

eISSN: 2564-6524



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
DERGİSİ**

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

**Cilt / Vol : 43
Sayı / No : 2
Yıl / Year : 2019**

eISSN: 2564-6524



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
DERGİSİ**

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

**Cilt / Vol: 43
Sayı / No: 2
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

Editörler:

Prof. Dr. Canan HASÇİÇEK

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

e-posta: cogan@pharmacy.ankara.edu.tr

Doç. Dr. İlker ATEŞ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

e-posta: iates@pharmacy.ankara.edu.tr

Doç. Dr. Özgür ÜSTÜNDAĞ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı

e-posta: ustundag@pharmacy.ankara.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Işıl ÖZAKÇA GÜNDÜZ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: ozakca@ankara.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Banu KAŞKATEPE

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

e-posta: bkaskatepe@ankara.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Aslı KOÇ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

e-posta: akoc@ankara.edu.tr

Dr. Ecz. Serkan ÖZBİLGİN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı

e-posta: ozbilgin@pharmacy.ankara.edu.tr

Dr. Ecz. Kayhan BOLELLİ, AMRSC

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

e-posta: bolelli@ankara.edu.tr

Dr. Bio. Mesut HÜRKUL

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

e-posta: mhurkul@ankara.edu.tr

Dr. Ecz. Gizem GÜLPINAR

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı

e-posta: 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

Editors:

Prof. Canan HASÇİÇEK, Ph.D.

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology

e-mail: 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

Assoc. Prof. Özgür ÜSTÜNDAĞ, Ph.D.

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry

e-mail: 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

Assis. Prof. Banu KAŞKATEPE, Ph.D.

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology

e-mail: bkaskatepe@ankara.edu.tr

Assis. Prof. Aslı KOÇ, Ph.D.

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry

e-mail: 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

Res. Ass. Kayhan BOLELLİ, Ph.D. AMRSC

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry

e-mail: bolelli@ankara.edu.tr

Res. Ass. Mesut HÜRKUL, Ph.D.

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany

e-mail: 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

Editorial Advisory Board:

Prof. Dr. Füsün ACARTÜRK	Gazi University, Ankara, TURKEY
Prof. Dr. Fügen 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(2), 2019

Özgün Makaleler / Original Articles

Sayfa / Page

- Borys VARYNSKYI - PIPERIDINIUM 2-((5-(FURAN-2-YL)-4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOL)-3-YL) ACETATE FORCED DEGRADATION STUDY - PİPERİDİNYUM 2-((5-(FURAN-2-İL)-4-FENİL-4H-1,2,4-TRİAZOL)-3-İL) ASETATIN ZORLANMIŞ BOZUNMA ÇALIŞMASI 117
- Roman SHCHERBYNA, Yevgenia VASHCHYK - THE RESEARCH OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY UNDER TETRACYCLINE AND INFECTIOUS HEPATITIS - TETRASİKLİN VE İNFEKSİYÖZ HEPATİT ŞARTLARI ALTINDA 1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN KARACİĞER KORUYUCU AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI 135
- Serdal KURT, Mert PEKCAN, Rifat VURAL, Şükrü KÜPLÜLÜ - THE EFFECT OF PREPARTUM ANTIOXIDANT ADMINISTRATIONS ON BLOOD BHBA CONCENTRATION IN COWS - İNEKLERDE PREPARTUM ANTİOKSİDAN UYGULAMALARININ KAN BHBA KONSANTRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ 147
- Emrah BİLGENER - TÜRKİYE'DE SOSYAL GÜVENLİK KURUMU PERSPEKTİFİNDEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİ MALİYETİ - TREATMENT COST OF NEUROPATHIC PAIN FROM THE PERSPECTIVE OF SOCIAL SECURITY INSTITUTION IN TURKEY 154
- Derlemeler / Reviews**
- Serdal KURT, Seçkin SALAR - TAVŞANLARDA GEBELİK SONLANDIRMADA AGLEPRİSTON KULLANIMI - AGLEPRİSTONE USE FOR TERMINATION OF PREGNANCY IN RABBITS 164
- Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN, Gökşen Dilşat DURBİLMEZ, Gökmen MEMİŞ - BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNDE ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER - EFFECTS OF PHYTOTERAPEUTICS ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA 173
- Serdal KURT - DENEY HAYVANLARINDA FERTİLİTE YÖNÜNDEN BİTKİSEL KAYNAKLI ANTİOKSİDANLARIN KULLANIMI - USES OF PLANT-DERIVED ANTIOXIDANTS IN TERMS OF FERTILITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS 197
- Özge ÖZER, Seygi ŞAR - FARMAKOFOBİ: İLAÇ KORKUSU DURUMU VE DİĞER SAĞLIK KORKULARI ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA - PHARMACOPHOBIA: FEAR OF THE MEDICATION AND OTHER FEARS IN HEALTHCARE 209



PIPERIDINIUM 2-((5-(FURAN-2-YL)-4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOL)-3-YL) ACETATE FORCED DEGRADATION STUDY

PİPERİDİNYUM 2-((5-(FURAN-2-İL)-4-FENİL-4H-1,2,4-TRİAZOL)-3-İL) ASETATIN ZORLANMIŞ BOZUNMA ÇALIŞMASI

Borys VARYNSKYI^{1,*}

¹Zaporozhye State Medical University, Pharmaceutical Faculty, Physical and Colloidal Chemistry Department, 69035 Zaporozhye, Ukraine

ABSTRACT

Objective: Aim of the research to make forced degradation study of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate in active pharmaceutical ingredient (API), 0.1% solution and 1% solution for injection. Influence of the sodium hydroxide, hydrochloride acid, 3% H₂O₂, temperature, UV radiation on piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate substance, 0.1% solution and 1% solution for injections was studied.

Material and Method: Agilent 1260 Infinity HPLC System. Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120.

Result and Discussion: Dependence of the quantitative content of the piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate from exposition time was determined. The composition of degradation products formed under the action of an oxidizer (3%H₂O₂) was established. The composition of degradation products which were formed under the influence of UV radiation was proposed.

Keywords: ESI mass spectrometry; forced degradation study; high pressure liquid chromatography; triazoles

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı; aktif farmasötik içerikteki (API) 2-((5-(furan-2-İL)-4-fenİL-4H-1,2,4-trİAZOL)-3-İL) asetat maddesinin % 0.1 çözeltisinin ve enjeksiyonluk % 1 çözeltisinin zorlanmış bozunmasının incelenmesidir. Çalışma, sodyum hidroksit, hidroklorik asit,% 3 H₂O₂, sıcaklık ve UV radyasyonunda bulunan piperidinyum 2-((5-(furan-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol)-3-il) asetatın % 0.1 çözelti ve enjeksiyonluk % 1'lik çözeltisinde gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Agilent 1260 Infinity HPLC Sistemi. Agilent dört kutuplu kütle spektrometresi 6120.

Sonuç ve Tartışma: Piperidinyum 2-((5-(furan-2-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol)-3-il) asetatın kantitatif içeriğinin, maruz kalma süresine bağlı olduğu belirlenmiştir. Oksitleyicinin (% 3 H₂O₂) etkisi altında oluşan

* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Borys Varynskyi
e-mail: varinskyi@zsmu.zp.ua

bozunma ürünlerinin bileşimi gösterilmiştir. UV radyasyonunun etkisi altında oluşan bozunma ürünlerinin bileşimi önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: ESI kütle spektrometresi; triazoller; yüksek basınçlı sıvı kromatografisi; zorlanmış bozunma çalışması

INTRODUCTION

Piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate is the active pharmaceutical ingredient of drug "Tryfuzol" (API). It is used in veterinary as an immunomodulatory agent. It increases the resistance of organisms to viral diseases. Forced degradation conditions create the model influence of various environmental factors on the active substance. In these conditions, various impurities may be formed in the decomposition, which may alter or weaken the biological activity of the active compound, as well as increase toxicity. Thus, it is possible to predict which impurities may be generated during the storage or transportation of drugs containing the investigated API. It will also help to offer conditions for the protection of this substance from the influence of harmful factors. Therefore, this study has a significant relevance.

Methods for investigating force degradation effects have been described in a number of publications [1-6]. Regulatory aspects in Development of Stability-Indicating Methods were presented in the review of Renu Sehrawat *et al.* [1]. The condition for stress degradation which usually studied are: acid hydrolysis, base hydrolysis, thermal hydrolysis, oxidation, thermal degradation, photodegradation.

Authors [7] proposed potentiometric titration method for quantitative determination of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in the 1% and 2.5% solutions. Method is not selective and it is not applicable for determination of impurities. Method based on adsorption of this API in the ultraviolet region of the spectrum was elaborated [8]. Low selectivity and sensitivity of the method are not permit to measure of impurities.

Our HPLC-DAD method of determination of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1 % solution shown satisfied quality of separation of API from impurities [9]. This work was not contained forced degradation study.

Aim of the research to make forced degradation study of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate in active pharmaceutical ingredient, 0.1% solution and 1% solution for injection.

MATERIAL AND METHOD

Chemicals and reagents

Piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl)acetate was obtained from Toxicological and Inorganic Chemistry Department. Substance was synthesized and its structure was confirmed by the Parchenko V.V. [10,11]. Acetonitrile qualified "HPLC Super Gradient" (Avantor Performance Materials Poland S.A., Poland), methanoic acid was 100% (AppliChem GmbH, Germany), ultra-high pure water (18 M Ω at 25 °C) was prepared by the Direct Q 3UV Millipore (Molsheim, France).

Analytical Instrumentation

Agilent 1260 Infinity HPLC System (degasser, binary pump, autosampler, thermostat column compartment, DAD). Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion source (ESI); OpenLAB Software CDS.

Chromatography conditions

The chromatography study was carried out by elution with a water-acetonitrile mixture (70:30) with the addition of 0.1% methanoic acid. Column Zorbax SB-C18, 30 mm x 4.6 mm, 1.8 μ m. Column Temp. 40 °C. Flow rate was 0.400 ml/min.

Mass spectrometry conditions

Temperature of drying gas was 100 °C. Drying gas (nitrogen) flow rate was 10 l/min. Nebulizing gas (N₂) pressure was 53 psig. Mass spectra were obtained at m/z 100-2000. Fragmentation of molecular ions was studied at fragmentor voltage: 100, 150, 200 V, positive polarity.

Forced degradation conditions

Samples were taken every day, prepared for injection and injected into HPLC system. Volume of injection for 0.1% solution was 5 μ L, for 1% solution was 0.5 μ L. Content (%) was taken from the report of OpenLab CDS Software from Signal of the DAD detector at 276 nm.

Laboratory conditions degradation

Substance and solutions (0.1%, 1%) were kept at room temperature in laboratory conditions.

Thermal degradation

Influence of temperature was studied in the thermostat at the 66 °C for the 0.1%, 1% solutions and substance. The samples were kept at 66 °C during 5 days.

Oxidative degradation

Hydrogen peroxide (3%) was used for study of the influence of oxidizing agent. About 0.001 g of API was dissolved in the 1 mL of 3% hydrogen peroxide.

Ultraviolet (UV) degradation

The irradiation was carried out by the luminescent UV lamp, YF UV-9W 365 nm, which radiates in the range of long-wavelength ultraviolet with a maximum radiation of 365 nm. The illumination was measured with a luxmeter and was approximately 2000 lux. Solid substance and solutions with concentrations 0.1%, 1% were studied. Maximal period of exposure was 4 days.

Acid hydrolysis

Influence of acid was studied. About 0.001 g of API was mixed with the 1 mL of the 0.1 mole/L of HCl.

Alkaline hydrolysis

About 0.001 g of API was mixed with the 0.1 mole/L sodium hydroxide solution.

Preparation of solutions for laboratory conditions degradation study, thermal decomposition study, UV degradation study

Solution with concentration 0.1% was prepared by dissolution of 0.001 g of API in 1 mL of water. Solution with concentration 1% was prepared according to pharmaceutical preparation "1% solution for injections", viz. 0.01 g of API was dissolved in the 1 mL of water, 0.0059 of sodium chloride was added.

When the solid substance was studied, 0.001 g was dissolved in 1 mL water and 5 μ L of solution was injected to the HPLC.

RESULT AND DISCUSSION

Optimized chromatography conditions

2-((5-(Furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid was formed in the stream of solvent from the API (salt). Therefore, the detector identified the acid. Thus, API was determined in form of the acid.

Results of the study of the substance decomposition are shown in Table. 1. Mass balance, % (content of the main substance, % plus content of degradation products and impurities, %) in all cases was equaled 100%.

Table 1. Quantitative content of the piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate.

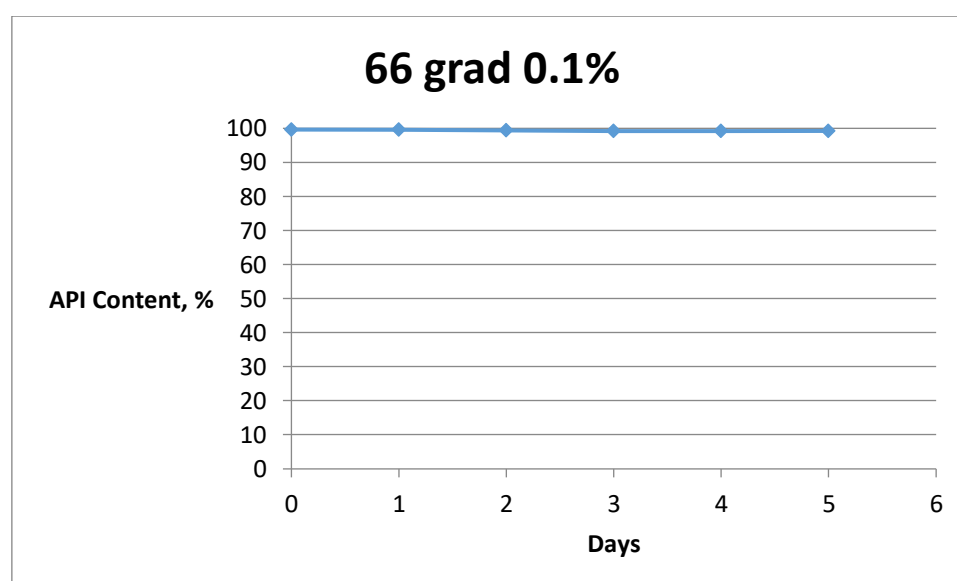
Terms of decomposition	Days						
	0	1	2	3	4	5	6
Laboratory conditions, 0.1% solution	99.64	99.54	99.53	99.47	99.47	99.46	99.48
Laboratory conditions, 1% solution	99.97	99.97	99.97	99.94	99.94	99.93	
Alkaline hydrolysis. 0.1 M solution of NaOH	99.64	99.58	99.66	99.64	99.64	99.61	99.66
3% H ₂ O ₂	99.63	79.10	73.20	69.54	65.44	61.57	55.49
Thermal effect 66 °C, 0.1% solution	99.64	99.53	99.35	99.25	99.25	99.24	
Thermal effect 66 °C, 1% solution	99.97	99.94	99.92	99.87	99.85	99.85	
Thermal effect 66 °C, substance	99.64	99.80	99.72	99.90	99.80	99.81	
UV light irradiation, solution 0.1%	99.64	97.41	89.31	77.61	56.25		
UV light irradiation, solution 1%	99.97	97.29	93.36	89.68	80.03		
UV light irradiation, substance	99.64	99.80	99.76	99.23	99.76		

Laboratory conditions degradation

During the storage of the 0.1% reference API solution in the laboratory conditions, percentage of the substance was decreased about 0.1% for 6 days. The level of the substance in 1% solution under these conditions was not changed for 5 days.

Thermal degradation

Thermal effect (66 °C) on the 0.1% solution of API leads to its decomposition by approximately 0.4% over 5 days (Fig.1). Substantial degradation products, however, was not identified.

**Figure1.** The API degradation curve in the 0.1% solution at a temperature 66 °C

At the same time, under the influence of the temperature (66 °C) on the 1% solution decomposition occurs only about 0.1% (Fig. 2). During the study of the thermal effect (66 °C) on the solid substance (API) the content of API in a substance was not changed.

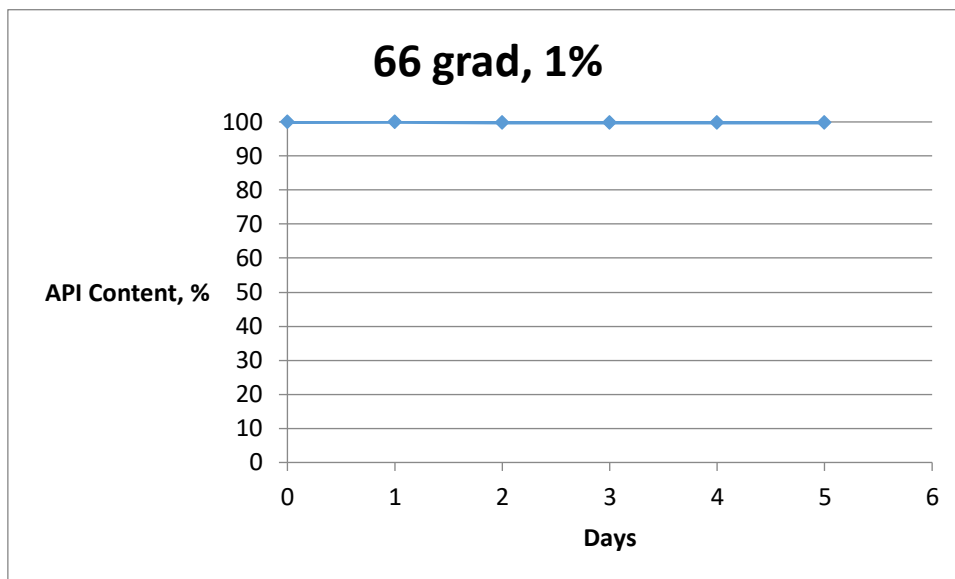


Figure 2. The API degradation curve in the 1% model solution for injection at a temperature 66 °C

Oxidative degradation

The effect of 3% hydrogen peroxide over 6 days results in a decrease in the concentration of API about 2 times (Fig. 3).

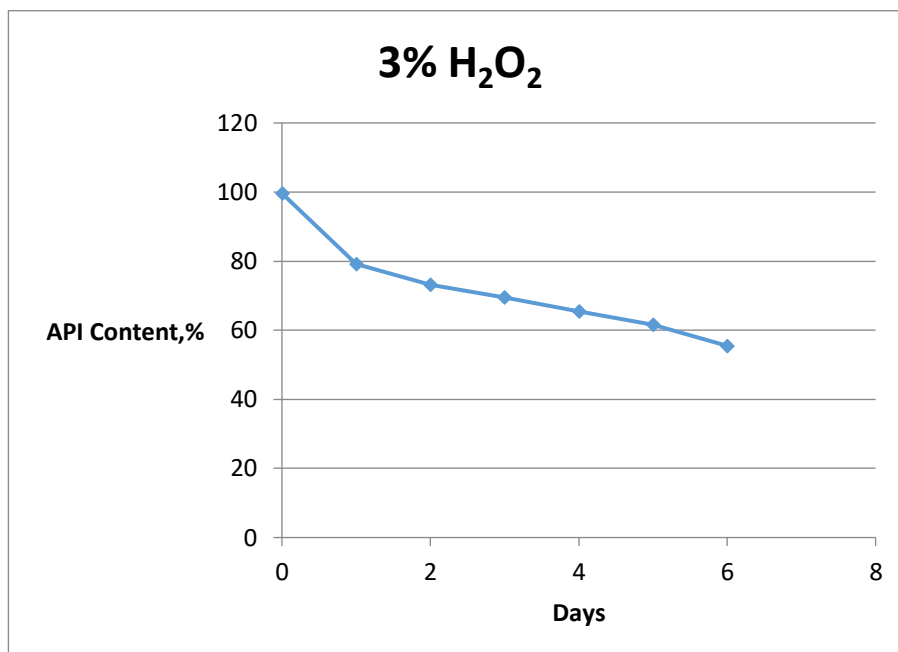


Figure3. The API degradation curve under action 3% H₂O₂

Ultraviolet (UV) degradation

UV light irradiation causes the decomposition of the 0.1% solution during four days at more than 40% (Fig. 4).

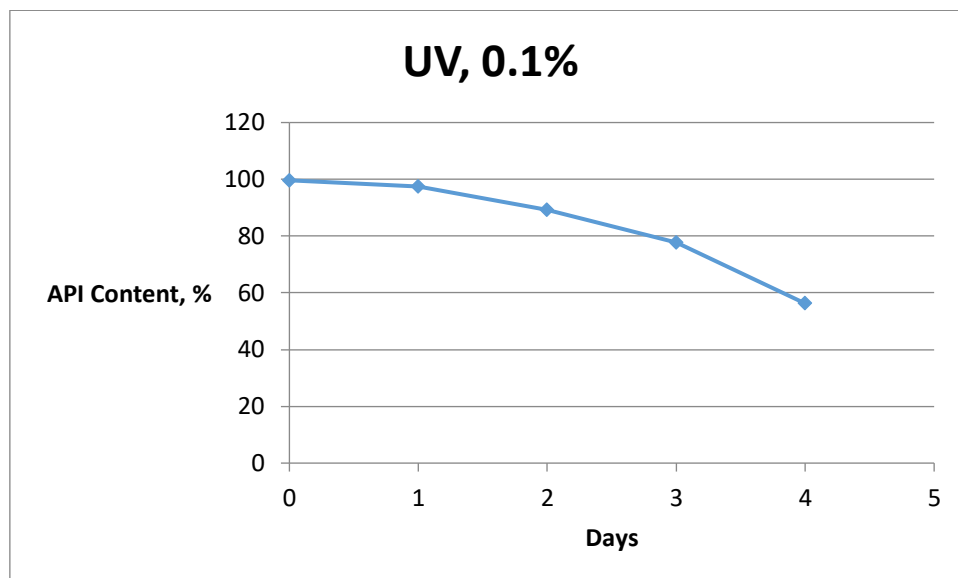


Figure 4. The API degradation curve in 0.1% solution

At the same time, for 1% solution the concentration was decreased about 20% (Fig. 5). The API content was not changed during irradiation of dry substance for 4 days.

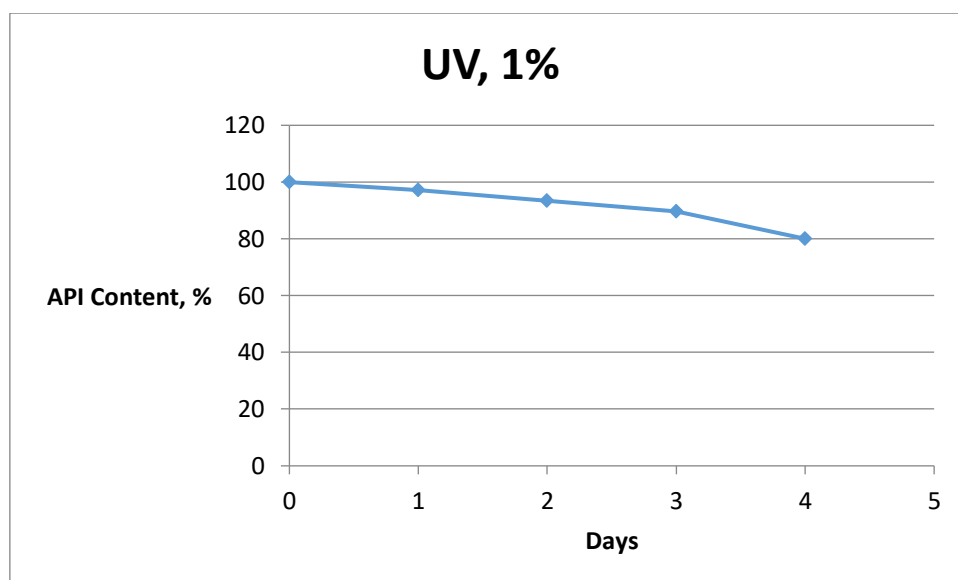


Figure 5. The API decomposition curve in the 1% solution for injection.

Acid hydrolysis

Under the action of 0.1 M solution of chloride acid API immediately decomposes with formation 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid, which is insoluble in water. So the study of exposure of 0.1 M chloride acid was finished at this step.

Alkaline hydrolysis

Under the action of 0.1 M solution of sodium hydroxide, the content of the API was not changed for 6 days.

Determination of the structure of degradation products

Possible structures of compounds formed as a result of API degradation under stress conditions was proposed after study of the mass spectra of the corresponding chromatography peaks.

The structure determination of API degradation products formed by the action of 3% hydrogen peroxide.

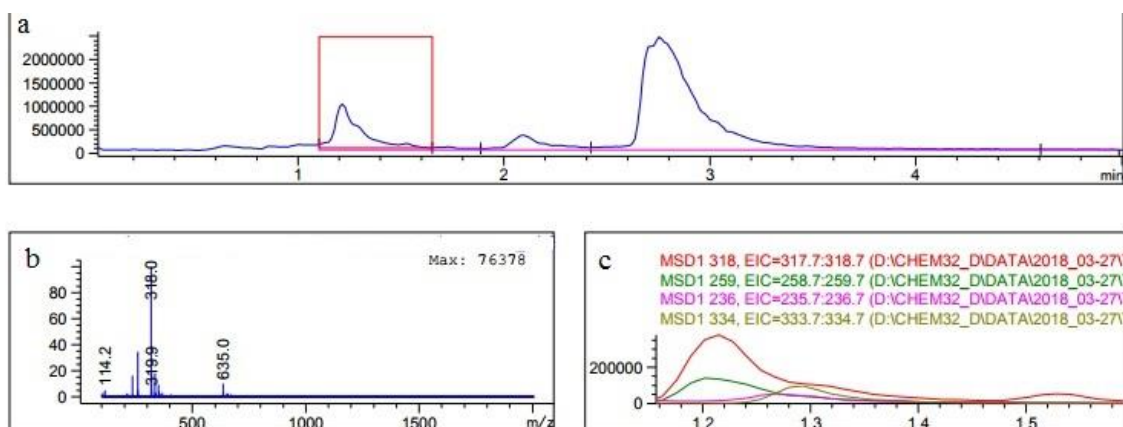


Figure 6. The TIC chromatogram of API degradation products formed by action of 3% H_2O_2 at 150V (a). Mass spectrum of peak at 1.219 min (b). EIC chromatogram (c).

Chromatography of the degradation products appeared after action of 3% H_2O_2 shown two peaks (Fig. 6). First peak (at 1.219 min) was not pure. The most intensive peak in extracted ion chromatogram (EIC) had $m/z=318$. It corresponded to the sulfoxide (Fig. 7). It is known reaction of sulfoxide formation from organic compounds of sulfur with valence two by the influence of the H_2O_2 solution [12].

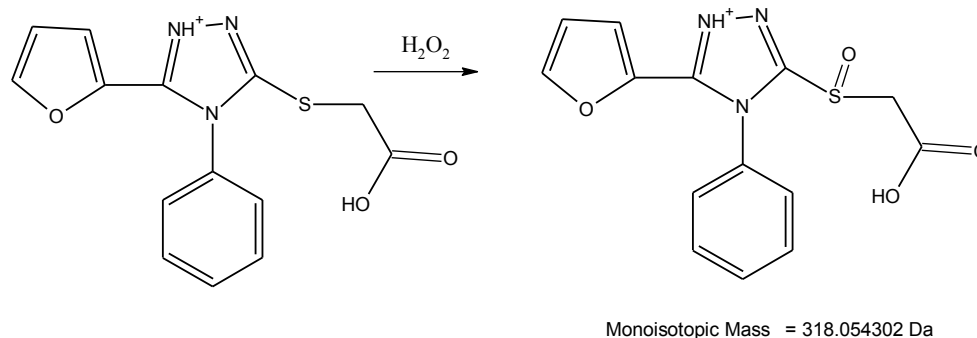


Figure 7. Formation of 3-[(carboxymethyl)sulfinyl]-5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-1-ium cation ($m/z=318$).

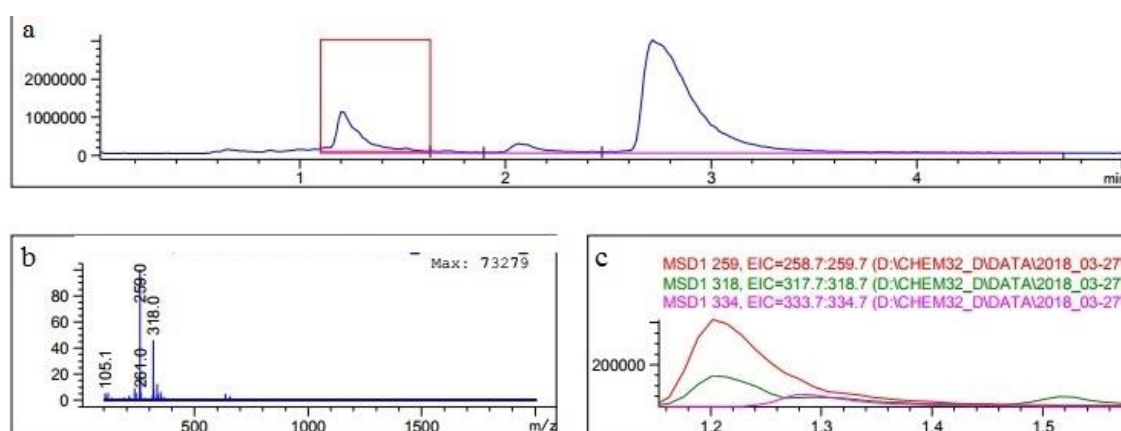


Figure 8. The TIC chromatogram of API degradation products formed by action of 3% H_2O_2 at 200V (a). Mass spectrum of peak at 1.217 min (b). EIC chromatogram (c).

When fragmentation voltage was increased till 200 V the ion with the m/z 259 in the mass spectra of first peak was appeared (Fig.8). The possible structure of this ion is presented at Fig. 9.

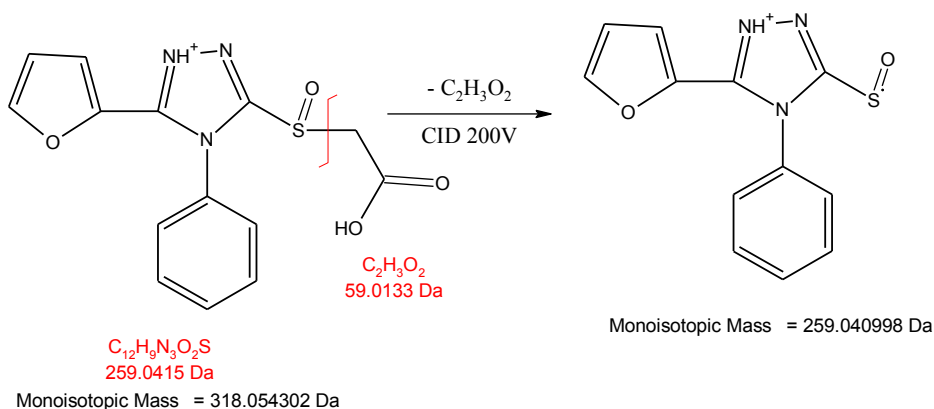


Figure 9. Transformation of cation with m/z 318 during fragmentation in CID at 200V

Second peak of the degradation product was at 2.140 min (Fig. 10).

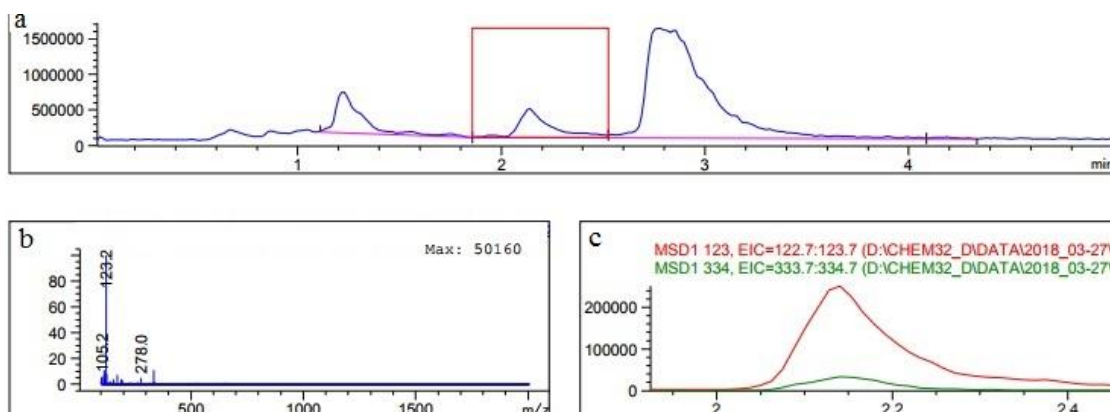


Figure 10. The TIC chromatogram of API degradation products formed by action of 3% H_2O_2 at 100V (a). Mass spectrum of peak at 2.140 min (b). EIC chromatogram (c).

Quazimolecular ion with $m/z = 334$ correspond to the sulfone which was formed at the second step oxidation by the H_2O_2 (Fig. 11). It is well-known reaction [12].

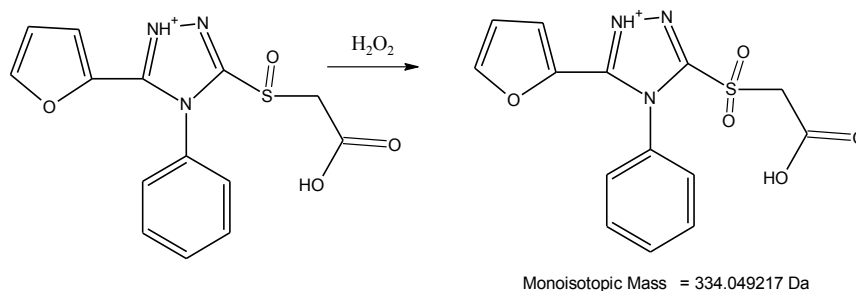


Figure 11. Formation of 3-[(carboxymethyl)sulfonyl]-5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium cation ($m/z=334$).

There are two fragment ions present in mass spectra of second peak at 100 V ($m/z = 278.0$ and $m/z=123.2$). Possible structure of first ion present at Fig. 12.

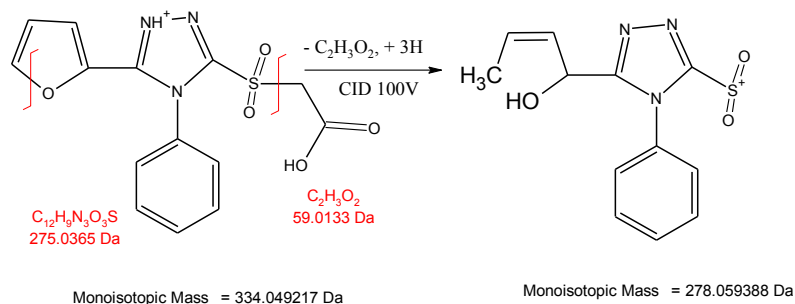


Figure 12. Converting of cation with m/z 344 during fragmentation in CID at 100V to product the cation with m/z 278.

Reaction formation of the ion with m/z 123 present at Fig.13.

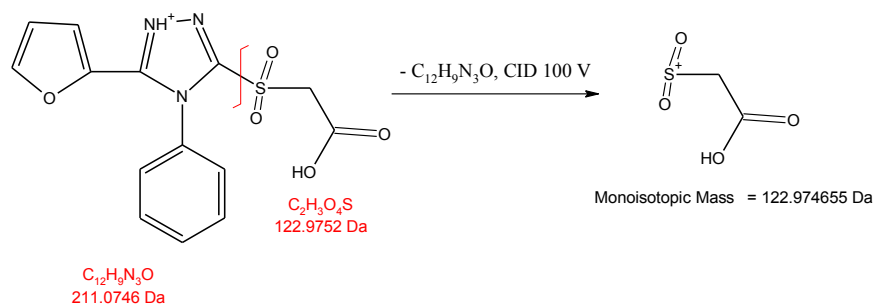


Figure 13. Transformation of cation with m/z 344 during fragmentation in CID at 100V to product the cation with m/z 123.

The structure determination of API degradation products formed by the influence of UV radiation on 0.1% solution.

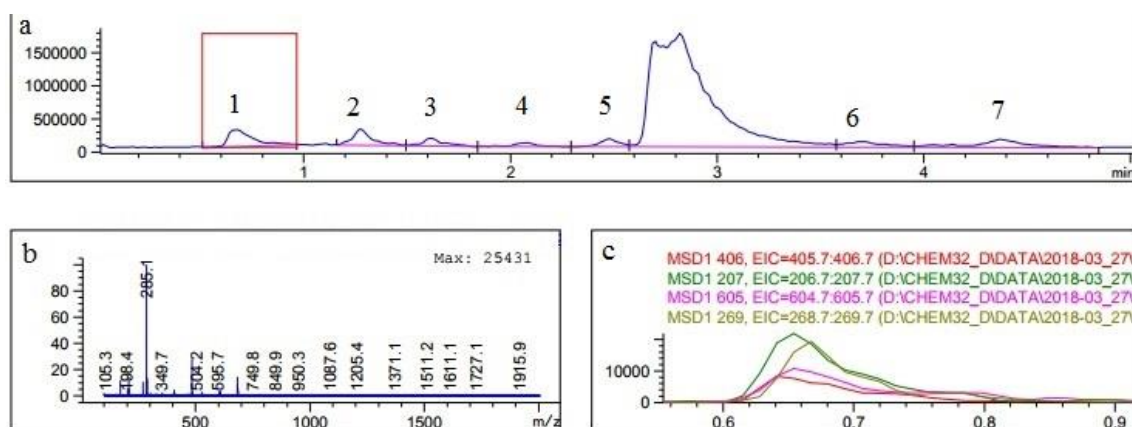


Figure 14. The TIC chromatogram of API degradation products formed by UV radiation (fragmentation voltage 100V) (a). Mass spectrum of peak (1) at 0.675 min (b). EIC chromatogram (c).

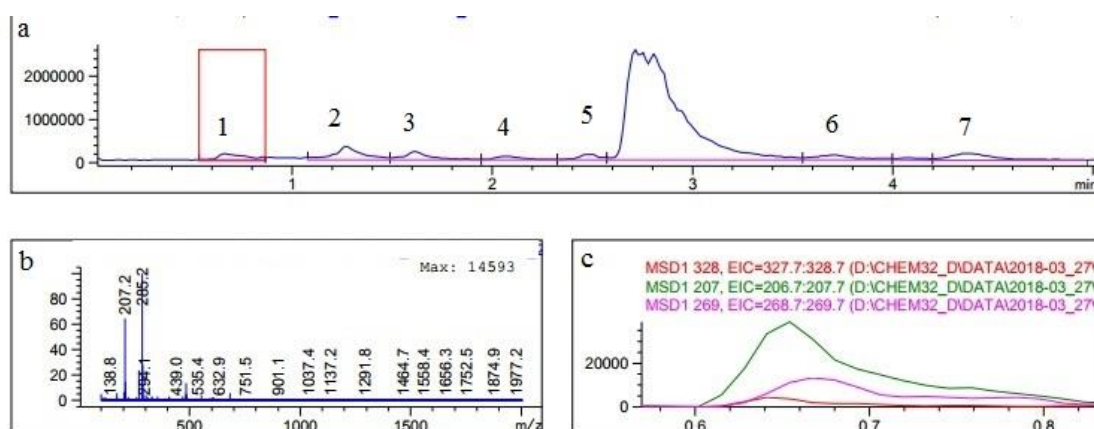


Figure 15. The TIC chromatogram of API degradation products formed by UV radiation (fragmentation voltage 150V) (a). Mass spectrum of peak (1) at 0.670 min (b). EIC chromatogram (c).

