gümüşdüğme)'un halk arasında menstürasyonun düzenlenmesi (emenagog) ve düşüğe sebep olması amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir. Bu etkinin bitkinin içeriğine bağlı oluşan uterotonik etki ile olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü de gebelik döneminde kullanımını kontrendike olarak bildirmiştir [27,40,41]. Gebelik döneminde kontrendike olarak bilinen gümüşdüğme ile deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmada maternal ve embriyonik toksik etkileri indüklediği de gösterilmiştir [40,42]. Bu nedenle de gebelik döneminde kullanılmaması gerekmektedir.

*Zingiber officinalis* (zencefil) ile ilgili güvenilir olduğunu bildiren kaynaklar kadar düşük yapıcı, emenagog ve mutajenik etkisinin olduğunu belirten kaynaklar da vardır [41,43,44]. Prospektif çalışmalar da gebelik süreci ve sonrasında bebeklerde yan etki insidansının yüksek bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak tedavi/uygulama süresinin kısıllığı ve prospektif çalışmalarda az sayıda hastanın yer almış olması düşünüldüğünde gebelik döneminde kullanımı tercih edilmemelidir [27,45].

Birçok etkisi nedeniyle halk arasında sıklıkla kullanılan *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) ile ilgili gebelik döneminde herhangi bir majör malformasyon oluşturmadığını bildiren prospektif bir çalışma olmakla birlikte düşüğe sebebiyet verdiğini, emenagog etkisi olduğunu ve düşük doğum ağırlığına sebebiyet verdiğini bildiren yayınlar da vardır [27, 41, 44, 46]. Dolayısıyla insanlar için potansiyel risklerinin bilinmemesi ve yeterli klinik veri bulunmaması nedeniyle gebelik döneminde kullanımı önerilmez [46].

Çok çeşitli etkileri olan *Lavandula officinalis* (lavanta) 'in halk arasında istenmeyen gebeliklerde emenagog etkisine bağlı olarak düşük amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir. Bu etkiler, uterus stimulanı olmasından kaynaklanır. Hem uterus stimulanı olması hem de gebelik dönemine ait etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmaması nedeniyle, özellikle de uçucu yağlarının, gebelikte ve de yüksek dozlarda kullanılması önerilmez [47].

*Sapindus trifoliatus* geleneksel Hindistan tıbbında antiimplantasyon etkisi nedeniyle kontraseptif amaçla kullanılan spermisit etkili bir bitkidir [ 27]. Meyvelerinden elde edilen ekstre ile deney hayvanlarında yapılan çalışmada fetal implantasyonu inhibe ettiğini ayrıca antizigotik, blastositotoksik etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. Dolayısı ile halk arasında özellikle de post-koital dönemde gebeliği sonlandırmak amacıyla kullanıldığı bildirilen ve deneysel olarak da etkileri gösterilen bu bitkinin gebelik sürecinde migren ağrısını gidermek amacıyla kullanılmaması gerekir [48].

*Petasides hybridus* (veba otu)'un gebelikte kullanımı ile ilgili bazı olgu sunumlarında santral ve hepatik venlerin tıkanması ile oluşan veno-oklitif hasar nedeni ile yeni doğan ölümü görüldüğü

bildirilmiştir. Ekstresi içinde bulunan piroлизidin alkoloitleri ile bağlantılı emenagog, hepatotoksik, genotoksik ve karsinojenik etkiler oluşabilmesi nedeniyle gebelik dönemi sürecinde kontrendike olarak bildirilmiştir [41,44,49].

*Ginkgo* yapraklarının antiplatelet aktivesi nedeniyle kanama süresini uzatabileceği bilinmektedir. Ayrıca bazı uzman görüşlerine göre *Ginkgo* yaprağı hormonal ve emenagog etkinliğe sahiptir. Bu nedenle güvenliliği kanıtlanana kadar, gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır [27, 50].

Gebeliğin erken döneminde *Mentha* (nane) yapraklarının dahilen kullanımından kaçınılmalıdır. Uçucu yağı emenagog olarak etki edebilir ve plasentayı geçer [41]. Gebe farelerde yapılan çalışmada *M. piperita* ekstresinin embriyonik dönemde devamlı kullanımında fetüste hiçbir teratojenik etki gözlenmemiştir. Fakat ekstre doğum ağırlığının azalmasına sebebiyet vermiştir. Bu nedenle hamilelerde organogenez aşamasında yüksek miktarda *M. piperita* ekstresi tüketiminden kaçınılması önerilir. Ekstrenin gebelikte kullanımına karar verebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [51, 52]. EMA raporlarına göre de çalışmaların/verilerin yetersizliği nedeniyle gebelik döneminde dahilen kullanımı önerilmez. Bununla birlikte araştırmalar haricen kullanımında nane uçucu yağının güvenilir olabileceği belirtilmiştir [52].

Tablo 1’de etnobotanik çalışmalara göre migren tedavisi amacıyla halk arasında çeşitli yöntemlerle kullanıldığı saptanan bitkilerin gebelik dönemindeki güvenlilikleri ile ilgili tarama sonuçları özetlenmiştir [44,53-57].

**Tablo 1.** Etnobotanik araştırmalarda migren tedavisi için kullanımı tespit edilen bitkilerin gebelik döneminde güvenlilikleri.

Bitki Adı	Gebelikte Kullanımı
<i>Angelica sylvestris</i> L. (Adi melek otu)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Melissa officinalis</i> L. (Oğul otu, melisa)	Tanımlanmış toksik etkisi bulunmamaktadır; ancak klinik araştırma bulunmadığı için kullanılmamalıdır.
<i>Fraxinus excelsior</i> L. (dişbudak)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Verbascum armeneum</i> (sığır kuyruğu)	<i>Verbascum</i> türleri ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Centaurea armena</i> Bolss (peygamber çiçeği)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.
<i>Origanum majorana</i> L. (mercanköşk)	<i>Origanum</i> türleri ile ilgili yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.

<i>Laurus nobilis</i> L. (defne)	Yeterli bilgi olmadığı için gebelik döneminde güvenliliği bilinmemektedir. Bu dönemde kullanımından kaçınılmalıdır.
<i>Veronica gentianoides</i> vahl.(yavşan otu)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.
<i>Pontilla anserina</i> L. (aslan keçesi)	Yeterli bilgi bulunmamaktadır.

## SONUÇ ve TARTIŞMA

Migren oldukça yaygın görülen ve kadınlarda daha sık rastlanan bir rahatsızlıktır [24]. Yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmakla birlikte gebelik dönemi içinde yaşandığında iskemik inme ve preeklampsi riskinin arttığı da gözlenmiştir [3]. Dolayısıyla hafif ataklar dinlenme, risk faktörlerini azaltma/ortadan kaldırma gibi yöntemler ile geçirilmeye çalışılsa da orta ve ağır ataklarda medikal bir destek gerekli olabilmektedir. Migrenin akut atak ve profilaktik tedavisinde kullanılan spesifik ve non spesifik ilaçlar bulunmakla birlikte [1], gebelik dönemi süresince kullanım sıklığına ve dozuna dikkat etmek koşuluyla güvenli olarak kabul edilen ilaç parasetamol (asetoaminofen)'dür [3].

Bu dönemde ilaç kullanımının yaratabileceği riskler göz önüne alındığında doğal olması sebebiyle halk arasında güvenli kabul edilen bitkisel ürünlerin kullanımının artması ayrıca önem taşımaktadır.

Eski dönemlerden buyana migren ağrısının tedavisi amacıyla halk arasında çeşitli yöntemlerle bitkiler kullanılmaktadır. Bilimsel açıdan bu bitkilerin bazıları, migren ağrısının tedavi edilmesi ve/veya önlenmesi amacıyla araştırılmış ve etkileri/etki mekanizmaları klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak gebelik dönemi söz konusu olduğunda etik açıdan araştırma ve çalışma yapmanın mümkün olmaması bu dönem için yeterli bilgi bulunmamasına yol açmaktadır. Bu noktada etnobotanik çalışmalar geçmişten günümüze uygulamaya yönelik değerli veriler sunmaktadır. Migren tedavisi için kullanılan bitkilerin bir kısmının aynı zamanda emenagog ve abortif etkilerinden dolayı halk arasında kullanıldığı kayıtlıdır. Bu etkileri çeşitli araştırmalar ile belirlenmiştir. Dolayısıyla gebelik döneminde kullanılmaları hem anne hem de bebek açısından oldukça risklidir.

Etnobotanik çalışmalarda ülkemizde migren tedavisi amacıyla kullanıldığı bildirilen *Angelica sylvestris*, *Melissa officinalis*, *Fraxinus excelsior*, *Verbascum armeneum*, *Centaurea armena*, *Origanum majorana*, *Laurus nobilis*, *Veronica gentianoides*, *Pontilla anserina* gibi bitkilerin gebelik dönemindeki güvenlilikleri ile ilgili ya bilgi bulunamamıştır ya da EMA gibi kurumların raporlarında yeterli bilgi ve araştırma bulunmadığı için gebelik döneminde kullanımından kaçınılmalı uyarısı bulunmaktadır [52,54].

Menstrüasyonu uyarıcı etkileri amacıyla geleneksel olarak kullanıldığı bildirilen *Tanacetum parthenium*, *Lavandula officinalis*, *Petasides hybridus* gibi bitkiler gebelik döneminde uterusu da kasılma ve uyarıma bağlı düşük riskine sebep olabileceği için kullanılmamalıdır. *Zingiber officinalis* (zencefil), *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba* ile ilgili olarak kanıtlanmış veri bulunmamasıyla birlikte gebelik dönemi için kullanımlarından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir [46,50,52,58]. Pakistan'ın Kuzey Batı Sınır Eyaleti'nin kuzey kırsallarında yaşayan kadınların doğum kontrolü sağlamak amacıyla hangi bitkileri kullanıldığının araştırıldığı bir çalışmada *Zingiber officinalis*'in düşüğü indüklemek için kullanıldığı belirtilmiştir [59]. *Mentha piperita* uçucu yağlarının emenagog etki oluşturması ve plasentayı geçebilmesi nedeniyle dahilen alımından kaçınılmalıdır. Buna karşılık haricen kullanımda nane uçucu yağının güvenilir olduğu belirtilmiştir.

Gebelerde klinik araştırma ve deneysel çalışma yapılmasının etik olmaması nedeniyle bitkilerin bu dönem süresince güvenilirlikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bununla birlikte bazı bitkilerin eski tarihlerden buyana halk arasında istenmeyen gebeliği sonlandırmak için kullanılmış olması etkilerinin ve mekanizmaların anlaşılması amacıyla araştırmalara yön vermiştir. Bu amaçla sınırlı sayıda bitki üzerinde yapılan araştırmalarda menstrüasyonu uyaran ve uterusu kasılmaya yol açan bitkiler hâlihazırda gebelik döneminde kontrendike olduğu belirtilen bitkilerdir. Yeterli bilgi bulunmayan bitkiler ile ilgili olarak yapılan taramada “abort” ile sonuçlanan bir olgu /vaka sunumuna rastlanmamıştır ancak düşük doğum ağırlığının bildirildiği yayınlar mevcuttur [44]. Bu nedenle bitkilerin herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı kanıtlanana kadar da özellikle de dahilen kullanılmamaları gerekmektedir.

Tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin artan popülaritesi ve “doğal” olmaları nedeniyle nispeten güvenli oldukları inancına rağmen, bu varsayımı destekleyecek çok az veri bulunmaktadır. Doğal olması nedeniyle halk arasında zararsız-güvenilir olarak görülen bitkilerin ciddi yan etkilerine vurgu yapan araştırmalar bulunmaktadır. Bu yan etkiler, bitkilerin doğrudan toksik etkileri, kirletici maddelerin etkileri ve ilaçlarla ve / veya diğer bitkilerle etkileşimleri de dahil olmak üzere birçok farklı mekanizma yoluyla meydana gelebilir. Yaş, fizyolojik (gebelik)/patolojik (karaciğer-böbrek fonksiyon yetmezliği gibi) durumlarda yan etkilerin ortaya çıkmasında önemli faktörlerdir.

Gebelik dönemi söz konusu olduğunda ilaçların yan etkileri üzerinden riskleri düşünüldüğünde aynı riskin bitkisel ürünlerde de söz konusu olabileceği unutulmamalıdır. Etki ve yan etkileri bakımından araştırmaları yapılmış ilaçlara alternatif olarak düşünülen bitkisel ürünlerin araştırmalarının yetersiz olması ciddi sorunlar yaratabilir.

Sonuç olarak, sağlık profesyonellerinin tavsiyesi dışında, gebelik sırasında bitki ve bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımı hem anne hem de bebek için ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, hamile kadınların migren ataklarını tedavi etmek ve önlemek amacıyla danışmanlık almadan bitki ve bitkisel ürünleri kullanılmamaları konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Ayrıca yıllardır halk arasında kullanılan



ama yeterli araştırma ve veri bulunmayan bu bitkiler ile yapılacak çalışmaların artması ile güvenli alternatiflerin ortaya konulacağı da açıktır.

## KAYNAKLAR

1. Şahin, E., Genç, F. (2018). Migren tedavisinde eczacının rolü. *Lectio Scientific*, 1(2), 8-20.
2. Olukman, M., Parlar, A., Orhan, E.C., Erol, A. (2006). Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deneyim. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 3(4), 255–261.
3. Caglayan, N., Yesiltepe-Oskay, U. (2015). Gebelikte migren: maternal ve neonatal sağlığa etkileri. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*, 31(1), 34–38.
4. Berkan, D. (1990). Gebelikte kullanılan ilaçların fetal ve neonatal zararları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 10(3), 173–177.
5. Fox, A.W., Diamond, M.L., Spierings, E.L.H. (2005). Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS Drugs*, 19(6), 465–481.
6. Şavlı, E. (2012). Paracetamol use in pregnancy. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29, 91–94.
7. Yıldız, A. (1992). Gebelikte ilaç kullanımı: Fötal toksisite ve teratojenite. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2(4), 227–238.
8. Gökçimen, A., Malas, M.A. (2003). Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisiteleri ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(3), 50–52.
9. Akyol, A., Erdemoğlu, K., Ertaş, M., Zarifoğlu, M., Dora, B., Göksan, B. (2011). Baş ağrısı tanı ve tedavi rehberi 2011 güncellenmiş şekli (10 Mart 2018). Erişim Adresi: [http://okm.omu.edu.tr/okmm/okm\\_files/upl/files/basagrisi.pdf](http://okm.omu.edu.tr/okmm/okm_files/upl/files/basagrisi.pdf)
10. Gürsoy, A., Ertaş, M. (2013). Migrende profilaktik tedavi. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*, 50(1), 30–35.
11. Silberstein, S.D. (2000). Migraine and Pregnancy. *Journal SOGC*, 700–707.
12. Milanlıoğlu, A., Tombul, T. (2013). Migren baş ağrısında ne yapmalıyız? (Vol. 20). Erişim Adresi: [https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD\\_20\\_1\\_40\\_47.pdf](https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD_20_1_40_47.pdf)
13. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2. (15 Nisan 2018). Erişim Adresi: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/>
14. Galeotti, N., Ghelardini, C. (2013). St. John's wort reversal of meningeal nociception: A natural therapeutic perspective for migraine pain. *Phytomedicine*, 20(10), 930–938.
15. Çetin, M. (2011). Gebelikte psikotrop ilaç kullanımı: bir güncelleme. *Clinical Psychopharmacology*, 21(2), 21.

16. Tracy-Stickler, K.W. (2016). Migraine herbal home remedies from around the world. Erişim Adresi: <https://www.healthline.com/health/migraine-herbal-home-remedies-from-around-the-world>
17. Korkmaz, M. (2014). Kelkit (Gümüşhane) aktarlarında satılan tıbbi bitkilerin etnobotanik özellikleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 18(3), 60-80.
18. Yapıcı, İ.Ü., Hoşgören, H., Saya, Ö. (2009). Kurtalan (Siirt) ilçesinin etnobotanik özellikleri. Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi, 12, 191–196.
19. Sarı, A.O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., Senol, S.G. (2010). Ege ve Güney Marmara Bölgelerinde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler. Anadolu Journal of AARI, 20(2), 1–21.
20. Akan, H., Korkut, M.M., Balos, M.M. (2008). An ethnobotanical study around Arat Mountain and its surroundings (Birecik, Şanlıurfa). Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi, 20(1), 67–81.
21. Saraç, D.U., Özkan, C., Akbulut, S. (2008). Ethnobotanic features of Rize/Turkey province. Biological Diversity and Conservation, 6(3), 57–66.
22. Güneş, F., Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. The cultivation of Turkey's geophytes and contributing new species or cultivars to the relevant endusties. Biological Diversity and Conservation, 4(1), 30–41.
23. Korkmaz, M., Fakir, H. (2009). Odun dışı bitkisel orman ürünlerine ilişkin nihai tüketici özelliklerinin belirlenmesi (Isparta iline yönelik bir araştırma). Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, A(2), 10–20.
24. Sungur, T. (2007). Migren tedavisinde kullanılan fitoteratötikler. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fitoterapi Programı, Ankara.
25. Arıkan, Ayyıldız, Z.T. (2013). Astım modeli oluşturulan farelerde partenolatan akciğer histolojisi üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi.
26. Pareek, A., Suthar, M., Rathore, G., Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. Pharmacognosy Reviews, 5(9), 103.
27. Mills, E., Duguo, J., Perri, D., Koren, G. (2006). Herbal medicines in pregnancy and lactation an evidence-based approach. London.
28. Johnson, E.S., Kadam, N.P., Hylands, D.M., Hylands, P.J. (1985). Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. British Medical Journal 291(6495), 569–573.
29. Pfaffenrath, V., Diener, H., Fischer, M., Friede, M., Henneicke-von Zepelin, H. (2002). the efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis-a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. Cephalalgia, 22(7), 523–532.

30. Wider, B., Pittler, M.H., Ernst, E. (2015). Feverfew for preventing migraine. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(4).
31. Mustafa, T., Srivastava, K.C. (1990). Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. Journal of Ethnopharmacology, 29(3), 267–273.
32. Sasannejad, P., Saeedi, M., Shoeibi, A., Gorji, A., Abbasi, M., Foroughipour, M. (2012). Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. European Neurology, 67(5), 288–291.
33. Yücel, Y. (2008). Migren Baş Ağrısında Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi, 35(4), 281–286.
34. Arulmozhi, D.K., Sridhar, N., Bodhankar, S.L., Veeranjanyulu, A., Arora, S.K. (2004). In vitro pharmacological investigations of *Sapindus trifoliatus* in various migraine targets. Journal of Ethnopharmacology, 95(2-3), 239–245.
35. Johnston, J. (2001). *Petasites hybridus* Monograph. Alternative Medicine Review, 6(2), 207–209.
36. Lipton, R.B., Göbel, H., Einhäupl, K.M., Wilks, K., Mauskop, A. (2004). *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology, 63(12), 2240–2244.
37. D’Andrea, G., Bussone, G., Allais, G., Aguggia, M., D’Onofrio, F., Maggio, M., Benedetto, C. (2009). Efficacy of Ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. Neurological Sciences, 30(S1), 121–124.
38. Shah, P.P., Mello, P.M.D. (2004). A Review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. Natural Product Radiance, 3(4), 214–221.
39. Wharf, C. (2008). Community Herbal Monograph on *Mentha X Piperita* L., Folium. Ema/Hpmpc, (September), 4–8.
40. Ernst, E., Pittler, M.H. (2000). The efficacy and safety of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): An update of a systematic review. Public Health Nutrition, 3(4 A), 509–514.
41. Ernst, E. (2002). Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 109(3), 227–235.
42. Yao, M., Ritchie, H.E., Brown-Woodman, P.D. (2006). A reproductive screening test of feverfew. Is a full reproductive study warranted? Reproductive Toxicology, 22(4), 688–693.
43. Shinde, P., Patil, P., Bairagi, V. (2012). Herbs in pregnancy and lactation: a review appraisal. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 3(9), 3001–3006.
44. Kennedy, D.A., Lupattelli, A., Koren, G., Nordeng, H. (2016). Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. BMC Complementary and Alternative Medicine, 16(1), 1–9.

45. EMA-HMPC. (2012). Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe rhizoma. EMA/HMPC/577856/2010, 44(March), 49.
46. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2009). Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., Herba (Well-established medicinal use), (November), 1–9. <https://doi.org/EMA/HMPC/101304/2008>
47. Basch, E., Foppa, I., Liebowitz, R., Nelson, J., Smith, M., Sollars, D., Smith, M. (2009). Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 4(2), 63-78.
48. Pal, R., Mukherjee, A., Saha, A. (2013). Exploring post-coital anti-fertility activity with toxicological and hormonal profiling of *Sapindus trifoliatus* Linn. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 53-60.
49. Chemical Information Review Document for Butterbur (*Petasites hybridus*, ext.) [CAS No. 90082-63-6] Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program. (2009). Erişim Adresi: <http://ntp.niehs.nih.gov/>
50. Dugoua, J.J., Mills, E., Perri, D., Koren, G. (2006). Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 13(3), 277-284.
51. Golalipour, M.J., Ghafari, S., Maleki, A., Kiani, M., Asadi, E., Farsi, M. (2011). Study of embryotoxicity of *Mentha piperita* L. during organogenesis in balb/c mice. *International Journal of Morphology*, 29(3), 862–867.
52. European Medicines Agency (17.06.2018) Erişim Adresi: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
53. Ravindran, P.N. (2017). *The Encyclopedia of Herbs and Spices - P N Ravindran - (2nd ed.)*. London: CABI. Erişim Adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=6pJNDwAAQBAJ&pg=PA46&lpg=PA46&dq=Angelica+sylvestris+L+pregnancy&source=bl&ots=L95WRpw1iR&sig=BsbPPoNzb7aOQnrQEOPOJqOauEw&hl=tr&sa=X&ved=2ahUKEwjMreW5grcAhWsApoKHRCZA2QQ6AEwCHoEC-AkQAQ#v=onepage&q=Angelica+sylvestris>
54. EMA-HMPC. (2012). Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium Final.
55. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2009). Community Herbal Monograph on *Hypericum perforatum* L., Herba (Well-established medicinal use), (November), 1–9. <https://doi.org/EMA/HMPC/101304/2008>
56. Romm, A. (2013). Zoë-Gardner, M.M. (Ed). *American Herbal Products Association's Botanical Safety Handbook, Second Edition*, New York: CRC Press.
57. Rouhi-Boroujeni, H., Khoddami, M., Khazraei, H.R., Dehkordi, E.B., Rafieian-Kopaei M. (2017). Supplement Issue: biological science hypolipidemic herbals with diuretic effects: A Systematic Review, 8(2), 21–28.

58. O'Hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., Kemper, K.(1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine*, 7, 523- 536.
59. Shah, G.M., Khan, M.A., Ahmad, M., Zafar, M., Khan, A.A. (2009). Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African Journal of Biotechnology*, 8(9), 1959-1964.



## OKSİDATİF STRES VE PARKINSON HASTALIĞI

### OXIDATIVE STRESS AND PARKINSON DISEASE

Selma Nergis ASLAN\*, Bensu KARAHALİL

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Parkinson Hastalığı (PH) beyinde dopaminerjik nöronların kaybıyla ilişkili kronik ve progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşlılık tüm nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi PH'nın oluşumunda da kanıtlanmış tek faktördür. Yaşlılıkta daha fazla tetiklenen oksidatif stresin dopaminerjik nörotoksiste oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu derlemede oksidatif stres ve PH arasındaki ilişki irdelenecektir.

**Gereç ve Yöntem:** PH ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin tespiti için yapılmış çalışmaların kapsamlı olarak derlenebilmesi için sağlık bilimleri alanındaki veri tabanları kullanılmıştır. Web of Science gibi temel atıf indekslerinde daha önce yayımlanmış makalelerden yararlanılmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Parkinson çok sayıda temel hücresel süreci etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Oksidatif stres genetik bütünlüğü tehdit eder ve PH'nın gelişimine katkı sağlar. Oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen hasar ürünlerinden kaçınmak ve bu çizgide koruyucu tedavi protokolü çizmek sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamı ve organizmayı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumak adına önemli bir strateji olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı (PH), oksidatif stres, reaktif oksijen türler (ROT), yaşlanma, nörodejeneratif hastalık

#### ABSTRACT

**Objective:** Parkinson's Disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disease in the brain associated with the loss of dopaminergic neurons. Old age is the only proven factor in the development of PD. It is thought that oxidative stress which is more triggered in old age plays a vital role in the formation of dopaminergic neurotoxicity. In this review, the relationship between oxidative stress and PD will be examined.

**Material and Method:** The databases in the health sciences field were used to compile the studies conducted to determine the relationship between PH and oxidative stress. Previously published articles such as Web of Science have been used.

\* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Selma Nergis Aslan  
e-mail: ecznergisaslan@gmail.com, phone: +903122023085

**Submitted/Gönderilme:** 13.01.2019 **Accepted/Kabul:** 24.01.2019

**Result and Discussion:** *Parkinson's is a neurodegenerative disease resulting from the complex interaction of genetic and environmental factors that affect on many basic cellular process. Oxidative stress threatens genetic integrity and contributes to the development of PH. Avoiding damage products due to oxidative stress and drawing a protective treatment protocol may be a crucial strategy for maintaining healthy brain function and protecting the organism from neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease.*

**Keywords:** *Parkinson's disease (PD) , oxidative stress, reactive oxygen species (ROS) , aging, neurodegenerative disease*

## GİRİŞ

Yaşlılık, zamana bağlı olarak organizmanın intrinsik morbidite ve mortalitesindeki artıştır. Saçların beyazlaması, cilt kırıışıklığı, katarakt, kanser, diyabet, immunolojik fonksiyon bozukluğu, osteoporoz ve vücuttaki genel küçülme, insanda yaşlanmaya eşlik eden belirtilerdir. Yaşa bağlı değişiklikler dokuda, organda, hücrede ve makromoleküler düzeyde meydana gelmektedir. Vücutta oluşan bu tür hasarların onarımı ise yavaşlamakta ve immün sistem tarafından tolere edilememektedir [1, 2].

Erken dönem ve hızlanmış yaşlanmaya sebep olan Werner, Bloom Sendromu, Hutchinson Guilford, Rothmund Thomson hastalığı gibi genetik hastalıkların nadiren görülmesi veya açlık, savaş gibi istisnai durumlar dışında bir organizmanın yaşam süresi genetik olarak bellidir. Pasifik somon balığının çiftleşmeden sonra hormonal olarak hızlıca yaşlanmaya uğraması gibi ender görülen örnekler dışında yaşlanma, insanların yaşam süresinin ortalama olarak tahmin edilebileceği universal bir gerçektir. Yaşlanma ile meydana gelen değişiklikler hastalıkların gelişmesini ve sonucunu etkilemektedir [1-4]. 20. yüzyılda dünyada ve ülkemizde bebek ölümlerinin azalması, tıp alanındaki yeni gelişmeler sonucunda bulunan tedavi yöntemleri, hijyen ve temizliğe verilen önemle enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması, beslenme ve sağlık hizmetlerinin gelişmesi gibi birçok faktör beklenen yaşam süresini artırmıştır. Bu ise yaşlılıkla ortaya çıkan hastalıkların gözlemlenmesine neden olmuş ve buna bağlı olarak da sağlık harcamalarının artmasıyla ülke ekonomisine yeni yükler getirmiştir.

Yaşlanmaya neden olan mekanizmalarla ilgili olası teoriler [3,4];

*1 Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri:* Canlılarda aerobik mekanizma enerji üretimi için son derece önemlidir. Bu mekanizma sırasındaki son elektron alıcı oksijendir. Oksijenin toksik etki göstermesi, süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojenperoksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ), singlet oksijen ( $O_2$ ), Ozon ve hipokloröz anyonu ( $HOCl$ ) gibi **Reaktif Oksijen Türleri (ROT)** nedeniyledir [4,5]. Aslında ROT'leri, belli bir seviyeye kadar fizyolojik fonksiyonları stimüle ettiği için, organizma bakımından önemlidir. Ancak kritik seviyeye ulaştıktan sonra ROT'ler hücre fonksiyonları için tehlikeli forma gelirler. Bu nedenle ROT'lerinin biyolojik sisteme etkisini hormetik eğri ile tanımlamak mümkündür. ROT'lerinin hücrenin tolere edebileceği seviyeden fazla olması, DNA, RNA ve proteinler gibi makromoleküllerde oksidatif değişikliğe sebep olur ki buna oksidatif stres denilmektedir [4].

*2 Telomer kısalması:* Telomerlerin uzunluğu üzerine yaşlanmanın ve ölümün çaresi olabileceği şeklinde birçok tartışma yapılmış olsa da fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu tartışmaları sonlandırmıştır. Farelerin telomerleri insanlardan uzun olmasına rağmen bilindiği gibi insan ömrü farelerden 30 kat daha fazladır [1].