The first peak was not identified (Fig. 15). The monoisotope mass $m/z = 285.2$ and $m/z = 207.2$ in the mass spectrum of the unidentified peak (1) was observed (Fig.14, 15).

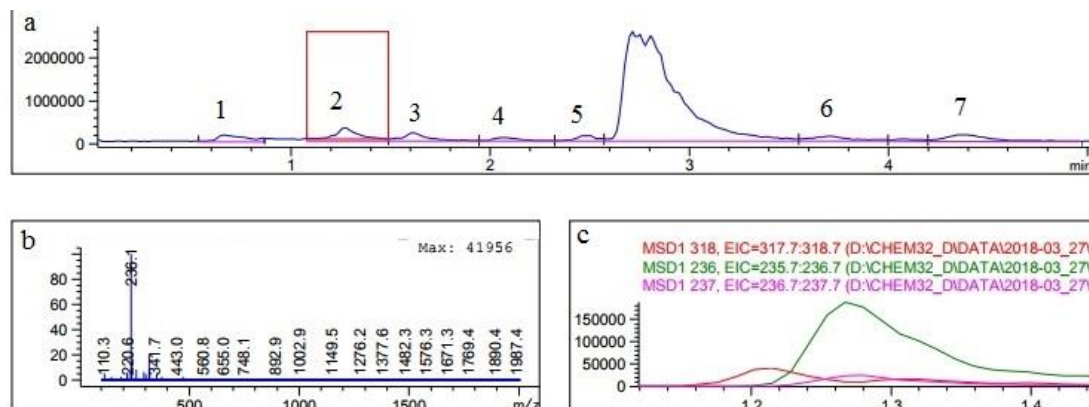


Figure 16. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 150V) (a). Mass spectrum of peak (2) at 1.275 min (b). EIC chromatogram (c).

Sulfoxide was also observed at 150V in API degradation products formed by the action of UV radiation. The retention time was close to 1.2 (peak 2), m/z 318 (Fig. 16).

There was an impurity that is associated with the cleavage of the furan cycle to form the corresponding structure with m/z 236.1 (Fig.17). On the second day of irradiation there was a peak of dimer ion with m/z 471, which confirms that the quasimolecular ion has a mass 236.

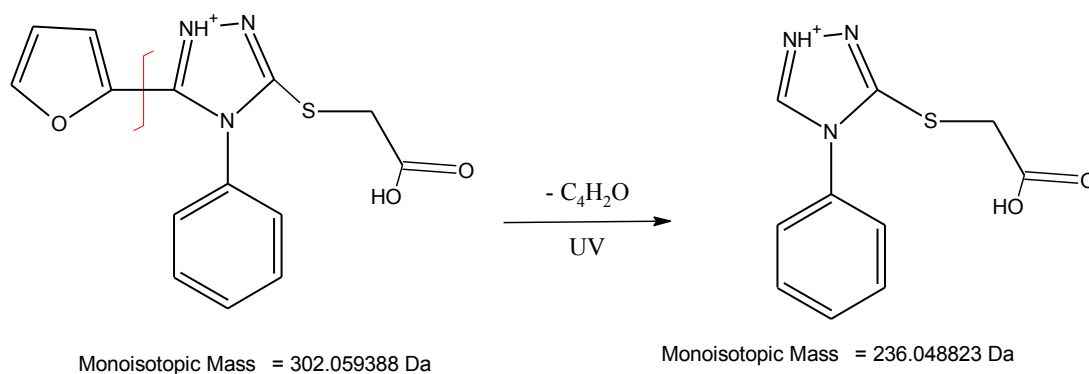


Figure 17. Possible way of degradation of the API at UV radiation influence with cleavage of the furan ring.

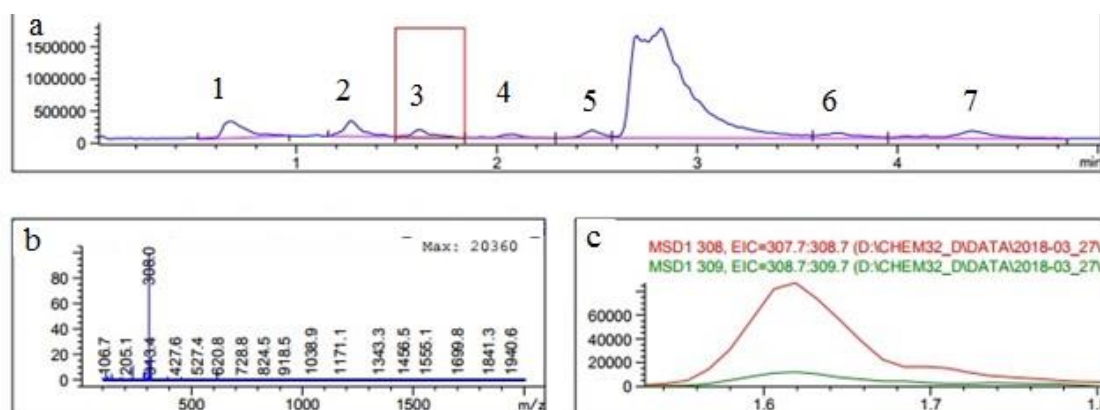


Figure 18. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 100V) (a). Mass spectrum of peak (3) at 1.616 min (b).EIC chromatogram (c).

Possible structures of the ion with m/z 308 (Fig. 18) ($[M+H]^+$) proposed at Fig. 19. They are formed as a result of the reduction and opening of furan cycle. The dimeric ion with m/z 615 ($[2M+H]^+$) was detected in the mass spectrum on the second day of irradiation. The presence of the corresponding dimer ion confirms that the ion with m/z 308 is a quasimolecular ion.

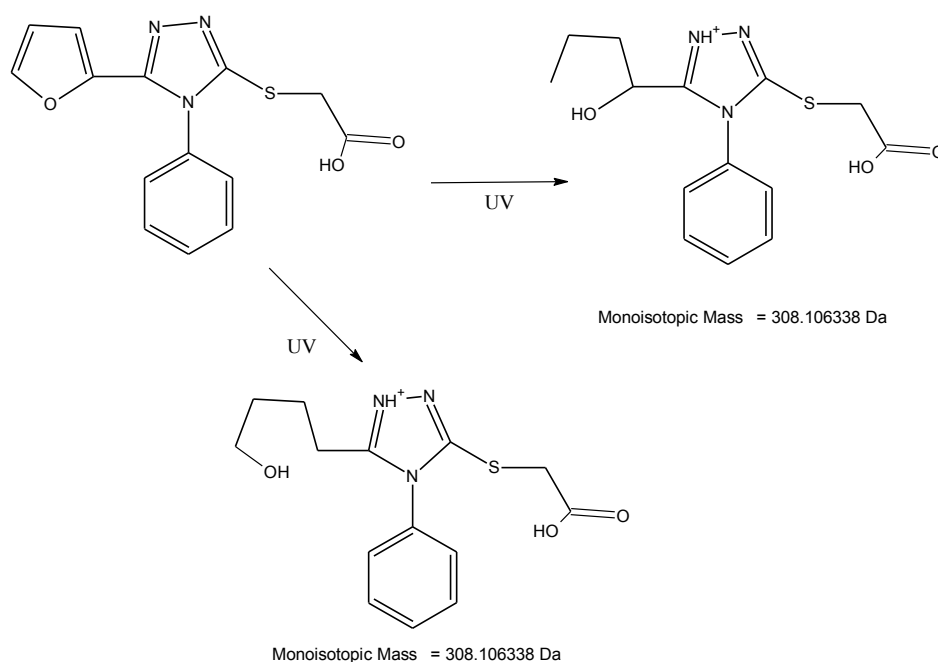


Figure 19. Possible API photodegradation pathway with formation of the product with molecular mass 308.1

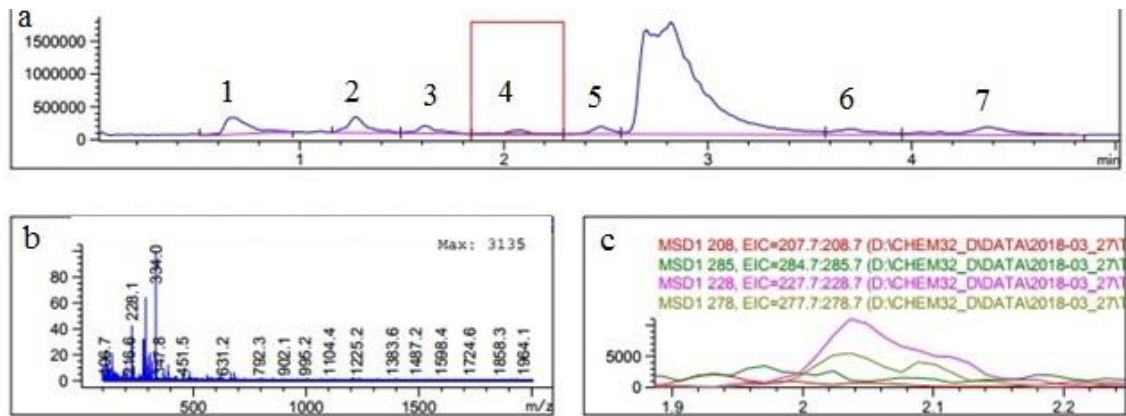


Figure 20. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 100V) (a). Mass spectrum of peak (4) at 2.070 min (b). EIC chromatogram (c).

There is also sulfone in products of the photodegradation, the retention time is approximately 2.1, m/z 334 (Fig.20).

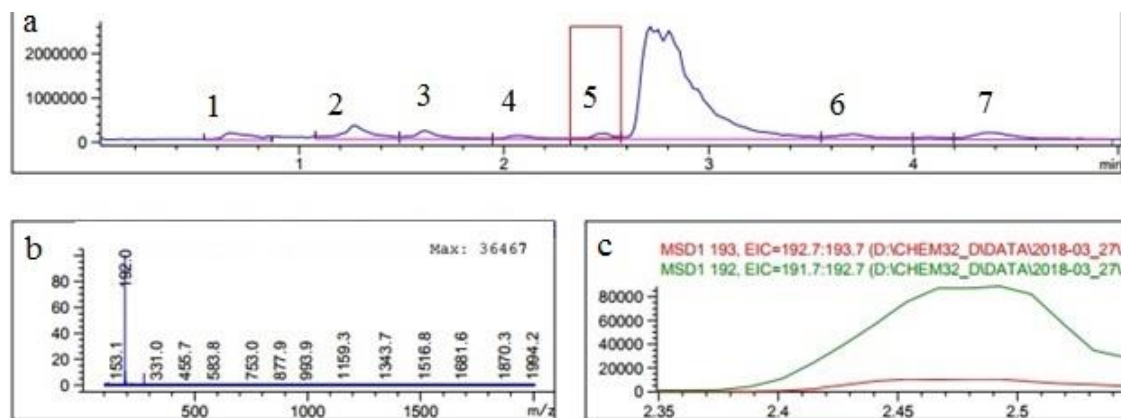


Figure 21. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 150V) (a). Mass spectrum of peak (5) at 2.478 min (b). EIC chromatogram (c).

An impurity with a retention time approximately 2.5 min and m/z 192 was observed (Fig. 21). It is the product of the breakaway of the furan cycle, as well as carbon dioxide (decarboxylation) from protonated 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate acid (Fig. 22).

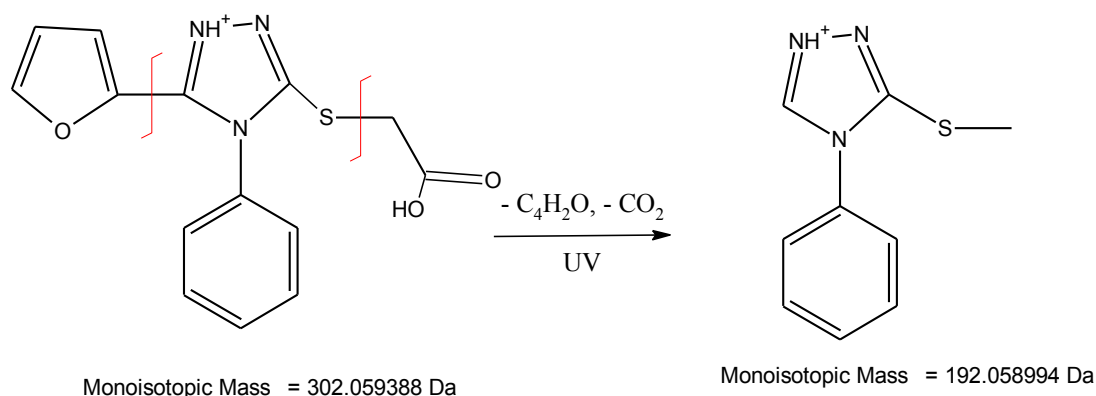


Figure 22. Cleavage of furan cycle and decarboxylation of API

The formation of the thione under the influence of UV radiation was observed. The 5-(furan-2-yl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione is precursor in the synthesis of API [10, 11]. It was confirmed by the retention time and m/z . The retention time corresponds to the retention time from chromatography of the standard solution of the corresponding thione (3.7 min), m/z of quasimolecular ion equals 244, which corresponds to the molecular weight of the protonated compound (Fig.23, 24).

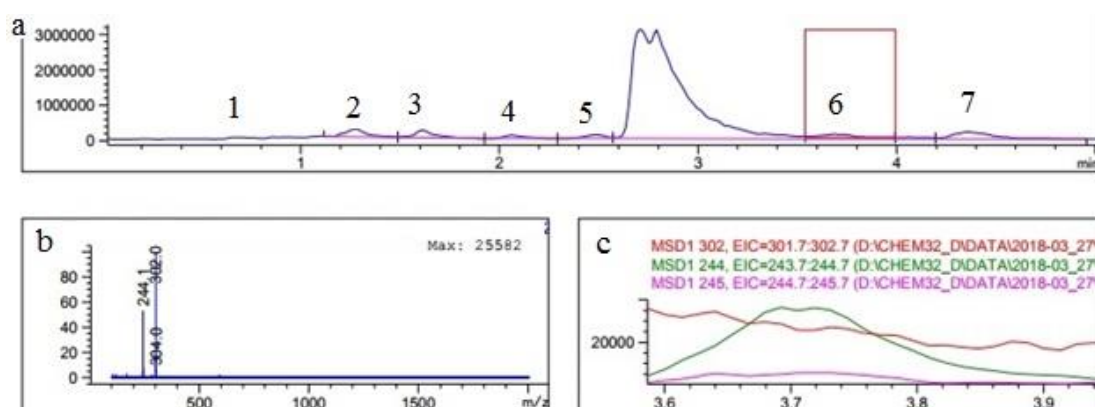


Figure 23. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 200V) (a). Mass spectrum of peak (6) at 3.695 min (b). EIC chromatogram (c).

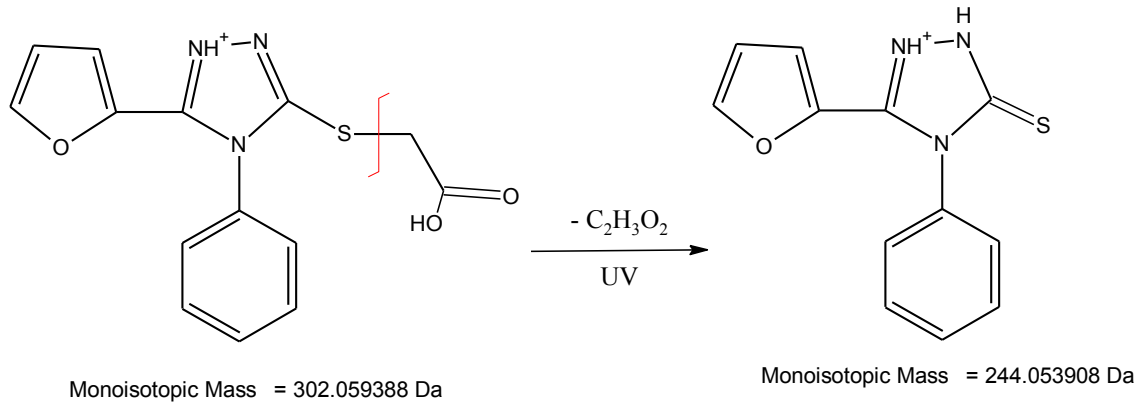


Figure 24. The 5-(furan-2-yl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione formation.

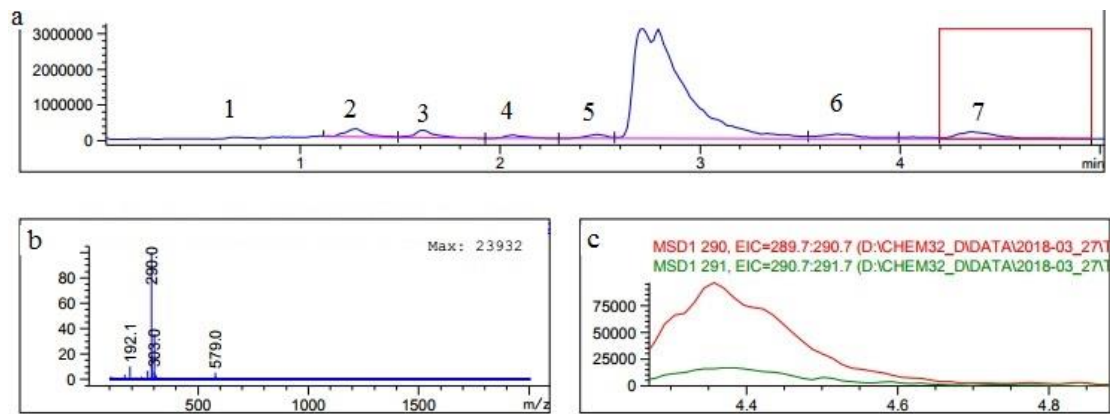


Figure 25. The TIC chromatogram of API degradation products formed by the action of UV radiation (fragmentation voltage 200V) (a). Mass spectrum of peak (7) at 4.363 min (b). EIC chromatogram (c).

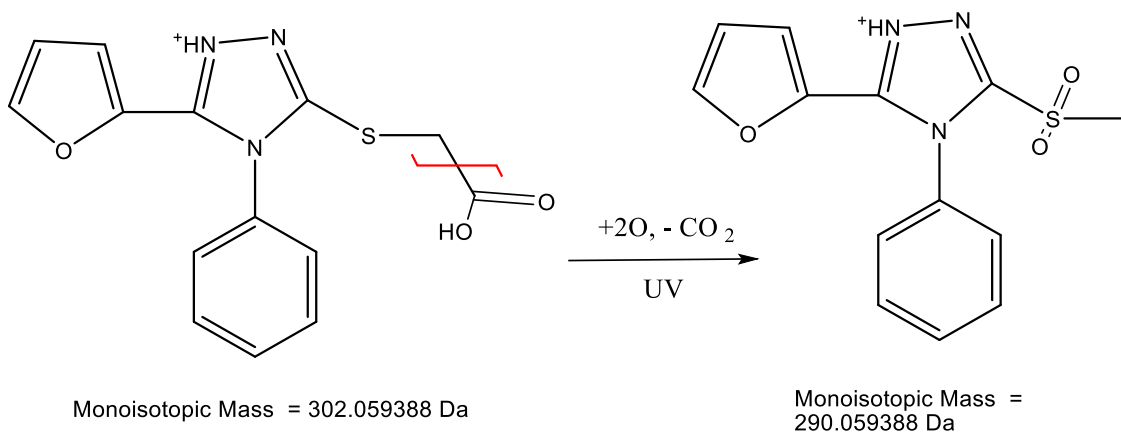


Figure 26. Formation of decarboxylated sulfone.

Anion with $m/z = 290.0$ was formed in the ion source ($[M+H]^+$), as well as dimer ion with $m/z 579.0$ ($[2M+H]^+$), which confirms that the ion with $m/z 290$ is a quasimolecular ion (Fig. 25). The carbon dioxide was eliminated and the sulfur atom was oxidized under the action of UV light to form the methylsulfone with the monoisotope mass 289.0 (Fig. 26).

Table 2. Impurities were formed in stressful conditions.

#	Compound	3% H ₂ O ₂	UV	Retention time	m/z quasimolecular ion	Monoisotope molecular weight
0	API			2.8	302	301
1	2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)sulfinyl)acetic acid	+	+	1.2	318	317
2	2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)sulfonyl)acetic acid	+	+	2.1	334	333
4	2-((4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid	-**	+	1.3	236	235
5	2-((5-(1-hydroxybutyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid, 2-((5-(4-hydroxybutyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid	-	+	1.6	308	307
6	3-(methylthio)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole	-	+	2.5	192	191
7	5-(furan-2-yl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thione	-	+	3.7	244	243
8	3-(furan-2-yl)-5-(methylsulfonyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole	-	+	4.4	290	289

*Substance was found in degradation products

**Substance was absent in degradation products

Influence of the sodium hydroxide, hydrochloride acid, 3% H₂O₂, temperature, UV radiation on piperidine 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate substance, 0.1% solution and 1% solution for injections were studied. Dependence of the quantitative content of the piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol)-3-yl) acetate from exposition time was determined. The composition of degradation products formed under the action of an oxidizer was established (3% H₂O₂). This is sulfoxide and sulfone corresponding to the API. The composition of degradation products which were formed under the influence of UV radiation was proposed.

Acknowledgements

We acknowledge complete support of the Zaporozhye State Medical University. We thank rector of Zaporozhye State Medical University Prof. Yu. M. Kolesnyk for his help and support.

There are no conflicts of interest have been declared.

REFERENCES

1. Sehrawat, R., Maithani, M., Singh, R. (2010). Regulatory Aspects in Development of Stability-Indicating Methods: A Review. *Chromatographia*, 72 (1/2), 1–6.
2. Blessy, M, Ruchi, D.P., Prajesh, N.Pr., Agrawal, Y.K. (2014). Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*; 4(3), 159–165.
3. Klick, S., Muijselaar, P.G., Waterval, J., Eichinger, Th., Korn, C., Gerding, Th.K., Debets, Al.J., Van de Griend, C.S., Van den Beld, C., Somsen, G.W. and De Jong, G.J. (2005). Stress Testing of Drug Substances and Drug Products. *Pharmaceutical Technology*, FEBRUARY; 48–66.
4. Chakravarthy, V.A., Sailaja, B.B.V., Kumar, A.P. (2015). Stability-Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Enrofloxacin and Its Degradation Products in Tablet Dosage Forms. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2015, 1 – 11.
5. Ahirrao, V.K., Patil, C.S., Bembalkar, S.R., Katariya, M.V., Sonnekar, V.S., Marathe, R.P., Nawale, R. B., Pawar, R. P. (2012). Stress degradation studies of dronedarone in pharmaceutical dosage form by a validated stability-indicating LC method. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 57(3); 1272 – 1276.
6. Patel, J. K., Patel, N. K. (2014). Stability-Indicating RP-HPLC Method for the Determination of Ambrisentan and Tadalafil in Pharmaceutical Dosage Form. *Scientia Pharmaceutica*, 82, 749–763.
7. Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. G., Vasyuk S. O., Tarkhanova, O. O. (2009). Working out of methods quantitative determination piperidiny 2-[5-(furan-2-il)-4-phenil-1,2,4-triazol-3-iltio]acetate in the substance. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 44–45.
8. Parchenko, V.V., Panasenko, O.I., Knysh, E.G., Vasiuk, S.O., Tarkhanova, O. O. (2009). Qualitative and quantitative determination of the Piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate 1% and 2,5% solutions. *Zaporozhye medical journal*, 3, 111–112.
9. Varynskyi, B. O., Parchenko, V.V., Kaplaushenko, A. G. (2017) Development and validation of HPLC-DAD method of determination piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 1 % solution, *Zaporozhye medical journal*, 19 (6), 827-832.
10. Parchenko, V. (2006). Synthesis, physicochemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thione containing core furan. Candidate of Pharm Scithesis, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, 208 p.
11. Parchenko, V. (2014). Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in a number of 5-furyl-substituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. Pharmacist Sciences thesis, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, 460 p.
12. Tietze, L.F., Eicher, Th. (1991). Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungs laboratorium. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – NewYork. DM 68, 672 S.



THE RESEARCH OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY UNDER TETRACYCLINE AND INFECTIOUS HEPATITIS

*TETRASİKLİN VE İNFEKSİYÖZ HEPATİT ŞARTLARI ALTINDA 1,2,4-TRİAZOL
TÜREVLERİNİN KARACİĞER KORUYUCU AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI*

Roman SHCHERBYNA^{1,*}, Yevgenia VASHCHYK²

¹Zaporizhzhya State Medical University, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicological and
Inorganic Chemistry, Zaporizhzhya, Ukraine

²Sumy National Agrarian University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary
Sanitary Examination, Microbiology, and Zoohygiene Safety and Quality of Animal Products, Sumy,
Ukraine

ABSTRACT

Objective: *The purpose of this work is to study the hepatoprotective properties of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on tetracycline and infectious hepatitis models in chickens.*

Material and Method: *Biochemical examination of blood and liver serum was carried out on intact broiler chickens Cross Cobb 500. All groups of chickens were kept separately in different cages in the same room with the same microclimate parameters in accordance with the established requirements.*

Result and Discussion: *Hepatoprotective effect of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate was established as a result of research on the model of hepatitis in chickens caused by tetracycline, which was not lower than the referent drug - **Thiotriazolin**[®]. The biochemical study results demonstrated hepatoprotective properties of the combination of the above compound with the antibiotic **Saroflox**[®], combination of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate with classical antibiotic **Enrofloxacin**[®] on the model of infectious hepatitis.*

Keywords: *biochemical indicators; hepatoprotective activity; 1,2,4-triazole*

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Roman Shcherbyna
e-mail: rscherbyna@gmail.com

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı tavuklarda oluşturulan tetrasiklin ve infeksiyöz hepatit modellerinde potasyum 2-((4-amino-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetatın karaciğer koruyucu özelliklerini çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kan ve karaciğer serumunun biyokimyasal analizi Cobb 500 cinsi sağlıklı etçi civcivlerde yapılmıştır. Belirlenen koşullara uygun olarak aynı mikroklima parametreleri için tüm civciv grupları aynı oda içinde farklı kafeslerde ayrı olarak tutulmuştur.

Sonuç ve Tartışma: Civcivlerde tetrasiklin ile oluşturulan hepatit modelindeki çalışmanın sonucu olarak potasyum 2-((4-amino-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat'ın belirlenen karaciğer koruyucu etkileri referans ilaç olan Thiotriazolin'den daha aşağıda bulunmamıştır. Biyokimyasal çalışmanın sonuçları, yukarıda belirtilen bileşiğin Saroflox antibiyotik ile kombinasyonunun, klasik antibiyotik Enrofloxacin ile potasyum 2-((4-amino-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat'ın kombinasyonunun karaciğer koruyucu özelliklerini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: biyokimyasal belirteçler; karaciğer koruyucu aktivite; 1,2,4-triazol

INTRODUCTION

According to the latest reports of the World Health Organization (WHO), hepatitis has a significant threat to human health worldwide [1]. So, viral hepatitis has caused 1.34 million deaths in 2015. This figure is comparable with tuberculosis and higher than that caused by HIV. However, the threat is that the number of deaths due to viral hepatitis increases over time, while mortality caused by tuberculosis and HIV is reduced and actively monitored. Most deaths caused by viral hepatitis in 2015 were associated with chronic liver disease (720,000 deaths due to cirrhosis) and primary liver cancer (470,000 deaths due to hepatocellular carcinoma). Worldwide, in 2015, approximately 257 million people lived with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and 71 million people with chronic hepatitis C virus (HCV) infection 1. Therefore, this problem is very topical and it is sharply stands before medicine and pharmacy in general [2-5].

Analyzing the scientific literature in this direction, it can be noted that scientists share basically two ways of creating new hepatoprotectors. Quite promising results are obtained in phytochemicals that use medicinal raw materials as the basis for new drugs [6, 7]. Synthetic chemists also actively work in this direction, and this gives its results [8-10]. The synthetic hepatoprotector **Thiotriazolin**[®] (Morpholine 5-methyl-1,2,4-triazoline-5-thioacetate) is intruded in the pharmaceutical industry which according to the chemical structure is a nitrogen-containing heterocycle, derivative of 1,2,4-triazole [11]. It is important that the derivatives of 1,2,4-triazole are pharmacologically valuable objects. The novelty is **Trifuzol**[®] (Piperidine 2-(5-(furan-2-yl)-4H-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate) which is introduced in veterinary practice [12].

In turn, in our previous studies, the compound of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate, which is also a representative of the above noted class of 1,2,4-triazoles. This compound is interesting because, along with its low toxicity, it can exhibit antioxidant properties [13]. The goal of this work is to study hepatoprotective properties of

potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on tetracycline and infectious (*Pseudomonas aeruginosa*) models of hepatitis in chickens.

MATERIAL AND METHOD

Animals

Biochemical examination of blood and liver serum was performed on inbred broiler chickens Cross Cobb 500. All groups of chickens were kept separately in different cages in one room with the same microclimate parameters in accordance with the established requirements. Feeding was carried out with same batch and age of combined feed, drinking - with boiled water. The approval of the Animal Ethics Committee was obtained.

Chemicals

The main substance of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate was synthesized at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of Zaporizhzhya State Medical University. It was purified by recrystallization with content of the main component $\geq 98\%$. Medicinal products used in the study: **Tetracycline Hydrochloride**[®] (Borshchahivskiy CPP, Ukraine), **Enrofloxacin**[®] (Basalt, Ukraine), **Saroflox**[®] (Brovapharma, Ukraine), **Thiotriazolol**[®] (Arterium, Ukraine) and chemical reagents: **2-thiobarbituric acid** ($\geq 98\%$) and **5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid)** (DTNB, Ellman's Reagent) supplied from Sigma-Aldrich (Germany).

Modeling of Tetracycline Hepatitis

Biochemical study of blood serum and liver was conducted at intact chickens (Intact group); chickens that have been given tetracycline (Control Pathology); chickens, which were injected with a potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate or Thiotriazolol compound for preventive and therapeutic purposes.

Tetracycline was administered per os to all chickens in experimental groups at a dose of 500 mg/kg in the form of suspension of 1% starch glidant for 5 days. Potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate and Thiotriazolol were injected per os 3 days before Tetracycline, during all period of Tetracycline intake and in the next 2 days 1 hour before tetracycline intake of 150 mg/kg and 50 mg/kg appropriately. Three days after the last administration of Tetracycline, blood samples and liver samples were collected from chickens in each experimental group.

Modeling of Infectious Hepatitis

Biochemical study of blood serum and liver of intact chickens (Intact group); chickens infected with the strain of *Pseudomonas aeruginosa* (Control Pathology); chickens which were administered with the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate for preventive-curative purpose with a classical antibiotic Enrofloxacin or with antibiotic Saroflox, or administered Thiotriazolol with an antibiotic Enrofloxacin.

Chickens of experimental groups were intraperitoneally injected with *Pseudomonas aeruginosa* in a dose of 0.2 ml for a 4 day trial in the dilution of 300,000 CFU/ml. Potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate and Thiotriazolin were injected per os for 3 days before infection and for 5 days after infection at a dose of 150 mg/kg and 50 mg/kg appropriately. Antibiotics were administered within 5 days after infection.

Sampling of blood and liver in the chickens of each experimental group was carried out 6 days after infection.

Biochemical indicators

The physiological condition of the liver was evaluated by the activity of the alanine and aspartate aminotransferase (ALT, AST) hepatic enzymes and gammaglutamyltranspeptidase (GGT) in the serum according to the guideline. The status of lipid peroxidation processes and antioxidant defense systems was determined by the content of products that react with thiobarbituric acid (TBA) [14-16] and catalase activity [17-18].

By means of biochemical analysis methods in blood serum and liver homogenates, indicators were determined that generally characterize the balance of the prooxidation and antioxidant systems responsible for the condition of the of free radical oxidation (FRO) process. The content of primary and secondary lipid peroxidation products: conjugated dienes and products that react with thiobarbituric acid (TBA) were determined. The mentioned metabolites are sequentially formed on the path of free transformation of unsaturated fatty acids of membrane phospholipids and their simultaneous determination gives an idea of the severity of membrane destruction. The method for determining the content of conjugated dienes (CD) is based on the ability of conjugated diene acyls and their hydroxy derivatives to intensive uptake in the interval of 232-233 nm. Calculation of the concentration of conjugated dienes was carried out by according to the next formula:

$$C = \frac{E_{\text{sample}}}{22,727(\text{umol/l})}$$

where, C - the concentration of the appropriate product LOP,
 E_{sample} - optical density of the sample,
 E - molar extinction coefficient.

The content of TBA in blood serum and liver homogenates was determined by a colorimetric method based on the formation of a colored trimethicone malondialdehyde complex (MDA) with thiobarbituric acid, having a maximum absorption at 532 nm. The calculation of the concentration of CD was carried out according to the formula:

$$C = \frac{E_{\text{sample}}}{12,86(\mu\text{mol/l})}$$

where, **C** - the concentration of the appropriate product LOP,
E_{sample} - optical density of the sample,
E - molar extinction coefficient.

The condition of antioxidant system (AOS) was evaluated by the content of reduced glutathione (GSH) and activity of catalase antioxidant protection enzyme (Cat) in blood and liver homogenates. The principle of the method for determining the content of GSH is based on the ability of low molecular weight thiol compounds at interacting with DTNB (5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid)) to form a colored compound - thio-2-nitrobenzoic acid, the aqueous solution of which has a maximum absorption at $\lambda = 412$ nm.

The activity of Cat was evaluated by the method of Korolyuk et al [19]. The basis of the method is the ability of hydrogen peroxide to form a stable colored complex with molybdenum salts. Extinction was measured on UV-26 at a wavelength of 410 nm against a control sample, in which 2 ml of water was introduced instead of peroxide. The calculation was carried out according to the formula:

$$\text{Catalase activity} = \frac{A_{\text{control}} - A_{\text{experimental}}}{V \cdot t \cdot K(\mu\text{mol}/\text{min} \cdot l)}$$

where, **V** - volume of the administered sample (0,1 ml),
t - incubation time (600 sec),
K - coefficient of millimolar extinction of hydrogen peroxide
 $(22,2 \cdot 10^3 \text{mmol}^{-1} \text{cm}^{-1})$

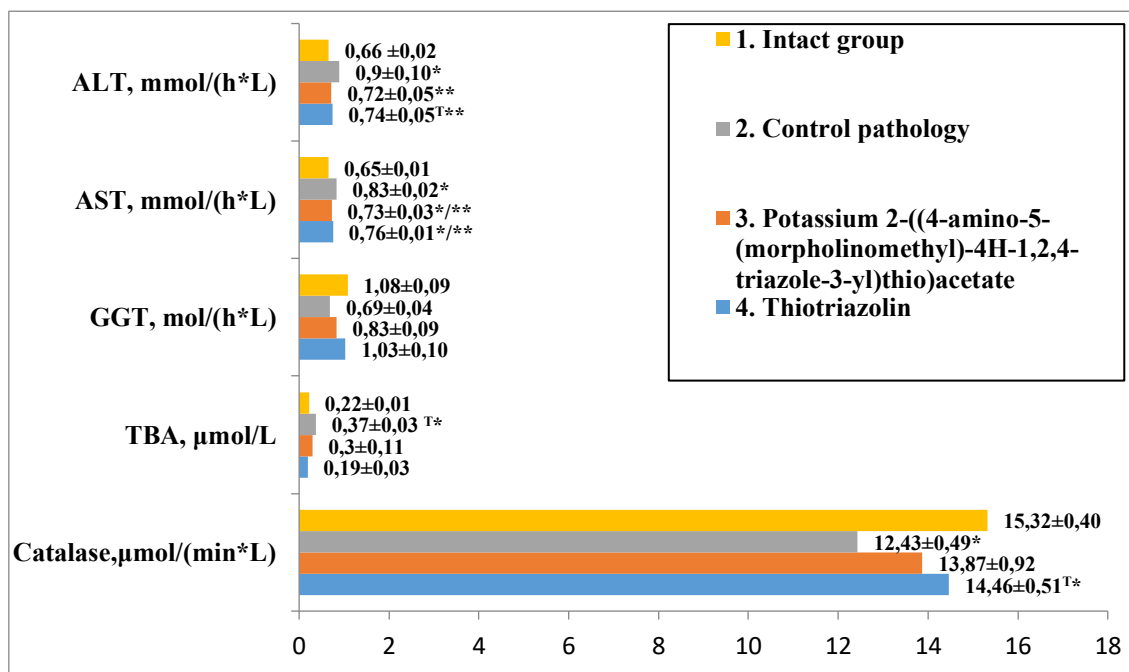
Statistical Analysis

The statistical analysis of the results was carried out using the methods of variation statistics using the STATISTICA program, V.6. For multiple comparisons of data with normal distribution, the Newman-Keuls method was used, the data represented both the mean (M) and the mean error (m). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ [20].

RESULT AND DISCUSSION

The research results of hepatoprotective activity of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate against the backdrop of tetracycline hepatitis are shown in **Figure 1, 2**. As the studies showed, administration of tetracycline resulted in a significant damage to the liver. The statistically significant increase in marker enzymes of cytolysis ALT and AST by 36% and 28% indicated the development of cytolytic processes. However, the activity of the enzyme GGT has not changed significantly (**Fig. 1**). In addition, there was an imbalance in the LOP/AOS system, as evidenced by a tendency to increase the TBA content and a statistically significant decrease in the activity of the enzyme antioxidant protection of catalase in 1, 2 times (**Fig. 1**).

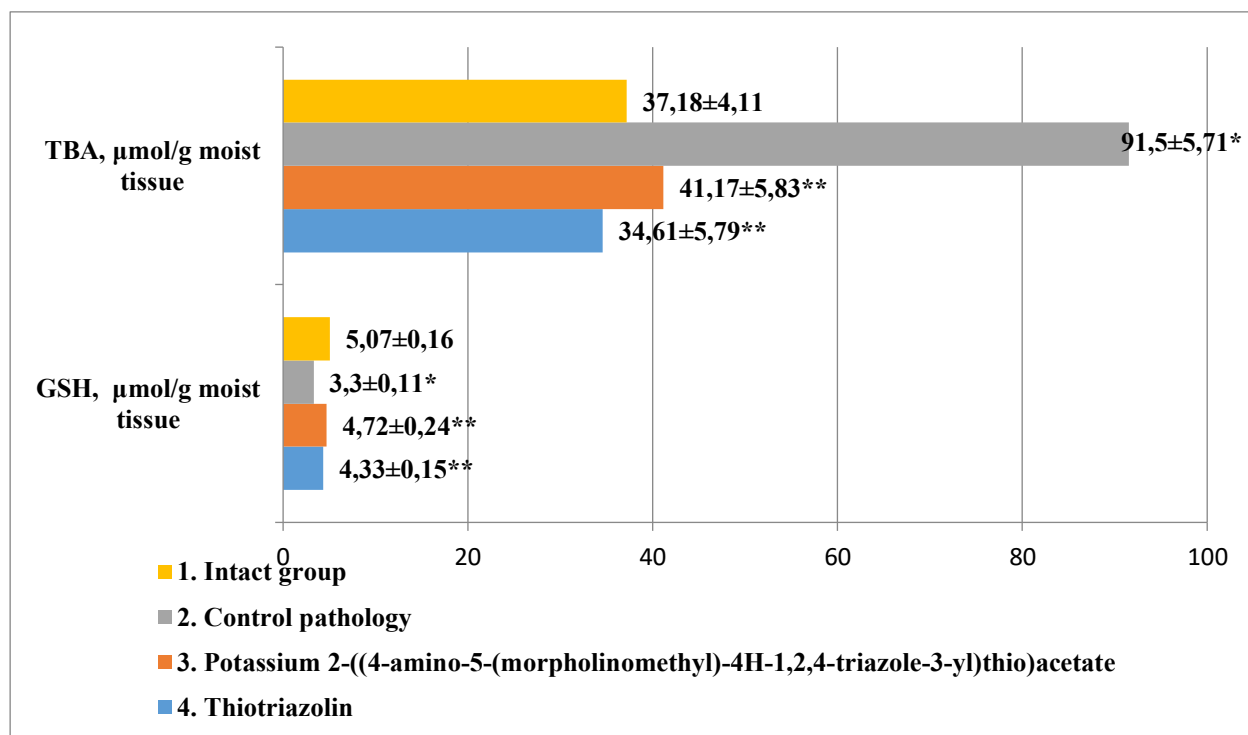
Preventive and therapeutic administration of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate and Thiotriazolin prevents the development of the cytolytic syndrome and restores the balance of antioxidant processes (**Fig. 1**). The activity of the liver transaminases and GGT decreased, the content of secondary LOP products decreased and the activity of catalase was restored both in serum and in the liver of chickens (**Fig. 1, 2**). Also, for this model of hepatitis pathology a histological study was conducted [21].