Yaşlanmanın en çok etkilediği organlardan birisi oksidatif strese duyarlılığından dolayı beyindir. Çünkü ROT'ler beyindeki nöronal prekürsör hücrelerinde diğer hücrelerden dört kat daha fazla bulunurlar. Beyin kan-beyin bariyeri tarafından iyi korunmasına rağmen bu tür ajanlara karşı korunma sağlayamaz. Bu nedenle oksidatif stress ve Alzheimer, Parkinson, İnme, Huntington hastalığı, Nieman Pick hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklar ile oksidatif stres arasında yakın bir ilişki vardır [4]. Yaşlanan dünyada, bu yaşlanmayla birlikte kronik ve nörodejeneratif hastalıkların, yetersizliklerin meydana gelme oranı ve sağlık sektöründeki tedavi harcamaları da artmıştır. Bu durum karşısında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tahminine göre nörodejeneratif hasta sayısının 2040 yılında 70 milyonu, 2050 yılında da 106 milyonu aşacağı ve böylece yaşlılar için yapılan sağlık harcamalarının %50'lere ulaşacağı tahmin edilmektedir [3].

## **PARKİNSON HASTALIĞI**

Parkinson Hastalığı (PH) dünyada Alzheimer'dan sonra 2. en yaygın hastalık olan, titreme, bradikinezi ve postüral instabilite gibi karakteristik motor semptomlarına neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. 65 yaş üstü yetişkinlerin yaklaşık % 1 ile %2'sini, 80 yaş üstü yetişkinlerin ise % 4'ünü etkilemektedir. Amerika'da her yıl 60.000 kişiye hastalık teşhisi konulmaktadır [6].

Artan yaşam süresi, Parkinsonlu hastaların sayısının da artacağını düşündürmekte ve 2030 yılına ulaşıldığında bu sayının %50'den daha fazla artmış olacağı beklentisini doğurmaktadır [6,7]. Erkekler kadınlardan, Avrupalılar da Afrikan Amerikalı ve Asyalılardan daha fazla Parkinson'dan etkilenmektedirler [7].

### **Etiyoloji / Patofizyoloji ve Klinik Belirtiler:**

Parkinson beyin sapındaki substantia nigra pars compacta (Snpcc)'de bulunan dopamin salgılayan hücrelerin nöronal dejenerasyonu sonucu oluşmaktadır. Dopamin insanlarda ve hayvanlarda beyne ait birçok fonksiyonun yerine getirilmesinde öneme sahip bir nörotransmitterdir. Parkinsonda santral, otonomik ve periferik sinir sisteminde Lewy cisimcikleri olarak bilinen  $\alpha$ -sinüklein proteinlerinin de birikimi söz konusudur. Lewy cisimcikleri, ilgili sinir hücrelerini ve sinir hücresi bağlantılarını yok ederler ve nörotransmitterlerin alışverişini durdurmaktadırlar. Bu nedenle bu hatlarda artık bilgiler iletilemez ve hareket ve dikkat kontrolü gibi fonksiyonlarda (rigid limb, eklemlerde sertlik; istirahat tremoru, kas titremeleri; bradikinezi, hareketlerin yavaşlaması; ardından akinezi, hareketsizlik ve dik duramama gibi) bozukluklar meydana gelmektedir: Yürüme hafif öne eğik, ayakları sürüyerek ve küçük



adımlarla gerçekleşir, mimikler sert ve ifadesiz görünür, ses monoton ve kısıktır. Hafif kognitif fonksiyon bozuklukları, psikolojik bozukluklar ve depresyon Parkinson hastalığında sıklıkla görülmektedir [8,9].

**Tablo 1.** Parkinson Hastalığının Genel Semptom ve Belirtileri [10]

Motor Belirti/Semptomlar	Nonmotor Belirti/Semptomlar
Tremor	Sabit hareketsiz görünüş
Bradikinezi	Tekdüze duygulanım
Düşme	Aşırı salivasyon
Ayakları sürüyerek yürüme	Koku alamama
Kambur duruş	Depresyon/anksiyete
Diskinezi	Psikotik sendromlar
Kas sertliği	Uykunun bölünmesi
Donuk episod	Otonomik fonksiyon bozukluğu
Mikrofaşi	Kognitif bozukluklar
	Konstipasyon
	Disfaşi
	Azalmış ses seviyesi
	Telaffuzda zorlanma
	Açıklanamayan ağrılar
	İdrar tutamama

PH progresif aşamalı bir hastalıktır. Başlangıç evresi 1-5 yıl sürer ve ilaçla motor hareketler kontrol altına alınabilir. Orta evre olan 5-10 yıl arasında on-off dalgalanmaları, wearing off gözlemlenir. Yaklaşık 17 yıl sonra hastaların % 80'inde yürümeye donukluk, düşme ve %50'sinde boğulma durumu görülür. Geç evrede ilaç rezistansı önemli bir sorundur. Demans da geç evre işaretidir ve hastalığın 10 yılını dolduranların % 60'ında, 20 yıllık geçmişi olanların % 83'ünde görülmektedir [10].

### Teşhis ve Tedavi:

Parkinsonun teşhisi klinik belirtiler ve semptomlara dayanır. Dopamin ilaçlarının (dopamin agonistleri ve L- dopa) verilmesiyle oluşan cevabın gözlenmesi en yaygın kullanılan teşhis yöntemidir. Teşhiste manyetik rezonans (MR) ya da tomografik yöntemlerin kullanılması fayda sağlamaz.

Parkinson için halen kesin tedavi şekli yoktur. Tedavide amaç semptomatik ve diskineziyi en aza indirmektir. Tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Parkinson Hastalığında Yaygın Olarak Kullanılan İlaçlar [11]

İlaç:	Kullanım Amacı:	Oluşabilecek Yan Etkiler
levodopa-karbidopa levodopa-benserazid	günlük hayatın enstrümental aktivitelerini yapabilme yeteneğini uzatır, bu aktiviteleri kontrol edememeye karşı en etkin ilaçtır	bulantı, diskinezi, distoni, konfüzyon, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, psikotik belirtiler
dopamin agonistleri bromokriptin	motor semptomlar	bulantı, hipotansiyon, bacak ödemi, canlı rüyalar,

pramipeksol ropinirole rotigotindir apomorfin (enjekte edilebilir) monoamin oksidaz inhibitörleri B selegilin rasagiline	erken hafif semptomlarda, bütün motorlu bozukluğu semptomlarında en yaygın kullanılan yardımcı ilaç	impuls kontrol bozukluğu, halüsinasyonlar (özellikle yaşlılarda), uyku hali ve uykuda ani saldırı selegilin: Uyarıcı etkisi, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon ve levodopanin yan etkilerinin şiddetlenmesi rasagiline: Baş ağrısı, eklem ağrısı, dispepsi, depresyon, grip benzeri sendrom, levodopa yan etkilerin şiddetlenmesi ve kabızlık serotonin sendromu
katekol-O-metil transferaz inhibitörleri (COMTIs) entakapon tolkapon antikolinerjik Benzotropin Trihexyphenidyl beta blokör propranolol antipsikotik klozapin	erken hafif semptomlarda, bütün motorlu bozukluğu semptomlarında en yaygın kullanılan yardımcı ilaç	koyu renkli idrar, alevlenme levodopa yan etkiler, ishal ve hepatotoksisite
antiviral amantadin	tremor  tremor  tremor, diskinezi  yürüme bozukluğu, diskinezi	Halüsinasyonlar, bulantı, ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar atamama ve kabızlık yorgunluk, baş dönmesi ve depresyon agranülositoz, miyokardit, nöbetler, sedasyon ve ortostatik hipotansiyon halüsinasyonlar, konfüzyon, bulanık görme, ayak bileği ödemi, livedo retikularis???, bulantı, ağız kuruluğu ve kabızlık

*On-Off Durumu:* Parkinson semptomları tedaviyle kontrol altına alındığında hasta ve klinisyenler tarafından “ON” durumu diye adlandırılır. Semptomların ilaca rağmen kontrol edilememesi durumu ise “OFF” şeklinde adlandırılır. Parkinsonlu hastalar “on” ve “off” dalgalanmaları içindedir [10].

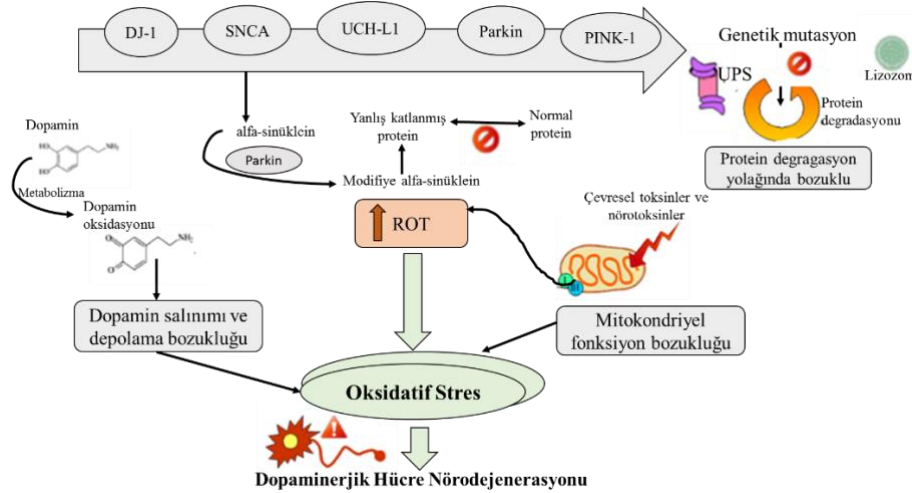
*Wearing Off:* Parkinsonlu hastalarda Levodopanin başlangıç dozuna cevap alınması ancak zamanla yetersiz kalmasıdır [12]. Levodopa parkinson tedavisinde en yüksek yararı sağlamasına rağmen etkinliğinin zamanla azalması nedeniyle klinisyenler tarafından en son tercih edilen seçenektir. Levodopa periferik yıkımının engellenmesi için karbidopa ile birlikte reçete edilir. *Levodopa ya da dopamin agonistleri etkinliğini kaybettiğinde;* etkinliğini artırmak için başka bir dopamin agonistinin

eklenmesi, içine levodopanın dozunu bölerek daha küçük ama daha sık dozlarda vermek ya da bir katekol- O-metil transferaz inhibitörü veya Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörü eklemek gibi kullanılan çeşitli stratejiler vardır [13].

### Parkinsonun Oluşumu

Parkinsonun oluşumunda hastaların yalnızca %5'lik kısmında ailesel geçmiş bulunmaktayken çoğunluğunda hastalık sporadik şekilde oluşmaktadır. Sporadik parkinson oluşumunun başlıca nedeni bilinmemekle beraber çevresel ajanlar mı, genetik faktörler mi yoksa her ikisi de mi etkili şeklindeki tartışmalar devam etmektedir. 19. yüzyılda Charcot, kendi Parkinson hastalarının çoğunun ailesel geçmişi olduğu için Parkinson hastalığının kalıtsal bir hastalık olabileceğini iddia etmişti [14]. 1983'te Kaliforniya'da ortaya çıkan parkinsonizmin sebebinin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin (MPTP) ile kontamine olmuş eroir olduğunun bulunması toksik ajanlar gibi çevresel faktörlerin de hastalığı indükleyebildiğini, Snpc'deki dopaminerjik nöronları yok edebildiğini göstermiştir [15]. Parkinson hastalığının oluşumunda çeşitli faktörler ortaya konulsa da kabul edilmiş tek risk faktörü yaşlanmadır. Organik klorlu pestisitler ve ditiyokarbamatlar hastalığın oluşumuna zemin hazırlarken sigara kullanımının hastalığın oluşumunu azalttığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır [14]. Mitokondriyal kompleks inhibitörü olan rotenon ve oksidatif strese neden olan paraquat Parkinson ile ilişkili olduğu düşünülen iki ajandır [16].

Hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen parkinson hastalığı için olası birkaç mekanizma sorumludur [16].



**Şekil 1.** Parkinson hastalığının patajenezisi ile ilgili öne sürülen fizyolojik süreçler

DJ-1: Parkinson hastalığı protein 7 olarak bilinen, PARK7 geni tarafından kodlanan protein

SNCA;  $\alpha$ - sinüklein yapımında görevli gen; sinüklein  $\alpha$  geni

UCH-L1: Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1 enzimi

PINK-1: PTEN indükleyici putatif kinaz 1

UPS: Ubiquitin proteasom sistemi

## OKSİDATİF STRES

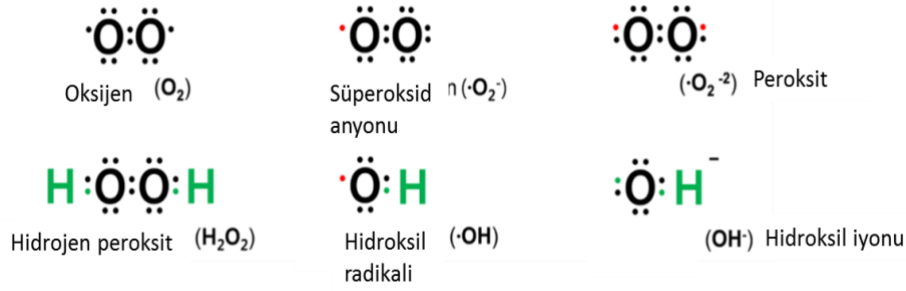
### Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller dış orbitallerinde ortaklanmamış elektrona sahip moleküllerdir. Serbest radikaller, canlılar üzerindeki faydalı etkileri dışında, biyolojik evrim ve hayatın orijini için çok önemli rollere sahiplerdir. Gen transkripsiyonu, çözünebilir guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi, transdüksiyon gibi hücrelerin biyokimyasal aktivitelerinde oksijen radikalleri görev almaktadır. Nitrik oksit (NO) esas olarak vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme ve proliferasyonu düzenleyen, lökosit adezyonu, trombosit agregasyonu, anjiyojenez, vasküler tonus ve hemodinamizmi sağlayan önemli bir serbest radikaldir. İnsanlar sürekli olarak elektromanyetik radyasyon, sigara dumanı ve çevresel kirlenmeler tarafından üretilen serbest radikallere maruz kalırlar. Radon, kozmik radyasyon gibi doğal kaynakların yanında hücre metabolizmaları (solunum, enzimatik reaksiyonlar) da çevreye serbest radikal yayırlar. En yaygın hücre serbest radikaller hidroksil ( $\text{OH} \cdot$ ), süperoksit ( $\text{O}_2^- \cdot$ ) ve nitrik monoksittir (NO) [17]. Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) hücre serbest radikal değildir. Onlar çeşitli kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan reaktif oksijen türleridir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller oksijenden türeyen radikallerdir ve bunlara *reaktif oksijen türleri* (**ROT**) denir [18]. Serbest radikaller organizmada endojen ve ekzojen etmenlere bağlı olarak meydana gelmektedirler [19].

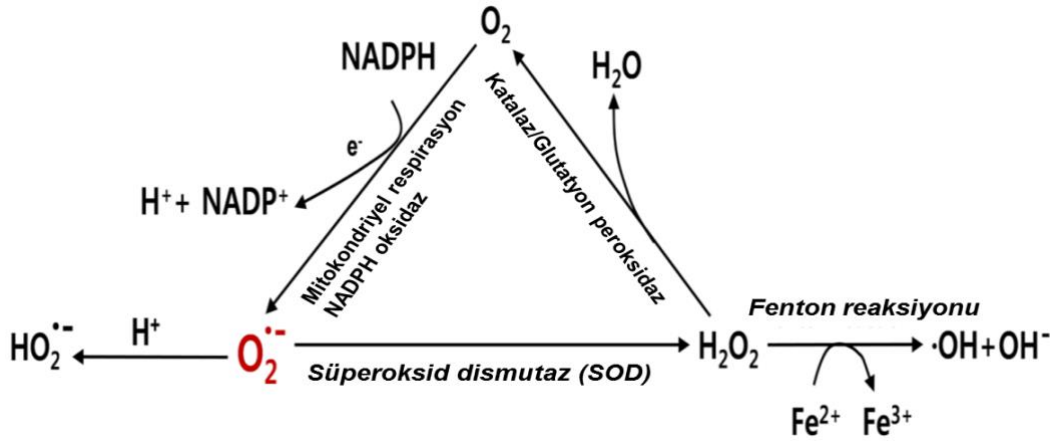
**Tablo 3.** Serbest Radikal Oluşturan Endojen ve Ekzojen Etmenler

<b>Endojen Etmenler:</b>	<b>Ekzojen Etmenler:</b>
Mitokondri	stres,
Nitrojen oksit sentaz	virüs,
Fagositoz	enfeksiyon, ilaçlar
Peroksizom	paraquat, allosan, pestisit,
CYP <sub>450</sub> enzimleri	CCl <sub>4</sub> , UV, iyonize radyasyon
NADPH oksidaz	Antineoplastikler,
Ksantin oksidaz	Trisiklik Antidepresanlar,
Hem Proteinleri	Cd, PCB, Ni, civa, ozon
Endoplazmik Retikulum	

$\text{O}_2^-$  radikali süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile daha stabil bir form olan hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )'e dönüşebilir. Katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer peroksidazlarla  $\text{H}_2\text{O}$ 'ya kadar bölünebilir (Şekil 1). Yine demir (Fe) iyonu tarafından Fenton reaksiyonu ile  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'den  $\cdot\text{OH}$  radikaline dönüşmektedir (Şekil 2) [5,20].



Şekil 1. Reaktif Oksijen Türleri



Şekil 2. Reaktif Oksijen Türlerinin üretimi

### Antioksidan Yolak

Tüm aerobik organizmalar ROT aracılıklı hasarlara karşı koymak için hem enzimatik hem de non-enzimatik antioksidan savunma sistemi geliştirmişlerdir. Antioksidan molekül ve enzimler hücrel ROT seviyesini düşürerek hedef molekülü oksidatif hasardan koruyabilirler [20].

Tablo 4. Bazı Antioksidanlar [20]

Enzimatik Antioksidanlar	Non-enzimatik Antioksidanlar
Superoksit Dismütaz (SOD)	Vitamin E      Koenzim Q
Glutasyon Peroksidaz (GPX)	Vitamin C      Glutasyon
Katalaz	Vitamin A      Transferrin
Peroksiredoksin (PRX)	Çinko          Ubikinon
Glutasyon Peroksidaz (GSH)	Selenyum      Mannitol
Epoksit Hidralaz	Resveretrol    Sistein
NADPH Kinon Oksidoredüktaz	Melatonin      Likopen
İzositrat Dehidrogenaz	Albumin        Bilirubin

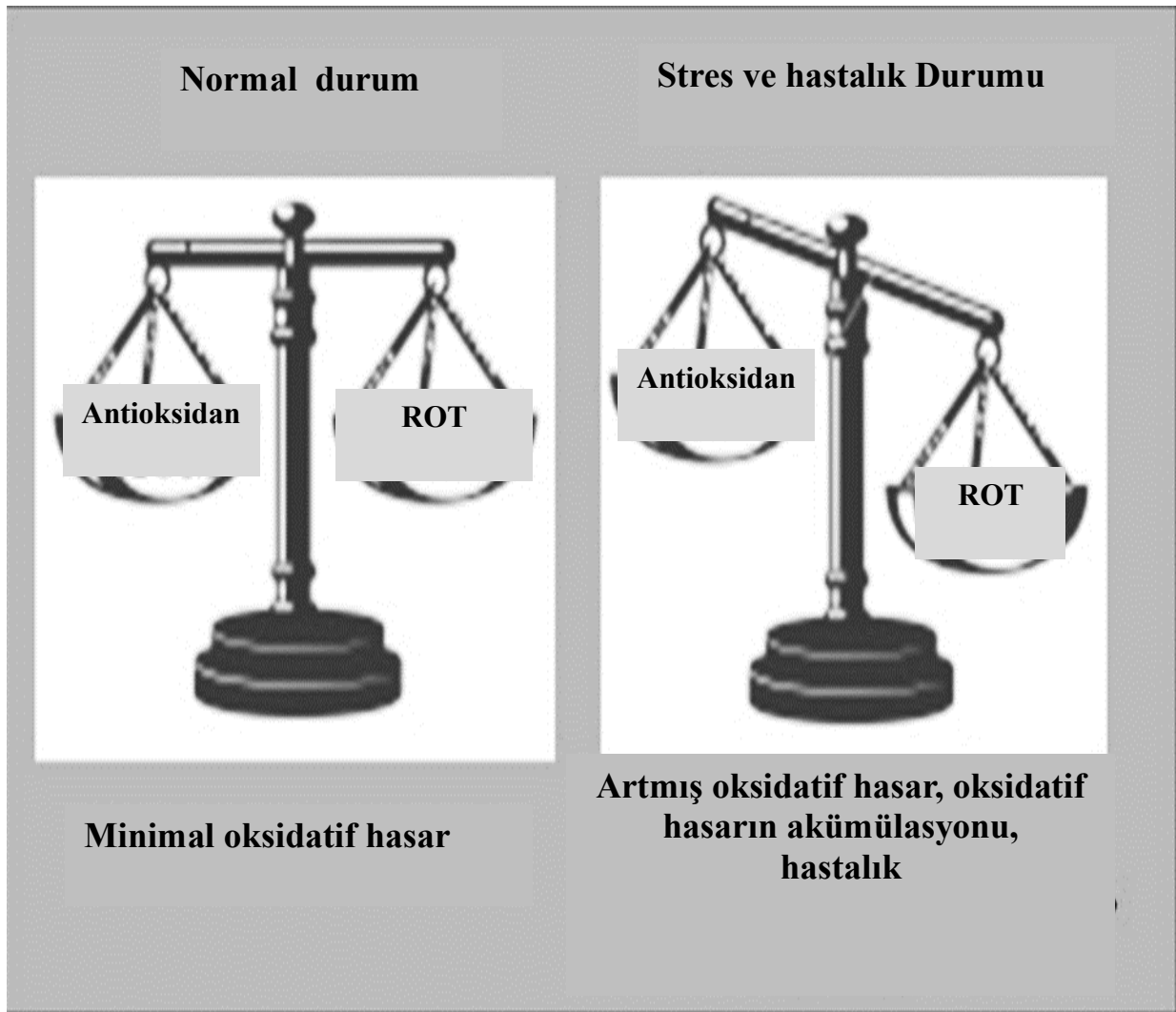
Sebze, meyve ve tıbbi bitkilerin diyet ile alınımın ve çeşitli vitaminlerin serbest radikallere karşı koruyucu etkileri vardır. Oksidatif stresin yaşlanma ve diğer olumsuz etkilerini bertaraf edebilirler. Stokrom P<sub>450</sub> enzimleri besinlerden ve çeşitli kimyasallardan alınan toksinlere karşı organizmayı

koruyan önemli bir antioksidan savunma mekanizmasıdır. Ancak bu enzimler bile akut toksik etki durumunda DNA'ya hasar veren bazı oksidatif ürünler meydana getirmektedirler [17].

Organizmadaki ROT üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulmasına **Oksidatif Stres** denir [5].

Oksidatif stres terimi 1970'lerde kullanılmaya başlanmış olup zaman zaman oksidatif stresle serbest radikal terimleri birbirinin yerine kullanılsalar da aynı anlamı ifade etmezler. Aynı şekilde serbest radikallerle ROT'ler de aynı anlamda değildirler [21].

AOM: antioksidant mechanism ROS: reactive oxygen species



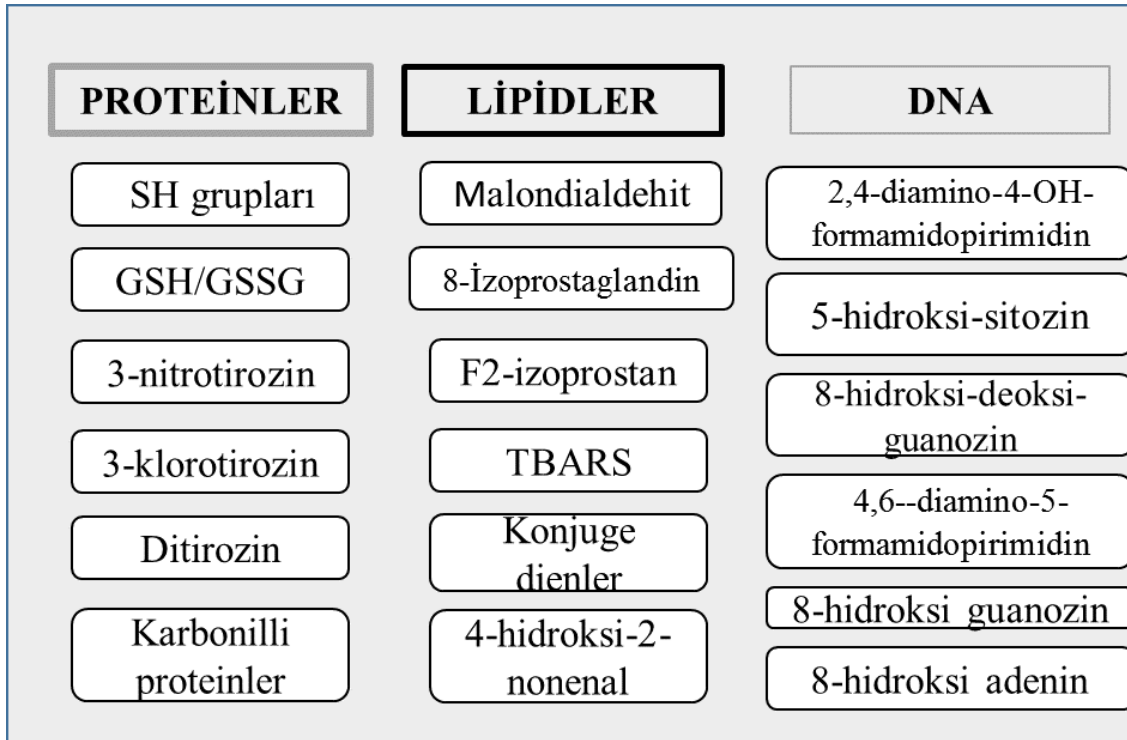
**Şekil 3.** Hastalıkların Gelişiminde ROT'ler. Dengenin ROT'ler yönünde bozulması oksidatif stresi artırır. Artmış ROT seviyesi biyomoleküllerin oksidatif hasarına ve hastalıkların gelişmesine neden olur [21].

Serbest radikallerin aşırı üretimi biyomoleküllerde (DNA, RNA, protein, lipid gibi ) oksidatif hasara neden olmaktadır. Sonuçta birçok hastalık ve yaşlanma meydana gelmektedir [17].

**Tablo 5.** Oksidatif Stres ve İlgili Patolojiler [5]

Kanser	Değişik Kanser Türleri
Yaşlanma	Yaşlanma, Yaşla İlgili Hastalıklar
Kalp	Aterosiklozosis, Doksorubisin, Kardiyotoksisite, Keşan Hastalığı
Sinir Sistemi	Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı
Göz	Katarakt, Prematüre Retinopatisi
GI Kanal	CCl <sub>4</sub> gibi Halojenli Hidrokarbonların Sebep Olduğu Karaciğer Hastalığı
Enfeksiyon Hastalıkları	AIDS, Malarya
İltihabi Hastalıklar	Chron Hastalığı, Romatoid Artrit
Solumun Yolu	Sigara Dumanının Etkisi, Astım, Paraquat Toksikitesi, Hava Kirleticiler
Deri	UV Radyasyon, Psoriasis

ROT'ler oksidatif stres sonucu hücrelerde DNA, protein, lipid, karbonhidratlar gibi biyomoleküllerle etkileşime girmekte ve sonuçta meydana gelen oksidatif DNA hasarı mutajenite, karsinojenite ve yaşlanmaya yol açmaktadır [5]. Oksidatif stres DNA üzerindeki; baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA protein çapraz bağlanması gibi lezyonlara yol açmaktadır [22].



**Şekil 4.** Oksidatif Stresin göstergeleri: Proteinler, lipitler ve DNA ROT'lerin asıl hedef bölgeleridirler [22].

### Beyin ve Oksidatif Stres:

Beyin moleküler olarak organizmadaki en aktif organlardan biri olduğu için oksidatif strese daha duyarlıdır

- Vücuttaki oksijen tüketiminin %20'si beyinde meydana gelmektedir.

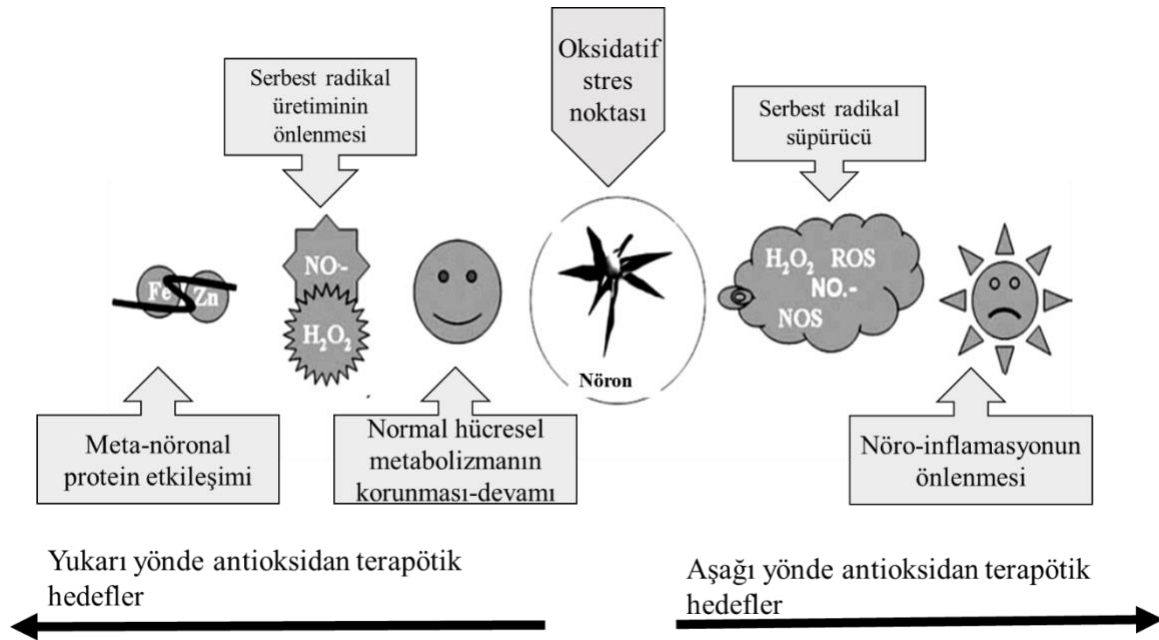
ii. Demir, bakır gibi ROT üretimini katalizlemekte gerekli olan aktif redoks metalleri beyinde yoğun olarak bulunmaktadır.

iii. Lipit peroksidasyonu için gerekli doymamış yağ asitleri beyinde yüksek oranda yer almaktadır.

iv. Endojen antioksidan savunma mekanizmasında önemli role sahip GSH enzimi beyinde az miktarda bulunmaktadır [20].