* – values are statistically significant for the Intact group;

** – values are statistically significant for the Control pathology group;

Figure 1. Influence of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate solution on the biochemical parameters of chicken blood serum on tetracycline-induced hepatitis



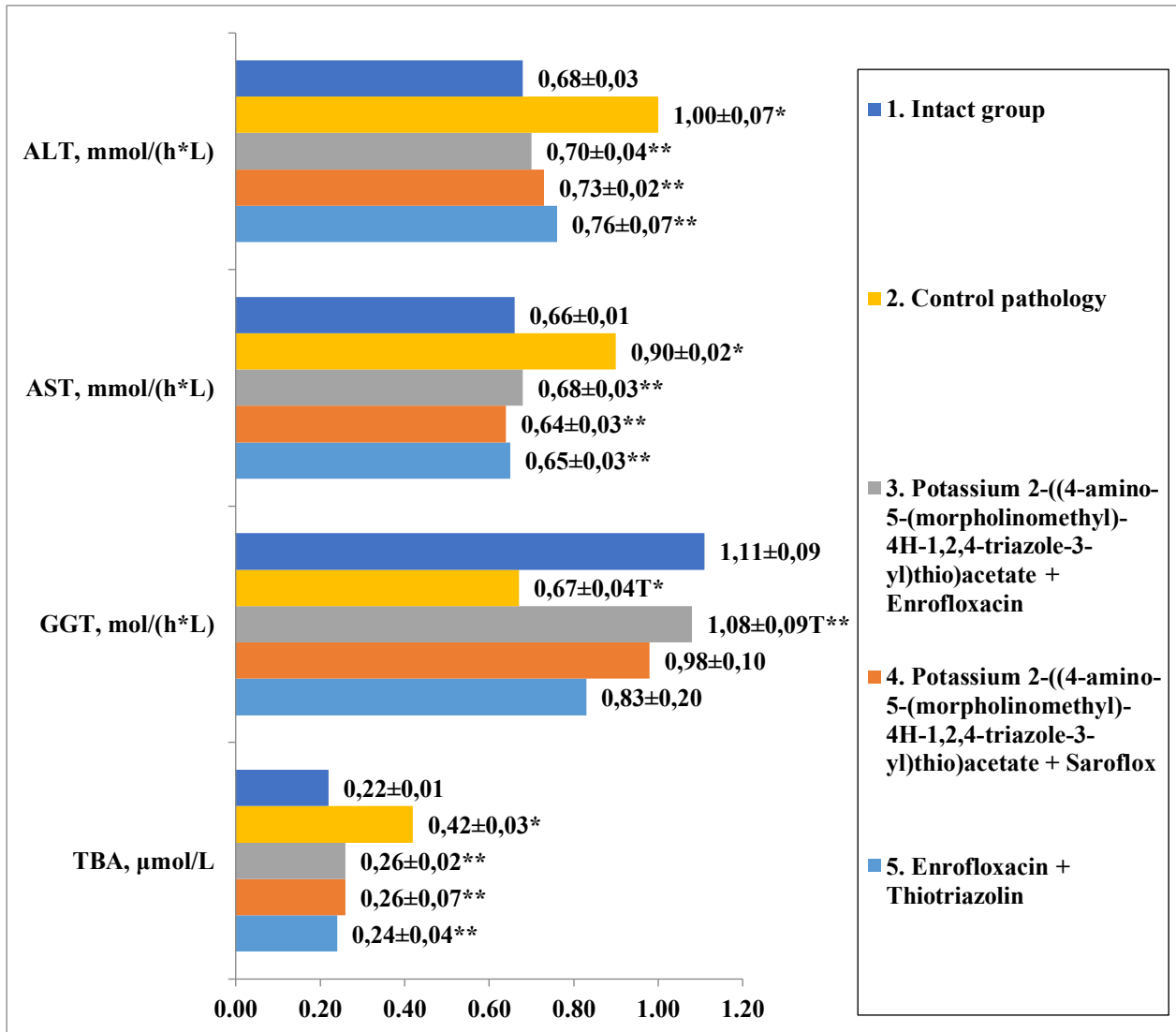
* – values are statistically significant for the Intact group;

** – values are statistically significant for the Control pathology group;

Figure 2. Influence of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the TBA and GSH indices in chicken liver homogenates on tetracycline-induced hepatitis.

Subsequently, the studying of hepatoprotective properties of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in the conditions of infectious hepatitis was continued. Infection of the *Pseudomonas aeruginosa* in chickens led to liver damage. The statistically significant increase in ALT and AST activity by 47% and 36%, respectively, indicated the development of a cytolytic syndrome against the background of infection with *Pseudomonas aeruginosa*. The increase of the most specific hepatic enzyme GGT only tended to increase (**Fig.3**). Along with this, activation of peroxide lipid oxidation and reduction of antioxidant defense activity were observed: the TBA content was increased by almost 2 times, and the catalase activity decreased by 1.5 times (**Fig. 3, 4**).

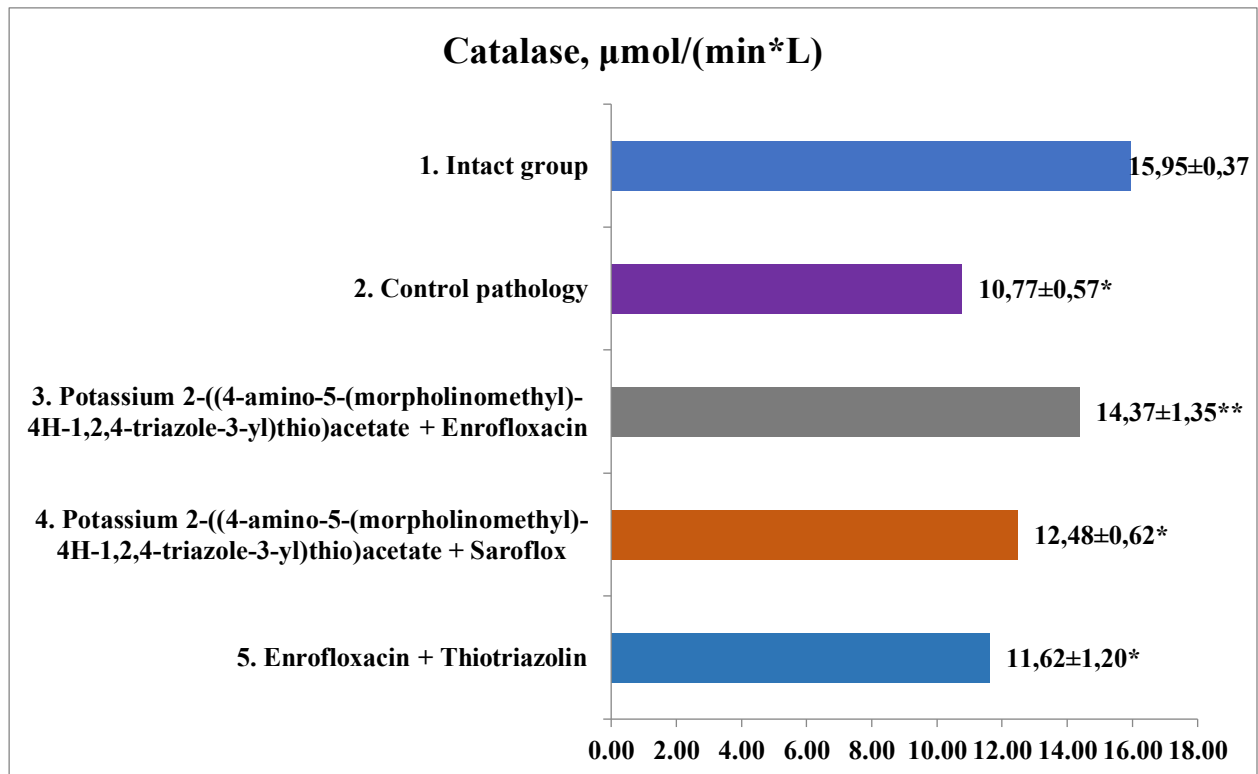
According to the obtained data, the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in combination with different antibiotics and a combination of Thiotriazolin and antibiotics possess with expressive hepatoprotective properties (**Fig. 3.4**). All three combinations effectively prevented the development of the cytolytic syndrome and eliminated the imbalance in the LOP/AOS system in serum and in the liver homogenates (**Fig. 3-5**).



* – values are statistically significant for the Intact group;

** – values are statistically significant for the Control pathology group;

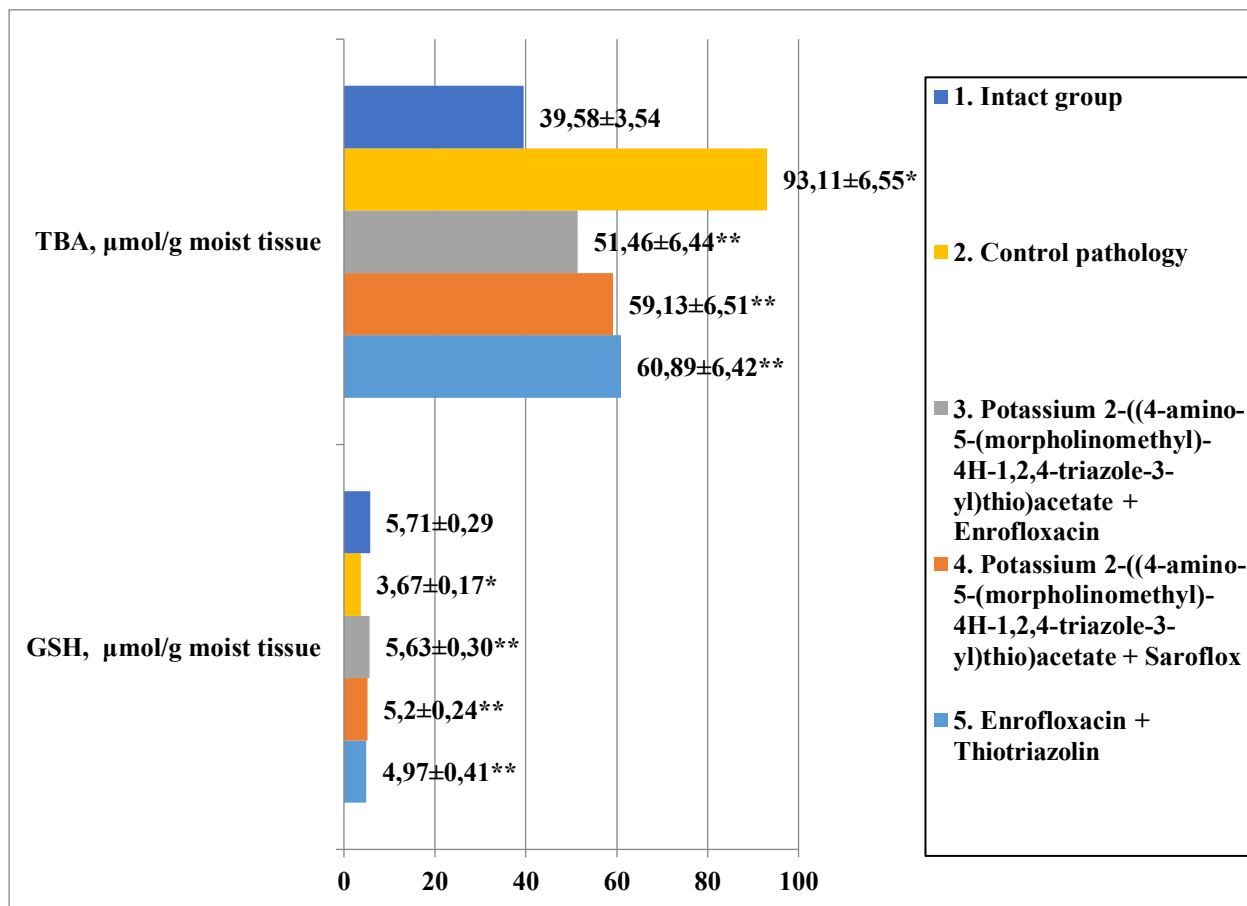
Figure 3. Influence of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the biochemical parameters of blood serum and chicken liver on the model of hepatitis induced by *Pseudomonas aeruginosa* microorganisms, M ± m



* – values are statistically significant for the Intact group;

** – values are statistically significant for the Control pathology group;

Figure 4. Influence of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the indices of catalase in blood serum and chicken liver on a model of hepatitis induced by *Pseudomonas aeruginosa* microorganisms, $M \pm m$



* -- values are statistically significant for the Intact group;

** -- values are statistically significant for the Control pathology group;

Figure 5. Influence of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate on the TBA and GSH indices in chicken liver homogenates on the hepatic model induced by *Pseudomonas aeruginosa* microorganisms, $M \pm m$

As a result of the study it should be noted that potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate express hepatoprotective effect in chickens with the hepatitis caused by tetracycline, and this effect is not inferior to the comparator Thiotriazolin. Based on the results of the biochemical study, hepatoprotective properties were established of the combination of the above compound with the antibiotic Saroflox, combination of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate with classical antibiotic Enrofloxacin on the model of infectious hepatitis (*Pseudomonas aeruginosa*).

REFERENCES

1. World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017. World Health Organization.
2. Popovich, V.P. (2011). Research of the Range of Hepatoprotectors in the Pharmaceutical Market of Ukraine. Pharmacology and Drug Toxicology, 1(20), 75-81.

3. Popovich, V.P., Gromovik, B.P., Glukhovskiy, P.V. (2012). Market segment of hepatoprotectors in group and individual measurements. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 1(26), 72-76.
4. Reyes-Arellano, A., Gómez-García, O., Torres-Jaramillo, J. (2016). Synthesis of Azolines and Imidazoles and their Use in Drug Design. *Med. Chem.(Los Angeles)*, 6, 561-570.
5. Rud, A.M., Kaplaushenko, A.G., Pruglo, E.S., Frolova, Y.S. (2017). Hepatoprotective activity of 1, 2, 4-triazole-3-thione derivatives, which contains on C5-atomic carbon hydroxy (phenyl) methyl dependent. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5-6), 55-63.
6. Mohammed, G.J., Hameed, I.H. (2018). Pharmacological Activities: Hepatoprotective, Cardio Protective, Anti-cancer and Anti-Microbial Activity of (*Raphanus Raphanistrum* Subsp. *Sativus*): A review. *Indian Journal of Public Health*, 9(3), 212-217.
7. Udom, G.J., Yemitan, O.K., Umoh, E.E., Mbagwu, H.O., Ukpe, E.E., Thomas, P.S. (2018). Hepatoprotective Properties of Ethanol Seed Extract of *Citrus paradisi* Macfad (Grape Fruit) Against Paracetamol-Induced Hepatototoxicity in Wistar Rats. *Journal of Herbal Drugs (An International Journal on Medicinal Herbs)*, 8(4), 219-227.
8. Mari, G., Catalani, S., Antonini, E., De Crescentini, L., Mantellini, F., Santeusanio, S., Palma, F. (2018). Synthesis and biological evaluation of novel heteroring-annulated pyrrolino-tetrahydroberberine analogues as antioxidant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(18), 5037-5044.
9. Vyshtakalyuk, A.B., Nazarov, N.G., Zobov, V.V., Abdulkhakov, S.R., Minnekhanova, O.A., Semenov, V.E., Reznik, V.S. (2017). Evaluation of the hepatoprotective effect of L-ascorbate 1-(2-hydroxyethyl)-4, 6-dimethyl-1, 2-dihydropyrimidine-2-one upon exposure to carbon tetrachloride. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162(3), 340-342.
10. Sachdeva, M., Chadha, R., Kumar, A., Karan, M., Singh, T., Dhingra, S. (2015). Hepatoprotective effect of trimethylgallic acid esters against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Hepatoprotective effect of trimethylgallic acid esters against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. Indian Journal of Experimental Biology*, 53, 803-809.
11. Tiotriazolin® tablets - instructions, analogues, composition, indications, reviews. Arterium Corporation. Reference <http://compendium.com.ua/info/7043/tiotriazolin-sup-sup->. Published 2018. Accessed November 20, 2018.
12. Bushueva, I., Parchenko, V., Shcherbyna, R., Safonov, A., Kaplaushenko, A., Gutyj, B., Hariv, I. (2017). Tryfuzol-new original veterinary drug. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 41(1), 42-49.
13. Shcherbyna, R.O., Panasenکو, O.I., & Knysh, Y.H. (2016). The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1, 2, 4-triazole-5-yl)thio)acetic acids. *Ukrain's kij biofarmacevtichnij zhurnal*, 1 (42), 37-48.
14. Stalnaya, I.D., Garishvili, T.G. (1977). Method for the Determination of Malonic Dialdehyde Using Thiobarbituric Acid. *Modern methods in biochemistry*, 66-68.
15. Lutsik, B.D. (2011). *Clinical laboratory diagnostics. Medicine: Kiev.*

16. Burtis, C.A., Ashwood, E.R., Bruns, D.E. (2012). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. Elsevier Health Sciences.
17. Dembińska-Kieć, A., Naskalski, J., Solnica, B. (2017). Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, Edra Urban & Partner, Wrocław, p. 909.
18. Beutler, E.D., Duron Q., Kelly B.M. (1963). A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxalatic and Glutaminic Pynovic Transaminases. Journal Laboratories Clinical Medicine, 61, 882.
19. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.K., Mayorova, I.G., Tokareva, V.A. (1988). Method For The Determination of Catalase Activity. Clinical laboratory diagnosis, 4, 44-47.
20. Khalafyan, A.A. (2007). Statistica 6. Statistical Data Analysis. Textbook; Binom-Press: Moskow.
21. Shcherbyna, R.O., Vashchuk, Y.V. (2018). Histological study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis. Zaporozhskij Medicinskij Žurnal, 3, 404-412.



THE EFFECT OF PREPARTUM ANTIOXIDANT ADMINISTRATIONS ON BLOOD BHBA CONCENTRATION IN COWS

*İNEKLERDE PREPARTUM ANTİOKSİDAN UYGULAMALARININ KAN BHBA
KONSANTRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ*

Serdal KURT^{1,**}, Mert PEKCAN², Rifat VURAL¹, Şükrü KÜPLÜLÜ^{1,*}

¹Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and
Gynecology, 06110, Ankara Turkey

²Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, 06110,
Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of prepartum antioxidant administrations on blood Beta-hydroxybutyric acid (BHBA) concentration on day 7 postpartum in Holstein dairy cows. Antioxidants are defined as substances that delay or inhibit oxidative damage. Oxidants, such as reactive oxygen species (ROS) are produced as a consequence of adenosine triphosphate (ATP) production in mitochondria. Oxidants can cause tissue damage by damaging cells' macromolecules, such as deoxyribonucleic acid, proteins, and lipids. Lipids are the most sensitive macromolecules against oxidative damage. Oxidative stress can both disrupt the mechanism of insulin and induce more lipolysis. Therefore, ROS overproduction can enhance non-esterified fatty acids (NEFA) and BHBA production.

Material and Method: Eighty pregnant multiparous Holstein dairy cows were used in this study. The cows were divided into treatment (G1; n=40) and control groups (G2; n=40). Solutions containing vitamins (A, D, E) and trace elements (Cu, Se, Mn, Zn) were administered intramuscularly to G1 on 21±5 and 10±5 days before the expected delivery time (280 days). G2 was given the same amount of saline injections as the placebo.

Result and Discussion: It was found that blood BHBA concentrations were lower in the G1 (0.73±0.20 mmol/L) compared to the G2 (0.84±0.29 mmol/L). In conclusion, it was determined that prepartum antioxidant administrations decrease blood BHBA concentration in the postpartum period in dairy cows.

Keywords: antioxidant; BHBA; cow; oxidative stress

* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Şükrü Küplülü
e-mail: skuplulu@ankara.edu.tr

** This article was produced from the Ph.D. thesis/Bu makale doktora tezinden üretilmiştir

Submitted/Gönderilme: 11.03.2019 Accepted/Kabul: 19.04.2019

ÖZ

Amaç: Sunulan çalışmada, Holstein sütçü ineklerde prepartum antioksidan uygulamalarının postpartum 7. günde kan Beta-hidroksibütirik asid (BHBA) konsantrasyonu üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Antioksidanlar oksidatif hasarı geciktiren veya engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türleri (ROS) gibi oksidan maddeler mitokondrilerde adenosin trifosfat (ATP) üretiminin bir sonucu olarak oluşturulur. Oksidan maddeler hücrelerin dezoksiribonükleik asit, proteinler ve lipidler gibi makromoleküllerine zarar vererek doku hasarına neden olabilir. Lipitler oksidatif hasara karşı en hassas makromoleküllerdir. Oksidatif stres insülin mekanizmasını bozarak daha fazla lipolize neden olabilir. Böylece, aşırı derecede ROS üretimi esterleşmemiş yağ asitlerini (NEFA) ve BHBA üretimini artırabilir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 80 adet multipar Holstein ırkı gebe sütçü inek kullanıldı. İnekler, tedavi (G1; n = 40) ve kontrol grubu (G2; n = 40) olmak üzere iki gruba ayrıldı. G1'e vitamin (A, D, E) ve iz element (Cu, Se, Mn, Zn) içeren solüsyonlar beklenen doğum tarihinden (280 gün) önce 21±5 ve 10±5 günlerde intramuskuler yolla uygulandı. G2'ye, plasebo ile aynı miktarda serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı.

Sonuç ve Tartışma: Kan BHBA konsantrasyonları G2'ye (0.84±0.29 mmol/L) göre G1'de (0.73±0.20 mmol/L) daha düşük bulundu. Sonuç olarak, sütçü ineklerde prepartum antioksidan uygulamalarının, postpartum dönemde kan BHBA konsantrasyonunu azalttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: antioksidan; BHBA; inek; oksidatif stres

INTRODUCTION

Antioxidants are defined as substances that delay or inhibit oxidative damage [1,2]. These substances, are obtained in two different ways as endogenous (enzymatic (such as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX) and catalase), and non-enzymatic (such as glutathione, uric acid, melatonin, bilirubin, albumin)) and exogenous (such as Vitamins of A, E, D and C, selenium (Se), copper (Cu), manganese (Mn), zinc (Zn)) [3, 4]. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants work in concert [5] and protect the body against oxidative damage [5, 6]. Moreover, exogenous antioxidants are used in the structure of endogenous antioxidants [4]. For example, SOD enzymes depend on Cu and Mn to provide the dismutation of O_2^- to H_2O_2 . Later on, the reduction of H_2O_2 to H_2O and O_2 is ensured by catalases or Se-dependent GPx and thioredoxin reductase (Trx) enzymes [4]. However, when the production of oxidant substances exceeds the body's antioxidant capacity, oxidative stress occurs [7]. Free radicals are produced during the conversion of foods into a form of ATP using O_2 in mitochondria [8, 9]. And, reactive oxygen species (ROS) such as H_2O_2 , $HO\cdot$, HO_2 , O_2^- , $ROO\cdot$ [9] are the most abundant free radicals in biological systems. ROS can cause tissue damage by damaging cells' macromolecules, such as deoxyribonucleic acid, proteins, and lipids [2]. It was reported that lipids are the most sensitive macromolecules against to oxidative damage [10]. Oxidative stress can induce more lipolysis [2] and disrupt the mechanism of insulin in cows [11]. Therefore, ROS overproduction enhances non-esterified fatty acids (NEFA) and beta-hydroxybutyric acid (BHBA) production and results in metabolic stress in dairy cows [2]. Furthermore, because it is difficult to maintain an energy balance due to increased metabolic activities and nutritional needs in the periparturient period, dairy cows already experience a negative energy balance (NEB) [12]. NEB also induces the mobilization of body fat in the form of NEFA and subsequently it results in the increase in blood BHBA concentrations [13]. High levels of BHBA impair hepatic function and adversely affect health in many ways [14]. Antioxidants improve the

mechanism of glucose and insulin in dairy cows [11]. But, the production of oxidants and the use of antioxidants are significantly increased due to increased metabolic activity during this period. For these reasons, the need for antioxidants increases and antioxidant therapy can be necessary in periparturient cows [5, 15]

The aim of this study was to investigate the effect of prepartum vitamins (A, D, E) and trace element (Cu, Zn, Se, Mn) administration on blood BHBA concentrations on day 7 postpartum in Holstein dairy cows.

MATERIAL AND METHOD

Animals

Eighty pregnant multiparous Holstein dairy cows from a commercial dairy herd in Aksaray, Turkey were used in this study. The cows had a milk yield of about 10,000 kg (per cow, per lactation), were milked twice daily, received periodic systematic vaccination, were fed with a total mix ration (TMR), were managed in free-stall barns and were clinically healthy. And the cows had a similar body condition score. The cows were divided into treatment (G1; n=40) and control group (G2; n=40) by the randomized grouping method.

Experimental Design

Eight ml of solutions (Ademin®, Ceva) containing vitamins A, D and E (500,000 I.U. of vitamin A, 75,000 I.U. of vitamin D₃, and 50 mg of vitamin E per ml) and 10 ml of solutions (Activate®, Alke) containing Cu, Se, Mn and Zn trace elements (2.5 mg of copper gluconate, 1.25 mg of sodium selenite, 5 mg of manganese gluconate, and 5 mg of zinc gluconate per ml) were administered intramuscularly using a 18-G cannula to each cow into G1 on 21±5 and 10±5 days before expected delivery time (280 days). G2 was given in the same amounts of saline injections as a placebo to each cow.

Analysis

Blood samples were collected from the coccygeal vein into vacutainer tubes using 18-G needles. Before clotting, blood BHBA concentrations were measured using a hand-held meter Vet TD-4235 β-ketone monitoring system (Hasvet, Turkey) and commercial kits (LOT: WK18D923-B0E, Hasvet, Turkey) within 1 minute after sampling on day 7±3 postpartum.

Statistical analysis

Individual cow data were exported from farms' herd management software (Dairy Plan, GEA Farm Technologies, ABD) to Microsoft Excel. Statistical analysis was performed with SPSS software (Version 14.01). The conformity of the data to the normal distribution was evaluated with the shapiro-wilk test. And the distribution was found as normal. For this reason, the relationship between blood BHBA concentrations and groups (G1 and G2) was performed with an Independent Sample t-Test. The statistical analysis limit was accepted as $p < 0.05$.

RESULT AND DISCUSSION

In the results of this study, it was found that blood BHBA concentrations were lower in the G1 (0.73 ± 0.20 mmol/L) compared to the G2 (0.84 ± 0.29 mmol/L). In addition, BHBA results were significant because of the p -value < 0.05 (Table 1).

Table 1. Comparison of the blood BHBA concentrations in G1 and G2.

	G1	G2	p
BHBA (mmol/L)	0.73 ± 0.20	0.84 ± 0.29	0.046

It was also detected that G1 and G2 had different BHBA distributions. And blood BHBA concentrations were lower in G1 compared to G2. But, the lowest BHBA values were measured to be 0.2 mmol/l and 0.4 mmol/l in G2 and in G1, respectively (Figure 1). At the end of this study, it was thought that the lipolysis rate was lower in G1 than G2.

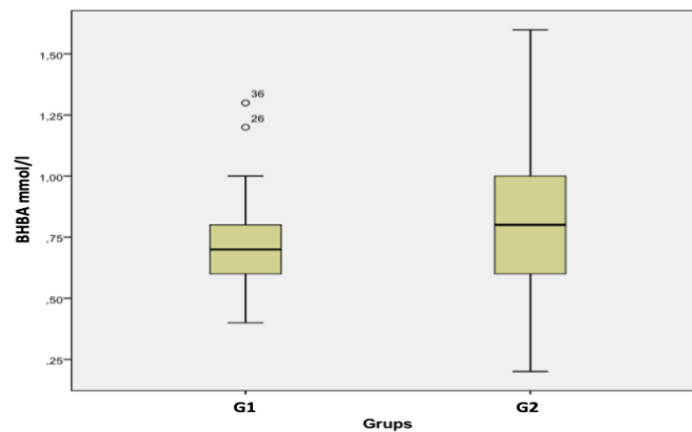


Figure 1. Blood BHBA distributions in G1 and G2 on day 7 postpartum in Holstein dairy cows.

Moderate levels of ROS are required for physiological processes like cell differentiation or proliferation and host immune response [2]. The overproduction of free radicals has an important roll in the development of ailments such as cancer, aging, autoimmune disorders, cardiovascular and neurodegenerative diseases [9]. For these reasons, antioxidants are indispensable substances for the body [3]. Antioxidant administrations before calving can have a positive effect on the mechanism of glucose and insulin in dairy cows [11]. Furthermore, insulin has an antilipolytic effect on fat tissue [16]. Oxidative stress can cause insulin resistance [11], and when the antilipolytic effect of insulin deteriorates, lipolysis is stimulated [16].

It was reported that lipids are the most sensitive macromolecules against oxidative damage of ROS in the body [10]. Another study showed that lipolysis increased ROS production [17]. Some researchers declared that overproduction of ROS increases NEFA and BHBA concentrations in the blood of dairy cows [2]. Moreover, inadequate levels of essential vitamins and trace elements result in diminished functional capabilities of immune cells. If ROS cannot be neutralized, its rate increases in the body [5]. Thus, the BHBA concentration increases due to lipolysis and then diseases enhance. These cases are more complex in the periparturient period because cows are already in NEB and oxidative stress. Therefore, the supplementation of antioxidants is very important during this period [2].

In another study, vitamin E and Se were administered to Holstein cows intramuscularly at 15±2 days before expected calving. It was found that blood BHBA levels were lower in the treatment group (10.31 mg/dL) compared to the control group (13.81 mg/dL) on days 3-7 postpartum (p-value nonsignificant). Moreover, an intravenous glucose tolerance test was performed on these cows on days 3-7 postpartum and better results were obtained in the treatment group compared to the control group [11].

It was reported that the blood BHBA normal level was less than 0.6 mmol/l in dairy cows [18]. In another study, it was suggested that the threshold value of BHBA was 1.200 µmol/L [19]. But, blood BHBA levels increase due to increased metabolic demands and NEB in the periparturient period [2]. In our study, the level of BHBA was found to be 0.73±0.20 mmol/l and 0.84±0.29 mmol/l on the 7th day postpartum in G1 and G2, respectively.

In conclusion, it was determined that prepartum antioxidant administrations decrease blood BHBA concentration in the postpartum period in dairy cows. Moreover, low levels of BHBA concentration in G1 showed the efficacy of antioxidants on lipolysis when compared to G2. Furthermore, it is thought that antioxidant administrations caused this effect by reducing the harmful effects of free radicals and improving the mechanism of insulin and glucose.

ACKNOWLEDGEMENT

This article was produced from the Ph.D. thesis titled ‘Investigation Effect of Prepartum Antioxidant Administration on Oxidative Stress Energy Metabolism and Colostrum Quality in Cows’ which belongs to Serdal Kurt. Ankara University-Scientific Research Projects (BAP) Coordinator project number: 18L0239022.

REFERENCES

1. Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), 91-100.

2. Abuelo, A., Hernández, J., Benedito, J. L., Castillo, C. (2015). The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 99(6), 1003-1016.
3. Sen, S., Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, 1083, 1-37.
4. Mavangira, V., Sordillo, L. M. (2018). Role of lipid mediators in the regulation of oxidative stress and inflammatory responses in dairy cattle. *Research in veterinary science*, 116, 4-14.
5. Sordillo, L. M., Aitken, S. L. (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, 128(1-3), 104-109.
6. Köroğlu, A., Hürkul, M. M., Kendir, G., Küçükboyacı, N. (2019). In vitro antioxidant capacities and phenolic contents of four *Erica* L.(Ericaceae) taxa native to Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 23(1), 93-100.
7. Batistel, F., Arroyo, J. M., Garces, C. I. M., Trevisi, E., Parys, C., Ballou, M. A., Looor, J. J. (2018). Ethyl-cellulose rumen-protected methionine alleviates inflammation and oxidative stress and improves neutrophil function during the periparturient period and early lactation in Holstein dairy cows. *Journal of dairy science*, 101(1), 480-490.
8. Puppel, K., Kapusta, A., Kuczyńska, B. (2015). The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(11), 2179-2184.
9. Pham-Huy, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
10. Kuhn, M. J., Mavangira, V., Gandy, J. C., Sordillo, L. M. (2018). Production of 15-F2t-isoprostane as an assessment of oxidative stress in dairy cows at different stages of lactation. *Journal of dairy science*, 101(10), 9287-9295.
11. Abuelo, A., Alves-Nores, V., Hernandez, J., Muiño, R., Benedito, J. L., Castillo, C. (2016). Effect of parenteral antioxidant supplementation during the dry period on postpartum glucose tolerance in dairy cows. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(3), 892-898.
12. Zebeli, Q., Ghareeb, K., Humer, E., Metzler-Zebeli, B. U., Besenfelder, U. (2015). Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Research in veterinary science*, 103, 126-136.
13. Wankhade, P. R., Manimaran, A., Kumaresan, A., Jeyakumar, S., Ramesha, K. P., Sejian, V., Varghese, M. R. (2017). Metabolic and immunological changes in transition dairy cows: A review. *Veterinary world*, 10(11), 1367.

14. Esposito, G., Irons, P. C., Webb, E. C., Chapwanya, A. (2014). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Animal reproduction science*, 144(3-4), 60-71.
15. Lykkesfeldt, J., Svendsen, O. (2007). Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals. *The Veterinary Journal*, 173(3), 502-511.
16. Chang, Y. C., Chuang, L. M. (2010). The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes: from molecular mechanism to clinical implication. *American journal of translational research*, 2(3), 316.
17. Song, Y., Li, X., Li, Y., Li, N., Shi, X., Ding, H., Wang, Z. (2014). Non-esterified fatty acids activate the ROS-p38-p53/Nrf2 signaling pathway to induce bovine hepatocyte apoptosis in vitro. *Apoptosis*, 19(6), 984-997.
18. Li, Y., Ding, H. Y., Wang, X. C., Feng, S. B., Li, X. B., Wang, Z., Li, X. W. (2016). An association between the level of oxidative stress and the concentrations of NEFA and BHBA in the plasma of ketotic dairy cows. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 100(5), 844-851.
19. Zarrin, M., De Matteis, L., Vernay, M. C. M. B., Wellnitz, O., van Dorland, H. A., Bruckmaier, R. M. (2013). Long-term elevation of β -hydroxybutyrate in dairy cows through infusion: Effects on feed intake, milk production, and metabolism. *Journal of dairy science*, 96(5), 2960-2972.



TÜRKİYE'DE SOSYAL GÜVENLİK KURUMU PERSPEKTİFİNDEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİ MALİYETİ

*TREATMENT COST OF NEUROPATHIC PAIN FROM THE PERSPECTIVE OF SOCIAL
SECURITY INSTITUTION IN TURKEY*

Emrah BİLGENER^{1,*}

¹Hitit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çorum, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nöropatik Ağrı (NA) birçok farklı hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan bir semptomdur. Hastaların yaşam kalitesini negatif yönde etkilemesinin yanı sıra tedavisi zor, yüksek maliyetli ve uzun sürmektedir. Türkiye sınırlı kaynakları olan bir ülkedir. Çalışmada NA tedavisinde geri ödemesi yapılan ilaçların Sosyal Güvenlik Kurumu perspektifinden maliyetinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma; Intercontinental Marketing Service/Health Türkiye (IMS-Health/Türkiye) kurumundan alınan satış ve tüketim verileri ile Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yayımlanan geri ödeme kurallarını içeren Sağlık Uygulama Tebliğinin Nöropatik Ağrı tedavisi ile ilgili maddesi perspektifinde gerçekleştirilmiştir.

Sonuç ve Tartışma: SGK'nın NA tedavisinde herhangi bir tedavi kriteri yoktur. Sadece bazı grup uzman hekimlerin tercihi ile etkin maddelerin geri ödemesini yapmaktadır. Türkiye'de NA tedavisinde geri ödemesi yapılan ilaçların 2009 yılında üretici fiyatları üzerinden toplam maliyeti 115.330.643 TL iken, 2017 yılında 337.545.178 TL olarak gerçekleşmiştir. Mal fazlası, eczane ve dağıtım kanalı kârları dâhil edildiği zaman bu maliyetin %40-50 oranında artacağı tahmin edilmektedir. Bağımlılık yapma potansiyeli olan pregabalin'in tüketiminin kümülatif bir şekilde artmış olması dikkat çekicidir. Bu bağlamda, NA için bilimsel ve milli tedavi rehberi farmakoekonomik analizler ve farmakoepidemiolojik verilerle hazırlanmalı ve sürekli güncellenmelidir. Ayrıca, hekimler eğitilerek rehberine uygun tedavi sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: farmakoekonomi; maliyet; nöropatik ağrı; Sosyal Güvenlik Kurumu

ABSTRACT

Objective: Neuropathic pain (NP) is a symptom that occurs due to many different diseases. In addition to affecting the quality of life of patients negatively, it is difficult, costly and long to treat. Turkey is a country with limited resources. The aim of this study was to calculate the cost of drugs which are reimbursed in the treatment of neuropathic pain from the perspective of the Social Security Institution (SSI).

Material and Method: Study was made by according to the sales and consumption data received from the institution of IMS-Health/Turkey and the perspective of the Health Implementation Communique article

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Emrah Bilgener
e-mail: emrahbilgener@hitit.edu.tr

about the treatment of Neuropathic Pain which published by the Social Security Institution

Result and Discussion: *SSI has no criterion in the treatment of NP. Active substances are reimbursed with only the choices of some group of specialist physicians. The cost of neuropathic pain treatment from producer prices was 115,330,643 TL in 2009, and 337,545,178 TL in 2017. This cost is estimated to increase by 40-50% when free of charge products, pharmacy and distribution channel profits are included. The cumulative increase in the consumption of pregabalin, with its addictive potential, is remarkable. Scientific and national treatment guidelines for neuropathic pain should be continuously updated and should be prepared according to pharmacoeconomic analysis and pharmacoepidemiological data. Physicians should be trained and appropriate treatment should be provided.*

Keywords: *cost; neuropathic pain; pharmacoeconomics; Social Security Institution*

GİRİŞ

Nöropatik ağrı (NA), geçmişte periferik veya merkezi sinir sisteminde histolojik veya fonksiyonel bir patoloji nedeniyle ortaya çıkan bir ağrı olarak tanımlanırken [1], son yıllarda somatosensöriyel sinir sistemini doğrudan etkileyen bir lezyon ya da hastalık sonucunda oluşan bir ağrı olarak tanımlanmaktadır [2]. Toplumların yaklaşık % 1,5'ini etkilediği düşünülmektedir [1]. Genellikle konvansiyonel analjeziklere cevap vermez. Bu nedenle ancak anti-epileptik ve anti-depresan ilaçlarla tedavi edilmektedir. Hastalar genellikle semptomları; yanma, karıncalanma, elektrik çarpması, sıcak ve soğukluk hissi olarak tanımlamaktadırlar. Semptomların yanında hastalarda hiperaljezi, dizestezi ve allodini gibi şikâyetler de bulunabilmektedir [1, 3]. NA persistant ve/veya kronik karakterde olabilmektedir [3]. Tıp tarihi incelemelerinde ilk kez M.Ö. 1250 yılına ait Hitit tabletlerinde tarif edilmiştir [4]. Yapılan çalışmalar NA'nın önemli bir toplumsal maliyeti olduğunu ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilerini göstermiştir [5]. NA şikâyeti olan diyabetli hastaların %35'inde anksiyete ve %28'inde depresyon varlığı tespit edilmiştir [4].