### Nörodejeneratif Hastalıklar ve Oksidatif Stres

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin ve spinal korteksteki hücrelerin fonksiyonel (ataksi) ve duyu (demans) kaybı ile karakterize hastalıklardır. Mitokondriyel fonksiyon bozuklukları, eksitotoksisite ve son olarak apoptozun yaşlanma ve Parkinson, Alzheimer, MS gibi nörodejeneratif patolojilere sebep olduğu rapor edilmiştir. Parkinsonda Lewy cisimcikleri olarak bilinen  $\alpha$ -sinüklein proteinlerinin de birikimi söz konusudur. Dopamin iyi bir nörotransmitter olmasının yanında iyi bir metal şelatörü ve elektron donörüdür. Bu nedenle in vivo şartlarda toksik serbest radikal üretir.  $H_2O_2$  üretimine neden olan Fenton tepkimelerinde  $Fe^{3+}$  ve  $Cu^{2+}$  ile koordinasyon kurmaya eğilimlidir. Çeşitli kanıtlar  $\alpha$ -sinüklein proteinlerindeki mutasyonların dopamin aktivitesini negatif yönde değiştirdiğini, nöronal sitoplazmik birikim başlattığını, böylece demirle dopaminin etkileştiğini ve ROT üretiminin meydana geldiğini göstermiştir.



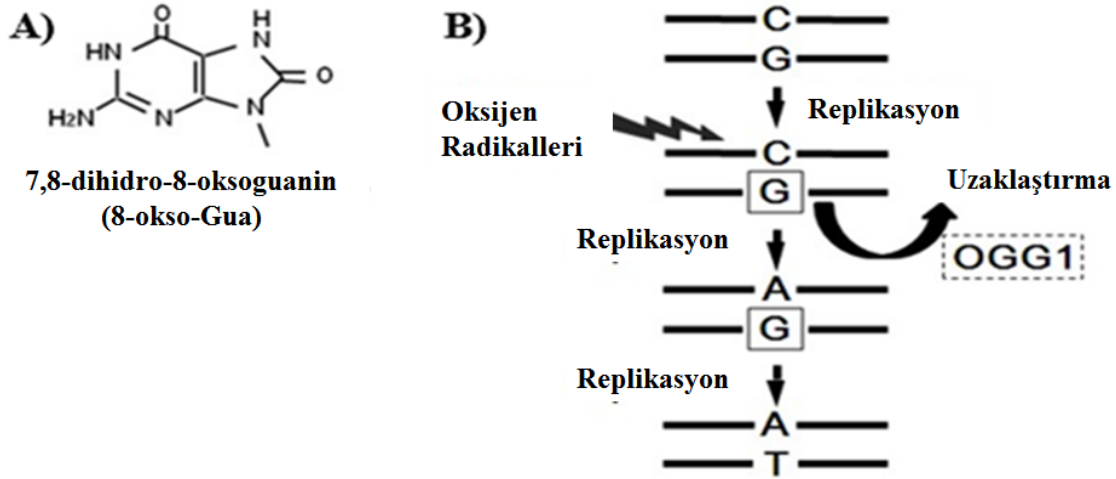
**Şekil 5.** Nöronal dejenerasyona sebep olan oksidatif stres öncesi ve sonrası antioksidanların stratejisi [17]



Ayrıca  $\alpha$ -sinüklein proteinlerindeki mutasyon dopamin-metal etkileşimi ve ROT üretimindeki disregüle olan intraselüler yolları destekler. Örneğin nöromelanin fonksiyonu bilinmeyen koyu kahverenginde bir pigmenttir. Ancak yaşlanmış beyindeki rodoks metallerini akümüle ettiği ve dopaminin redoks kimyasını desteklediği kuvvetli kanıtlarla desteklenmektedir [17].

### Yaşlanma Esnasında Beyindeki DNA Hasarı ve Onarımı:

Özellikle hayatının son çeyreğinde yaşa bağlı olarak artmış ROT seviyesi oksidatif hasara sebep olur [4]. Guanin potansiyel DNA bazları arasında en düşük redüksiyon özelliği nedeniyle oksidasyona en eğilimli olan bazdır. Başlıca OH radikali tarafından değiştirilir [23]. Guaninin 20'den fazla oksidasyon ürünü tanımlanmıştır ve bunların arasında en çok çalışılan 8-oxo-7,8-dihidroguanindir [8-oxoG] [24]. DNA'daki 8-oxoG seviyesi yaşlanma, nörodejeneratif hastalık veya iskemiyle artar. 8-oxoG onarılmadığında mutajeniktir, G:C--T:A transversiyonunu tetikleyerek sitozin yerine adenin ile bağ oluşturur [25]. OH radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH- radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8-OH) bir elektron ve proton kaybederek 8OHGua'e okside olur [26]. 8-oxoguanin aynı zamanda iyi bilinen bir DNA hasar belirteçidir [27]. 8-oxoG *baz eksizyon onarımı (BER)* sırasında memelilerdeki fonksiyonel homolog olan 8-OxoGuanine DNA glikozilaz (OGG1) tarafından DNA'dan çıkarılır.



Şekil 6. [27] A) 8-oxoG B) C:G---T:A mutasyonu.

OGG1: DNA'da oluşan 8-oxoG'i atan 8-OxoGuanine DNA glikozilaz enzimi

OGG1 gibi asetilasyonla modifiye olabilen belli başlı DNA onarım proteinleri DNA'yı onarabilirler. Bu nedenle asetil transferaz ve deasetilaz proteinleri yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda önemlidir. Aslında yaşlanma OGG1 seviyesini artıran bir parametredir. Ancak yaşlılıkla OGG1'in asetillenmesi azaldığından 8-oxoG seviyesi önemli derecede artar [4].

**MİTOKONDİRİ ve PARKİNSON:**

Mitokondri, hemen hemen tüm ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan, çift membranla sınırlı, elektrokimyasal gradient içinde organik substratlardan enerji dönüşümünü sağlayan önemli bir organeldir. Mitokondri, hücrede metabolizma, redoks sinyalizasyonu, kalsiyum dengesi, hücre çoğalması, gelişme ve hücre ölümü gibi birçok kritik hücresel fonksiyonlara sahiptir. Ancak, besinlerin oksidasyonu yoluyla üretilen iyon gradienti reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumuna sebep olur. Bunlar da oksidatif stres oluşturarak hücrelerde hasara ve çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olur [31]. Mitokondriyal ROT üretim yolu mitokondriyal solunum zincir kompleksi tarafından ayarlanır. Mitokondriyal elektron transport sistemi (ETS) 5 adet çoklu kompleks üniteden oluşur: NADH, koenzim Q (Kompleks 1) , süksinat dehidrogenaz (Kompleks 2) , koenzim Q-stokrom C redüktaz (Kompleks 3), stokrom C oksidaz (Kompleks 4) ve ATP sentaz (Kompleks 5). Kompleks 1 oksijenden ROT üretiminden sorumludur. Önceden yapılmış çalışmalar Parkinsonlu hastalarda azalmış Kompleks 1 aktivitesinin aşırı ROT oluşumuna neden olduğunu ve apoptozu tetiklediğini göstermiştir [20].

Nörotoksik özellikleri bilinen bir pestisit olan rotenon ve meperidin analogu olan MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin)'nin mitokondrideki elektron transport sistemde solunum zincir proteinlerinden olan ve oksidatif fosforilasyonda kilit rolü alan Kompleks 1'i inhibe ederek parkinsonizme neden olduğu bulunmuştur. Dahası ailesel öykünün olduğu bazı PH vakalarında hastalığın oluşumunun PINK-1, DJ-1, Parkin ve LRRK2 mutasyonları gibi proteinlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir [28,29]. Parkinsonlu hastaların substantia nigra (SN)'daki Kompleks 1 eksikliği mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla Parkinson hastalığı arasındaki direkt ilişkidir [20].

Mitokondriyal DNA (mtDNA) somatik mutasyonların birikiminin yaşlanma ve dejeneratif hastalıkların orijini olduğu varsayılmaktadır. mtDNA ROT'lerin bulunduğu mitokondriyal zarın yakınlarında olduğu için, nükleer DNA (nDNA) ya göre oksidatif strese çok daha fazla hassastır. Ayrıca nükleer DNA gibi histonlar tarafından korunmaz. Mitokondri mtDNA'daki oksidatif hasarı onarabilir ve bu onarımda BER yolağı dominant bir role sahiptir. mtDNA'nın hasarı, nDNA'dan daha önemlidir. Çünkü mtDNA eksprese olmuş tüm genleri kodlarken nDNA transkripsiyona uğramamış dizileri kodlar [22].

Son zamanlardaki çalışmalar mitokondrideki mitofajiden sorumlu Parkin ve PINK-1 proteinlerinin mitokondriyal dinamik ve fonksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu göstermiştir. Bu proteinlerdeki mutasyonlar organizmayı oksidatif strese ve sporadik Parkinson oluşumuna daha duyarlı hale getirmektedir [30]. Anormal mitokondriyal fonksiyonlar Parkinson hastalığında (PH) major sitopatolojilerden biridir ve PH'nın önemli patojenik mekanizması olarak kabul edilir. Hem insan hem de deney hayvanlarında yapılan çalışmalar mitokondriyal fonksiyon

bozukluğunun erken dönem oluşan hem ailesel hem de sporadik Parkinson hastalığında önemli bir etken olduğunu göstermiştir [20,30].

#### Mitofaji:

Mitokondrinin lizozomda parçalanmasıdır. Nöron hücreleri gibi postmitotik hücrelerdeki hasarlı mitokondrilerin yıkımı açısından önemlidir. Hasarlı mitokondrinin mitofajisi sırasında PINK-1 ve Parkin gibi farklı proteinler rol almaktadır. Çeşitli literatür verilerine göre mitokondride işlevsel olan PINK-1 veya parkin proteinlerinin işlev kaybı, erken dönem Parkinson hastalığının oluşumuna neden olmaktadır. Ubikütin-proteazom yıkım yolu ve otofaji bozukluğunun yanı sıra mitofaji bozukluğu Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumunun altında yatan sebeplerdendir [16].

Bu bağlamda fonksiyonu bozulmuş mitokondrilerin oksidatif hasar ve nörodejeneratif hastalık oluşumuna engel olunması için mitofaji gibi hücresele temelli tedavi tekniklerine gidilebilir.

#### *Parkinson Hastalığı ve Parkinsonizm:*

Sıklıkla karıştırılmasına rağmen Parkinson hastalığı ile Parkinsonizm aslında farklı anlamlara gelmektedir. Parkinson hastalığı  $\alpha$ -sinüklein içeren Lewy cisimcikleri ve nigral dopaminerjik nöron kaybı (Otopside saptanan) sonucu bradikinezi, istirahat tremoru, yürüme güçlüğü, postural istikrarsızlık gibi semptomlar ile karakterize klinikopatolojik varlığını ifade eder. Buna karşılık Parkinsonizm Parkinson hastalığı ile benzer bir dizi semptomu tanımlasa ve dopamin replasman tedavisi ile iyileşme gösterse de,  $\alpha$ -sinükleinde sorun olması gerekli değildir ve lezyonlar SN ile sınırlıdır. Bu ayrım PINK1, Parkin, DJ-1 gibi bazı genlerdeki mutasyonların PH'dan çok Parkinsonizm yaptığı konusunda tartışma oluşturmuştur. Ancak bu genlerdeki mutasyonların ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun hem sporadik (bir ailede ilk defa gözlenen, mutasyondan kaynaklandığı ispatlanan) Parkinson hastalığı hem de ailesel Parkinsonizmin patolojisinin altında yatan anahtar mekanizmalardan olduklarına dair kanıtlar giderek artmaktadır [30].

#### **LİPİT PEROKSİDASYONU ve PARKİNSON:**

Lipitler beynin polidoymamış yağ asitleri açısından zengin olması ve lipit biliyerlerindeki oksijenin varlığı nedeniyle oksidasyona oldukça yatkındır. Lipid peroksidasyonu oldukça fazla reaktif elektrofilik aldehit oluşumuna neden olan, doymamış yağ asitleri ile oksijenden türetilmiş serbest radikallerin etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir [32]. Esasen lipit peroksidasyonu hücre membranlarındaki oksidatif hasarın bir örneğidir. Bu oksidatif hasar oksidatif stres şartları altında hücresele membranları etkileyen dejeneratif bir prosestir [22]. Serbest radikallerin doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmesi sonucu H açığa çıkar.