Nöropatik Ağrı periferik ve santral olarak ikiye ayrılmaktadır. Periferik NA'ya en sık diyabetik nöropatik (DN), post herpetik nevralji (PHN) ve trigeminal nevralji (TN) neden olurken, santral NA'ya ise en sık inme, multiple skleroz (MS) ve spinal kord incinmeleri neden olmaktadır [6]. Periferik nöropatik ağrının en sık görülen semptomları iğne batması ve his kaybı gibi şikâyetlerdir [7]. NA tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır [8]. Birçok tedavi kılavuzu bulunmasına rağmen tam bir tedavi sağlanması güçtür. Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle hastalar tedaviye son vermektedirler [9]. Bu nedenle NA'nın yaşam kalitesi üzerine etkileri ve uzun dönemde yüksek tedavi maliyeti nedeniyle erken tanı ve tedavi gerekmektedir [2]. Yan etki ve diğer nedenlerle tedaviyi bırakan hastalarda kombine ilaç kullanımı ile daha düşük dozlarda tedavi sağlanabilmektedir [10].

Nöropatik ağrı tedavisinde birçok farklı ilacın etkinliği gösterilmiştir. Mick G ve Correa-Illanes G 1960-2012 (PubMed) yılları arasında yer alan çalışmalardan taradıkları derlemelerinde topikal %5'lik lidokain kullanımının NA'da etkili ve güvenli olduğunu göstermişlerdir [11]. Baron ve

arkadaşları ise lidokaine yeterli cevap alınamayan post herpetik nevraljili ve diyabetik nöroopati hastalarda %5 lidokain içeren TTS yama ile pregabalın kombine tedavisinin monoterapi alan gruplara göre belirgin bir ağrı azalması olduğunu göstermişlerdir [12]. Trisiklik anti-depresanların da bazı tip (ağrılı diyabetik nöropatik, post-herpetik nevralji, ağrılı polinöropati) NA'da etkili olduklarını gösteren randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır [13]. Düşük maliyetlerinin yanı sıra anti-kolinerjik yan etkilerinin fazlalığı (ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu, kabızlık) tedavi uyumunun azalmasına neden olmaktadır [14]. Duloksetin'in diyabetik nöropatik ağrıda etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir [15] ve trigeminal nevralji ile kemoterapiye bağlı NA'da kullanılmaktadır [16]. Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) grubu ilaçların (fluoksetin, paroksetin, sitolapram) diyabetik nöropatik ağrıda trisikliklere göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiş ancak ağrı azaltılmasında trisiklikler kadar başarılı olamamışlardır [17]. Gabapentin ve pregabalın'ın NA'da plasebodan daha etkin olduğu gösterilmiştir [17]. Gabapentin'in sık rastlanan yan etkileri baş dönmesi, denge kaybı, sedasyon iken, pregabalın'ın ise baş dönmesi, sedasyon, kilo artışı, periferik ödemdir [18]. Son dönemde pregabalın'ın suiistimal potansiyeli olduğu ve bağımlılık yaptığına dair çalışmalar artmaktadır [19]. Venlafaksin'in, post herpetik nevralji hariç ağrılı DN gibi diğer ağrılı polinöropatilerin tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur [5,8]. Alfa lipoik asitin NA üzerindeki etkinliği gösterilmiştir [20]. Opioid analjezikler, tramadol, topikal kapsaisin, lamotrijin ve botulinum toksinin de DN ve NA üzerinde etkinlik çalışmaları yapılmıştır [8].

Türkiye'de geri ödeme kuralları Sosyal Güvenlik Kurumunun (SGK) yayınladığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile belirlenmektedir. SUT'un 4.2.35 no'lu maddesinde nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım ilkeleri açıklanmıştır. Bu ilkelere göre NA tedavisinde gabapentin, pregabalın, duloksetin ve alfa lipoik asit isimli etkin maddeleri içeren müstahzarların geri ödemesi yapılmaktadır [21].

4.2.35 -Nöropatik ağrı ve kronik kas iskelet ağrısı ve fibromiyaljide ilaç kullanım ilkeleri

4.2.35.A – Nöropatik ağrıda ilaç kullanım ilkeleri

(1) Gabapentin; nöroloji, beyin cerrahisi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, anestezi ve reanimasyon, immünoloji, cilt hastalıkları, romatoloji, ortopedi, geriatri veya endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzman hekimi tarafından veya bu uzman hekimlerden birinin düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.

(2) Pregabalın (kombinasyonları dahil); üçüncü basamak sağlık kurumlarında romatoloji, anestezi ve reanimasyon, immünoloji, cilt hastalıkları, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, nöroloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, nefroloji, ortopedi ve beyin cerrahisi uzman hekimleri tarafından veya bu uzman hekimlerden birinin düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.

(3) *Duloksetin; diyabetik periferel nöropatik ağrı tedavisinde; endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzman hekimleri tarafından veya üçüncü basamak sağlık kurumlarında nöroloji uzman hekimleri tarafından reçete edilir. Bu basamaklarda ve bu uzman hekimler tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak da tüm hekimlerce reçete edilebilir.*

(4) *Alfa lipoik asit (kombinasyonları dâhil);*

a) *Diyabetik nöropatik ağrı ve periferel diyabetik polinöropati semptomlarının tedavisinde; nöroloji, beyin cerrahisi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, anestezi ve reanimasyon, immünoloji, romatoloji, iç hastalıkları veya endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzman hekimi tarafından veya bu uzman hekimlerden birinin düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.*

b) *Nöropatik ağrı; nöroloji, beyin cerrahisi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, anestezi ve reanimasyon, immünoloji, cilt hastalıkları, romatoloji, ortopedi veya endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzman hekimi tarafından veya bu uzman hekimlerden birinin düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak tüm hekimlerce reçete edilebilir.*

4.2.35.B-Kronik kas iskelet ağrısı ve fibromiyaljide ilaç kullanım ilkeleri

(1) *Prospektüsünde kronik kas iskelet ağrısı ve/veya fibromiyalji endikasyonu olan ilaçlar; romatoloji, ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve algoloji uzmanları tarafından veya bu hekimlerden birinin düzenlediği uzman hekim raporuna dayanılarak yine bu hekimlerce reçete edilebilir [21].*

SGK perspektifinden gabapentin, pregabalin, duloksetin ve alfa lipoik asit'in NA tedavisinde aynı etkinliğe, güvenilirliğe ve maliyete sahip olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır. Çünkü diğer birçok tedavide özel şartlar ve basamaklı tedavi kriterleri bulunan SUT'un bu maddesinde NA tedavisi için bu ilaçların tercih edilmesi sadece hekim kararına bırakılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yayınlanan geri ödeme kurallarını içeren SUT'un ilgili maddesinde NA tedavisinde geri ödemesi yapılan etkin maddelerin yıllara göre satış ve birim kutu verileri kullanılmıştır. Bu veriler Türkiye'de ilaçların üretiminden son tüketiciye ulaşana kadar geçen süreçte pazar hareketlerini takip ve kayıt eden Iqvia/Turkey (IMS/Health) kurumundan temin edilmiştir. Çalışmaya duloksetin isimli etkin maddenin verileri NA tedavisinden başka birçok psikolojik tedavide kullanıldığı için dâhil edilmemiştir. SGK'dan NA tedavisi ile ilgili reçete istatistikleri resmi olarak istenilmesine rağmen olumlu yanıt alınamamıştır. IMS/Health Kurumu 2009 yılına kadar mal fazlası dâhil parkende satış fiyatı üzerinden istatistikleri kayıt altına alırken, 2009 yılından sonra mal fazlası, kamu kurum ıskontosu, dağıtıcı ve eczane kârı hariç üretici fiyatları

üzerinden olan istatistikleri kayıt altına almaktadır. Çalışmada Iqvia/Turkey kurumundan alınan verilerden yararlanılmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Türkiye ilaç pazarında gabapentin etkin maddesi 100 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg ve 800 mg içeren 6 farklı dozaj formunda yer almaktadır. 2004 yılında toplam 522.950 kutu, 2009 yılında 2.462.443 kutu ve 2018'in ilk on ayında 4.374.864 kutu tüketilmiştir. 600 mg ve 800 mg gabapentin içeren müstahzarlar pazara dâhil oldukları 2004 yılından itibaren yüksek doz olmalarına rağmen hekimler tarafından daha çok tercih edilmiştir [Tablo 1].

Tablo 1: Gabapentin içeren müstahzarların yıllara göre birim kutu tüketimi [22]

gabapentin	100 mg	250 mg	300 mg	400 mg	600 mg	800 mg	TOPLAM
2004	68.859	0	345.933	107.733	0	425	522.950
2005	68.729	0	492.018	13.144	19.447	150.528	743.866
2006	81.098	0	56.592	13.684	496.181	329.969	977.524
2007	87.321	0	150.308	141.068	649.305	422.058	1.450.060
2008	121.379	0	245.689	276.310	827.165	502.892	1.973.435
2009	164.275	0	323.953	316.168	1.066.540	591.507	2.462.443
2010	210.287	0	391.955	304.163	1.416.194	728.721	3.051.320
2011	234.167	0	474.894	300.017	1.888.962	886.256	3.784.296
2012	268.093	0	474.437	236.526	2.222.027	930.642	4.131.725
2013	287.468	0	671.932	277.600	2.380.923	971.714	4.589.637
2014	308.394	3.377	692.123	279.631	2.420.919	996.099	4.700.543
2015	335.671	7.041	814.321	326.072	2.475.620	1.015.292	4.974.017
2016	340.433	12.032	920.970	329.204	2.303.583	999.997	4.906.219
2017	354.043	8.048	993.064	354.246	2.432.080	1.027.707	5.169.188
2018*	281.613	5.808	869.437	307.586	2.057.712	852.708	4.374.864

2018* ilk 10 ay

Pregabalin molekülü 2007 yılında 25 mg, 75 mg ve 150 mg içeren 3 farklı dozaj formu ile pazara sunulduktan sonra 2018 yılında pazarda 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg ve 300 mg içeren, 8 farklı dozaj formu ile yer almaktadır. 2007 yılında toplam 165.286 kutu, 2012 yılında 1.528.352 kutu ve 2018 yılının ilk 10 ayında toplam 5.064.000 kutu tüketilmiştir [Tablo 2]. Pazara girdikten sonra kümülatif olarak tüketimin artması dikkat çekicidir. Sürekli farklı dozaj formlarının ruhsat alarak pazara sunulması ile artan kümülatif tüketim, üreticilerin büyüyen pazardan daha çok kazanç elde etmek için pazarlama faaliyetleri ile açıklanabilir.

Tablo 2: Pregabalin içeren müstahzarların yıllara göre birim kutu tüketimi [22]

pregabalin	20mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	225mg	300mg	TOPLAM
2004	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2005	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2006	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2007	0	653	0	88.905	0	70.544	0	0	165.286
2008	0	2.682	0	154.515	0	140.196	0	0	311.240
2009	0	5.507	0	236.092	0	198.501	0	22.376	462.476
2010	0	11.505	0	346.096	0	251.149	0	33.810	642.560
2011	0	13.539	0	551.606	0	332.254	0	47.898	945.297
2012	0	32.984	0	950.442	0	467.795	0	77.131	1.528.352
2013	0	58.497	2	1.199.037	0	636.426	0	109.293	2.003.255
2014	0	159.950	0	1.866.478	0	925.437	6.598	163.463	3.121.926
2015	0	278.999	36.103	2.766.828	0	1.165.203	44.403	232.525	4.524.061
2016	0	345.136	129.336	3.389.565	0	1.275.172	67.691	303.050	5.509.950
2017	6	401.247	117.807	3.786.762	512	1.457.854	99.887	486.644	6.350.719
2018*	3	343.369	183.234	2.709.330	31.830	1.169.490	108.554	518.190	5.064.000

2018* ilk 10 ay

SGK tarafından NA'da geri ödemesi yapılan diğer bir molekül ise alfa lipoik asit 2009 yılında 279.783 kutu ve 2017 yılında 3.485.684 kutu tüketilmiştir. Tedavide alfa lipoik asit hekimler tarafından tek başına ve pregabalin veya gabapentin ile kombine olarak kullanılmaktadır [Tablo 3].

Tablo 3: Alfa lipoik asit (kombinasyonlar dâhil) içeren müstahzarların yıllara göre birim kutu tüketimi [22]

alfa lipoik asit ve kombinasyonları	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Toplam Birim Kutu Tüketim	279.783	419.396	526.434	967.994	1.358.411	1.903.341	2.278.335	2.721.185	3.485.684

Türkiye ilaç pazarında 2009 yılında gabapentin içeren 4 farklı jenerik (eşdeğer müstahzar) bulunurken, 2018 yılında 7 jenerik (eşdeğer müstahzar) hareket görmektedir. Bu yıllar arasında pregabalin isimli etken maddede dikkat çekici bir jenerik artışı görülmektedir. 2009 yılında sadece 1 jenerik pazarda hareket görürken bu sayı 2018 yılında 15'e yükselmiştir. Kontrolsüz olarak büyüyen pazar üreticilerin de dikkatini çekmiş ve toplam jenerik sayısı artmıştır. Alfa lipoik asit içeren 2009 yılında 1 jenerik bulunurken 2018 yılında 7 jenerik tespit edilmiştir [Tablo 4].

Tablo 4: Geri ödemesi yapılan etkin maddelerin yıllara göre pazarda hareket gören jenerik (eşdeğer müstahzar) sayıları [22]

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
gabapentin	4	5	6	7	8	8	8	7	7	7
pregabalin	1	1	4	7	14	15	16	14	15	15
alfa l. asit	1	1	1	3	4	5	6	6	7	7

2009 yılında 3.204.702 kutu olan toplam pazar, 2017 yılında 14.454.591 kutu olarak gerçekleşmiştir. Tüketim yaklaşık 5 kat artmıştır. Gabapentin'e tedavide primer rakip olan pregabalin'in satışlarının kümülatif olarak artması dikkat çekicidir. Yıllar içerisinde gabapentin tüketimi yaklaşık 2,5 kat artarken pregabalin tüketimi yaklaşık 15 kat artmıştır [Tablo 5].

Tablo 5: NA tedavisinde geri ödemesi yapılan etkin maddeleri içeren müstahzarların yıllara göre birim kutu tüketimi [22]

	gabapentin	pregabalin	gabapentin+pregabalin Toplam Birim Kutu	alfa lipoik asit	Toplam Birim Kutu
2009	2.462.443	462.476	2.924.919	279.783	3.204.702
2010	3.051.320	642.560	3.693.880	419.396	4.113.276
2011	3.784.296	945.297	4.729.593	526.434	5.256.027
2012	4.131.725	1.528.352	5.660.077	967.994	6.628.071
2013	4.589.637	2.003.255	6.592.892	1.358.411	7.951.303
2014	4.700.543	3.121.926	7.822.469	1.903.341	9.725.810
2015	4.974.017	4.524.061	9.498.078	2.278.335	11.776.413
2016	4.906.219	5.509.950	10.416.169	2.721.185	13.137.354
2017	5.169.188	6.350.719	11.519.907	2.934.684	14.454.591

2009 yılında üretici fiyatları üzerinden toplam maliyet 115.330.643 TL iken, 2017 yılında 337.545.178 TL olarak gerçekleşmiştir. Mal fazlası, eczane ve dağıtım kanalı kârları dâhil edildiği zaman maliyetin %40-50 oranında artacağı tahmin edilmektedir [Tablo 6]. Toplam TL maliyeti birim kutu tüketimi gibi kümülatif artmamıştır. Bunun sebebinin artan Kamu Kurum İskontosu ve jenerik fiyat baskısı ile ilaç fiyat kararnamesindeki düşük kur politikasının olduğu düşünülmektedir.

Tablo 6: NA tedavisinde geri ödemesi yapılan etkin maddeleri içeren müstahzarların yıllara göre üretici fiyatından maliyeti [22]

	gabapentin	pregabalin	alfa lipoik asit	Toplam TL (üretici fiyatı)*
2009	78.447.646	22.977.977	6.952.510	115.330.643
2010	71.989.195	26.921.417	10.611.095	120.132.802
2011	77.319.348	29.737.122	12.628.562	132.313.594
2012	69.526.582	30.659.948	19.044.156	138.274.842
2013	75.207.066	39.517.585	26.913.365	168.551.381
2014	77.355.362	55.487.866	38.584.115	210.011.458
2015	82.272.968	77.081.390	46.258.200	251.870.758
2016	81.417.038	97.171.608	59.076.669	296.741.984
2017	81.030.023	115.896.123	70.309.516	337.545.178

*Üretici fiyatlarına; mal fazlası, jenerik fiyat farkı, dağıtım kanalı ve eczane kârı dahil değildir.

NA tedavisinde geri ödemesi yapılan etkin maddelerin toplam birim kutu tüketimi 2009 yılında 3.204.702 kutu iken 2017 yılında 14.454.591 kutu [Tablo 5], üretici fiyatları üzerinden maliyet bu yıllarda 115.330.643 TL ve 337.545.178 TL olarak gerçekleşmiştir [Tablo 6]. Üretici fiyatlarına

mal fazlası, eczane ve dağıtım kanalı kârı ile jenerik ilaç fiyat farkı eklendiği zaman toplam maliyet %40-50 oranında artacaktır.

NA tedavisinde birçok uluslararası tedavi tanı rehberinde etkili olmadıkları ve kullanılmaması gerektiği belirtilmesine rağmen non-streoid anti-enflamatuar, analjezik ve kas gevşetici ilaçlar ülkemizde sıklıkla NA tedavisinde kullanılmaktadır. Akılcı olmayan ilaç kullanımının neden olduğu gereksiz tedavi maliyeti 2007 yılı için 55.511.431 TL olarak tahmin edilmiştir [24]. NA tedavisinde yanlış teşhis yapılması ve tedavisinde akılcı olmayan yöntemlerin kullanılması hastaların yaşam kalitelerini düşürmesinin yanı sıra, iş gücü ve fonksiyon kaybı gibi dolaylı maliyetler nedeniyle tedavi maliyetinin artmasına sebep olmaktadır.

Gabapentin ve pregabalin etkilerini omurilik dorsal kök presinaptik N-tipi voltaj-bağımlı Ca²⁺ kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanarak gösterirler [17]. Aynı etki mekanizmasına sahip oldukları için tedavide birlikte kullanılmazlar. İki molekül 2009 yılında toplam 2.924.919 kutu tüketilirken 2017 yılında 11.519.907 kutu tüketilmişlerdir [Tablo 5]. Epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle NA prevelansı kapsamlı olarak bilinmemektedir. Ancak, genel popülasyon içerisinde %0.6-1.5 olduğu tahmin edilmiştir [24]. Türkiye nüfusu 2009 yılında 71,5 milyon, 2017 yılında ise 79,8 milyondur [25]. Nüfus %11 artarken bu iki molekülün toplam tüketiminin 3,5 kat artmış olması dikkat çekicidir. Pazarlama faaliyetleri sonucu NA'sı olmayan hastalarda bu ilaçların hekimler tarafından suiistimal edilerek ya da yanlış teşhis nedeniyle tercih edildiği düşünülmektedir. İki molekülün de sahibi ve pazarlama ağı güçlü olan üreticinin pazarı manipüle etmesi sonucu diğer yerli ve yabancı üreticiler kümülatif olarak büyüyen pazardan pay alabilmek için yeni birçok jenerik (eşdeğer müstahzar) ile pazarda yer almışlardır. 2009 yılında iki molekül toplam 5 jenerik ile pazarda yer alırken, toplam jenerik sayısı 2018 yılında 22 olmuştur [Tablo 4].

Sağlık Bakanlığının uygulamış olduğu jenerik ilaç, Kamu Kurum İskontosu (2009 yılında %11, 2017 yılında %40) ve sabit kur politikaları sonucu NA tedavisinde kullanılan ilaçların toplam maliyeti 2009-2017 yılları arasında yaklaşık 3 kat artmıştır [Tablo 6]. Ancak, bu politikalar kontrolsüz tüketimi engelleyememiştir. Yıllar içerisinde toplam birim kutu tüketimi 5 kat artmıştır [Tablo 5]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı bürokratlarının geliştirdiği jenerik ilaç, sabit kur ve kamu kurum ıskontosu gibi politikalar tüm ilaç pazarında olduğu gibi NA tedavisinde kullanılan ilaçların tüketiminin de kontrolsüz olarak artmasına engel olamamaktadır.

Pregabalin isimli etkin maddenin NA tedavisinden başka fibromiyalji tedavisinde de herhangi bir tedavi protokolü olmadan geri ödemesinin yapılması [21] tüketimin kümülatif olarak artmasının diğer bir nedenidir. Suiistimal potansiyeli olduğu ve bağımlılık yaptığına dair çalışmalar [19] nedeniyle toplum üzerindeki etkileri mutlaka araştırılmalı ve tüketim kontrol altına alınmalıdır.

Kısıtlı kaynakların verimli kullanılabilmesi için farmakoekonomik çalışmalar ve farmakoepidemiolojik veriler ile NA tedavisi için sürekli güncellenen bilimsel, akılcı ve milli tedavi

tanı rehberleri hazırlanmalıdır. Rehberlere, tüketimde önemli rol oynayan hekimlerin dikkati çekilmeli, uymaları sağlanmalıdır. Bu konuda, hekimlere yönelik meslek içi eğitimlerin artırılması büyük önem arz etmektedir

KAYNAKLAR

1. Woolf, C.J., Manion, R.J. (1999) Neuropathic pain. *Lancet*; 353(9168):1959-64.
2. Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., et al. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology*; 70(18):1630-5. DOI:[10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59)
3. Plested, M., Budhia, S., Gabriel, Z. (2010) Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC Neurology*; 10:116.
4. Tan, E. (2009) Nöropatik Ağrının Tarihi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; s.3.
5. Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G.K., Haanpää, M.L., et al. (2010) Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceeding Journal*; 85(3 Suppl):S3-14
6. Uyar, M., Eyigör, C. (2008) Non-opioid and opioid medication in neuropathic pain, *Ağrı*;20(4):6-16
7. Horowitz, S.H. (2007) The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiology Clinics Journal*; 25(4):699-708.
8. Gür, A. Akyol, A. (2012)Nöropatik Ağrıda Tedavi Stratejileri, *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2012*;5(1):69-76
9. Smith Howard, S., Kara, D.K. (2012) Argoff Charles E. Management of neuropathic pain: current insights and future perspectives. *US Neurology*; 8(1):57-61
10. Smith Howard, S., Kara, D.K., Argoff Charles, E. (2012) Management of neuropathic pain: current insights and future perspectives. *US Neurology*; 8(1):57-61
11. Mick, G., Correa-Illanes, G. (2012) Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster-a review. *Current Medical Research and Opinion*; 28(6):937-51.
12. Baron, R., Mayoral, V., Leijon, G., Binder, A., Steigerwald, I., Serpell, M. (2009) Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion*; 25(7): 1677-87
13. Jefferies, K. (2010) Treatment of neuropathic pain. *Seminars in Neurology*; 30(4):425-32.

14. DeBattista, C. (2012) Anti-depressant agents. In: Katzung G. Bertram MBS, Trevor J. Anthony, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. The McGraw-Hill Companies; p.521-41.
15. Yasuda, H., Hotta, N., Nakao, K., Kasuga, M., Kashiwagi, A., Kawamori, R. (2011) Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *Journal of Diabetes Investigation*; 2(2):132-9.
16. Hsu, C.C., Chang, C.W., Peng, C.H., Liang, C.S. (2014) Rapid Management of Trigeminal Neuralgia and Comorbid Major Depressive Disorder with Duloxetine. *Annals of Pharmacotherapy*; 48(8):1090-2. [Epub ahead of print]
17. Topuz, R., Gündüz, Ö., Ulugöl, A. (2015) Nöropatik Ağrı Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology-Special Topics*; 3(2):83-91
18. Erdem Özdamar, S. (2010) Nöropatik Ağrıda Tıbbi Tedaviler ve Tedavi Prensipleri *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology-Special Topics*;3(4):145-9
19. Aldemir, E., Altıntoprak, E., Coşkunol, H. (2015) Pregabalin Bağımlılığı: Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 26(3):217-20
20. Papanas, N., Ziegler, D. (2014) Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15:18, 2721-2731
21. Sağlık Uygulama Tebliği, (2018) Madde 4.2.35, Sosyal Güvenlik Kurumu, Ankara
22. Iqvia, Turkey Pharmaceutical Index Dataview, IMS/Health-Turkey 2004-2018 statistics
23. Sağlık Bakanlığı İstatistikleri Yıllığı, (2016) Sağlık Bakanlığı, Ankara, s:42
24. Anlar, Ö. , (2010) Ülkemizde Nöropatik Ağrı Tedavisinin Sayılarla Değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology-Special Topics*, 3(4): 134-38
25. Türkiye İstatistik Kurumu Verileri (2009-2017) <http://www.tuik.gov.tr>, (ulaşım tarihi 13.09.2018)



TAVŞANLARDA GEBELİK SONLANDIRMADA AGLEPRİSTON KULLANIMI

AGLEPRISTONE USE FOR TERMINATION OF PREGNANCY IN RABBITS

Serdal KURT^{1*}, Seçkin SALAR¹

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, 06110,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tavşanlarda gebeliğin sonlandırılmasında aglepriston kullanımının araştırılması. Aglepriston (RU 46534) progesteron (P4) antagonisti olan sentetik yapıli steroid hormondur. Birçok hayvan türünde olduğu gibi tavşanlarda da istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılmaktadır. Tavşanlarda gebeliğin devamlılığından sorumlu primer hormon P4 dır. Aglepriston tavşanlarda progesteron reseptörlerine (PR) P4'den 3,8 kat daha hızlı bağlanarak P4'ün etkisini ortadan kaldırır. Bu nedenle gebelik sonlandırmada %100 başarı sağlamaktadır. Etkin dozu 10mg/kg 24 saat arayla iki kez ve uygulama yolu subcutan olarak belirtilmiştir. Tavşanlarda gebeliğin 5-6. gününden 15. gününe kadar kullanılması uygundur. Aglepriston erken dönem gebeliğin sonlandırılmasında kullanıldığında embriyo rezorbe olarak vajinal kanama ve akıntı oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak orta dönem gebelikleri sonlandırma uygulamalarında fetüsün atılıp kanlı vajinal akıntının oluştuğu görülmüştür. Ayrıca sonraki dönemlerde fertilitte parametrelerinde anlamlı bir farklılık görülmezken her iki dönem uygulamalarında da düzensiz çiftleşme eğilimi ile beraber doğum gebe kalma aralığının uzadığı olgular tespit edilmiştir. Bunun yanında sitotoksik, genotoksik etkileri ve bazı hemotolojik parametrelerde değişimlere neden olduğu anlaşıldı.

Sonuç ve Tartışma: Aglepristonun tedavi başarısızlığı henüz bildirilmemiş olmasına rağmen gebelik sonlandırmadaki etkisinin yanında maternal değişimler üzerine hücresel düzeydeki toksik etkilerinin araştırılmasının önemli olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: aglepriston; gebelik; progesterone; tavşan

ABSTRACT

Objective: It is the investigation of aglepriston use in termination of pregnancy in the rabbits. Aglepriston (RU 46534) is a synthetic steroid hormone that is progesterone (P4) antagonist. It is used to terminate unwanted pregnancies in many animal species including rabbits. The P4 is primary hormone that is responsible for

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Serdal KURT
e-mail: skurt@ankara.edu.tr, phone: +905414201892

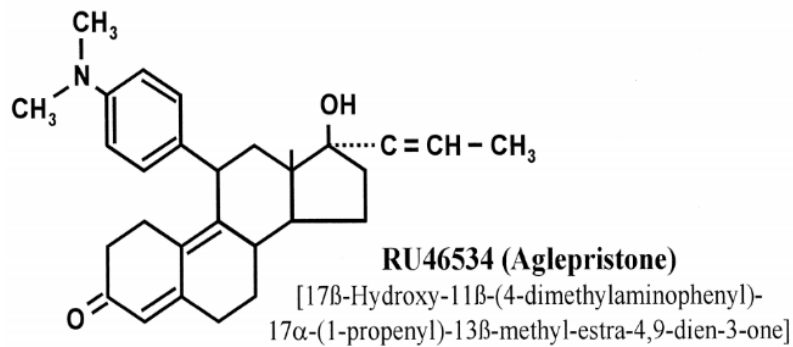
maintain of pregnancy in rabbits. Its affinity to PR is 3.8 times higher than P4 and so eliminates effect of P4. Therefore, aglepristone is provide 100% success in termination of pregnancy. The effective dose is 10 mg/kg subcutan twice 24 hours apart. It is suitable period for treatment between 5-6th and 15th days of pregnancy in rabbits. It was reported that when aglepristone was used to terminate early pregnancy, vaginal bleeding and discharge didn't occur and it resulted in embryo resorption. But, in midpregnancy applications, it was recorded that resulted in fetal expulsion and vaginal bleeding and discharge were occurred. In addition, it was stated that there was no significant difference in subsequent fertility parameters. But, in both applications, it was determined that irregular mating behavior and parturition to pregnancy interval extend. Besides, it was understood that aglepristone caused cytotoxic, genotoxic effects and changes in some hematological parameters in rabbits.

Result and Discussion: *Although the treatment failure of agleprolone has not been reported yet, It was thought that it would be important to investigate toxic effects at the cellular level on maternal changes in addition to the effect of pregnancy termination.*

Keywords: *aglepriston; pregnancy; progesterone; rabbit*

GİRİŞ

Aglepriston (RU 46534) progesteron (P4) antagonisti olan sentetik yapılı steroid hormondur [1,2]. Moleküler ağırlığı 431.62 g/mol ve moleküler yapısı C₂₉H₃₇NO₂ olarak bilinmektedir (Şekil 1) [3]. Mifepriston (RU38486) ve onapriston (RU46534) gibi çeşitli antiprogesteron türevi hormonlar mevcut olsa da veteriner hekimliği alanı için şimdiye kadar bilinen ve güvenle kullanılan tek antiprogesteratif etkili hormon aglepristondur. Bu sentetik ajan istenmeyen gebeliklerin sonlandırılmasında veya oluşumunun önlenmesinde, bazı hastalıkların konservatif tedavisinde ve çeşitli deneysel çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kimyasal yapıları gereği C17'deki hidrofilik yan zincir yüksek affinite ile reseptörlere bağlanmasından sorumluyken bir dimetil-amino-grubu olan C11'deki ilave aromatik halka transkripsiyonun engellenmesine neden olan reseptör konformasyonundaki değişikliklerden sorumludur (şekil 1) [1].



Şekil 1. Aglepristonun moleküler yapısı [1].

Kimyasal yapısı ve biyolojik sistemdeki etkisi insanlarda anti-prostajestatif etki amacı ile kullanılan mifepristona benzer olup [4] progesteronla moleküler bir etkileşim göstermeden progesteron reseptörlerine (PR) bağlanarak onun etkisini ortadan kaldırır [5]. Ayrıca aglepriston nükleer PR'lere

endojen progesterondan daha hızlı bağlanabilme özelliğine sahiptir [1,4]. Aglepriston bir reseptör blokörü olduğu için yapılan çalışmalarda kullanımının ilk günlerinde serum P4 konsantrasyonunu etkilemediği tespit edilmiştir [5]. P4 temel olarak, ovaryumlar üzerinde lokalize olan korpus luteumlardan salınan primer steroid hormondur [6]. Bu hormon aktivitesini seksüel davranışların şekillenmesi, gebeliğin başlaması, embriyonal implantasyonun sağlanması ve gebeliğin sürdürülmesi için [7] sinir ve bağışıklık sistemlerini de içine alan çeşitli hedef dokulara bir dizi fizyoloji etkiler sağlayarak gösterir [8]. Farklı dokulardaki seçici özelliği ise izoformlarında meydana gelen spesifik A ve B PR'leri tarafından gerçekleştirilir [7]. Tavşanlarda PR'leri farklı hipotalamik alanların ve anterior hipofiz hücrelerinin nöronlarında, ovaryumlardaki bazı hücre tiplerinde ve uterus dahil olmak üzere gonadal ekseninde tespit edilmiştir [9]. Bu sebepten dolayı aglepriston tavşan, rat, kedi ve köpek gibi hayvanlarda gebeliğin medikal olarak sonlandırılmasında deneysel veya tedavi amaçlı olarak yağın bir şekilde kullanılmaktadır [10].

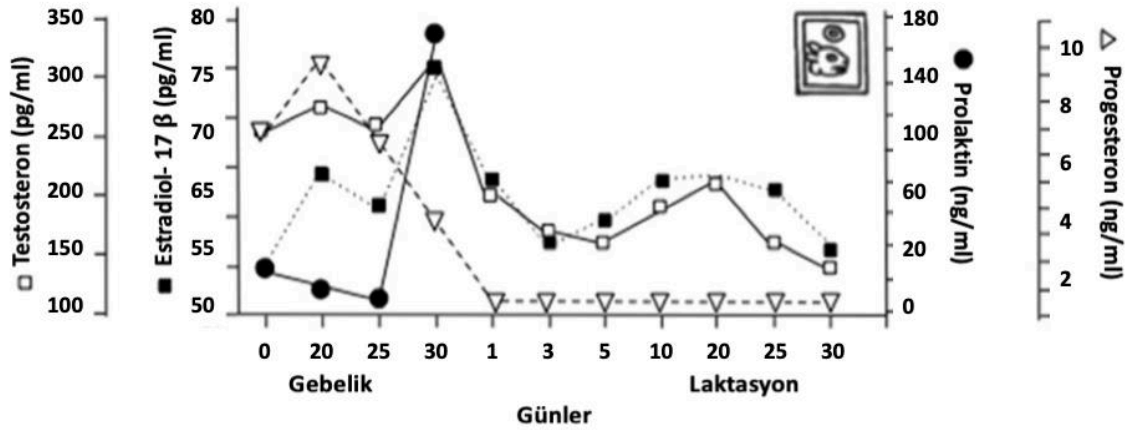
Sunulan makalenin amacı; tavşanlarda gebeliğin sonlandırılmasında anti-progestatif etkili sentetik bir steroid hormon olan aglepristonun kullanımının araştırılmasıdır. Sonuç olarak; ulaşılan bilgilerin genel sağlık parametreleri ve reproduktif bozukluklarla ilişkisi saptanarak bu alanda yapılacak olan bilimsel çalışmalara fayda sağlaması amaçlanmaktadır.

Tavşanlarda Gebelik Fizyolojisi

Tavşanlar uygun beslenme ve çevre şartlarının sağlanması durumunda yıl boyu üreme özelliğine sahiptirler [11]. Tavşanlarda düzenli bir östrus döngüsü yoktur [12]. Ovulasyon çiftleşmeye, benzer manipülasyonlara ya da hormon kullanımına bağlıdır [13]. Tavşanlarda ovaryum follikülleri matüre olduklarında 12-14 gün süre ile östrojen üretirler. Bu dönemde ovulasyon olmazsa folliküller dejenere olur. Ancak 4 ila 7 gün sonra yeni bir folikül dalga oluşumu ile bu döngü tekrar eder. Dolayısı ile tavşanlar gebe kalmadıkları veya ovulasyon olmadığı sürece her 16 ile 18 günlük bir döngüde 12-14 gün erkeğe ilgi gösterirler. Gebelik süresi 30-32 gün civarındadır [14]. Çiftleşmeden sonra LH ve FSH hormonlarının pik düzeye ulaşmakta olup (LH>20ng/ml [15]) 10-12 saat sonra ovulasyonun meydana gelmektedir. Aynı zamanda spermiler oviduct'un ampulla kısmına göç ederek ovum ile karşılaştıktan sonra 4-8 saat içerisinde fertilizasyon şekillenmiş olur [11]. Bu aşamadan sonra serum östrojen seviyesi düşmeye başlayarak [15] bazal seviyede bulunan P4 konsantrasyonu (<2 ng/mL) [13] yükselmeye başlar ve gebelik süresince yüksek seyrederek. Gebeliğin ilk günlerinde uterus epitelyumunda trofoblast odaklı olarak bilinen blastosist bağlanma noktalarının oluşması, histotrof uterus sekresyonundan uteroglobin (SCGB1A1) salınımı artmaya başlaması gebelik için uygun ortamı hazırlar [16]. Bu esnada vasküler endotelial büyüme faktörü salınarak mikrovasküler endotelial hücre proliferasyonu, embriyogenez, korpus luteum gelişimi ve implantasyonda neovaskülarizasyonla ilişkili hücre göçünü artırır. Ayrıca interferon- γ salınımı ile gebeliğin maternal kabulü sağlanır [16]. Gebelik teşhisi real time

ultrasonografi ile gebeliğin 5-6. gününden sonra mümkün olabilmekle beraber ortalama 7.8 günde fetüslerin kalp atımlarının net bir şekilde tespit edildiği bildirilmiştir [17].

Gebelik boyunca myometriyum metabolik, fonksiyonel ve yapısal olarak değişir ve oksitosine duyarlı hale gelir. Doğumdan hemen önce oksitosin reseptörlerinin farklılaşması [18] ve sayısının artması ile oksitosine karşı yeniden duyarlılık oluşur [19]. Oksitosin bu dönemde PGF 2α , PGE 2 ve lökotrienlerin üretimini artırmak suretiyle doğumun başlamasında önemli rol almaktadır [18]. Tavşanlarda hormonal konsantrasyonlardaki en önemli değişimler gebeliğin 25-27. Günlerinde meydana gelir (Şekil 2). Serum estrogen düzeyi gebeliğin 25. gününde 60 pg/ml düzeylerinde olup bu evreden sonrada doğuma kadar hızlı bir şekilde artış göstermektedir [20]. Gebeliğin son zamanlarında meydana gelen maternal estrogen düzeyindeki artış ile myometriyumun doğuma hazırlanması, uterusun büyümesinin uyarılması, uyarıcı reseptör sayılarının artması, prostaglandin sentezinin artması gibi doğumla ilişkili çeşitli süreçler kontrol altına alınmaktadır [21]. Benzer şekilde serum testosteron ve prolaktin konsantrasyonları artarak doğumdan hemen önce sırasıyla 308 pg/ml [22] ve 160 ng/ml düzeylerine ulaştıkları gözlenmiştir [20]. Ancak gebeliğin devamlılığında sorumlu primer hormon olan P4 serum düzeyinin ise gebeliğin 20. gününden itibaren doğuma kadar hızlı bir şekilde düştüğü kaydedilmiştir [22] (Şekil 2).



Şekil 2. Tavşanlarda gebelik esnasında meydana gelen hormonal değişimler [23].

Tavşanlarda Gebeliğin Sonlandırılmasında Aglepriston Kullanımı

Uzun yıllardır istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde ya da sonlandırılmasında estrgenler, progestinler, prostaglandinler ve antiprolaktinler gibi medikal ajanlar kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmaların sonunda bu tür ajanların sıklıkla istenmeyen etkilere neden olduğu görülmüştür. Son yıllarda, istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde P4 antagonisti olan aglepriston kullanılmaya başlanılmıştır. Aglepriston P4 hormonunun biyolojik etkilerini ortadan kaldırarak etki etmektedir [24]. Birçok hayvan türünde [25] olduğu gibi tavşanlarda da etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda aglepristonun PR'lere progesterondan 3,8 kat daha hızlı bağlandığı tespit edilmiştir [10]. Bu özelliğinden dolayı tavşanlarda gebeliğin medikal olarak sonlandırılmasında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca istenmeyen gebeliklerde aglepriston kullanımı operatif ve postoperatif komplikasyonların olmaması ile avantaj sağlamaktadır [26]. Tavşanlarda blastositin uterusu implantasyonu çiftleşmeden sonraki ilk haftanın sonunda oluşmaktadır. Dolayısı ile bu evreden sonra aglepriston gebeliğin önlenmesi amacı ile güvenli bir şekilde kullanılabilen ve %100 başarı sağlamaktadır [10]. Etkin dozu 10mg/kg, uygulama yolu subkutan ve uygulama sıklığı 24 saat aryla iki kez olacak şekilde belirtilmiştir [24]. Tavşanlarda aglepristonun gebeliğin erken ve orta dönemde kullanılabilmesi bildirilmiş olup bu süreler gebeliğin 5. ve 15. günleri arası olarak kaydedilmiştir [10].

Gebeliğin Erken Döneminde Aglepriston Kullanımı

Tavşanlarda yapılan çalışmalarda gebeliğin erken dönemde medikal olarak sonlandırıldığında embriyoların rezorbe olduğu kaydedilmiştir (27). Bu dönemde aglepriston uygulamaları ile yapılan çalışmalarda %100 başarı elde edilmiştir [10]. Yapılan araştırmalarda konseptusun ürettiği faktörler korpusluteumun devamlılığını sağladığı ve fetal plasentanın luteotropik etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Çalışmalar sonucunda konseptusun gebeliğin 12. gününden önce uzaklaştırılması P4 konsantrasyonunda kademeli bir düşüş oluşturduğu tespit edilmiştir [26]. Tavşanlarda aglepriston uygulaması ile gebelik sonlandırılması üzerine yapılan bir çalışmada serum P4 konsantrasyonunun yavaş bir şekilde azaldığı ve gebeliğin 15. gününde bazal düzeye indiği rapor edilmiştir [28]. Gebeliği doğrulanmış tavşanlarda çiftleşmeden sonraki 6-7. günlerde 24 saat aryla iki kez aglepriston (10mg/kg) uygulandığında tavşanların hepsinde gebeliğin sonlandığı görülmüştür. Aynı zamanda tavşanlarda vajinal kanamanın, vücut ısısı değişiminin ve herhangi bir başka yan etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir [28]. Aglepriston uygulanan tavşanların uteruslarında implantasyon bölgelerinin çiftleşmeden sonraki 9. günden itibaren gerilemeye başladığı ve 11. günde tamamen belirsizleştiği saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre bu hayvanlarda çiftleşmeden sonraki 9, 10, 11 ve 12. günler P4 konsantrasyonlarının önemli düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Sonraki fertilitte başarılarının ise etkilenmediği ancak ortalama olarak 17,8 gün düzensiz çiftleşme davranışlarında buldukları rapor edilmiştir [28].

Gebeliğin Orta Döneminde Aglepriston Kullanımı

Orta dönem gebelikleri (çiftleşmeden sonraki 15-16. günler) sonlandırmak için 24 saat aryla iki kez aglepriston (10mg/kg) uygulamalarının %100 başarı sağladığı ancak fetal atılım ile sonuçlandığı bildirilmiştir. İlk enjeksiyonlardan sonraki 19-72. saatler arasında uygulama yapılan bütün tavşanlarda kanlı vajinal akıntuların başladığı kaydedilmiştir [10]. Gözlemlenen ilk vajinal akıntı ile fetal atılımın sonu arasındaki sürenin 70.2 ± 12 saat (21-130 saat aralığında) olduğu kaydedilmiştir. Aglepristonun ilk enjeksiyondan sonra ilk ve son fetal atılım arasında geçen ortalama sürenin 1,3 gün (1-5 gün aralığında)

olduğu belirtilmiştir [29]. Korpus luteumun fonksiyonunun sürmesi için konseptusun gerekli olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile konseptusun gebeliğin ikinci yarısında uzaklaştırılması serum progesteron konsantrasyonunda hızlı bir düşüş oluşturmaktadır [26]. Aglepriston ile orta dönem gebeliğin sonlandırılması üzerine yapılan bir çalışmada uygulama grubundaki tavşanların serum P4 konsantrasyonlarının gebeliğin 22. gününden sonra kontrol grubuna göre daha düşük seyrettiği görülmüştür [29]. Genel sağlık parametrelerinde de bazı değişimler olmuş olup uygulamadan sonraki ilk 17 gün boyunca tavşanlarda iştahın azaldığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada uygulama grubundaki tavşanlarda iştahın azalmadığını [10] ancak ishalin gözlemlendiği bildirilmiştir [30]. Tedavi ve kontrol grubundaki tavşanların vücut ısıları arasında farklılıkların olmadığı belirtilmiştir. Aglepriston uygulamasından sonra bazı hematolojik parametrelerde değişimler olmuştur. Nötrofillerin ve beyaz kan hücrelerinin sayıları tedavi grubunda arttığı bildirildi [30]. Gebeliklerinin orta döneminde aglepristonun uygulanan tavşanların sonraki dönemde %80 oranında gebe kaldıkları ve canlı yavrular doğurdıkları rapor edilmiştir. Ayrıca ilk uygulamadan sonra ortalama 52.3 ± 2 gün çiftleşme davranışlarının düzgün olmadığı tespit edilmiştir. Dolayısı ile bu durum doğum gebe kalma aralığını nispeten uzatmıştır [10]. Başka bir çalışmada gebeliği sonlandırmak amacıyla aglepriston uygulamalarının tavşanlarda genotoksik ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bir kez aglepriston uygulaması (gebeliğin 15. günü) ile gebeliği sonlandırılan tavşanlarda herhangi bir sitotoksik ve genotoksik etki belirlenememişken iki kez (gebeliğin 15 ve 16. günü) aglepriston uygulanan tavşanların kemik iliği hücrelerinde sitotoksik ve genotoksik etkileri saptanmıştır. Ayrıca kemik iliği hücrelerinde DNA hasarı araştırıldığında bir enjeksiyon uygulananlarda DNA hasarı saptanamazken iki enjeksiyon uygulananlarda DNA hasarı belirlenmiştir [31]. Bunlara ek olarak orta dönem gebeliği aglepriston ile sonlandırılan tavşanlarda plazma malondialdehit konsantrasyonunun artıp glutatyon ve süperoksit dismutaz konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Bu durum tek ve çift enjeksiyon uygulanan gruplar arasında kıyaslandığında çift enjeksiyonun uygulamasının bu değişimlere etkisinin daha fazla olduğu rapor edildi [32].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tavşanların reproduktif performansı göz önüne alındığında bilimsel çalışmalarda kullanılması önem arz etmektedir. Bu alanda yapılan araştırmalarda, aglepristonun tavşanlarda implantasyonu önlenmede [28] ve abort indüksiyonunda başarıyla kullanıldığı rapor edilmiştir [29]. Ayrıca yapılan çalışmalarda, sonraki dönemlerdeki fertilité parametrelerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir [10]. Tedavi başarısızlığı henüz bildirilmemiş olmasına rağmen [10] bazı genel sağlık parametrelerine olumsuz etkilerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle çift enjeksiyon uygulamalarında sitotoksik ve genotoksik etkileri ortaya çıkmıştır [31]. Dolayısı ile aglepristonun gebelik sonlandırmadaki etkisinin yanında maternal değişimler üzerine hücresel düzeydeki toksik etkilerinin araştırılmasının önemli olacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Hoffmann, B., & Schuler, G. (2000). Receptor blockers—general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Animal reproduction science*, 60, 295-312.
2. Baan, M., Taverne, M. A. M., Kooistra, H. S., De Gier, J., Dieleman, S. J., & Okkens, A. C. (2005). Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglepristone. *Theriogenology*, 63(7), 1958-1972.
3. PubChem web site. (2018). Retrieved November 19, 2018, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aglepristone#section=Top>
4. Jurka, P., Szulc-Dąbrowska, L., Borkowska, J., & Winnicka, A. (2013). Lack of in vitro effect of aglepristone on IFN- γ and IL-4 production by resting and mitogen-activated T cells of luteal bitches. *BMC veterinary research*, 9(1), 220.
5. Gobello, C. (2006). Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*, 66(6-7), 1560-1567.
6. Chesler, E. J., & Juraska, J. M. (2000). Acute administration of estrogen and progesterone impairs the acquisition of the spatial Morris water maze in ovariectomized rats. *Hormones and behavior*, 38(4), 234-242.
7. Mulac-Jericevic, B., & Conneely, O. M. (2004). Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction*, 128(2), 139-146.
8. Arck, P., Hansen, P. J., Mulac Jericevic, B., Piccinni, M. P., & Szekeres-Bartho, J. (2007). Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *American journal of reproductive immunology*, 58(3), 268-279.
9. Parillo, F., Dall'Aglio, C., Brecchia, G., Maranesi, M., Polisca, A., Boiti, C., & Zerani, M. (2013). Aglepristone (RU534) effects on luteal function of pseudopregnant rabbits: steroid receptors, enzymatic activities, and hormone productions in corpus luteum and uterus. *Animal reproduction science*, 138(1-2), 118-132.
10. Gogny, A., & Fiéni, F. (2016). Aglepristone: A review on its clinical use in animals. *Theriogenology*, 85(4), 555-566.
11. Szendrő, Z., Szendrő, K., & Dalle Zotte, A. (2012). Management of reproduction on small, medium and large rabbit farms: a review. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 25(5), 738.
12. Bishop, C. R. (2002). Reproductive medicine of rabbits and rodents. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, 5(3), 507-35.
13. Geyer, A., Daub, L., Otzdorff, C., Reese, S., Braun, J., & Walter, B. (2016). Reversible estrous cycle suppression in prepubertal female rabbits treated with slow-release deslorelin implants. *Theriogenology*, 85(2), 282-287.

14. Harcourt-Brown, F. M. (2017). Disorders of the Reproductive Tract of Rabbits. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 20(2), 555-587.
15. YoungLai, E. V., Thompson, N., & Foster, W. (1989). Effects of in-vivo administration of GnRH on the release of gonadotrophins in the female rabbit. *Journal of reproduction and fertility*, 85(1), 325-329.
16. Saeed, A. M., Jiménez, F. M., & Vicente, J. S. (2015). Oviductal and endometrial mRNA expression of implantation candidate biomarkers during early pregnancy in rabbit. *Zygote*, 23(2), 288-296.
17. El-Gayar, M., Khalil, H., Hanafy, A., Yaseen, M., Hegaze, E., Marthold, D., ... & Holtz, W. (2014). Pregnancy detection in rabbits by ultrasonography as compared to manual palpation. *Egyptian J. Anim. Prod*, 51(3), 196-199.
18. Yakovleva, A. A., Nazarova, L. A., Prokopenko, V. M., & Pavlova, N. G. (2017). Effect of Tramadol on Rabbit Uterine Contractile Activity Induced in Late Pregnancy. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 162(3), 349-352.
19. Blanks, A. M., & Thornton, S. (2003). The role of oxytocin in parturition. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 46-51.
20. González-Mariscal, G. A. B. R. I. E. L. A. (2004, September). Maternal behaviour in rabbits: regulation by hormonal and sensory factors. In *Proc. 8th World Rabbit Congr., Puebla, Mexico* (pp. 1218-1228).
21. Garfield, R. E., Saade, G., & Chwalisz, K. (1998). Endocrine control of parturition. In *Endocrinology of pregnancy* (pp. 407-430). Humana Press, Totowa, NJ.
22. González-Mariscal, G., Díaz-Sánchez, V., Melo, A. I., Beyer, C., & Rosenblatt, J. S. (1994). Maternal behavior in New Zealand white rabbits: quantification of somatic events, motor patterns, and steroid plasma levels. *Physiology & behavior*, 55(6), 1081-1089.
23. González-Mariscal, G., Caba, M., Martínez-Gómez, M., Bautista, A., & Hudson, R. (2016). Mothers and offspring: the rabbit as a model system in the study of mammalian maternal behavior and sibling interactions. *Hormones and Behavior*, 77, 30-41.
24. Oguejiofor, C. F., and I. S. Ochiogu, I. S. (2013). Prolonged interval before conception following aglepristone-induced abortion in albino rats. *Anim Reprod* 10, 41-4.
25. Galac, S., Kooistra, H. S., Dieleman, S. J., Cestnik, V., & Okkens, A. C. (2004). Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology*, 62(3-4), 494-500.
26. Marcinkiewicz, J. L., & Bahr, J. M. (1993). Identification and preliminary characterization of luteotropic activity in the rabbit placenta. *Biology of reproduction*, 48(2), 403-408.

27. Chang, C. C., Wang, W. C., & Bardin, C. W. (1993). Termination of early pregnancy in the rat, rabbit, and hamster with RU 486 and anordrin. *Contraception*, 47(6), 597-608.
28. Özalp, G. R., Çalışkan, Ç., Seyrek-İntaş, K., & Wehrend, A. (2010). Effects of the progesterone receptor antagonist aglepristone on implantation administered on days 6 and 7 after mating in rabbits. *Reproduction in domestic animals*, 45(3), 505-508.
29. Özalp, G. R., Seyrek-İntaş, K., Çalışkan, Ç., & Wehrend, A. (2008). Mid-gestation pregnancy termination in rabbits by the progesterone antagonist aglepristone. *Theriogenology*, 69(9), 1056-1060.
30. Özalp, G. R., Temizel, E. M., & Özocak-Batmaz, E. (2013). Clinical, ultrasonography and haematology of aglepristone-induced mid-gestation pregnancy terminations in rabbits. *Journal of the South African Veterinary Association*, 84(1), 00-00.
31. Vatan, Ö., Bağdas, D., Cinkilic, N., Wehrend, A., Özalp, GR. (2015). Genotoxic and cytotoxic effects of the aglepristone, a progesteron antagonist, in mid-gestation pregnancy termination in rabbits. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21 (2): 241-246.
32. Sonat, F. A., Bağdaş, D., Zülfiye, G. Ü. L., & Özalp, G. R. (2013). Tavşanlarda Orta Dönem Gebeliklerin Sonlandırılmasında Kullanılan Aglepriston'un Bazı Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 32(2).



BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNDE ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER

EFFECTS OF PHYTOTERAPEUTICS ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN*, Gökşen Dilşat DURBİLMEZ, Gökmen MEMİŞ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İyi huylu prostat büyümesi (Benign Prostat Hiperplazisi=BPH), elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen hem idrar depolama, boşaltma ve boşaltma sonrası semptomlara yol açan, hem de olguların yaşam kalitesini bozan bir durumdur. BPH'ye bağlı alt üriner sistem hastalıklarının tedavisinde fitoterapötikler uzun zamandan beri klinik uygulamalarda yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı BPH tedavisinde en sık kullanılan fitoterapötikler olan *Cucurbita pepo*, *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum Mill.*, *Pinus pinaster Aiton*, *Pygeum africanum*, *Roystonea regia (Kunth) O.F. Cook*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Urtica dioica*'nın etkinlikleri ve yapılan önemli klinik çalışmaları derlemektir.

Sonuç ve Tartışma: Kanıta dayalı tıp zemininde BPH'ye yönelik alt üriner sistem hastalıklarının tedavisinde fitoterapötiklerin birçok semptomda düzelme sağladığı söylenmekle birlikte çalışmalar daha fazla plasebo kontrollü, çift-kör randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: BPH; fitoterapötikler; prostat rahatsızlıkları

ABSTRACT

Objective: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a condition that causes symptoms during urinary storage, discharge and after discharge, which are seen in an average one third of men over the age of fifty, as well as disrupts the quality of life. Phytotherapeutics have long been involved in clinical practice in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with BPH. The goal of this study is to review pharmacological and clinical studies on *Cucurbita pepo*, *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum Mill.*, *Pinus pinaster Aiton*, *Pygeum africanum*, *Roystonea regia (Kunth) O.F. Cook*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Urtica dioica*, which are the most frequently used plant species in BPH treatment.

Result and Discussion: It is argued that phytotherapeutics improve symptoms in the treatment of lower urinary tract for BPH, on the other hand most of the studies shows that more placebo-controlled, double-blind randomization studies involving large patient numbers were needed.

Keywords: BPH; phytotherapeutic; prostatic disease

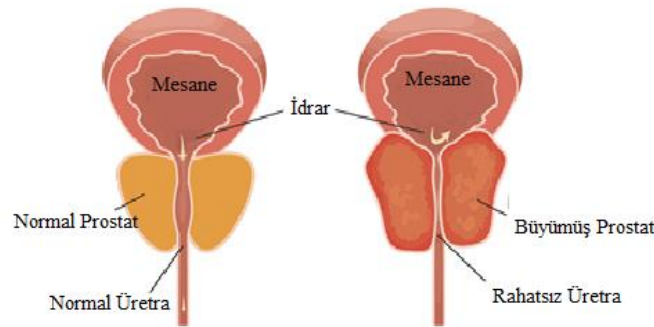
* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ufuk Koca-Çalışkan
e-mail: ukoca@gazi.edu.tr

GİRİŞ

Toplumların demografik yapısının değişimi ile iyi huylu prostat büyümesi (Benign Prostat Hiperplazisi=BPH) özellikle gelişmiş ülkelerde ileri yaştaki erkekler için en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Yakınmaların hafifletilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi BPH tedavisinde asıl amaç olarak uygulanmaktadır [1]. Bu amaca hizmetle ‘Fitoterapötikler’ uzun zamandır BPH tedavisinde klinik uygulamalarda yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan bir araştırmaya göre (1999) BPH’ye bağlı alt üriner sistem (AÜSS) semptomları görülen ve bu sebeple tedavi edilen hastaların %14’ü yalnızca fitoterapötik kullanmakta iken %20’sinin ise bir ilaç ile kombine ederek kullandığı tespit edilmiştir [2]. Bu derlemede BPH tedavisinde en sık kullanılan bitkiler; *Cucurbita pepo* L., *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum* Mill., *Pinus pinaster* Aiton, *Pygeum africanum* Hook.f., *Roystonea regia* (Kunth) O.F. Cook, *Secale cereale* L., *Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small, ve *Urtica dioica* L. terapötik ürünleri ile ilgili yapılan klinik çalışmalar ve sonuçları derlenmiştir.

1. Prostat

Prostat, erkeklerde idrar torbasının alt kısmında yer alan bir salgı bezidir. Kas, bağ ve salgı bezi dokularından oluşup, bir yüzük gibi idrar yolunun baş parçasını kuşatır (Şekil 1). Mesanenin hemen altında rektumun önünde, üretrayı çevreler ve mesaneden penise idrar taşınmasında görev alır. Ayrıca, salgı fonksiyonu prostat epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilir, prostat bezi semenin yaklaşık %14-30’unu oluşturan, başlıca görevi spermi korumak ve beslemek olan sütümsü alkali bir sekresyon salgılar [3, 4]. En çok rastlanan prostat ile ilgili hastalıklar; prostatitis, prostat kanseri ve bunların neden olduğu alt üriner sistem rahatsızlıkları ile BPH’dir [4]. Bu derlemede BPH ile ilgili bilgiler derlenmiştir.



Şekil 1. Normal prostat ve üretra ile, büyümüş prostat ve rahatsız üretra.

1.1. İyi Huylu Prostat Büyümesi (BPH)

Prostatta gözlenen, yaklaşık 45 yaş ve sonrasında yaşlılığa bağlı büyümeye BPH denir. BPH, prostatın periüretral alanındaki androjene bağımlı stromal ve epitelyal hücre sayısındaki artış sürecidir. Prostat dokusunun stromal ve glandüler yapılarının büyümesine bağlı ortaya çıkan mesane çıkışında tıkanma, depolama ve boşaltımda şikayetlere sebebiyet vermektedir. Erkeğin idrar borusu, üretra, prostatın ortasından geçtiği için, prostat büyümesi söz konusu olduğunda idrar borusunda yüzük şeklinde bir daralma meydana gelmesiyle idrar boşaltırken rahatsızlık verir [5]. BPH'ye bağlı alt üriner sistem hastalıkları erişkin erkeklerin günlük aktivitesini ve hayat kalitesini olumsuz etkilediği için, semptomatik tedavide amaç sadece şikayetleri gidermek değil, yaşam kalitesini de artırmaya yönelik tedavi seçenekleri sunmaktır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre BPH'nin cerrahi dışı medikal tedavi seçeneklerinde; α -adrenerjik blokörler, 5- α redüktaz enzim inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, vazopresin analoglarının monoterapileri ve/veya kombinasyon tedavileri ve fitoterapötikler bulunmaktadır [6].

1.1.1. BPH sebepleri ve belirtileri

Hastalık sık görülmesine rağmen etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişiminde pek çok faktörün (seks hormonları, stromal-epitelyal etkileşme, büyüme hormonları, insülin ve prolaktin) rol aldığı, fakat bunlardan en önemlisinin seks hormonları olduğu, kolesterol ve metabolitlerinin de, androjen reseptörlerinin sayısında artışa neden olarak rol oynadığı belirtilmiştir [7]. Prostat büyüdükçe içinden geçen idrar kanalını daraltır, daralmayla en sık görülen şikayetler; idrar tutmakta zorlanma, sık idrara gitme, son anda kaçırma, başlamakta güçlük çekme, idrar akımında zayıflık, çatalı boşaltım, idrar sonunda damlama, idrar yapınca rahatlayamama, ayrıca karnın alt tarafında devamlı huzursuzluk hissidir. Hastalarda idrar kesesi tam anlamıyla boşaltılmadığı için, idrar yolu enfeksiyonlarında artış da sıkça rastlanan şikayetlerdendir [8].

1.1.2. BPH teşhis yöntemleri

Hastanın yaşı, şikayetleri ve parmakla muayene ile bulguları BPH hakkında önemli bilgiler vermektedir. İyi huylu prostat büyümesinde testler: İdrar tahlili, idrar kültürü, prostat spesifik antijen (PSA) ve serbest PSA'dır. Prostat kanser takibinde kullanılmasına rağmen prostat büyümelerinde de PSA artar. Üroflowmetri, ultrason, sistoskopi de teşhiste kullanılan yöntemlerdendir [8].

1.1.3. BPH tedavi yöntemleri

BPH genel olarak, konvansiyonel ilaçlar, cerrahi yöntemler, cerrahi girişimler ve fitoterapötiklerle tedavi edilmektedir:

Konvansiyonel ilaçlarla tedavi

5-alfa redüktaz inhibitörleri: İdrara başlamada zorlanma, idrar tutmakta zorlanma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltır. (Finasterid®, Dutasterid®) [8].

Alfa blokör ilaçlar: Tıkanıklığı ve semptomları azaltır, idrar akışını artırır. (Tamsulosin®, Alfuzosin®, Dokzazosin®, Terazosin®) [8].

Antimuskarinik ilaçlar: Mesane kaslarını gevşetir, sık idrara çıkma ve idrara başlamakta zorlanma semptomlarını azaltır. (Oksibütinin®, Solifenasin®, Tolteridon®, Darifenasin®, Toruspın®, Fesoterodin®) [8].

Cerrahi tedavi

İlaçların yetmediği durumlarda idrar yollarındaki daralma cerrahi müdahale ile tedavi edilir [8].

Küçük cerrahi girişimler

Transüretal Mikrodalga Termoterapi (TUMT): Penis ucundan girilip fazla prostat dokusu yakılıp mevcut darlık genişletilebilir [8].

Transüretal İğne Ablasyonu (TUNA): Penis ucundan girilip iğne ile prostat küçültülür ve darlık genişletilir. Küçültmede radyofrekans dalgalar kullanılır [8].

Transüretal Prostat İnsizyonu (TUIP): Penisten girilip mesane prostat bağlantısı ince kesiler ile açılır, üretra girişindeki darlık açılır [8].

Prostat stenti: Prostat içine çelik boru koyularak daralması engellenir. Uzun vadede yararlı değildir [8].

Cerrahi girişimler

Açık cerrahi: Karın açılarak prostat alınır.

Transüretal Cerrahi Prostat Rezeksiyonu (TUR-P): Penisten girilip prostatın büyümüş bölümü cerrahi yöntemle alınır. Ancak BPH tedavisinde etkin bir yöntem olmasına rağmen, TUR-P, önemli derecede morbiditeye de neden olabilmektedir [8].

Lazer Tedavileri

Lazer teknolojisindeki gelişmeler ile BPH tedavisinde de sıklıkla kullanılır hale gelmiş, lazer prostatektomi etkin ve güvenilir bir yöntem olarak tedavide kullanılır hale gelmiştir. "Neodymium" (Nd), holmium (Ho), "potassium titanyl phosphate" (KTP) ve "diode" lazer olmak üzere 4 tip lazer BPH tedavisinde kullanılmaktadır [9].

1-Holmiyum Lazer Prostat Enukleasyonu (HoLEP): Açık prostatektomiye benzer şekilde prostat loblarının lazer ile mesaneye itilmesi ve morselator yardımı ile dışarı alınması işlemidir. HoLEP ile TUR-P'yi karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda her ikisinin de IPSS ve ürodinamik parametreler açısından yüksek oranda efektif olduğu fakat HoLEP'in hastanede kalış süresi, hemoglobun seviyesi, katater çekilme zamanı açısından TUR-P'ye üstün bulunduğu belirtilmiş, ancak operasyon süresi açısından TUR-P'nin daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. HoLEP ile açık prostatektomiye karşılaştıran

çalışmada ise 100 mL'den büyük prostat hacimlerinde benzer etkin iyileşmeye sahip oldukları bildirilmiştir [9].

2- Holmiyum Lazer Prostat Rezeksiyonu (HoLRP): Prostatın retrograd rezeksiyonu ve rezeke edilen dokuların çalışma kanalı yolu ile dışarı alınması işlemidir. Yapılan metaanaliz çalışmalarında HoLEP'in TUR-P'ye göre daha kısa kataterizasyon ve hastanede kalış sürelerine, daha az kan kaybı ve replasman oranlarına sahip olduğu, ancak operasyon süresi açısından TUR-P'den daha uzun operasyon süresi olduğu bildirilmiştir. Antikoagülan kullanan hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Disüri yaklaşık %10 oranında görülen en sık komplikasyondur [8].

Fitoterapötiklerle Tedavi

Tedavide bitkilerin, bitkisel ürün ve takviyelerin bazen de bitkisel ilaç kullanılması olarak tanımlanan fitoterapi özellikle yine batı toplumlarında çok popülerdir. ABD'de cerrahi tedavi öncesi ve cerrahi müdahale istemeyen hastalarda, beyazlarda ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde daha fazla olmak üzere, diğer bilinen bileşiklerle birlikte ciddi oranda fitoterapötikler kullanılmaktadır [1].

BPH'de en çok kullanılan fitoterapötiklerin önemli bileşiklerinin fitosterol, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektin gibi moleküller olduğu belirtilmiştir [6]. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte en çok bilinen aktivite ve etki mekanizmaları arasında; antiandrojenik, antiinflamatuvar, östrojenik etki, aromataz/lipooksijenaz enzim, 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonları, muskarinik reseptör inhibisyonları, hücre proliferasyonunda azalma, α -adrenoreseptör blokajı, dihidrotestosteronda azalma, seks hormon bağlayıcı globülünde azalma, detrusör fonksiyon düzenlemesi, antioksidan enzim aktivite, apoptozis artışı, ve serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonu sıralanabilir [6]. BPH'de tedavi için kullanılan, ABD ve Avrupa Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarında da yer alan altı bitkiler (*Cucurbita pepo* L., *Hypoxis rooperi*, *Pygeum africanum* Hook.f., *Secale cereale* L., *Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small ve *Urtica dioica* L.) olarak detaylı araştırılmıştır (Tablo 1).

1.2. BPH'de Kullanılan Fitoterapötikler ve Klinik Çalışmalar

1.2.1. *Cucurbita pepo* L.

Cucurbita pepo Cucurbitaceae familyasına ait olup, Güney-Orta Amerika'nın yerli ve tek yıllık otsu bitkisidir. En çok yetiştirilen türler *Cucurbita pepo* L., *Cucurbita maxima* Duchesne ve *Cucurbita moschata* Duchesne. Kabak çekirdeği az yağlı ve protein bakımından zengin, değerli bir fonksiyonel besindir [28]. Geleneksel tıpta kabak çekirdeği tohumunun yağı BPH ve alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri için kullanılmaktadır [29]. Kabak çekirdeği ise $\Delta 7$ -steroller, $\Delta 5$ -sterol, yağ asitleri ve çinko içeriği yönünden zengin olup, $\Delta 7$ -steroller'in BPH'li hastalarda dihidrotestosteronu (DHT) düşürdüğü, büyük prostatlarda mesane boynunu gevşettiği ve mesanede tonik etki yaptığı da gösterilmiştir [6]. Kabak çekirdeğinin etkilerinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada 1431 hastada 12 ay boyunca kabak çekirdeği ile tedavi gören BPH'li hastalarda

plaseboya oranla (%55,5 vs %47,3) üstünlük, IPSS skorlarında (%6 vs. %2) düşüş, yaşam kalite skorlarında ise (%36,0 vs. 29,2) anlamlı yükselme görülmüştür. Çalışmada prostat büyüklüğü, prostat spesifik antijen, rezidüel idrar hacminde fark görülmezken, yan etkilerin plasebo ile aynı olduğu bildirilmiştir [6]. Bach ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü başka bir klinik çalışmada; *C. pepo* verilen hastalar incelendiğinde, (IPSS)'de plasebo alan gruba göre istatistiksel anlamlı bir düşüş (6,3'e karşı 5,5, $p<0.05$) görülürken Q_{max} ve PMR (postmiksiyonel idrar) miktarı bakımından grup verilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir [27]. Kabak çekirdeği ekstresi hem tek başına hem de diğer ekstreler ile kombine olarak özellikle Almanya'da BPH nedenli alt üriner sistem semptomlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Kabak çekirdeği ekstresinin tek başına etkinliğinin incelendiği plasebo kontrollü yıl boyu yapılan başka bir çalışmada rastgele seçilmiş 476 hasta plasebo ya da günlük 500 mg kabak çekirdeği ekstresi ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta da benzer etkiler görülmesine rağmen Q_{max} , yaşam kalitesi, fitoterapi alan grupta yükselme, IPSS'de plasebo gruba göre 1,2 puan düşüş görülmüştür. Bu 1,2 puan istatistiksel olarak anlamlıdır [30]. Kabak tohumu ekstresi ile kombine Saw palmetto içeren bir preparatın etkinliğinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada 55 erkek hasta 12 hafta süreyle günde 3 kez 160 mg kombine preparatla tedavi edilmiş plasebo ile kıyaslandığında rezidüel idrar hacmi %6,5.

1.2.2. *Epilobium* sp.

Epilobium L. (yakı otu) Onagraceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. Asya, Avrupa, Afrika, Avustralya, Amerika, Tazmanya, Yeni Zelanda gibi ülkelere dağılmış 200'den fazla türü olup, en yaygın türleri *E. parviflorum* Schreb., *E. hirsutum* L., *E. rosmarinifolium* Pursh. ve *E. angustifolium* L. (yakı otu)'dur. Araştırmalara göre, *Epilobium* sp. antiandrojenik, antiinflamatuvar, analjezik etkiler göstermekte, prostat hücre büyümesi inhibisyonu ile de semptomların tedavi edilmesinde etkili olmaktadır [29]. *E. angustifolium*'un değerlendirildiği *in vivo* çalışmalarda, antiandrojenik ve androjenik aktiviteleri incelenmiş, prostat ağırlığında herhangi bir etki olmaksızın, sağlam sıçanlarda seminal veziküllerin ağırlığında bir azalma saptanırken, hadım edildikten sonra testosteron ile uyarılmış sıçanlarda, prostat seminal veziküllerde ağırlık artışı görülmüştür Bu ikili etki, bu fraksiyonun, ekzojen uygulanmış androjenlerin biyoyararlanımını arttıran bileşikler içerdiğini varsayarak açıklanabilir [33]. Bununla birlikte, BPH tedavisi için *Epilobium* türlerinin içerdiği tanenlerin 5 alfa-redüktaz ve aromataz inhibe edici olarak rol oynadığı, Oenothien B'nin prostat hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, prostat kanseri hücrelerinde nötr endopeptidazı artırdığı ve hyaluronidaz ile lipoksijenazı inhibe ettiği çalışmalarla gösterilmiştir [34].

Tablo 1. BPH’de yaygın kullanılan fitoterapötikler

Fitoterapötik	Türkçe Adı	İngilizce Adı	Kullanılan Kısım	Oluşturduğu Etki	Etki mekanizması	Kaynak
<i>Cucurbita pepo</i>	Kabak çekirdeği	Pumpkin seeds	Tohum	Bilinmiyor	Bilinmiyor	[10-12]
<i>Epilobium</i> sp.	Yakı otu	Willow herb	Yaprak	Antienflamatuvar	Bilinmiyor	[13]
<i>Hypoxis rooperi</i>	Güney Afrika Yıldız Bitkisi	South African star grass	Kök	Antienflamatuvar	TGF-beta-1-Epityyal proliferasyon inhibisyonu PKC-alfa-stromal proliferasyon inhibisyonu	[14,15]
<i>Pygeum africanum</i>	Afrika erik ağacı kabuğu	African plum tree	Kabuk	Antienflamatuvar Apoptotik	FGF-2 ve TGF-beta 1 inhibisyonu PKC-alfa inhibisyonu	[16-18]
<i>Pinus pinaster</i>	Çam	Maritime pine	Dal, reçine, uçucu yağ	Bilinmiyor	Bilinmiyor	[15]
<i>Secale cereale</i>	Çavdar poleni	Rye pollen	Polen	Antienflamatuvar	Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu	[19-21]
<i>Serenoa repens</i>	Amerikan cüce palmye ağacı meyvesi	Saw palmetto, Sabal serrulata	Meyve	Prostat hacmini küçültücü Antienflamatuvar Apoptotik	5-AR inhibisyonu Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu FGF-2 inhibisyonu	[23-24]
<i>Urtica dioica</i>	Isırgan otu kökü	Stinging nettle	Kök	Prostat hacmini küçültücü Antienflamatuvar	SHBG ile testosteron bağlanmasını inhibisyonu Aromataz ve 5-AR inhibisyonu Lökosit elastaz inhibisyonu	[25,26]

(Erdem ve Kadioğlu, 2016’dan modifiye edilmiştir.) [27]

1.2.3. *Hypoxis rooperi* T. Moore

Hypoxis rooperi T. Moore Hypoxidaceae familyasına ait, Güney Afrika, özellikle Kwazulu Natal ve Transkei’de yerli olarak yetişen uzun ömürlü otsu bir bitkidir [29]. Özellikle Almanya’da tek (Harzol) veya başka bir bileşik ile birlikte (Azuprostat) kullanıldığı müstahzarlar bulunmaktadır [2]. Yapılan çalışma sonuçlarına göre *H. rooperi*’nin TGF-β1 artışı ile epitelyal proliferasyonu, PKC-α

inaktivasyonu ile stromal proliferasyonu inhibe ettiği şeklinde yorumlanarak *H. rooperi*'nin etki mekanizmasının antienflamatuvar etki olabileceği ifade edilmiştir [27]. *H. rooperi* çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada 200 hasta üzerinde 6 ay süresince denenmiş ve daha sonra açık etiketli bir çalışmada takip edilmiştir [14, 35]. İlk çalışmada istatistiksel olarak IPSS, hayat standardı, tepe idrar akış hızı ve idrar boşaltımı sonrası rezidüel idrar hacmi gibi verilerde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırma *H. rooperi* kullananlardaki parametrelerdeki gelişmeyi doğrulamıştır. IPSS iyileşmesi beta-sitosterol alan hastada 7,4 iken, plasebo alan hastada 2,3 birim olarak kaydedilmiştir. Benzer şekilde tepe idrar akış hızı tedavi edilen hastalarda 5,2 iken plasebodaki birim 1,1'dir. İyileşmenin derecesi daha önce BPH için değerlendirilen başka bir tedavide görülmemiştir [36]. Harzol tedavisine devam eden 38 hastanın iyileşmeleri devam etmiştir. Başlangıçta plasebo alan daha sonra harzol tedavisine geçen 27 hastadaki çalışma IPSS ve idrar akış hızında aynı seviyede iyileşme göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde tedaviyi bırakan 14 hastada aynı seviyedeki iyileşmeler 12 ay boyunca sürmüştür. Bu durum aralıklı bir tedavi seçeneği olarak önerilebileceğini göstermektedir [36]. 4-26 hafta süren çalışma periyotlarında toplam 516 hastada yapılan ve analiz edilen 5 çalışmanın verilerini içeren bir meta analiz de IPSS'lerdeki plasebo ile arasındaki ortalama fark 4,9 puandır, Q_{max} %34 yükselmiş ve idrar boşaltma sonrası rezidüel idrar hacminin ise %24 azaldığı tespit edilmiştir [37]. Bu beş denemenin üçünde farklı bileşikler kullanıldığı için, meta-analizin yazarları ortaya geçerli bir sonuç koyamamıştır [38].

1.2.4. *Lycopersicon esculentum* Mill.

Lycopersicon. esculentum Mill, Solanaceae familyasına ait olup, Türkiye'de domates olarak bilinen orjini Meksika ile Peru arasında bir alan olan tek yıllık otsu bit bitkidir [31]. *L. esculentum*, glikoalkaloitler, salisilatlar, flavonlar (apigenin ve luteolin), polifenolikler (kersetin, mirisetin, kemferol, naringenin ve klorojenik asit) ve karotenoidleri (fitoen ve fitofluen) içerir [31].

In vivo çalışmalar plazmatik testosteron seviyesinin azaltılmasında domatesin etkisi konusunda fikir ayrılıkları olduğunu belirtmektedir. Bu, tedavi süreci boyunca kullanılan likopen içeriğindeki veya hayvan türlerindeki farklılıklarla açıklanabilir [31]. Domates ve domates ürünlerinin tüketimi, prostat kanseri riskinin azalması ile ilişkilendirilse de günlük domates salçası alımının BPH'li hastalarda prostat spesifik antiijen (PSA) düzeylerinde %10,77 oranında azalttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmada 45 ila 75 yaş arasında değişen BPH'li 43 erkeğe 10 hafta boyunca günde bir kez 50 gr domates salçası verilmiş ve domates salçası tüketimi öncesinde, sırasında ve sonrasında PSA düzeyleri analiz edilmiştir. Domates salçasının tüketim öncesi, sırası ve sonrasında PSA düzeylerini karşılaştırmak için tekrar eden ölçümler için ANOVA kullanılmıştır. 10 hafta boyunca günde 50 gr domates salçası ile beslenmenin, BPH'li hastalarda, muhtemelen domates salçasındaki yüksek miktardaki likopen nedeniyle, ortalama plazma PSA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [39]. Karotenoid ailesinin bir üyesi olan güçlü

antioksidan özelliklere sahip Likopen'in prostat kanseri ve BPH üzerindeki pozitif etkileri farklı çalışmalarla gösterilmiştir [40,41]. Likopen, domates bazlı gıda ürünlerinde esas olarak bir E-izomeri (%80-97) olarak ortaya çıkar, fakat Z-izomerleri, Z'nin spesifik biyolojik fonksiyonları, benign veya malign prostat dokularında toplam likopenin %79 ila 88'ini oluşturur. Yapılan bir araştırmada, Z-izomerlerinin biyoaktif etkileri BPH'li fareler üzerinde incelenerek E izomeri arasındaki inhibisyonu karşılaştırılmıştır. BPH model grupları kontrol ile karşılaştırıldığında, E / Z izomerleri, kontrol grubunun farelerinde gözlemlenen serum ve benzer histolojik yönlerde prostatik indeks, PAP, östradiol, testosteron ve DHT düzeylerinde önemli farklılıklar sergilemiştir. Ayrıca Z-izomerlerinin BPH tedavisinde tüm E izomerlerinden daha güçlü inhibitörler olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir [41].