Lipidler oksidatif olarak parçalanır. Özellikle çoklu doymamış yağ asidi yapısında olan hücre membranlarının hasarlanması açısından önemlidir. Serbest radikaller hücre membranındaki lipidlerden elektron alırlar. Oluşan lipit radikali oksijenle etkileşerek peroksil radikalini, oluşan peroksil radikali de

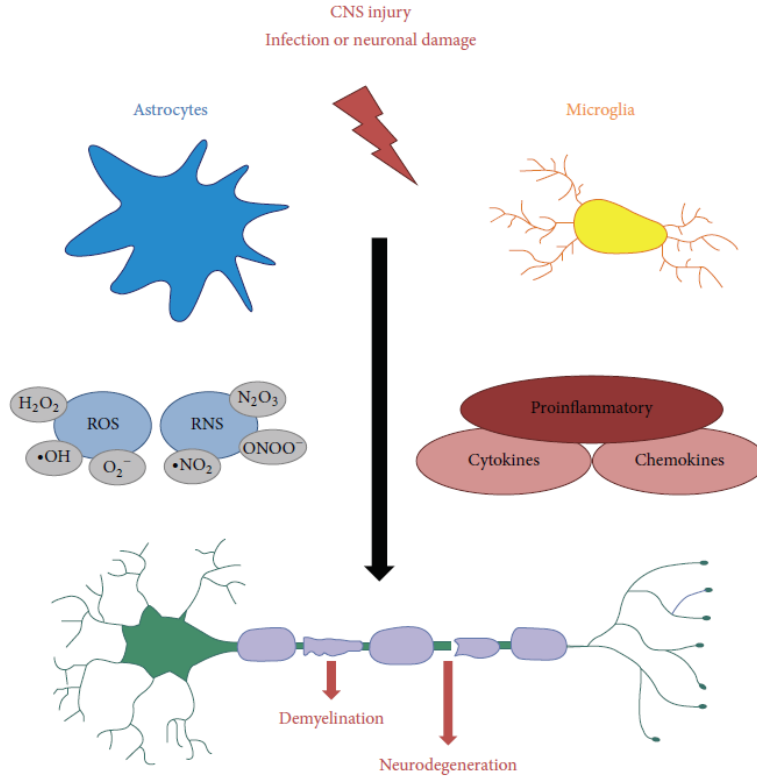
komşu başka bir lipit molekülünden H kopararak yeni bir lipit radikalini oluşturur. Zincirleme oluşan bu reaksiyonlar sonucunda hücre hasarı gerçekleşir. Lipidler, alkoller, malondialdehit, 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) gibi aldehytler oluşan son ürünlerdendir ve genellikle mutajenik veya karsinojeniktirler [5,22]. HNE, malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin [8-OHDG) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu, mitokondrial solunum zincirinin inhibisyonuna (Kompleks I ve II) da neden olur [20]. Bilindiği gibi Parkinson santral, otonomik ve periferel sinir sisteminde Lewy cisimcikleri olarak bilinen  $\alpha$ -sinüklein proteinlerinin de birikimi ve dopamininin nöronlarda dramatik olarak kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Lewy cisimciğinin varlığının yanında parkin ve ubiquitin karboksiterminal hidroksilaz1 (UCHL1) genleri de hastalıkla ilişkilidir. Her ikisi de proteasomların fonksiyonu için önemlidir. Parkin hasarlanmış molekülleri ubiquitin molekülüne yapıştırmaktan sorumlu E3 ligaz olarak görev alır. UCHL1 proteini proteasoma yapıştırdıktan sonra ubiquinini atar. Bu genlerin mutasyonu mitokondriyal disfonksiyonunun, protein degradasyonunun ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna destek verir. Çeşitli kaynaklarda HNE ve malondialdehid gibi katım ürünlerinin Lewy cisimciklerinde bulunduğu ve HNE'nin dopamin kaybını desteklediği rapor edilmiştir. HNE ve protein agregasyonu nedeniyle kaybolan dopamin eksikliği Parkinson hastalığından muzdarip kişilerin öğrenme ve fiziksel kabiliyetlerini derinden etkileyebilir [32].

#### **NOROİNFLAMASYON ve PARKINSON:**

Nöroenflamasyon da mitokondriyal disfonksiyon ve lipit peroksidasyonu gibi oksidatif stresin artmasına yol açarak oluşan kronik nörodejeneratif hastalıkların genel özelliğidir. Zikredilen diğer durumlar gibi nöroinflamasyon da nöronal hasarı ve nörodejenerasyonu ileri derecede besleyen bir döngü olan inflamasyonu artıran ROT'lerin ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) aşırı salınmasına, böylece oksidatif stresin artmasına yol açabilir.

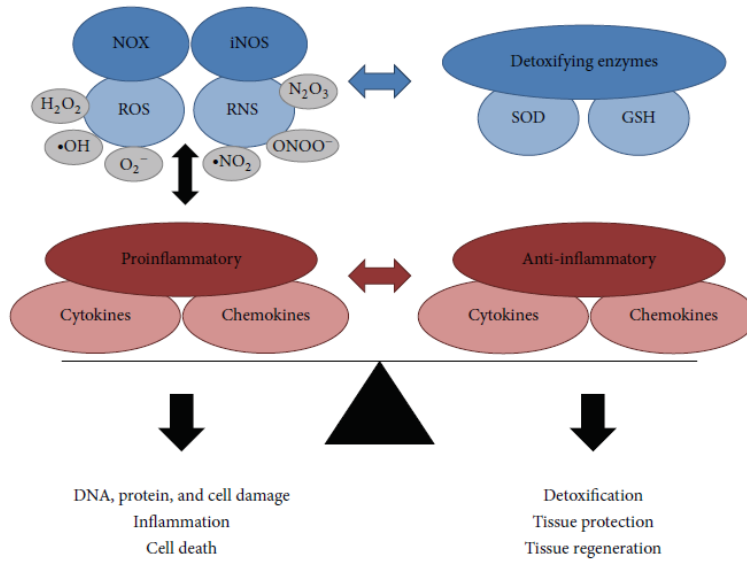
Santral sinir sistemi (SSS) astrosit, oligodendrosit ve mikroglia hücreleri olarak adlandırılan yaklaşık 100 milyar hücre içerir [1]. SSS, sıkı endoteliyal hücreler arasındaki sıkı bağlarla oluşmuş kan beyin bariyeri (KBB) ile vücudun diğer kısımlarından ayrılır. KBB beyne besinlerin ve periferel immün hücreler gibi çeşitli hücrelerin girişini kontrol eder. Bu durum SSS'nin özelleşmiş immün sisteme sahip bir organ olarak çalışmasına sebep olur. Ancak son yıllarda çeşitli nörodejeneratif hastalıkların artması SSS'nin immünolojik yeteneğinin ve yaralanma ve enfeksiyonlara karşı hızlı cevabının değişmesine yol açmıştır [34]. Genel olarak inflamasyonun oluşması çeşitli hücre ve doku yaralanmalarında hasarlı dokuları ve detrimental ajanları atmakla koruyucu bir cevap niteliğindedir. Fakat inflamasyon kontrol edilemezse bu sefer normal hücre ve dokuların yıkımına ve kronik inflamasyona sebep olur. Bu durum son 30-40 yıldır Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklarla ilişkilendirilir. Bu hastalıklarda olduğu gibi hasarlı nöronların sürekli varlığı mikroglia ve astrosit gibi hücrelerin aktivasyonuna sebep olur. Bu hücreler nörodejenerasyonu tetiklediğini düşündüren nöroinflamatuvar bir çevre üretirler [34,35]. Uzun dönem astrosit aktivasyonu glial skarların formasyonuna sebep olan kondroitin sülfat gibi ekstraselüler

matriks proteinlerinin salınımını tetikler. Bu durum bir yandan hasarlı alanın yayılmasını önlerken bir taraftan da doku rejenerasyonunu önler. Mikroglia ve astrositlerin nörodejenerasyondaki önemli rolü Parkinsonlu hastaların SN'larındaki varlıklarının artmış olmasına dayandırılmaktadır [35]. Mikroglia ve astrositlerin kronik aktivasyonu ROT ve reaktif nitrojen türlerinin (RNT) üretilmesine neden olur (Şekil 7).



**Şekil 7.** SSS'de hücre kaynaklı demiyelinizasyon ve nörodejenerasyonun şematik sunumu. SSS'deki hasar astrosit ve mikroglia hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Bu durum ROT, RNT, proinflatuvar sitokin ve çimokinlerin salınmasını tetikler. Sonrasında da demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon oluşur [35].

NADPH tarafından superoksitin üretimi antioksidan sistem açısından önemli bir fonksiyon olsa da aşırı süperoksit üretimi de nörodejenerasyon oluşumunda önemli bir faktördür. Ayrıca kronik nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan sistemin daha az aktif olduğu çeşitli kanıtlarla ispatlanmıştır [35] (Şekil 8).



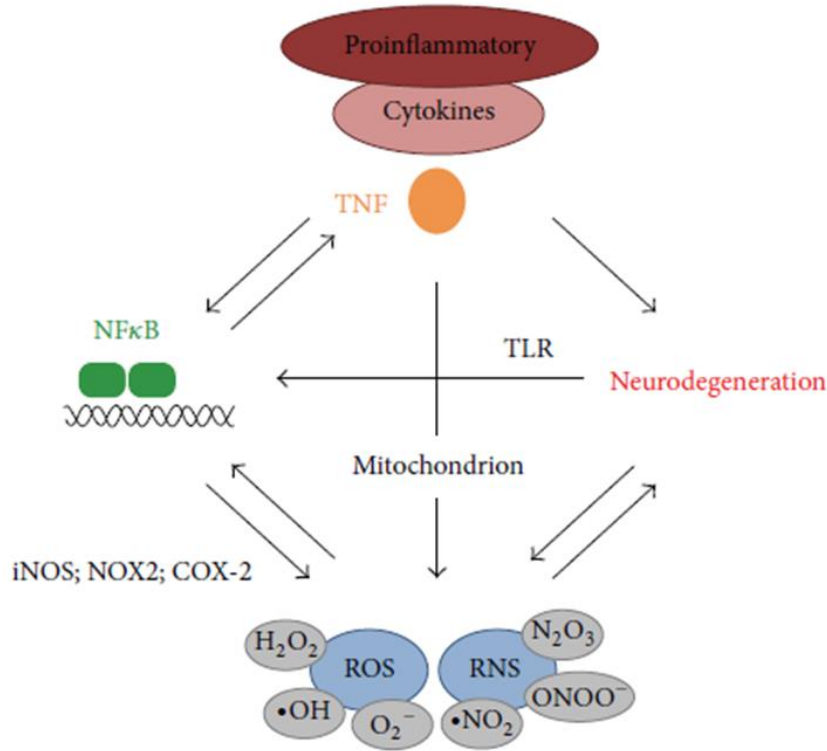
**Şekil 8.** oksidatif stres / inflamasyon mediyatörleri ile antioksidanlar / anti-inflamatuar mediyatörler arasındaki denge. Sağlıklı bir organizmada oksidatif stres mediyatörleri ve enflamasyon ile detoksifikasyon ve anti-enflamatuvar moleküller denge içindedir. Hastalık esnasında bu denge oksidatif stres ve proinflamatuar tarafa doğru kayar, DNA hasarı, inflamasyon ve hücre ölümüne sebep olur [35].

Nörodejenerasyonda ROT üretiminin ve inflamasyonun artması Parkinsondaki mutant  $\alpha$ -sinükleinlere önemli rol kazandırır.  $\alpha$ -sinükleinlerdeki Parkinson ilişkili mutasyonlar oksidasyon ve agregasyonun artmasına neden olur. Nöron ölümünün ardından oksitlenmiş alfa sinüklein mikrogliyalardaki NADPH oksidaz aktivasyonunu artırır. Bu durum ise serbest ROT üretimini artırır. Bu artış da etkileşim halindeki nöronlarda alfa sinüklein oksidasyonunu artırır. Bu dual patojenik mekanizma oksidatif stres ve okside olmuş  $\alpha$ -sinüklein tarafından değiştirilen alfa sinüklein hücrelerinin mikrogliya gibi hücrelerin aktivasyonunu artırmasıyla nöronal ölümü beslemesi şeklinde karakterizedir [36,37].

**Tümör Nekrosis Faktör:**

Stokin tümör nekrosis faktör (TNF), TNF reseptör 1 (TNFR1) gibi reseptörler aracılığıyla immün hücrelerin aktivasyon ve dağılımını sağlayarak inflamasyonun artışında önemli bir rol oynayan bağışıklık sisteminin ana regülatörüdür [38]. TNF kronik nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda predominant bir role sahiptir. Parkinson hastalığındaki direkt rolü ise sporadik Parkinson oluşum riskini artırdığı iddia edilen TNF geninde tanımlanmış genetik polimorfizm şeklinde iddialar vardır. Ayrıca TNFR1 reseptörü doğrudan ROS ve RNS üreten enzimlerin aktivasyonunu yaparak oksidatif strese neden olabilir. TNF ile tetiklenmiş hem oksidatif stres hem de inflamasyon nörodejenerasyonun artmasında iş birliği içindedirler [39]. Fakat TNF nörodejeneratif hastalıklarda dual role sahiptir. Stimüle ettiği diğer reseptörü olan TNFR2 aracılığıyla nöroprotektiftir ve doku rejenerasyonunu artırır

[35]. Glia hücrelerindeki NF $\kappa$ B yolağının aktivasyonu, bir yandan proinflamatuvar stokinlerin üretimini artırması, diğer yandan İNOS, COX2 ve NOX'ları üretmesiyle NADPH oksidazın ve buna bağlı ROT'lerin üretimine sebep olması açısından TNF'nin zararlı etkilerinin anahtar mediyatörüdür. Yani TNF, NF $\kappa$ B yolağının cevap genidir. Bu durum nöroinflamasyonu besleyerek nöronal hasarı artırır. NF $\kappa$ B nin ve TNF, ROT, RNT gibi proinflamatuvar stokinlerin bu merkezi rolü nörodejenerasyondaki inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklar [35] (Şekil 9).



Şekil 9. ROT ve nörodejenerasyondaki inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki [35]

## DOPAMİN METABOLİZMASI ve PARKİNSON

Beyindeki Sncp'deki dopamin nöronlarının selektif dejenerasyonu dopaminin oksidatif stres kaynağı olabileceği iddialarını oluşturmuştur [40]. Dopamin, tirozin hidroksilaz (TH) ve aromatik amino dekarboksilaz enzimleri tarafından tirozinden sentezlenir. Tirozinle başlayan dopamin sentezi bir grup enzimatik reaksiyondan oluşur. L-tirozinin L-dihidroksifenilalanine (L-DOPA) dönüşünün tirozin hidroksilazca katalizlendiği basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. L-DOPA aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi tarafından hızla dopamine dönüştürülür. Sentezi takiben dopamin veziküller monoamin transportör2 (VMAT2) tarafından geri alındıktan (reuptake) sonra sinaptik veziküllerde stoklanır. Ancak hasarlı nöronlarda sinaptik veziküllerin dışındaki aşırı DA miktarının varlığında örneğin L-dopa tedavisinden sonra dopamin, MAO aracılığıyla veya otooksidasyonla ROT'lere

metabolize edilir [41]. Örneğin VMAT2 ekspresyonunun azalmış olduğu farelerdeki dopaminin kötü idaresi dopamin kaynaklı toksisite ve DA nöronlarının kaybına sebep olmak için yeterli olmuştur [42].