1.2.5. *Pinus pinaster* Aiton

Pinaceae familyasına ait, Batı Akdeniz'de doğal olarak yetişen ve 'deniz çamı' olarak da bilinen çok yıllık bir ağaçtır. Ana aktif bileşeni özellikle *Hypoxis*, *Pygeum* veya diğer fitoterapötiklerde bulunan yapı olarak kolesterole benzeyen beta-sitosteroldür. *In vitro* deneyler bitkideki beta-sitosterolün prostat hücre çoğalmasını inhibe etmede etkili olduğunu göstermiştir [31].

Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada 6 ay boyunca günlük 130 mg beta-sitosterol verilerek güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi edilen hastalarda hayat kalitesinde, rezidüel idrar hacminde ve Q_{max} 'ta iyileşme görülmüştür. Bir sistematik derlemede hafif yan etkilerle sahip beta-sitosterol sayesinde üriner semptomlarda önemli bir iyileşme tespit edildiği belirtilmiş, plasebo grubundaki hastalarda iktidarsızlık ve gastrointestinal problemler daha yaygın görülmüştür [31]. AÜSS ve cinsel işlev bozukluğu (CİB) yaşlı erkeklerde yaşam kalitesini etkileyen yaygın problemlerdir. Reçeteli ilaçlara ek olarak, takviyeleri içeren reçetesiz satılan birçok ilaç tedavide kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin, nitrik oksit seviyelerini artırarak hem AÜSS hem de CİB için etkili oldukları bildirilmiştir. *P. pinaster* ekstresinin içerdiği güçlü bir nitrik oksit donörü olan Pycnogenol®'ün CİB olan bireylerde etkili olduğu gösterilmiş, ancak, AÜSS'yi iyileştirip iyileştirmediği konusunda bir rapor yayınlanmamıştır (42). Açık etiketli, randomize bir çalışmada İki takviyenin, tablet başına 160 mg saw palmetto (SP) ekstresi içeren Nokogiriyashi EX® ve 10 mg Pycnogenol®, 115 mg l-arginin ve tablet başına 92 mg aspartat (PAA) içeren Edicare®'in prostat üzerine etkileri AÜSS ve CİB olan toplam 40 hastada, Uluslararası Prostat Belirti üzerindeki etkileri Skoru (IPSS), IPSS-QOL, Aşırı Aktif Mesane Belirti Skoru (OABSS), Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi 5 (IIEF5), İnkontinans Anketi-Kısa Formu (ICIQ-SF), idrar 8-OHdG ve üroflowmetri (UFM) üzerine etkileri bakımından incelenmiştir. 19 denek 16 hafta boyunca iki SP tableti alırken, diğer 20 denek dört adet PAA tableti kullanmış, 16 hafta sonunda her iki grupta da IPSS ve IPSS-QOL, istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler görülmüştür. PAA grubunda OABSS ve IIEF5 anlamlı olarak

düzelirken, ICIQ-SF, 8-OHdG ve UFM her iki grupta da değişmemiştir. PAA'nın, AÜS semptomlu ve CİB olan yaşlı hastalar için etkili bir terapötik alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır.

1.2.6. *Pygeum africanum* Hook.f.

Pygeum africanum Rosacea familyasına ait, Orta ve Güney Amerika dağlarında, Madagaskar ve Comoros adalarında ve Guinea körfezinde yetişen yaprak dökmeyen bir ağaçtır. *P. africanum* African plum, *Prunus africana* ve African berry olarak da bilinir ve Afrika kıtasında yaygın kullanılan cinsin tek üyesidir [32]. Kabuğu fitosteroller (beta-sitosterol, beta-sitosteril glukozit ve beta-sitostenon) ve steroidler; triterpenoid pentasiklik asit (ursolik, oleanoik ve onların fenolik asit ile bazı homolog asilatları); dokasanol ve yağ asitleri özellikle palmitik ve abietik asit içerir. Afrikalılar Afrika eriğinden yapılan çayı uzun zamandır üriner rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanmaktadır [32]. Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte epidermal ve fibroblast büyüme faktörlerinin indükleyici etkilerini baskıladıkları, bilimsel olarak gösterilmiştir [43]. En önemli veriler antiandrojen etki ile ilgili olup, dihidrotestosteronun etkilerini azalttığı, hatta prostat ağırlığını düşürdüğü ifade edilmiştir [1]. *P. africanum*'un BPH'ye bağlı sekonder oluşan alt üriner sistem hastalıkları üzerine etkinliği ile ilgili araştırmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. *P. africanum* ile ilgili 18 klinik çalışma ve 1562 olguyu içeren verilerin incelendiği bir analizde *P. africanum* alan grupta plasebo grubuna göre %65 daha fazla iyileşme gözlenirken, noktürde (%19) aynı iyileşme oranı görülmemiştir. Aynı şekilde, *P. africanum* kullananlarda Q_{max} 'ta ciddi bir artış, idrar boşaltımı sonrası rezidüel idrar hacminde ciddi bir azalma (%24) tespit edilmiştir. *P. africanum*'un ciddi yan etkileri olmadığı, *U. dioica* ile birlikte kullanılmasının ise etkiyi değiştirmediği görülmüştür [2, 6].

Chatelain ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *P. africanum*'un iki ayrı doz kullanımı (2x50 mg veya 1x100 mg) kıyaslanmış; 10 aylık süreç sonunda her iki uygulamanın da IPSS, yaşam kalite skoru, noktüri ve Q_{max} 'ta plaseboya karşı daha etkili olduğu, post miksiyonel idrar (PMR) ve prostat volümü (PV) açısından benzer olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, ilerleme kaydedilen parametrelerde her iki doz kullanımı kendi içinde kıyaslandığında birbirlerine karşı herhangi bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir [27]. *P. africanum*'un sadece prostat üzerine değil ayrıca mesaneyi serbest radikallerin ve mikroorganizma enzimlerinin yıkıcı etkilerine karşı koruma üzerine pozitif etkileri olduğu tespit edilmiştir [3].

1.2.7. *Roystonea regia* (Kunth) O. F. Cook

Areaceae familyasına ait olup Royal Palm olarak da bilinen Orta Amerika, Meksika ve Güney Florida'da doğal olarak yetişen, Küba'da criollo, Hindistan'da Vakka olarak adlandırılan hızlı büyüyen her daim yeşil bir süs bitkisidir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan randomize çift körlü bir çalışmada 6 hafta boyunca günlük 320 mg D-004'ün plazmatik oksidatif işaretleyicisi üzerinde önemli bir antioksidan etki göstermiştir. *R. regia*'nın güvenliğini içeren literatür bilgisi şu anda sınırlı olmakla birlikte, yan etki olarak sadece 2 kez dispepsi vakası rapor edilmiştir [31].

1.2.8. *Secale cereale* L.

İngilizce 'rye', Türkçe 'çavdar' ismiyle bilinen, daha çok Uzak Doğu, Avrupa ve Güney Amerika'da BPH'ye bağlı AÜS hastalıklarının tedavisinde kullanılan tek yıllık bir bitkidir. Yapısında aktif madde olarak beta-sitosterol içerdiği ve bu sterollerin su ve asetonda çözündüğü bilinmektedir [6]. Cochrane veritabanında bir meta-analiz olarak yayınlanan çalışmada *S. cereale* ile plasebo kıyaslanmış, nöktüride plasebodan daha etkili olduğu, ayrıca Q_{max} ve PMR'deki verilerin plasebo ile aynı olmadığı bildirilmiştir [27]. *S. cereale*'nin androjen metabolizması üzerinden etki ettiği de *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir. Muhtemel etki mekanizması 5-alfa redüktaz enzimini inhibe etmek, alfa-adrenerjik reseptörü bloke etmek ve antienflamatuvar etki şeklindedir. AÜS semptomları için kullanılan *Serenoa repens* (Amerikan cüce palmiye), *Pygeum africanum* (Afrika eriği) de dahil olmak üzere BPH'de sekonder kullanılan *S. cereale* (çavdar poleni) ve *Hypoxis rooperi* (Güney Afrika yıldız otu) MEDLINE® ve Cochrane veritabanları 2007 yılında araştırılmış, bulunan 3 klinik çalışma incelenmiştir. Sistematik incelemeler sonucunda, idrar akış hızlarında ve semptomlarında bir iyileşme görülmüş, 1 klinik denemenin sonuçları eşit ve kalan 2 deneme de plaseboya denk bulunmuştur. Sistematik derlemelerde, *S. cereale* ve *H. rooperi*. *P. africanum* ve *H. rooperi* kullanımıyla, akış hızlarında ve semptomlarında düzelmeye, plaseboya kıyasla, *S. cereale* ile tedavide semptomlarda bir iyileşme görülürken, plaseboya kıyasla akış hızlarında fark görülmemiştir. Fitoterapötiklerin etkinliğini araştıran çoğu klinik çalışmanın, iyi belgelenmiş metodolojik çalışmalarca eksik olduğu sonucuna varılmıştır [44].

1.2.9. *Serenoa repens* (Bartram) J. K. Small

Serenoa repens (Cüce palmiye) Kuzey Amerika'da, kumlu topraklarda yetişen alçak bir çalıdır. Sürünücü rizomdan çıkan kısa bir sürgün ve tepesinde sık yaprak demeti bulunur. Çiçek durumu sık tomentoz ve yapraklardan kısadır. Meyve tek tohumlu bakkadır. Amerikan cüce palmiye ağacının, (Saw palmetto) kurutulmuş meyvesinden elde edilen ekstresi (Sabal extract) BPH tedavisinde en çok kullanılan müstahzardır. *S. repens*'in BPH için kullanılan yüz civarı ekstresinin çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olup en sık çalışılan ekstre; lipid yapıdaki *n*-hekzan liposterol'dür [27]. BPH tedavisi için Almanya ve Fransa'da onay almış olup Türkiye'de de müstahzarları bulunmaktadır [2].

S. repens'in aktif bileşikleri ağırlıklı olarak serbest yağ asitleri (laurik asit, oleik asit, miristik asit, palmitik asit ve linoleik asit) ve fitosterollerdir (betasitosterol, kampesterol ve stigmasterol) [45]. Özellikle laurik asit ve linoleik asit'in antiandrojenik etkiden dolayı 5-alfa redüktaz enzimini inhibe

ettiği bilinmektedir. Ayrıca, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla *S. repens* ekstresinin prostat büyümesine sebep olan prolaktinin reseptör sinyal dönüşümünün birkaç adımını inhibe ederek etkili olduğu, antienflamatuvar, anti-androjenik, proapoptotik ve düz kas gevşetici etki mekanizmaları üzerinden de etki ettiği gösterilmiştir. Siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz biyosentezini inhibe ederek antienflamatuvar etki, 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ettiği için de antiandrojenik etki gösterdiği düşünülmektedir [2]. *S. repens* ile ilgili çok sayıda klinik deneme de yayınlanmıştır. BPH, obstrüktif ve irritatif AÜSS semptomlarına yol açabilen prostatın malign olmayan genişlemesi olup AÜSS'nin tedavisi için sıklıkla başvurulan fitoterapötiklerden birisi de *S. repens* (SR) (*Sabal serrulatum*=*Sabal* ekstresi)'nin özüdür. Dil kısıtlaması olmadan, konu ile ilgili web taramasıyla hazırlanan Cochrane derlemesinde randomize, plasebo kontrollü uzun süreli klinik çalışmalar sonucunda plaseboya karşın, SR'nin 72 haftalık takipte (tek taraflı P = 0.19) AUA nokturi skalası üzerinde gece idrarını anlamlı olarak azaltmadığı (sıfır ila beş), 12 aylık denemede ise (N = 225) prostat büyüklüğü yönünden (başlangıçtan ortalama değişim) SR ile plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. *S. repens*, çift ve üçlü dozlarda, BPH ile uyumlu alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde idrar akışını veya prostat boyutunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır [46].

Farklı çalışmalarda ise SR'nin BPH tedavisi üzerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Wilt ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2939 olguyu içeren toplam 18 adet araştırmanın incelendiği bir meta analizde, plasebo ile kıyaslandığında *S. repens*'in üriner semptom skorunda %28, noktürde %25 ve Q_{max} 'ta %24 azalma sağladığı tespit edilmiştir. Finasterid® ile karşılaştırıldığında ise *S. repens*'in AÜS semptomları ve Q_{max} üzerine benzer etkinlikte olduğu, daha az erektil disfonksiyona sebep olduğu aynı çalışmaya dayanarak ifade edilmiştir [2]. BPH ve AÜS semptomlarında tedaviye ilişkin ilk klinik araştırmalara bakıldığında *S. repens* ile selenyum ve likopen veya *S. repens* ile *Urtica dioica* kombinasyonu pozitif sonuç vermiştir. *S. repens* uygulamada güvenilir bulunmuştur [45]. *S. repens* ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda doz olarak günde 2x160 mg uygulanmıştır. Bu çalışmalardan yola çıkarak değerlendirme yapıldığında, bu dozaj ile genel anlamda iyi tolere edilebildiği ve plasebo ile kıyaslandığında yan etki profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Olguların %2'sinde yan etki, daha sık olarak gastrointestinal yakınmalar (bulantı, diyare, konstipasyon, abdominal rahatsızlık vb.) ile birlikte daha az sıklıkla da baş ağrısı, sırt ağrısı, hipertansiyon ve kolestatik sarılık görülebilmektedir [2]. Bent ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada 1 yıl süren gözlem sonunda *S. repens* kullanan hastalarda AÜS semptomları ve Q_{max} 'ta sırasıyla 12 puanlık azalma ve 0.4 mL/sn'lik yükseliş tespit edildiği fakat bu verilerin istatistiksel olarak plaseboya üstünlük sağlamadığı ifade edilmiştir. *S. repens* preparatlarının kimyasal içerik olarak standardize edilmiş formülasyonda olması bu çalışmayı diğerlerinden farklı kılmaktadır. Çalışmanın diğer parametreleri olan PV, PMR, seksüel fonksiyonlar ile serum PSA ve testosteron seviyelerinde de plaseboya üstünlük tespit edilememiştir [27]. 50 hastayla *S. repens* ile yapılan açık etiketli çalışmada semptomların

iyileşmesine rağmen tepe idrar akış hızı, pozitif rezidüel idrar hacmi, tepe akışında detrusör basıncı gibi ürodinamik parametrelerde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. 75 hastayla Permixon® ile yapılan denemede ürodinamik parametrelerde iyileşme gösteren plasebolarda %6 lık bir zirve üriner akım artışı, maksimum akıştaki detrusör basıncında %12,8 düşüş, rezidüel volümde %12,1 düşüş gözlenmiştir. İstatistiklerdeki bu küçük miktardaki değişimlerin önemli olup olmadığı konusunda net bir ifade yer almamaktadır [33]. Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi, kaspaz kaskadının doğrudan inhibisyonu yoluyla apoptozun modülasyonunu içerdiği, Serenoa (Ser) ile likopen (Ly) ve selenyum (Se) (Ser), sıçanlarda nöronal apoptoz inhibe edici protein (NAIP) seviyelerini azaltarak apoptozu yeniden uyandırdığı aynı grup tarafından gösterilmiş, bu çalışmada ise Ser-Se-Ly ilişkisinin BPH hastalarında survivin ve NAIP ekspresyonu üzerindeki etkinliğini değerlendirme amaçlanmıştır. Klinik BPH'ye bağlı AÜS semptomları olan 90 hasta bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar rastgele 3 ay boyunca plasebo (Grup BPH + plasebo, n = 45) veya Ser-Se-Ly (Grup BPH + Ser-Se-Ly; n = 45) almışlardır. Başlangıçta tüm hastalara prostat biyopsisi, 3 aylık tedaviden sonra da prostatik biyopsi ile birlikte önceki ve sonraki biyopsi örnekleri moleküler, morfolojik ve immünohistokimyasal analizi yapılmıştır. 3 ay sonra, survivin ve NAIP anlamlı olarak azalırken, Ser-Se-Ly ile tedavi edilen BPH hastalarında kaspaz-3 diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Ser-Se-Ly ile 3 ay tedavi edilen BPH hastalarında küboidal hücrelerden tek katmanlı glandüler epitel oluştuğu görülmüştür. PSA, tüm BPH hastalarında yüksek immüno ekspresyon gösterirken 3 ay Ser-Se-Ly ile tedavi edilen hastalarda fokal pozitiflik göstermiştir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) immünoresyonu, tüm BPH hastalarında görülürken, Ser-Se-Ly uygulamasından sonra hiçbir pozitiflik bulunmamıştır. Sonuç olarak Ser-Se-Ly tedavisinin BPH hastalarında apoptozu desteklemede etkili olduğu bu çalışma ile kanıtlanmıştır [47]. Testosteron propionat (3 mg / kg) uygulaması ile BPH oluşturulan sıçanlara Serenoa, selenyum (Se 0.005 mg / kg ile bağlantılı 28,5 mg / kg), Teoside (2 mg / kg) ve Puryprost (14 mg / kg, Teoside %50 2 mg / kg ve Epilobium 12 mg / kg) oral olarak verildikten sonra histolojik değişiklikler, prostat ağırlığı ve apoptotik yollar üzerinde etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, bitki ekstreleri ile tedavinin prostat ağırlığını ve hiperplaziyi azalttığını, Puryprost ile yapılan tedavinin ise diğer tedavilere kıyasla daha büyük bir koruma trendi sergilediğini göstermiştir [48]. *Serenoa repens*'in hekzan ekstresinin (HESr, Permixon®; Pierre Fabre Médicament, Castres, Fransa) BPH ile ilgili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde günlük 320 mg dozda monoterapi olarak etkinliğini ve güvenilirliğini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için literatür incelenmiştir. Çalışma sonuçları HESr'nin (Permixon) noktüriyi azalttığını ve Q_{max} 'ı plaseboya kıyasla iyileştirdiğini ve tamsulosin ve kısa süreli 5-ARI'lara benzer bir etkinliğe sahip olduğunu, HESR (Permixon)'nin BPH tedavisi için etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir [49].

1.2.10. *Urtica dioica* L.

Urticaceae familyasına ait, İngilizce ‘stinging nettle’, Türkçe ‘ısırgan otu’ ismiyle bilinen, ılıman ve nemli olan dünyanın her yerinde yaygın olarak yetişen otsu bir bitkidir. BPH’de ısırgan otunun genelde kökleri; eklem ağrısı, üriner sistem enfeksiyonları ve diüretik etki için ise taze ve kuru yaprak/çiçek parçaları geleneksel olarak kullanılır. Haricen ise ısırganın saç dökülmesine, seboreik dermatite ve kepeğe karşı iyi geldiği bilinmektedir [29]. Steroller, yağ asitleri, glikoproteinler, lektinler ve polisakkaritleri içeren *U. dioica*’dan elde edilen betasitosterol ve skopoletin moleküllerinin BPH’nin tedavisinde uygulanabileceği *in vivo* deneyler ile gösterilmiştir [6,50]. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, 25 sağlıklı erkek yetişkin Wistar sıçanı 5 farklı gruba ayrılarak G1 kontrol grubu herhangi bir tedavi almadan normal beslenmiş, G2 grubu subkutan olarak 10 mg testosteron almıştır. G3 grubuna oral olarak 50 mg ısırgan otu ekstresi verilirken, G4 grubu oral olarak 50 mg ısırgan otu ekstresi 10 mg testosteron almıştır. G5 grubu subkutan olarak 10 mg badem yağı (badem yağı testosteron çözücü olarak kullanılmıştır) almıştır. 6 hafta sonra örnek alınan her lobun ağırlığı ve hacmi ölçülmüştür. Sonuçlar, prostat hacminin ve prostatın vücut ağırlığına oranının testosteron ile aynı ölçüde arttığını göstermiştir. Histolojik ve histometrik sonuçlar, dorsal ve lateral tip 1 ve tip 2 lobların önemli ölçüde değişmediğini ancak ventral ve anterior lobların belirgin olarak değiştiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlara bakıldığında ısırgan otu kökünün prostat büyümesinin etkilerinden bazılarını engelleyebildiği söylenebilmektedir [51]. BPH ile ilişkili şikayetlerde ısırgan otu ile ilgili, özellikle kök kısmı önerildiği ve kullanıldığı için literatür derlenerek kapsamlı bir çalışma yapılmıştır [52]. Bu bitkinin farmakolojik ve klinik etkileri incelendiğinde muhtemelen seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), aromataz, epidermal büyüme faktörü ve prostat steroid membran reseptörleri üzerinden etki ettiği, ekstrenin ve polisakkarit fraksiyonunun antienflamatuvar aktivite gösterdiği gösterilmiştir. Tescilli metanolik ısırgan kök ekstresinin ve belirli fraksiyonlarının hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, ayrıca, izole lektinlerin de anti-viral ve fungistatik etkilere sahip olan ümit verici immünomodülatör bileşenler olabileceği tespit edilmiştir. Tescilli metanollü ekstrelerle yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar da BPH tedavisinde ısırgan kökünün etkili, toksisitesinin ise çok düşük olduğunu göstermektedir. BPH’ye bağlı AÜS hastalıkları üzerine etkinliğini araştıran randomize bir çalışmada 226 olgu bir yıl boyunca takibe alınmış, *U. dioica* günde 459 mg dozda uygulanmış ve plasebo grubu ile kıyaslanmıştır. *U. dioica*’nın IPSS skorunu plaseboya göre ciddi anlamda düşürdüğü görülmüş, (5,7’ye karşı 4,7), fakat yaşam kalitesi, idrar akış hızı ve idrar boşaltma sonrası rezidüel idrar miktarı gibi parametrelerde plasebodan farklı olmadığı tespit edilmiştir [1]. *U. dioica*’nın, esas olarak seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG)’nin testosterona bağlanmasını ve SHBG’nin prostat üzerindeki reseptörlere bağlanmasını önleyerek etki ettiği bildirilmektedir. Aromataz ve 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu ile lökosit elastaz enzim inhibisyonu gibi etkilerinin ise anlamlı olmadığı gösterilmiştir [27].

S. repens ve *U. dioica* kombinasyonu uygulamasının Finasterid® ile kıyaslandığı bir araştırmada, her iki tedavi grubunda IPSS, Q_{max} parametrelerinde aynı şekilde iyileşme tespit edildiği fakat bu olumlu gelişmelerin prostat büyüklüğü üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Birlikte kullanımın gösterdiği yan etki profili Finasterid® in tek başına kullanımına kıyasla daha hafiftir. *U. dioica* 'nın çalışmalarda genellikle uygulanan dozu 120 mg/gün olup önemli bir yan etkisi ve herhangi bir etkileşimi olduğu bildirilmemiştir [6]. Başka bir kombine sabal-urtica preparasyonu (PRO 160/120) ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü 24 haftalık bir çalışmada idrar sıklığı ve aciliyetinin ve hastanın yaşam kalitesinin iyi tolere edilen PRO 160 / 120'de plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur [54]. Benign prostat hiperplazisi (BPH) insanlarda kademeli olarak aşırı büyüme gösteren yaygın bir hastalıktır. Prostat bezinin idrar fonksiyonunda bozulma ile üretra üzerinde impinge yol açar. Sayısız bitki prostat bezinin kontrolsüz büyümesini artırır ve idrar yolunu iyileştirir. Randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, *U. dioica* 'nın kombine preparatlarının AÜS semptom tedavisine fayda sağlayacağı, söylenmekle birlikte tavsiye edilebilmesi için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [31].

1.3 BPH'de daha az kullanılan diğer tıbbi bitkiler

Prostat ile ilgili semptomları tedavi etmek amacıyla kullanılan ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı kronik üriner enfeksiyonları engellemede faydalı olan ve halk arasında kullanılan *Allium sativum*, *Althea officinalis*, *Asteracantha longifolia*, *Argyria speciosa*, *Echinacea* spp., *Equisetum arvense*, *Lactuca scariola*, *Parmellia perlata* ve *Zea mays* gibi sayısız bitki bilinmektedir. *Arctostaphylos uva-ursi* prostatitis tedavisinde; *Opuntia ficus-indica* ise prostat büyümesini kontrol etmede, prostat hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterir. *Curculigo orchoides* dizüri ve poliüride ve prostat büyümesini yönetmede; *Telfairia occidentalis* BPH hormon indüksiyonunun inhibisyonu için, *Mucuna pruriens* çeşitli prostat enfeksiyonlarında antienflamatuvar etki için; *Vaccaria segetalis*'in ise prostat patomorfolojisi, prostatik ve testiküler indeksleri iyileştirmek için kullanımları mevcuttur. Belirtilen fitoterapötiklerin çoğu prostat bezine doğrudan etki ederken, BPH semptomlarının önlenmesi veya tedavi edilmesinde de etkili olmaları muhtemeldir fakat aktif maddeleri ve biyokimyasal etki mekanizmalarının belirlenmesi için bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır [29].

Ye Dan (QYD), *Swertia milensis*'in tüm bitkisidir ve Çin halk hekimliğinde prostatla ilgili hastalıklarda, prostatit ve BPH tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmada QYD ve ana bileşeni swertiamarin'in testosteron kaynaklı prostat hiperplazisi ve kollajen birikimini iyileştirdiğini, hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1 α) vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü (β FGF), proliferasyon yapan hücre nükleer antijeni (PCNA), androjen reseptörü (AR) ve östrojen reseptörünün (ER- α) aşırı ekspresyonlarını azalttığı, oksidatif stres ve lokal enflamasyonu inhibe ettiği, bunların yanı sıra prostatik epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT)

rahatlattığı tespit edilmiştir. QYD ve swertiamarin'in BPH'ye karşı prostatik koruyucu potansiyele sahip olduğunu öne sürülmüştür [55].

BPH tedavisinde kullanılan fitoterapötiklerin tedavi seçeneklerinden birisi de Sorghum (*Sorghum bicolor* L.), hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak hücre proliferasyonunda antioksidan ve inhibitör aktiviteleri olan fitokimyasallar içerir. Donganme sorghum etil-asetat ekstresinin (DSEE) BPH üzerindeki etkilerini doğrulamak için, ekzojen testosteron kullanarak Spragye-Dawley sıçanlarında BPH indüklenmiş, DSEE'nin prostat büyümesini inhibe ettiği; androjen reseptörü ve 5alfa-redüktaz II'nin mRNA ekspresyonlarını azalttığı ve histopatolojik semptomların ise kontrolle kıyaslandığında oldukça düzeldiği tespit edilmiştir, bu nedenlerle, DSEE'nin BPH'ye karşı önleyici veya tedavi edici potansiyele sahip olabileceği ifade edilmiştir [56].

1.4. BPH'de Kullanılan Diğer Etkili Bileşikler

Nutrasötikler

Ganoderma lucidum: *Ganoderma lucidum*, Uzak Doğuda ve Japonya'da uzun zamandır kullanılan yenilebilir tıbbi bir mantar türüdür. Yapılan çalışmalarda *G. lucidum* 'dan elde edilen ekstraların kuvvetli bir şekilde 5-alfa redüktazı inhibe ettiği saptanmıştır. Aynı şekilde bu ekstrenin sıçanlarda testosteron ile indüklenen ventral prostat büyümesini de ciddi anlamda inhibe ederek etki ettiği belirtilmiştir [2].

İzoflavonlar: *Glycine max* bitkisi, Doğu Asya'ya özgü bir bitki olup daidzein ve genistein gibi izoflavonları içermektedir. İki izoflavon formu olan aglikon ve glikozit genelde yaygın olarak BPH hastalarında diyetetik gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır [3].

Selenyum: Deniz ürünleri ve tahıl türevlerinde bol miktarda bulunan selenyum bazı antioksidan enzimlerin yapısında da bulunur. Prelinik çalışmalarda hücre büyümesini baskılaması ve apoptozisi yükseltmesi sebebiyle prostat kanserinde koruyucu olduğu tahmin edilmektedir. Selenyum, likopen ve cüce palmyenin antiapoptotik Bcl-2 mRNA, vasküler epidermal growth faktör (VEGF) epidermal growth faktörün baskılanması ve pro-apoptotik Bax ve kaspaz-9 enzimini yükselterek prostat hacmini ve büyümeyi azalttığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [6].

Yeşil Çay: Önemli bir fitoöstrojen kaynağı olan yeşil çay'ın en önemli bileşenlerinden birisi Epigallocateşin - 3 - gallat (EGCG) polifenolüdür. Testosteron indüklü BPH'li sıçanlarda yapılan deney sonucunda EGCG'nin prostatik oksidatif stresi ve enflamatuvar mikroçevreyi hafiflettiği, prostat hiperplazisi ve kollajen birikimini azalttığı, anjiyogenezle ilişkili büyüme faktörlerinin seviyesini azalttığı, sonuç olarak EGCG'nin testosteron kaynaklı BPH ve fibrozu azaltabileceği gösterilmiştir [57].

1.5. BPH Tedavisinde Kullanılan Bazı Kombine Uygulamalar

Saw palmetto-Selenyum-Likopen: Son zamanlarda bu kombinasyonun prostat inflamasyonunu azaltmada, büyüme faktörü ifadesi, oksidatif stres, mesane tıkanıklığı modelinde histolojik özellikler gibi semptomlarda tek başına Saw palmetto'dan daha etkilidir. Bütün bu etkiler sıçanlardaki testosteronla indüklenen prostat büyümesi modelinde doğrulanmıştır. Bazı çalışmalar Saw palmetto-selenyum-likopen kombinasyonunun tek başına Saw palmetto'ya göre daha etkin bir antiinflamatuvar etki ettiğini de göstermiştir. Bütün bu sonuçlar selenyum ve likopenin BPH'de saw palmetto'nun etkinliği artırdığını göstermektedir. Ayrıca, Saw palmetto-selenyum-likopen kombinasyonunun kronik prostatitte prostat acısı çekme, kronik pelvik ağrı sendromu gibi semptomlarda iyileşme sağladığı, güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [3].

Saw palmetto-Isırgan Otu-Kersetin-Kurkumin: Prostatitte antibiyotik kombinasyon terapisi ve *S. repens* ürolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Isırgan, kersetin ve kurkumin kombinasyonunun kronik bakteriyel prostatitin yönetiminde iyi bir adjuvan olabileceği ileri sürülmüştür. Isırgan antiproliferatif etkili; kersetin ise kronik prostatit patojenezinde bazı pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe eden biflavanoid; kurkumin ise hücre büyümesi ve çoğalması için kritik olan belli transdüksiyon sinyal yollarını temizleyen bir bileşiktir. Bu hususlar ışığında yakın zamanda gerçekleştirilen prospektif randomize bir çalışmada bir Saw palmetto-ısırgan-keretin-kurkumin kombinasyonunun prulifloksasin'in terapötik etkisini artırdığında hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle antibiyotik ilaç ile fitoterapötikler arasındaki birleşme bakteriyel prostatit hastalarında prulifloksasini'n klinik etkinliğini artırabilmektedir [3].

1.6. BPH'de Kullanılan Konvansiyonel İlaçlar ile Fitoterapötiklerde Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması

BPH'de kullanılan fitoterapötiklerin çok fazla yan etkilerinin olmaması yanında diğer konvansiyonel ilaçlarla olan kıyaslaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. BPH'ye bağlı alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan konvansiyonel ilaçlar ile fitoterapötiklerin yan etkileri.

Alfa blokörler	5-alfa redüktaz inhibitörü	Fosfodiesteraz 5 inhibitörü	Fitoterapötikler
Asteni	Libido kaybı	Sıcak basması	Baş ağrısı
Baş dönmesi	Eretil disfonksiyon	Gastroözofageal reflü	Dispepsi
Ortostatik hipotansiyon	Ejekülasyon patolojileri	Baş ağrısı	Diyare
Ejekülasyon patolojileri	Jinekomasti	Dispepsi	Rinit
Floppy iris sendromu		Sırt ağrısı	
		Nazal konjesyon	

Her kolonda en çok görülen yan etkiden en az görülene doğru sıralanmıştır [27]

1.7. BPH’de Kullanılan Fitoterapötikleri İçeren Bazı Müstahzarlar

Tablo 3. Aşağıdaki preparatlar Rx Media Pharma 2018’den alınmıştır [58].

Preparatın ismi	İçeriği	Ruhsat sahibi	Ürün tipi
Prostagood mono®	Saw palmetto meyve sıvı ekstresi 160 mg	Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.	Beşeri ilaç
Saw palmetto ®	Saw palmetto ekstresi ve ham saw palmetto tozu 520 mg, bitkisel magnezyum stearate 5 mg	Solgar	Nutrasötik
Voonka saw palmetto complex®	Saw palmetto ekstresi 750 mg, balkabağı tohum yağı 450 mg, çinko 15 mg	Kampotu İlaç Gıda Sanayi ve Ticaret	Takviye edici gıda
AGA-E®	Saw palmetto 320 mg, buğday tohumu ekstresi 270 mg, darı ekstresi 150 mg, balkabağı tohumu ekstresi 80 mg bira mayası 300 mg, vitamin B5 200 mg, vitamin B1 100 mg,	Sun life	Takviye edici gıda
Saw palmetto plus pygeum®	Saw palmetto meyve ekstresi 80 mg, <i>P. africanum</i> 10 mg, balkabağı çekirdeği, ayı üzümü	Navita ilaç	Takviye edici gıda
Certix®	<i>P. africanum</i> , folik asit, vitamin B12, vitamin B6, askorbit asit, sodyum selenit, D-alfa-tokoferol(Evitamini) L-arginin fruktoz çinko sülfat	Dorafarma	Takviye edici gıda
Demfort ®	Kuşburnu meyvesi, ısırgan otu ekstresi,	Doğafarma	Takviye edici gıda
Prostakaps ®	saw palmetto kuru ekstresi 300 mg, ayı üzümü ekstresi 12,5 mg, ısırgan otu ekstresi 62,5 mg, sakız kabağı çekirdeği yağı 300 mg, Çinko sülfat 3,75 mg, likopen 500 mcg, selenyum 43 mcg,	Vefa ilaç	Nutrasötik

SONUÇ VE TARTIŞMA

BPH; idrar depolama, boşaltma ve idrar boşaltma sonrası şikayetlere sebep olan, olguların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen bir durumdur. Bu olguların yarıdan fazlası semptomlarından dolayı birtakım tedaviler almaktadır. Bu doğrultuda çoğunlukla alfa adrenerjik blokörler, 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri ve fitoterapötiklerin kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada BPH’de en sık kullanılan fitoterapötikler olan *C. pepo*, *H. rooperi*, *P. africanum*, *S. cereale*, *S. repens*, ve *U. dioica* araştırılmıştır [2].

Semptomatik benign prostat hiperplazisi için tamamlayıcı ve alternatif tedavi kazançlı olup 2014 mali yılına yönelik satışların ABD’de 6,4 milyar ABD dolarına yaklaştığı gösterilmiştir [2]. Fitoterapötiklerin BPH’nin medikal tedavisinde Avrupa’da da oldukça yaygın olarak kullanıldığı ve ticari olarak önemli bir pazara sahip oldukları görülmektedir. Ülkemizde de artan sayıda kullanım alanı mevcuttur. Literatürde fitoterapötiklerin klinik etkinliklerine dair azımsanamayacak miktarda çalışma olmasına rağmen, hala özellikle klinisyenler açısından şüpheler ortadan kalkmamıştır. En önemli handikap ise fitoterapötiklerin kompleks kimyasal içeriklere sahip olması, bunlar içerisinde etken madde tayininin zorluğu, etken maddeler ile ilgili standart bir doz kullanılmasının ve karşılaştırılmasının mümkün olmaması, piyasadaki bazı preparatların da türlü kombinasyonlarının kullanılması klinik çalışmaların geçerliliğini de düşündürmektedir [1]. Kanıta dayalı tıp zemininde BPH’ye yönelik alt üriner sistem hastalıkları tedavisinde fitoterapötiklerin noktüri dahil şikayetlerde iyileşme sağladığı ifade edilebilmektedir. Diğer taraftan; Q_{max} ve PMR parametrelerinde iyileşme gözlemlenen hastalar olduğu gibi etkisiz kaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı fitoterapötiklerin etki mekanizmaları içinde 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu geçmesine rağmen kaynaklardaki veriler prostat büyüklüğünü ve serum PSA seviyelerini düşürücü etkilerinin olmadığını göstermektedir [27]. Histopatolojik etkileri, etki mekanizmaları ve objektif değerlendirme kriterleri adına net bir şekilde ifade olmaması kanıta dayalı tıp açısından problem oluşturmaktadır. Fitoterapinin klinik etkilerinin randomize plasebo kontrollü çalışmalarla uzun süreli etki ve yan etkilerinin belirlenmemesinden dolayı kılavuzlar BPH tedavisinde tavsiyelerde bulunamamaktadır [6]. Endüstrinin yaklaşımının değişken olması fitoterapötiklerin BPH tedavisindeki yeri ile ilgili ileri yorumlar yapılmasını engellemektedir. Ayrıca bileşiklerin uygulanmasına yönelik standart bir formül bulunmamaktadır [27].

Sonuç olarak, fitoterapötiklerin BPH’ye ait üriner sistem hastalıklarının tedavisindeki uzun dönem etkinliğini saptayabilmek için, özellikle çok merkezli, geniş hasta sayılarına ve standart preparatlara dayanan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [1].

KAYNAKLAR

1. Çam, K. (2008). Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi. *Üroonkoloji Bülteni*, 3, 33-37.
2. Görür, S., Baydınç, Y.C. (2010). (Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi) phytotherapy in benign prostatic hyperplasia, *Türk Üroloji Seminerleri*, 1, 9-13.
3. Pagano, E., Laudato, M., Griffo, M., & Capasso, R. (2014). Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytotherapy research*, 28(7), 949-955.
4. Frydenberg, M. (2010), Prostate Enlargement (BPH). *Andrology Australia*, 1-2.

5. Sandhu, J.S., Te, A.E. (2004). Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 1, 341–344.
6. Kaynar, M., & Göktaş, S. (2014). Benign Prostat Hiperplazisinde Fitoterapi. *Bulletin of Urooncology*, 13, 236-240.
7. Sezik, E. (2002). Prostat (erkelerin korkulu riyası). *Eczacı*. Sayı (2). Sayfa 26-28.
8. Erbin, A., Berberoğlu, A. Y., Sarılar, Ö., Binbay, M., & Müslümanoğlu, A. Y. (2012). Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Uygulanan Minimal İnvaziv Yöntemler. *Bulletin of Haseki*, 50, 76-80.
9. Özden, E., & Şahin, A. (2005). Benign Prostat Hiperplazisinde Lazer Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 1(1), 82-86.
10. Bach, D. (2000). Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Der Urologe B*, 40(5), 437-443.
11. Vahlensieck, W., Theurer, C., Pfitzer, E., Patz, B., Banik, N., & Engelmann, U. (2015). Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urologia internationalis*, 94(3), 286-295.
12. Tsai, Y. S., Tong, Y. C., Cheng, J. T., Lee, C. H., Yang, F. S., & Lee, H. Y. (2006). Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urologia internationalis*, 77(3), 269-274.
13. PDR for Herbal Medicines, third ed. Thomson PDR at Montvale, USA, 2004
14. Berges, R. R., Windeler, J., Trampisch, H. J., Senge, T. H., & β -Sitosterol Study Group. (1995). Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Lancet*, 345(8964), 1529-1532.
15. Klippel, K. F., Hiltl, D. M., Schipp, B., & German BPH-Phyto study group[‡]. (1997). A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*, 80(3), 427-432.
16. Wilt, T., Ishani, A., Mac, R. D., Rutks, I., & Stark, G. (2002). *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001044-CD001044.
17. Chatelain, C., Autet, W., & Brackman, F. (1999). Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygeum africanum* extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension¹. *Urology*, 54(3), 473-478.

18. Edgar, A. D., Levin, R., Constantinou, C. E., & Denis, L. (2007). A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourology and urodynamics*, 26(4), 458-463.
19. Wilt, T. J., Macdonald, R., Ishani, A., Rutks, I., & Stark, G. (2011). WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD001042-CD001042.
20. Kamijo, T., Sato, S., & Kitamura, T. (2001). Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *The Prostate*, 49(2), 122-131.
21. Wagenlehner, F. M., Schneider, H., Ludwig, M., Schnitker, J., Brähler, E., & Weidner, W. (2009). A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis–chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *European urology*, 56(3), 544-551.
22. Buck, A. C. (2004). Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *The Journal of urology*, 172(5), 1792-1799.
23. Tacklind, J., MacDonald, R., Rutks, I., & Wilt, T. J. (2009). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), CD001423.
24. Bent, S., Kane, C., Shinohara, K., Neuhaus, J., Hudes, E. S., Goldberg, H., & Avins, A. L. (2006). Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 354(6), 557-566.
25. Safarinejad, M. R. (2005). *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 5(4), 1-11.
26. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H., & Chrubasik, S. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*, 14(7-8), 568-579.
27. Erdem, S., & Kadioğlu, A. Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi (2016). *Androloji Bülteni*, 18(64), 13-19.
28. Đorđević, I., Milutinović, M., Kostić, M., Đorđević, B., Dimitrijević, M., Stošić, N., & Kitić, D. (2016). Phytotherapeutic approach to benign prostatic hyperplasia treatment by pumpkin seed (*Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae). *Acta Medica Medianae*, 55(3), 76-84.
29. Allkanjari, O., & Vitalone, A. (2015). What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia?. *Life sciences*, 126, 42-56.
30. MaiTra, T. (2013). Phytotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Hyperplasia of Prostate. *Indian Journal of Clinical Practice*, 24(1), 86-88.

31. Wilt, T. J., Ishani, A., Rutks, I., & MacDonald, R. (2000). Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public health nutrition*, 3(4a), 459-472.
32. Gažová, A., Valášková, S., Žufková, V., Castejon, A. M., & Kyselovič, J. (2018). Clinical study of effectiveness and safety of CELcomplex® containing Cucurbita Pepo Seed extract and Flax and Casuarina on stress urinary incontinence in women. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.10.005>
33. Vitalone, A., & Allkanjari, O. (2018). Epilobium spp: Pharmacology and Phytochemistry. *Phytotherapy Research*. 32(7):1229-1240.
34. Monschein, M., Jaindl, K., Buzimkić, S., & Bucar, F. (2015). Content of phenolic compounds in wild populations of Epilobium angustifolium growing at different altitudes. *Pharmaceutical biology*, 53(11), 1576-1582.
35. Berges, R. R., Kassen, A., & Senge, T. (2000). Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with β -sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU international*, 85(7), 842-846.
36. Lowe, F.C. (2001). Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 58(6-1), 71-6-7.
37. Wilt, T. J., MacDonald, R., & Ishani, A. (1999). -sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU international*, 83, 976-983.
38. Madersbacher, S., Ponholzer, A., Berger, I., & Marszalek, M. (2007). Medical management of BPH: role of plant extracts. *eau-ebu update series*, 5(5), 197-205.
39. Edinger, M. S., & Koff, W. J. (2006). Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Brazilian journal of medical and biological research*, 39(8), 1115-1119.
40. Gann, P. H., Deaton, R. J., Rueter, E. E., Van Breemen, R. B., Nonn, L., Macias, V., ... & Ananthanarayanan, V. (2015). A phase II randomized trial of lycopene-rich tomato extract among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Nutrition and cancer*, 67(7), 1104-1112.
41. Zou, Y., Sun, Q., Li, J., Yang, C., Yang, J., & Zhang, L. (2014). Effects of E/Z isomers of lycopene on experimental prostatic hyperplasia in mice. *Fitoterapia*, 99, 211-217.
42. Yagi, H., Sato, R., Nishio, K., Arai, G., Soh, S., & Okada, H. (2016). Effects of a supplement combining Pycnogenol® and l-arginine aspartate on lower urinary dysfunction compared with saw palmetto extract. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(1), 117-120
43. Lawson, R. K. (1997). Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *European urology*, 32, 22-27.

44. Dedhia, R. C., & McVary, K. T. (2008). Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 179(6), 2119-2125.
45. Ooi, S. L., & Pak, S. C. (2017). *Serenoa repens* for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: current evidence and its clinical implications in naturopathic medicine. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(8), 599-606.
46. Wilt, T., Ishani, A., & MacDonald, R. (2002). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
47. Morgia, G., Micali, A., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Puzzolo, D., & Ieni, A. (2017). Survivin and NAIP in human benign prostatic hyperplasia: protective role of the association of *Serenoa repens*, lycopene and selenium from the randomized clinical study. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 680.
48. Paterniti, I., Campolo, M., Cordaro, M., Siracusa, R., Filippone, A., Esposito, E., & Cuzzocrea, S. (2018). Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflammation Research*, 67(7), 617-626.
49. Vela-Navarrete, R., Alcaraz, A., Rodríguez-Antolín, A., Miñana López, B., Fernández-Gómez, J. M., Angulo, J. C., ... & Molero García, J. M. (2018). Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU international*.
50. Nahata, A., & Dixit, V. K. (2012). Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, 44, 396-409.
51. Moradi, H. R., Majd, N. E., Esmailzadeh, S., & Tabatabaei, S. R. F. (2015). The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 6, No. 1, p. 23). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
52. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H., & Chrubasik, S. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*, 14(7-8).
53. Popa, G., Hägele-Kaddour, H., & Walther, C. (2005). Efficacy of a combined Sabal-*urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschritte der Medizin*, 147, 103-108.568-579.
54. Popa, G., Hägele-Kaddour, H., & Walther, C. (2005). Efficacy of a combined Sabal-*urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschritte der Medizin*, 147, 103-108.
55. Wu, X., Gu, Y., & Li, L. (2017). The anti-hyperplasia, anti-oxidative and anti-inflammatory properties of Qing Ye Dan and swertiamarin in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Toxicology letters*, 265, 9-16.

56. Ryu, J. M., Jang, G. Y., Park, D., Woo, K. S., Kim, T. M., Jeong, H. S., & Kim, D. J. (2018). Effect of sorghum ethyl-acetate extract on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone in Sprague–Dawley rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1-8.
57. Zhou, J., Lei, Y., Chen, J., & Zhou, X. (2018). Potential ameliorative effects of epigallocatechin-3-gallate against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia and fibrosis in rats. *International immunopharmacology*, 64, 162-169.
58. Rx media pharma, 2018



DENEY HAYVANLARINDA FERTİLİTE YÖNÜNDEN BİTKİSEL KAYNAKLI ANTİOKSİDANLARIN KULLANIMI

USES OF PLANT-DERIVED ANTIOXIDANTS IN TERMS OF FERTILITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Serdal KURT*

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı, 06110,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının fertilité üzerine etkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu alanda yapılmış bilimsel çalışmalar incelendi. Elde edilen bilimsel bilgiler doğrultusunda antioksidan içerikli bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité parametrelerine etkileri derlenmeye çalışıldı. Antioksidanlar, oksidasyonu engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. En yaygın antioksidan maddeler arasında olan A vitamini, C vitamini, E vitamini ve fenolik bileşiklerin temel kaynağı bitkilerdir. Antioksidan maddeler, hücresel metabolizma ile mitokondrilerde enerji üretilmesi sırasında yan ürün olarak açığa çıkan serbest radikalleri nötraliz ederek zararlı etkilerine karşı vücudu korurlar. Ancak açığa çıkan serbest radikaller antioksidan maddelerin detoksifiye etme kapasitesini aşarsa oksidatif stres meydana gelerek hücrelerde Dezoksiribonükleik asit (DNA), protein ve lipit hasarı ile malignant hücre gelişimine neden olabilir. Dolayısı ile oksidatif stresin organ ve dokularda hastalık meydana getirmesinin yanında eşey hücrelerde oluşturduğu fonksiyon bozuklukları ile de reproduktif sorunlara yol açmaktadır.

Sonuç ve Tartışma: Tavşan, sıçan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda nötralize edilemeyen serbest radikallerin fertilité sorunlarına yol açtığı tespit edilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmaların sonucunda deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının sperm, semen, oosit ve embriyo gibi fertilité parametrelerini iyileştirdiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: bitkisel kaynaklı antioksidan; deney hayvanı; fertilité; oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: This study was aimed to investigate the effect of using plant-derived antioxidants on fertility in experimental animals.

* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Serdal KURT
e-mail: skurt@ankara.edu.tr, phone: +905414201892

Submitted/Gönderilme: 18.10.2018 Accepted/Kabul: 04.03.2019

Material and Method: *Scientific studies related to this study were investigated. In line with information obtained, the effects of some antioxidant plants on fertility parameters of experimental animals were reviewed. Antioxidants are defined as substances that inhibits oxidation. The most common antioxidant substances are vitamin A, vitamin C, vitamin E and phenolic compounds. And also, their main origin are the plants. Free radicals arise as byproduct during production of energy by cellular metabolism in mitochondria. Antioxidants neutralize free radicals and thus protect the body against the harmful effects of oxidants. If the free radicals exceed detoxification capacity of antioxidant substances, oxidative stress occurs. Oxidative stress can damage to cellular components such as deoxyribonucleic acid (DNA), protein and lipids and leads to formation of malignant cells. So, oxidative stress results in reproductive problems because it induces functional disorders in sex cells, organs and tissues.*

Result and Discussion: *Studies on rabbits, mice, and rats have shown that non-neutralized free radicals cause reproductive dysfunction In conclusion, it was determined that the plant-derived antioxidants improve fertility parameters such as sperm, semen, oocytes and embryos in the experimental animals.*

Keywords: *experimental animal; fertility; oxidative stress; plant-derived antioxidants*

GİRİŞ

Antioksidanlar, oksidasyonu engelleyen maddeler olarak tanımlanmaktadır. Canlı organizmalar için gerekli olan bu maddeler endojen ve eksojen olmak üzere iki farklı yoldan elde edilirler. Vücutta sentezlenen (endojen) antioksidanlar enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz) ve non-enzimatik (glutatyon, ürik asit, melatonin, bilirubin, albümin v.b.) olmak üzere ikiye ayrılır [1, 2]. Vücutta sentezlenemeyen ancak eksojen olarak alınan antioksidanlar ise A vitamini [3], C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve selenyum, mangan, bakır, demir ve çinko gibi iz elementler olarak belirtilmektedir [4]. Dışardan alınan antioksidan maddelerin sentetik olarak üretildiği ya da doğal olarak diyetlerde bulunduğu bilinmektedir. En yaygın antioksidan maddeler arasında olan A vitamini [3], C vitamini, E vitamini ve fenolik maddelerin temel kaynağı bitkilerdir [5].

Canlı organizmaların ihtiyaç duyduğu enerjinin hücrel metabolizma ile mitokondrilerde üretilmesi sırasında doğal bir yan ürün olarak serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Antioksidan maddeler oksidan özellikteki serbest radikallerle reaksiyona girerek (bağ kurarak) onların hücrelerde dezoksiribonükleik asit (DNA), protein ve lipit gibi önemli bileşenlere zarar vermesini önler [6, 7]. Ancak açığa çıkan serbest radikaller vücutta bulunan antioksidan maddelerin detoksifiye etme ya da hücrel boyutta oluşan hasarı onarma kapasitesini aşarsa oksidatif stres meydana gelir [8, 9]. Canlı organizmalarda oksidatif stresin etkileri, hücrelerin makromolekül ve membranlarının peroksidatif hasarı sonucunda direkt, hücrelerin bileşenlerinde metabolik aktivitelerin bozulması ile de indirekt olarak ortaya çıkar. Oksidatif stresin vücutta aşırı düzeyde olması durumunda ise organ ve doku patolojilerinin meydana geldiği bilinmektedir [10]. Bu patolojiler özellikle yüksek enerji gerektiren kalp, iskelet kası, karaciğer ve kan hücrelerinde fonksiyon, aktivite ve immünolojik yapı bozuklukları ile başlamaktadır [11]. Özellikle eşey hücrelerinin oksidatif strese hassas olduğu bilinmektedir. Eşey hücrelerinin oksidatif strese maruz kalması, kalıtsal sorunlara, gebelik patolojilerine ve yaşama gücü düşük yavruların doğmasına neden olabilmektedir [12]. Ayrıca oksidatif strese maruz kalan tavşan, fare

ve sıçanlarda ovum, sperm ve embriyo hasarı olduğu dolayısı ile fertilité parametrelerinin olumsuz etkilendiği gözlenmiştir [13].

Bu makalenin amacı; sağlık alanlarındaki gelişmelerde vazgeçilemez bir yere sahip olan deney hayvanlarında (tavşan, sıçan ve fare başta olmak üzere) bitkisel kaynaklı antioksidanların kullanımının fertilité üzerine etkisini araştırmaktır. Ayrıca bu alanda yapılmış çalışmaların sonuçları doğrultusunda ulaşılan bilgilerin fertilité bozuklukları ile ilişkisi saptanarak deney hayvanlarının bakım besleme ve yönetiminde kullanılabilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada öncelikle oksidatif stres ve oksidatif stresin deney hayvanlarında fertilitéye etkisine değinilerek antioksidanlarla ilişkisi incelendi. Sonrasında antioksidan etkili bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaç çerçevesinde, 1992 ve 2019 yılları arasındaki yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalar elektronik ortamda tarandı. Elde edilen bilimsel bilgiler doğrultusunda antioksidan içerikli bazı bitkilerin deney hayvanlarında fertilité parametrelerine etkileri derlenerek sunuldu.

Oksidatif Stresin Etiyolojisi ve Antioksidanların Önemi

Hüresel metabolizma esnasında besinler mitokondrilerde oksijen kullanılarak adenozin trifosfat'a (ATP) dönüştürülmektedir [12]. Bu işlem esnasında doğal yan ürünler olarak serbest radikaller ortaya çıkmaktadır [12, 14]. Aynı zamanda yangı, hastalık, stres ve endoplazmik retikulum sitokrom P450 sistemindeki elektron kaçakları gibi durumlarda da bu maddelerin üretildikleri bilinmektedir [15]. Katabolizma ürünü olan oksidan maddeler (serbest radikaller) reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak iki kategoride sınıflandırılmaktadırlar [12]. Hidrojen peroksit (H_2O_2), Alkoksil (RO^*), peroksil (ROO^*), hidroksil (OH^*) ve superoksit anyon (O_2^{*-}) radikali gibi ROS'ler biyolojik sistemde en çok bulunan serbest radikallerdir [15, 16]. Bu nedenle oksidatif stres çalışmalarında genellikle ROS vurgulanmaktadır [12].

Sınırlı ölçülerdeki serbest radikaller; hücre farklılaşması ve çoğalmasında, etkin bir immun yanıtın sağlanması, oksidatif yanma ile patojenlerin eliminasyonu ve sitokinler gibi bağışıklık düzenleyici maddelerin sinyal moleküllerinin fonksiyonel olarak işleme için gereklidir [13]. Serbest radikaller ortamda negatif yüklü olarak buldukları için çevrelerindeki sağlıklı hücrelerin moleküllerindeki elektronlarını alarak kararlı hale geçmeye çalışırlar. Başka bir deyişle, oksidan maddeler kendi kendilerini indirgeme ve diğer moleküllerden bir veya daha fazla elektron ayırarak onların yapılarını bozma yeteneğine sahiptirler [17]. Eğer ortamda yeterince antioksidan madde varsa serbest radikallerin eksik elektronlarını tamamlayıp enzimatik olarak onarmaktadır [3]. Organizmalar kompleks bir antioksidan ağına sahip olup vücutta oksidan maddeler ile antioksidanlar karşılaştığında

antioksidanlar hedef molekülün oksidasyonunu geciktirir ya da onları inhibe ederek oluşacak hasarı önlerler. Başka bir deyişle antioksidanlar serbest radikalleri daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek aktivitelerini azaltır veya serbest radikalleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini onarma ya da ortadan kaldırma şeklinde etki gösterirler. Hücre fonksiyonun dönüşümsüz şekilde bozulduğu durumlarda ise hücre apoptozisi meydana gelir [11].

Vücutta ROS'a karşı ilk savunma sistemi önemli bir endojen antioksidan madde olan SOD tarafından süperoksit radikallerinin H_2O_2 'ye indirgenmesi suretiyle sağlanır. Daha sonra hücre stosolünde bulunan GPx, glutatyon oksidasyonu ile H_2O_2 'yi H_2O 'ye indirgeyerek oksidatif maddelerin enzimatik nötralizasyonunu sağlar [3]. Ancak oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması ile lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin açığa çıkması sonucu organizmada hücre hasarları oluşmaktadır [17]. Bununla birlikte oksidatif stres savunma hücreleri ve mekanizmasında tahribata neden olduğu için kontrol edilemeyen hücre ölümleri, doku zararları ve malignant hücrelerin geliştiği dolayısı ile hastalıklarla mücadelenin olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir [11].

Oksidatif Stresin Dişi ve Erkek Deney Hayvanlarında Fertiliteye Etkisi

Dişi ve erkek deney hayvanlarında fertilité statüsü sperm kalitesi, semen fonksiyonu, oosit kalitesi ve embriyonun yaşayabilme kabiliyeti gibi etmenlerle değerlendirilmektedir. Oksidatif stres sperm ve oositte DNA hasarı başta olmak üzere hücre apoptozisi gibi nedenlerle fertilité düşüklüğüne şiddetli durumlarda da infertilitéye neden olmaktadır [13, 18]. Fare ve sıçan başta olmak üzere deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda oksidatif stresin reproduksiyon ile ilişkili olduğu ve fertilitesi düşük hayvanlarda antioksidan kapasitesinin yetersiz olduğu rapor edilmiştir [17].

Bu alanda yapılan araştırmalar sonucunda düşük miktarlardaki ROS'lerin spermatozoonların maturasyonu ve fonksiyonları için gerekli olduğu anlaşılmıştır [19]. Ancak normal düzeyin üzerindeki ROS ve RNS'ler spermelerde hücre içi ATP miktarını azaltmak yoluyla metabolizmasını, mobilizasyonu ve aksonem fosforilasyonunu baskılayarak gelişimini olumsuz etkilediği bazı durumlarda da ölümüne neden olduğu ortaya konmuştur [13]. Serbest radikallerin ise semendeki fagositik lökositler tarafından üretildiği tespit edilmiştir [20]. Ayrıca testislerde spermatogenez sırasında çok sayıda hücre bölünmesinden dolayı mitokondrial oksijenin germinal epitelium tarafından aşırı derecede tüketilmesi ile oksidatif maddelerin üretiminin arttığı saptanmıştır. Tavşan ve fare deneylerinde bu durum doğrulanmıştır [21]. ROS'lerin sıçan testisinde lipid peroksidasyonunu ve H_2O_2 konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür [12]. Dahası sperm yapılarında yüksek oranda doymamış yağ asitlerini [22] ve düşük oranda antioksidan maddeleri ihtiva ettiklerinden dolayı ROS'lere karşı savunmasızdırlar [13]. Semen ve spermelerdeki oksidan maddelerin aşırı düzeyde bulunması spermelerde nükleik asit, DNA,

protein ve hücrel lipit hasarı oluşturmasının yanında semen kalitesindeki bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Kalitesiz semen ise %80 oranında embriyogenezis, fertilitizasyon ve abort sorunları ile ilişkili tutulmaktadır [13]. Ayrıca lipit peroksidasyonunun sperm motilitesini azalttığı [22] böyle spermlerin ise servikal mukusa, oosit vitellin zarına ve zonapelisudaya penetre olamayıp akrozomal reaksiyonlarının bozulduğu rapor edilmiştir [20]. Dolayısı ile oksidatif stresin erkek deney hayvanlarında infertiliteye neden olabildiği anlaşılmıştır [23].

Dişi üreme sisteminde ise oksidatif stresin etkileri ovaryumlar da oosit gelişimi esnasında ortaya çıkmaya başlamaktadır [15]. Deney hayvanlarında cinse özgü seksüel döngünün başlaması ile foliküler gelişimin ve steroid hormonların üretimi artmaktadır. Bu durum; hücrelerde sitokrom P450 enzim artışına sebep olmasından dolayı ortamdaki elektron alışverişinin hızlanıp ROS'lerinin yükselmesine ve eşey hücrelerinde oksidatif stresin meydana gelmesine neden olmaktadır [1, 19]. Oksidatif stres oosit mikro ortamını bozarak oosit dejenerasyonunu artırmakta [15] ve mayotik bölünmeyi engelleyebilmektedir. Bunların yanında fare zigotlarında apoptozisi artırdığı tespit edilmiştir [24, 15]. Fare embriyolarında fizyolojik ve metabolik olaylar sırasında serbest radikaller ortaya çıkmaktadır ancak yapılarında bulunan katalaz, Cu-Zn SOD, Mn SOD ve GPx gibi antioksidan enzimler oluşacak oksidatif hasara karşı embriyoyu korumaktadır. Ayrıca tavşan ve fare embriyoları blastosit aşamasına geçtiğinde yapılarında Cu-Zn SOD enzim sentezi artmaktadır [25]. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, Cu-Zn SOD, Mn SOD ve glutatyon peroksidaza bağlı Se gelişmekte olan foliküllerin sıvılarında, teka ve granuloza hücrelerinin yapısında bulunduğu ve oksidatif stres durumunda follüküler mekanizmanın bozulduğu anlaşılmıştır. Ayrıca oksidatif stresin eşey hücreleri için toksik nitelikte olduğu bildirilmiş olup oosit maturasyonun sorunu, ovaryum steroidogenez mekanizmasının bozulması, blastosit oluşumunun gecikmesi, gebelikte lüteal yapının devamlılığının normal sınırlarda sürdürülememesi, implantasyon problemleri [26] ve uterus endometrium yapısının bozulması gibi patolojilere neden olduğu bilinmektedir [13].

Deney Hayvanlarında Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Kullanımının Fertiliteye Etkisi

Bitkiler uzun yıllardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [27]. Bitkilerin içerdikleri antioksidan maddelerin pek çok yönden sağlığa olumlu etkileri olup reproduktif parametreleri de iyileştirdiği bilinmektedir [20, 28]. Son yıllarda tıbbi bitkilerin antioksidan içeriğini aydınlatan birçok çalışma bulunmaktadır [29, 30]. Birçok tıbbi bitki droglarından (tohum, çiçek, yaprak ya da kök) elde edilen ekstraktlar polifenol, flavonoid, karoten, gallik asit, tanen ve esansiyel yağlar gibi antioksidan maddelerden zengindirler. Aynı zamanda bitkisel kaynaklı antioksidanların sitotoksitesitesi—az olduğundan sentetik antioksidanlardan daha iyidirler ve deney hayvanlarında serbest radikallerin reproduktif sisteme verdiği zararı onararak fertilitite parametrelerini iyileştirmektedirler [13]. Bitkilerin antioksidan özelliğinden sorumlu en önemli bileşenleri flavonoidler, hidrolize olabilen tanenler,

terpenler, tokoferoller gibi fenolik bileşiklerdir [31-33]. Fenolik maddeler, C vitamini, E vitamini ve karotenoidler güçlü antioksidan maddelerdir [32] ve sahip oldukları hidrojen iyonlarını serbest radikallere vererek onları kararlı hale getirebilmektedirler [13]. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bitkisel kaynaklı antioksidanların oksidatif stresin etkisini azaltıp biyolojik sistemin işleyişini düzenlediği saptanmıştır [5, 34].

Santalaceae familyasından *Viscum album* bitkisinin fenolik bileşikler, flavonoid ve C vitamini gibi antioksidan özellikteki bileşikler açısından zengin olduğu rapor edilmiştir [35]. *Viscum album* bitkisinin yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin tavşanlarda sperm kalitesine etkisini araştıran bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada tavşanlardan alınan semenler kontrol ve çalışma grubu olarak ayrılarak çalışma grubuna farklı oranlarda *V. album* bitkisinin yaprak etanol ekstresi katılmıştır. Çalışma sonucunda, semene 1-5 µg/ml oranında ekstrenin katılması kontrol grubuna göre ilk 8 saat sürede sperm motilitesindeki azalmayı, sperm ölümlerini ve spermlerin morfolojik yapısındaki bozulmayı en aza indirdiğini göstermiştir [35]. Yine aynı şekilde *V. album* yapraklarından elde edilen su ekstresi dişi sıçanlardan oluşan 3 farklı gruba farklı dozlarda (150-300-450 mg/kg) oral olarak 4 hafta boyunca verilmiştir. Sonuç olarak, ekstrenin 150 ve 300 mg/kg uygulandığı gruplarda LH, FSH ve testosteron hormonlarının plazma konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak prolaktin hormonunun konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Ekstrenin 450 mg/kg uygulandığı grupta ise prolaktin hormonunun konsantrasyonu artarken LH, FSH ve testosteron hormonlarının konsantrasyonlarının azaldığı görülmüştür. Dolayısı ile bu bitkinin ovaryumun foliküler dinamiği üzerine iyileştirici etkileri saptanmıştır [36]. Kriyoprezerve fare spermi ile en iyi *in vitro* fertilizasyon oranı donmamış kontrollerde %62 bulunmuştur [13]. Bu alanda yapılan çalışmalarda antioksidan olarak kullanılan *Rhodiola rosea* türünün (Crassulaceae) köklerinden elde edilen su ekstresinin eksojen olarak domuzlardan elde edilen spermere eklendiğinde ROS'lere karşı spermleri koruyarak biyokimyasal parametreleri ve sperm kalitesini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Etkin dozu ise 4 ile 8 mg/L arasında tespit edilmiştir [37]. *Yapısında karnosik asit ve rosmarinik asit ihtiva eden antioksidan etkili* Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) bitkisinin yapraklarından elde edilen su ekstreleri domuz spermlerinin donma çözülme sırasındaki hasarını önlemek için kullanılmıştır. Bu amaçla, spermler dondurulmadan önce kriyoprezervasyon olarak belirtilen ekstre ilave edilmiştir. Spermler çözdürüldüğünde kontrol grubuna göre uygulama grubunun motilite ve yaşama oranlarının daha iyi olduğu ancak akrozom statülerinin değişmediği kaydedilmiştir [38]. Bu alanda yapılan başka bir çalışmada, deniz yosunu ekstresi olan ve spermlerin membran yapısını donma ve çözme işlemi sırasında oksidatif ve soğuk şok hasarına karşı koruduğu bilinen trehaloz kullanılmıştır. Dondurma medyumuna trehaloz ilavesi yapılan tavşan spermlerinde kalitenin iyileştiği bildirilmiştir [13].

Başka bir araştırmada ROS'lere maruz bırakılmış fare embriyolarının kültür medyumlarına katılan (6 saat süre ile) C vitamini (50 µM) ve E vitamininin (400 µM) etkisine bakıldığında blastosit ve

embriyo gelişimini önemli düzeyde iyileştirdiği ancak C vitamininin blastosit gelişiminde daha etkili olduğu kaydedilmiştir [28]. Albino erkek sıçanlar üzerinde yürütülmüş bir çalışmada yapılarında antioksidan rolleri kanıtlanmış vitaminler ve flavonoidler ihtiva eden *Danae racemosa* bitkisinin ekstresi kullanılmıştır. Bu çalışmada; tedavi grubuna normal diyete ek olarak *Danae racemosa* bitki ekstresi (200mg/kg/4 hafta) gavaj yoluyla uygulanırken kontrol grubu sadece normal diyet ile beslenmiştir. Sonuç olarak; total antioksidan kapasitesi (TAK), sperm sayısı, motilitesi ve canlılığı karşılaştırdıklarında kontrol grubunda sonuçlar sırasıyla, 0.70 nmol/L, $45.68 \pm 7 \times 10^6$, $\%31.7 \pm 6.8$, $\%66.2 \pm 4$ iken tedavi gurubunda sonuçlar sırasıyla 80 nmol/L, $50.9 \pm 5 \times 10^6$, $\%70 \pm 4$, $\%95.8 \pm 1$ olarak bulunmuştur [39].

Fenolik ve flavonoid bileşiklerce zengin antioksidan etkili bitkilerden *Matricaria chamomilla* türünün kurutulmuş çiçeklerinin etanol ekstresi deneysel olarak ovaryum kisti oluşturulan dişi sıçanlara (30 adet) intraperitoneal enjeksiyon (50mg/10 gün/sıçan) yoluyla uygulamış olup kontrol grubundaki sıçanlarla foliküler ve hormonal dinamiği kıyaslamışlardır. Çalışma sonucunda tedavi gurubundaki sıçanlarda estradiol, LH ve FSH hormonlarının konsantrasyonları sırası ile 1.5 pg/ml, 0.5 IU/ml ve 0.37 IU/ml iken kontrol grubunda sırası ile 5.7 pg/ml, 0.58 IU/ml ve 0.3 IU/ml olarak ölçülmüştür [40]. Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda, *Matricaria chamomilla* türünün fertilitte üzerine etkisinden sorumlu olabilecek bileşiğin flavonoid yapıdaki apigenin olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda *Camellia sinensis* (ticari olarak elde edilen yaprak ekstresi), *Lactuca sativa* (yaprak etanol ekstresi), *Raphanus sativus* (tohum tozu) gibi antioksidan içerikli bitkilerin ekstrelerinin fare, sıçan ve tavşanlar üzerinde kullanılması sonucunda fertilitte parametrelerini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır [13]. Ayrıca gebelik esnasında antioksidan maddelerin plesantayı geçerek plesental oksidatif stresi azaltıp fetüsün immunitesini artırdığı bilinmektedir [9]. Antioksidan etkili bitkilerin fertilitteye etkisini araştıran çok sayıda araştırma mevcut olup bu alanda yapılan bazı çalışmalara bakıldığında olumlu sonuçlar alındığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Antioksidan etkili bazı bitkilerin fertilitte üzerine etkisi.

Bitki adı	Hayvan	Bitkinin kullanılan kısmı, ekstresi ve dozu	Etkisi	Kaynak
<i>Withania somnifera</i>	Erkek sıçan	Kök etanol ekstresi 100 mg/kg/oral/30gün	Arsenik kaynaklı kısır erkek sıçanlarda kontrol grubuna göre sperm sayısı ve motilitesinde önemli düzeyde iyileşme	[41]
<i>Momordica charantia</i>	Dişi sıçan	Tohum metanol ekstresi 25 mg/100g vücut ağırlığı	Östrus döngüsünde artış	[13]
<i>Fumaria parviflora</i>	Erkek sıçan	Yaprak etanol ekstresi 100, 200 ve 400 mg/kg/oral/70 gün	Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığında, sperm yoğunluğunda ve sperm motilitesinde artış	[42]
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Erkek sıçan	Toprak üstü kısmının su ekstresi 75 mg/kg/oral/28 gün	Kontrol grubuna göre epididimis ağırlığında, sperm sayısında, sperm motilitesinde ve serum testosteron düzeyinde artış	[43]
<i>Satureja khuzestanica</i>	Erkek sıçan	Çiçekli dal uçlarından elde edilen uçucu yağ 75, 150, 225 mg/kg oral/45 gün	Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığı, resperm sayısı, FSH, LH ve testosteron başta olmak üzere fertilitte parametrelerinde artış	[44]
<i>Foeniculum vulgare</i>	Dişi fare	Meyve etanol ekstresi 100 ve 200 mg/kg intraperitoneal/5 gün	Kontrol grubuna göre ovaryumlarda folikül sayılarında artış	[45]
<i>Raphanus sativus</i>	Erkek fare	Dal uçları ve kök su ekstresi 15 mg/kg oral/28gün	Zearalenon kaynaklı üreme toksisitesine, oksidatif strese ve genotoksisiteye karşı koruma. Kontrol grubuna göre reproduktif organların ağırlığında, sperm sayısında ve motilitesinde artış	[46]

SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede, deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidan kullanımının fertilitte üzerine etkilerine değinilmiştir. Deney hayvanlarında bitkisel kaynaklı antioksidanların reproduktif sistem üzerine birçok yönden iyileştirici etkileri vardır. Bu etkilerini daha çok oksidatif stresin zararlı etkileri ile mücadele ederek ortaya koyarlar. Oksidatif stresin üreme sistemindeki olumsuz etkileri; sperm ve oosit DNA'sının, testis, ovaryum ve endometriyumun fonksiyonlarının bozulması, bu nedenle de hayvanlarda doğurganlık oranını azalması şeklindedir. Bitkisel kaynaklı antioksidanların hücre membranı ve sitozolde bulunan enzimatik antioksidan konsantrasyonunu arttırdığı, serbest radikallerden kaynaklı oksidatif stresin hücreler üzrine zararlı etkilerini nötralize ettiği anlaşılmıştır. Böylece antioksidan maddelerin ideal sınırdaki kullanımının deney hayvanlarında fertilitte parametrelerini iyileştirdiği anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hanukoglu, I. (2006). Antioxidant protective mechanisms against reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondrial P450 systems in steroidogenic cells. *Drug metabolism reviews*, 38(1-2), 171-196.
2. Jeeva, J. S., Sunitha, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M. & Krishnan, R. (2015). Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 7(2), 331.
3. Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R. & De, B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), 91-100.
4. Sen, S. & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, 1083, 1-37.
5. Luximon-Ramma, A., Bahorun, T., Soobrattee, M. A. & Aruoma, O. I. (2002). Antioxidant activities of phenolic, proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of *Cassia fistula*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(18), 5042-5047.
6. Al Jothery, A. H., Vaanholt, L. M., Mody, N., Arnous, A., Lykkesfeldt, J., Bünger, L. & Speakman, J. R. (2016). Oxidative costs of reproduction in mouse strains selected for different levels of food intake and which differ in reproductive performance. *Scientific reports*, 6, 36353.
7. Hanafi, E. M., Raouf, A. A., Kassem, S. S., Abdel-Kader, M. M. & Elkadrawy, H. H. (2010). A novel herbal remedy to alleviate drawbacks of heat stress in rats with special references to some reproductive and molecular alterations. *Global J. Biotechnol. Biochem*, 5(3), 145-52.
8. Storey, K. B. (1996). Oxidative stress: animal adaptations in nature. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 29, 1715-1733.
9. Ornoy, A. (2007). Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reproductive toxicology*, 24(1), 31-41.
10. Miller, J. K., Brzezinska-Slebodzinska, E. & Madsen, F. C. (1993). Oxidative stress, antioxidants, and animal function. *Journal of dairy science*, 76(9), 2812-2823.
11. Puppel, K., Kapusta, A. & Kuczyńska, B. (2015). The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(11), 2179-2184.
12. Metcalfe, N. B. & Alonso-Alvarez, C. (2010). Oxidative stress as a life-history constraint: the role of reactive oxygen species in shaping phenotypes from conception to death. *Functional Ecology*, 24(5), 984-996.

13. Zhong, R. Z. & Zhou, D. W. (2013). Oxidative stress and role of natural plant derived antioxidants in animal reproduction. *Journal of Integrative Agriculture*, 12(10), 1826-1838.
14. Melov, S., Schneider, J. A., Day, B. J., Hinerfeld, D., Coskun, P., Mirra, S. S. ... & Wallace, D. C. (1998). A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nature genetics*, 18(2), 159.
15. Rizzo, A., Roscino, M. T., Binetti, F. & Sciorsci, R. L. (2012). Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(2), 344-352.
16. Agarwal, A., & Allamaneni, S. S. (2004). Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online*, 9(3), 338-347.
17. Stier, A., Reichert, S., Massemin, S., Bize, P. & Criscuolo, F. (2012). Constraint and cost of oxidative stress on reproduction: correlative evidence in laboratory mice and review of the literature. *Frontiers in zoology*, 9(1), 37.
18. Walczak–Jedrzejowska, R., Wolski, J. K. & Slowikowska–Hilczner, J. (2013). The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European journal of urology*, 66(1), 60.
19. Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A. & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology*, 10(1), 49.
20. Aitken, R. J. & Baker, M. A. (2004). Oxidative stress and male reproductive biology. *Reproduction, Fertility and development*, 16(5), 581-588.
21. Aitken, R. J. & Roman, S. D. (2008). Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 1(1), 15-24.
22. Agarwal, A., Makker, K. & Sharma, R. (2008). Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *American journal of reproductive immunology*, 59(1), 2-11.
23. Shrilatha, B. (2007). Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reproductive Toxicology*, 23(4), 578-587.
24. Demyda, S. & Genero, E. (2011). Developmental competence of in vivo and in vitro matured oocytes: a review. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 6(7), 155-165.
25. El Mouatassim, S., Guerin, P. & Menezo, Y. (1999). Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Molecular Human Reproduction*, 5(8), 720-725.

26. Agarwal, A., Gupta, S. & Sharma, R. K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive biology and endocrinology*, 3(1), 28.
27. Köroğlu, A., Hürkul, M. M. & Özbay, Ö. (2012). Antioxidant Capacity and Total Phenol Contents of *Bifora radians* Bieb. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3), 123.
28. Wang, X., Falcone, T., Attaran, M., Goldberg, J. M., Agarwal, A. & Sharma, R. K. (2002). Vitamin C and Vitamin E supplementation reduce oxidative stress–induced embryo toxicity and improve the blastocyst development rate. *Fertility and sterility*, 78(6), 1272-1277.
29. Güvenç, A., Akkol, E. K., Hürkul, M. M., Süntar, I. & Keleş, H. (2012). Wound healing and anti-inflammatory activities of the *Michauxia L'Hérit* (Campanulaceae) species native to Turkey. *Journal of ethnopharmacology*, 139(2), 401-408.
30. Küçükboyacı, N., Hürkul, M. M., Köroğlu, A. & Vural, M. A. (2014). Preliminary Study on the Antioxidant Activity of *Origanum haussknechtii* Boiss. *Turk J Pharm Sci* 11(3), 355-360.
31. Shahidi, F., Janitha, P. K. & Wanasundara, P. D. (1992). Phenolic antioxidants. *Critical reviews in food science & nutrition*, 32(1), 67-103.
32. Dai, J. & Mumper, R. J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*, 15(10), 7313-7352.
33. Köroğlu, A., Hürkul, M. M., Kendir, G. & Küçükboyacı, N. (2019). In vitro antioxidant capacities and phenolic contents of four *Erica L.*(Ericaceae) taxa native to Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 23(1), 93-100.
34. Khaki, A., Ouladsahebmadarek, E., Javadi, L., Farzadi, L., Fathiazad, F. & Nouri, M. (2011). Anti-oxidative effects of citro flavonoids on spermatogenesis in rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 721-725.
35. Halenár, M., Tvrdá, E., Baldovská, S., Ondruška, E., Massányi, P. & Kolesárová, A. (2017). In vitro Effects of *Viscum album* on the Functionality of Rabbit Spermatozoa. *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering*, 11(2), 108-112.
36. Ofem, O. E., Antai, A. B., Essien, N. M. & Oka, V. O. (2014). Enhancement of some sex hormones concentrations by consumption of leaves extract of *Viscum album* (mistletoe) in rats. *Asian Journal of Medical Sciences*, 5(3), 87-90.
37. Zhao, H. W., Li, Q. W., Ning, G. Z., Han, Z. S., Jiang, Z. L. & Duan, Y. F. (2009). *Rhodiola sacra* aqueous extract (RSAE) improves biochemical and sperm characteristics in cryopreserved boar semen. *Theriogenology*, 71(5), 849-857.