Bu oksidatif proses mitokondriyal solunumu değiştirir ve beyin mitokondrisinin geçirgen porlarındaki değişikliği tetikler [43]. Ayrıca dopaminin oksidasyonu elektronu eksik dopamin quinon ve dopamin semiquinon üretir [44]. Dopamin quinonlar  $\alpha$ -sinüklein, parkin, DJ-1, superoksit dismütaz-2 (SOD-2) ve UCHL-1 gibi Parkinsonla ilişkili proteinlerin sayısını değiştirebilir [45]. Ayrıca mitokondriyal disfonksiyon, beyin mitokondrisinde değişiklik ve Kompleks 1 aktivitesinde DA taşıyıcı (DAT) ve TH enzimlerinin aktivasyonuna da neden olduğu görülmüştür [46]. Bununla birlikte dopamin quinonlar superoksit radikalının üretimine ve selüler NADPH tüketimine neden olan aminokromaya okside edilebilirler (NADPH insan beynindeki Snpc’de biriktiği bilinen nöromelanini düzenler) [47,48].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Parkinson hastalığının oluşumunda sadece çevresel faktörler neden olarak görülmemektedir. Yaşlılıkta daha fazla tetiklenen oksidatif stresin dopaminerjik nörotoksosite oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Parkinson çok sayıda temel hücresel süreci etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminden kaynaklanan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın bu kompleks oluşumuna erken evrelerde kesin bir teşhisin konamaması, sonraki evrelerde semptomların yönetimindeki klinik problemler ve nörodejeneratif süreci yavaşlatan bir tedavinin olmaması gibi zorluklar eşlik eder. Beyindeki genetik bütünlüğün kararlılığı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korunmak için temel gerekliliktir. Organizmada yaşlılığın yanı sıra çeşitli endojen fizyolojik prosesler veya çevresel ajanlar nedeniyle oluşan oksidatif stresin kaçınılmaz ürünleri olan ROT’nin üretimi nedeniyle genetik bütünlüğü korumak için hücrelerin antioksidan savunma sistemleri vardır. ROT ve antioksidan sistem arasındaki denge ROT lehine değişirse, bu durum birikmiş DNA hasarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarı, özellikle 8-oxoG’in büyük ölçüde birikimi, nörodejenerasyonun ve OGG1 gibi onarım enzimlerinin arttığının göstergesidir. Mitokondriyal bozukluklar, nöroinflamasyon, lipit peroksidasyonu, dopamin metabolizması gibi mekanizmaların parkinsonla ilişkisini irdelediğimizde, genel itibariyle hastalığın oluşmasının temelinde oksidatif stresle bağlantı olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle DNA, protein ve lipitlerin onarım proseslerinin indüksiyonuyla oksidatif strese bağlı olarak meydana gelen hasar ürünlerinden kaçınmak, sağlıklı beyin fonksiyonlarının devamı ve organizmayı Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan korumak adına önemli bir strateji olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Hipkiss, A.R. (2007). Biological aspects of ageing. *El Sevier Psychiatry*, 6(12), 476-79, <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2007.09.003>.



2. Skinner, J.S. (2005). Exercise testing and exercise prescription for special cases: theoretical basis and clinical application, (Ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
3. Amor, S., Peferoen, L.A., Vogel, D.Y., Breur, M., van der Valk, P., Baker, D., van Noort J.M. (2013). Inflammation in neurodegenerative diseases – an update. *Immunology*, 142, 151-166
4. Radak, Z., Zhao, Z., Goto, S., Koltai, E. (2011). Age-associated neurodegeneration and oxidative damage to lipids, proteins and DNA. *Molecular Aspect of Medicine*, 32, 305-315
5. Aydın, A. (2015) Oksidanlar&Antioksidanlar. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Turkheltox Toksikoloji Kongresi; 2015 Ekim 21-24; İzmir.
6. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson J.P., Biglan, K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M. (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68 (5), 384-6
7. Willis, A., Evanoff, B.A., Lian, M., Criswell, S.R., Racetta, B.A. (2010). Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuropeptide*, 4 (3), 143-51
8. Olanow, C.W., Brundin, P. (2013). Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Movement Disorders*, 28(1), 31-4. Retrieved February 6, 2013 from <https://doi.org/10.1002/mds.25373>.
9. Olanow, C.W., Kordower, J.H., Lang, A.E., Obeso, J.A. (2009). Dopaminergic transplantation for Parkinson's disease: Current status and future prospects. *Annals of Neurology*, 66 (5), 591-6
10. Kalia, L.V., Lang, A.E. (2015). Parkinson's Disease. *Lancet*, 386 (9996), 896-912
11. Gazewood, J.D., Richard, D.R., Clebak, K. (2013). Parkinson Disease: an update. *Am.Fam.Physician*, 87 (4), 267-273
12. Hou, Y., Zhang, J., Chen, B., Wu, T. (2015). Local brain activity in different motor subtypes of Parkinson's disease with fMRI, *Europe PMC*, 95 (7), 483-8
13. Connolly, B.S., Lang, A.E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 311 (16), 1670-83.
14. Lev, N., Melamed, E. (2001). Heredity in Parkinson's Disease: New Findings. *IMAJ*, 3, 435-438
15. Langston, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W., Irwin, I. (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219 (4587), 979-80.
16. Richards, R. I, Robertson, S. A, O'Keefe, L. V, Fornarino D, Scott A, Lardelli M, & Baune B.T. (2016). The Enemy Within: Innate Surveillance-mediated Cell Death, the common mechanism of neurodegenerative disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 193. Retrieved May 10, 2016 from <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00193>.

17. Uttara, B., Singh, A.V., Zamboni, P., Mahajan, R.T. (2009). Bentham Science Publishers Ltd. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*, 7, 65-74
18. Bolisetty, S., Jaimes, E.A. (2013). Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *International Journal of Molecular Science*, 14 (3), 6306-44.
19. Ding, Y., Chen, J., Okon, I.S., Zou, M.H., Song, P. (2016). Absence of AMPK $\alpha$ 2 accelerates cellular senescence via p16 induction in mouse embryonic fibroblasts. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 71, 72-80.
20. Kim, G., Kim, J.E., Rhie, S., Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurology*, 24 (4), 325-340
21. Hybertson, B., Gao, B., Bose, S. (2011). Oxidative Stress in Health and Disease. *Molecular Aspect of Medicine*, 32, 234-246
22. Babusikova, E., Evinova, A., Hatok, J., Dobrota, D., Jurecekova, J. (2012). Oxidative Changes and Possible Effects of Polymorphism of Antioxidant Enzymes in Neurodegenerative Disease. Kishore, U(Ed). *Neurodegenerative Diseases*, DOI: 10.5772/54619. Retrieved May 15, 2016 from <https://www.intechopen.com>.
23. Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, 32 (11), 1102-15.
24. Boiteux, S., Gellon, L., Guibourt, N. Repair of 8-oxoguanine in *Saccharomyces cerevisiae*: interplay of DNA repair and replication mechanisms. *Free Radical Biology of Medicine*, 32 (12), 1244-53.
25. Hirano, T., Tamae, K. (2012). Differentiation of Embryonic Stem Cells and Oxidative DNA Damage / DNA Repair Systems. *Stem Cell Research and Therapy*, 10:1-5
26. De Martinis, B. S., Bianchi, M.D.L.P. (2002). Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. *Pharmacological Research*, 46 (2), 129-131.
27. Sheng, Z., Oka, S., Tsuchimoto, D., Abolhassani, N., Nomaru, H., Sakumi, K., Yamada, H., Nakabeppu, Y. (2012). 8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair. *The Journal of Clinical Investigation*, 122, 4344-4361.
28. Luo, Y., Hoffer, A., Hoffer, B. (2015). Mitochondria: A Therapeutic Target for Parkinson's Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 20704-20730.
29. Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C. (2005). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 233, 145-162.
30. Büeler, H. (2009). Impaired Mitochondrial Dynamics and Function in the Pathogenesis of Parkinson Disease. *Experimental Neurology*, 218, 235-246.

31. Stockum, S., Nardin, A., Schrepfer, E. (2016). Mitochondrial dynamics and mitophagy in Parkinson's disease: A fly point of view. *Neurological Disease*, 90, 58-67.
32. Reed, T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free Radical Biology of Medicine*, 51, 1302-1319
33. Azevedo, F.A., Carvalho, L.R., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E, Leite, R.E., Jacob, Filho W. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain, *The Journal of Comparative Neurology*, 513 (5), 532-41.
34. Amor, S., Puentes, F., Baker, D., van der Valk, P. (2010). Inflammation in Neurodegenerative Diseases. *Immunology*, 129 (2), 154-69.
35. Fischer, R., Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 610813.
36. Dias, V., Junn, E., Mouradian, M.M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, (4), 461-91. Retrieved 2013 from <https://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd130230>.
37. Gao, H.M., Zhang, F., Zhou, H., Kam, W., Wilson, B., Hong, J.S. (2011). Neuroinflammation and  $\alpha$ -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environmental Health Perspective*, 119 (6), 807-14.
38. Hofman, F.M., Hinton, D.R., Johnson, K., Merrill, J.E. (1989). Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *Journal of Experimental Medicine*, 170 (2), 607-12.
39. McCoy, M.K., Tansey, M.G. (2008). TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 45.
40. Segura-Aguilar, J., Paris, I., Munoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., Zucca, F.A. (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 129 (6), 898-915.
41. Zucca, F.A., Basso, E., Cupaioli, F.A., Ferrari, E., Sulzer, D., Casella, L., Zecca, L. (2014). Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotoxicity Research*, 25 (1), 13-23.
42. Caudle, W.M., Richardson, J.R., Wang, M.Z., Taylor, T.N., Guillot, T.S., McCormack, A.L., Colebrooke, R.E., Di Monte, D.A., Emson, P.C. (2007). Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *The Journal of Neuroscience*, 27 (30), 8138-48.
43. Van Laar, V.S., Berman, S.B. (2013). The interplay of neuronal mitochondrial dynamics and bioenergetics: implications for Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 51, 43-55.
44. Sulzer, D., Zecca, L. (2000). Intraneuronal dopamine-quinone synthesis: a review. *Neurotoxicity Research*, (3), 181-95.
45. Belluzzi, E., Bisaglia, M., Lazzarini, E., Tabares, L.C., Beltramini, M., Bubacco, L. (2012). Human SOD2 modification by dopamine quinones affects enzymatic activity by promoting its aggregation: possible implications for Parkinson's disease. *PLoS One*, 7 (6), e38026.

46. Kuhn, D.M., Arthur, R.E., Thomas, D.M., Elferink, L.A. (1999). Tyrosine hydroxylase is inactivated by catechol-quinones and converted to a redox-cycling quinoprotein: possible relevance to Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 73 (3), 1309-17.
47. Sulzer, D., Bogulavsky, J., Larsen, K.E., Behr, G., Karatekin, E., Kleinman, M.H, Turro, N., Krantz, D., Edwards, R.H, Greene, L.A, Zecca, L. (2000). Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *PNAS*, 97 (22), 11869-74.
48. Ohtsuka, C., Sasaki, M., Konno, K., Koide, M., Kato, K., Takahashi, J., Takahashi, S., Kudo, K., Yamashita, F. (2013). Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neuroscience Letters*, 541, 93-8.

## Yayın Koşulları

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (Ankara Ecz. Fak. Derg. - J. Fac. Pharm. Ankara) yılda üç kez (Ocak-Mayıs-Eylül) yayımlanır.
2. Dergiye Eczacılığın her alanında daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış, Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmış makaleler kabul edilir. Deneylerde, insan için “the Declaration of Helsinki” ve hayvan için “European Community Guidelines”’a bağlı kalınmalıdır.
3. Yayın Komisyonuna gelen makaleler en az 2 danışmana gönderilir.
4. Makaleler yayına kabul edilmiş sırasına göre yayınlanır.
5. Danışmanlar tarafından önerilen düzeltmelerin yapılması için yazar/ yazarlara geri gönderilen makaleler, düzeltilip yayınlanmak üzere 3 ay içinde tekrar yayın kuruluna gönderilmezse, yeni başvuru olarak işlem görür. Makale yayımlanmadan önce yazarların yayımcıya makalenin “Copyright Transfer Form”unu doldurarak telif hakkını göndermesi gerekmektedir.
6. Yayınlarında intihal olup olmadığı kontrol edilmelidir.
7. Dergimize aşağıdaki makale türleri kabul edilir:
  - a) **Araştırma makalesi:** Türkçe veya İngilizce hazırlanmış, şekiller ve tablolar dahil tamamı en çok 20 A4 kağıdı sayfası olan, orjinal araştırmaların bulgu ve sonuçlarını açıklayan makalelerdir.
  - b) **Derleme:** Türkçe veya İngilizce hazırlanmış, şekil ve tablolar dahil tamamı en çok 25 A4 kağıdı sayfası olan, yeterli sayıda bilimsel makale taranarak, o güne kadarki gelişmeleri özetleyerek ortaya koyan ve sonuçlarını yorumlayarak değerlendiren makalelerdir.
  - c) **Ön bilgiler:** Devam etmekte olan bir çalışmanın bulgularını zaman kaybetmeden duyurmak için Türkçe veya İngilizce yazılan en çok 5 A4 kağıdı sayfası olan makalelerdir.

## Yayın Gönderme

Yazarlar makalelerini <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr> adresinden online olarak yükleyeceklerdir.

## Yazım Kuralları

1. Metinler, A4 normunda (21 x 29,7 cm) yazılmış olmalıdır.
2. Bütün tablo ve şekiller metin içindeki yerlerine yazım alanından taşmadan yerleştirilmiş olmalıdır.
3. Metinler A4 normundaki sayfanın sağ ve sol tarafından 2,5 cm., üst ve alt kenarlarından 3 er cm boşluk bırakılarak (ilk sayfada yukarıdan 5 cm) 1.5 satır aralıkla yazılmalıdır. Yayımlı kabul edilen makaleler doğrudan “Microsoft Word” dosyası halinde online olarak sisteme yüklenecektir (online submission). Yazı karakteri “Times New Roman” ve 11 punto olmalıdır.
4. Sayfa numaraları makalede belirtilmemelidir.
5. Yazar adı (küçük harf) ve soyadı (büyük harf) koyu olarak başlığın altına üç satır aralık verildikten sonra altına unvan belirtmeden yazılmalıdır. Birden çok yazar varsa virgülle ayrılıp bir boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazarların soyadları üzerine konulacak rakamlarla hemen isimlerin altındaki satıra kurum adları ve posta adresleri açıkça yazılmalıdır.
6. Başlık sayfasında yayın adı, yazar/yazarların adları ve yazışma yapılacak yazarın açık adresi, telefon ve faks numaraları, varsa e-mail adresi belirtilmelidir. Sorumlu yazarın soyadının üstüne (\*) işareti konularak belirtilmelidir. Bu kişinin, açık adresi, fax numarası, telefon numarası ve e-mail adresi başlık sayfasının en altında belirtilmelidir.
7. Tablolar üstlerine, şekiller (formül, grafik, şema, spektrum, kromatogram, fotoğraf v.b.) de altlarına arabik rakamlarla (**Şekil 1.**, **Tablo 2.**) numaralandırılmalıdır. “Tablo”, “Şekil” sözcükleri ile bunlara ait numaralar koyu yazılmalı ve 11 punto olmalıdır. Şekil/Resim (JPG formatında) makale içinde yerleşmiş olmalıdır.
8. Tablo adları Tabloların üstüne ve şekil adları da Şekillerin altına birer satır aralıkla ve bunların genişliğini aşmayacak şekilde 11 punto yazılmalıdır. Tabloya ait açıklama varsa tablonun altına 1 boşluk bırakılarak 9 punto ile yazılmalıdır. Tablo ve Şekiller metin içine yerleştirilirken metin ile aralarında net ayrımı sağlayacak kadar boşluk bırakılmalıdır.
9. Paragraf başları 5 boşluk içeriden başlamalıdır.
10. Uluslararası kısaltmalar kullanılabilir. Metin içinde mililitre için ml; dakika için dak. olarak belirtilen şekliyle yazılmalıdır.
11. Makalelerin bölümleri Başlık, Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Materyal – Yöntem, Sonuç ve Tartışma ve Kaynaklar sırasına uygun olarak hazırlanmalıdır. Derleme makalelerinde Materyal – Yöntem bölümü bulunmayabilir. Bu bölümler birbirlerinden 2 satır aralık ile ayrılmalıdır. Bu bölümleri ifade eden başlıklar 12 punto ile koyu olarak büyük harflerle ve sayfanın solundan başlanarak yazılmalıdır. Bölüm başlıkları ile metin arasında ayrıca aralık bırakılmamalıdır.
  - a. **Başlık:** Türkçe ve İngilizce olarak büyük harf ve 14 punto ile başlık koyu ve ikinci başlık beyaz olarak yazılmalıdır. Başlık metine uygun, kısa, çalışmayı tanıtıcı ve açık ifadeli olmalıdır.
  - b. **Özet:** Türkçe ve İngilizce (Abstract) olarak makalelerin başında 200 er kelimeyi geçmeyecek şekilde 10 punto ile, *italik* olarak ve çerçeve içinde yazılmalıdır. Yabancı dilde yazılmış makalelerde mutlaka Türkçe özet bulunmalıdır.
  - c. **Anahtar kelimeler:** En fazla 5 sözcükten oluşmalı ve özetlerin hemen altına ilgili dilde alfabetik ve italik olarak yazılmalıdır.
  - d. **Giriş:** Araştırmanın amacı ve konuyla ilgili çalışmaların yer aldığı bölüm olmalıdır.
  - e. **Materyal ve Yöntem:** Kullanılan materyal belirtilerek, uygulanan yöntem hakkında gerekli bilgiler açıkça ifade edilmelidir. Deneylerde hayvan kullanılması durumunda lokal etik komiteden veya ilgili düzenleyici makamlardan onay alınmalıdır ve bilgilendirilmiş onam belgelendirilmelidir.
  - f. **Sonuç ve Tartışma:** Bulguların verilerek değerlendirildiği bölümdür.
  - g. **Teşekkür:** Varsa araştırmayı destekleyen kuruluşa ve katkısı olan kişilere kaynaklardan önce yer alan bu bölümde kısaca teşekkür edilebilir.
  - h. **Kaynaklar:** Kaynak yazım stili Amerikan Psikoloji Derneği’ne (APA) göredir. Metinde, geçiş sırasına göre köşeli parantez içinde, örneğin: [1,2,...] gibi numaralandırılmalı ve metin sonunda bu numaralara göre sıralanmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.

**i. Makale için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, makalenin tam başlığı derginin adı, cilt no, varsa sayı no (parantez içinde), başlangıç ve bitiş sayfa no, yıl yazar isimlerinden sonra (parantez içinde) olarak yazılmalıdır. Birden fazla yazar varsa hepsi yazılmalıdır. Makalenin adı yazılırken ilk kelimenin ilk harfi büyük diğer kelimelerin ilk harfi küçük yazılmalıdır. Kaynaklarda verilen dergi adları kısaltma yapılmadan açık olarak yazılmalıdır.

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemistry and Pharmacology*, 38, 1709 – 1715.

**ii. Elektronik Makale için:**

Perneger, T. V. and Giner, F. (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for adults who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317. Retrieved August 12, 2005, from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/317/7150/>

**iii. Web sitesi için:**

Clinical Pharmacology Web site. (2001). Retrieved June 16, 2004, from <http://cpip.gsm.com/>

**iv. Kitap için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, kitabın adı, cilt no (varsa), kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

Franke, R. (1984). *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, p.130.

**v. Kitap Bölümü için:** Yazarın soyadı, adının baş harfleri, bölümün başlığı, editör/editörlerin soyadı, adının baş harfleri, (Ed./Eds.) ibaresi, kitabın adı, varsa cilt no, kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.

Weinberg, E.D. (1979). Antifungal Agents. In: M.E. Wolff and S.E. Smith (Eds.), *Burger's Medicinal Chemistry*, (pp. 531-537). New York: John Wiley and Sons.

12. Bileşiklerin karakterizasyonu ayrı bir paragraf ile gösterilmeli ve yeni bileşiklerin saflıkları ve yapı aydınlatılmaları sağlanmalıdır.

### **Instruction for Authors**

1. The Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University (J. Fac. Pharm. Ankara) is published three times (January-May-September) a year.
2. The Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University publishes articles in every field of Pharmaceutical Sciences. The manuscript to the journal should not be published previously as a whole or in part and not be submitted elsewhere. Manuscript should be written in Turkish or English. The experiments used have to be adhered to the Declaration of Helsinki for humans and European Community Guidelines for animals.
3. All manuscripts will be submitted to a review process by the editors and by qualified at least 2 outside reviewers.
4. Manuscripts are published in order of final acceptance after review and revision.
5. If a manuscript returned to the authors for revision is not received back to the editor within 3 months it will be treated as a new article. When the article is published, the by authors are considered to transfer all rights of the manuscript to the Publisher.
6. Manuscript will be controlled using plagiarism checker.
7. Manuscripts with the following characteristics are accepted:
  - a) **Research article:** Articles written in English or Turkish in scientific format presenting original research. Articles should be printed on A4 size papers not exceeding 20 pages (including tables and figures)
  - b) **Review:** An updated comprehensive review of scientific works on a particular subject. Articles written in English or Turkish should be printed on A4 size papers not exceeding 25 pages (including tables and figures).
  - c) **Rapid communication:** Rapid announcement of the results of a continuing research written in English or Turkish, no longer than 5, A4 size pages.

### **Submission of Manuscripts**

Online submission: <http://journal.pharmacy.ankara.edu.tr>



## Preparation of Manuscript

1. Manuscripts should be typed on A4 size papers marked in 21 x 29,7 cm area.
2. All tables and figures should be inserted in the text, not exceeding text margins.
3. Manuscripts should be typed with 1.5 line spacing with a margin of 2,5 cm on left-hand and right-hand sides, 3 cm on the top (5 cm on the first page) and bottom. Since articles will be loading online, authors are requested to submit their manuscripts as “Microsoft Word” file. Font should be “Times New Roman” with 11 pt font size.
4. Page numbers shouldn't be placed on the pages.
5. Author names (first name with small letters, surname with capital letters, no qualification) should be written allowing 3 line space from the title of the article. Having more than one author, the names should be separated with comma and 1 free space. By using number as superscripts, the institution and mailing address of authors must be indicate on the next line.
6. Title page of the manuscript should include title, authors' names and full mailing addresses. Corresponding author should be indicated by an asteriks (\*). His/Her marking address, a fax, telephone numbers and e-mail address should indicate at the bottom of the title page.
7. All tables and figures/images must be cited in the text consecutively. Every table must have a descriptive title at the top and should be numbered with Arabic numerals (**Table 1.**, **Table 2.**) Please submit tables as editable text and not as images. Figures (chemical formulas, graphics, photographs, chromatographs, spectra etc) should also be numbered with Arabic numerals (**Figure 1.**, **Figure 2.**) Captions should be typed with 11 pt font size. Figures/Images (JPG) should be embedded in the Manuscript file.
8. An appropriate heading of tables and figures should be used for each and typed with 11 pt font size at the top of the table, at the bottom of the figure with one line space. If there is an explanation about the table, it should be written with 1 line space below and should be typed with 9 pt font size. Between text and figures/tables must be adequate space to distinguish each of them.
9. In each paragraph, indentation must be done (5 letter space).
10. International abbreviations should be used. In text ‘ml’ should be used for mililiter and ‘min’ should be used for minute to make harmonize for common abbreviation.
11. Manuscripts should be organise as follows: Title page, Abstract, Keywords, Introduction, Material-Method, Results and Discussion, References. Each section must be separated with 2 line spaces. The section titles must be written with bold capital letters at 12 pt font size. No line spaces between section headings and text.
  - a) **Title:** It should be written in Turkish and English. Font size must be 14 pt as a bold. The title must be appropriate to the text.
  - b) **Abstract:** It should be written in Turkish and English no longer than 200 words, 10 pt, *Italic*. Abstract should be written in a border. If manuscript is written in a foreign language, must include Turkish abstract.
  - c) **Keywords:** Up to 5 key words should be provided in alfabetic and italic at the end of the abstract.
  - d) **Introduction:** It should contain a clear statement of the aim and novelty of the study.
  - e) **Materials and methods:** It should be described in sufficient detail to allow other works to dublicate the study. **If animals are used, authors must indicate that approvals of the relevant regulatory authorities or local ethical commitees were obtained and that appropriate regulatory or local ethical commitee approvals were obtained and that informed consent was documented.**
  - f) **Results and Discussion:** The results must be clearly and concisely described with the help of appropriate illustrative material. The discussion should deal with the interpretation of the

results.

**g) Acknowledgements:** If necessary, this section should be given at the end of the text, before references.

**h) References:** The style of references is that of the American Psychological Association (APA). They should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order in which they first appear in the paper, for example: [1,2,...] Cited publications should be listed in numerical order at the end of the paper. If there is more than one author, all the names of the authors should be written. Examples are given below;

**i) Article:** Reference to a journal publication (journal names in full, not abbreviated)

Moncada, S., Palmer, R.M.J., Higgs, E.A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochemistry and Pharmacology*, 38, 1709 – 1715.

**ii) Electronic Article:**

Perneger, T. V. and Giner, F. (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for adults who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317. Retrieved August 12, 2005, from <http://www.bmj.com/cgi/content/full/317/7150/>

**iii) Web page:**

Clinical Pharmacology Web site. (2001). Retrieved June 16, 2004, from <http://cpip.gsm.com/>

**iv) Book:**

Franke, R. (1984). *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, p.130.

**v) Chapter in a book:**

Weinberg, E.D. (1979). Antifungal Agents. In: M.E. Wolff and S.E. Smith (Eds.), *Burger's Medicinal Chemistry*, (pp. 531-537). New York: John Wiley and Sons.

12. The characterization of compounds should be presented in a separate paragraph and for all new compounds, evidence to confirm both identity and purity have to be provided.

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**YAYIN SAHİBİNİN ADI** : Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY  
**SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜR ADI** : Prof. Dr. İlkay YILDIZ  
**YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ** : Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
Dekanlığı, 06100 Tandoğan/Ankara  
**YAYIN İDARİ MERKEZİ ADRESİ TEL** : 0 (312) 203 30 69  
**YAYIN TÜRÜ** : Bilimsel Periyodik Elektronik Dergi, Yılda 3 Sayı

## **İÇİNDEKİLER / CONTENTS**

<b>Özgün Makaleler / Original Articles</b>	<b>Sayfa / Page</b>
Mehmet Murat KIŞLA, İlkay YILDIZ - <b>PARTİSYON KATSAYISI (LOG P) TAHMİNİNDE KULLANILAN YAZILIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI</b> - COMPARISON OF PARTITION COEFFICIENT (LOG P) PREDICTION SOFTWARES	1
Fikriye ZENGİN, Mehmet Murat KIŞLA, Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ - <b>MOLECULAR DOCKING STUDIES OF SOME TETRAHYDRONAPHTALENE-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND CORRELATION WITH THEIR CORRESPONDING ANTI-MRSA ACTIVITIES</b> - YENİ TETRAHİDRONAFTALEN-BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN MOLEKÜLER DOKİNG ÇALIŞMALARINI VE ONLARIN ANTI-MRSA AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	20
Buket AKSU, Gizem YEĞEN, Akgül YEŞİLADA - <b>ECZACI-HASTA İLETİŞİMİ KONUSUNDA İSTANBUL İLİ ANKET ÇALIŞMASI</b> - A SURVEY STUDY IN ISTANBUL ON COMMUNICATION BETWEEN PHARMACIST AND PATIENT	28
Nurgül SIKI, Füsün ACARTÜRK - <b>TÜRKİYE'DEKİ İLAÇ AR-GE MERKEZLERİNİN FAALİYETLERİNİN PATENT VE YENİLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ</b> - EVALUATION OF ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTERS IN TURKEY IN TERMS OF INNOVATION AND PATENT	44
Gizem KAYKI MUTLU, İrem KARAÖMERLİOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN - <b>THE EFFECT OF NITRIC OXIDE SYNTHASE ON BETA 3 ADRENOCEPTOR MEDIATED RELAXATION IN STZ DIABETIC RAT HEART</b> - STZ DİABETİK SIÇAN KALBİNDE BETA 3 ADRENOSEPTÖR ARACILI GEVŞEME YANITINDA NİTRİK OKSİT SENTAZİN ETKİSİ	64
Gizem KAYKI MUTLU, Zeynep Elif YEŞİLYURT, Betül Rabia ERDOĞAN, İrem KARAÖMERLİOĞLU, Ayhanım Elif MÜDERRİSOĞLU, Ebru ARIOĞLU İNAN, Nuray ARI - <b>EPIGALLOKATEŞİN GALLAT (EGCG)'İN NORMAL VE YÜKSEK GLUKOZ ORTAMINDA İZOLE SIÇAN KARDİOMYOSİTLERİ ÜZERİNDEKİ DİREKT ETKİLERİ</b> - DIRECT EFFECTS OF EPIGALLOKATECHIN GALLATE (EGCG) ON ISOLATED RAT CARDIOMYOCYTES UNDER NORMAL AND HIGH GLUCOSE CONCENTRATIONS	72
<b>Derlemeler / Reviews</b>	
Elif ŞAHİN, Fatma GENÇ, Elif Nur SOLMAZ - <b>GEBELİKTE MİGREN TEDAVİSİNDE BAZI FİTOTERAPÖTİK ÜRÜNLERİN GÜVENLİLİĞİ</b> - SAFETY OF SOME PHYTOTHERAPEUTIC PRODUCTS AT MIGRAINE THERAPY IN PREGNANCY	79
Selma Nergis ASLAN, Benu KARAHALİL - <b>OKSİDATİF STRES VE PARKİNSON HASTALIĞI</b> - OXIDATIVE STRESS AND PARKINSON DISEASE	94