38. Malo, C., Gil, L., Cano, R., Martínez, F. & Galé, I. (2011). Antioxidant effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on boar epididymal spermatozoa during cryopreservation. *Theriogenology*, 75(9), 1735-1741.
39. Khaki, A., Fathiazad, F., Ahmadi-Ashtiani, H. R., Rastgar, H. & Rezazadeh, S. (2009). Effects of *Danae racemosa* on Spermatogenesis in Rat. *Journal of Medicinal Plants*, 3(31), 87-92.
40. Zangeneh, F. Z., Minaee, B., Amirzargar, A., Ahangarpour, A. & Mousavizadeh, K. (2010). Effects of chamomile extract on biochemical and clinical parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Journal of reproduction & infertility*, 11(3), 169.
41. Sengupta, P., Agarwal, A., Pogrebetskaya, M., Roychoudhury, S., Durairajanayagam, D. & Henkel, R. (2018). Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive biomedicine online*, 36(3), 311-326.
42. Dorostghoal, M., Seyyednejad, S. M., Khajehpour, L. & Jabari, A. (2013). Effects of *Fumaria parviflora* leaves extract on reproductive parameters in adult male rats. *Iranian journal of reproductive medicine*, 11(11), 891.
43. Khaki, A. (2015). Effect of *Cinnamomum zeylanicum* on Spermatogenesis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(2).
44. Haeri, S., Minaie, B., Amin, G., Nikfar, S., Khorasani, R., Esmaily, H. ... & Abdollahi, M. (2006). Effect of *Satureja khuzestanica* essential oil on male rat fertility. *Fitoterapia*, 77(7-8), 495-499.
45. Khazaei, M., Montaseri, A., Khazaei, M. R. & Khanahmadi, M. (2011). Study of *Foeniculum vulgare* effect on folliculogenesis in female mice. *International journal of fertility & sterility*, 5(3), 122.
46. Salah-Abbès, J. B., Abbès, S., Abdel-Wahhab, M. A. & Oueslati, R. (2009). *Raphanus sativus* extract protects against zearalenone induced reproductive toxicity, oxidative stress and mutagenic alterations in male Balb/c mice. *Toxicol*, 53(5), 525-533.



FARMAKOFOBİ: İLAÇ KORKUSU DURUMU VE DİĞER SAĞLIK KORKULARI ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

*PHARMACOPHOBIA: FEAR OF THE MEDICATION AND OTHER FEARS IN
HEALTHCARE*

Özge ÖZER^{1*}, Sevgi ŞAR¹

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı, 06100,
Tandoğan

ÖZ

Amaç: Her insan korku duymakla birlikte eğer bu korku sağlık ve tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar fobik anlamda ciddi duruma gelirse hayatı zorlaştırarak olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Bu derlemede ilaç kullanımına duyulan korku ile sağlık alanına karşı gelişen diğer korkular ele alınmıştır. Tehlikeli durumlara karşı insanı koruma görevi yapan korku, anlamlı bir uyarandır. Ancak korku, bu hastaların yaşamını güçleştirmekte bazen tedaviyi reddetmelerine dahi neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; farmakolojik ilaç tedavilerinden korkma anlamında kullanılan farmakofobi teriminin aydınlatılması ve sağlığa dair diğer korkulara değinilmesidir. Farmakofobi ve tedaviden korkma durumuyla ilişkili araştırmalar incelenerek bu derleme çalışması oluşturulmuştur. Bu sayede ilaca ve sağlık alanındaki bazı diğer korkuların neler olduğuna, olası nedenleri ve etkilerine değinilerek, açıklanmaya çalışılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: İlaçların olası advers reaksiyonları, medya ve internetteki olumsuz yayınlar, çevre-kültür etkileri gibi çeşitli nedenler sonucu korku durumu oluşabilmektedir. Akılcı ilaç kullanımının desteklenmesi, ilaç uyuncunun artırılması ve hastanın sağlıkla ilgili koşullarının iyileştirilmesi adına korkuyla mücadele önem taşımaktadır. Hastaya ilaç ve tedavi planlarıyla ilgili olarak kapsamlı bilgi ve danışmanlık verilmesi yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: fobi; ilaç; korku; sağlık tutumu

ABSTRACT

Objective: Every person fears but, if that fear gets more serious as a phobia and, affects judgements about health and treatment decisions, life could be harder and it could have negative outcomes. This study aims to review the fear of the using medication and other fears in the health area. Fear is what makes human protect

* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Özge Özer
e-mail: ozgeozer.ecz@gmail.com

him or herself, is a meaningful stimulant. But, fear could make these patients' lives difficult to live with and sometimes it could make them reject the treatment all together. In this article, it is aimed to demonstrate the term of pharmacophobia as having the fear of the pharmacological medicine usage and, other fears including health issues. In order to form this review study, researches that are related with pharmacophobia and fear of treatments had been investigated. By this way it is tried to explained the reasons and the impacts of the fear towards medication and other fears regarding the healthcare.

Result and Discussion: Possible adverse drug reactions, media and internet's negative posts, region and regional culture effects could cause the fear situations. In order to ensure rational drug use, enhance the drug compliance and improve the patient's medical condition, it is important to fight against the fear. Giving patients professional advice and consultancy about medical treatment plans are found helpful aspects.

Keywords: drug; fear; health attitude; phobia

GİRİŞ

Türk Dil Kurumu tarafından *korku*; “Kötülük gelme ihtimali, tehlike, muhatara”, *fobi*; “Belirli nesnelere veya durumlar karşısında duyulan olağan dışı korku, yığı” olarak tanımlanmıştır. Blackiston'un (1956) Tıp Sözlüğü'nde psikodinamik olarak fobi; bilinçaltındaki bir anlaşmazlığın, dışsal bir durum ya da nesneye karşı duyulan aşırı, takıntılı, devamlı ve gerçekçi olmayan korku olarak açıklanmıştır [1]. Schapira, Kerr ve Roth (1970) ise fobiyi; belli bir nesne ya da duruma yönelik olarak süreklilik arz eden ve uygunsuz korku olarak betimlemiştir [2]. Davranışsal açıdan daha net bir tanımla ise fobinin, Marks (1969) tarafından; özel bir çeşit korkunun durumun gerekliliğiyle orantısız olarak, açıklanamayan veya mantık çerçevesinde anlatılamayan, öz kontrolün dışında ve korkulan durumdan uzaklaşmayla sonuçlanan öğrenilmiş bir tepki olduğu açıklanmıştır [3].

Farmakofobi (pharmacophobia) kelimesinin kökeni *pharmacos*, Yunanca'da ilaç ve drog anlamına gelmekte olup; *phobos* korku anlamında kullanılmaktadır. *Farmakofobi*, ilaç kullanımından ve farmakolojik tedavilerden korkma anlamına gelmektedir. Farmakofobi veya diğer bir ifadeyle ilaç fobisi, hastaların sağlığını yakından etkileyen bir durumdur [4].

İlaç uyuncu ve doğru ilaç kullanımı; tedavinin tam ve zamanında gerçekleşmesi, hastalığın etkilerinin azaltılması, hastalığın nüks etmesinin önlenmesi ve ölüm sıklığının düşürülmesi açılarından önemlidir. Kültürel faktörler, ailesel ve bireysel inanç özellikleri, hastalık veya ilaç hakkındaki yaygın inanışlar gibi etkenler hastaların ilaç tedavisi yaklaşımlarını şekillendiren faktörlerdendir [5,6,7].

İlaç Korkusunun Nedenleri

İlaça duyulan korku, hastanın ilaç uyuncu ve ilaç kullanımına olan bağlılık özelliklerine etki etmektedir. Altta yatan sebepler tam olarak anlaşılammış olsa da bu korku durumunun ortaya çıkmasında farklı nedenler bulunabilmektedir. Aşırı doz veya hatalı ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkilere tanık olma gibi olaylar ilaç korkusunun gelişmesinde tetikleyici olabilmektedir. Ayrıca hastanın internetten öğrendiği bilgiye dayanarak korkular oluşturması, çevre-kültür etkisine binaen ilaç

kullanımından kaçınması, alerjik reaksiyon göstereceğine dair çekinceleri veya ilacın büyüklüğünden korkarak ilacı yutamayacağını düşünmesi gibi hasta kaynaklı ilaç korkuları da görülebilmektedir [4, 8].

İnternet ve medya kaynaklı korkular

Hastalar; doktor, eczacı ve ilaç prospektüsünün yanı sıra bilgi edinmek için interneti kullandığı için internet, ilaç korkusunu tetiklemede bir etken olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların sağlık çalışanlarından aldıkları bilgiye güvendikleri, internetten bilgi alanların ise sağlık personelinin alınan bilgi ile aynı olması durumunda güven duyabildikleri görülmüştür [9]. Arama motoruna ilacın ticari adı, etken maddesi, hastalığın teşhisini yazarak arama yapan hastaların karşılaştıkları bilgiler, tedaviye karşı güvensizlik ve korku oluşumunu başlatan bir etki yapabilmektedir. Bu durum, ailelerin çocukları hakkındaki ilaç tedavi kararlarına da tesir edebilmektedir. Bazı ebeveynler çocuklarının astım tedavisinde kullanılan kortizon içerikli ilaçlardan endişe duymaktadır. Zira internette kortizon kullanımı 'iki ucu keskin bıçak' gibi ifadelerle anlatılmaktadır. Çocukluk döneminde kortizon kullanımı büyüme hızının yavaşlaması, kemik yoğunluğunun azalması, böbrek üstü bezlerde baskılanma, katarakt ya da göz tansiyonu (glokom) gibi yan etkilere yol açabilse de; uygun dozlarda solunum yoluyla kortizon kullanımı, çocuklardaki astımı kontrol altına almak için hekimler tarafından önerilmektedir [10,11].

Dönemsel ilaç ve tedavi korkuları

Bazı durumlarda farmakofobi hayat boyu değil, belli dönemlerde görülen bir korku durumu olarak karşımıza çıkabilmektedir [7,12]. Kadınların hamilelik döneminde ilaç almaya karşı negatif tutum göstermesi bu duruma örnek olarak verilebilmektedir. Yine, epilepsi hastası anne adaylarının gestasyonel dönemde ilaç kullanımına karşı gösterdiği tepkiler de farmakofobi özelliklerini akla getirmektedir [13].

Çevre-kültür etkisi kaynaklı korkular

Hastaların ilaç almaktan kaçınma davranışının altında ilacın bağımlılık yapma potansiyeline duyulan endişenin olabileceği bildirilmektedir. Özellikle psikiyatri hastalarının ilaçlarında görülen bu durum yaygın hatalı inanışlar, çevre-kültür etkisi ve önyargılar sonucu oluşmaktadır [14]. Yapılan bir meta analiz çalışmasında psikiyatri hastalarının, psikiyatrik terapiyi farmakolojik ilaç tedavisine tercih ettikleri saptanmıştır [15].

Alerjik reaksiyon kaynaklı korkular

Bazı vakalarda farmakofobi, tek bir ilaç grubuna karşı korku duyma olarak kendini gösterebilmektedir. Örneğin, nedeni saptanamayan anafilaksi geçirmesi sonucu statin fobisi gelişen bir kolesterol hastası, tekrar anafilaksi geçirmekten korktuğu için ilaca devam etmek istemeyerek farklı gruptan bir ilaç tedavisi arayışına girebilmektedir. Anafilaksi geçirmekten korkan bu tip hastaların,

önceden kullandıkları diğer ilaç tedavilerine devam etmek istemediği görülmüştür. Geçmişinde anafilaktik şok olmayan hastaların bile anafilaktik şok yaşama korkusuyla ilaç tedavisine teredditle yaklaştıkları veya ilaç kullanmayı istemedikleri gözlenmiştir [16]. Bu durumlara ek olarak hastalarda farmakofobi, ilaç alerjisi yaşamaktan korkma şeklinde de görülebilmektedir. Bazı hastalara ilaç yerine plasebo verildikten sonra nefes darlığı, boğazda batma hissi ve yaygın vücut kaşıntısı gibi alerjik semptomların oluşabildiği bilinmektedir [17]. Panik atak bozukluğu yaşayan hastaların ise ilaç kullanımı sonucu kendilerinde alerjik reaksiyon gelişerek kalıcı bedensel hasarlar bırakabileceğine yönelik korkuları nedeniyle, ilaç prospektüslerindeki yan etkileri dikkatle okudukları gözlenmiştir. Yine, farklı firmalara ait aynı etken maddeye sahip ilaçları kullandığında her seferinde reaksiyon yaşadığı için kendini bütün ilaçlara alerjik zannederek ilaçlara karşı genel bir korku oluşturabilen kişiler de bulunmaktadır [10,11].

İlacın farmasötik formundan kaynaklı korkular

Farmakofobi, ilacın farmasötik formu ve büyüklüğüne bağlı olarak gelişebilmektedir. Özellikle ilaç tabletlerinin büyük olması nedeniyle yutmada güçlük yaşanması, hastaları tedirgin ederek boğazda kalma ve yutamama korkusu gelişmesine neden olabilmektedir. Antibiyotik veya ağrı kesici gibi büyük bir tablet alımını takiben hastaların yoğun su içtiği gözlenmektedir. Bu korkuyu yaşayan hastaların tablet, draje gibi katı formlar yerine suda eriyen efervesan tablet veya şurup gibi sıvı şekilde alınan ilaçları tercih etmeyi istedikleri bilinmektedir. Tedaviye düşük dozda başlayıp kademeli olarak doz artışına gidilmesi bu ilaç korkusuna karşı başvurulabilecek yöntemler arasındadır. Birçok hasta iğneden rahatsızlık duymasına karşın, tablet yerine iğne tedavisini de seçebilmektedir.

Yutarak ilaç kullanmak istememenin başka bir nedeni ise ilaca bağlı gelişen özofajit korkusu olabilmektedir. Özofajit; tablet ya da kapsül gibi ilaç formlarının özofageal yüzeye yapışarak özofagus yaralanmalarına neden olmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar; büyük tablet ve kapsül formundaki ilaçların özofagusta kalış süresi fazla olduğu için özofagus hasar oranı daha yüksek iken, sıvı formdaki ilaçların hasar yapma riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir [18,19,20].

Advers reaksiyon kaynaklı korkular

İlaç korkusunu oluşturan nedenler arasında belki de en ciddi kaynaklı olanı ilacın advers reaksiyon oluşturma riskinden doğan korkular olmaktadır [5]. Hastanın tedaviden yarardan çok zarar göreceğine dair olumsuz bakış açısı ve ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilecek advers etkilere yönelik korkuları farmakofobi durumunun zeminini oluşturabilmektedir [21]. *Advers reaksiyon*, bir ilaca karşı gelişen **zararlı ve amaçlanmayan** yanıt olarak tanımlanmaktadır [22]. Opioid ilaç kullanımına bağlı gelişen solunum depresyonu veya varfarin kullanımına bağlı gelişen kanama örneklerinde olduğu gibi

bazı advers reaksiyonlar ilacın dozaj miktarına bağlı olarak tahmin edilebilmektedir. Penisilin kullanımına bağlı hastada anafilaksi görülmesi ya da klozapine bağlı agranülositoz oluşma durumu ise öngörülemeyen ilaç etkilerindendir [23,24]. Günümüzdeki ileri ve yeni teknolojiler sayesinde yan etkiler çok aza indirilmiştir ve hasta odaklı tedavi düzenlemesi yapılabilmektedir [25]. Böylelikle yan etki olarak kilo almaktan çekinen bir hastaya iştah açmayan bir ilaç, karşıt durumda ise iştahı açan bir ilaç seçilebilmektedir. Bazı ailelerin ise gece altını ıslatma problemi yaşayan çocuklarında kullanılan ilaçlar için gelecekte infertilite korkusu ile tedaviden endişe duydukları bilinmektedir. Literatürde buna dair bir gösterge bulunmamakta olup, bu endişeler, inanışlar sonucu ilaca karşı gelişen korkudan kaynaklanmaktadır. Hastanın ilacın advers etkileri hakkında kapsamlı bilgilendirilmesi, ilaç korkusunun yenilmesi için başvurulabilecek yöntemler arasındadır [4,26].

İlaç korkusunun karşıtı

Farmakofobinin karşıtı bir durum olan *farmakofili* (pharmacophilia) ise normal dozundan veya gereğinden fazla dozda ilaç alma eğilimi olarak betimlenebilmektedir. Farmakofobik, ilaç almaya karşı olan negatif tutumu ifade ederken; farmakofilik büyük bir ilgi ile ilaç kullanımına yönelik pozitif tutumu ifade etmektedir. Yapılan bazı çalışmalar kadınlarda ve ileri yaştaki insanlarda farmakofili görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Farmakofobi ve farmakofiliye eğilim gösteren hastaların ilaç uyumları ve tedaviye bağlılıkları karşılaştırıldığı zaman farmakofobi hastalarının büyük farkla dezavantajlı durumda olduğu gözlenmiştir [27,28].

Sağlık Alanında Gelişen Korkular

Farmakofobi ilaca ve ilaç tedavisine duyulan korkuyu anlatmak üzere oluşmuş bir ifadedir. Ancak farmakolojik ilaç tedavisi korkularının yanı sıra, hastaların bazı tıbbi testleri yaptırmada korku duydukları gözlenmektedir. Son zamanların popüler tartışma konularından olan gebelik döneminde şeker yükleme testinin güvenilirliği hakkındaki medya ve uzman görüşleri, gebelerin bu teste karşı korku duymalarına neden olmuştur. Türkiye Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, testin güvenilirliği ve yapılması konusundaki önemi vurgulasa da bazı medyatik hekimlerin bu konudaki karşıt açıklamaları kamuoyunda teste karşı bir korku hali oluşturmuştur. Ankara'da yapılan retrospektif bir çalışmanın gösterdiği verilere göre söz konusu açıklamaların ardından bu testin yaptırılma sıklığında azalma görülmüştür [18,29].

Hastalarda farmakofobi ile ilişkilendirilebilecek ve tıp alanındaki tedavi ve tekniklere yönelik diğer korku ve fobi çeşitleri de bulunmaktadır. Hayat kurtarıcı müdahalelerden kaçınan yaralı, iğnesini yapamayan Multipl Skleroz veya diyabet hastası, ameliyat olamayan kanser hastası, doğum yapmaktan korktuğu için gebe kalmayan kadınlar gibi fobi vakaları hayatı ciddi biçimde etkilemektedir [30,31]. Medikal tedavi almaktan kaçınan bu kişiler için bazen diş hekimi koltuğuna oturma düşüncesi, bazense

sadece hastanenin içine girmek bile dayanılmaz olabilmektedir. Sağlık alanına karşı gelişen bu korkular, kişinin yalnızca sağlık durumunu değil; aynı zamanda yaşam şekli ve alışkanlıklarını da etkileyebilmektedir [32]. Bu kişilerin hemşirelik, hekimlik gibi meslekler dışında alanlarda çalışmaya özen gösterdikleri; hasta insanlarla iletişim kurmaktan kaçınarak, sağlıkla ilgili yapılan televizyon programlarını dahi izleyemedikleri belirtilmektedir [33,34].

Sağlık alanında gelişen bu fobi ve korkulardan başlıca olanlarını şu şekilde sıralamak mümkündür:

İğne Fobisi (Trypanophobia): İğnenin vücuda batması sonucu doğabilecek risklere yönelik oluşan; iğneye karşı duyulan fiziksel, duygusal ve davranışsal belirtilerle iğneye karşı ortaya çıkan korku durumudur. Aşı olma, kan aldırma ve diş çektirme operasyonunda iğne yapılması gibi işlemlerde bu kişiler zorluk yaşamaktadır. İğne fobisi olan gebe kadınların tıbbi yardımı reddedebildikleri gözlenmiştir [31,35].

Nosocomophobia: *Beyaz önlük sendromu* olarak da adlandırılabilir bu durum, hastaneye veya doktor muayenehanesine gitmeye karşı duyulan huzursuzlukla kendini göstermektedir. Hastaneye, hasta ziyaretine gitme gibi günlük olaylar bile bu kişiler için kolay değildir. Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Richard Nixon'ın (1913-1994) hastane fobisi olduğu ve "Eğer hastaneye gidersem, çok eminim ki canlı çıkamayacağım" dediği bilinmektedir [36,37].

Iatrophobia: Genel olarak doktorlardan korkma şeklinde ifade edilse de; diş hekimlerinden, hemşirelerden, laboratuvar teknisyenlerinden ve medikal alandaki diğer çalışanlardan uzak durma şeklinde de ortaya çıkabilmektedir [38].

Kan-Enjeksiyon-Yara Fobisi: Korkuyu kan, yara, enjeksiyon ya da invaziv tıbbi girişimler başlatmaktadır. Hastaların %75'i bu durumlarla karşılaştıklarında bayılmaktadır. Korku nedeniyle müdahaleden kaçınması, kişinin genel vücut sağlığının bozulması gibi sonuçlara yol açabilmektedir [39].

Hemophobia: Halk arasında *kan tutması* olarak bilinmekle birlikte, kandan korkma anlamına gelmektedir. Kan görünce rahatsız olan kişi; bulantı, baş dönmesi, çarpıntı ve bayılma gibi durumlar yaşayabilmektedir. Kan görmekten korkan insanların bir kısmı ayrıca kan verme, bedensel sakatlık, kaza görüntüsü, yaralı insan vücudu gibi durumlara tanık olmaya da dayanmamaktadır [40].

Dental Fobi: Diş tedavileri ile ilgili her türlü işleme karşı oluşan özgül fobi tipi olarak sınıflandırılmaktadır [33,34].

Algofobi (Ağrı Korkusu): Yineleyen ve çok şiddetli ağrılar yaşamak durumunda kalmış hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Bazı durumlarda ise cerrahi operasyon öncesinde yaşanan bu korku, operasyon sonrası büyük ağrılar yaşama kaygısı kaynaklı olarak kendini gösterebilmektedir [41].

Mysophobia: Mikroplara karşı duyulan korkuyu anlatmaktadır. Alternatif akımın mucidi Nicola Tesla'nın (1856-1943) obsesif-kompulsif mikrop fobisi olduğu bilinmektedir [42].

Hipokondriyak (Hypochondriasis): Hissedilen fiziksel semptomların teşhis koyulmamış hastalıklarından kaynaklandığını düşündüren korku hali olarak tanımlanmaktadır. Bu durumu yaşayan kişide ciddi bir kanıt görülmemesine karşın, hastalığın bulunduğu dair şiddetli kaygı duyulması söz konusudur. Bu hastalarda görülen hipokondrik fiziksel yakınmaların depresyon kaynaklı olabileceği de belirtilmektedir [43,44]. Ayrıca radyasyon korkusu, veneryal enfeksiyon ve günümüzde yüksek oranda görülen AIDS gibi hastalıklara yakalanmaya karşı hastalık korkuları da bulunmaktadır.

Emetofobi: Bulantı ve kusma fobisi olan bu kişiler, kusacak gibi görünen ve kusabileceğini düşündükleri insanlardan uzak durmaya özen göstermektedir. Bu fobiye sahip olanların çoğunlukla kötü bir kusma deneyimi yaşadığı veya böyle bir olaya tanık olduğu belirtilmektedir [45,46].

Klostrofobi: Kapalı alan korkusudur. Klostrofobik hastalar için BT taraması yaptırmak ve MR çekirmek gibi kapalılık gerektiren testler çok zorlu hale gelmekte, bazı hastalar bu testleri yaptırmayı kabul etmemektedir [44].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Eskiden bitkilerle yapılan tedavilerin yerini günümüzde teknolojik yöntemlerle üretilen yeni nesil ilaçlar almıştır. Farmakolojik ilaç tedavilerinden korkmaya, test yaptırmaktan kaçınmaya ve hatta doktor kontrolüne gitmeme durumlarına kadar farklı özellikte birçok sağlık korkusu bulunmaktadır. Çevresel inanışlar, ilaçlar hakkında medya ve internette edinilen hatalı bilgiler, kötü bir deneyime tanık olma ya da kötü bir deneyim yaşayacağından korkma gibi farklı nedenlere dayalı olarak korku durumu oluşabilmektedir [16]. Farmakofobi alanındaki çalışmalar çoğunlukla psikiyatrik hastalar ile gebelik

dönemindeki kadınların ilaç tedavisi üzerinde gerçekleştirilmiş olsa da, ilaç kullanımına karşı korku duyan ve günlük hayatında ilaç korkusu yaşayan birçok kişi bulunmaktadır [13,15].

Korku, medikal test ve ilaç tedavisi hakkındaki kararların alınmasında belirleyici bir faktör olabilmektedir. Yan etkiler konusunda çekinceleri bulunan ebeveynler, çocuklarının tedavi almasına şüphe ve tereddütle yaklaşmaktadırlar [10,11]. Gebelik dönemindeki kadınlar ve psikiyatri hastalarının ilaç tedavisi almaktan kaçınma eğilimi taşıdıkları belirtilmektedir. Bu durumun oluşmasında özellikle internet ve medyadan edinilen görüşler ile çevresel-kültürel yaklaşımların etkisi bulunmaktadır [29]. Dışsal bu faktörler, hasta ve yakınlarında olumsuz bakış açısıyla kaygı oluşturmakta ve ilaç korkusuna neden olmaktadır. Sağlık personelinin vereceği danışmanlık ve doğru bilgiler, bu endişelerin giderilmesinde ve tedavi planına uyum gösterilmesi açısından etkili bulunmaktadır.

İlaç kullanımında farkındalık oluşturmak, ilaç uyuncunu artırmak ve doğru ilaç kullanımına hastayı yönlendirerek hatalı yaklaşımlardan kaçınılması adına çalışmalar yapılması farmakofobi mücadelesinde önem taşımaktadır. Doğru bilgi ve danışmanlık, var olan korkuların giderilmesinde olduğu kadar, olası korkuların da engellenmesi adına da önem taşımaktadır. Alerji, anafilaktik şok ve ilaca bağlı diğer advers etkilerden korku duyan hastaların kapsamlı bilgilendirilmesi bu açıdan aydınlatıcı olmaktadır [16]. Hastaların tedaviye güven duyması ve hastalığın prognozu adına bilgilendirme çalışmaları fayda göstermektedir.

Hastaların ilaç ve tedaviye yaklaşımlarını şekillendirmede belirleyici olan korkular, yalnızca sağlık açısından değil; kişinin meslek seçimini ve sosyal çevre içerisindeki davranışlarını etkileyebilmektedir [32,47]. İlaç korkusu yaşayan bazı hastaların yaşam kalitesi ciddi biçimde etkilenmediği için hasta odaklı çözüm arayışlarına girilmektedir. Bu amaçla tedavide uygun dozajın ayarlanması veya ilaç değişikliğine gidilmesi gibi yollara başvurulmaktadır [13].

Sağlığa yaklaşım modellerinin oluşturulması ve klinikteki hastalara göre uygun tedavi planlarının oluşturulması için hasta profillerinin iyi tespit edilmesi önem taşımaktadır. Bu makale, farmakofobi terimi ve sağlıkla ilgili korkular hakkında genel bilgi vererek ilaç tedavisinde alınacak tutumlar adına gelecek araştırmaları teşvik etmek için yazılmıştır. Derleme çalışmamızda farmakofobi durumuna neden olabilen faktörlere ışık tutularak akılcı ilaç kullanımının desteklenmesi ve hastanın tedavisiyle ilgili doğru yönlendirilmesi amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hoerr, N.L., Osol, A. (1956). Blackistons' Gould Medical Dictionary, McGraw-Hill, London, p.440.
2. Schapira, K., Kerr, T.A., Roth, M. (1970). Phobias and affective illness. The British Journal of Psychiatry, 117, 25.

3. Marks, I.M. (1969). *Fears and phobias*, Heinemann, London, p.3.
4. Gazerani, P. (2017). Pharmacophobia and pharmacophilia in analgesic use. *Future Medicine*, 7(5), 341-344.
5. Cuevas, C., Leon J. (2017). Reviving research on medication attitudes for improving pharmacotherapy: focusing on adherence. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 86, 73-79.
6. Özçelikay, G. (2001). Akılcı ilaç kullanımı üzerinde pilot bir çalışma. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30, 9-18.
7. Wray, R., Jupka, K., Ross, W., Dotson, D., Whitworth, A., Jacobsen, H. (2007). How can you improve vaccination rates among older African Americans? *The Journal of Family Practice*, 56(11), 925-929.
8. Mitsikostas, D.D., Rapoport, A.M. (2015). New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Medicine*, 13-279.
9. Batman, D. (2018). Gebe kadınların gebelikleriyle ilgili araştırdığı konular ve bilgi kaynakları: nitel bir çalışma. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 63-69.
10. Dinç, M., Tanoğlu, A. (2015). Hasta ve yakınları için astım. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği*, İstanbul, p.26-27.
11. Öztürk, S. (2016). Allerji ve astımdan korunma ve kurtulma yolları, *Cinius Yayınları*, İstanbul, p.85-86.
12. Oktay, S. (2017). Gebelerin grip aşısı etkinliği hakkında bilgi düzeyleri ve görüşleri. *Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi*, Denizli, p.44-47.
13. Meyer, F.P., König, K., Walther, H. (1986). Need for blood level-oriented therapy with antiepileptic drugs in pregnancy. *Zentral blatt für Gynäkologie*, 108(8), 494-502.
14. Angermeyer, M.C., Matschinger, H. (2004). Public attitudes towards psychotropic drugs: have there been any changes in recent years pharmacopsychiatry? *Pharmacopsychiatry*, 37(4), 152-156.
15. McHugh, R.K., Whitton, S.W., Peckham, A.D., Welge, J.A., Otto, M.W. (2013). Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), 595-602.
16. Mastrovich, J., Patterson, R., Davison, R., Harris, K. (2001). Using test dose challenges to restore essential therapy in patients with idiopathic anaphylaxis and pharmacophobia: report of a patient with idiopathic anaphylaxis and statin phobia. *Allergy & Asthma Proceedings*, 22(5), 303-309.
17. Lipowski, Z.J. (1988). Somatization: the concept and its clinical application. *The American Journal of Psychiatry*, 145(11), 1358-1368.

18. Kasar, K., Kızılcı, S. (2017). Oral antidiyabetik ilaç kullanım hataları ve etkileyen faktörler. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 128-137.
19. Reiner, V., Giarratana, N., Monti, N.C., Breitenbach, A., Klaffenbach, P. (2010). Rapidfilm: an innovative pharmaceutical form designed to improve patient compliance. *International Journal of Pharmaceutics*, 393 (1-2), 55-60.
20. Şenel, E., Topal, F., Mansuroğlu, C., Karabulur, Y. (2016). Doksisisiklin tedavisinin neden olduğu özofajit. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 6(10), 122-124.
21. Cuevas, C., Motuca, M., Baptista, T., Leon, J. (2018). Skepticism and pharmacophobia toward medication may negatively impact adherence to psychiatric medications: a comparison among out patient samples recruited in Spain, Argentina, and Venezuela. *Patient Preference and Adherence*, 12, 301–310.
22. Farmakovijilans Derneği Web Sitesi <http://www.farmakovijilansdernegi.org>, Erişim tarihi: 01.02.2019.
23. Yağcıoğlu, E.A., Yoca, G., Karaca, Ö.R. (2014). Investigation of the role of allelic variants of multidrug resistance gene (MDR1) on clozapine related leukopenia/agranulocytosis. *Schizophrenia Research*, 153, 189–190.
24. Zonguldak Eczacı Odası, (2017). Advers İlaç Reaksiyonları Hakkında Genel Bilgiler, Rehber p.52.
25. Pathak, N., Shah, H.A., Vaidya, A. (2014). Clinical perspective of ayurceuticals challenges and opportunities for global health and wellness. *Clinical Aspects of Functional Foods and Nutraceuticals*, CRC Press, Boca Raton, p.18-23.
26. Nair, K., Dolovich, L., Cassels, A., McCormack J., Levine M., Gray J., Mann K., Burns S., (2002). What patients want to know about their medications: focus group study of patient and clinician perspectives. *Canadian Family Physician*, 48(1), 104-110.
27. Christudas, M.J., Gupta, B.S., Undela, K., Isaac, N.M., Ram, D., Ramesh, M. (2016). Assessment of impact of pharmacophilia and pharmacophobia on medication adherence in patients with psychiatric disorders: a cross-sectional study. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(6), 701–705.
28. Hong, S., Kang, Y.S., Yoon, J., Kang, U., Seong, G., Kim, C.Y. (2010). Drug attitude and adherence to anti-glaucoma medication. *Yonsei Medical Journal*, 51(2), 261-269.
29. Karasu, Y. (2018). Şeker yüklemesine ne oldu? Medyanın halk sağlığı üzerine etkisi. *Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi*, 51(1), 54-58.
30. Kılıç, C. (2006). Anksiyete bozuklukları: özgül fobiler. *Türk Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi*, 4, 147-182.
31. McAllister, N., Elshewi, M., Badr, L. (2012). Pregnancy outcomes in women with severe needle phobia. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 162(2), 149-152.

32. Aldemir, S., Dalbudak, E., Toğçu, M. (2014). Rüzgar fobisi (ancraofobi): vak'a sunumu. *Literatür Sempozyum Dergisi*, 1(4), 31-33.
33. Akarslan, Z., Erten, H. (2009). Diş hekimliği korkusu ve kaygısı. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 33(1), 62-68.
34. Gündüz, S. (2009). Dental fobisi olan hastalarda diğer anksiyete bozuklukları eştanısı. *Psikiyatri Uzmanlık Tezi*, İstanbul, p.33-44.
35. Andrews, G. (2011). 'I had to go to the hospital and it was freaking me out': Needle phobic encounter space. *Health & Place*, 17(4), 875-884.
36. Mikahilu, A. (2018). Healthcare system in developing countries, education and health, nosocomophobia. *Health Care: Current Reviews*, 6, 83.
37. Waxman, D. (1978). Hospital phobia: a rapid desensitization technique. *Postgraduate Medical Journal*, 54, 328-330.
38. Washington, H. (2016). Limning the semantic frontier of informed consent. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 44, 381-393.
39. Ak, S., Ak, H., Kılıç C. (2013). Çok boyutlu kan-yaralanma fobisi envanteri geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 25(1), 42-49.
40. Marks, I.M. (1988). Blood-injury phobia: a review. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1207-1213.
41. Ünver, S., Turan, F.N. (2018). Ağrı korkusu ölçeği-III'ün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Ağrı Dergisi*, 30(1), 18-27.
42. Ata, B. (2017). Nicola Tesla Müzesi ve Türk ziyaretçileri. *Milli Eğitim Dergisi*, 214, 23-36.
43. Kesebir, S., (2004). Depresyon ve somatizasyon, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1, 14-19.
44. Onur, E., Alkın, T., Monkul, S., Fidaner, H. (2004). Panik-agorafobi spektrumu kavramı. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 15(3), 215-223.
45. Görmez, V., Meral, Y., Örengül, A. (2017). Emetofobi (Özgül kusma fobisi): Anksiyete bozuklukları ile ilişkisi ve tedavisinde bilişsel davranışçı yaklaşım. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi* 6(1), 39-48.
46. Veale, D. (2009). Cognitive behaviour therapy for a specific phobia of vomiting. *The Cognitive Behaviour Therapist*, 2(4), 272-288.
47. Yeloğlu, C.H., Sezgin, H., Hocaoğlu, C. (2012). Rize'de ombrophobia: bir olgu sunumu. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji*, 2(1), 36-38.

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 ediliş 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) **Önbilgiler:** 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. Yayımı 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.
 - **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.
 - **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.
 - **Anahtar kelimeler:** En fazla 5 sözcükten oluşmalı ve özetlerin hemen altına ilgili dilde alfabetik ve *italik* olarak yazılmalıdır.
 - **Giriş:** Araştırmanın amacı ve konuyla ilgili çalışmaların yer aldığı bölüm olmalıdır.
 - **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.
 - **Sonuç ve Tartışma:** Bulguların verilerek değerlendirildiği bölümdür.
 - **Teşekkür:** Varsa araştırmayı destekleyen kuruluşa ve katkısı olan kişilere kaynaklardan önce yer alan bu bölümde kısaca teşekkür edilebilir.
 - **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 aralarında 1 satır boşluk bırakılarak 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. References should be written with 1 line space between each other and 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

Özgün Makaleler / Original Articles

Sayfa / Page

- Borys VARYNSKYI - PIPERIDINIUM 2-((5-(FURAN-2-YL)-4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOL)-3-YL) ACETATE FORCED DEGRADATION STUDY - PİPERİDİNYUM 2-((5-(FURAN-2-İL)-4-FENİL-4H-1,2,4-TRİAZOL)-3-İL) ASETATIN ZORLANMIŞ BOZUNMA ÇALIŞMASI 117
- Roman SHCHERBYNA, Yevgenia VASHCHYK - THE RESEARCH OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY UNDER TETRACYCLINE AND INFECTIOUS HEPATITIS - TETRASİKLİN VE İNFEKSİYÖZ HEPATİT ŞARTLARI ALTINDA 1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN KARACİĞER KORUYUCU AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI 135
- Serdal KURT, Mert PEKCAN, Rifat VURAL, Şükrü KÜPLÜLÜ - THE EFFECT OF PREPARTUM ANTIOXIDANT ADMINISTRATIONS ON BLOOD BHBA CONCENTRATION IN COWS - İNEKLERDE PREPARTUM ANTIOKSİDAN UYGULAMALARININ KAN BHBA KONSANTRASYONU ÜZERİNE ETKİSİ 147
- Emrah BİLGENER - TÜRKİYE'DE SOSYAL GÜVENLİK KURUMU PERSPEKTİFİNDEN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİ MALİYETİ - TREATMENT COST OF NEUROPATHIC PAIN FROM THE PERSPECTIVE OF SOCIAL SECURITY INSTITUTION IN TURKEY 154

Derlemeler / Reviews

- Serdal KURT, Seçkin SALAR - TAVŞANLARDA GEBELİK SONLANDIRMADA AGLEPRİSTON KULLANIMI - AGLEPRISTONE USE FOR TERMINATION OF PREGNANCY IN RABBITS 164
- Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN, Gökşen Dilşat DURBİLMEZ, Gökmen MEMİŞ - BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNDE ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER - EFFECTS OF PHYTOTERAPEUTICS ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA 173
- Serdal KURT - DENEY HAYVANLARINDA FERTİLİTE YÖNÜNDEN BİTKİSEL KAYNAKLI ANTIOKSİDANLARIN KULLANIMI - USES OF PLANT-DERIVED ANTIOXIDANTS IN TERMS OF FERTILITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS 197
- Özge ÖZER, Sevgi ŞAR - FARMAKOFOBİ: İLAÇ KORKUSU DURUMU VE DİĞER SAĞLIK KORKULARI ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA - PHARMACOPHOBIA: FEAR OF THE MEDICATION AND OTHER FEARS IN HEALTHCARE 209